

Parkinson und Alzheimer heute

Lars P. Klimaschewski

Parkinson und Alzheimer heute

Was wir über Neurodegeneration
und ihre Therapie wissen

 Springer

Lars P. Klimaschewski
Institut für Neuroanatomie
Medizinische Universität Innsbruck
Innsbruck, Österreich

ISBN 978-3-662-63391-5 ISBN 978-3-662-63392-2 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-63392-2>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert durch Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2021

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Umschlag: © jolygon / stock.adobe.com

Planung: Christine Lerche

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort

Dieses Buch ist an alle gerichtet, die sich über den Stand der Forschung in Bezug auf Altern und Zelltod im Gehirn informieren wollen. Es wird der Aufbau und Abbau unseres Gehirns unter Berücksichtigung aktueller Forschungsergebnisse beschrieben. Dabei wird biologisches Grundwissen vorausgesetzt. Das Buch richtet sich also an einen neurobiologisch und medizinisch interessierten Leserkreis und behandelt folgende Fragen: Wozu benötigen wir Milliarden von Nervenzellen? Was unterscheidet unser Gehirn von dem anderer Säuger? Warum denkt nur der Mensch in einer komplexen Sprache und plant sein Handeln bis weit in die Zukunft hinein? Welche Teile des Gehirns sind dafür besonders wichtig? Warum gehen Nervenzellen im Alter zugrunde? Welche zellbiologischen Mechanismen sind dafür verantwortlich? Was passiert genau bei der Parkinson- und bei der Alzheimer-Krankheit? Kann das Fortschreiten des Sterbens von Nervenzellen verzögert oder vielleicht sogar gestoppt werden? Welche neuen Therapien gegen Demenz und Parkinson wird es in der Zukunft möglicherweise geben? Wer bereit ist, mit dem Autor einmal hinter die Labortüren der neurowissenschaftlichen Forschung zu schauen, wird zu diesen Fragen passende Antworten bekommen.

Im ersten Kapitel dieses Buches wird der grundsätzliche Aufbau und die Entwicklung unseres Gehirns beschrieben. Insbesondere durch die Diskussion vergleichender Aspekte wird verständlich, warum wir im Unterschied zu den meisten Tierarten Milliarden von Nervenzellen benötigen. Erst mit dieser großen Menge an zellulären Bausteinen, die als Knotenpunkte in der Vielzahl neuronaler Netze fungieren, werden die typisch menschlichen Fähigkeiten ermöglicht. Ich werde die wesentlichen Unterschiede zu anderen Säugern erläutern und anhand dieser Differenzen erklären, wie höhere kognitive Leistungen zustande kommen.

Im zweiten Teil des Buches werden die Folgen des Verlustes dieser Zellen im Mittelpunkt stehen. Schon früh gehen täglich Neurone zugrunde (mit 80 Jahren sind rund ein Drittel aller Nervenzellen im Gehirn weg). Dass das weitgehend unbemerkt abläuft, haben wir einem ausgeprägten *back-up* zu verdanken. Die wichtigsten Informationen sind mehrfach in unseren neuronalen Netzen abgelegt, so dass überlebenswichtige Funktionen normalerweise bis in das höhere Alter hinein gut erhalten bleiben. Bei Menschen, die an einer neurodegenerativen Erkrankung leiden, sieht das leider ganz anders aus. Neben den Grundlagen des Alterns werden in diesem Kapitel daher insbesondere die zellulären Prozesse, die dem Morbus Parkinson und dem Morbus Alzheimer zugrundeliegen, ausführlich besprochen. Dabei steht die Entstehung beider Krankheiten aus anatomisch-pathologischer Sicht im Vordergrund, weniger die ärztliche Seite. Dieses Buch soll das medizinische Lehrbuch also nicht ersetzen, sondern durch neurobiologische Aspekte ergänzen.

Im dritten Kapitel wird auf die verschiedenen Möglichkeiten eingegangen, die uns zur Verfügung stehen, um den Hirnabbau zu verzögern oder gar zu stoppen. Vielleicht wird es zukünftig sogar möglich sein, die neuronale Degeneration durch Neubildung von Neuronen, die sog. Neurogenese, wieder auszugleichen. Es werden auch die gegenwärtigen therapeutischen Ansätze zur Behandlung der neuronalen Degeneration vorgestellt. Neue Forschungsergebnisse zur Therapie der Parkinson- und Alzheimer-Krankheit stehen aber im Mittelpunkt.

Dieses Buch verwendet Arbeiten, die von maßgeblichen Neurowissenschaftlern und Medizinern weltweit verfasst wurden. Ihre aktuellsten Publikationen werden am Ende der Kapitel genannt (ohne Anspruch auf Vollständigkeit). Ich verwende aus Praktikabilitätsgründen das generische Maskulin, d. h. mit Patient, Student, Forscher oder Arzt sind selbstverständlich beide Geschlechter gemeint. Die Schemazeichnungen wurden mithilfe kommerziell erhältlicher Vorlagen erstellt (<https://www.motifolio.com/>). Das Besondere an diesem Buch ist, dass es niemals fertig werden wird. Wöchentlich werde ich die neuesten und relevantesten Entwicklungen aus den Alzheimer- und Parkinson-Laboratorien in **Klima's Brain Blog** vorstellen (<https://www.klimasbrainblog.com/>). Auf meiner Webseite kann auch ein **Newsletter** abonniert werden, der Sie auf dem Laufenden hält.

Mein besonderer Dank geht an meine Familie und an meine Kollegen und Freunde für ihre Korrekturen und Anmerkungen, besonders an Annegret Wehmeyer, Gerrit Krupski, Dietrich Lorke, Erich Brenner, Christian Humpel, Willi Eisner und Maximilian Freilinger. Weiterhin danke ich Frau Dr. Christine Lerche und Claudia Bauer vom Springer-Verlag für ihre Unter-

stützung. Schließlich möchte ich mich bei allen Studenten der Universitäten Heidelberg und Innsbruck bedanken, die meine Vorlesungen und Seminare über die Jahre besucht und mit mir über den Auf- und Abbau des Gehirns diskutiert haben. Einige der in diesem Buch besprochenen Aspekte gehen auf diese Gespräche zurück.

Ich habe mich bemüht, nur gesicherte Erkenntnisse zu verarbeiten, so dass manche Fragen offen bleiben und weitere Untersuchungen abgewartet werden müssen. Aber so ist Wissenschaft. Aufwändige Experimente werden im Labor durchgeführt und große Datenmengen erzeugt. Mit viel Skepsis werden diese dann überprüft und zumeist verworfen, denn es gilt mehr denn je ein Satz von Charles Darwin, dem Entdecker der Evolutionstheorie: „Falsche Tatsachen sind äußerst schädlich für den Fortschritt der Wissenschaft, denn sie erhalten sich oft lange; falsche Theorien dagegen, die einigermaßen durch Beweise gestützt werden, tun keinen Schaden; denn jedermann bestrebt sich mit löblichem Eifer, ihre Unrichtigkeit zu beweisen“.

Widmung

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung in die Hirnentwicklung: Warum benötigen wir sehr viele Nervenzellen?	1
1.1	Neurone und Glia im zentralen Nervensystem	3
1.2	Was passiert während der Gehirnentwicklung?	5
1.3	Evolutionär alte Hirnteile sind einfacher gebaut als der Neocortex.	6
1.4	Was unterscheidet das linke vom rechten Gehirn?.	9
1.5	Die Hirnentwicklung im Kindes- und Jugendalter	10
1.6	Das kindliche Gehirn ist enorm plastisch und kann noch heilen	11
1.7	Ist ein großes Gehirn „schlauer“ als ein kleines?	12
1.8	Absolutes und relatives Hirngewicht.	15
1.9	Mit dem zweiten Entwicklungsschub erreicht unser Gehirn die Maximalgröße.	18
1.10	Neuronale Stammzellen bleiben lange teilungsfähig	20
1.11	Der Stirnlappen ist besonders wichtig für höhere Hirnleistungen	22
1.12	Die präfrontale Rinde kodiert spezifisch menschliche Eigenschaften	24
1.13	Hirnleistungen im Vergleich	26
	Weiterführende Literatur	28
2	Altern und neurodegenerative Erkrankungen – warum gehen Nervenzellen verloren?	31
2.1	Der normale Alterungsprozess	32

2.1.1	Mechanismen der zellulären Alterung.	34
2.1.2	Der neuronale Zelltod	47
2.1.3	Blutversorgung des alternden Gehirns	51
2.2	Morbus Parkinson	54
2.2.1	Allgemeine Pathomechanismen	56
2.2.2	Spezielle Morphologie betroffener Neurone	62
2.2.3	Spezifische Ursachen der Parkinson-Krankheit	67
2.2.4	Alpha-Synuklein: ein Schlüsselprotein des Morbus Parkinson	70
2.2.5	Die Prionen-Theorie beim Morbus Parkinson.	74
2.3	Demenz und Morbus Alzheimer.	80
2.3.1	Wie macht sich die Alzheimer-Krankheit bemerkbar?	81
2.3.2	Allgemeine Pathomechanismen	82
2.3.3	Die gestörte Protein-Homöostase beim Morbus Alzheimer.	89
2.3.4	Die Tau-Pathologie.	91
2.3.5	Die Prionen-Theorie beim Morbus Alzheimer	98
2.4	Entzündliche Komponenten der Alzheimer- und der Parkinson-Krankheit.	102
2.5	Virusinfektionen bei neurodegenerativen Erkrankungen.	104
	Weiterführende Literatur	108

3 Nervenzellen retten oder ersetzen – welche Strategie ist

erfolgreicher?	115
3.1 Morbus Parkinson	118
3.1.1 Pharmakologische Therapie	118
3.1.2 Chirurgische und physikalische Therapie	120
3.1.3 Therapie mit neurotrophen Faktoren	121
3.1.4 Therapie mit Antisense-Oligonukleotiden	125
3.1.5 Alpha-Synuklein-Aggregationshemmer und spezifische Immuntherapie	128
3.1.6 Stammzell-Therapie	128
3.1.7 Andere kausale Therapieansätze	130
3.2 Demenz und Morbus Alzheimer.	131
3.2.1 Cholinergica.	132
3.2.2 Therapie mit Sekretase-Inhibitoren.	133
3.2.3 Therapie mit neurotrophen Faktoren	134

3.2.4	Immuntherapie	135
3.2.5	Stammzell-Therapie	137
3.2.6	Andere kausale Therapieansätze	137
3.2.7	Symptomatische Therapie.	140
3.2.8	Welche Maßnahmen versprechen nun am ehesten Erfolg?	142
3.3	Diagnose und Therapie der neuronalen Degeneration – quo vadis?	143
	Weiterführende Literatur	148
	Glossar	151
	Stichwortverzeichnis	171