
Neurodegenerative Krankheiten

Alexander Kurz

Einleitung

Neurodegenerative Krankheiten sind häufige Gesundheitsprobleme der zweiten Lebenshälfte. Es gibt Neurodegenerationen, die vorwiegend zu Bewegungsstörungen führen; dazu zählen die Huntington-Krankheit, die Amyotrophe Lateralsklerose, die Progressive supranukleäre Lähmung, die Corticobasale Degeneration und die Multi-System-Atrophie. Auf diese primär neurologischen Erkrankungen geht der vorliegende Beitrag nicht ein. Neurodegenerative Prozesse stellen aber auch die wichtigsten Ursachen von kognitiven Störungen einschließlich der Demenz dar, vor allem die Alzheimer-Krankheit und die Frontotemporalen lobären Degenerationen. Parkinson- und Lewy-Körper-Krankheit schließlich sind neurodegenerative Krankheiten, deren klinisches Erscheinungsbild durch die Kombination von Bewegungsstörungen und kognitiven Einschränkungen gekennzeichnet ist. Aus neurobiologischer Sicht sind die Neurodegenerationen durch die fehlerhafte Verarbeitung von normalen Proteinen gekennzeichnet. In der Folge nehmen sie eine abnorme Konfiguration an, verklumpen und bilden Ablagerungen innerhalb oder außerhalb von Nervenzellen. Diese Ablagerungen sind für die verschiedenen Formen der Neurodegeneration charakteristisch. Kleinere oder größere Aggregate dieser veränderten Proteine üben auf Nervenzellen und Nervenzellkontakte (Synapsen) toxische Effekte aus und leiten ihren Untergang ein. Aus bisher unbekanntem Gründen sind für

die einzelnen Proteinopathien unterschiedliche Nervenzellpopulationen besonders anfällig. Daraus ergeben sich charakteristische Lokalisationsmuster des Nervenzelluntergangs, die das klinische Erscheinungsbild bestimmen und für die Diagnostik wegweisend sind.

Neurobiologie und Klinik neurodegenerativer Krankheiten

Der häufigste neurodegenerative Prozess im Alter, die Alzheimer-Krankheit, ist durch pathologische Ablagerungen zweier verschiedener Proteine gekennzeichnet: β -Amyloid und Tau.¹ Das β -Amyloid wird durch die Enzyme β -Sekretase und γ -Sekretase aus einem Vorläufermolekül herausgeschnitten. Es bildet zunächst Oligomere, und anschließend entstehen dann unlösliche Fibrillen mit einer β -Faltblattstruktur. Diese lagern sich im Hirngewebe ab, teils in diffuser Form, teils in der kompakten Form der sog. Plaques. Tau ist ein Stützprotein mit der Aufgabe, die Mikrotubuli der Nervenzellen zu stabilisieren, die u. a. dem Transport von synthetisierten Neurotransmittern vom Zelleib zu den weit entfernten Kontaktstellen dienen. Tau wird durch ein Ungleichgewicht von Phosphat-zuführenden und Phosphat-entfernenden Enzymen übermäßig phosphoryliert. Dadurch verliert es seine Fähigkeit, sich an Mikrotubuli zu binden, und verklumpt zu paarweise verschlungenen Filamenten, aus denen die krankheitstypischen neurofibrillären Bündel bestehen. Die Amyloid-Ablagerungen finden sich fast überall in der Hirnrinde. Die neurofibrillären Bündel dagegen zeigen im Krankheitsverlauf einen charakteristischen Ausbreitungsweg, der im tiefen mittleren Schläfenlappen beginnt, sich allmählich auf die umgebenden Rindenanteile erstreckt und schließlich weite Bereiche des Schläfenlappens, des Scheitellappens und des Frontallappens in Mitleidenschaft zieht.

Klinisch ist die Alzheimer-Krankheit durch allmählich fortschreitende Einschränkungen von Gedächtnis, Denkvermögen, Orientierung und Sprache gekennzeichnet.

Bei den frontotemporalen Degenerationen kommt es ebenfalls zur Fehlverarbeitung von mehreren Proteinen.² Die wichtigsten davon sind TDP-43, dessen normale Funktion noch nicht genau bekannt ist, und Tau. Tau bildet bei den Stirnhirnprozessen keine neurofibrillären Bündel, sondern andere Formen der Ablagerung innerhalb von Nervenzellen, u. a. die rundlichen Pick-Körper. Je nach der Lokalisation des Zelluntergangs kommen unterschiedliche klinische Bilder zustande. Die Frontotemporale Demenz entsteht bei einem bilateralen Befall des Stirnlappens und des vorderen Anteils des Schläfenlappens. Führende Symptome sind Veränderungen der Persönlichkeit und des Sozialverhaltens wie mangelnde Rücksichtnahme, Taktlosigkeit, Missachtung von Umgangsformen, Gleichgültigkeit gegenüber anderen, Gemütsarmut, Antriebslosigkeit, Versiegen des Kommunikationsbedürfnisses und frühzeitiger Verlust der Krankheitseinsicht. Gedächtnisstörungen zählen nicht zu den Frühsymptomen. Wenn der Schläfenlappen in der sprachdominanten Hemisphäre isoliert betroffen ist, kommt es zum Bild der nicht-flüssigen progredienten Aphasie. Die Patienten zeigen ausgeprägte Wortfindungsstörungen, sprechen mit großer Anstrengung, oft mit Fehlern in der Grammatik oder Aussprache. Gedächtnis, Denkvermögen, Orientierung und Funktionsfähigkeit im Alltag bleiben jedoch lange erhalten. Eine bilaterale Schädigung des Schläfenlappens ruft die Semantische Demenz hervor. Ihr Hauptmerkmal ist der Verlust des Wissens um die Bedeutung von Wörtern, später auch von an sich vertrauten Gesichtern. Der sprachliche Ausdruck ist bei vermindertem Wortschatz flüssig und grammatikalisch korrekt.

Die Parkinson- und Lewy-Körper-Krankheit bilden aus heutiger Sicht ein Spektrum von neurobiologisch nahe ver-

wandten oder sogar identischen, klinisch geringfügig unterschiedlichen Neurodegenerationen.³ Betroffen ist das Protein α -Synuklein, das innerhalb von Nervenzellen zu den charakteristischen Lewy-Körpern aggregiert. Die Lewy-Körper und der durch sie hervorgerufene Nervenzelluntergang ereignet sich nicht nur in weiten Teilen der Hirnrinde, sondern auch in bestimmten Abschnitten des Hirnstamms, vor allem in der Substantia nigra und im Locus caeruleus. Das erklärt die typischen Bewegungsstörungen des Zitterns, der Steifheit von Gliedmaßen und der instabilen Körperhaltung. Bei beiden Krankheitsbildern bestehen Störungen der Aufmerksamkeit, des Denkvermögens und der optisch-räumlichen Informationsverarbeitung. Im Vergleich dazu sind die Gedächtnisfunktionen gut erhalten. Besonderheiten der Lewy-Körper-Krankheit sind auffällige Schwankungen der geistigen Leistungsfähigkeit, ausgeprägte optische Sinnestäuschungen, häufige Stürze, abnorme Bewegungen während des Schlafes und Überempfindlichkeit auf die Behandlung mit Neuroleptika.

Innovationen für die Diagnostik

Aufgrund der frühzeitigen Schädigung von Strukturen des mittleren Schläfenlappens ist eine Störung des episodischen Gedächtnisses das führende Symptom der Alzheimer-Krankheit. Sie lässt sich durch alters-, geschlechts- und ausbildungsnormierte Tests mit hoher Sensitivität identifizieren.⁴ Bei Patienten mit unterdurchschnittlicher Gedächtnisleistung kann der neurodegenerative Prozess der Alzheimer-Krankheit mit biochemischen und bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden. Zu den biochemischen Methoden der Früherkennung zählt die Messung von β -Amyloid und Tau in der Hirnrückenmarksflüssigkeit. Eine erniedrigte Konzentration von β -Amyloid bei gleichzeitiger Erhöhung

von Tau spricht mit hoher Sicherheit für diese Diagnose.⁵ Das sensitivste bildgebende Verfahren zum Nachweis der Alzheimer-Krankheit in einem klinischen Stadium vor der Demenz ist die Bestimmung des Glukosestoffwechsels mithilfe der Positronen-Emissions-Tomografie.⁶ Das regionale Muster der Stoffwechselaktivität bildet die Verteilung des neurodegenerativen Prozesses ab. Metabolische Defizite im Schläfenlappen und Scheitellappen sowie im rückwärtigen Anteil des Cingulum sind für die Alzheimer-Krankheit kennzeichnend. Die Positronen-Emissions-Tomografie erlaubt es auch, die Ablagerungen von β -Amyloid *in vivo* darzustellen.⁷ Der Beitrag dieser neuen Bildgebungstechnik zur Früherkennung und Differenzialdiagnose von neurodegenerativen Krankheiten ist allerdings noch nicht hinreichend bestätigt.

Innovationen für die pharmakologische Therapie

Zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit werden gegenwärtig Medikamente eingesetzt, die Defizite und Imbalancen in zwei Neurotransmittersystemen ausgleichen. Aufgrund eines Zellverlustes im basalen Vorderhirn steht der Überträgerstoff Acetylcholin nicht im erforderlichen Umfang für die Aktivierung der Hirnrinde zur Verfügung. Dieser Mangel wird durch Hemmstoffe der Cholinesterasen (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) teilweise ausgeglichen. Durch den Zerfall von Zellen in der Hirnrinde wird der für Lernvorgänge wichtige Neurotransmitter Glutamat unkontrolliert freigesetzt, sodass die physiologischen Signale sozusagen in einem erhöhten Grundrauschen untergehen. Memantin, ein Antagonist des Glutamat-Rezeptors, blockiert die Störsignale und schützt die Zelle vor glutamaterger Überstimulierung. Beide pharmakologischen Strategien setzen an Folgeerscheinungen des Nervenzellunter-

gangs an; auf den degenerativen Prozess selbst nehmen sie keinen Einfluss. Aus diesem Grund ist die Wirkung der gegenwärtigen Antidementiva im Hinblick auf Intensität und Dauer begrenzt.⁸ Sie führen zu einem vorübergehenden Aufschub im Fortschreiten der Symptome.

Gegenwärtig befinden sich zahlreiche Medikamente in der Entwicklung, die den Nervenzelluntergang verlangsamten oder sogar aufhalten sollen. Um dieses therapeutische Ziel zu erreichen, werden verschiedene Wege beschritten.⁹ Hemmstoffe der β - und γ -Sekretase sollen die Herauslösung des schädlichen β -Amyloid-Fragments aus dem Vorläufermolekül unterbinden. Von Aggregations-Hemmern wird erhofft, dass sie die Zusammenlagerung von β -Amyloid zu unlöslichen Fibrillen und die Verklumpung von Tau zu Neurofibrillenbündeln verhindern. Aktive und passive Immunisierungsstrategien werden eingesetzt, um Mikrogliazellen gegen abgelagertes β -Amyloid zu mobilisieren und die Ablagerungen auf diese Weise abzuräumen. Substanzen zum Schutz von Mitochondrien vor den toxischen Effekten von β -Amyloid sollen die Energieproduktion in Nervenzellen länger aufrechterhalten und dadurch die Widerstandsfähigkeit der Zellen erhöhen.¹⁰ Die Wirksamkeit dieser neuen Behandlungsmöglichkeiten wird gegenwärtig bei Patienten mit leichtgradiger bis mittelschwerer Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit untersucht. Wünschenswert ist jedoch, dass diese Strategien künftig bei Patienten im Prodromalstadium eingesetzt werden, um das Eintreten von Demenz und Pflegebedürftigkeit hinauszuzögern.

Innovationen für die nicht-pharmakologische Therapie

Die nicht-pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten für Menschen mit eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit wurden lange Zeit von der Forschung vernachlässigt.

sigt. Erst in den letzten Jahren sind klinische Studien von ausreichender Qualität durchgeführt worden, die eine Aussage über die Wirksamkeit dieser Verfahren zulassen. Diese Untersuchungen ergeben Hinweise dafür, dass sich die kognitiven Fähigkeiten von Demenzkranken, ihre Alltagskompetenz und ihr Wohlbefinden mit nicht-pharmakologischen Therapieformen verbessern und aufrechterhalten lassen.¹¹ Allein eine regelmäßige Anregung durch Lektüreangebote, Lesungen, Bilder, Filme, Gespräche oder angenehme Tätigkeiten (kognitive Stimulation, Aktivitätsaufbau) steigert die Gedächtnisleistung. Realitätsorientierung (wiederholte Hinweise zur Zeit, zur Umgebung und zu den anwesenden Personen) stützt die geistigen Fähigkeiten und hilft den Patienten, im Alltag zurechtzukommen. Übungen zur Lösung von Alltagsproblemen (Ergotherapie) nutzen und verbessern die praktischen Fähigkeiten von Demenzkranken.¹² Körperliche Fitnessprogramme, welche die Patienten nicht überfordern, haben günstige Wirkungen auf Beweglichkeit und Gleichgewichtssinn, stärken aber auch Alltagsfähigkeiten und Eigenständigkeit.¹³ Patienten mit leichtgradigen kognitiven Einschränkungen können lernen, Gedächtnistechniken anzuwenden, Gedächtnishilfen zu gebrauchen und durch die Einführung von festen Routinen die Gedächtnisanforderungen im Alltag zu vermindern (kognitive Rehabilitation). Dadurch verbessern sich sowohl die Merkfähigkeit als auch die Bewältigung von alltäglichen Aufgaben.¹⁴ Alle nicht-medikamentösen Behandlungsverfahren tragen zur Verbesserung der Stimmung und der subjektiven Lebensqualität bei. Die Dauer ihrer Wirkungen ist allerdings bisher nicht genau bekannt.

Innovationen für die Prävention

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass ältere Menschen, die geistig und sozial rege sind, sich fett- und cholesterinarm ernähren und einer regelmäßigen körperlichen Aktivität nachgehen, seltener an einer Demenz erkranken als Personen, die einen weniger aktiven und gesunden Lebensstil pflegen.¹⁵ Aus diesen Assoziationen können aber keine Schlüsse auf eine kausale Wirkung der genannten Faktoren gezogen werden. Um präventive Effekte nachzuweisen, müssen prospektive, randomisierte Studien von ausreichend langer Dauer durchgeführt werden. Als aussichtsreichste Interventionen gelten gegenwärtig körperliche und mentale Aktivität.¹⁶ Zu den neurobiologischen Mechanismen der Prävention ist aus Tierversuchen bekannt, dass Aktivität die synaptischen Analoga des Lernens begünstigt, die Länge und Komplexität von Dendriten fördert, synaptische Funktionen stärkt, zur vermehrten Ausschüttung von Nervenwachstumsfaktoren führt und die Neuroneogenese im Hippokampus anregt.¹⁷ Zur Vorbeugung gegen Gefäßkrankheiten und Durchblutungsstörungen des Gehirns ist darüber hinaus die Behandlung von Diabetes, Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen, Fettstoffwechselstörungen, Übergewicht und Rauchen wichtig.

Literatur

Acevedo, A. / Loewenstein, D. A.: Nonpharmacological cognitive interventions in aging and dementia. In: *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 20 (2007), 239–249.

Blennow, K. / Zetterberg, H.: Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. In: *Journal of Alzheimer's Disease* 18 (2009), 413–417.

Buschert, V. C. / Teipel, S. J. / Hampel, H. / Bürger, K.: Current status of cognition-based interventions in Alzheimer's disease. In: *Nervenarzt* 80 (2009), 273–287.

Doody, R. S. / Gavrilova, S. I. / Sano, M. / Thomas, R. G. / Aisen,

- P. S. / Bachurin, S. O. / Seely, L. / Hung, D.*: Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. In: *Lancet* 372 (2008), 207–215.
- Farlow, M. R. / Pejovic, M. L. M. V.*: Treatment options in Alzheimer's disease: Maximizing benefit, managing expectations. In: *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 25 (2008), 408–422.
- Fratiglioni, L. / Qiu, C.*: Prevention of common neurodegenerative disorders in the elderly. In: *Experimental Gerontology* 44 (2009), 46–50.
- Graff, M. J. L. / Vernooij-Dassen, M. J. M. / Thijssen, M. / Dekker, J. / Hoefnagels, W. H. L. / Olde-Rikkert, M. G. M.*: Effects of community occupational therapy on quality of life, mood, and health status in dementia patients and their caregivers: A randomized controlled trial. In: *Journal of Gerontology* 62A (2007), 1002–1009.
- Jagust, W.*: Mapping brain beta-amyloid. In: *Current Opinion in Neurology* 22 (2009), 356–361.
- Kövári, E. / Horváth, J. / Bouras, C.*: Neuropathology of Lewy body disorders. In: *Brain Research Bulletin* 80 (2009), 203–210.
- Middleton, L. E. / Yaffe, K.*: Promising strategies for the prevention of dementia. In: *Archives of Neurology* 66 (2009), 1210–1215.
- Minati, L. / Edgington, T. / Bruzzone, M. G. / Giaccone, G.*: Current concepts in Alzheimer's disease: A multidisciplinary review. In: *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 24 (2009), 95–121.
- Mosconi, L.*: Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. In: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 32 (2005), 486–510.
- Pickering-Brown, S.*: Recent progress in frontotemporal lobar degeneration. In: *Neuropathology and Applied Neurobiology* 36 (2010), 4–16.
- Santana-Sosa, E. / Berriopedro, M. I. / López-Mojares, L. M. / Pérez, M. / Lucia, A.*: Exercise training is beneficial for Alzheimer's patients. In: *International Journal of Sports Medicine* 29 (2008), 1–6.

- Sapra, M. / Kim, K. Y.: Anti-amyloid treatments in Alzheimer's disease. In: *Recent Patents on CNS Drug Discovery* 4 (2009), 143–148.
- Sarazin, M. / Berr, C. / de Rotrou, J. / Fabrigoule, C. / Pasquier, F. / Legrain, S. / Michel, B. / Puel, M. / Volteau, M. / Touchon, J. / Verny, J. / Dubois, B.: Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD. In: *Neurology* 69 (2007), 1859–1867.
- van Praag, H.: Exercise and the brain: Something to chew on. In: *Trends in Neurosciences* 32 (2009), 283–290.

Anmerkungen

- ¹ Minati et al. 2009.
- ² Pickering-Brown 2009.
- ³ Kövari et al. 2009.
- ⁴ Sarazin et al. 2007.
- ⁵ Blennow / Zetterberg 2009.
- ⁶ Mosconi 2005.
- ⁷ Jagust 2009.
- ⁸ Farlow / Pejovic 2008.
- ⁹ Sapra / Kim 2009.
- ¹⁰ Doody et al. 2008.
- ¹¹ Buschert et al. 2009.
- ¹² Graff et al. 2007.
- ¹³ Santana-Sosa et al. 2008.
- ¹⁴ Acevedo / Loewenstein 2007.
- ¹⁵ Fratiglioni / Qiu 2009.
- ¹⁶ Middleton / Yaffe 2009.
- ¹⁷ van Praag 2009.