Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) - Eine aktuelle Übersicht

Jellinger KA

Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie

2005; 6 (1), 9-18

Homepage:

www.kup.at/ JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

e-Abo kostenlos

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) – Eine aktuelle Übersicht

K. A. Jellinger

Neurodegenerative Erkrankungen, die, mit Ausnahme seltener, genetisch bedingter Formen, vorwiegend im vorgerückten Lebensalter auftreten, zeigen langsam fortschreitenden Verlauf und komplexe klinische und morphologische Phänotypen, bedingt durch progredienten Funktionsverlust und Ausfall spezifischer sensibler Neuronenpopulationen im Zentralnervensystem. Da ihnen meist Störungen von Proteinverarbeitung und -abbau mit Aggregation fehlgefalteter Proteinpartikel in Nervenzellen und Glia zugrunde liegen, werden sie heute als „Proteinopathien" aufgefaßt und nach den wesentlichen biochemischen Mechanismen klassifiziert – Tauopathien, Synucleinopathien, Polyamin- und Prionerkrankungen. Andere Formen werden mangels Kenntnis ursächlicher molekularbiologischer Vorgänge weiterhin nach den betroffenen Neuronensystemen, etwa Motoneuronenerkrankungen, benannt. Die häufigsten Formen sind degenerative Demenzen, vorwiegend die Alzheimer-Krankheit, sowie die Parkinson-Krankheit als häufigste Bewegungsstörung im höheren Lebensalter. Epidemiologie, Risikofaktoren, Klinik, Neuropathologie, Pathophysiologie, Pathogenese und Therapiemöglichkeiten werden kurz zusammengefaßt. Schwerpunkte von Klinik und Neurowissenschaften liegen in einer Verbesserung von Früherkennung, Risikoabschätzung sowie besserem Einblick in die Ätiologie und Pathogenese dieser mit dem Altersanstieg der Bevölkerung rasch zunehmenden Erkrankungen als Voraussetzungen für effizientere Prävention und Optimimierung des Managements. Auf Möglichkeiten der Therapie wird nicht eingegangen.

Schlüsselwörter: *Neurodegenerative Erkrankungen, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Syndrom, Pathogenese, Epidemiologie, Klinik, Diagnostik*

Neurodegenerative Diseases. *Neurodegenerative disorders which, except for rare genetic forms, predominantly occur in advanced age, show slowly progressive course and complex clinical and morphological phenotypes. They are caused by progressive dysfunction and loss of specific sensible neuronal populations in the central nervous system. Since most of them are induced by disorders of metabolism and degradation of proteins with aggregation of misfolded proteins in neurons and glia, they are currently referred to as "proteinopathies" and classified according to the essential biochemical mechanisms – tauopathies, synucleinopathies, polyamine- and prion diseases. Other forms with hitherto unknown molecular biological background are still named according to the involved major neuronal systems, e.g. motoneuron diseases. The most frequent forms are degenerative dementias, in particular Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, the most frequent movement disorder in advanced age. The epidemiology, risk factors, clinical course, neuropathology, pathophysiology, pathogenesis, and therapeutic possibilities are summarized. The main problems of clinical and basic neurosciences include better early diagnosis, recognition of risks and better insights into the etiology and pathogenesis of these diseases, the prevalence of which dramatically increases with rising age of the population, as the bases for effective prevention and optimization of their management. Therapeutic problems are not discussed.* ***J Neurol Neurochir Psychiatr 2005; 6 (1): 9–18.***

Key words: *Neurodegenerative diseases, Alzheimer disease, Parkinson disease, pathogenesis, epidemiology, clinic, diagnosis*

Neurodegenerative Erkrankungen sind sporadische, seltener erblich auftretende Prozesse, vorwiegend des Zentralnervensystems (ZNS) bisher ungeklärter Ursache, die ein oder mehrere Neuronensysteme oder das gesamte ZNS betreffen. Sie gehen mit langsam fortschreitendem Funktionsverlust und Ausfall spezifischer Neuronenpopulationen und ihrer Verbindungen einher. Damit häufig verbunden sind durch Störungen des intrazellulären Ubiquitin-Proteasomensystems bedingte Veränderungen der Zytoskelettproteine mit Ablagerung unlöslicher Eiweißbruchstücke oder Einschlußkörper in Zellzytoplasma oder Zellkern, wie Amyloidablagerungen, Neurofibrillendegeneration, Lewy-Körper u. a. Die Erkrankungen zeigen einen progressiven Verlauf mit charakteristischen klinischen, morphologischen und biochemischen Veränderungen.

Da sie vornehmlich, aber nicht ausschließlich, im fortgeschrittenen Alter auftreten, führen steigende Lebenserwartung und Zunahme des Anteils älterer Menschen zu einem drastischen Anstieg dieser oft mit schweren neurologischen Ausfällen und Demenz einhergehenden Leiden.

Im EU-Raum wird bis 2030 eine Zunahme der 60–80jährigen um 50 %, der über 80jährigen um 200 % erwartet. Voraussichtlich ein Drittel der Bevölkerung wird über 65 Jahre und ein Viertel über 80 Jahre alt sein und trägt daher erhöhtes Risiko für neurodegenerative Krankheiten und Demenzen. Die Alzheimer-Krankheit (AK) und Parkinson-Krankheit (PK) als häufigste dieser Leiden zeigen weltweit eine erschreckende Zunahme.

Typisch ist ein schleichender Beginn, meist zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr und langsame Krankheitsprogredienz bis zu schwerster Behinderung und Pflegebedürftigkeit. Der Tod erfolgt meist durch Sekundärkomplikationen (Pneumonie, Harnwegs- und andere Infekte, Lungenembolie u. a.), kardiovaskuläre Prozesse oder Ausfall lebenswichtiger zerebraler Funktionen.

Angesichts der sich rasch verändernden Alterszusammensetzung der Bevölkerung und steigenden Gesundheitskosten ist diese Krankheitsgruppe ein aktuelles sozialmedizinisches wie gesundheitspolitisches Problem höchster Priorität. Abklärung ihrer Ursachen und Risken als Grundlagen für Frühdiagnose, Risikoverhütung bzw. Vorsorge und effizientes Management sind Kernpunkte der modernen Grundlagenforschung und klinischen Neurowissenschaften.

1. Klassifikation

Neurodegenerative Erkrankungen wurden traditionell nach klinisch-pathologischen Kriterien gegliedert, d. h. nach den schwerpunktmäßig betroffenen Neuronensystemen und ihren klinischen Phänotypen, wobei häufig Kombinationen und Überlappungen auftreten. Man unterscheidet:

1. Physiologische und pathologische Alternsprozesse des Gehirns – senile und präsenile Demenzen, je nach Erkrankungsalter, Schweregrad und Verlauf der Hirnschäden.
2. Neurodegenerative Prozesse (Systematrophien) mit Vorzugsbefall der Stammganglien: Parkinson-Syndrom,

Vom Institut für Klinische Neurobiologie, Wien
Korrespondenzadresse: Univ-Prof. Dr. med. Kurt A. Jellinger, Institut für Klinische Neurobiologie, Kenyongasse 18, A-1070 Wien; E-Mail: kurt.jellinger@univie.ac.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Chorea Huntington; der Motoneuronen: Amyotrophe Lateralsklerose; der Kleinhirn-, Hirnstamm- und Rückenmarkssysteme: spinozerebellare Ataxien.

3. Prion-Erkrankungen (übertragbare spongiforme Enzephalopathien): Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

Nach modernen Erkenntnissen werden diese Erkrankungen nach den molekularbiologischen Prinzipien, etwa den betroffenen Proteinformen/Aggregaten, gegliedert (Tab. 1). Da eine Fehlfaltung von Zellproteinen den molekularen Grundmechanismus der meisten dieser Erkrankungen darstellt, werden sie als „Proteinopathien" zusammengefaßt.

Daneben unterscheidet man erbliche Erkrankungen, sog. Heredodegenerationen, für welche die moderne Neurogenetik das verantwortliche Gen identifiziert hat, etwa Chorea Huntington, familiäre Alzheimer- und Parkinsonformen, spinozerebellare Ataxien (Tab. 1) von sog. sporadischen Erkrankungen, für die bisher keine hereditären Grundlagen erhoben wurden.

2. Spezielle Erkrankungen

2.1. Alzheimer-Demenz („Sekundäre Tauopathie" mit Amyloidablagerungen)

Als Demenz (Deutsch: Verstandesverlust) bezeichnet man erworbene Störungen mehrerer kognitiver Funktionen mit Abnahme von Gedächtnis, Denkvermögen oder anderen höheren Hirnleistungen (Sprache, Urteilskraft, Orientierung, Affektkontrolle, Persönlichkeit) bei bewußtseinsklaren Personen, die zur Beeinträchtigung sozialer, beruflicher und anderer Alltagsaktivitäten führen. Häufigste Ursache ist die AK, deren Anteil 50–70 % beträgt, gefolgt von der erst seit wenigen Jahren bekannten Demenz mit Lewy-Körpern, einer Kombination von Parkinson mit geistigem Abbau, vaskulären Demenzen bedingt durch Hirndurchblutungsstörungen,

Tabelle 1: Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen nach molekularbiologischen Merkmalen

Erkrankung	Gen	Chromosom	Morphologie	Klinik
Tauopathien mit u. ohne Amyloidablagerung				
Alzheimer Krankheit			Amyloidablagerungen	Merkfähigkeitsstörungen
– sporadisch	ApoE ε4	19	(Plaques, Angiopathie)	Ausfälle höherer Hirnleistungen
– familiär	APP, PS1, PS2	21, 14, 1	Tau-Pathologie (Fibrillendegeneration) Synapsen-, Neuronenverlust, Hirnatrophie	Progressive Demenz
Frontotemporale Demenz + Parkinsonismus (FTDP-17)	Tau	17q Mutationen (Exon 10)	Frontotemporale Hirnatrophie Nigradegeneration, Taupathologie in Neuronen u. Astroglia	Demenz, Aphasie, Parkinsonismus
Pick-Krankheit	Tau	Mutationen	Frontotemporalatrophie (lobär)	Frontale Demenz
Progressive supranukleare Parese	Tau	(Exon 10)	Pick-Kugeln, Pick-Zellen	
Kortikobasale Degeneration	Tau (Exon 10)	Polymorphismus H1/H1 Genotyp	Multisystemdegeneration mit subkortikaler Tau-Pathologie	Parkinson-Syndrom, Blickparese, Demenz, Apraxie
Synucleinopathien				
M. Parkinson – iuvenil, familiär, sporadisch	α-Synuclein Parkin1, Uchl 1	1, 2, 4, 6, 12	Degeneration striato-nigrales u. andere Systeme, subkortikale Lewy-Körper	Rigor, Akinese, Tremor, Haltungstörungen
Demenz mit Lewy-Körpern (Lewy Körper-Variante der Alzheimer-Krankheit)	α-Synuclein ApoE ε4		kortikale u. subkortikale Lewy-Körper Nigradegeneration Alzheimer-Pathologie	Progressive Demenz Parkinsonismus
Multisystematrophie	α-Synuclein	?	Degeneration Striatum, Nigra α-Synuclein + Gliaeinschlußkörper; Kleinhirn-Brücken-Oliven-Atrophie (Olivo-ponto-cerebellare Ataxie)	Parkinsonismus (MSA-P) Kleinhirnataxie (MSA-C) Inkontinenz, autonome Störungen
Polyglutamin-Erkrankungen				
Chorea Huntington	Huntingtin CAG-Repeats	4	Atrophie u. Degeneration Striatum Neuronale Zelleinschlüsse	Choreiforme Hyperkineasen Demenz
Spinozerebellare Ataxien – hereditär	Ataxin SCA 1-19 CAG-Repeats	6, 8, 11, 12, 14, 19	Degeneration der Kleinhirnrinde u. Rückenmarkshinterstränge	Dysarthrie, Ataxie, Kleinhirnsymptome
Friedreich-Ataxie	Frataxin	9	Kleinhirndegeneration, Hinterstrangdegeneration, Spinale Wurzelentmarkung	Dysarthrie, Paraparese, Myokardiopathie
Motorische Systemdegeneration				
Amyotrophe Lateralsklerose – familiär, sporadisch	SOD 1 ALS 1-X	2, 9, 15, 18, 21	Degeneration zentraler u. peripherer Motoneuronen (Vorderhornzellen, Vorderwurzeln, Bulbärkerne) Ubiquitin + Zell- u. Kerneinschlüsse	Spastische Paraparese Bulbärsyndrom
Prionen-Erkrankungen				
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK), sporadisch, familiär	PrP-Codon 129	Multiple Mutationen	Spongiforme Enzephalopathie Prionenplaques	Progressive Demenz Kleinhirnsymptome Myoklonien, Demenz, Kleinhirnataxie, Erblindung
Variante der CJK (vCJK)	PNPP-Codon 129		Spongiforme Enzephalopathie, Astrozyten, PRP-Anhäufung in Lymphknoten	Depression, Angst Dysarthrie, Demenz

Andere seltene neurodegenerative Erkrankungen siehe Pkt. 8

sowie anderen Ursachen, etwa die oft familiär auftretende Fronto-Temporaldemenz, sowie behandelbaren Ursachen (medikamentös-toxische, interne oder Stoffwechselerkrankungen, Hirntumore, Hydrozephalus, u. a.).

Epidemiologie und Häufigkeit

Das Demenzrisiko steigt mit zunehmendem Lebensalter drastisch an. Die Zahl Dementer in Europa wird dzt. auf 8–10 Millionen, in den USA auf 5–7 Millionen mit Zunahme bis 2050 auf 14 Millionen geschätzt. Derzeit leiden etwa 15 Millionen Menschen weltweit an der AK. Das lebensalterliche Risiko für Demenzen im Alter zwischen 65 und 100 Jahren beträgt 33 % für Männer und 45 % für Frauen mit einer jährlichen Inzidenz von 1–2 % in der 7. bis über 4 % in der 9. Lebensdekade und einer Prävalenz ansteigend von 1,5 % in der 7. bis über 50 % in der 10. Dekade mit einer Verdoppelung alle 5 Jahre. Risikofaktoren sind Alter, familiäre Belastung, Apolipoprotein Eε4, Hochdruck, Diabetes, Nikotinabusus, Atherosklerose, Hypercholesterinämie, weibliches Geschlecht (Hormonmangel), Schädelhirntrauma.

Klinischer Verlauf

Anfangs bestehen leichte, vom Patienten und seiner Umgebung wenig bemerkte Störungen von Gedächtnis, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung. Diese geringen Veränderungen (mild cognitive impairment – MCI) ohne Hinweise auf Demenz bedingen noch keine Beeinträchtigung im Alltagsleben, jedoch zeigen spezifische neuropsychologische Tests bereits einen Leistungsabfall vom früheren Niveau. In bis zu 80 % geht MCI in Demenz über (Progressionsrate 10–15 % pro Jahr). Frühstadien der AK (Dauer 1–2 Jahre) mit Störungen von Kurzzeitgedächtnis, Konzentration, Depression bleiben bei guter „Fassade“ oft verborgen. Später schreiten Störungen von Gedächtnis, Denken und Orientierung, Sprache und Handlungsabläufen, oft verbunden mit Aggressivität, motorischer Unruhe, Apathie, Aphasie und Agnosie bis zu Desorientiertheit, Psychosen, Sprachzerfall, Gangstörungen, Harn- und Stuhlinkontinenz, Wahnbildung bis zur völligen Pflegebedürftigkeit fort. Die Diagnose einer wahrscheinlichen AK kann durch sorgfältige Anamneseerhebung, klinische, psychologische, Laboruntersuchungen (Blutchemie, Harn, Apolipoprotein E- (ApoE) Bestimmung im Serum, HIV, evtl. Amyloid- und Tau-Protein im Liquor) und bildgebende Verfahren (CT, MRT, PET) bei Anwendung etablierter Konsensuskriterien (ICD-10, DSM-IV, NINCDS-ADRDA) mit einer Sicherheit von etwa 90 % gestellt werden; die Verdachtsdiagnose sollte bereits im Stadium der MCI erfolgten. Eine eindeutige Diagnose ist bisher der histologischen Hirnuntersuchung (meist Autopsie, selten Biopsie) vorbehalten.

Neuropathologie

Die Erfassung der beiden Hauptveränderungen – Ablagerung von Amyloid im Gewebe als Plaques und in Hirngefäßen (zerebrale Amyloidangiopathie) durch Abbaustörungen des im ZNS ubiquitär vorhandenen Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP) sowie von hyperphosphoryliertem Tau-Protein in Nervenzellen (Neurofibrillendegeneration), ihren Fortsätzen (Neuropilfäden) und um Amyloiddeposits (neuritische Plaques) – liegt den gängigen morphologischen Diagnosekriterien der AK zugrunde (Abb. 1). Während das Beta-Amyloidpeptid neurotoxisch wirkt, bindet sich das fibrilläre Tau-Protein an die Mikrotubuli (Transportstrukturen in der Nervenzelle) und führt durch synchrone Wechselwirkung zu Gewebsschädigung (Verlust von Synapsen und Nervenzellen); durch Unterbrechung wichtiger Nervenverbindungen kommt es zur Demenz. Die neuritische Tau-Pathologie zeigt gesetzmäßige Ausbreitung mit Beginn in der (Trans-) Entorhinalrinde im mediobasalen Schläfenlappen (Ursache früher Merkfähigkeitsstörungen) über den Hippokampus mit dessen Funktionsabtrennung zu neokortikalen Assoziationsarealen mit Zusammenbruch der höheren Hirnfunktionen und subkortikalen Strukturen (Ursachen vegetativer u. a. Störungen).

Pathogenese

Bei den nur bei 5–8 % aller Patienten auftretenden autosomalen AK-Formen führen Punktmutationen der Sekretasen Presenilin 1 und 2 (Chromosom 14 und 1) oder des APP-Gens am Chromosom 21 durch unvollständig aufgeklärte Einflüsse der genotypischen Konstellation des ApoEε4-Allels zur verstärkten Bildung von Beta-Amyloid mit 42 statt 40 Aminosäuren, das starke Neurotoxizität und Aggregationstendenz aufweist. Für sporadische Formen gilt ApoEε4 als Risikofaktor. Die kausalen Beziehungen zwischen Amyloid- und Tau-Pathologie sind noch ungeklärt.

Nach der kürzlich modifizierten Amyloidhypothese stellt die intrazelluläre Ablagerung von Amyloidpeptid durch fehlerhaften Abbau des im ZNS ubiquitär vorkommenden Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP) den ersten Schritt in der Pathogenese dar, während die Tau-Pathologie mit Bildung fibrillärer Zellniederschläge durch Störungen in Bildung und Abtransport von Amyloid erklärt wird.

Die AK gilt daher als „sekundäre“ Tauopathie. Anderseits wird eine initiale, von der Amyloidose oder APP-Dysfunktion unabhängige Veränderung von Tau-Protein mit Induktion der Amyloid-Neurotoxizität angenommen. Beide Prozesse beginnen lange vor der klinischen Manifestation, nicht überlappend aber synergistisch, und schreiten parallel fort. Kognitive Störungen bzw. Demenz korrelieren zwar mit der Menge des löslichen Amyloids im Gehirn, jedoch kaum mit der Amyloidpathologie, eher mit Grad und Ausbreitung der „Fibrillenpathologie“ und der biochemisch faßbaren Ablagerung von Tau-Protein im Gehirn.

Nach neueren Studien zeigen jedoch über 50 % kognitiv intakter oder minimal beeinträchtigter Senioren bereits erhebliche AK-Pathologie und nur rund 20 % sind weitgehend frei von degenerativen Veränderungen. Das weist auf Kompensationsfähigkeiten des Gehirns und erschwert die Abgrenzung zwischen fraglicher und sicherer Demenz.

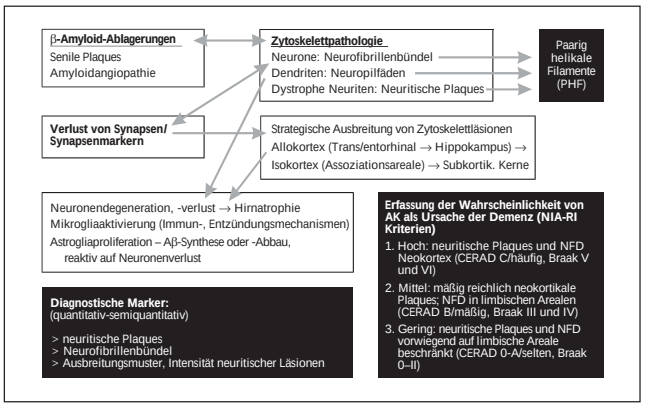

Abbildung 1: Pathologie und Diagnosekriterien der AK

3. „Primäre“ Tauopathien

Eine heterogene Erkrankungsgruppe ist durch intrazelluläre Ablagerung unlöslicher Eiweißfibrillen aus hyperphosphoryliertem Mikrotubulus-assoziiertem Tau-Protein in Nerven- und Gliazellen gekennzeichnet. Sie umfassen doppelhelixartige und gerade Filamente von biochemisch differentem Aufbau mit zwei oder drei Banden im Western Blot (60 und 64 kD), 4-Repeat-Tau mit oder ohne Expression von Exon-10 bei progressiver supranukleärer Lähmung, kortikobasaler Degeneration, Silberkornkrankheit und an Chromosom-17-gebundenen frontotemporalen Demenzen mit Parkinsonismus (FTDP-17), 3-Repeat-Tau bei Pick-Krankheit – ohne Exon-10-Expression und FDT-17 sowie 3- und 4-Repeat-Tau/58, 64 und 68 kD bei AK, Guam ALS-Parkinson-Demenz-Komplex. Tau-Protein kann auch bei anderen Erkrankungen, gemeinsam mit α-Synuclein bzw. in Lewy-Körpern auftreten. Genetisch unterscheidet man sporadische und autosomal-dominant erbliche Tauopathien.

3.1. Progressive supranukleäre Lähmung (Steele-Richardson-Olczewski Syndrom/PSP)

Die nach der Parkinson-Krankheit häufigste extrapyramidale Erkrankung (Prävalenz 3–6 pro 100.000) tritt sporadisch, selten familiär auf. Klinisch bestehen ein weitgehend L-Dopa-refraktäres Parkinson-Syndrom, supranukleäre vertikale Blickparese, gehäufte Stürze, Dysarthrie, Dysphagie und frontale Demenz. Morphologisch finden sich Atrophie der Stammganglien und anderer subkortikaler Kerne mit Tau-Ablagerungen in Neuronen (Fibrillendegeneration) und Glia sowie Befall von frontaler und limbischer Hirnrinde. Pathogenetisch liegt ein Polymorphismus des Exons-10 im Intron-9 mit Prädisposition des H1/H1-Haplotyps des Tau-Gens am Chromosom 17 vor.

3.2. Kortikobasale Degeneration (KDG)

Die seltene sporadische Erkrankung des späten Lebensalters mit asymmetrischem Parkinsonsyndrom, kortikalen Herdzeichen, wie Apraxie und Aphasie, Myoklonien, Dystonien und frontaler Demenz zeigt morphologisch einseitige frontotemporale Atrophie, Blässe des schwarzen Kerns, ballonierte Neurone sowie Tau-immunreaktive Einschlüsse in Neuronen und Glia in grauer und weißer Substanz. Ähnlicher Aufbau und Biochemie wie bei PSP sowie H1/H1-Genotyp weisen auf weitgehende Überlappungen beider Erkrankungen.

3.3. Frontotemporale Demenz (FTD)

Die in rund 10 % aller Demenzen vorliegende FTD, die in etwa 50 % sporadisch auftritt, zeigt klinisch Störungen von Persönlichkeit, sozialem Verhalten, episodischem Gedächtnis und Sprache mit oder ohne motorische Systemdegeneration (Muskelatrophien). Morphologisch besteht eine frontal und temporal betonte Hirnatrophie mit Neuronenausfällen, Spongiose und Gliose in der Rinde mit oder ohne Tau- oder Ubiquitin-reaktiven Neuroneneinschlüssen.

3.4. Pick-Krankheit

Diese seltene Variante (1–2 % aller Demenzen) mit gleichem klinischen Verlauf wie bei FTD tritt sporadisch (ohne Tau oder H1-Haplotypen) oder familiär (verschiedene Exon-9 und 13 Mutationen des Tau-Gens) auf. Morphologisch finden sich frontotemporale Lappenatrophie mit schwerem Neuronenausfall und Gliose in der Rinde, geschwollene Neuronen mit kugeligen Tau-immunreaktiven Nervenzelleinschlüssen in Hippokampus und Hirnrinde, sowie Tau-Ablagerungen in dystrophen Neuriten und Glia. Sie bestehen aus geraden und gewundenen Filamenten aus 3-R-Tau-Doubletten (60 und 64 kDA), selten aus 4-R-Tau-Formen. Die Differentialdiagnose von anderen FTDs und KBD ist schwierig.

3.5. An Chromosom 17 gebundene Frontotemporaldemenz mit Parkinsonismus (FDTP-17)

Die autosomal-dominante, an verschiedene Mutationen in und außerhalb von Exon-10 des Tau-Gens am Chromosom 17q gebundene Erkrankung noch ungeklärter Häufigkeit zeigt wechselndes Erkrankungsalter (Beginn zwischen 3. und 5. Dekade), progrediente Störungen von Persönlichkeit, Verhalten und Sprache, Dysarthrie, Dystonie und L-Dopa-resistenten Parkinsonismus. Morphologisch liegen asymmetrische Frontal- und Temporallappenatrophie, Nervenzellverlust in Rinde und Stammganglien sowie multiple Tau-immunreaktive Einschlüsse in Nerven- und Gliazellen aus 3- oder 4-Repeat-Tau-Isoformen vor.

4. Synucleinopathien

Eine komplexe Gruppe neurodegenerativer Proteinopathien ist gekennzeichnet durch pathologische Ablagerungen des veränderten und fehlgefalteten Hirnproteins α-Synuclein (AS) als Lewy-Körper in Nervenzellen und Neuriten bzw. als Zytoplasmaeinschlüsse (Papp-Lantos-Körper) in Oligodendroglia und Neuronen, die mit Degeneration multipler Neuronensysteme einhergehen. Die Synucleinopathien umfassen Lewy-Körper-Krankheiten – M. Parkinson-Demenz mit Lewy-Körpern, andere Syndrome mit Lewy-Körpern – und Multisystematrophie.

4.1. Parkinson-Krankheit (idiopathisches Parkinsonsyndrom)

Diese häufigste Form extrapyramidaler Erkrankungen im höheren Lebensalter ist bedingt durch fortschreitende Degeneration der striato-nigralen und extranigralen Neuronensysteme sowie Auftreten vorwiegend subkortikaler Lewy-Körper („Hirnstammform der Lewy-Körper-Krankheit“). Ihre Prävalenz von 0,3 % der Gesamtbevölkerung nimmt exponentiell mit dem Alter von rund 3 % über dem 65. Lebensjahr bzw. unter 10/100.000 der 50jährigen auf 150–200/100.000 in der 9. Dekade zu. Sie ist bei Männern etwa doppelt so häufig wie bei gleichaltrigen Frauen, vermutlich unabhängig von hormonalen Einflüssen.

Klinik

Außer genetisch durch Mutationen von Parkin- und Synuclein-Genen bedingten, seltenen, juvenilen Formen liegt der Erkrankungsbeginn zwischen 55 und 65 Jahren. Initialsymptome sind einseitiger Ruhetremor und Rigor (Steifigkeit), gefolgt von Gang- und Haltungsstörungen, Bradykinese (Verlangsamung der Bewegungen), Maskengesicht und Mikrographie, vegetative Dysfunktionen bis zur Bewegungslosigkeit und Pflegebedürftigkeit. Kognitive Störungen, wie frontaler Planungs- und Exekutionsverlust und Demenz, treten in 30–70 % mit 6fachem Risiko gegenüber der Normalpopulation auf und führen zu starker Verkürzung der Überlebenszeit von etwa 10 bis über 25 Jahren. Psychiatrische Komplikationen und Depression bei rund 50 % der Patienten beeinträchtigen neben motorischer Behinderung wesentlich die Lebensqualität. Eine korrekte klinische Diagnose erfolgt heute in 75–90 %, doch leiden nach Autopsieangaben zwischen 11 und 24 % dieser Patienten an anderen Prozessen. Eine eindeutige Diagnose ist nur durch neuropathologische Untersuchung möglich.

Neuropathologie

Neben Abblassung der Substantia nigra (schwarzer Kern) im Mittelhirn durch Verlust melaninhaltiger Neurone mit Dopaminmangel im Striatum finden sich weitläufig Lewy-Körper, rundliche, das präsynaptische Protein α-Synuclein enthaltende Einschlüsse in Nervenzellen und dystrophen Neuriten in Hirnstamm, Stammganglien und seltener in der Hirnrinde. Die Neurodegeneration betrifft neben dem striatonigralen dopaminergen, auch zahlreiche andere Neuronensysteme – mesokortikales, dopaminerges, noradrenerges (Locus coeruleus), serotonerges Raphesystem, cholinerges Vorderhirnsystem und peptiderge Systeme mit entsprechenden biochemischen und klinischen Defiziten. Die Läsionsausbreitung der AS-Pathologie beginnt im dorsalen Vaguskern, Formatio reticularis und Raphesystemen im verlängerten Mark sowie im olfaktorischen System (Stadium 1 und 2), gefolgt vom Mittelhirn-Coeruleus-Subcoeruleus-Komplex und Nigra, basalen Vorderhornkernen, limbischem System, Thalamus und Mandelkern (Stadium 3 und 4) mit inkonstantem Befall des Neokortex und seinen Assoziationsarealen (Stadium 5 und 6). Die Progression von präsymptomatischen Stadien („inzidentelle" Lewy-Körper-Krankheit) mit Befall von kaudalem Hirnstamm und Olfactoriussystem (frühe autonome und Riechstörungen) führt zu den klinisch manifesten Stadien 3 und 4 sowie den mit voller klinischer Symptomatik und kognitiven Störungen einhergehenden Endstadien, die einen Übergang zur Demenz mit Lewy-Körpern darstellen. Für kognitive Störungen sind neben der Dysfunktion striato-subfrontaler Verbindungen das Zusammenwirken von Lewy-Körpern und Alzheimer-Pathologie im limbischen System und in der Großhirnrinde verantwortlich.

Pathophysiologie

Die beiden klinischen Hauptformen der PK zeigen spezifische Läsionsmuster: Der akinetisch-rigide Typ zeigt schweren Befall der zum dorsalen Putamen projizierenden Nigra compacta (SNc). Dopaminmangel, reichliche Synuclein-Pathologie und dystrophe Neurone weisen auf eine Schädigung des Striatums. Verminderter dopaminerger Zufluß zum Putamen bewirkt verstärkte Aktivität der GABAergen, „indirekten", striären, efferenten Bahn über retikuläre Nigra, inneres Pallidum und ventrolateralen Thalamus zur Hirnrinde. Die Hemmung der thalamokortikalen motorischen Schleife führt durch reduzierte Rindenaktivität zu Rigor-Akinese (Abb. 2). Die durch Dopa-Gabe verringerte GABA-Überaktivität verschwindet mit Fortschreiten der Erkrankung und führt durch Störung der NMDA-Rezeptoren und glutamatergen Synapsen zur Therapieresistenz und motorischen Komplikationen. Der Tremordominanz-Typ zeigt geringeren Zellverlust in der lateralen Nigra bei Schädigung des retrorubralen Feldes A-8, das zur Matrix des dorsolateralen Striatum und ventromedialen Thalamus projiziert und den striären Abfluß über retikuläre Nigra und Thalamus zur präfrontalen Rinde beeinflußt. Funktionelle bildgebende Verfahren bei Ruhetremor zeigen gesteigerte Aktivität im ventralen intermediären Thalamus und Störungen der kortikozerebellären Bahnen, was therapeutische Relevanz hat (Thalamusstimulation).

Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese der PK sind bisher ungeklärt. Neben genetischen werden Umweltfaktoren angeschuldigt, die durch komplexe Läsionskaskaden über oxidativen Stress, Eisen-Melanininteraktion, Complex-I-Mangel, Mitochondrienstörungen, gestörte Proteolyse mit Bildung und Ablagerung fehlgefalteter, nicht abbaubarer Proteine (in Lewy-Körpern), Bildung freier Radikale, DNS-Schädigung, Störungen des Kalziumeinstromes und Energiemangel zu Dysfunktion/Tod von Nervenzellen führen. Zwar lieferten experimentelle Tiermodelle Aufschlüsse über den Pathomechanismus der PK, doch sind die grundlegenden molekularen Vorgänge und die Rolle der Lewy-Körper (schädigende/neurotoxische Effekte oder Schutzmechanismen der Zelle zur Proteinentgiftung) bisher wenig aufgeklärt.

4.2. Demenz mit Lewy-Körpern (DLB)

Die erst seit wenigen Jahren bekannte, meist sporadische und selten familiäre Erkrankung, die heute als zweithäufigste Demenzform mit 7–20 % (Mittel 15–20 %) gilt, ist klinisch gekennzeichnet durch Kombination eines Parkinson-Syndroms mit progredientem kognitivem Abbau, Fluktuationen der Hirnleistung mit Schwankungen von Wachheit und Aufmerksamkeit, visuellen Halluzinationen und schlechter Neuroleptikaverträglichkeit.

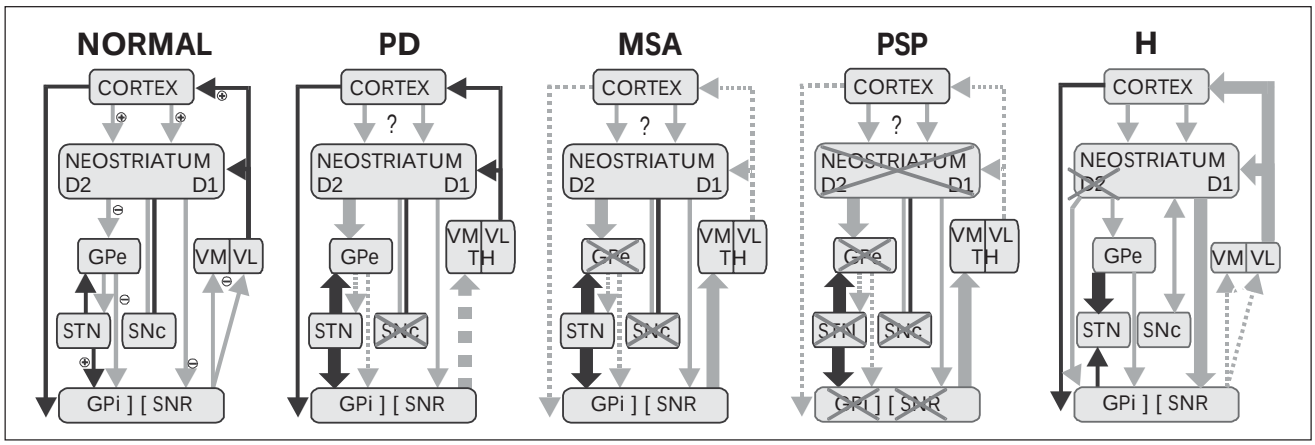

Abbildung 2: Schematisches Diagramm des Stammganglien-thalamokortikalen Neuronenkreises unter Normalbedingungen (Normal), bei M. Parkinson (PD), Multisystematrophie (MSA), progressive supranukleäre Parese (PSP) und Huntington-Krankheit (HD). Die Breite der Linien zeigt die relativen Aktivitätsveränderungen im Vergleich zu Normalwerten. Gestrichelte Linien zeigen veränderte Funktion mit Zu- oder Abnahme der neuronalen Aktivität. Die gestrichelten Pfeile zeigen verringerte Aktivität, die soliden Pfeile erhöhte Aktivität. Kreuze zeigen Schädigung oder Funktionsausfall des markierten Kernes (D1: Dopaminrezeptor Typ 1, D2: Dopaminrezeptor Typ 2, GPe: äußeres Pallidumglied, PGi: inneres Pallidumglied, SNc: Substantia nigra Pars compacta, SNr: Substantia nigra Pars reticulata, STN: Nucleus subthalamicus, TH: Thalamus, VL: ventrolateraler Thalamuskern, VM: ventromedialer Thalamus).

Neuropathologisch finden sich neben Degeneration des nigrostriären Systems zahlreiche Lewy-Körper in subkortikalen Kernen und in der Hirnrinde, insb. in limbischen Arealen (limbische DLB) und im Neokortex (kortikale DLB). Daneben zeigen etwa 60% der Fälle Alzheimer-typische Pathologie, vorwiegend Amyloidplaques und auf das limbische System beschränkten Tau-Läsionen (sog. „reine" oder diffuse DLB), der Rest das Vollbild der AK mit ausgedehnter Neurofibrillenpathologie (Lewy-Körpervariante der AK). Jüngste biochemische Befunde bei sporadischer DLB zeigten analoge, aber weniger stark ausgeprägte Tau-Pathologie als bei AK mit analoger Progression von Synuclein- und Tau-Pathologie vom limbischen System zum Isokortex.

Widersprüchliche genetische Befunde und unklare Beziehungen zwischen Demenzverlauf und Pathologie erschweren eine Abgrenzung zwischen DLB, PK mit und ohne Demenz sowie AK, die als Extreme eines pathogenetischen Kontinuums angesprochen werden. Ihre nosologischen und pathogenetischen Beziehungen sind bisher ungeklärt, doch zeigten eigene Untersuchungen enge topische Beziehungen der Synucleinpathologie zwischen DLB und PK, die auf gemeinsame pathogenetische Faktoren weisen. Für sporadische DLB-Formen wird ein APP-Stoffwechseldefekt als wichtiger Risikofaktor der Synucleinopathie vermutet.

4.3. Multisystematrophie (MSA)

Früher als striatonigrale Degeneration, olivopontozerebellare Atrophie und Shy-Drager-Syndrom bezeichnete sporadische Erkrankungen des fortgeschrittenen Lebensalters werden als MSA zusammengefaßt. Ihre Prävalenz beträgt rund 4,5/100.000, die Inzidenz 3/100.000/Jahr. Beide Geschlechter sind gleich befallen; Erkrankungsbeginn um das 55. Lebensjahr; mittlere Dauer 9 Jahre.

Klinisch besteht ein Parkinsonsyndrom mit schlechtem Ansprechen auf L-Dopa, autonomen Störungen (Harninkontinenz, Potenzstörungen, orthostatische Hypotension (MSA-P)) sowie zerebellärer Ataxie mit und ohne Parkinsonsymptomen (MSA-C) bei meist fehlender Demenz.

Morphologisch bestehen Degeneration (Neuronenausfall und Gliose) zahlreicher subkortikaler Systeme (Striatum, Nigra, Brücke, Kleinhirn, Oliven, u. a.) und ubiquitäres Auftreten von α-Synuclein enthaltenden tubulär-filamentösen Zytoplasmaeinschlüssen in der Oligodendroglia (gliöse zytoplasmatische Einschlüsse – GCI), seltener in Nervenzellen als histologischen Diagnosemerkmalen der Erkrankung. Sie führen zur Schädigung von Neuronen und Bahnsystemen.

Die molekularen Mechanismen der Proteinaggregatbildung und ihrer Effekte auf den Zellstoffwechsel, etwa ob die Anhäufung von Protein ein Epiphänomen oder einen neuroprotektiven Faktor darstellt, sind bisher nicht geklärt. Hochregulation oder verminderte Abbaukapazität von α-Synuclein infolge abnormer Phosphorylierung und selektiver Nitrierung mit experimentell bestätigter Wechselwirkung auf das Tau-Protein in der Fibrillogenese werden diskutiert.

Pathophysiologisch führen Funktionsverlust des striatonigralen Systems durch Schädigung von dorsolateralem Striatum und lateraler Nigra sowie zusätzlicher Befall von Pallidum und Subthalamus zur Deafferentierung dieser hemmenden Kerne und über den motorischen Thalamus durch Enthemmung der Rinde – ähnlich wie bei der PSP – zu Rigor und Akinese (Abb. 2).

5. Polyglutamin-Erkrankungen

Einige neurodegenerative Erkrankungen werden durch Verlängerung der Trinukleotidexpansion für Polyglutamine verursacht. Gemeinsames Merkmal ist die Anhäufung von Polyglutamin enthaltenden Proteinen als intranukleäre Neuroneneinschlüsse. Die Gruppe umfaßt Chorea Huntington, spinozerebelläre Ataxien und andere Erkrankungen.

5.1. Huntington-Krankheit (Chorea Huntington/CH)

Die autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer Prävalenz von 5–10/100.000 beginnt zwischen dem 5. und 80. Lebensjahr, meist in der 4. oder 5. Dekade, doch sind auch juvenile Formen bekannt. Sie wird durch eine verlängerte Anzahl von Wiederholungen der Trinukleotidsequenz CAG (Cytosin-Adenosin-Guanidin) im Huntingtin-Gen bedingt, das am kurzen Arm des Chromsoms 4p kodiert ist. Die Anzahl von CAG-Wiederholungen beträgt bei Gesunden 11–35; bei CH-Patienten über 40. Je höher die Kopienzahl, desto früher beginnt die Erkrankung (Antezipation). Die mutierte Form des Proteins Huntington ist neurotoxisch und bildet gemeinsam mit Ubiquitin neuronale Kerneinschlüsse, deren Rolle bislang unklar ist.

Klinisch geht die Erkrankung mit anfänglichen Verhaltensstörungen und choreiformen Hyperkinesen (unwillkürliche Bewegungen größerer Muskelgruppen), Gangstörungen, gehäuften Stürzen, früh einsetzender fortschreitender Demenz, Depression und fakultativen Symptomen, wie Rigor, Akinese, Dystonien, Athetose, Ataxie, Sprach- und Schluckstörungen einher; sie führt nach 15–25 Jahren zum Tode. Morphologisch bestehen Atrophie des Linsenkerns (Neostriatum) mit Erweiterung der Seitenventrikel und diffuse Hirnatrophie. Anfangs kommt es im Schweifkern zum Ausfall kleiner GABA- und enkephalinerger dendritenreicher Typ I-Neurone (Striosomen) und Gliose bei Erhaltung der großen somatostatinhaltigen Neurone. Die Striatumschädigung wurde nach einer 5stufigen klinikorientierten Skala gradiert; sie breitet sich im weiteren Verlauf von kaudal nach rostral sowie auf Pallidum, Subthalamus, Nigra und andere subkortikale Kerne aus; die Großhirnrinde zeigt Zellausfall in der 3. und 5. Schicht. Huntingtinhaltige Kerneinschlüsse betreffen Neurone von Striatum, von limbischen Systemen und von der Großhirnrinde.

Pathophysiologisch führt früher Ausfall der hemmenden, zum Pallidum projizierenden Striatumneurone zu vermehrter Hemmung des Subthalamus und Überaktivität dopaminerger striatonigraler und thalamo-kortikaler Bahnen mit verstärkter glutamaterger Stimulation der Rinde zu Hyperkinesen (Abb. 2). Fortschreiten der Läsionen mit Verlust der striären Efferenzen zum Pallidum bewirken verminderte motorische Aktivität mit Rigor und Akinese in den Endstadien der Krankheit. Befall direkter und indirekter Bahnen im Stammganglien-Thalamus-motorischen Regelkreis bewirkt gleichzeitige hypo- und hyperkinetische Störungen. Unterschieden zwischen choreiformer und rigider CH liegen Befall der striären GABA-Substanz-P-Bahn zum Pallidum, Hemmung der gesteigerten dopaminergen Aktivität und Störungen des thalamo-kortikalen Relais für sensorische Information zugrunde. Die Demenz ist durch Zellausfall in der Großhirnrinde und im limbischen System bedingt. **Pathogenetisch** werden Exzitotoxizität und Mitochondrienschäden durch Interaktionen des mutierten Huntingtin mit anderen Proteinen und Schädigung des Proteosomen-Ubiquitinsystems zur Entgiftung schädlicher Eiweißstoffe vermutet, doch sind die molekularen Ursachen trotz experimenteller Tiermodelle bisher ungeklärt.

Die Choreoakanthozytose (Neuroakanthozytose) ist eine autosomal-rezessive Erkrankung (chromosomale Lokalisation 9q21) mit zwischen 3. und 5. Lebensjahrzehnt beginnender progressiver choreiformer Symptomatik, peripherer Neuropathie und Akanthozytose im peripheren Blutbild.

5.2. Andere Polyglutaminkrankheiten

Andere Erkrankungen dieser Gruppe werden hier nicht abgehandelt: Spinozerebelläre Atrophien (SCA) bilden eine Gruppe meist autosomal-dominant vererbter, überwiegend im jüngeren Erwachsenenalter einsetzender, genetisch klassifizierter Krankheiten (derzeit annähernd 20 Typen bekannt) mit progressiver Ataxie bei variablen Degenerationen von Kleinhirnrinde, Brücke, unteren Oliven und spinalen Bahnen und einer Prävalenz von 5/100.000. Friedreich-Ataxie, eine autosomal-rezessiv vererbte, meist im Kindes- und Jugendalter beginnende, chronisch-progrediente Ataxie mit Degeneration der Hinterwurzeln und spinalen Hinterstränge aufgrund einer CGA-Trinukleotid-Expansion im Frataxin-Gen auf Chromosom 9q13. Dentatum-Ruber-Pallidum-Luys Degeneration, eine den spinozerebellären Degenerationen zugeordnete seltene Form, die genetisch auf einer Trinukleotidexpansion am Chromosom 12q beruht.

6. Prionkrankheiten

Die übertragbaren spongiösen Enzephalopathien sind bei Menschen und zahlreichen Tierarten auftretende tödliche neurodegenerative Erkrankungen, die durch Prionen, vorwiegend PrPres, einer abnorm gefalteten, Protease-resistenten, keine Nukleinsäure enthaltenden infektiösen Isoform eines normalen, körpereigenen Zellproteins (PrPc) verursacht wird. Man unterscheidet sporadische, iatrogene und genetische Formen. Beim Menschen sind die folgenden Erkrankungen bekannt, deren diagnostische Kriterien in Tabelle 2 zusammengefaßt sind.

6.1. Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (sCJK)

Die CJK tritt meist (90%) sporadisch ohne bekannte Infektionsursache mit einer weltweiten Inzidenz von etwa 1,5 Fälle/Jahr pro Million Einwohner auf. Erkrankungsbeginn um das 7. Lebensjahrzehnt und Dauer unter 2 Jahre. Klinisch finden sich fortschreitende Demenz und verschiedene neurologische Symptome, wie Ataxie, Myoklonien, akinetischer Mutismus, ferner typische EEG-Veränderungen und das Protein 14.3.3 im Liquor. Genetisch und phänomenologisch unterschiedet man 6 Subtypen homozygot am Codon 129 mit Überwiegen von Typ I (myoklonische Variante) bei Methioninhomozygoten und Typ II (ataktische Variante) bei Valinhomozygoten.

6.2. Familiäre CJK (fCJK)

Seltene autosomal-dominante Formen durch verschiedene Punktmutationen am Prion-Protein- (PRHP-) Gen am Chromosom 20 sind klinisch gekennzeichnet durch Paraparese, Kleinhirnsyndrome, Demenz und selten Myoklonien.

6.3. Iatrogen übertragene CJK

Die CJK wird akzidentell übertragen durch kontaminierte menschliche Hornhaut, Duratransplantate, intrazerebrale Elektroden oder Stereotaxienadeln, Injektionen von aus Hypophysen gewonnenen Wachstumshormonen, fraglich auch Bluttransfusionen von CJK-Patienten. Sie hat Inkubationszeiten von 1,3–20 Jahren und geht mit progredienten Kleinhirnsymptomen und einer Krankheitsdauer bis zu über 30 Jahren einher.

6.4. Neue Variante der CJK (nvCJK)

Die vorwiegend in Großbritannien seit 1996 beobachtete Form (über 400 Todesfälle; sämtliche Patienten Methioninhomozygote am Codon 129 des PRNP Gens) tritt vor dem 55. Lebensjahr mit frühen psychiatrischen Symptomen, Parästhesien, Ataxie, Dystonie, Myoklonien, Demenz und akinetischem Mutismus auf. Als Ursache werden Prionen der bovinen spongiösen Enzephalopathie (BSE) diskutiert: PrPsc tritt auch in extrazerebralen Geweben (Tonsillen, Lymphknoten, Milz, Appendix) auf, was zur Vorsicht mahnt.

6.5. Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS)

Die durch Mutationen am Codon 129 des PRNP-Gens (bisher 13 bekannt) verursachte hereditäre Krankheit des Erwachsenenalters (Inzidenz 2–5 pro 100 Millionen) geht klinisch mit spastischer Paraparese, Kleinhirnataxie, Nystagmus, Myoklonien und Demenz einher.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK)

Klinische Kriterien

Sporadische CJD

- Wahrscheinliche CJD:
  - Progressive Demenz von weniger als zwei Jahren Dauer
  - Typische EEG-Veränderungen (periodische scharfe Wellen)
  - Erhöhtes 14-3-3-Protein und Neuron-spezifische Enolase im Liquor (165)
  - Mindestens zwei der folgenden vier Veränderungen:
    1. Myoklonien
    2. Visuelle oder zerebelläre Veränderungen
    3. Pyramidale oder extrapyramidale Symptome
    4. Akinetischer Mutismus
- Mögliche Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Klinische Charakteristika identisch mit „wahrscheinlicher CJD“, aber ohne typische EEG-Veränderungen

Akzidentell (iatrogen) übertragene CJD

- Progressives zerebelläres Syndrom nach Therapie mit Hypophysenhormonen, sporadische CJD mit anerkanntem Expositionsrisiko (z. B. Dura-mater-Transplantation)

Familiäre CJD

- Definitive oder wahrscheinliche CJD plus definitive oder wahrscheinliche CJD bei einem Verwandten ersten Grades
  Neuropsychiatrische Veränderungen plus krankheitsspezifische PRNP-Mutationen

nvCJD (neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit): Die betroffenen Patienten sind jünger als bei der klassischen CJD, sie zeigen verlängerten klinischen Verlauf, Ataxie und psychiatrische Symptome sind prominent in den frühen Stadien. Demenz und Myoklonien entwickeln sich später. Keine typischen EEG-Veränderungen.

Diagnostische Kriterien

- Die definitive Diagnose kann nur durch Untersuchung des Hirngewebes erfolgen:
  - Neuropathologische Untersuchung einschließlich Immunhistochemie
  - Westernblot-Analyse mit Antikörpern gegen PrP

6.6. Tödliche familiäre Insomnie (Fatal familial insomnia/FFI)

Eine seltene, durch PRNP-Mutationen autosomal-dominant vererbte Krankheit mit Schlaflosigkeit, Dysautonomie, Ataxie, Myoklonien und Demenz (Erkrankungsalter 30–60 Jahre), durch Punktmutation am Codon 178 des PRNP-Gens am Chromsom 29.

6.7. Kuru

Bis in die 1980er Jahre durch rituellen Endokannibalismus (Ingestion von Leichenteilen verstorbener Familienmitglieder) beim Fore-Stamm in Papua-Neuguinea verbreitete progrediente Erkrankung in allen Lebensaltern mit progredienter Ataxie und anderen neurologischen Ausfällen sowie später Demenz.

Morphologisch geht die sCJK mit diffuser Hirnatrophie, spongiformer Degeneration (Vakuolen im Hirngewebe), Neuronenverlust und Astrogliose einher. Kuru- und andere PrP-hältige Amyloidplaques finden sich bei Kuru, GSS, familiärer und nvCJK; alle Fälle zeigen diffuse, synaptische oder perivasale Ablagerungen von PrP im Gewebe als spezifischem Nachweis der Prionkrankheiten. Die nvCJK zeigte große, diffuse, fibrillläre, PrP-haltige Amyloidplaques umgeben von fleckiger Gewebsspongiose; GSS ist durch multizentrische PrP-Amyloidplaques definiert. FFI zeigt Thalamusdegeneration bei oft fehlender Spongiose und fleck- bis streifenförmige PrP-Depots vorwiegend in der Kleinhirnrinde.

7. Motoneuronenerkrankungen

Der Schwerpunkt dieser Gruppe liegt in der Degeneration im motorischen Neuron und geht mit Spastik und Muskelatrophien einher. Sie umfaßt die amyotrophe Lateralsklerose als wichtige Erwachsenenform, die hereditäre spastische Paraparese, spastische Spinalparalyse und die spinale Muskelatrophie bei Kindern und Jugendlichen.

7.1. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Eine progressive, meist sporadisch auftretende Erkrankung durch selektive Degeneration des 1. und 2. motorischen Neurons (Vorderhorn und Pyramidenbahnen) mit Spastik, peripheren Paresen mit Atrophien und Tod durch Atemlähmung nach 3–5 Jahren.

Inzidenz und Prävalenz betragen weltweit etwa 1,8 und 4–7/100.000, häufiger bei Männern, mit Erkrankungsbeginn um oder nach dem 60. Lebensjahr. Bis zu 10 % der Fälle treten familiär auf (fALS); meist autosomal-dominant vererbt; bei 20 % besteht Punktmutation im SOD-1 Gen am Chromosom 21q für die Kupfer-Zink-Superoxid-Dismutase, die Tiermodelle an transgenen Mäusen ermöglichte. Die Diagnose wird durch typische klinische Symptome und elektromyographische Zeichen (Denervation, neurogener Umbau u. a.) gestellt. Derzeit existieren keine Surrogatmarker für eine Frühdiagnose. Morphologisch besteht eine Atrophie der spinalen Vorderwurzeln, Ausfall der motorischen Neurone in den spinalen Vorderhörnern und motorischen Hirnnerven sowie Degeneration der Seitenstränge im Rückenmark und der kortikospinalen Systeme. In motorischen Neuronen von Voderhörnern und Hirnstamm finden sich hyaline, Lewy-Körper-ähnliche und strähnenartige, Ubiquitin-immunreaktive Zytoplasmaeinschlüsse sowie runde Bunina-Körper. Sie bestehen ultrastrukturell aus Ansammlungen von 10 nm Neurofilamentfäden.

Seltene ALS-Formen gehen mit Demenz, Fronto-Temporalatrophie und Ubiquitin-positiven Zelleinschlüssen in Rinde und Hippokampus einher.

Pathogenetisch werden komplexe Faktoren, wie Glutamat-induzierte Exotoxizität durch veränderte Expression von Kanalproteinen und Glutamattransportern, primäre Mitochondriendysfunktion, oxidativer Stress, Schädigung von Neurofilamenten und zelltoxische Einflüsse durch freie Radikale diskutiert; die Ursachen sind jedoch unbekannt.

Differentialdiagnostisch sind typische und atypische ALS-Formen vom Postpoliosyndrom (Zustand über 25 Jahre nach Kinderlähmung mit Lähmungen ohne typische Zelleinschlüsse), von spinozerebellären Atrophien und sekundären Motoneuronkrankheiten (toxisch, AIDS, Tumoren, monoklonale Gammopathien u. a.) abzugrenzen.

7.2. Hereditäre spastische Paraparese

Eine heterogene Gruppe genetisch bedingter Erkrankungen im Erwachsenenalter mit progressiver Spastik der unteren Extremitäten, Blasenstörungen und anderen neurologischen Ausfällen. Die Prävalenz liegt zwischen 2 und 4,3/100.000. Der Erbgang ist autosomal-dominant, seltener rezessiv oder X-chromosomal gebunden, mit 15 bekannten Genloci und 4 identifizierten Genen (Spastin, Paraplegin, Proteolipidprotein – PLP und Adhäsionsmolekül LI), deren Mutation, etwa des Spastin-Gens, zu Störungen des intrazellulären Transports am mikrotubulären Zytoskelett führen. Morphologisch besteht Degeneration der kortikospinalen Bahnen und Hinterstränge sowie Verlust von motorischen Neuronen ohne Einschlußkörper.

7.3. Spastische Spinalparalyse (Primäre Lateralsklerose)

Eine seltene, sporadisch auftretende Krankheit des zentralen motorischen Neurons mit progredienter spastischer Lähmung aller Extremitäten, häufig begleitet von bulbären Symptomen (Dysarthrie) ohne Demenz. Beginn im mittleren Erwachsenenalter mit langer Krankheitsdauer (bis 35 Jahre). Morphologisch besteht Degeneration der Pyramidenbahnen und Ausfall der Pyramidenzellen und Gliose in der motorischen Rinde bei Verschonung der Vorderhörner und motorischen Hirnnervenareale. Kausale Behandlungsmöglichkeiten der spastischen Parese sind nicht verfügbar, symptomatisch wirken Antispastika.

8. Andere seltene neurodegenerative Erkrankungen

Seltene sporadisch und häufig familiär auftretende neurodegenerative Erkrankungen, deren genetische und molekulare Grundlagen erst kürzlich geklärt werden konnten, umfassen:

1. Erbliche Amyloidose und Neurodegeneration (Familiäre Britische und Dänische Demenz), eine im mittleren Erwachsenenalter einsetzende fortschreitende Demenz mit neurologischen Ausfällen bei Kombination von zerebraler Amyloidangiopathie und Neurofibrillendegeneration ähnlich der Alzheimer-Krankheit, bedingt durch Mutationen des BR12 und FDD Gens am Chromosom 13.
2. Neurodegeneration mit Hirneisenansammlung Typ I (Hallervorden-Spatz-Krankheit), ein autosomal-rezessiv vererbtes extrapyramidales Syndrom mit Hyperkinesen und Demenz, neuropathologisch bedingt durch eine Kombination von neuroaxonaler Dystrophie mit Eisenansammlung in den Stammganglien. Diese Panthotenat-

Kinase-bedingte Neurodegeneration wird durch ein neues PKAN2-Gen am Chromosom 20 verursacht.

3. Familiäre Enzephalopathie mit Neuroserpin-Einschlußkörpern, eine sehr seltene, autosomal dominant vererbte Myoklonus-Epilepsie mit Demenz und Lafora-ähnlichen neuronalen Einschlüssen ist durch Mutationen am Serpin1-Gen bedingt, welches den Serinproteinase-Hemmer Neuroserpin kodiert.
4. Neuronale Einschlußkörper-Krankheit, eine sehr seltene sporadische Neurodegeneration mit extrapyramidalen Symptomen, Ataxie und Demenz infolge Neuronenverlust bei hyalinen neuronalen Einschlußkörpern in zahlreichen Teilen des ZNS und autonomen Nervensystems. Die Genetik ist bisher ungeklärt.
5. Neuroferritinopathien, seltene sporadische oder autosomal-dominant vererbte Prozesse mit extrapyramidalen, zerebellären und kognitiven Störungen bei Auftreten von Ferritin-haltigen neuronalen Kern- und Zytoplasmaeinschlüssen in Stammganglien und Kleinhirn, bedingt durch Mutationen des Ferritin-Leicht-Polypeptid- (FTL) Gens am Chromosom 19.
6. Neuronale Intermediärfilament-Einschlußkörper-Krankheit (NIFID), eine erst kürzlich beschriebene, klinisch heterogene Variante der Frontotemporaldemenzen (FTD) mit motorischen, extrapyramidalen und Verhaltensstörungen bei schwerer Hirnrindatrophie und zahlreichen neurofilamenthaltigen Einschlüssen in den Nervenzellen zahlreicher Hirnregionen. Ihre Genetik und Pathogenese sind bisher ungeklärt.

9. Präventive Ansätze

Wegen der engen pathogenetischen Beziehungen der meisten neurodegenerativen Erkrankungen zu zahlreichen bekannten Risikofaktoren (Hochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, unvernünftiger „Lifestyle“ und Ernährungsgewohnheiten, Vitaminmangel, allenfalls toxische Unweltfaktoren und Alter) wären folgende vorbeugende Ansätze für Demenzen und verschiedene degenerative ZNS-Erkrankungen zu empfehlen:

- Vernünftiger „Lifestyle“ mit ausgewogener, entsprechender Ernährung sowie körperlicher und geistiger Regsamkeit
- Vermeidung bekannter Risikofaktoren (siehe oben) und gesundheitsschädigender Faktoren
- Geistiges Training während des Lebens und insb. nach Pensionierung (nach dem Grundsatz „use it or loose it“)
- Vernünftiges körperliches Training
- Laufende ärztliche Vorsorgeuntersuchungen

Hormonersatztherapie bei postklimakterischen Frauen und bei älteren Männern ist hinsichtlich präventiver Wirkung von Demenzen und anderen Neurodegenerationen sowie allfälliger Nebenwirkungen umstritten.

Weiterführende Literatur:

Agorogiannis EI, Agorogiannis GI, Papadimitriou A, Hadjigeorgiou GM. Protein misfolding in neurodegenerative diseases. Neuropathol Appl Neurobiol 2004; 30: 215–24.

Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24: 197–211.

Cairns NJ, Lee VM, Trojanowski JQ. The cytoskeleton in neurodegenerative diseases. J Pathol 2004; 204: 438–49.

Cairns NJ, Grossman M, Arnold SE, Burn DJ, Jaros E, Perry RH, Duyckaerts C, Stankoff B, Pillon B, Skullerud K, Cruz-Sanchez FF, Bigio EH, Mackenzie IR, Gearing M, Juncos JL, Glass JD, Yokoo H, Nakazato Y, Mosaheb S, Thorpe JR, Uryu K, Lee VM, Trojanowski JQ. Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. Neurology 2004; 63: 1376–84.

Crompton DE, Chinnery PF, Bates D, Walls TJ, Jackson MJ, Curtis AJ, Burn J. Spectrum of movement disorders in neuroferritinopathy. Mov Disord 2004.

Curtis AR, Fey C, Morris CM, Bindoff LA, Ince PG, Chinnery PF, Coulthard A, Jackson MJ, Jackson AP, McHale DP, Hay D, Barker WA, Markham AF, Bates D, Curtis A, Burn J. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. Nat Genet 2001; 28: 350–4.

Dickson D (ed.) Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders. ISN Neuropath Press, Basel, 2003.

Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. Nat Med 2004; 10: 1055–63.

Jankovic JJ, Tolosa E. Parkinson's Disease and Movement Disorders, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2002.

Jellinger KA. Neuropathology of Alzheimer disease. Myths, facts, and conclusions. Klinik 2003; 13: 9–13.

Jellinger KA. Neurodegenerative Erkrankungen – eine Anti-Aging-Herausforderung. In: Jakobi G (ed). Kursbuch Anti-Aging. G. Thieme, Stuttgart, New York, 2004; 127–32.

Jellinger KA. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain. J Neural Transm 2004; 111: 1219–35.

Jellinger KA. General aspects of neurodegeneration. J Neurol Transm 2003; (Suppl 65): 101–44.

Josephs KA, Holton JL, Rossor MN, Braendgaard H, Ozawa T, Fox NC, Petersen RC, Pearl GS, Ganguly M, Rosa P, Laursen H, Parisi JE, Waldemar G, Quinn NP, Dickson DW, Revesz T. Neurofilament inclusion body disease: a new proteinopathy? Brain 2003; 126: 2291–303.

Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. Nat Med 2004; 10 (Suppl): S10–7.

Selkoe DJ. Cell biology of protein misfolding: the examples of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Nat Cell Biol 2004; 6: 1054–61.

Vidal R, Ghetti B, Takao M, Brefel-Courbon C, Uro-Coste E, Glazier BS, Siani V, Benson MD, Calvas P, Miravalle L, Rascol O, Delisle MB. Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene. J Neuropathol Exp Neurol 2004; 63: 363–80.

Wirths O, Multhaup G, Bayer TA. A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid peptide – the first step of a fatal cascade. J Neurochem 2004; 91: 513–20.

Univ.-Prof. Dr. med. Kurt A. Jellinger

Geboren 1931; Medizinstudium an der Univ. Wien, Promotion (sub auspiciis praesidentis rei republicae) 1956. Ass.-Prof. am Institut für Neurologie der Univ. Wien ab 1966, tit. a.o. Univ.-Prof. ab 1971, a.o. Univ.-Prof. für Neuropathologie ab 1973. 1977–2002 Leiter des Ludwig Boltzmann-Institutes für Klinische Neurobiologie, seit 2002 Leiter des Institutes für Klinische Neurobiologie Wien. Prof. Jellinger ist Mitglied vieler nationaler und internationaler Gesellschaften, Herausgeber bzw. Board-Mitglied zahlreicher Zeitschriften und Autor/Co-Autor von über 1.000 Publikationen (davon 508 Originalarbeiten in internationalen Journalen). Sein wissenschaftliches Werk wurde oftmals durch Preise gewürdigt.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**