

Veränderungen neuromodulatorischer Systeme als wesentlicher Aspekt der Hirnalterung

Changes in Neuromodulatory Function as an Integral Part of the Aging of the Brain

Mareike Ludwig, Sabrina Lenzone, Lucía Penalba-Sánchez & Dorothea Hämmerer

Themenschwerpunkt Gelingendes Älterwerden

Zusammenfassung

Durch die gesteigerte Lebenserwartung sind wir in den letzten Jahrzehnten mit einer Zunahme demenzieller Erkrankungen konfrontiert, für die es aktuell noch keine guten Heilmöglichkeiten gibt. Ein auffälliger Aspekt demenzieller Erkrankungen ist, dass sich Epizentren der sich ausbreitenden Proteinpathologien vor allem in den Zellkernen der neuromodulatorischen Systeme im Hirnstamm und Mittelhirn, der dopaminergen Substantia Nigra bei Parkinson und dem noradrenergen Locus Coeruleus (LC) bei Alzheimer befinden. Aktuell ist noch unklar, warum neuromodulatorische Systeme besonders vulnerabel sind, und inwiefern frühe Beeinträchtigungen unserer neurochemischen Versorgung im Gehirn den demenziellen Krankheitsverlauf beschleunigen können. In diesem Artikel stellen wir aktuelle kognitiv-neurowissenschaftliche Untersuchungsansätze vor, die versuchen, Ausmaß und Konsequenzen einer Einschränkung der noradrenergen Zellkerne im Alter besser zu verstehen. Schwerpunkte liegen hierbei auf der nicht-invasiven Abbildung von Struktur und Funktion des LC mittels Magnetresonanztomographie sowie von medikamentösen und Hirnstimulationsinterventionen, die Konsequenzen einer Veränderung noradrenerger Aktivität untersuchen sollen.

Abstract

A striking aspect of dementia-related diseases is that the epicenters of the spreading protein pathologies are often located in the cell nuclei of the neuromodulatory systems in the brainstem and midbrain. In particular, the dopaminergic substantia nigra in Parkinson's and the noradrenergic Locus Coeruleus (LC) in Alzheimer's

are affected particularly early by protein pathologies. It is currently still unclear why neuromodulatory systems are particularly vulnerable, which earliest cognitive and brain physiological limitations are associated with an early impairment of neuromodulatory systems, and to what extent early impairments of our neurochemical supply in the brain can accelerate the progression of dementia. In this article we present current cognitive neuroscientific research approaches that attempt to better understand the extent and consequences of the affected LC in aging.

1. Einleitung

Der Locus Coeruleus (LC) im Hirnstamm ist die wichtigste Noradrenalin-(NA)-Quelle im Gehirn und ein mögliches Epizentrum von Tau-Proteinpathologien bei Alzheimer, bevor diese im Kortex auftreten (Braak et al., 2011). Aufgrund der Bedeutung des LC für Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis könnten frühe pathologiebedingte Veränderungen in der NA-Modulation zu alterstypischen und demenztypischen kognitiven Symptomen beitragen. Ziele des vorliegenden Artikels sind, a) einen Überblick über die Rolle des noradrenergen LC für Kognition und Hirnphysiologie zu geben; b) die strukturellen und pathologischen Veränderungen des LC beim Altern und in der Neurodegeneration darzustellen; c) einen Überblick über die wichtigsten Methoden zu geben, die derzeit in der Erforschung des LC beim Menschen eingesetzt werden; d) aktuelle Überlegungen zur Erklärung der Vulnerabilität des LC im Alter darzustellen sowie e) aktuelle Interventionsansätze zur Modulation des LC im Alter und der Demenz zu diskutieren (siehe Abbildung 1 für eine Übersicht).