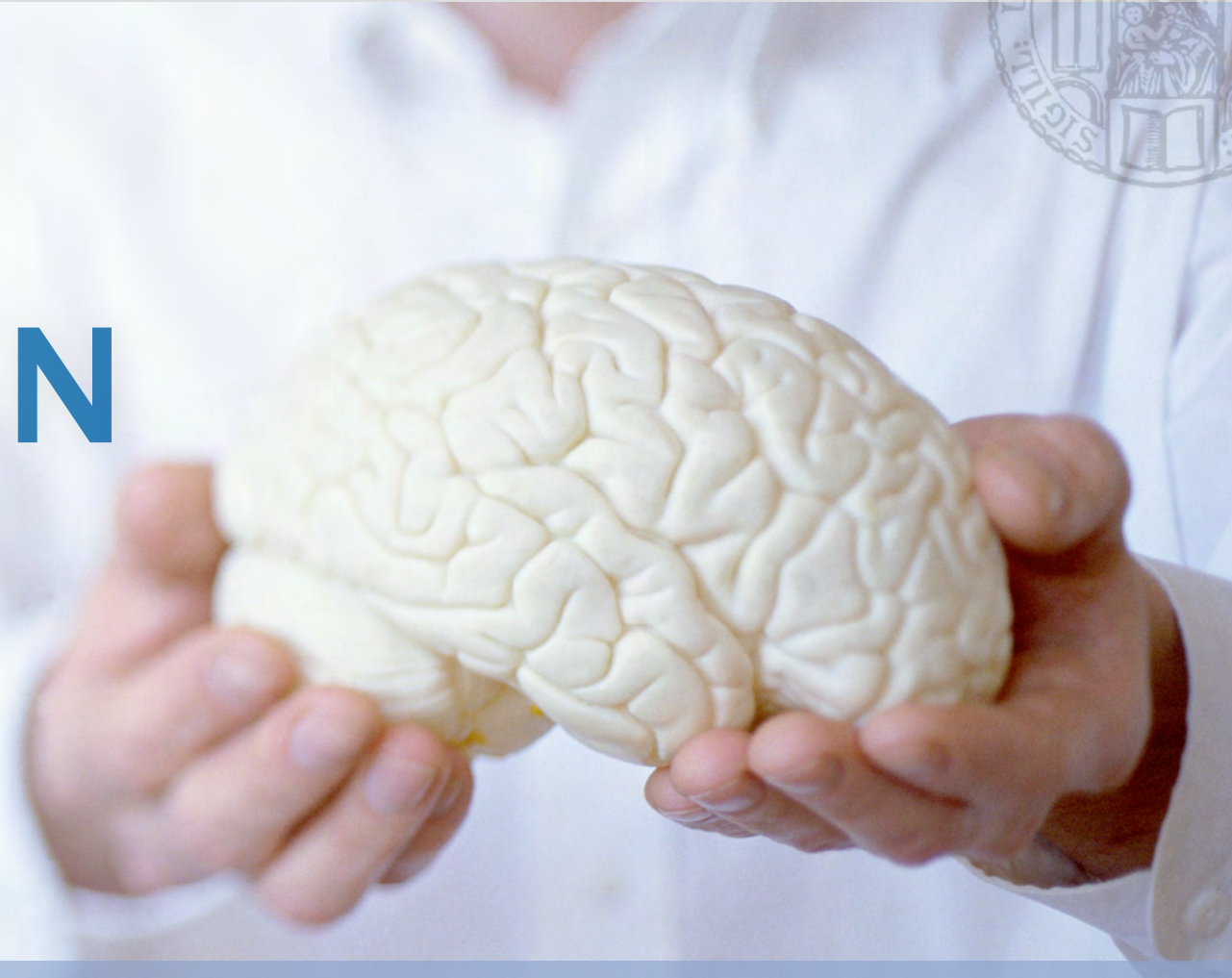


LMU

LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN



ERKENNEN
FORSCHEN
VERSTEHEN



NEUROBIOBANK MÜNCHEN



Herausgeber:

Neurobiobank München
Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung
Ludwig-Maximilians-Universität München
Feodor-Lynen-Str. 23
81377 München

Tel: +49 (0)89-2180-78017/-36
Fax: +49 (0)89-2180-78037
Mobil: +49 (0)89-2180-78345 (24-Stunden-Rufbereitschaft)
Mail: nbm@med.uni-muenchen.de

www.neurobiobank.org

Texte:

Dr. Thomas Arzberger
Prof. Dr. Peter Falkai
Prof. Dr. Armin Giese
Dr. Katharina Glanz
Dr. Sigrun Roeber
Prof. Dr. Andrea Schmitt

Layout:

Medizin & Markt GmbH, Dachauer Str.36, 80335 München

Druck:

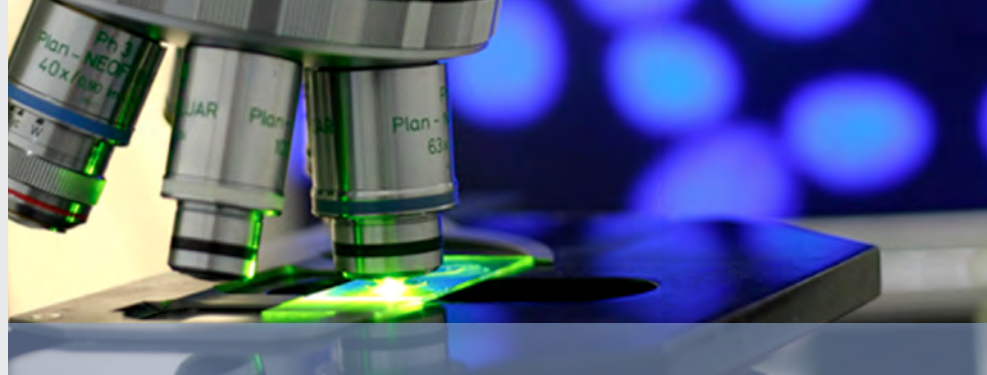
Mühlbauer Druck GmbH, Benzstraße 1, 82178 Puchheim

© Neurobiobank München 2015

Sammeln

Forschen

Wissen



Brain Banking aus Verantwortung für die Zukunft

Degenerative Erkrankungen von Gehirn und Rückenmark gehören zu den weltweit größten Gesundheitsproblemen. Diese Erkrankungen schreiten oft langsam voran und gehen mit dem Verlust geistiger und körperlicher Fähigkeiten einher. Den Betroffenen kommen allmählich wichtige Funktionen des zentralen Nervensystems (ZNS) abhanden – Erinnerung und Urteilsvermögen, Sprache und Verstehen, Orientierung, Auffassungskraft und Bewegungsfähigkeit. Derzeit leben etwa in Deutschland rund 1,5 Millionen Menschen mit einer Demenz. Jährlich steigt diese Zahl weiter an, so dass nach Zahlen der Deutschen Alzheimer Gesellschaft im Jahr 2050 in Deutschland drei Millionen Menschen an Demenz leiden werden – wenn bis dahin keine Therapie gefunden wird.

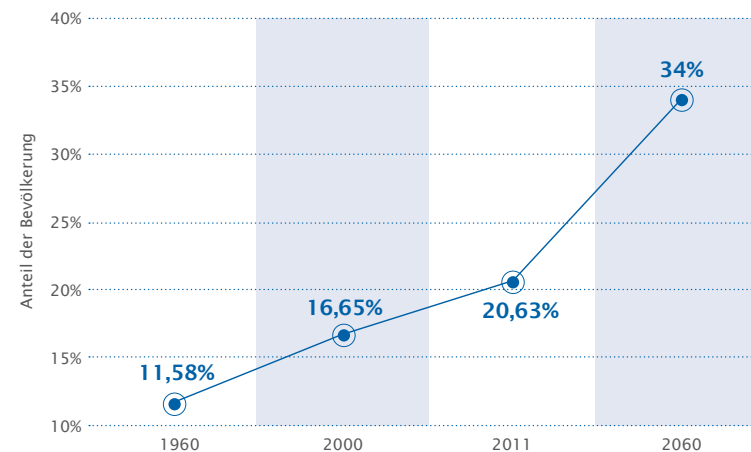
Gesellschaften ändern sich, wenn sie altern. Alternde Gesellschaften und die damit verbundene Zunahme demenzieller Erkrankungen stellen angesichts der demografischen Entwicklung in den industrialisierten Ländern ein immer drängenderes Problem dar.

Um Ursachen und Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen zu erforschen, benötigen die Wissenschaftler ZNS-Gewebe von verstorbenen Patienten.

Mit dem Schwerpunkt auf neurodegenerativen Erkrankungen sammelt die Neurobiobank München solches Gewebe mit dem Ziel, die Krankheits-

mechanismen noch besser zu verstehen und die Entwicklung innovativer therapeutischer Ansätze zu fördern.

Entwicklung des Anteils der über 65-Jährigen in Deutschland in den Jahren von 1960 bis 2060



Quellen:
Statistisches Bundesamt; OECD; IMS Research;
Deutsche Alzheimer Gesellschaft © Statista 2015

Dabei gilt alle Aufmerksamkeit dem Menschen, denn ein genaueres Verständnis der molekularen Krankheitsprozesse eröffnet in der Zukunft Chancen für eine bessere Früherkennung und Therapie. Vielen Menschen auf diese Weise die Lebensqualität zu erhöhen, ist Anspruch und Ziel der Neurobiobank München.



Die Neurobiobank München stellt sich vor

Die **Neurobiobank München** sammelt als Hirngewebebank (Brain Bank) Gewebeproben des zentralen und peripheren Nervensystems von Menschen, bei denen neurologische und/oder psychiatrische Krankheiten diagnostiziert wurden. Daneben sammelt sie postmortales Gewebe von neurologisch-psychiatrisch gesunden Kontrollpersonen.

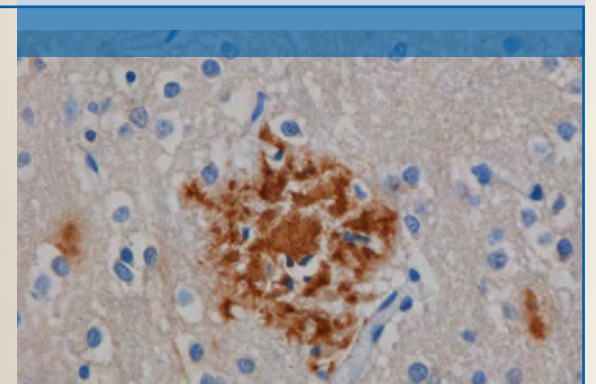
Zu den Aufgaben der Neurobiobank München gehören darüber hinaus das Registrieren, Charakterisieren und Archivieren des gesammelten Gewebes sowie dessen Aufbereitung sowohl für die neuropathologische Diagnostik als auch für Forschungszwecke.

Darüber hinaus berät die Neurobiobank München weltweit Forschergruppen, die Gewebeproben nutzen wollen, und unterstützt diese mit gut charakterisiertem Gewebematerial.





Die Neurobiobank München ist ein Gemeinschaftsprojekt des Zentrums für Neuropathologie und Prionforschung (ZNP) sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Sie ist am ZNP angesiedelt.



Zusammen



hänge besser verstehen

Das zentrale Nervensystem bestimmt, wer und wie wir sind. Ist seine Funktion eingeschränkt, ist in der Regel der gesamte Organismus betroffen. Unter den Erkrankungen des zentralen Nervensystems machen die neurodegenerativen und psychischen Erkrankungen einen erheblichen Anteil aus. Alle Krankheiten haben eines gemeinsam: Die Erforschung ihrer Ursachen steht noch am Anfang, was eine sichere Diagnose zu Lebzeiten und die Entwicklung wirksamer Therapiemöglichkeiten erschwert.

Bisherige Erfahrungen haben gezeigt, dass Untersuchungen am Hirngewebe von verstorbenen Menschen entscheidend zum Verständnis von Erkrankungen des zentralen Nervensystems beitragen. Denn im Reagenzglas, in Zellkultur und mit Tierversuchen lässt sich nur ein Teil der Fragen beantworten, da diese lediglich Modelle darstellen, die anhand der Vorstellungen über eine Krankheit entwickelt wurden.

Deshalb ist postmortales humanes Hirngewebe unverzichtbar für weitere Forschungsfortschritte sowie für das Verständnis und die Therapie neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen. Je mehr geforscht wird, desto größer ist die Chance, dass Krankheitsursachen und Krankheitsprozesse besser verstanden werden und genauere Diagnoseverfahren sowie wirksame Medikamente entwickelt werden können.

Einrichtungen wie die Neurobiobank München ermöglichen die Bereitstellung von menschlichem ZNS-Gewebe für die biomedizinische Forschung. Darüber hinaus stellen sie eine systematische Gewebepasservierung und eine standardisierte neuropathologische Diagnostik sicher, die zudem zur Validierung der klinischen Diagnosestellung dienen kann.

Im Netzwerk zum Erfolg



- Weil die für die Hirnforschung so wichtigen humanen Gewebeproben selten sind, wurde im Oktober 1999 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung das Brain-Net Deutschland zur Sammlung und Bereitstellung von Hirngewebe gegründet und bis 2011 finanziell unterstützt.
- Die Neurobiobank München führt heute die Arbeit des Brain-Net Deutschland fort und treibt insbesondere den eigenen Ausbau konsequent weiter voran. Dabei arbeitet sie eng mit anderen Forschungseinrichtungen, unter anderem mit dem Konsortium zur Erforschung der Frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD-Netzwerk), dem Amyotrophe-Lateralsklerose-Netzwerk und dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE) zusammen. Daneben kooperiert die Neurobiobank München mit dem Nationalen Referenzzentrum für spongiforme Enzephalopathien in Göttingen. Das große Engagement der beteiligten Kliniker ist unverzichtbar für die erfolgreiche Arbeit der Neurobiobank München.
- Die Neurobiobank München unterhält enge Kontakte zu zahlreichen Selbsthilfegruppen, unter anderem zur Deutschen Restless Legs Vereinigung, zur Deutschen Parkinson Vereinigung e.V., zur Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. und zur Deutschen PSP-Gesellschaft e.V. Nicht zuletzt mit deren Hilfe gelingt es, flächendeckend gezielt interessierte Patienten, Angehörige und behandelnde Ärzte anzusprechen und über die Krankheitsbilder sowie über den Sinn und die Notwendigkeit einer Obduktion und Gewebespende an die Neurobiobank München zu informieren.

Gewachsene Brain Bank-Strukturen



**Vielleicht kann ich mit meiner Spende
anderen Menschen helfen.**

**Falls Sie Fragen zur Gewebespende haben,
rufen Sie uns einfach an:**

089-2180-78345



Die Neurobiobank München greift zurück auf gewachsene Brain Bank-Strukturen. Rund 1.000 Spender – erkrankte wie gesunde – haben der Neurobiobank bereits ihr Vertrauen geschenkt und sich schon zu Lebzeiten zu einer Gewebespende nach ihrem Tod und der Verwendung des Hirngewebes zu Forschungszwecken entschlossen.

Die Spender sind sehr engagiert und stellen ihr Gewebe selbstlos zur Verfügung. Fast immer ist ihr Motiv, dass die Ergebnisse der Untersuchungen zukünftig andere Menschen vor schwerem Leiden und einem ähnlichen Schicksal bewahren sollen.

Dennoch kommen rund um das Thema Gewebespende zahlreiche Fragen auf, zum Beispiel zur Vereinbarkeit von Hirngewebe- und Organspende, zur Möglichkeit einer gleichzeitigen Hirngewebe- und Körperspende, zu religiösen und ethischen Themen und auch zu organisatorischen Abläufen.

Eine 24-Stunden-Rufbereitschaft stellt sicher, dass keine Anfrage unbeantwortet bleibt. Erfahrene Mitarbeiter informieren zu allen Fragen und bieten Betroffenen, Angehörigen und Ärzten eine Erst- und Folgeberatung zur Gewebespende an. Sie übernehmen auch die Organisation nach dem Tod eines Gewebespenders.

A close-up photograph of a person wearing a light-colored nitrile glove. The hand is holding a long, thin metal instrument, possibly a forceps or a needle, positioned over a clear plastic container. The container has several green labels attached to its side. The background is slightly blurred, showing what appears to be a laboratory or medical setting.

Wie sammelt man

eigentlich Gewebe?

Wenn ein Gewebespende gestorben ist, stellt ein unabhängiger Arzt dessen Tod fest. Zeitnah wird der Kontakt zur Neurobiobank München aufgenommen. Diese organisiert schnellstmöglich die Überführung und die Obduktion des Verstorbenen in der nächstgelegenen Pathologie, ohne dass für die Hinterbliebenen Kosten anfallen.

Bei der Obduktion werden das Gehirn und ggf. Rückenmark entnommen und ein Teil bei -80 Grad Celsius eingefroren. Der andere Teil wird in Formalin konserviert. Aus dem so gewonnenen Gewebematerial werden dann von erfahrenen Neuropathologen verschiedene Regionen heraus präpariert und weiter bearbeitet. Sie dienen unter anderem der genauen Diagnosefindung und werden für zahlreiche Forschungszwecke genutzt.

Der Umgang mit den persönlichen Daten des Spenders und den Untersuchungsberichten erfolgt absolut vertraulich gemäß den Gesetzen und Vorschriften der Datenschutzrichtlinien unter Einhaltung der ärztlichen Schweigepflicht.

Unser Anspruch



Die Neurobiobank München ist eng verknüpft mit dem Referenzzentrum für neurodegenerative Krankheiten und dem Referenzzentrum für Prionkrankheiten der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie.

Als Serviceeinrichtung stellt die Neurobiobank München nach genauer Prüfung einer schriftlichen Anfrage Gewebeproben aus ihrer Sammlung für die neurowissenschaftliche Forschung zur Verfügung. Insbesondere wird darauf geachtet, dass das Gewebe an kompetente Forschungsgruppen abgegeben wird.

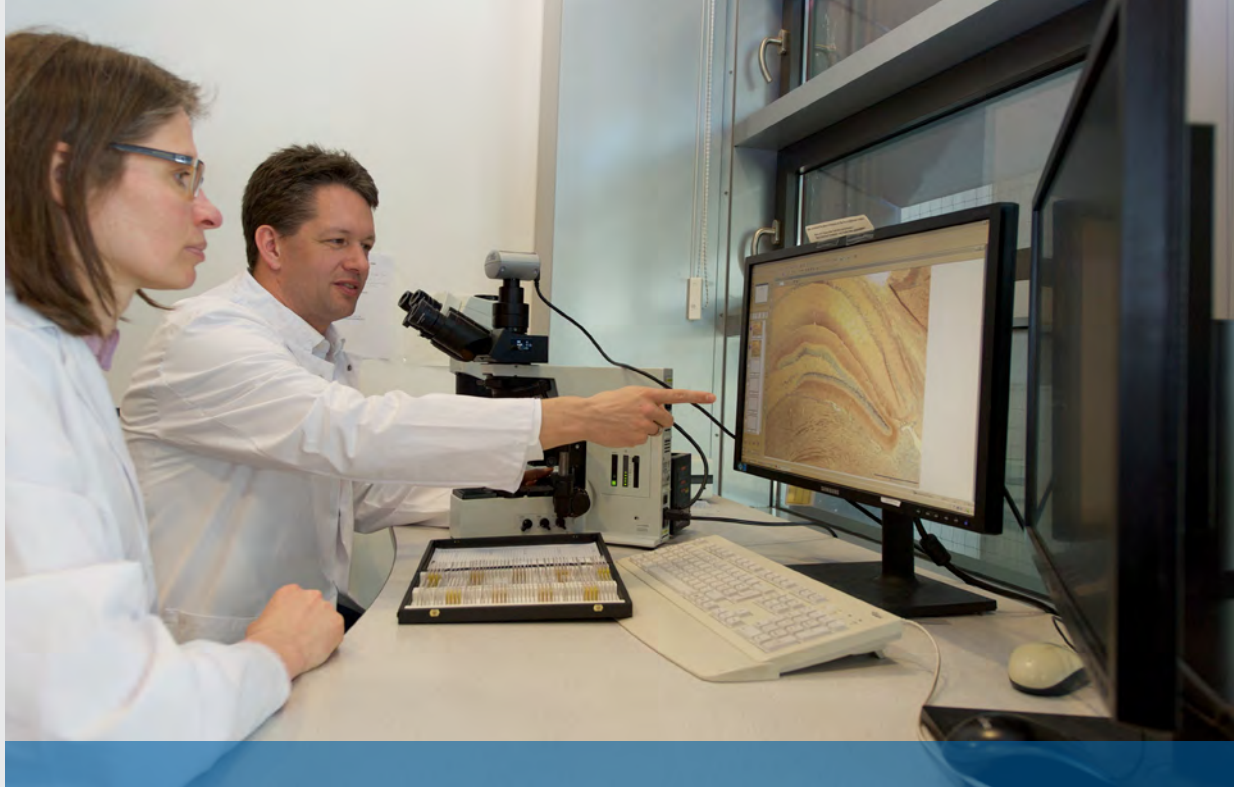
In der Datenbank der Neurobiobank München sind detaillierte Informationen zu den gesammelten Gewebeproben archiviert, die unter strenger Wahrung der Datenschutzrichtlinien auf Anfrage zusammen mit den Gewebeproben an Forschungsgruppen gegeben werden. Das Organisationsbüro der Neurobiobank München koordiniert Gewebeanfragen und Gewebevergabe und ist darüber hinaus Ansprechpartner für alle Fragen rund um die Gewebespende.

Wer forscht, trägt auch Verantwortung. Die Neurobiobank München garantiert höchste Qualität und Einheitlichkeit bei

der Lagerung sowie bei der neuropathologischen Charakterisierung der gesammelten Fälle. Zugleich legt sie bei ihrer Tätigkeit hohe ethische Maßstäbe an und entspricht damit in vollem Umfang den Anforderungen der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Das Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung koordiniert auch das europaweite Netzwerk von Hirngewebebanken, das BrainNet Europe. Als Verbund aus 19 europäischen Hirnbanken hat das BrainNet Europe in erster Linie die Aufgabe, die neuropathologische Diagnostik der gesammelten Autopsiefälle europaweit zu harmonisieren und Goldstandards für die Gewebequalität zu definieren. Zudem soll das BrainNet Europe einen Beitrag zur Erforschung seltener Krankheiten wie zum Beispiel des Morbus Pick oder des Morbus Huntington sowie zu den Fragestellungen nach den Vorgängen bei der Gehirnalterung leisten.





Bei den meisten neurodegenerativen Erkrankungen wie etwa der Parkinson-Krankheit und der Alzheimer-Krankheit lässt sich eine sichere Diagnose nur durch die feingewebliche Untersuchung des Gehirns nach dem Tode stellen.

Der Anteil der klinisch abweichenden Diagnosen kann bei diesen Erkrankungen selbst in Spezialkliniken bis zu 25% betragen. Nicht selten findet man im selben Fall neuropathologische Veränderungen, die zwei oder mehr verschiedenen Krankheiten zugeordnet werden könnten.

Nur durch das Ergebnis der postmortalen Gewebeuntersuchung können die Erkenntnisse, die zu Lebzeiten am Patienten gewonnen wurden, richtig verstanden und überprüft sowie neue Untersuchungsverfahren zur Verbesserung der Diagnostik entwickelt werden.

Diagnosesicherheit

durch Präzision

A photograph of a laboratory workstation. In the foreground, a pipette is positioned over a multi-well plate. The pipette's tip is near a small vial. The multi-well plate is white and has a grid of wells. The background shows a white sink and a white tray. The lighting is bright and clinical. A blue semi-transparent box with text is overlaid on the right side of the image. A network diagram with white circles and lines is overlaid on the bottom right corner.

Moderne molekularpathologische Untersuchungen ergänzen die klassischen Methoden der neuropathologischen Diagnostik.

Sie geben wichtige Hinweise für die Subtypisierung und Differentialdiagnose verschiedener Erkrankungen und liefern prognostisch oder prädiktiv bedeutsame Informationen.

Dies ist im Hinblick auf eine zunehmend individuell ausgerichtete Therapieplanung von besonderer Bedeutung.

Ursachenforschung

für psychische Erkrankungen

Psychische Krankheiten zählen zu den Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Zu den häufigsten psychischen Erkrankungen gehören Depressionen, Abhängigkeitserkrankungen und Psychosen wie die Schizophrenie.

Depressionen

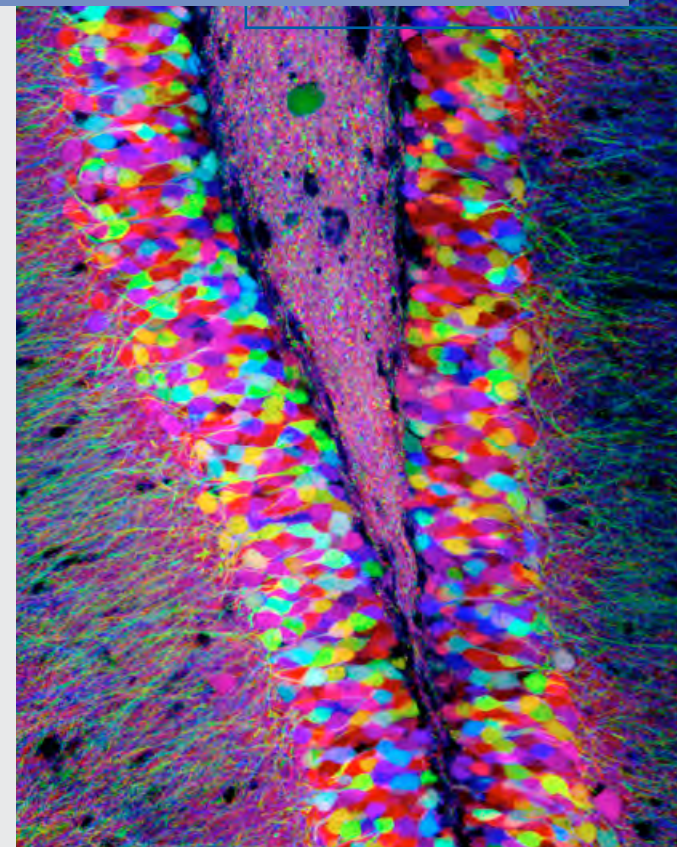
Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation leiden täglich 120–200 Millionen Menschen an Depressionen. Dabei kommt es zu einer schweren Störung des gesamten Gefühlslebens. Die möglichen Ursachen von Depressionen sind eine (genetische) Veranlagung und/oder Umweltfaktoren wie etwa erhöhter Stress. Bei einer Depression ist der Hormonhaushalt gestört und der Stoffwechsel im Gehirn verändert.

Abhängigkeitserkrankungen

Die Abhängigkeit von Nikotin, Alkohol, Medikamenten und illegalen Drogen ist ein großes gesellschaftliches, gesundheitspolitisches und volkswirtschaftliches Problem. Abhängigkeit äußert sich in körperlichen, psychischen und neurologischen Störungen. Die Suchtmittel verändern die natürlichen Stoffwechselprozesse im Gehirn so nachhaltig, dass der Körper das jeweilige Suchtmittel benötigt, um das Gleichgewicht wieder herzustellen.

Schizophrenie

Etwa 800.000 Deutsche erkranken mindestens einmal im Leben an einer Schizophrenie. Nach heutigen Erkenntnissen sind neurobiologische Störungen des Gehirns Grundlage für die Entstehung von Schizophrenie. Die Veränderungen im Stoffwechsel des Gehirns basieren wohl auf einem Ungleichgewicht von Botenstoffen (Neurotransmittern). Neuere Untersuchungen gehen zudem davon aus, dass Patienten mit Psychose über eine geringere Zahl von Zellverbindungen im Gehirn verfügen. Auch strukturelle Veränderungen, wie erweiterte Gehirnkammern oder verkleinerte Teile des Hippocampus, wurden festgestellt.



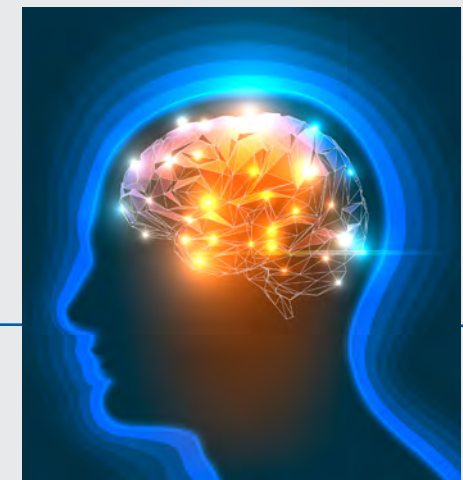
Brainbow Hippocampus © Tamily Weissman-Unni

Eine wichtige Rolle spielen Veränderungen von Eiweißmolekülen und der Ableserate von Genen, die für den Energiestoffwechsel, die Kommunikation zwischen Nervenzellen sowie die Übertragung von Signalen durch Botenstoffe zuständig sind.

Die Faktoren für die Ausbildung von Depressionen, Abhängigkeiten und Schizophrenien sind vielfältig. Alle Krankheiten haben jedoch Folgendes gemeinsam: Die Funktionen des zentralen Nervensystems sind durch die Veränderung bestimmter Prozesse oder Strukturen im Gehirn beeinträchtigt. So wurde in den letzten Jahren durch moderne mikroskopische und molekularbiologische Untersuchungen im Gehirngewebe festgestellt, dass neben den Verbindungen von Nervenzellen (Synapsen) auch die von Gliazellen gebildeten Myelinscheiden von Nervenzellen geschädigt sind, die für eine schnelle Weiterleitung von Informationen im Gehirn zuständig sind. Eine wichtige Rolle spielen Veränderungen von Eiweißmolekülen und der Ableserate von Genen, die für den Energiestoffwechsel, die Kommunikation zwischen Nervenzellen sowie die Übertragung von Signalen durch Botenstoffe zuständig sind.

Dabei scheint auch das Zusammenspiel von Gehirnregionen, die für Lernen, Gedächtnis und Emotionen wichtig sind, beeinträchtigt zu sein. Die Ursachen der Krankheiten auf Ebene der Zellen und Moleküle sind bis heute nur unzureichend geklärt und können nur direkt im Gehirngewebe untersucht werden. Die existierenden medikamentösen Therapien bekämpfen in erster Linie die Symptome und es ist unser Bestreben, durch bessere Kenntnisse der Ursachen in Zukunft wirksamere Therapiestrategien zu entwickeln.

Um eine ursachenorientierte Forschung zu betreiben, reichen die zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden zu Lebzeiten der Betroffenen nicht aus. Die Forscher sind deshalb darauf angewiesen, die erkrankten Gehirne nach dem Tod der Patienten direkt zu untersuchen. Auch für den Bereich der psychischen Erkrankungen stellen Hirnbanken wie die Neurobiobank München das Gewebematerial sowohl für die moderne Grundlagenforschung als auch für die klinisch-neuropathologische Forschung zur Verfügung. Ziel ist ein besseres Verständnis der zellulären und molekularen Krankheitsprozesse sowie, damit verbunden, die Entwicklung besserer Methoden zur Früherkennung und Therapie. Brain Banking könnte insbesondere in diesem Bereich neue Perspektiven für erkrankte Menschen eröffnen.



Krankheiten verstehen

Brain Banking als Grundlage für den medizinischen Fortschritt

Eine wichtige Aufgabe für die moderne Medizin ist die Umsetzung von neuen Erkenntnissen aus der Forschung in eine bessere medizinische Versorgung der Patienten. Hierbei spielt die Neuropathologie als Bindeglied zwischen der Arbeit im Labor und der direkten ärztlichen Krankenversorgung eine zentrale Rolle.



Prionkrankheiten

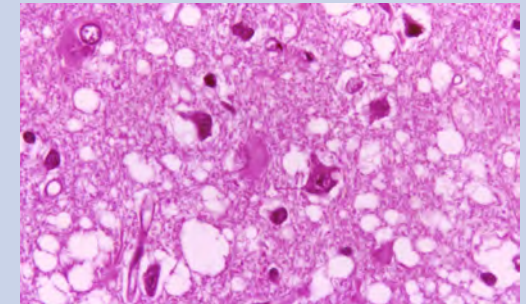
Vom Rinderwahnsinn zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Prionen sind eine besondere Art von Krankheitserregern. Sie bestehen aus fehlgefalteten und verklumpten Eiweißmolekülen und können diese Fehlfaltung mittels eines Domino-Effekts auf gesunde Eiweiße übertragen. So kann sich der Krankheitsprozess wie eine Lawine im Gehirn ausbreiten und führt dort zu typischen schwammartigen Veränderungen, weil sich in den Fortsätzen der Nervenzellen flüssigkeitsgefüllte Löcher bilden, die unter dem Mikroskop deutlich sichtbar sind.

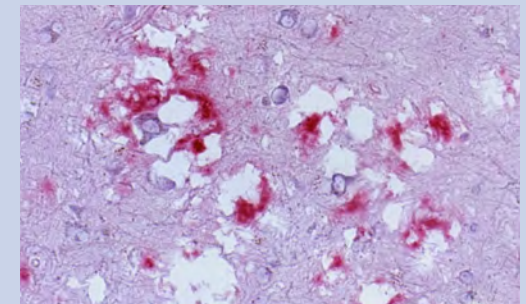
Beim Menschen lösen Prionen die sogenannte Creutzfeldt-Jakob-Krankheit aus. Seit 1993 werden in Deutschland Creutzfeldt-Jakob-Verdachtsfälle systematisch erfasst und untersucht. Die neuropathologische Untersuchung wird für Deutschland zentral in München durchgeführt, und die Proben werden in der Neurobiobank München für Forschungszwecke gesammelt. Mithilfe dieser Proben konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass es beim Menschen verschiedene Formen der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit gibt, die offenbar durch unterschiedliche Erregerstämme ausgelöst werden.

Prionkrankheiten sind ein gutes Beispiel für die Bedeutung genauer mikroskopischer Untersuchungen, wenn es darum geht, neue Krankheiten und Risiken zu erkennen. Aufgrund der typischen schwammartigen Gewebsveränderungen konnte die Rinderseuche BSE (Bovine spongiforme Enzephalopathie = „schwammartige Hirnkrankheit der Rinder“) Ende der 1980er Jahre in Großbritannien sehr schnell als Prionkrankheit erkannt und entsprechende Seuchenschutzmaßnahmen ergriffen werden.

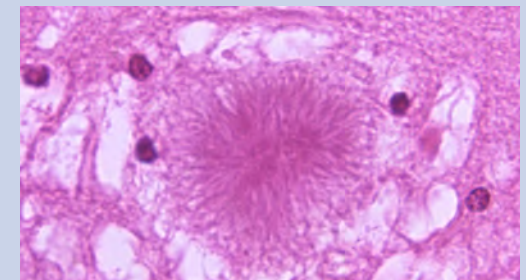
Durch die systematische neuropathologische Untersuchung von Creutzfeldt-Jakob-Fällen in einer europaweiten Forschungszusammenarbeit war es in der Folge möglich, umgehend eine neue BSE-bedingte Form von Creutzfeldt-Jakob, die sogenannte „neue Variante“ zu identifizieren. Wichtig ist diese genaue Unterscheidung auch deswegen, weil die „neue Variante“ – anders als die klassische Form – nennenswerte Erregermengen im Blut aufweisen kann.



Typische schwammartige Veränderungen bei Creutzfeldt-Jakob.



Ablagerung von Prionprotein (rot gefärbt) im Hirngewebe.



Typischer sogenannter „florider Plaque“ bei der „neuen Variante“ von Creutzfeldt-Jakob.

„Ich habe mich sozusagen verloren“

Die Alzheimer-Krankheit

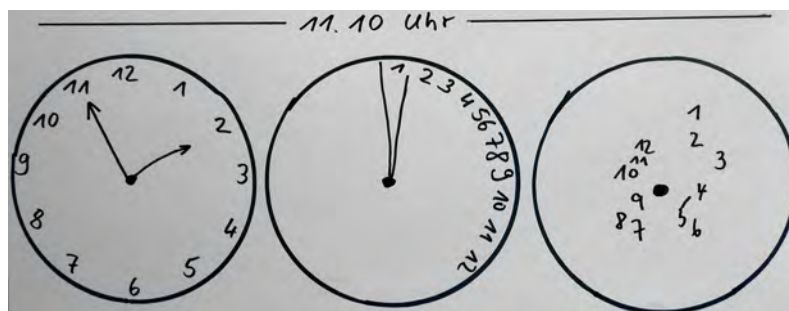


Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung. Derzeit leiden weltweit mindestens 40 Millionen Menschen an einer Demenz, etwa 60% davon an einer Demenz vom Alzheimer-Typ. Allein in Deutschland steigt die Zahl der Alzheimerkranken jährlich um ca. 120.000.

Die Alzheimer-Krankheit ist nach Alois Alzheimer benannt, einem Arzt, der im Jahr 1906 Veränderungen im Hirngewebe der Patientin Auguste D. beschrieb, die an einer damals noch ungewöhnlichen Hirnkrankheit verstorben war. Diese Veränderungen in Form von Eiweißablagerungen (senile Plaques und neurofibrilläre Bündel) werden mittlerweile als charakteristisch für die Alzheimer-Krankheit angesehen.

Die Neurobiobank München konnte als koordinierendes Zentrum eines Netzwerks europäischer Hirngewebsbanken (BrainNet Europe) zusammen mit den anderen Netzwerk-Partnern an Hand gesammelter Fälle einen europaweiten Konsensus in der neuropathologischen Beurteilung der Alzheimer-Krankheit erreichen.

Weitere europaweite neuropathologische Konsensus-Kriterien wurden für die Parkinson-Krankheit und die Frontotemporalen Lobärdegenerationen geschaffen.

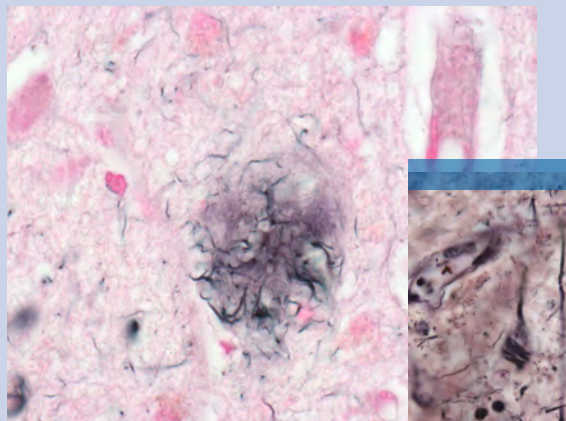


Der sogenannte Uhren-Test kann erste Hinweise über eine mögliche Alzheimer-Erkrankung geben. In einen Kreis soll der Betroffene die fehlenden Ziffern einer Uhr eintragen. Dann soll er eine konkrete Uhrzeit wiedergeben. Die Ausführung der Zeichnung wird mit fortschreitender Krankheit immer unvollständiger.

„Ach, ich bin doch so verwirrt ...“



Aus der Münchner Sammlung: Originalpräparate der Patientin Auguste D., gefertigt von Dr. Alois Alzheimer.



Typische Ablagerungen im Gehirn eines Alzheimer-Patienten, dargestellt durch Versilberung (schwarz).

Aus einem Gespräch des Psychiaters Alois Alzheimer und seiner Patientin Auguste D., 1901.

„Wie heißen Sie?“

„Auguste.“

„Familiennamen?“

„Auguste.“

„Wie heißt ihr Mann?“

„Ich glaube... Auguste.“

„Ihr Mann?“

„Ach so.“

„Wie alt sind Sie?“

„51.“

„Wo wohnen Sie?“

„Ach, Sie waren doch schon bei uns.“

„Sind Sie verheiratet?“

„Ach, ich bin doch so verwirrt.“

„Wo sind Sie hier?“

„Hier und überall, hier und jetzt,
Sie dürfen mir nichts übel nehmen.“

„Wo sind Sie hier?“

„Da werden wir noch wohnen.“

„Wo ist Ihr Bett?“

„Wo soll es sein?“

Es muss nicht immer Alzheimer sein



Nur mit dem Material der Biobanken war es möglich, ausreichend Fälle auswerten zu können.

Seit gut 100 Jahren kennen Ärzte und Wissenschaftler eine Demenzform, deren Symptome von denen der Alzheimer-Demenz abweichen: Das Sozialverhalten und die Sprache ändern sich, Gedächtnisstörungen spielen eine untergeordnete Rolle. Dabei ist diese Erkrankung gar nicht so selten.

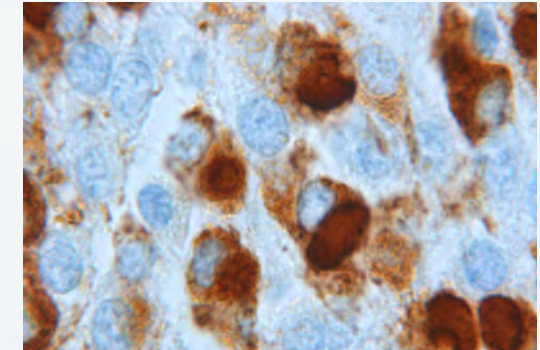
Jeder Fünfte, der vor dem 65. Lebensjahr an einer Demenz erkrankt, leidet an einer Degeneration der vorderen (frontalen) und der seitlichen (temporalen) Großhirnrinde, die u.a. für Einfühlungsvermögen, soziale Umgangsformen, kognitive Leistung und Sprache maßgeblich sind. Diese Frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) ist in der genannten Altersgruppe somit die zweithäufigste Ursache einer Demenz.

Die FTLD umfasst innerhalb eines Spektrums klinisch unterschiedliche Formen. Diese Heterogenität spiegelt sich in den postmortal gewonnenen Gewebeschnitten in charakteristischen histologischen Bildern wider. Nur mit dem Material der Biobanken war es möglich, ausreichend Fälle auswerten zu können, um die klinischen Formen der FTLD auch neuropathologisch zu beschreiben.

Bis vor wenigen Jahren unterschied man relativ grob FTLD-Formen mit Tau-Proteinablagerungen von solchen, in denen lediglich mit einem Antikörper gegen das unspezifische Protein Ubiquitin Ablagerungen nachgewiesen werden konnten, und von solchen, bei denen mit damaligen Methoden gar keine Proteinablagerungen erkennbar waren.

Humane Gewebeproben waren unverzichtbar für die Identifizierung des krankheitstypischen Proteins

Pick bodies in der Körnerzellschicht des Gyrus dentatus. Braun gefärbt sind pathologische Zelleinschlüsse zu sehen.



Endlich – 2006 – gelang ein Experiment, das die Erforschung der FTLD einen Quantensprung weiterbrachte: Ein weiteres krankheitstypisches Protein wurde identifiziert. Unverzichtbar hierfür waren humane Gewebeproben von FTLD-Patienten, die in Hirngewebebanken lagerten, u.a. auch in der Neurobiobank München. Einem internationalen Forscherteam gelang es, aus diesen Gewebeproben Eiweiße aufzureinigen, mit denen Mäuse immunisiert werden konnten. Mit Hilfe der von den Mäusen produzierten Antikörper konnte nun ein neues FTLD-Protein charakterisiert werden, das TDP-43-Protein.

Der Entdeckung dieses Proteins folgte in kurzer Zeit ein Feuerwerk von Erkenntnissen auf molekularer Ebene: Weitere Proteine, wie das FUS-Protein und die Dipeptidrepeat-Proteine wurden entdeckt, die sich bei bestimmten FTLD-Formen ebenfalls in Zellen des ZNS ähnlich wie das TDP-43-Protein ablagern. Genetische Ursachen der FTLD und auch der Amyotrophen Lateralsklerose wurden aufgedeckt. Die genetische Testung ist inzwischen eine Säule in der Diagnostik zu Lebzeiten und wichtiger Bestandteil der Beratung von Betroffenen und ihren Familien. Sie ist nicht zuletzt Voraussetzung für die Durchführung zukünftiger klinischer Studien.

So unabdingbar diese pathophysiologischen Erkenntnisse für die Entwicklung von Therapeutika dieser häufigen Erkrankungen sein werden, so unverzichtbar waren Hirngewebebanken bei der Gewinnung dieser Erkenntnisse.

Gewebe aus der Neurobiobank München war an zahlreichen derartigen internationalen Studien beteiligt, etwa bei der Entdeckung der oben erwähnten neuen FTLD-assoziierten Proteine, bei Forschungsprojekten zur Progressiven Supranukleären Parese (PSP), aber auch zu häufigeren Erkrankungen wie der Alzheimer- und der Parkinson-Krankheit.

Um neurodegenerativen Erkrankungen ihre molekularen Geheimnisse zu entlocken, findet auch isoliertes Erbgut aus neuropathologisch charakterisierten Hirnbank-Fällen in sogenannten genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) zunehmend Anwendung. Diese Studien sollen klären, welche Gene mit bestimmten Krankheiten besonders häufig assoziiert sind. Die Neurobiobank München hat mit ihren gesammelten Fällen groß angelegte internationale GWAS-Studien zum Beispiel zur PSP unterstützt, die sich in hochrangigen Publikationen niedergeschlagen haben.

Fortschritte in der Parkinsonforschung

Von der Neuropathologie zu neuen Medikamenten

Schon 1912 erkannte Friedrich H. Lewy, der zu dieser Zeit zusammen mit Alois Alzheimer in München arbeitete, dass sich im Gehirn von Parkinsonpatienten typische Einschlusskörper in bestimmten Nervenzellen finden. Durch die Fortschritte der molekularen Neuropathologie wissen wir inzwischen, dass es sich hierbei um Ablagerungen eines bestimmten körpereigenen Proteins handelt, dem Alpha-Synuclein, das bei Parkinson in krankhaft verklumpter Form vorliegt.

Durch die Bildung von sogenannten Oligomeren, die durch die Zusammenlagerung mehrerer Alpha-Synuclein Moleküle entstehen, werden die betroffenen Nervenzellen geschädigt. Der Nachweis dieser krankheitstypischen Ablagerungen ist daher nicht nur für die neuropathologische Diagnose entscheidend, sondern bietet auch einen Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Medikamente.

Ausgehend von Gewebeproben der Neurobiobank München konnte eine neuartige lasergestützte Technik entwickelt

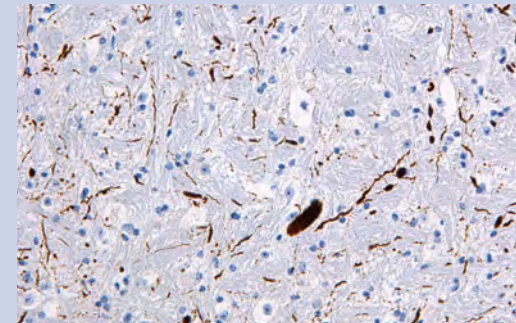
20.000 getestete Substanzen
+ 40 Forscher
+ 15 Jahre
= 1 Wirkstoff: Anle138b

werden, um Wirkstoffe zu finden, die die Verklumpung von Alpha-Synuclein und die Bildung von schädlichen Oligomeren verhindern. In einem mehrjährigen Forschungsprogramm wurden damit mehr als 20.000 verschiedene Substanzen getestet und die gefundenen Wirkstoffkandidaten anschließend weiter analysiert und verbessert.

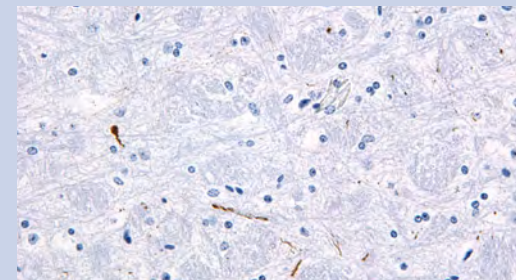
Diese Arbeiten führten zur Entwicklung der Substanz Anle138b und erbrachten den Beweis, dass toxische Oligomere für eine medikamentöse Therapie zugänglich sind. Diese Arbeiten legen damit den Grundstein für zukünftige Medikamente, die nicht nur Krankheitssymptome lindern, sondern auch das Fortschreiten der Grunderkrankung aufhalten sollen.



Lewy-Körperchen im Gehirngewebe eines Patienten.



Die therapeutische Wirksamkeit von Anle138b konnte u.a. in transgenen Parkinson-Mäusen nachgewiesen werden: In ihrem Hirngewebe finden sich typische Ablagerungen von Alpha-Synuclein (braun angefärbte Strukturen im oberen Bild).



In Mäusen, die mit Anle138b gefüttert wurden, bildeten sich deutlich weniger Ablagerungen. Diese Tiere zeigten dann auch eine bessere Beweglichkeit.



Forschung braucht Geld

Sie können die Arbeit der Neurobiobank München mit Ihrer Spende unterstützen.

Spendenkonto:

IBAN: DE53 7005 0000 0000 0248 68

BIC: BYLADEMMXXX

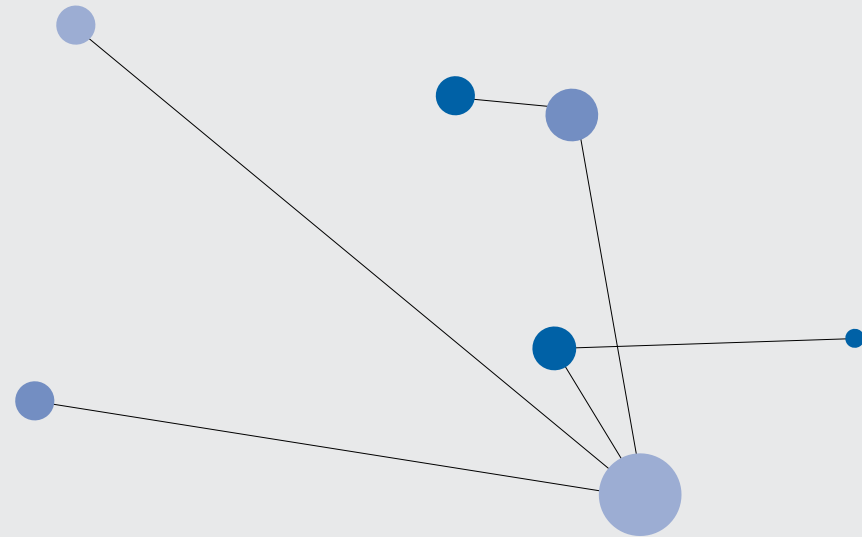
Landesbank München

Verwendungszweck: 822 506-2

NEUROBIOBANK MÜNCHEN

Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung
Ludwig-Maximilians-Universität München
Feodor-Lynen-Str. 23
81377 München

Tel: +49 (0)89-2180-78017/-36
Fax: +49 (0)89-2180-78037
Mobil: +49 (0)89-2180-78345 (24-Stunden-Rufbereitschaft)
Mail: nbm@med.uni-muenchen.de



www.neurobiobank.org