

## Neurodegenerative Erkrankungen

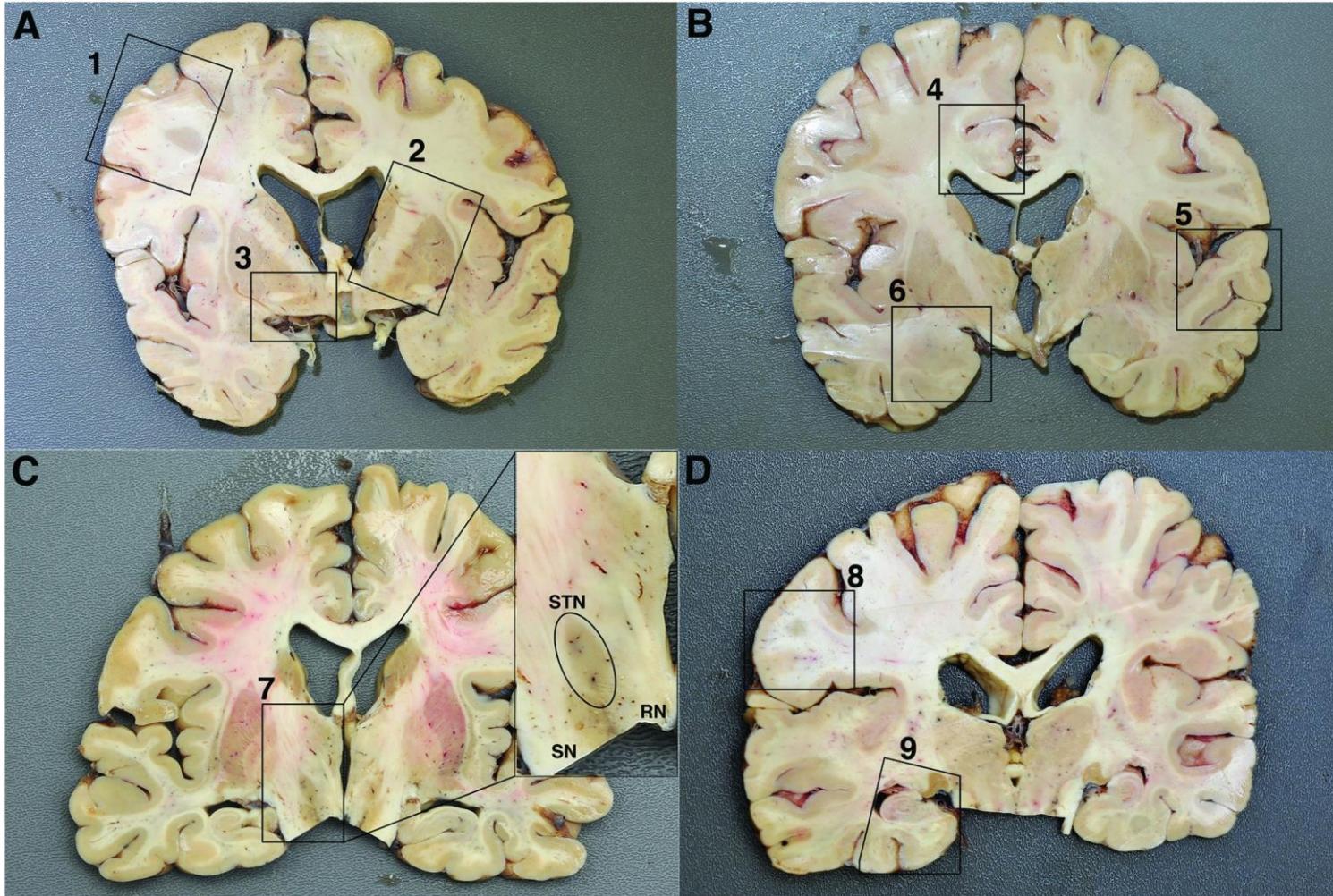
Christian Thomas  
Institut für Neuropathologie

# Definition und klinische Symptomkomplexe

- Fortschreitender, irreversibler Verlust bestimmter Nervenzellgruppen
- topografische Verteilung bestimmt klinischen Phänotyp
- 2 Hauptpräsentationen: Demenz-Syndrome und Bewegungsstörungen
- mit zunehmender Krankheitsdauer häufig Überlappungen
- Demenz: persistierende Gedächtnisstörung **plus**  $\geq 1$  weitere kognitive Domäne (Sprache, Exekutivfunktion, Visuokonstruktion, Persönlichkeit)

- Schnittstelle zwischen Klinik und Grundlagenforschung
  - Validierung diagnostischer Kriterien (Korrelation mit Klinik)
  - Epidemiologie und therapeutische Studien
  - Identifikation von Biomarkern
- Definitive Diagnose nur durch neuropathologische Autopsie
- Genetische Beratung der Angehörigen

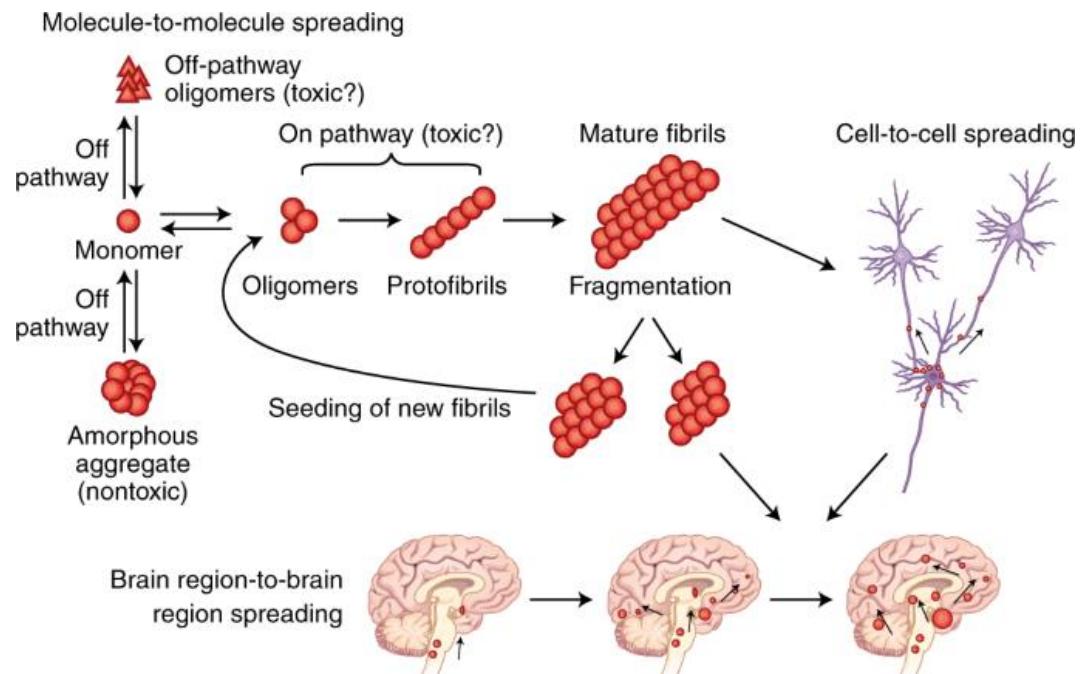
# Neuro-anatomisch relevante Hirnregionen

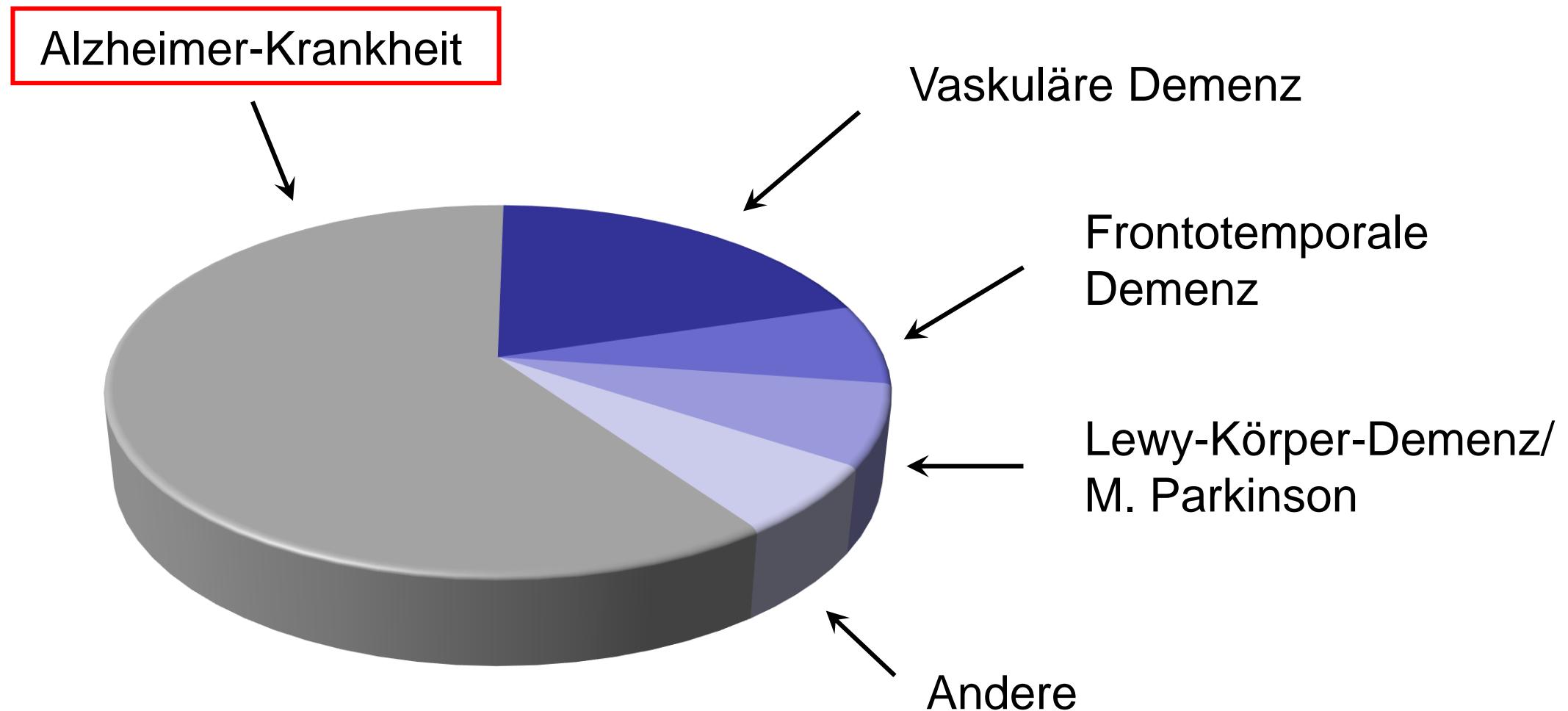


1. Gyrus frontalis medialis
2. Ncl. caudatus, Putamen, Globus pallidus
3. Ncl. basalis
4. Cingulum
5. Gyrus temporalis superior und medius
6. Amygdala
7. Thalamus, Ncl. subthalamicus, Ncl. ruber, S. nigra
8. Gyrus parietalis inferior
9. Hippocampus

- primär neurodegenerative Erkrankungen durch progrediente Ablagerung pathologischer Proteine gekennzeichnet
- konservierter Mechanismus (trotz verschiedener Proteine): Fehlfaltung → Aggregation → Akkumulation
- Konformationsänderungen mit Ausbildung von Oligo- und Multimeren, die sich zu unlöslichen Fibrillen aneinanderlegen
- Fehlfaltung kann an zuvor „gesunde“ Proteine übertragen werden

## Konzept der Proteinopathie







Alois Alzheimer

- „Wie heißen Sie?“
- „Auguste.“
- „Familienname?“
- „Auguste.“
- „Wie heißt Ihr Mann?“
- „Ich glaube... Auguste.“
- „Ihr Mann?“
- „Ach so.“



Auguste Deter  
51 Jahre

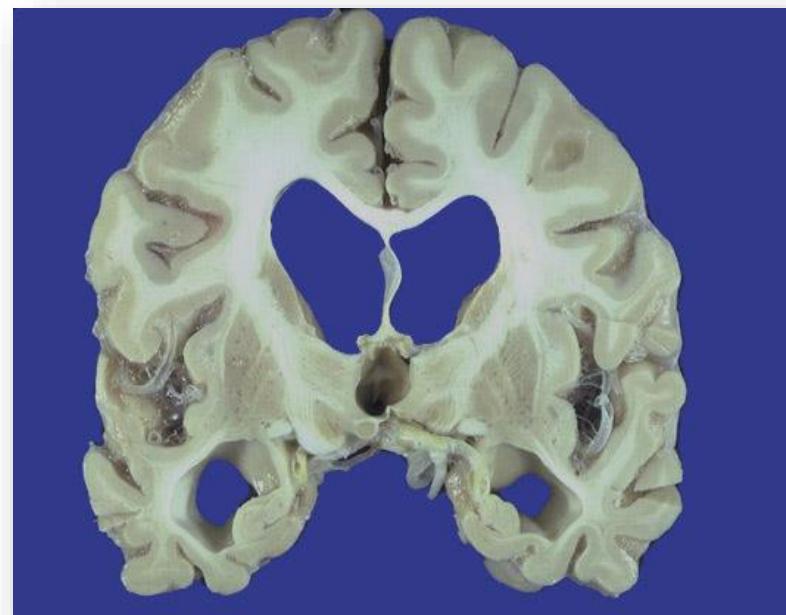
“Über eine **eigenartige Erkrankung** der Hirnrinde.” Vortrag in der Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte in Tübingen am 3. November 1906.

- in der Regel Diagnose > 65. Lebensjahr
- meist sporadisch, < 1% genetisch determiniert
- Merkleistungs- und Wortfindungsstörungen
- zeitliche und räumliche Desorientierung

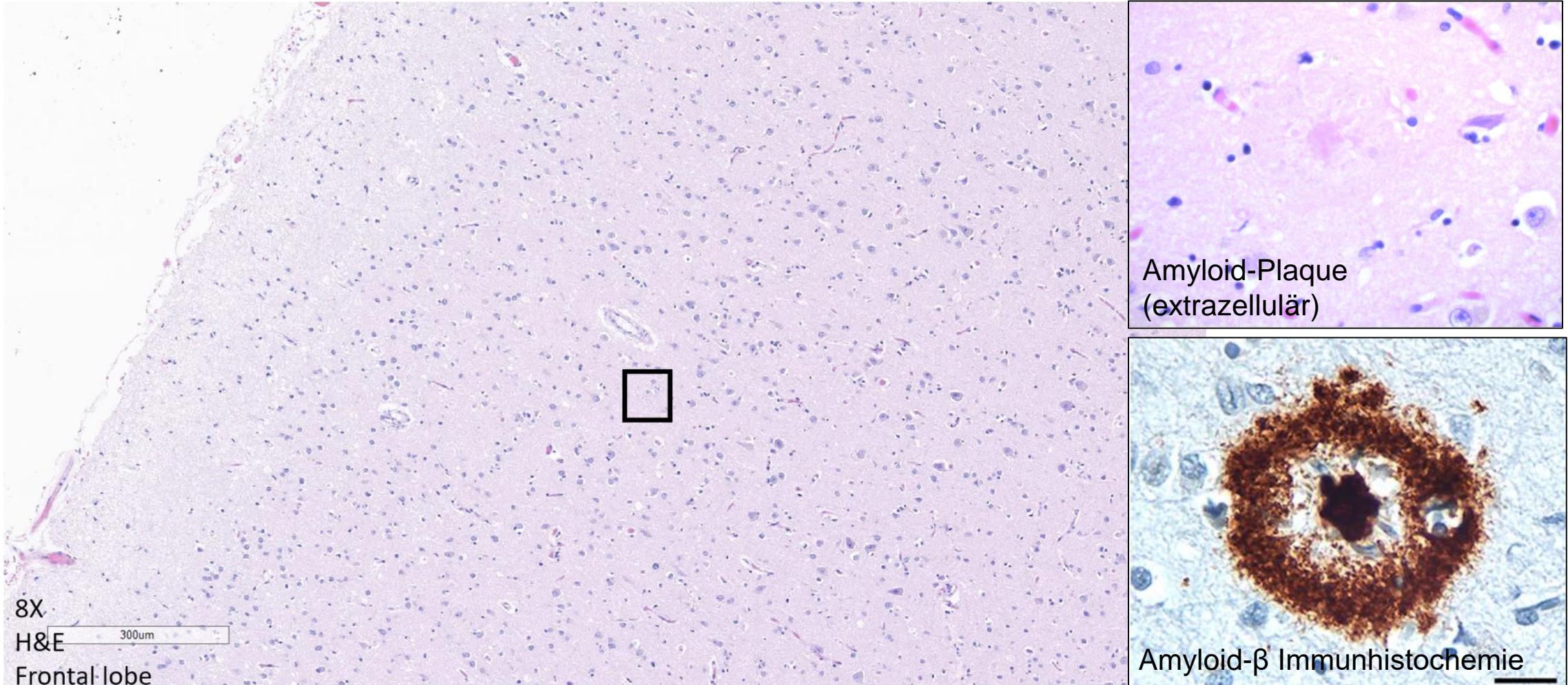
- Innere und äußere Hirnatrophie: Verschmälerung des Kortex, Vergrößerung der Ventrikel



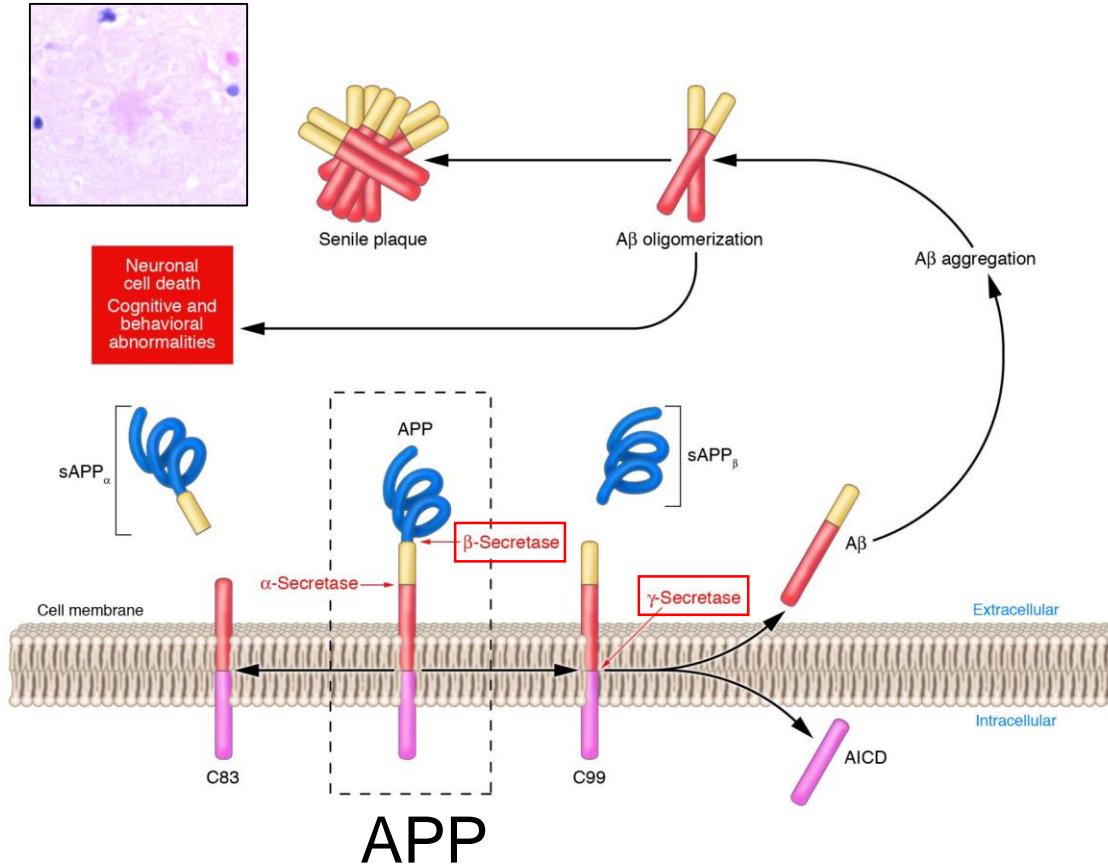
Normal



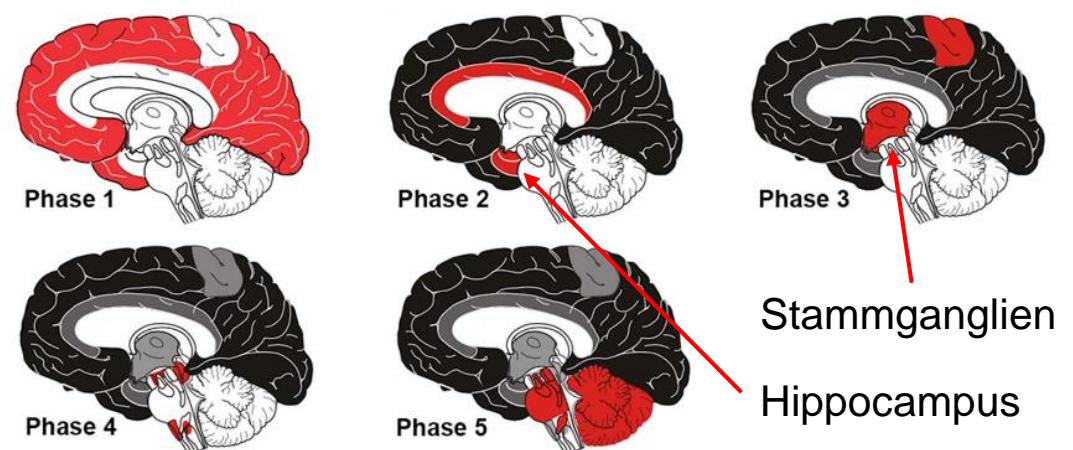
Alzheimer

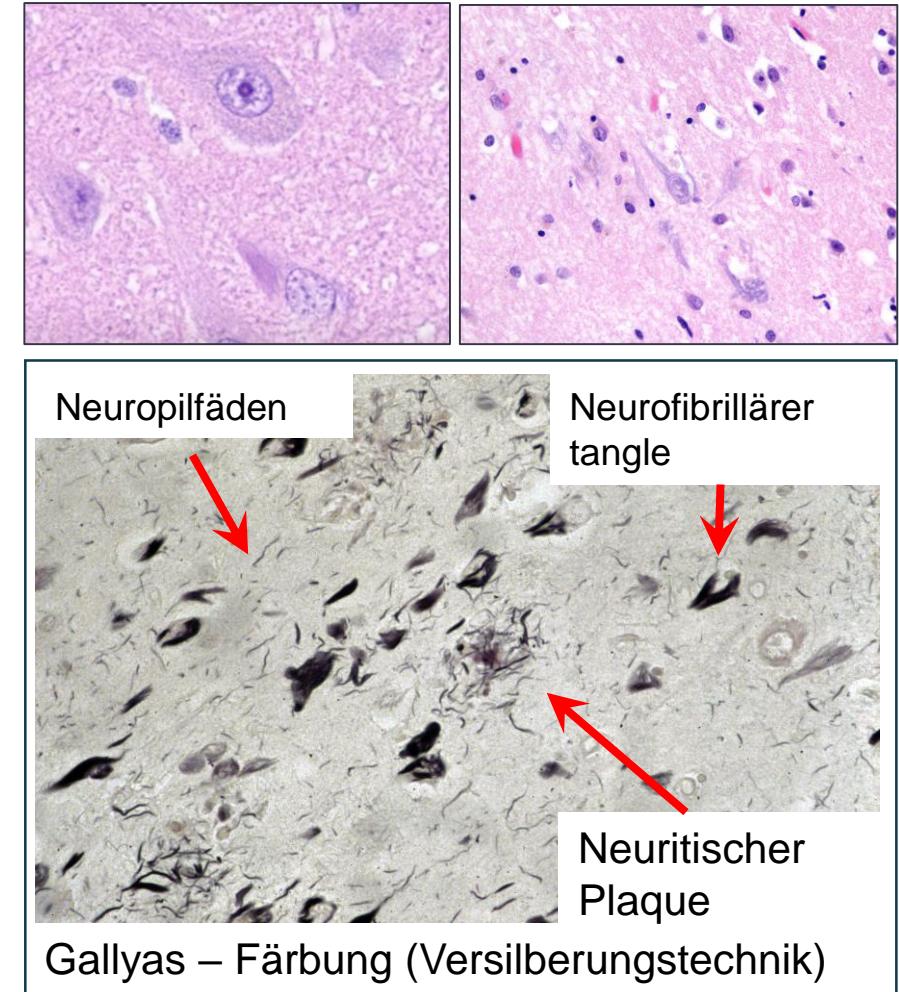
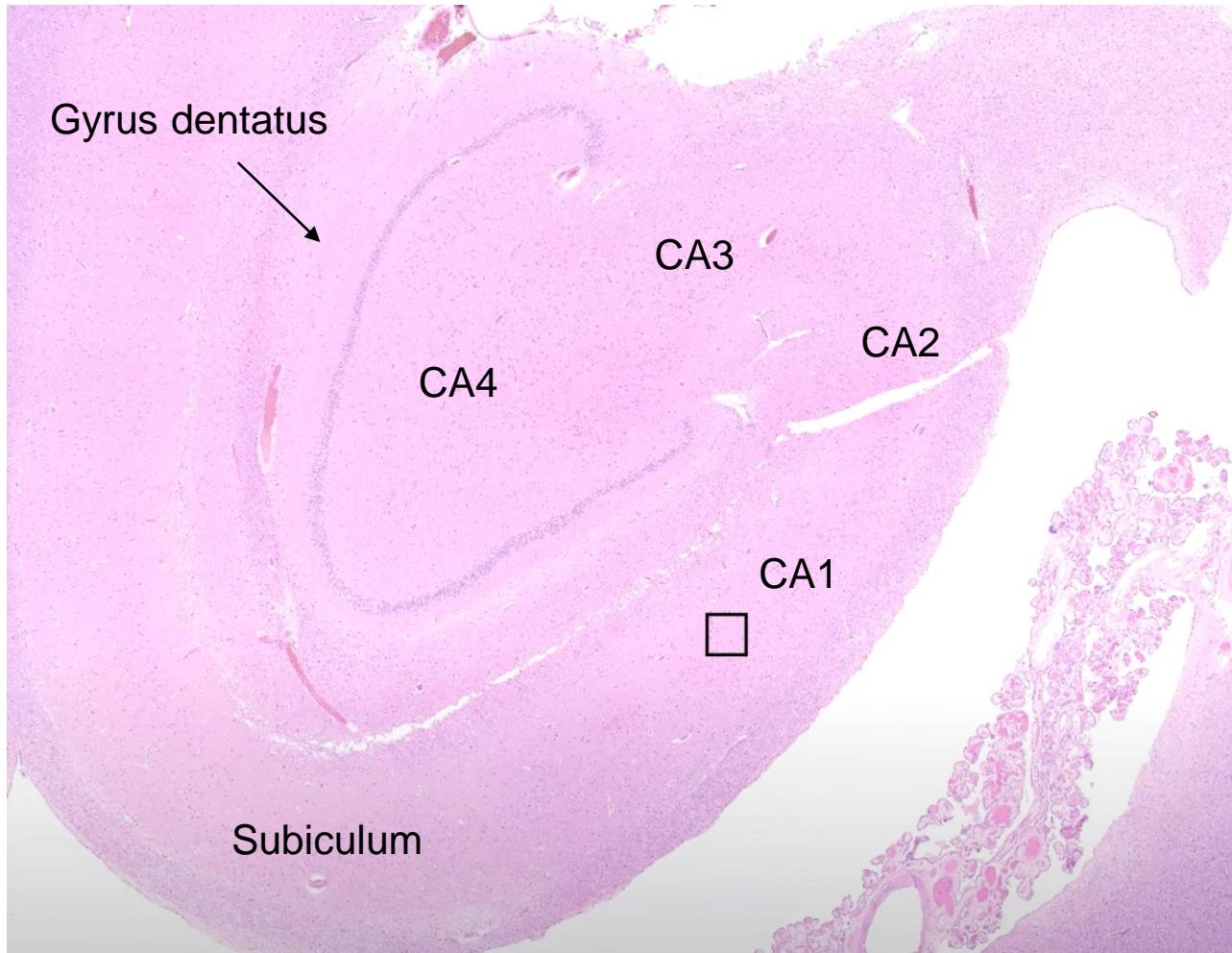


# Pathomechanismus

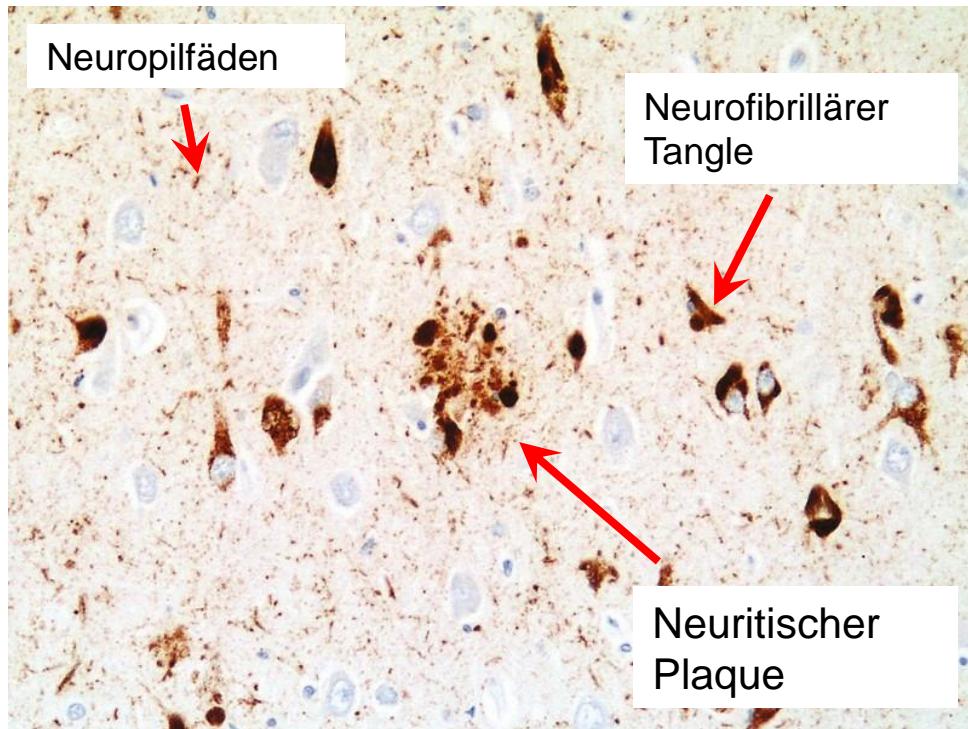


Stereotype Ausbreitung der beta-Amyloid  
Veränderungen: 5 Thal-Phasen

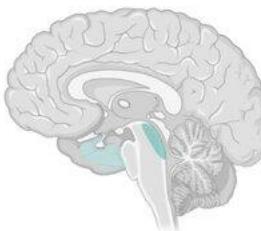




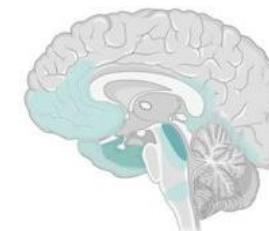
## Immunhistochemie p-Tau



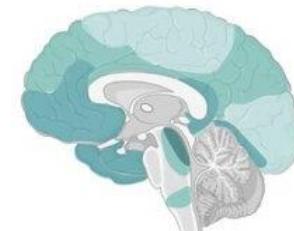
Stereotype Ausbreitung der Neurofibrillen-Veränderungen: Braak-Stadien



Stages I-II



Stages III-IV



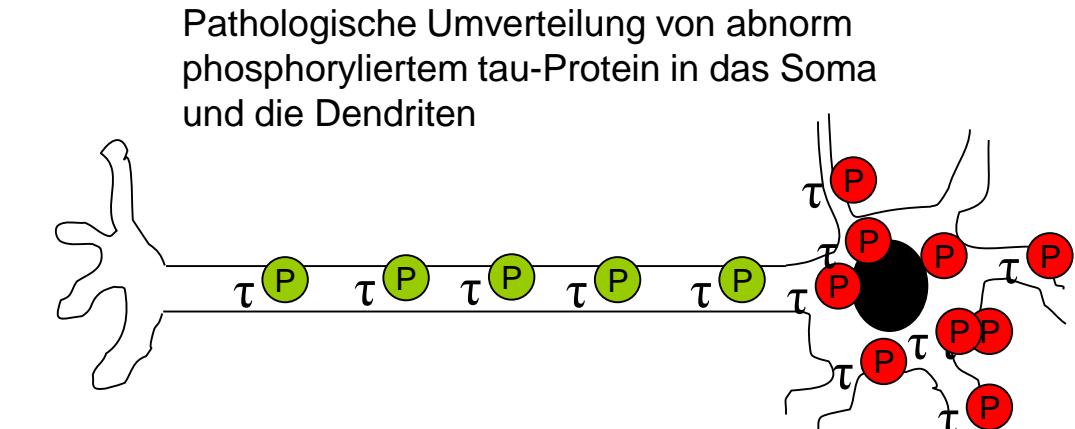
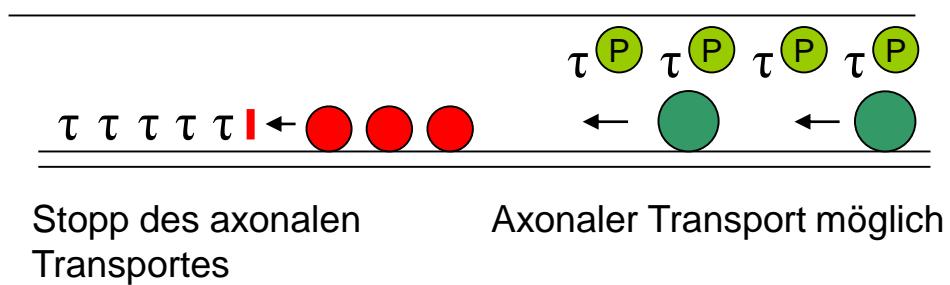
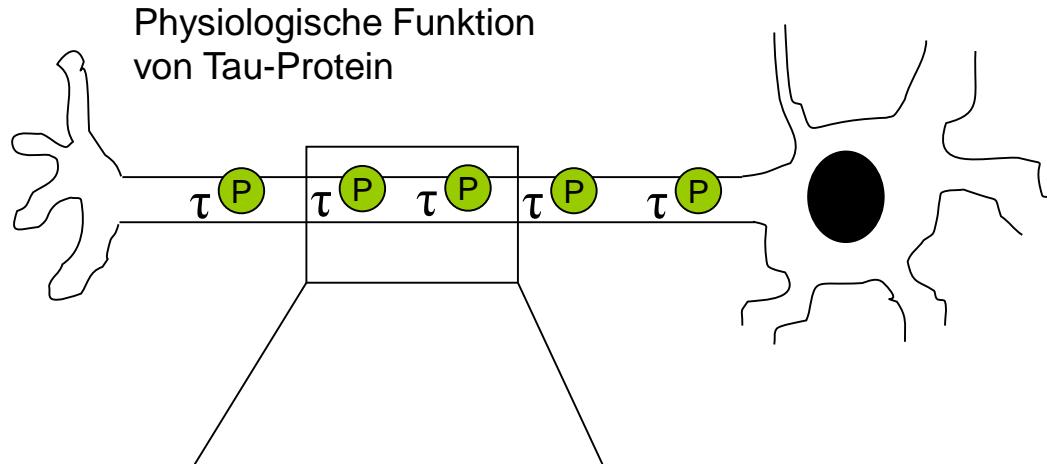
Stages V-VI

Entorhinale Stadien

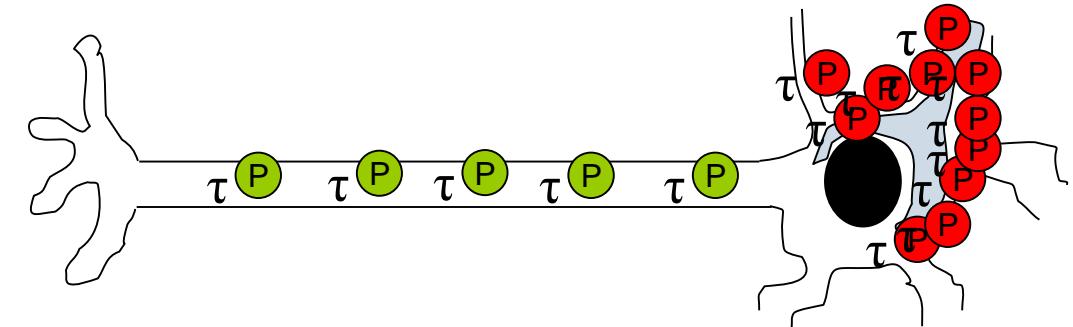
Limbische Stadien

Isokortikale Stadien

# Pathophysiologie

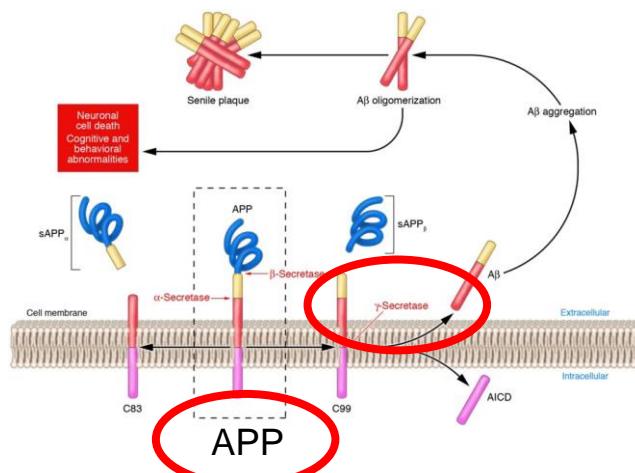


Ausbildung von Neurofibrillenveränderungen



# Genetik der Alzheimererkrankung

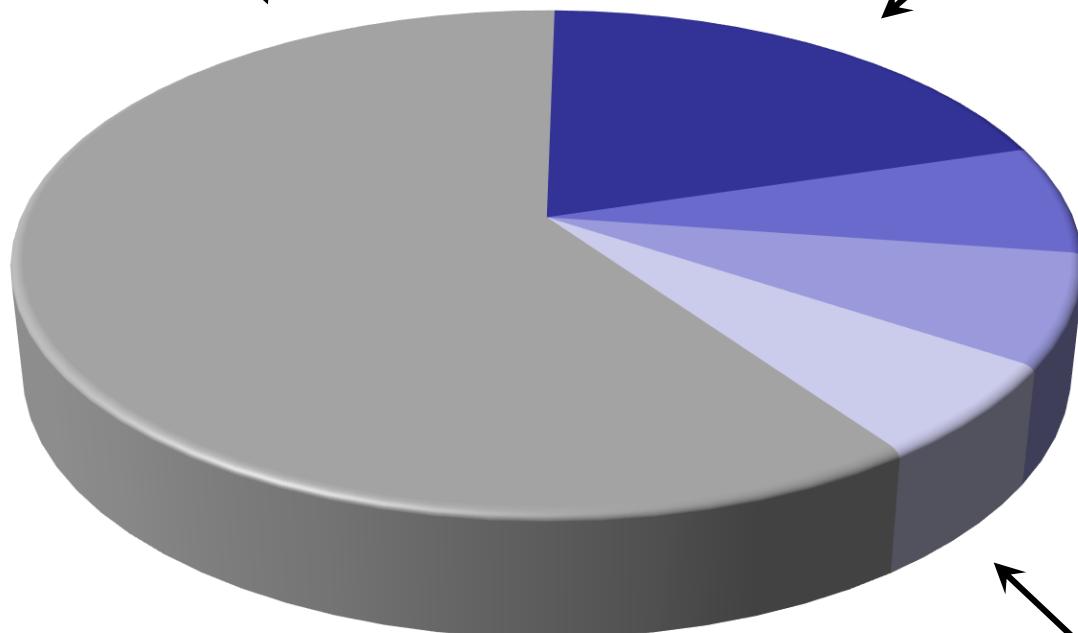
- ~1 % „familial early-onset AD“ (EOAD) mit autosomal-dominant deterministischen Mutationen



- APP (Amyloid-Precursor-Protein)
- *PSEN1* und *PSEN2* (Presenilin-1/-2 – katalytische Untereinheit der  $\gamma$ -Sekretase)
- APP auf Chr21 lokalisiert ( $\rightarrow$  Trisomie 21)
- Mutationen im *MAPT*-Gen (kodiert für Tau-Protein) nicht mit M. Alzheimer assoziiert

- Risiko für sporadische Form wird durch genetische Varianten beeinflusst
- *APOE*-Gen kodiert drei häufige Proteinisoformen (E2, E3, E4)
  - bei E4 liegen an den Positionen 112 und 158 Arginine statt Cysteine (Cys112Arg + Cys158Arg).
- Relatives Demenzrisiko von Genotyp und Alter abhängig:
  - $\epsilon 3/\epsilon 4$ -Heterozygotie  $\approx$  2- bis 4-fach
  - $\epsilon 4/\epsilon 4$ -Homozygotie bis > 10-fach, mit ~60 % klinischer Manifestation bis 85 Jahre
- Pathophysiologie: Apo E4 mindert Clearance von Amyloid- $\beta$ , stabilisiert dessen Aggregate, aktiviert pro-inflammatorische Mikroglia und fördert Tau-Hyperphosphorylierung

Alzheimer-Krankheit



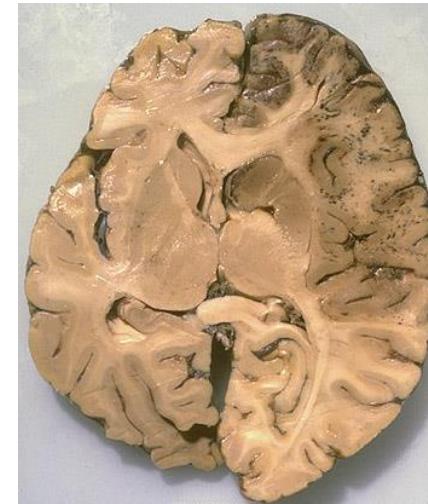
Vaskuläre Demenz

Frontotemporale  
Demenz

Lewy-Körper-Demenz/  
M. Parkinson

Andere

- nicht primär neurodegenerative Demenz
- typischerweise überwiegen Exekutiv- und Aufmerksamkeitsstörungen
- Multiinfarktdemenz mit multiplen kortikalen Infarkten
- Strategische Infarkte (Hippocampus, Thalamus)
- Kleingefäßdemenz (z. B. subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, M. Binswanger)

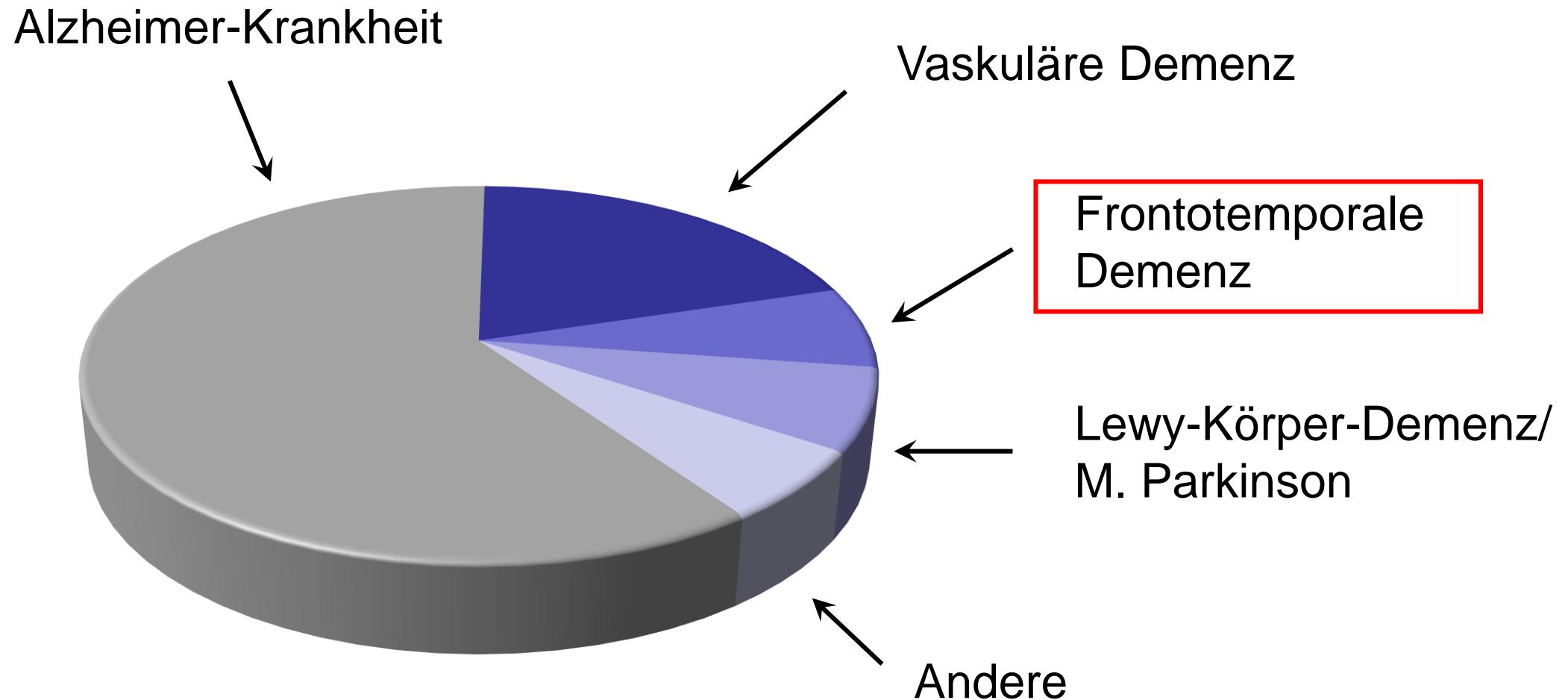


Makroangiopathie/  
kardioembolisch



Mikroangiopathie:  
M. Binswanger

# Ursachen der Demenz

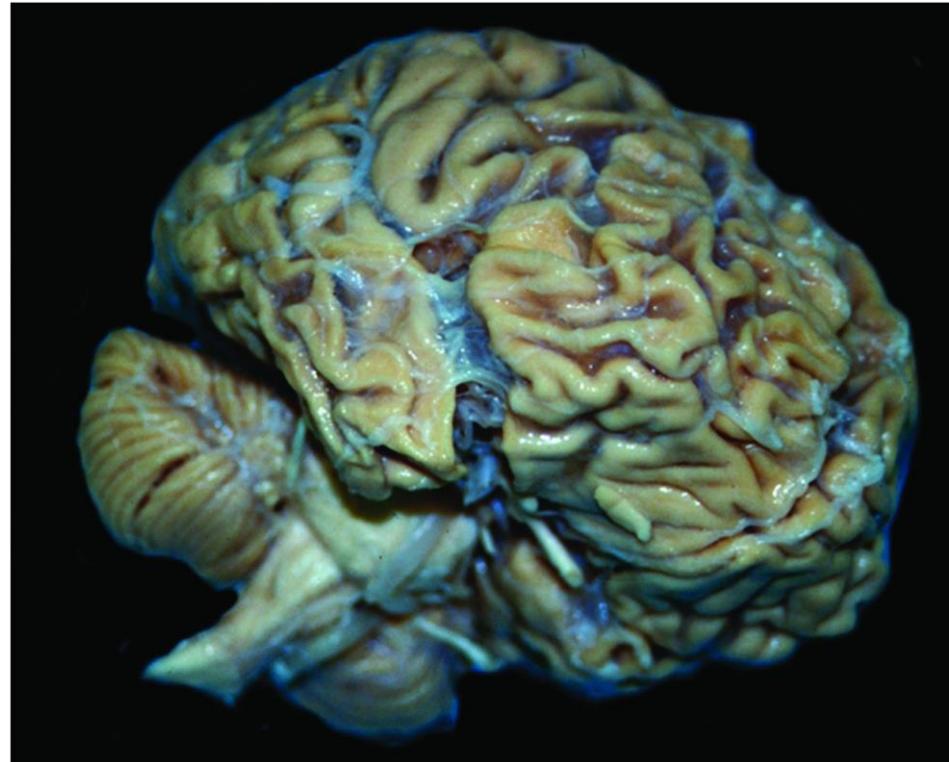
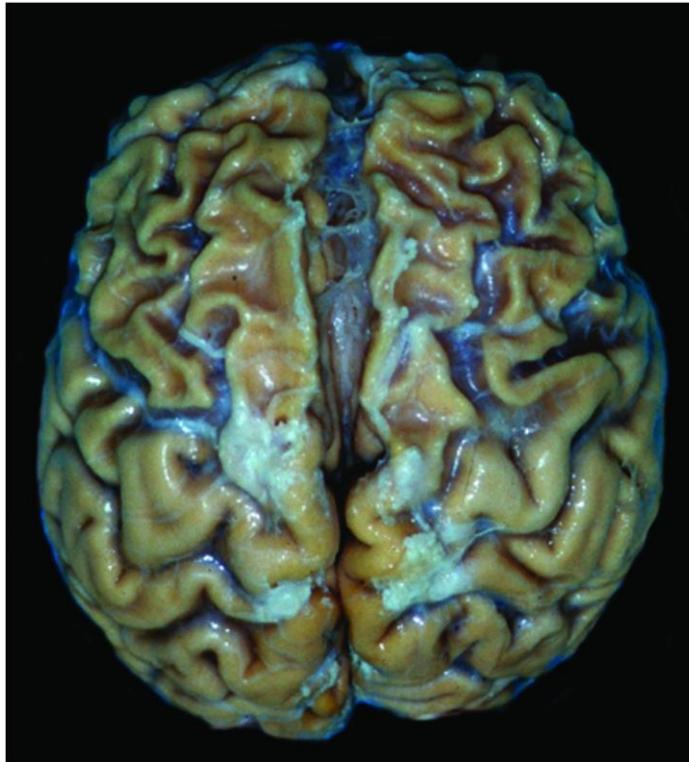


- Im Vergleich zu M. Alzheimer eher frühere Krankheitsmanifestation (< 65 Jahre)
- Familiäre Häufung in 50% der Fälle

## Heterogenes Krankheitsspektrum

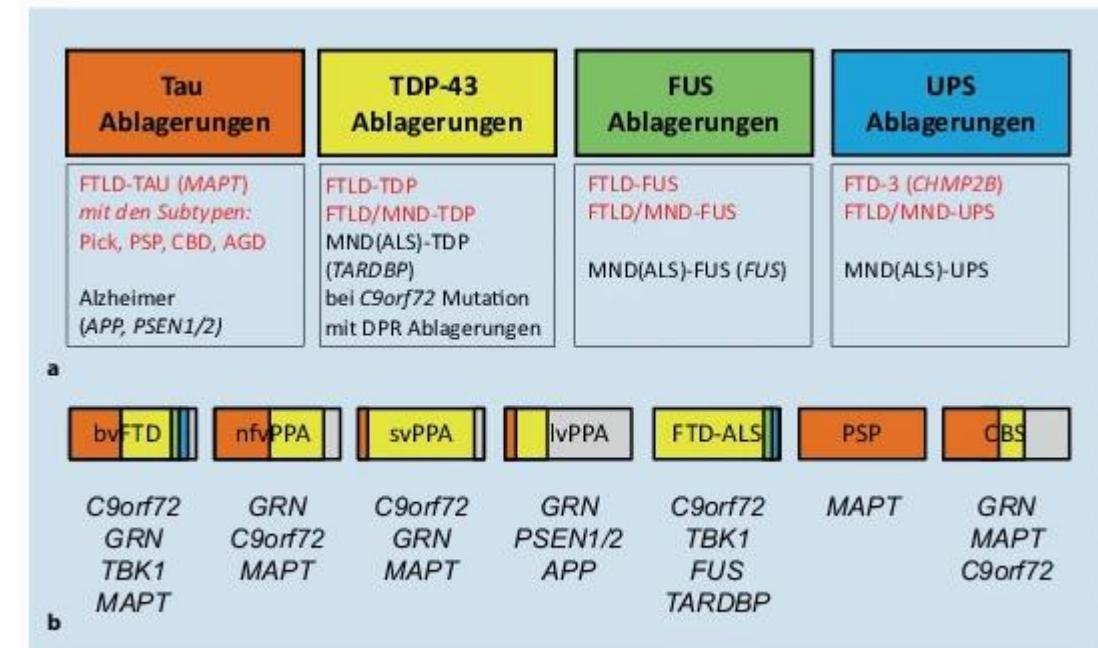
- Verhaltensvariante („behavioural variant FTD“, bvFTD)
- Sprachstörung (primär progressive Aphasie, PPA)
- Assoziation mit motorischen Symptomen
  - Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)
  - kortikobasale Degeneration (CBD)
  - progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

- deutliche Atrophie der Großhirnrinde frontal und temporal

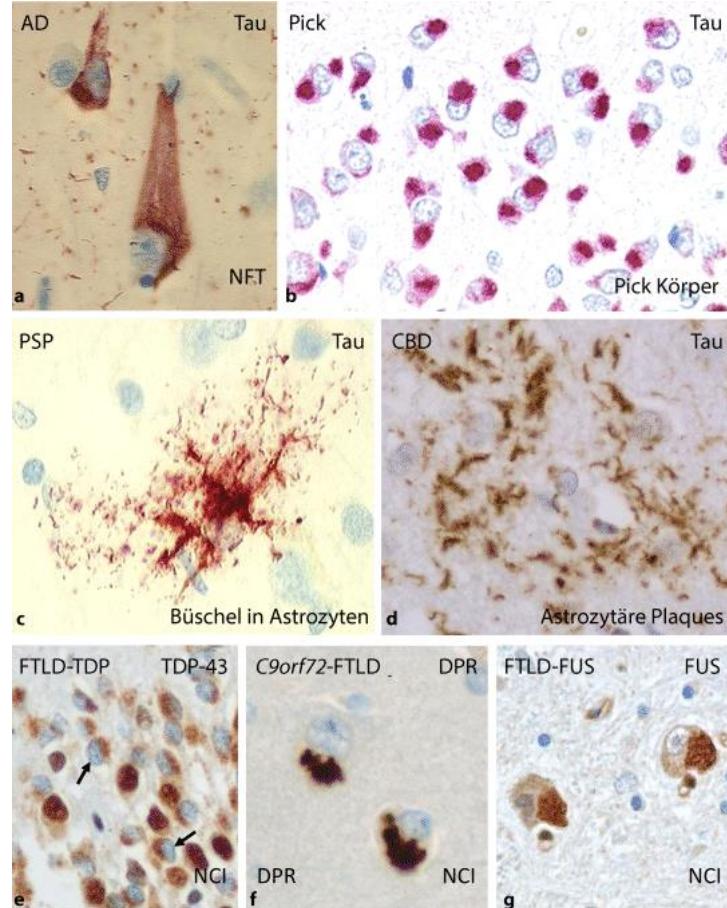


Erkrankungen des FTLD-Spektrums werden nach dem dominierenden Protein in folgende Kategorien eingeteilt:

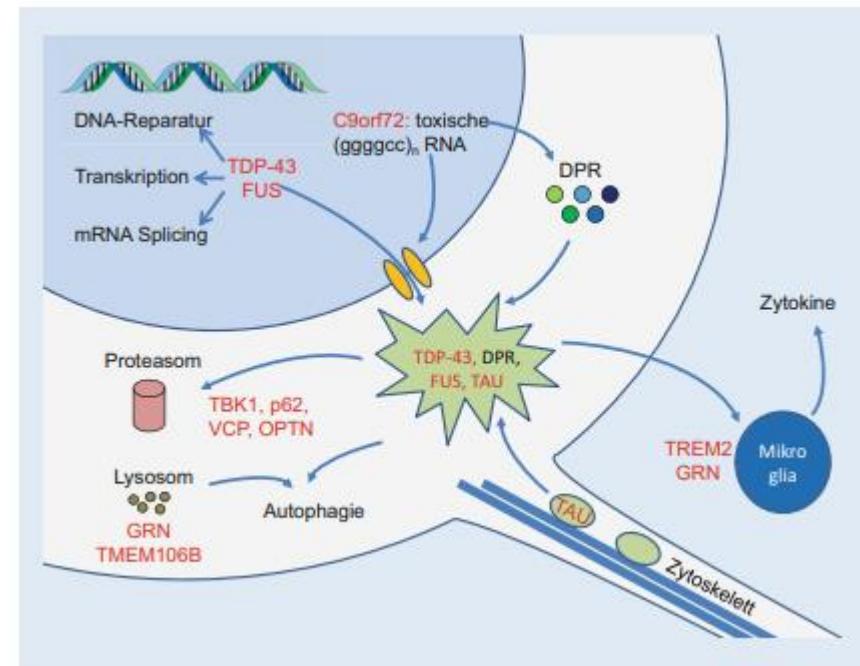
- Microtubule-associated protein Tau (FTLD-Tau)
- TAR DNA-binding protein 43 (FTLD-TDP)
- Fused in sarcoma-Protein (FTLD-FUS)
- Störungen des Ubiquitin-Proteasom-Systems (FTLD-UPS; übrige Fälle)



# Histologie und Pathomechanismus

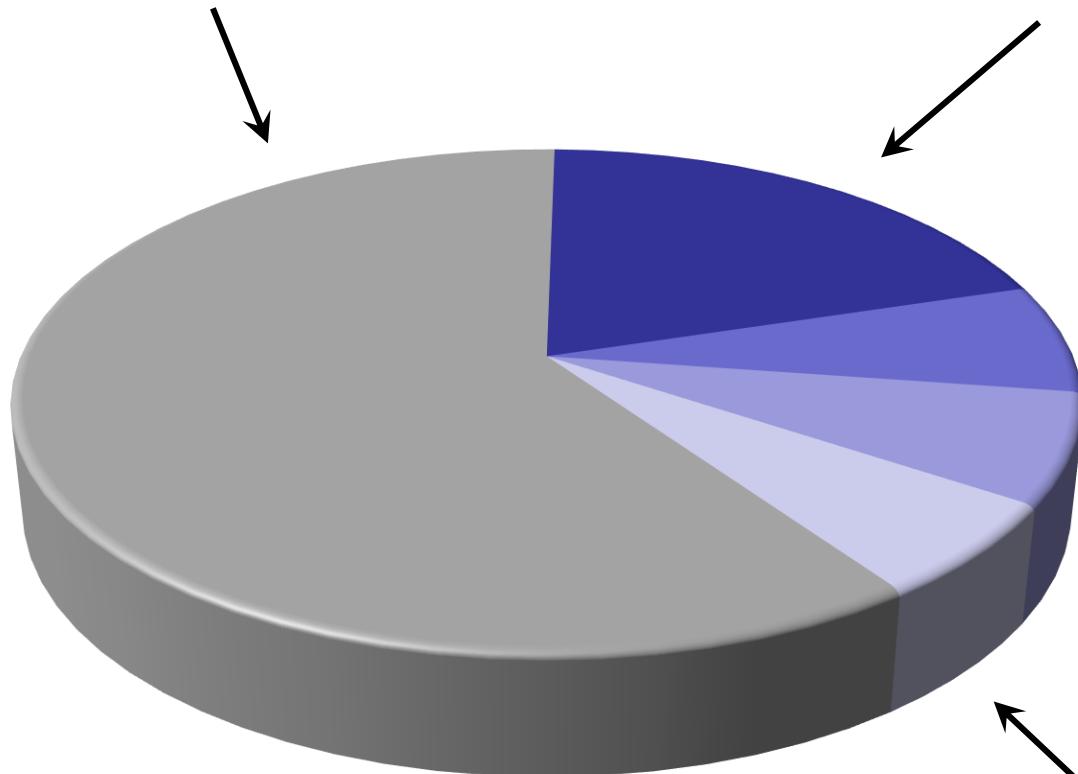


- Proteinablagerungen neben Nervenzellen auch in Astrozyten und Oligodendrozyten



# Ursachen der Demenz

Alzheimer-Krankheit



Vaskuläre Demenz

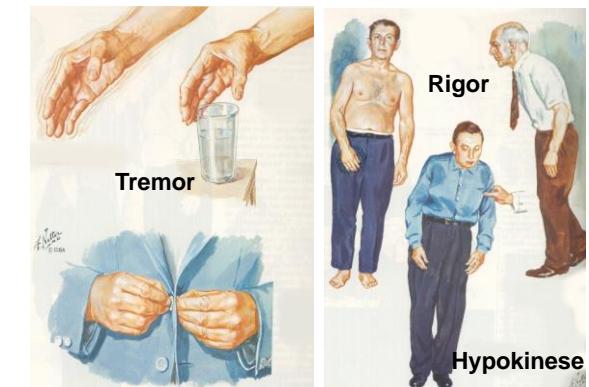
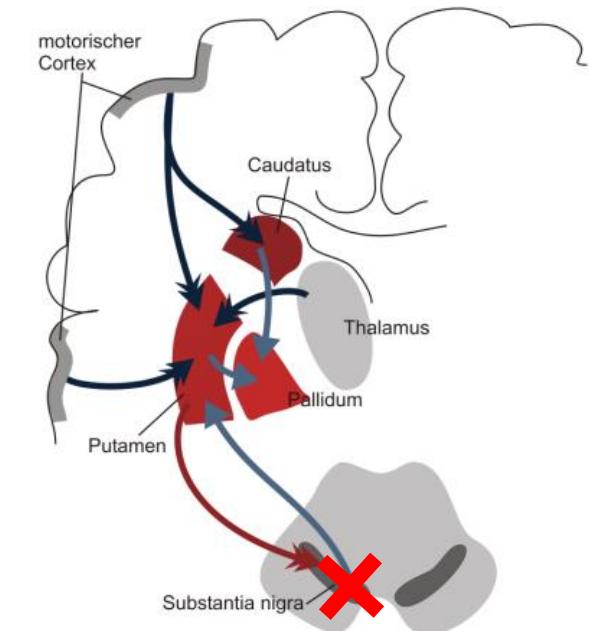
Frontotemporale  
Demenz

Lewy-Körper-Demenz/  
M. Parkinson

Andere

# Lewy-Körper-Demenz / M. Parkinson

- gekennzeichnet durch intrazelluläre Ablagerung von  $\alpha$ -Synuclein (Synucleinopathie)
- Unterschiede v. a. im zeitlichen Verlauf und klinischen Bild
- M. Parkinson: Bradykinese, Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität **+/- Demenz**
- Lewy-Körper-Demenz: Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörung, visuelle Halluzinationen  
**+/- parkinsonähnliche Symptomatik**
- Unterscheidung Parkinson-Demenz vs. Lewy-Körper-Demenz: 1-Jahres-Regel



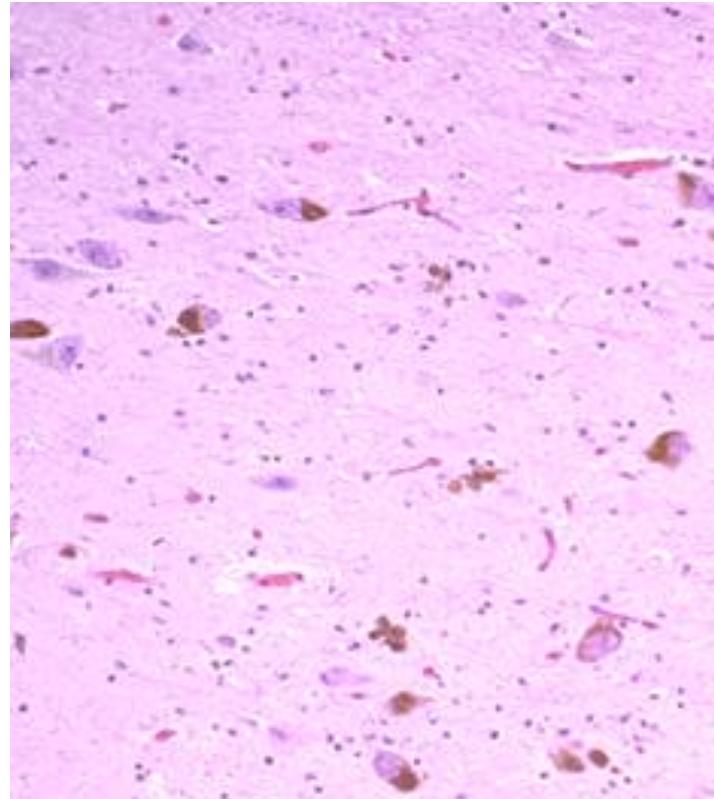
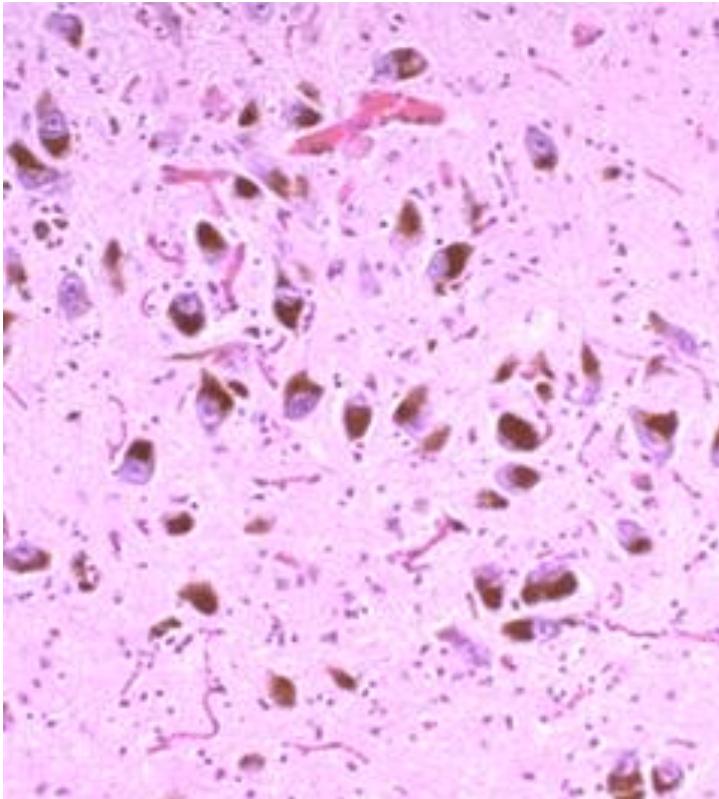
# Makroskopie



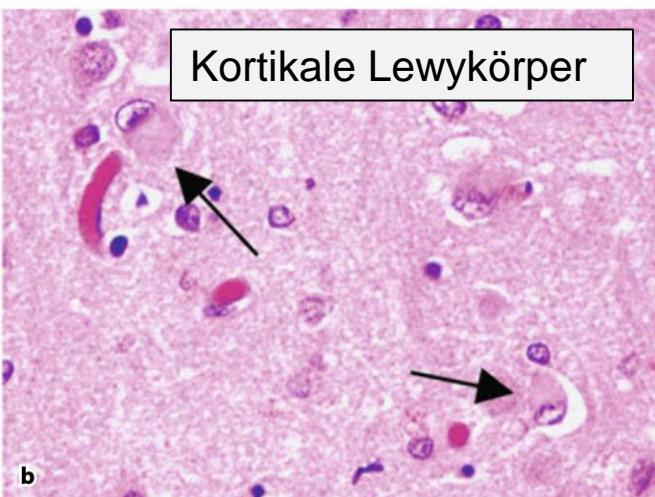
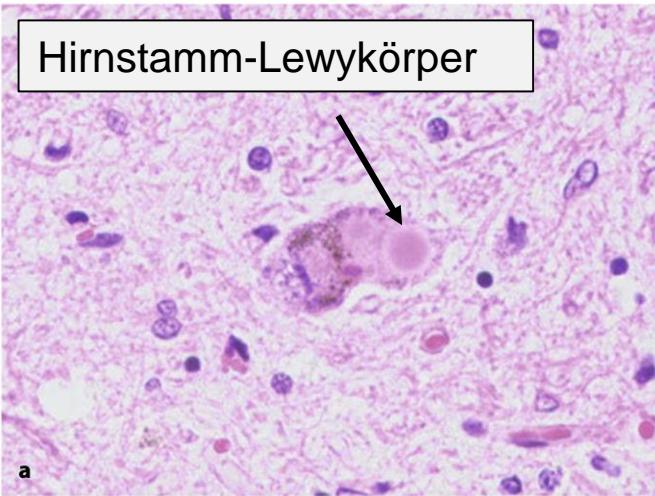
Kontrolle



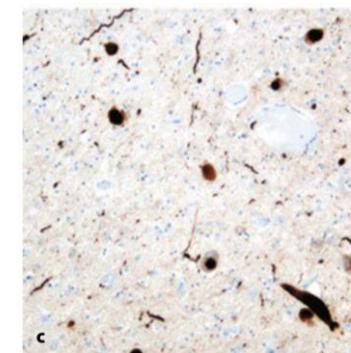
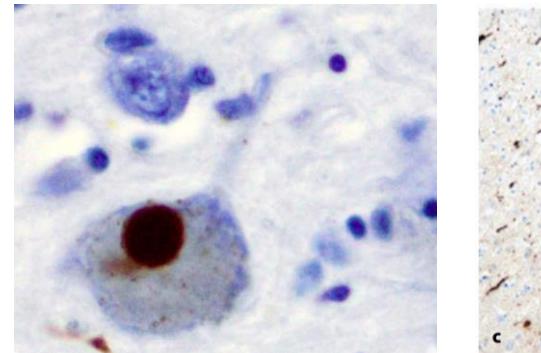
Parkinson-Krankheit



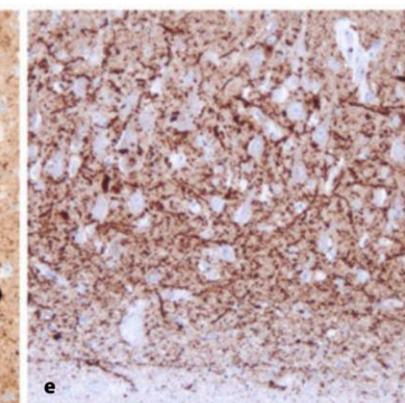
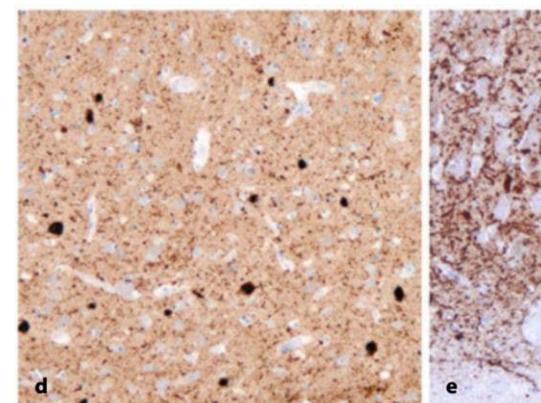
Ausfall der pigmentierten  
Nervenzellen und Gliose  
in der Substantia nigra



## Immunhistochemie für $\alpha$ -Synuclein

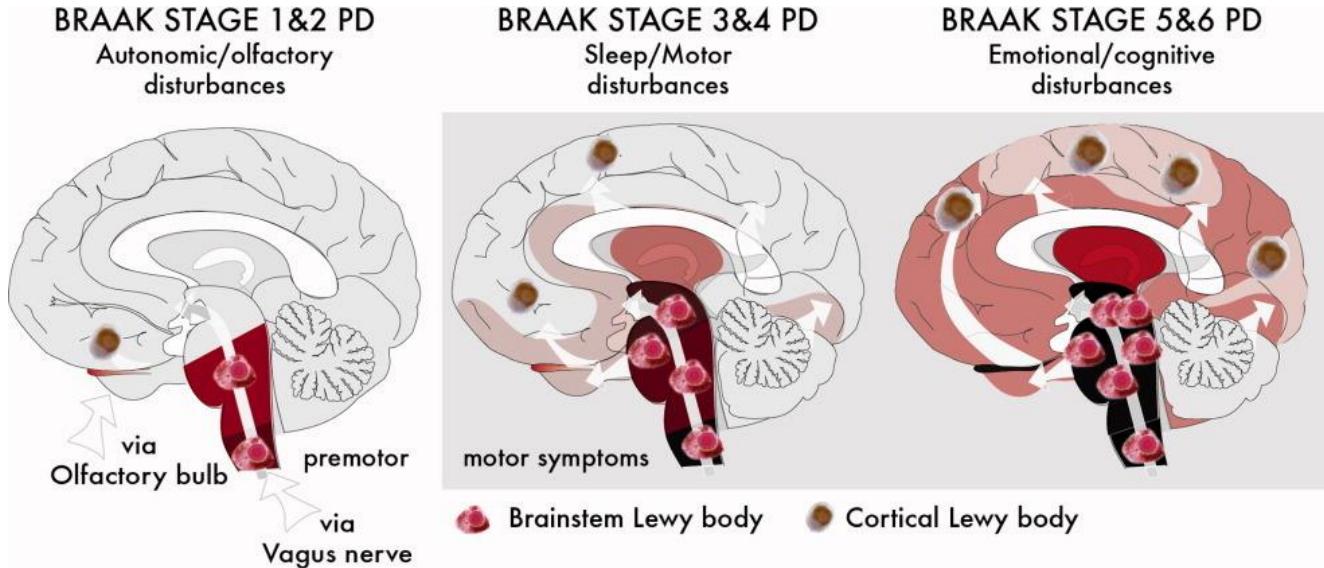


Lewykörper und Lewy-  
Neuriten im Hirnstamm



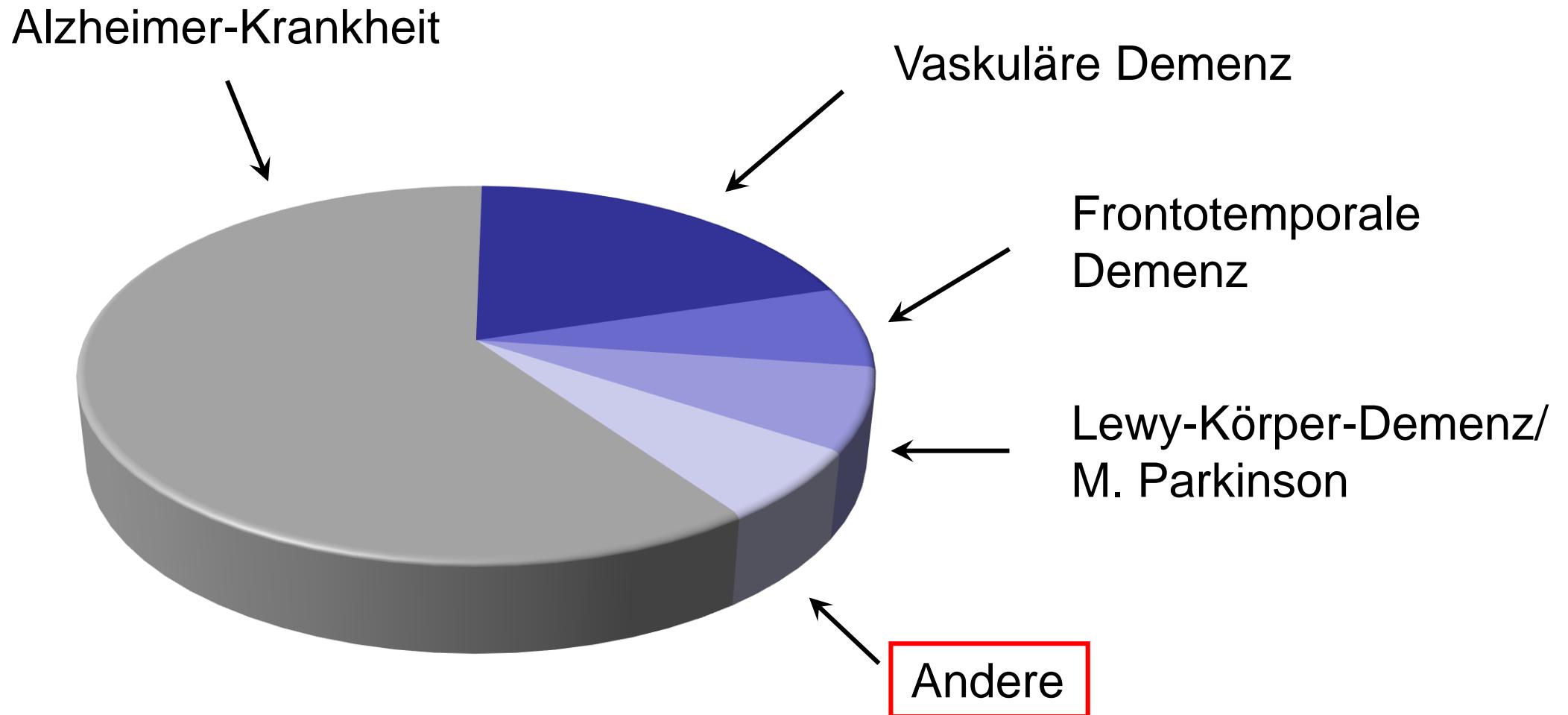
Lewykörper und Lewy-  
Neuriten im frontalen  
Kortex (links) und  
Hippocampus (rechts)

# Stadien der Synucleinopathie



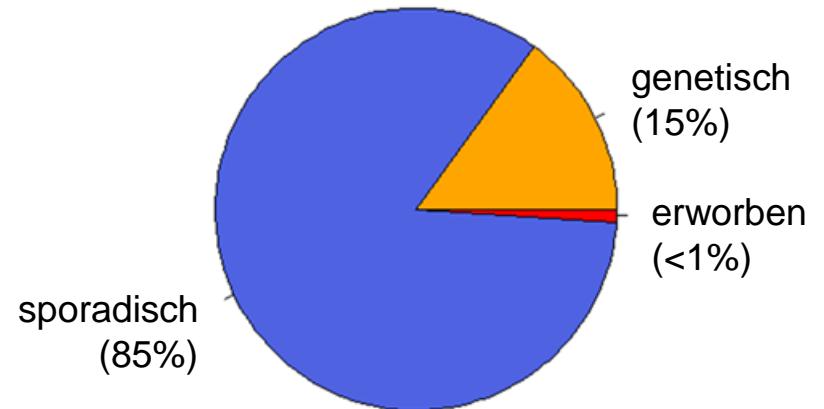
- isolierte Lewy-Pathologie eher Ausnahme, in der Regel zusätzlich Alzheimer-Pathologie (senile Plaques und neurofibrilläre Tangles)

# Ursachen der Demenz



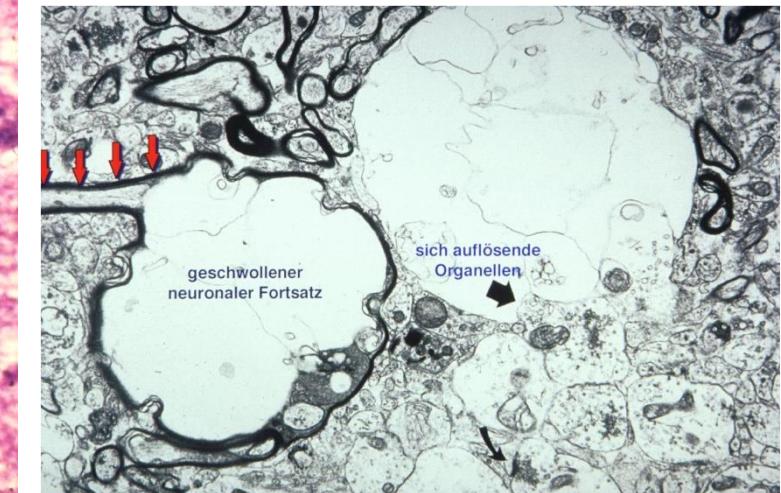
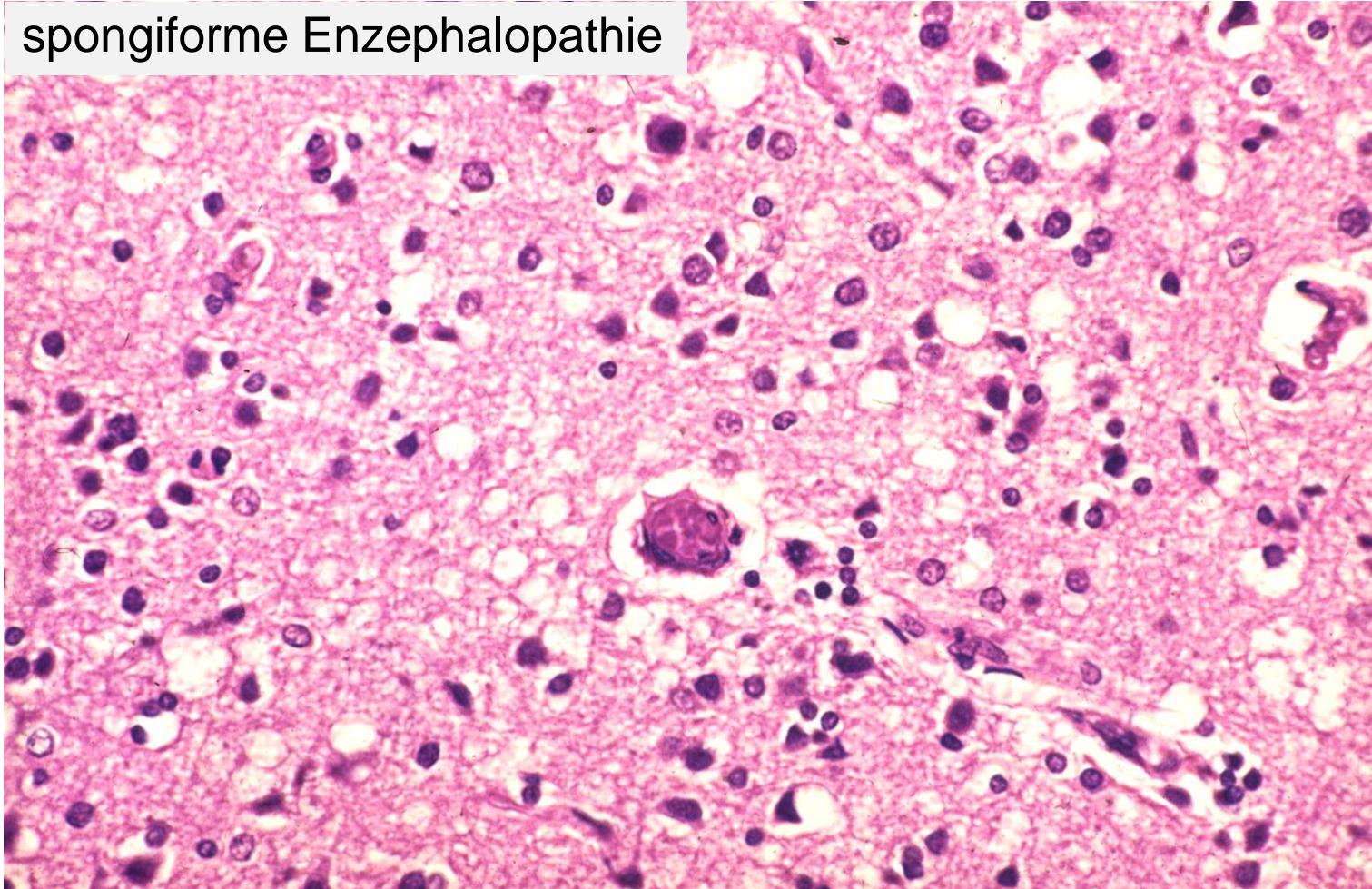
# Prionkrankheiten

- seltene, fatale neurodegenerative Erkrankungen in Menschen und Tieren
- Scrapie (Schafe und Ziegen, seit 18. Jh.)
- Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE, 1996)
- Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (1920/21)
- Kuru (ritueller Kannibalismus in Neuguinea, 1950er)
- Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit (v.a. Kleinhirn)
- fatale familiäre Insomnie (v.a. Thalamus)

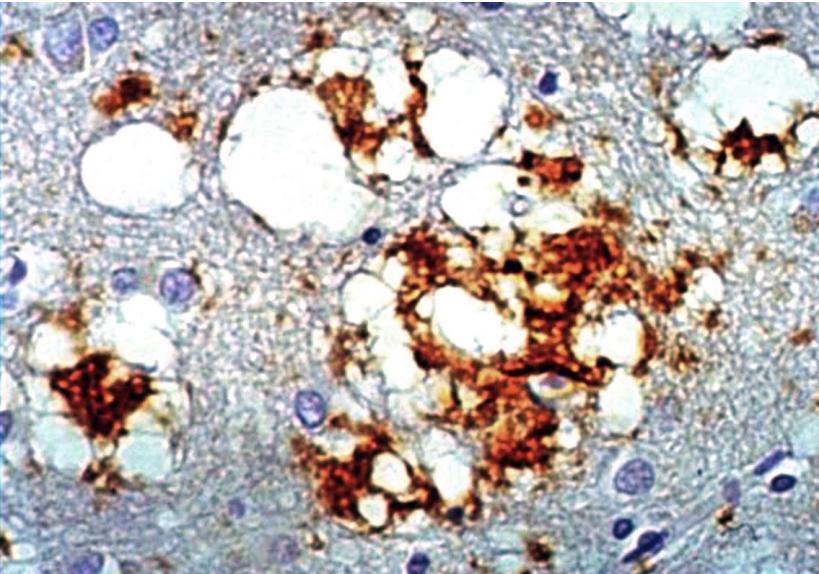


**Alle Formen übertragbar!**

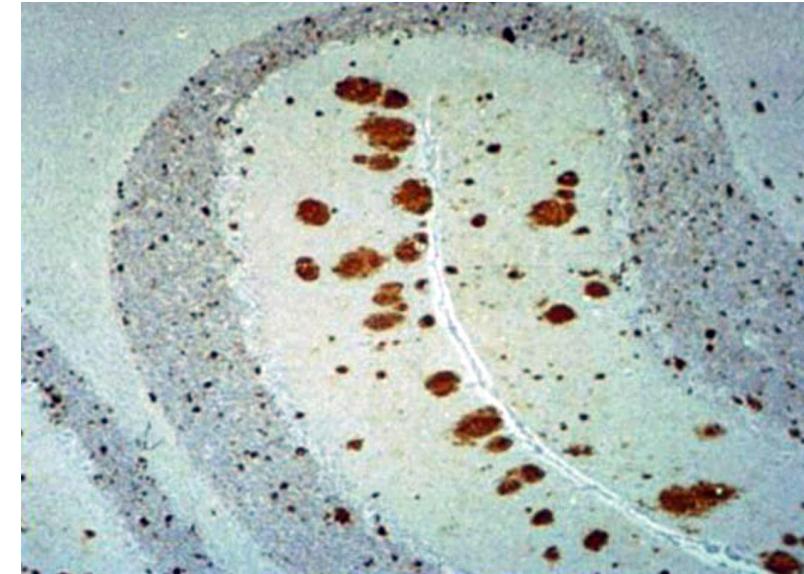
spongiforme Enzephalopathie



- Keine entzündlichen / immunologischen Veränderungen, keine Viren
- Ablagerungen eines abnormalen Proteins, oft in Form von Plaques



Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (Neokortex)



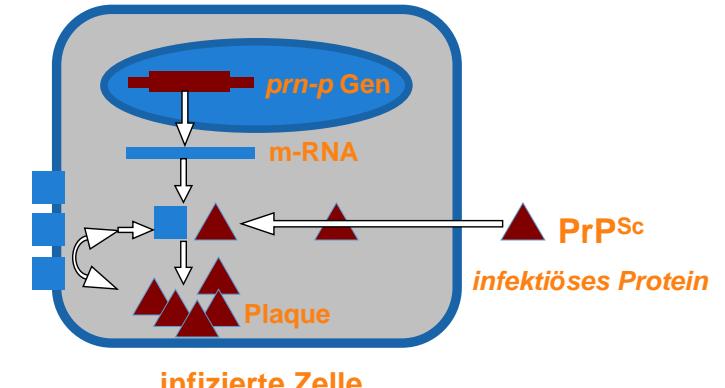
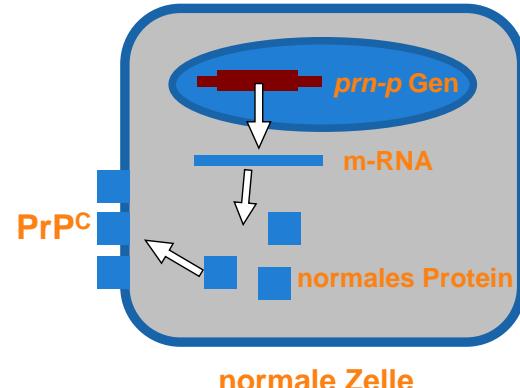
Gerstmann-Sträussler-Scheinker (Kleinhirn)

# Pathophysiologie

- Übertragbares Agens enthält keine Nukleinsäuren, sondern fehlgefaltetes Protein
- Begriff **Prion** (proteinaceous infectious particle) geprägt von Stanley Prusiner 1982



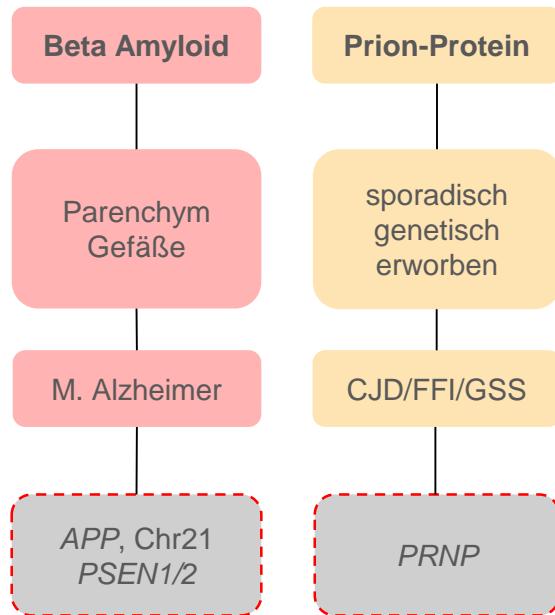
- PRNP-Gen auf Chr20 kodiert für  $\text{PrP}^{\text{C}}$
- pathologisches  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  reich an  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen, Protease-resistant und aggregationsfähig



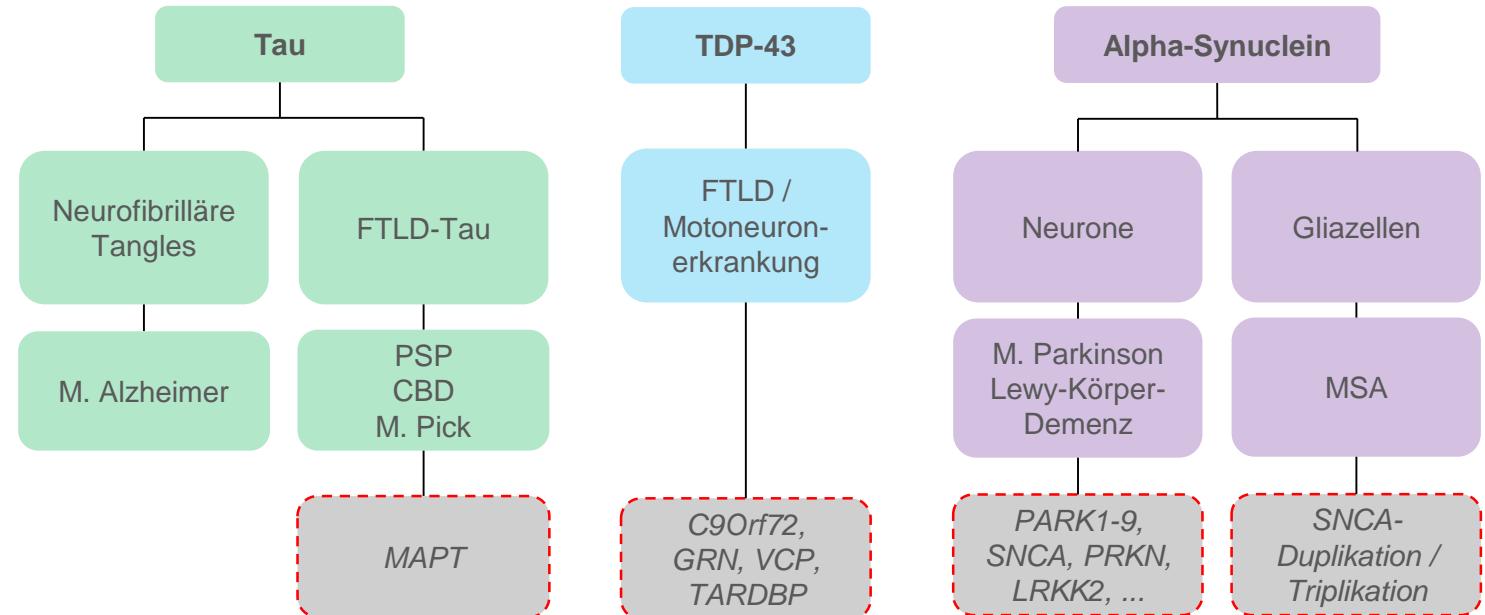


## Abnorme Proteinablagerung

### Extrazellulär



### Intrazellulär





Christian Thomas

[christian.thomas@ukmuenster.de](mailto:christian.thomas@ukmuenster.de)