

Aus dem Institut für Neuropathologie
der Ludwig-Maximilians-Universität

Ehemaliger Vorstand: Prof. Dr. P. Mehraein
Jetziger Vorstand: Prof. Dr. H. A. Kretschmar

**MORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNG DER
BASALGANGLIEN BEI MORBUS ALZHEIMER UND
MORBUS PARKINSON**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Sylvia Voith
aus Sollbach

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Mehraein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. A. Büttner - Ennever

Mitbetreuung durch
den promovierten

Mitarbeiter: PD Dr. med. Dr. med. habil. Dr. med. univ. S. Weis

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen

Prüfung: 4. Juli 2002

ALLEN BETROFFENEN UND ANGEHÖRIGEN

Inhaltsverzeichnis

1	EINFÜHRUNG	1
1.1	FRAGESTELLUNG	1
1.2	NEUROBIOLOGIE DER BASALGANGLIEN	2
1.2.1	BEGRIFFSKLÄRUNG UND NOMENKLATUR	2
1.2.2	MAKROSKOPISCHE ANATOMIE	3
1.2.3	HISTOLOGIE	6
1.2.4	BAHNSYSTEME UND VERSCHALTUNGSPRINZIP	8
1.2.4.1	Allgemeine cerebrale Regelkreise von Bewegungsimpulsen	9
1.2.4.2	Afferente Fasersysteme des Striatum	10
1.2.4.3	Efferente Fasersysteme des Striatum	12
1.2.4.4	Afferente Fasersysteme des Globus pallidus	14
1.2.4.5	Efferente Fasersysteme des Globus pallidus	14
1.2.4.6	Neurotransmitter und Verschaltungsprinzip	17
1.2.5	KLINIK BEI FUNKTIONSTÖRUNGEN DER BASALGANGLIEN	18
1.2.5.1	Hyperkinetische Syndrome	18
1.2.5.2	Hypo- und Akinesien	23
1.3	MORBUS ALZHEIMER	24
1.3.1	EPIDEMIOLOGIE	25
1.3.2	KLINIK	26
1.3.3	MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN	27
1.3.3.1	Makroskopische Veränderungen	27
1.3.3.2	Mikroskopische Veränderungen	28
1.4	MORBUS PARKINSON	32
1.4.1	EPIDEMIOLOGIE	32
1.4.2	KLINIK	33
1.4.3	MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN	34
1.4.3.1	Makroskopische Veränderungen	34
1.4.3.2	Mikroskopische Veränderungen	35
2	MATERIAL UND METHODE	36
2.1	MATERIAL	36
2.2	METHODE	37
2.2.1	MORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNG DER NERVENZELLEN	37
2.2.1.1	Größe der Neuronen	39
2.2.1.2	Numerische Dichte	40

2.2.1.3	Volumendichte	40
2.2.2	MORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNG DER PLAQUES	43
2.2.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	44
3	ERGEBNISSE	45
3.1	ALTERS- UND GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE	45
3.2	LOKALISATION	45
3.3	VERGLEICH: KONTROLLGRUPPE UND MORBUS ALZHEIMER-PATIENTEN	46
3.3.1	NUCLEUS CAUDATUS	46
3.3.2	PUTAMEN	46
3.3.3	PALLIDUM	47
3.4	VERGLEICH: KONTROLLGRUPPE UND MORBUS PARKINSON-PATIENTEN	49
3.4.1	NUCLEUS CAUDATUS	49
3.4.2	PUTAMEN	49
3.4.3	PALLIDUM	50
3.5	VERGLEICH: MORBUS ALZHEIMER- UND MORBUS PARKINSON-PATIENTEN	52
3.5.1	NUCLEUS CAUDATUS	52
3.5.2	PUTAMEN	52
3.5.3	PALLIDUM	53
4	DISKUSSION	55
5	ZUSAMMENFASSUNG	70
6	LITERATURVERZEICHNIS	72
7	ANHANG	87
8	DANKSAGUNG	100
9	LEBENS LAUF	101

1 EINFÜHRUNG

1.1 Fragestellung

Die primär degenerative Alzheimer Erkrankung (AD) stellt mit einem Anteil von 52% die häufigste aller dementiellen Erkrankungsformen dar und zählt trotz intensiver Forschung mit wechselnden wissenschaftlichen Trends immer noch zu den offensichtlich multifaktoriell bedingten Krankheiten des 20. Jahrhunderts, deren Pathogenese bisher nicht geklärt werden konnte.

Bei Manifestation führt die AD zur präsenilen Involution des Gehirns mit der Klinik einer progredienten Demenz bei relativ langem Erhaltenbleiben der Gefühlssphäre. Ebenso kann es zum Auftreten extrapyramidalen Symptome (Parkinsonismus) mit Hypokinese und rigorartiger Tonussteigerung der Muskulatur kommen. Liegen diese Symptome bereits im Frühstadium der Erkrankung vor, sind sie mit raschem Fortschreiten der kognitiven Störungen verknüpft.

Der ideopathische Morbus Parkinson (PD) nimmt mit 80-90% den größten Anteil innerhalb der Parkinson-Syndrome ein. Pathogenetisch findet sich als wesentliches morphologisches Korrelat ein Untergang melaninhaltiger dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra pars compacta und Area tegmentalis ventralis. Das klinisch neurologische Erscheinungsbild ist durch Bewegungsarmut und die Parkinson-Trias Rigor, Tremor und Akinese gekennzeichnet. Weiterhin zeigt sich im späten Verlauf der Erkrankung eine subcorticale Demenz mit einem Häufigkeitsanteil von 2% aller Demenzformen. Hierbei steht eine Bradyphrenie im Vordergrund. Darüberhinaus können visuokonstruktive Leistungen betroffen sein.

AD und PD zählen zu den neurodegenerativen Erkrankungen, die eine Demenzsymptomatik aufweisen. Hierbei führt die AD letztlich immer zu einer schweren Demenz, bei PD kommt es im späten Verlauf der Erkrankung in 40-50% der Fälle zu einer begleitenden Demenz. Bei AD kann es im Verlauf zu Störungen des extrapyramidalen Systems kommen, welche bei PD zu den Hauptsymptomen der Erkrankung zählen.

Dieser Kontext war Intention der vorliegenden Dissertation, um eine Beschreibung der Basalganglienbeteiligung hinsichtlich Veränderung der Neuronen bezüglich Größe, numerischer Dichte, Volumendichte als auch das Auftreten von Amyloid-Plaques bei AD und PD mittels morphometrischer Verfahren an einer homogenen Untersuchungsgruppe zu ermitteln.

1.2 Neurobiologie der Basalganglien

Die im Assoziationscortex entworfenen Bewegungsimpulse erfahren durch das Zusammenspiel der Basalganglien, welche einen Teil des subcortikalen Regulationssystems der Motorik des extrapyramidal-motorischen Systems darstellen, eine feine koordinierende Abstimmung. Bei Erkrankungen mit Beteiligung dieser Strukturen kommt es zu Störungen im motorischen System.

Im folgenden soll ein kurzer Überblick über die Topographie funktioneller Wirkungskreise der entsprechenden Kerngebiete aufgezeigt werden.

1.2.1 Begriffsklärung und Nomenklatur

Bei einem Frontalschnitt durch das Gehirn erkennt man innerhalb der Gliederung der grauen Substanz in Rinde und Kerngebiete die Basalganglien, ein mächtiges subcorticales Kerngebiet, bestehend aus den anatomischen Strukturen Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus. Häufig werden

weitere Strukturen wie Nucleus subthalamicus, Claustrum, Corpus amygdaloideum und Substantia nigra, dem größten Kern des Mesencephalons den Basalganglien zugeordnet. Mit dem Begriff Corpus striatum wird im klinischen Sprachgebrauch Nucleus caudatus und Putamen aufgrund ontogenetischer Kriterien zusammengefaßt. Im Rahmen der Pariser Nomina Anatomica integriert dieser Begriff zusätzlich den Globus pallidus (Frick et al., 1987). Um Verwechslungen zu vermeiden, wurde in der vorliegenden Arbeit von diesem erweiterten Begriffsrahmen des Corpus striatum mit Integration des Globus pallidus, welcher weder funktionelle noch entwicklungsgeschichtliche Zusammenhänge mit Nucleus caudatus und Putamen aufweist, abgesehen.

Die bis vor einigen Jahren als Überbegriff für das Globus pallidus und Putamen verwendete Bezeichnung Nucleus lentiformis wird heute unter Berücksichtigung der unterschiedlichen embryonalen Herkunft beider Kerne nicht mehr verwendet, findet sich aber noch in Begriffen wie Arteria lenticulostriata oder Ansa lenticularis.

In der vorliegenden Arbeit werden unter dem Begriff Basalganglien im engeren Sinne Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus subsumiert.

1.2.2 Makroskopische Anatomie

Das Kerngebiet der Basalganglien befindet sich im Telencephalon, caudolateral des Bodens der Seitenventrikel Pars centralis. Sie werden vom Diencephalon durch die Capsula interna getrennt. Lateral der Capsula interna liegen Nucleus caudatus und Putamen. Ontogenetisch gehen diese beiden Basalganglien aus einer Kernmasse, dem Colliculus ganglionaris, hervor und stellen das Neostriatum dar. Durch den vorderen Schenkel der Capsula interna erfährt dieser Kernkomplex eine sekundäre Teilung, wodurch eine streifenförmige Verbindungsbrücke neben den Bahnen der

durchziehenden Capsula interna zwischen beiden Basalganglien aufrechterhalten bleibt.

Nucleus caudatus

Der Nucleus caudatus umgibt lateral als C-Form ähnlicher Schweif das Putamen. Die Ursache der gewundenen Form dieses Basalganglions liegt in der Ausdehnung der Hemisphären während der Embryonalzeit. Er bildet in seinem ganzen Verlauf die laterale Wand des Seitenventrikels. Das große kugelförmige Caput liegt auf der Substantia perforata anterior. Die Cauda zieht inferior Richtung Thalamus und bildet schließlich das Dach des Unterhorns des Seitenventrikels und grenzt mit seinem Ende an das Corpus amygdaloideum (Abbildung 1-1, S. 5 und Abbildung 1-2, S. 5).

Putamen

Das Putamen hat die Form einer ovalen Scheibe und liegt medial zur Insula, von der es durch Capsula extrema, Claustrum und Capsula externa getrennt ist. Sie stellt den größten Anteil des Corpus striatum dar. Lateral dieser Strukturen befindet sich das dünne plattenartige Claustrum. Im Temporallappen schließt sich caudo-ventral das Corpus amygdaloideum an (Abbildung 1-1, S. 5 und Abbildung 1-2, S. 5).

Globus pallidus

Vom Putamen medial gelegen, befindet sich das Globus pallidus, welches auch Pallidum genannt wird. Dieser Teil wird als Paleostriatum bezeichnet und ist ontogenetisch ein Abkömmling des Diencephalons. Der Terminus Nucleus lentiformis bezieht sich auf das linsenförmige Aussehen des Kerngebietes, welches das Pallidum mit dem Putamen durch die Abdrängung der Capsula interna bildet, ohne jedoch eine Gemeinsamkeit in Entstehung und Funktion mit diesem aufzuweisen (Abbildung 1-1, S. 5). Als grenzbildende

Struktur des Globus pallidus zum Putamen verläuft die Lamina medullaris lateralis. Innerhalb des Pallidums erfolgt eine Teilung in ein mediales bzw. inneres und laterales bzw. äußeres Segment durch die Lamina medullaris medialis, wobei das mediale Segment durch die Lamina medullaris accessoria in einen inneren und äußeren Anteil unterteilt wird.

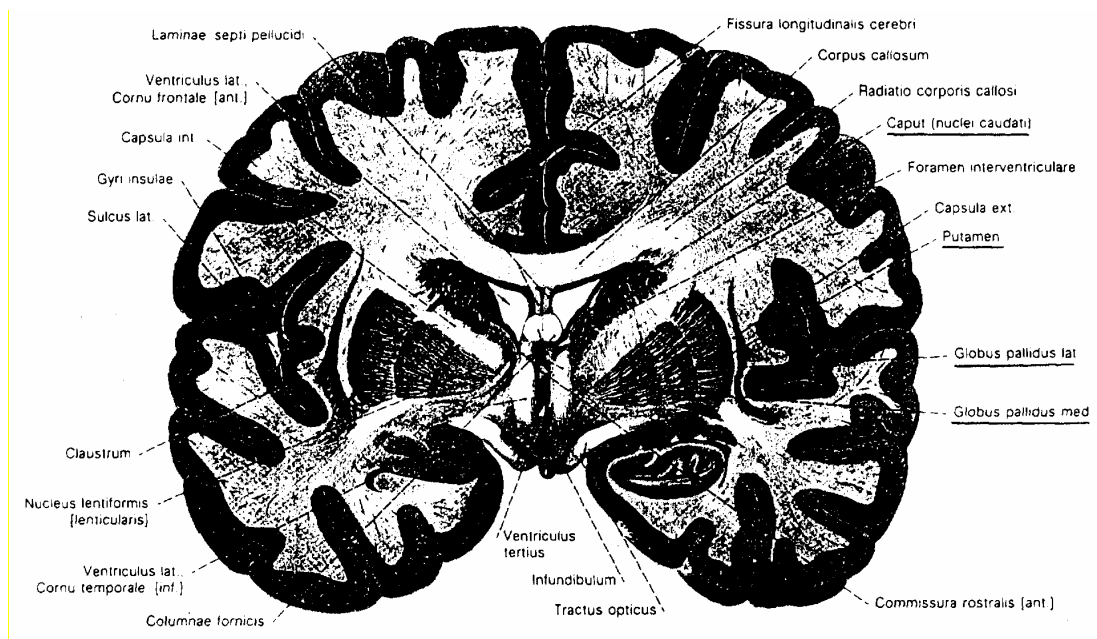


Abbildung 1-1: Frontalschnitt durch das Gehirn unmittelbar hinter der Commissura anterior. Ansicht von dorsal (aus Sobotta, 1988)

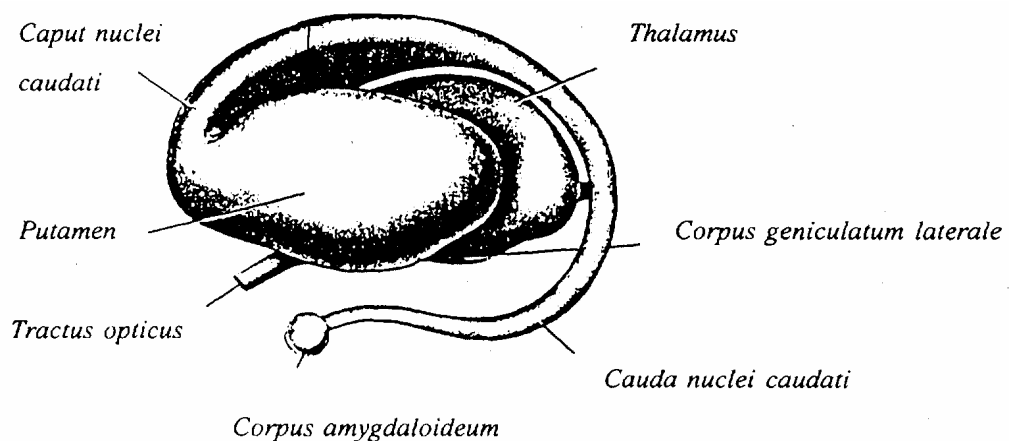


Abbildung 1-2: Isolierte Darstellung des Corpus striatum, Thalamus und Corpus amygdaloideum (aus Parent, 1996)

1.2.3 Histologie

Nucleus caudatus und Putamen

Nucleus caudatus und Putamen haben einen weitgehend identischen histologischen Aufbau. Die insgesamt homogene Struktur enthält zahlreiche mittelgroße Neuronen mit darin verstreut liegenden größeren Zellen. Das mittels morphometrischer Analysen erfaßte Gesamtaufkommen mittelgroßer Zellen beträgt 110 Millionen, das der großen Zellen 670.000, mit einem Verhältnis von 171:1 bei Überwiegen der mittelgroßen Zellen (Schroeder et al., 1975). Hierbei liegen die Nervenzellen dicht beieinander. Es können dabei kleine, achromatische Nervenzellen von großen multipolaren Nervenzellen unterschieden werden (Carpenter, 1991).

Die in der Überzahl vorhandenen, elektronenmikroskopisch nachweisbaren mittelgroßen „spiny“ (bedornete) Neuronen besitzen lange Axone die das Striatum verlassen und im Globus pallidus und in der Substantia nigra enden. Sie stellen mit einer Länge von bis zu 400 µm die Hauptefferenzen des Striatums dar. Die Bezeichnung „spines“ (Dornen) resultiert aus dem dichten und spitzen Dendritenbesatz, der sich weitläufig verzweigt und aufteilt (Carpenter, 1991). In diesen Neuronen konnte bereits Anfang der 80er Jahre in Rattengehirnen histochemisch GABA, Substanz P, Enkephalin und Dynorphin nachgewiesen werden (Fisher et al., 1986, Bolam et al., 1983, Di Figlia et al., 1982, Vincent et al., 1982, Aronin et al., 1984).

Der zweite elektronenmikroskopisch nachweisbare Zelltyp im Striatum entspricht den großen Nervenzellen. Es handelt sich um „aspiny“ (unbedornete) Neuronen mit kürzeren Axonen, welche histochemisch nachweisbar Acetylcholin oder Somatostatin enthalten (Carpenter 1991).

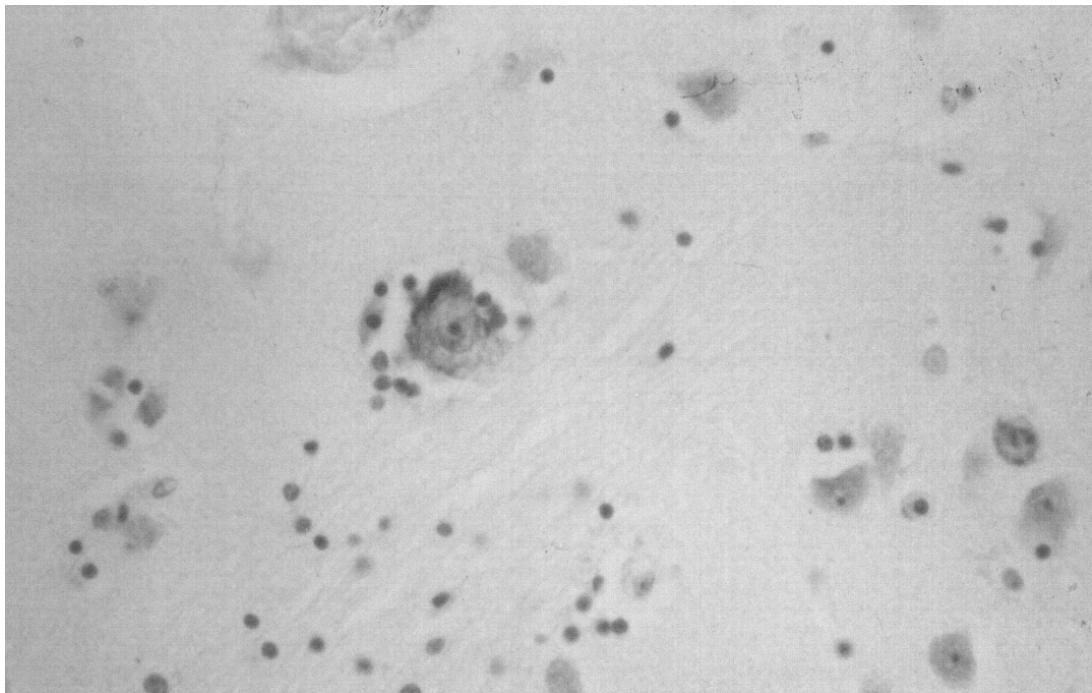


Abbildung 1-3: Kleine und große Nervenzellen im Nucleus caudatus.

Im Vergleich zur zytoarchitektonischen Homogenität von Caudatus und Putamen zeigt sich chemoarchitektonisch eine ausgesprochene Heterogenität. Graybiel u. Ragsdale beschrieben 1978 erstmals eine 300-600 μm große Zone im Caudatus-Putamen-Komplex mit auffallend geringer Acetylcholinesteraseaktivität (AChE-Aktivität) im Vergleich zu den restlichen Kernarealen als sog. striatal bodies bzw. Striosomen (Graybiel et al., 1978). Weiterhin zeichnen sich Striosomen durch hohe Konzentrationen von Enkephalin, Substanz P, GABA, Neurotensin, Tyrosinhydroxylase und Dopamin sowie Opiatrezeptoren aus. Dagegen findet sich im restlichen Kernkomplex neben ausgeprägter AChE-Aktivität, eine hohe Anzahl an Somatostatin sowie eine hohe Dichte von Neurotensin Rezeptoren (Gerfen, 1984, Graybiel, 1984a, 1984b). Somit konnte eine histochemische Kompartimentierung in zwei Hauptgruppen erfolgen: Striosomen und extrastriosomale Matrix als weiteres charakteristisches Strukturmerkmal des Corpus striatum, womit nach Parent eine funktionelle Differenzierung der striatalen Nervenzellgruppen gegeben ist (Parent, 1996).

Globus pallidus

Dieses Kerngebiet unterscheidet sich histologisch beträchtlich von Nucleus caudatus und Putamen. Die Gesamtzellzahl der spindelförmigen Nervenzellen liegt beim Menschen bei über 600.000. Die großen ovalen bis polygonalen Neuronen mit einem Durchmesser von 35 bis 50 µm liegen mit großen langen Fortsätzen in lockerem Gefüge, wobei die Neuronendichte im lateralen Segment mit einer Zellzahl von 465.000 bis 540.000 und im medialen Segment mit Zellzahlen von 143.000 bis 171.000 beschrieben wird, ohne Heterogenität des Golgiapparates in den einzelnen Segmenten (Carpenter, 1991). Elektronenmikroskopisch bestehen jedoch ultrastrukturelle Unterschiede auf neuronaler und synaptischer Ebene (Brodal, 1981).

1.2.4 Bahnsysteme und Verschaltungsprinzip

Die Funktion der Basalganglien besteht in der generellen und zentralen Modulation der im Assoziationscortex ausgearbeiteten motorischen Impulse und betrifft die Feineinstellung des Muskeltonus, die mimischen Bewegungen sowie den geordneten Ablauf der Willkürbewegungen, Aufrechterhaltung des Körpergleichgewichts und Automatismen als auch Mitbewegungen. Der Ursprung der motorischen Bewegungseinleitung entsteht primär im limbischen System, das seine entsprechenden Impulse an den Assoziationscortex weitergibt, wo diese ausgearbeitet werden. Zu den wichtigsten Kerngebieten des extrapyramidalmotorischen Systems zählen neben Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus und Substantia nigra auch Nucleus subthalamicus und Nucleus ruber.

In den ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts wurde von Wilson John das Konzept des pyramidalen und extrapyramidalen Bahnsystems (EPMS, extrapyramidalmotorisches System) entwickelt. Es stellt zwei voneinander unabhängige neuronale Bahnsysteme dar, welche auf den motorischen spinalen

Apparat konvergieren. Als Gegenpol zum direkten cortikospinalen pyramidalen System hielt man das EPMS für multizentrisch und die aus ihm hervorgehenden Faserverbindungen für ein polysynaptisches absteigendes System. Weiterhin wurde das Striatum als höchstgelegenes Zentrum des EPMS postuliert, welches seine wichtigsten Zuflüsse vom Thalamus erhält. Experimentelle hodologische Publikationen zeigten jedoch, daß das Konzept eines unabhängig voneinander funktionierenden pyramidalen und extrapyramidalen Systems nicht aufrecht erhalten werden kann. Der Kernkomplex der Basalganglien ist in seinem Verschaltungsprinzip nicht unidirektional miteinander verbunden, sondern bildet ineinandergreifende Schleifen mit unterschiedlicher Lokalisation mehrerer efferenter Fasersysteme (Nieuwenhuys et al., 1991).

1.2.4.1 Allgemeine cerebrale Regelkreise von Bewegungsimpulsen

Neben einer direkten Aktivierung des Motorcortex, der die motorische Aktivität via Pyramidenbahn ins Rückenmark einleitet, kann ein Bewegungsimpuls zwei getrennte Wege nehmen, welche nach zahlreichen Verschaltungen von Bahnsystemen wieder im Thalamus konvergieren und dann zum motorischen und prämotorischen Cortex weitergeleitet werden, von dem aus sie schließlich pyramidal zur Ausführung gelangen.

Einer der beiden Wege führt zunächst zur Modulation und Korrektur der ursprünglichen Bewegungsentwürfe über den corticopontinen Trakt zum Neocerebellum zurück zum Nucleus ventrolateralis thalami, welcher weiter zum motorischen Cortex projiziert (Mayr, 1985).

Der andere Weg läuft über die Basalganglien, wobei das Striatum die Eintrittspforte vom Cortex aus darstellt. Die Hauptefferenzen der Basalganglien werden nach mehreren Verschaltungen über das mediale Pallidum zum

gleichen Kern des Thalamus, und von dort zum Cortex weitergeleitet, um letztlich zur motorischen Ausführung zu gelangen (Albin et al., 1989).

1.2.4.2 Afferente Fasersysteme des Striatum

Die überwiegend aus der ipsilateralen Hirnhälfte stammenden striatalen Hauptafferenzen kommen aus nahezu allen Großhirnrindenarealen (Fibrae corticostriatales) insbesondere aus dem motorischen, sensorischen und präfrontalen Assoziationscortex sowie aus der Substantia nigra (pars compacta) und Thalamus (Abbildung 1-4, S. 16).

Der überwiegende Teil der auf das Striatum projizierenden Fasersysteme des Thalamus, stammt aus dem Nucleus centromedianus, daneben aus dem Nucleus parafascicularis und der Nuclei intralaminares (Carpenter, 1991).

Der exzitatorisch wirkende Neurotransmitter des corticostriatalen Fasersystems ist Glutamat. Ebenfalls exzitatorisch wirkt der Neurotransmitter aus den thalamischen Kernen. Der inhibitorisch wirkende Neurotransmitter der nigrostriatalen Fasern ist Dopamin.

Entgegen früherer Annahmen (Kemp & Powell, 1970) einer exakten topischen Anordnung der corticalen afferenten Faserprojektionen auf bestimmte Anteile des Corpus striatum, geht Carpenter (1991) davon aus, daß keine topische Abgrenzung und Funktionszuordnung vom Cortex in bestimmte Gebiete des Striatums vorliegt, sondern lediglich der sensomotorische Cortex besonders ausgeprägt im Vergleich zu anderen Cortexarealen projiziert.

Hierbei stellt der Aktivitätszustand des Nucleus centromedianus, dem größten intralaminären Kern des Thalamus, welcher vom aufsteigenden reti-

kulären aktivierenden System (ARAS) und dadurch auch durch Sinnesafferenzen im Sinne eines verstärkten oder verminderten Wachzustandes gesteuert wird, eine wichtige Rolle für die motorikfördernden Anteile der Basalganglien dar. Das bedeutet, daß der von sensorischen Zuflüssen abhängige Wachzustand auf diese Weise einen entscheidenden Beitrag leistet, ob überhaupt bzw. wenn und in welchem Ausmaß ein motorischer Impuls vom Thalamus weitergeleitet wird, um dann im Striatum moduliert oder gehemmt werden kann.

Die Fasersysteme des Assoziationscortex, des sensomotorischen und limbischen Cortex projizieren in verschiedene Regionen des Striatums. Die Assoziationscortices des Frontal-, Temporal- und Parietallappen projizieren auf das Putamen rostral der Commissura anterior und den Nucleus caudatus und sparen lediglich einen kleinen dorsolateralen Bereich des zuletztgenannten aus, welcher Afferenzen von Bahnsystemen der primär motorischen und sensomotorischen Cortices erhält. Der verbleibende ventrale Anteil von Nucleus caudatus und Putamen wird von afferenten Fasern der limbischen Hirnrinde, des Hippocampus und dem Corpus amygdaloideum versorgt (Parent, 1995).

Die dopaminhaltigen und damit inhibitorischen nigrostriatalen Fasern kommen aus mediolateralen, rostrokaudalen und dorsoventralen Bereichen der Substantia nigra pars compacta. Das dorsale Putamen erhält Afferenzen aus Faserverbindungen der dorsolateralen Region; das ventrale Putamen sowie das Caput nuclei caudati empfängt Projektionen aus dorsomedialen Fasersystemen der Substantia nigra. Freund et al. (1984) konnten mittels Tyrosinhydroxylase-Immunreaktion direkte synaptische Kontakte der nigrostriatalen dopaminergen Neuronen mit striatonigralen Projektionsneuronen nachweisen.

Carpenter (1991) beschreibt weiterhin vom Nucleus raphe ausgehende serotoninhaltige inhibitorische Afferenzen zum Striatum.

1.2.4.3 Efferente Fasersysteme des Striatum

Die efferenten, nur schwach myelinisierten, dünnen Fasern (Durchmesser 0,6 µm) beider Kernkomplexe projizieren überwiegend in den Globus pallidus (striatopallidales Fasersystem) sowie zur Substantia nigra (striatonigrales Fasersystem). Hierbei projiziert das Fasersystem des Nucleus caudatus in die dorsalen Bereiche beider Pallidumsegmente, während die ventralen Regionen Efferenzen aus dem Putamen erhalten (Abbildung 1-4, S. 16). Hauptsächlich besitzen die striatalen efferenten Fasern GABA (Gamma-Aminobuttersäure) als Neurotransmitter und wirken in den jeweiligen Projektionsgebieten damit inhibitorisch.

Weiterhin wurden, wie bereits beschrieben, in den verschiedenen striatalen Nervenzellpopulationen als weitere Transmitter mehrere Peptide (Enkephalin, Dynorphin, Substanz P) mit überwiegend inhibitorischer Wirkung und außer bei Substanz P quantitativ nicht signifikant exzitatorischer Wirkung nachgewiesen (Graybiel, 1990). Diese Neuronen senden ihre Efferenzen sowohl zum Globus pallidus als auch zur Pars reticulata der Substantia nigra.

Wie retrograde double-labeling Studien zeigen, kommt es zur unterschiedlichen Verteilung der Substanz P- sowie des Enkephalins- und der Dynorphin-Fasern in den pallidalen Segmenten (Parent, 1996). So enthalten Neuronen des Globus pallidus externus Enkephaline, die Neuronen des Globus pallidus internus dagegen Substanz P und Dynorphin. Damit wird auch das efferente pallidale Fasersystem unterschiedlich beeinflusst. Dies zeigt sich in der jeweiligen Pathophysiologie von Bewegungsstörungen.

Die topisch geordneten striatonigralen Fasern ziehen vorwiegend zur Pars reticulata der Substantia nigra und enthalten neben GABA und den bereits genannten neuroaktiven Peptiden auch Neurotensin. Hierbei projizieren die Fasern des Caput nuclei caudati in rostrale Bereiche der Substantia nigra. Projektionen des Putamen senden ihre Efferenzen sowohl aus dorsalen Anteilen, welche in die lateralen Bereiche der Substantia nigra projizieren, als auch aus ventralen Regionen, welche mediale nigrale Segmente versorgen.

Der rostrale Bereich des Corpus striatum mit Substanz P als Neurotransmitter stellt eine weitere Projektionsbahn dar. Seine Efferenzen gelangen ebenfalls in die Pars reticulata der Substantia nigra.

Ob efferente Fasern des Striatums letztlich massiv oder weniger stark inhibitorisch wirken, hängt vom Aktivitätszustand nigraler dopaminerger Neuronen ab. Eine starke Aktivierung des Striatums führt zur starken Inhibition der Substantia nigra, mit folgender Disinhibition des Striatums. Werden aufgrund kortikaler Einflüsse (abhängig vom Wachheitsgrad u.a.) nigrale Neuronen stark aktiviert, erfolgt eine um so effektivere Hemmung der motorischen Inhibition striataler Neuronen. Smith und Parent (1986) konnten in Primatengehirnen nachweisen, daß Corpus Striatum und Substantia nigra reziprok in einer Art Punkt-zu-Punkt -Verbindung miteinander verknüpft sind.

Im ventro-rostralen Bereich des striatalen Kernkomplexes liegt der Nucleus accumbens. Er stellt ein Bindeglied zwischen Basalganglien und limbischem bzw. psychomotorischem System dar. Dies zeigt sich durch intensive afferente Faserbeziehungen zu Strukturen des limbischen Systems. Als Relaisstelle für die Umsetzung von Motivation in Aktion bzw. von Emotion in Lokomotion zeigt sich seine besondere klinische Bedeutung bei Betrachtung der Pathophysiologie von Schizophrenie und neuropsychiatrischen Störungen.

1.2.4.4 Afferente Fasersysteme des Globus pallidus

Afferenzen für beide Segmentanteile erhält das Pallidum aus dem Corpus striatum, Nucleus subthalamicus sowie intralaminären Kernen des Thalamus (Abbildung 1-4, S. 16). Die striatopallidalen Afferenzen sind unter den efferenten striatopallidalen Bahnsystemen beschrieben.

Projektionsfasern des Nucleus subthalamicus erreichen das mediale Segment des Globus pallidus und ziehen von dort als Afferenzen auch in das laterale Segment weiter. Der Neurotransmitter des Nucleus subthalamicus ist Glutamat. Im Gegensatz zum Corpus striatum erhält der Globus pallidus keine Afferenzen aus dem motorischen Cortex.

1.2.4.5 Efferente Fasersysteme des Globus pallidus

Der Globus pallidus hat bezüglich der Einwirkung auf die im Assoziationscortex entworfenen Bewegungsimpulse bahnende bzw. permissive und damit funktionell antagonistische Funktionen zum Nucleus caudatus und Putamen.

Insgesamt finden sich im Globus pallidus vier efferente Projektionsbahnen, die sowohl vom medialen als auch lateralem pallidalen Segment stammen und als Neurotransmitter GABA enthalten (Abbildung 1-4, S. 16). Das mediale pallidale Segment (Globus pallidus internus) entsendet drei Faserbündel: Ansa lenticularis, Fasciculus lenticularis und pallidotegmentale Fasern. Das laterale pallidale Segment (Globus pallidus externus) enthält pallidosubthalamische Fasern.

Ansa und Fasciculus lenticularis erreichen das Forel Feld H, um dann lateral und rostral zum Fasciculus thalamicus zu gelangen. Dieser projiziert mit

seinen Bahnsystemen in den Nucleus ventralis lateralis und Nucleus ventralis anterior des Thalamus (Zilles & Rehkämper, 1994).

Die pallidotegmentalen Fasern enden in Neuronen des pedunculopontinen Kerns im Tegmentum mesencephali und Pons.

Die Neuronen des Nucleus subthalamicus enthalten Glutamat, wodurch ein exzitatorischer Effekt auf die Neuronen des medialen Segments des Globus pallidus erfolgt, da hier eine reziproke Bahnverbindung vorliegt (Parent, 1996).

Anterograde und retrograde Markierungen zeigen, daß der Globus pallidus externus (GPe) ebenso wie der Globus pallidus internus (Gpi) seine Efferenzen in zahlreiche Strukturen wie z.B. das Striatum, die Substantia nigra und in den reticulären Nucleus thalamicus sowie in den Globus pallidus internus entsendet (Parent, 1996).

Dadurch hat das GPe eine wichtige Kontrollfunktion innerhalb der Informationsvermittlung zwischen den Basalganglien, da das Striatum in zweifacher Hinsicht auf den Globus pallidus wirkt. Zum einen hemmt es direkt die distalen pallidalen Nervenzelldendriten, zum anderen erfolgt durch die Koppelung des GPe–Gpi ein indirekter disinhibitorischer Effekt auf die proximalen Dendriten der pallidalen Nervenzellen.

Aus den klinischen Ausfallsymptomen bei Schädigungen einzelner Teilgebiete der Basalganglien kann man damit nicht apodiktisch schließen, daß das betreffende Areal alleine für die in Frage kommende Funktion verantwortlich sein muß.

Letztlich entscheidet der Erregungszustand des Pallidums, ob ein vom Kleinhirn fein koordinierter Bewegungsimpuls, der im Thalamus ankommt, auch im Anschluß im Motocortex zur Aktivierung, und damit zur Bewegungsinitiation führt. Hemmt das Striatum den bewegungsfördernden Teil

des Pallidums, so überwiegen im Thalamus die inhibitorischen Impulse, womit ein Bewegungsentwurf des Kleinhirns vererbt ohne den Motocortex zu erregen.

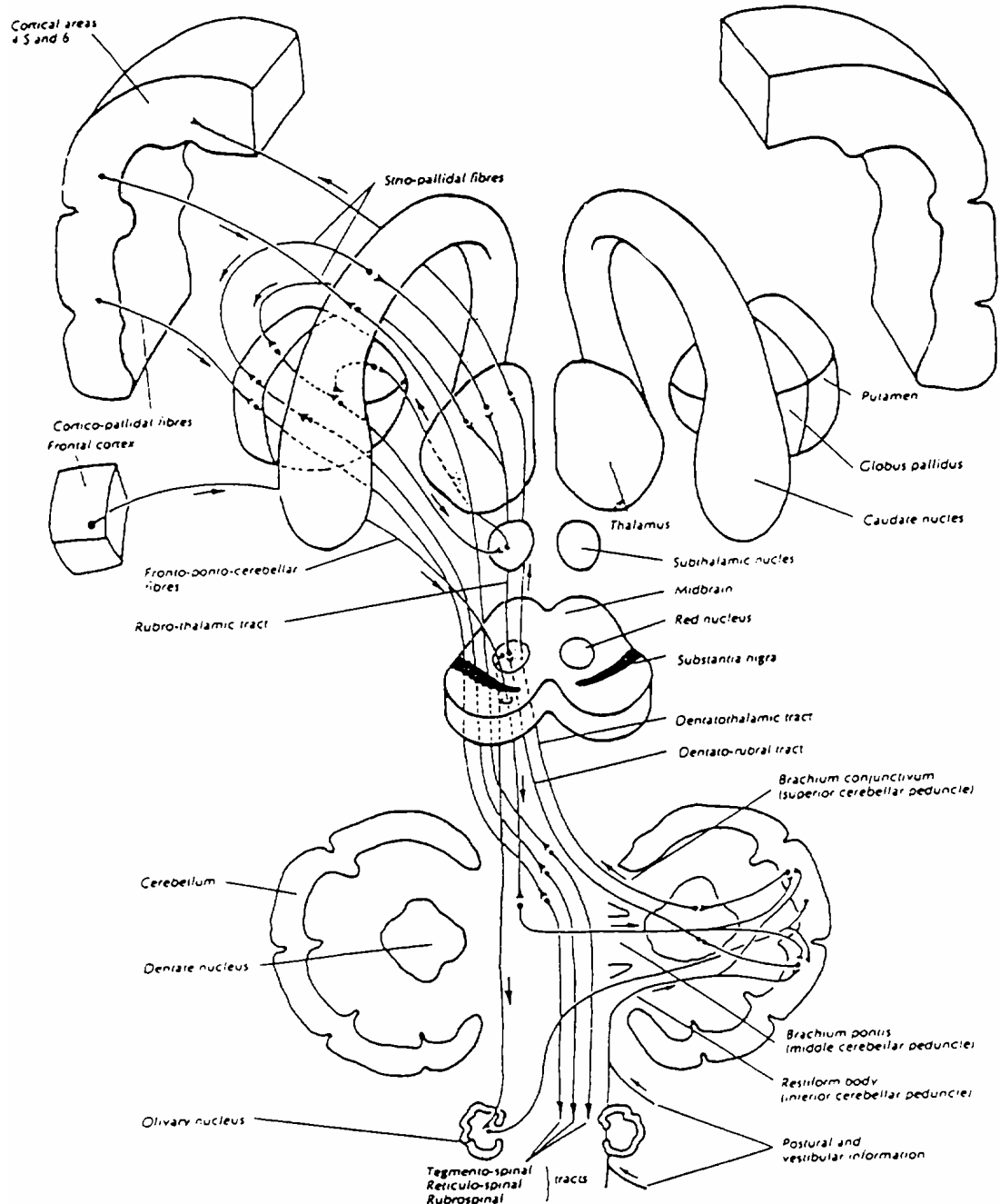


Abbildung 1-4: Bahnverbindungen der Basalganglien (aus Patten, 1996)

1.2.4.6 Neurotransmitter und Verschaltungsprinzip

Zunächst projiziert zum einen der Cortex mit dem Neurotransmitter Glutamat, zum anderen die Substantia nigra mit dem Neurotransmitter Dopamin sowohl im Nucleus caudatus als auch im Putamen auf ein acetylcholinerges Interneuron. Der Cortex projiziert dabei erregend, die Substantia nigra hemmend, wodurch letztere indirekt die efferente Aktivität der beiden Kerne hemmt. Das striatale Interneuron projiziert dann auf zwei funktionell antagonistische Ausgangsneuronen im Nucleus caudatus und Putamen. Der Transmitter der striatalen Ausgangsneuronen GABA wirkt dabei hemmend auf die Projektionsziele Globus pallidus und Substantia nigra.

Ein Teil des Nucleus caudatus und Putamen projiziert dabei fördernd in das mediale, der andere dagegen hemmend in das laterale Pallidumsegment.

Die Projektionen des medialen Pallidumsegmentes wirken auf den thalamischen Nucleus ventralis anterolateralis inhibitorisch. Das laterale Pallidumsegment projiziert inhibitorisch in den Nucleus subthalamicus, dessen Transmitter Glutamat erregend in das mediale Pallidum projiziert, so daß letztlich der motorik-inhibitorische Pallidumsanteil aktiviert wird.

Die Kontrolle auf den medialen Pallidumanteil erfolgt vom lateralen Pallidumsegment, dem somit eine bewegungsfördernde Funktion zukommt.

Erfährt dieses motorikfördernde Zentrum von den GABAergen-inhibitorischen Faserverbindungen des Nucleus caudatus und des Putamens eine Hemmung, so kann von ihm der Nucleus subthalamicus nicht mehr inhibiert werden. Da dieser den medialen Pallidumanteil aktiviert, erfolgt dadurch eine motorische Impulsunterdrückung im Thalamus.

Die nigralen dopaminergen Neuronen der Pars compacta hemmen den motorikunterdrückenden Anteil von Nucleus caudatus und Putamen, aktivieren zugleich aber mit anderen Fasern Bereiche, die motorische Impulse

bahnen. Diese fördernden Einflüsse auf motorische Impulse zeigen sich klinisch durch die Bewegungsarmut beim PD bestätigt.

1.2.5 Klinik bei Funktionsstörungen der Basalganglien

Bei Störungen im Verschaltungssystem der ineinandergreifenden Funktionskreise der Basalganglien infolge Defizite oder Blockierung der Neurotransmitter sowie Störungen an den neuronalen Rezeptoren als auch Degeneration von Neuronen wie z.B. bei Morbus Huntington, kommt es zu einer Verschiebung des physiologischen Gleichgewichtes der Transmittersubstanzen. Daraus resultiert ein Überwiegen der Hemmung oder Bahnung motorischer Bewegung, womit ein geordneter Bewegungsablauf nicht mehr gewährleistet ist.

Bei Überwiegen der exzitatorischen Funktion, treten hyperkinetische Bewegungsstörungen auf, zu denen Tremor, Dystonie, Chorea, Ballismus und L-Dopa-Dyskinesien gehören. Überwiegen die inhibitorischen Funktionen, kommt es zu hypokinetischen motorischen Störungen. Zu ihnen zählen Parkinsonismus und Akinese.

1.2.5.1 Hyperkinetische Syndrome

Hyperkinetische Syndrome äußern sich klinisch durch unwillkürliche Überschüßbewegungen als Ausdruck der Plussymptomatik bei Bewegungsstörungen. Sie werden anhand ihrer klinischen Symptomatologie, insbesondere der Lokalisation, des zeitlichen Ablaufs sowie jeweils zusätzlichen Eigenschaften der einzelnen Hyperkinesien unterschieden. Bei den verschiedenen hyperkinetischen Syndromen ist das Zusammenspiel mehrerer Muskeln gestört. Durch polygraphische Registrierung der elektrischen Aktivität dieser Muskeln können die verschiedenen Hyperkinesien polymyo-

graphisch unterschieden werden (Deuschl et al., 1992). Bei hyperkinetischen Syndromen überwiegt das direkte striatonigrale System, woraus eine Überinhibition des Ausgangskomplexes der Substantia nigra pars reticulata und des Globus pallidus internus stattfindet, mit verminderter Inhibition thalamischer Kerne und damit Disinhibition thalamischer Efferenzen zum frontalen Cortexareal (Conrad, 1996).

Tremor

Tremor wird definiert als unwillkürliche rhythmische Bewegung eines oder mehrerer Körperabschnitte. Als Kriterium zählt die periodische Oszillation.

Hinsichtlich Frequenz (5-13 Hz) und Aktivierungsbedingungen werden folgende Tremorformen unterschieden: Ruhetremor, Haltetremor, Aktionstremor und Intentions- bzw. Zielbewegungstremor. Einzelne Tremorformen werden bei Änderung der Aktivierungsbedingungen gehemmt. So sistiert der Ruhetremor bei Bewegungsinitiierung. Andere Tremorformen werden bei Änderung der Aktivierungsbedingung aktiviert, wie z.B. Bewegungstremor bei Beginn einer zielgerichteten Bewegung. Tremor wird durch Schlaf und Narkose unterdrückt. Nach ihrer Symptomatik werden in der Klinik die wichtigsten Tremorformen wie folgt differenziert.

Essentieller Tremor: er stellt die häufigste Tremorart dar. Es handelt sich um eine pathologische Verstärkung des physiologischen Tremors. Man unterscheidet synchronen (Typ A) von asynchronem (Typ B) Tremor. Typischerweise finden sich ein Halte- und Aktionstremor mit einer mittleren Frequenz von 5-7 Hz. Gelegentlich liegt der Beginn um das 20. Lebensjahr. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter langsam progredient an. Psychische Anspannung fördert das Auftreten, Alkoholgenuß lindert bei über 50% der Patienten das Zittern mit überwiegend nachfolgender Zunahme. Betroffen sind meist die Finger, Arme oder Kopf, in absteigender Reihenfolge gefolgt von Beinen, Rumpf, Kinn und Stimme. In über 50% wird eine

genetische Ursache mit autosomal-dominantem Erbgang variabler Penetranz angenommen. Fehlt eine typische Familienanamnese sollte differentialdiagnostisch ein PD ausgeschlossen werden.

Tremor bei PD: Zu den Kardinalsymptomen des PD zählt typischerweise ein Ruhetremor von 4-5 Hz der bei völliger Entspannung als Antagonistentremor auftritt. Daneben gibt es weitere Formen wie den Ja-oder Nein-Tremor, Pflendrehen oder Münzenzählen. Es können jedoch auch Halte- und Aktionstremor mit derselben oder einer schnelleren Frequenz vorgefunden werden. Patienten mit tremordominantem PD weisen meist eine bessere Prognose als akinetische Verlaufsformen auf (Jancovics et al., 1988).

Orthostatischer Tremor: diese etwas seltenere Tremorform äußert sich als Unsicherheit beim Stehen, nicht hingegen im Liegen oder Sitzen. In der Regel ist die Beinmuskulatur betroffen. Aufgrund der Standunsicherheit gehen die Patienten umher oder wechseln das Standbein, um Stürze zu vermeiden. Diese Tremorform weist eine Frequenz von 14 bis 18 Hz auf, die nahezu eine Fusion der Muskelzuckungen bewirkt. Zur Vermeidung der häufigen Fehldiagnose als psychogener Tremor, dient das elektromyographische pathognomische Tremormuster der Beinmuskulatur (Deuschl, 1992).

Weitere symptomatische Tremorformen finden sich als Ruhetremor bei Neuroleptikabehandlung, Reserpin oder Metoclopramid sowie beim psychogenen Tremor.

Ein Haltetremor liegt meist vor bei Dystonien, metabolischen Erkrankungen oder medikamentös bedingten Intoxikationen.

Intentionstremor tritt auf bei Morbus Wilson, Multipler Sklerose, degenerativen Erkrankungen und nach schweren Schädel-Hirn-Traumen (Bindearm-tremor) sowie bei Leber- und Niereninsuffizienz (Rondot et al., 1991).

Dystonie / Athetose

Charakteristika der Dystonie sind langsame unwillkürliche Bewegungen und abnorme Haltungen bis hin zu bizarren Verdrehungen. Die dystone Muskelaktivität kann gleichmäßig (tonisch), rasch wechselnd (phasisch) oder rhythmisch (tremorartig) sein. Sie sistiert unter Narkose und im Schlaf.

Anhand der topischen Anordnung werden fokale von segmentalen Dystonien abgegrenzt, wobei erstere z.B. Augenlider, Hals-Nacken-Muskulatur, die zweite dagegen mehrere Muskelregionen betreffen. Weiterhin erfolgt eine Trennung zwischen Hemidystonien und generalisierten Dystonien (Deuschl, 1992). Pathologisch-anatomische Läsionen finden sich im Nucleus caudatus, Putamen, Cortex, Globus pallidus und Thalamus (Parent, 1996).

Die Athetose stellt eine Variante der Dystonie dar. Sie betrifft überwiegend die distalen Extremitäten. Der Bewegungsablauf ist langsam, wurmförmig und häufig stereotyp. Die Syndrome finden sich bereits im Kindesalter mit Persistenz im Erwachsenenalter. Ursache kann z.B. ein Kernikterus oder Geburtstrauma sein, wodurch z.B. eine „Athetose double“ entsteht, welche alle Extremitäten und den Rumpf betrifft. Pathologische Läsionen finden sich in Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus (Rondot et al., 1991).

Chorea

Bei choreatischen Hyperkinesien treten arrhythmische, schnelle Bewegungen einzelner Muskeln und/oder Muskelgruppen in irregulär zeitlicher und räumlicher Verteilung auf. Betroffen sind vor allem Finger, Extremitäten oder

die Gesichtsmuskulatur. Bei intendierter Bewegung und Aufregung kommt es zur Verstärkung (choreatischer Bewegungssturm). Die Bewegungsstörung sistiert im Schlaf und in Narkose.

Unter den idiopathischen und hereditären Erkrankungen ist die Chorea Huntington mit einer Inzidenz von 5 pro 10000 am häufigsten. George Huntington gab der Erkrankung durch die Publikation „On Chorea“ im Jahre 1872 den Namen. Der variable Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen dem 35. bis 55. Lebensjahr, daneben kommen bis zu 3% juvenile Verläufe vor. Die klinische Symptomatik ist charakterisiert durch choreatische Hyperkinesien und Demenz. Zusätzlich können psychiatrische Symptome in Form von Depression oder anderen psychotischen Störungen auftreten (Deuschl, 1988).

Die Erkrankung beruht auf einem autosomal-dominant vererbten Gendefekt auf dem kurzen Arm von Chromosom 4p16.3. Pathologisch-anatomisch finden sich degenerative Läsionen mit Astroglie in Nucleus caudatus und Putamen aufgrund des Verlustes enkephalinhaltiger GABAerger Neuronen sowie dem Fehlen von Rezeptoren der exzitatorischen Glutamattransmitter. Es resultiert ein Überwiegen des striatonigralen Systems (Conrad, 1996). L-Dopa führt zur Aggravation der Chorea. Dies zeigt sich z.B. bei Parkinson Patienten, die mit L-Dopa behandelt werden und choreiforme Bewegungsstörungen entwickeln (Parent, 1996).

Ballismus

Die weit ausfahrenden Bewegungen laufen ständig, schneller und schleudernder als bei Chorea ab, mit der Gefahr von Verletzungen. Überwiegend betroffen ist die proximale Muskulatur meist unilateraler Verteilung mit klinischer Ausprägung eines Hemiballismus. Die kontralateralen pathologischen Läsionen finden sich im Nucleus subthalamicus, Nucleus caudatus und Putamen (Poeck, 1992). Neben zerebralen Ischämien oder Blutungen

als häufigste Ursachen, kann Ballismus durch Tumoren, Encephalitis, Schädel-Hirn-Traumen, Demyelinisierung und L-Dopa Therapie ausgelöst werden.

L-Dopa-Dyskinesien

Nach 2-3jähriger Einnahme von L-Dopa bei PD kommt es bei über 50% der Patienten neben Wirkungsfluktuationen mit on-off-Symptomatik zu Dyskinesien. Bei verkürzter Wirkungszeit der Einzeldosis bis zu zwei Stunden treten mit Wirkungsbeginn choreatisch-athetotische Dyskinesien, welche vor allem die Gesichtsmuskulatur betreffen und durch Schmatz- und Kaubewegungen klinisch beeindrucken. Weiterhin kommt es durch passager hohe L-Dopa Konzentration zu Peak-dose-Dyskinesien (Masuhr & Neumann, 1996).

1.2.5.2 Hypo- und Akinesien

Verminderter Dopamingehalt der nigrostriatalen Fasern führt zu Dopaminmangel der striatofugalen Bahnsysteme. Daraus resultiert ein Überwiegen des indirekten striato-pallidalen Systems mit Überinhibition des Globus pallidus externus. Zentrale Bedeutung hat hierbei der Nucleus subthalamicus, welcher infolge der Disinhibition verstärkt den Gpi aktiviert, so daß dessen inhibitorischer Effekt auf die thalamo-cortikalen Neuronen zunimmt, wodurch der motorische Cortex weniger erregt wird. Der daraus resultierende Bewegungsablauf ist durch verzögerten Bewegungsbeginn und –ablauf gekennzeichnet mit dem klinischen Erscheinungsbild einer Hypo- oder Akinese (Conrad, 1996).

Parkinsonismus/Akinese

Neben Rigor und Tremor gehören Hypo- bzw. Akinese zu den Kardinalsymptomen des PD. Akinese bedeutet motorische Gebundenheit als Folge

verminderter Aktivierung des motorischen Cortex. Sie stellt somit kein einzelnes Symptom dar, sondern setzt sich aus mehreren Basisstörungen zusammen. Verminderte Ausdrucks- und Mitbewegungen imponieren klinisch als Maskengesicht und Amimie. Die reduzierte automatisierte Willkürbewegung führt zu kleinschrittigem, schlurfendem Gang. Die Sprache klingt wenig moduliert, weiterhin kommt es zur mikrographischen Veränderung des Schriftbildes. Die Initiation der Bewegung ist gestört und der Bewegungsablauf insgesamt verlangsamt. Besonders repetitive Bewegungen führen zur Kraftminderung und Ermüdbarkeit mit Bradydiadochokinese bis hin zur völligen Kraftlosigkeit. Die Verminderung des motorischen Antriebs führt zum Verlust der physiologischen Bewegungsunruhe wie z.B. Wippen mit der Fußspitze oder Überschlagen der Beine (Lücking, 1992). Die Ursache des PD wird im Kapitel Morbus Parkinson beschrieben.

1.3 Morbus Alzheimer

Der bayrische Neurologe und Neuropathologe Alois Alzheimer (1864-1915) untersuchte 1906 das Gehirn einer verstorbenen 55 jährigen psychiatrischen Patientin. Die Frau verstarb nach 4 jähriger rasch fortschreitender Demenz im Alter von 55 Jahren im Zustand schwersten geistigen Abbaus. Bereits die klinische Symptomatik als auch die post mortem durchgeführte Sektion zeigten dem Arzt einen von allen damals bekannten Krankheitsprozessen abweichenden Befund.

Mit Hilfe einer neuen Silber-Färbemethode nach Bielschowsky sah Alzheimer erstmals „...eine eigenartige Degeneration zahlreicher Nervenzellen, deren wesentliche Merkmale in einer Zusammenballung der normalen fibrillären Zellstrukturen bestand“. In einer Veröffentlichung im Jahre 1911 beschrieb Alzheimer erstmals diese Krankheit als „eine in früheren Lebensabschnitten auftretende Sonderform der senilen Demenz“ (nach Kurz, 1989).

1.3.1 Epidemiologie

Als häufigste dementielle Erkrankung des hohen Lebensalters ist die Demenz vom Alzheimer-Typ nicht zuletzt aufgrund gesellschaftspolitischer Belange besonders im letzten Jahrzehnt von zunehmender Bedeutung (Terry et al., 1983). So führten intensivierete epidemiologische Studien zu ständig neuen Erkenntnissen.

Untersuchungen verschiedener Länder belegen, daß die Prävalenz des AD vom 65. bis 85. Lebensjahr einen beinahe exponentiellen Anstieg aufweist.

Es zeigen sich parallele Werte im Sinne altersspezifischer Prävalenzraten im Rahmen populationsvergleichender Publikationen selbst in so verschiedenartigen Ländern wie China, Japan, Frankreich, Italien, Großbritannien und den USA (Katzman, 1994). Hierbei wurden noch weitere demographische Risikofaktoren ermittelt, die zu einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit beitragen. Longitudinal- und Fall-Kontrollstudien konnten gehäuftes familiäres Auftreten nachweisen. Unter anderem scheinen sowohl das weibliche Geschlecht als auch ein niedriges Bildungsniveau Risikofaktoren darzustellen. Dies wurde jedoch in anderen Publikationen widerlegt (Nilsson et al., 1984; Copeland et al., 1992; Cobb et al., 1995). Sogenannte unerwartete Risikofaktoren umfassen koronare Herzerkrankung sowie Exposition gegenüber bestimmten Substanzen im Rahmen beruflicher Tätigkeiten.

Ätiologische Publikationen ergaben zuehrend Hinweise auf Assoziationen verschiedener Krankheitsbilder mit putativem Risikofaktor für AD. Hierzu zählen u.a. Morbus Down (Trisomie 21), PD und endogene Depression. Diese Erkrankungen lassen durch familiäre Häufung bei parallelem Auftreten mit AD an genetische Faktorenkonstellationen denken, wobei z.B. auch der ungeklärte Einfluß des ApoE Allelstatus in zukünftigen Studien zu quantifizieren wäre. Weitere putative Risikofaktoren konnten bei Schädel-Hirn-Trauma und eventuell auch Thyreopathien ermittelt werden.

Nach wie vor werden umweltbedingte Faktoren, zu denen insbesondere der Einfluß von Alkohol- und Zigarettenkonsum zählt, bezüglich ihres Beitrages zur Manifestation der AD in der Fachwelt kontrovers diskutiert. Die Relativierung der Aussagekraft epidemiologischer Erkenntnisse über die AD begründet sich auf den bisher relativ geringen Fallzahlen von Studien und des währenden unzureichenden Wissenstandes möglicher Risikofaktoren (van Duijn, 1991). Weiterhin schwächten Non-Response, konkurrierende Mortalität und Komorbidität bei älteren Menschen die bisherige Aussagekraft vorliegender Untersuchungen. Eine Lösung dieser Probleme stellen nach Wohlschläger & Weis (1997a) derzeit initiierte Langzeit-follow-up-Studien dar.

1.3.2 Klinik

Die Alzheimer Erkrankung manifestiert sich in 5-10% der über 65 jährigen. Im Alter sind ca. 50% aller Demenzen vom Alzheimer-Typ.

Der schleichende Beginn nimmt einen chronisch progredienten Verlauf, der unaufhaltsam bis zum Tode fortschreitet.

Zu Beginn ist der Erkrankte vor allem durch örtlich-situative Desorientierung beeinträchtigt. Es zeigen sich auch Störungen der Merkfähigkeit, Unruhe und Ängstlichkeit.

Im Anschluß treten aphasische, apraktische und agnostische Störungen auf. Trotz progredienter Demenz bleibt das äußere Erscheinungsbild der Gesamtpersönlichkeit, vor allem in der affektiven Ansprechbarkeit lange erhalten (sog. Verbindlichkeit des Sozialverhaltens). Zunehmend kommt es zu einer allgemeinen Verlangsamung, Inaktivität und Antriebsminderung.

Schließlich treten erhöhter Muskeltonus, Gangstörung, Myoklonus, Inkontinenz und letztlich eine Demenz auf (Leiber, 1996).

Die klinisch kognitive Symptomatik zeigte bisher kein einheitliches Muster bei der Alzheimer-Erkrankung. Hingegen sind Leistungsverfall, besonders im Bereich der Kurzzeitgedächtnisfunktionen typische erste klinische Symptome. Bei Ausbreitung des Krankheitsgeschehens auf den Neocortex werden Sprache, Praxie, Visuokonstruktion und das Denkvermögen ebenfalls beeinträchtigt. In der topographischen Variabilität der neuronalen Degeneration spiegelt sich die interindividuell unterschiedliche zeitliche Reihenfolge des Auftretens möglicher Symptome.

Früh erkrankte Patienten leiden wie bereits in älteren Studien erkannt und in neueren Untersuchungen bestätigt, schneller an einem Verfall der Kognition und der Bewältigung der Alltagsanforderungen (Stern & Jacobs, 1995). Allerdings zeigen die Ausprägungen des kognitiven Leistungsdefizits keine Korrelation im Hinblick auf eine Vorraussage weiterer Symptomprogression (Wolfe et al., 1995). Förstl et al. (1993) konnte ein rascheres Fortschreiten kognitiver Störungen belegen, wenn sich bereits bei der Erstuntersuchung extrapyramidale und psychiatrische Symptomenkomplexe fanden.

1.3.3 Morphologische Veränderungen

1.3.3.1 Makroskopische Veränderungen

Makroskopisch beobachtbare Veränderungen sind cortikale Atrophien im Frontal-, Temporal- und seltener im Parietallappen sowie eine Reduktion des Hirngewichtes und eine Erweiterung der Ventrikel. In vielen Fällen findet sich jedoch makroskopisch keine faßbare Hirnatrophie und das Hirngewicht liegt im Bereich der Normwerte (Weis, 1997a).

1.3.3.2 Mikroskopische Veränderungen

Histologisch zeigen sich Verluste von Neuronen und Synapsen, gehäuftes Auftreten von Amyloid-Plaques, neurofibrillären Tangles, Neuropilfäden und granulovacuoläre Degeneration.

Verlust von Neuronen

Brun & Englund (1981) beschrieben in morphometrischen Untersuchungen bei AD Nervenzellverluste besonders im Temporallappen (40-78%), nachfolgend waren besonders der Lobulus parietalis inferior und superior von Neuronenverlusten betroffen.

Ein ausgeprägter Nervenzellverlust im Nucleus basalis Meynert, welcher in der Substantia innominata des basalen Vorderhirns lokalisiert ist, wurde von Man et al. (1983) berichtet. Details hierzu sind bei Weis (1997a) zu finden.

Verlust von Synapsen

Hamos et al. (1989) konnten unter Verwendung von Antikörpern gegen Synapsin 1 und Synaptophysin feststellen, daß bei AD die synaptische Dichte in der äußeren Hälfte der Molekularschicht des Gyrus dentatus signifikant erniedrigt war.

Masliah et al. (1994) gelang unter Anwendung verschiedener monoclonaler Antikörper gegen Synaptophysin der Nachweis einer höheren Anzahl an immunreaktiven Plaques im Vergleich zu anderen Untersuchungen, welche andere Antikörper gegen Synaptophysin verwendeten. Dabei ergaben Antikörper gegen SP11 und P65 die höchste Anzahl an positiven Plaques in der Entorhinalrinde und der CA1 Region. Die Ergebnisse festigen nach Masliah et al. (1994) die Theorie einer Beteiligung der synaptischen und axonalen Schädigungen bei der Bildung von Plaques.

Amyloidablagerungen

Amyloid-Plaques stellen kugelige Strukturen im Neuropil, im Sinne gleichmäßiger oder fädiger Verdichtungsherde dar. Zentral findet sich häufig ein Amyloidkern (Core). Es handelt sich um ödematös synaptische Endigungen, entstanden aus dystrophen Nervenfasersätzen, abnormen Synapsen, Microglia, Astrocyten, Macrophagen, filamentösen Proteinen sowie extrazellulär gelegenen Amyloid. Letzteres setzt sich aus unverzweigten Fibrillen mit Durchmesser von 10 nm zusammen (Terry et al., 1964; Wischniewsky et al., 1981).

Die verwendete Nomenklatur für Amyloid-Plaques ist uneinheitlich. In der vorliegenden Arbeit werden in Anlehnung an Halliday et al. (1994) vier Typen von Amyloid-Plaques unterschieden:

- Klassische Plaque: große, kompakte Ablagerungen mit einem zentralen Core und einem Ring mit neuritischen Fasern,
- Diffuse Plaque: große und kleine amorphe Ablagerungen ohne Neuriten,
- Primitive Plaque: große und kleine Ansammlungen neuritischer Fasern ohne Core,
- Kompakte Plaque: kleine kompakte Plaque mit Core-Ablagerungen

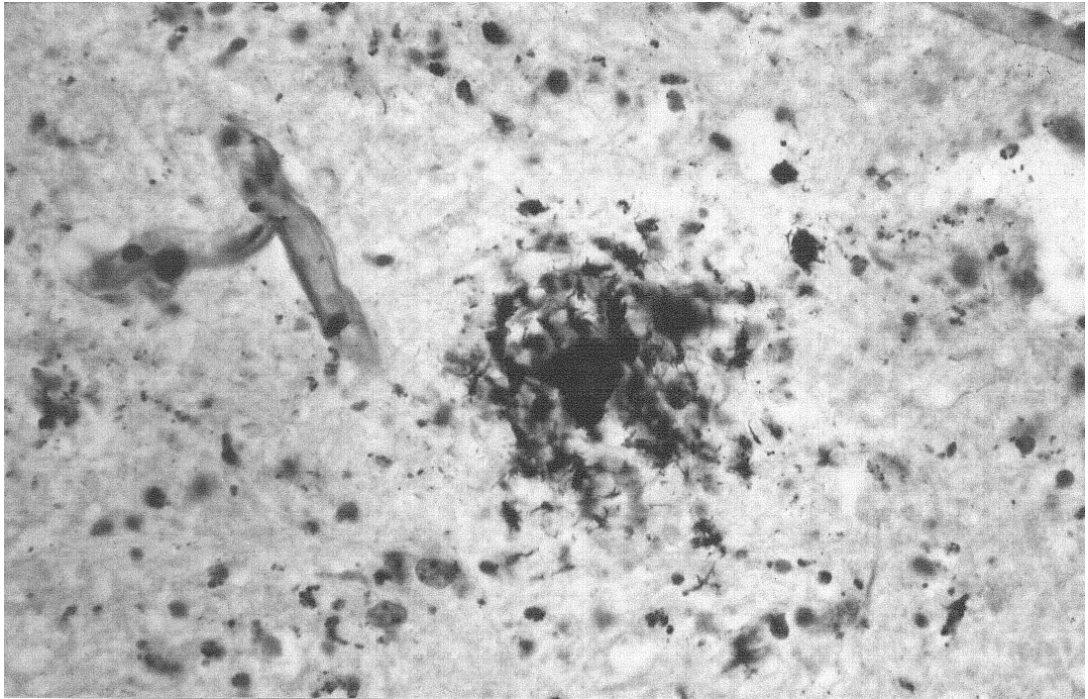


Abbildung 1-5: Klassisches Amyloid-Plaques im Nucleus caudatus.

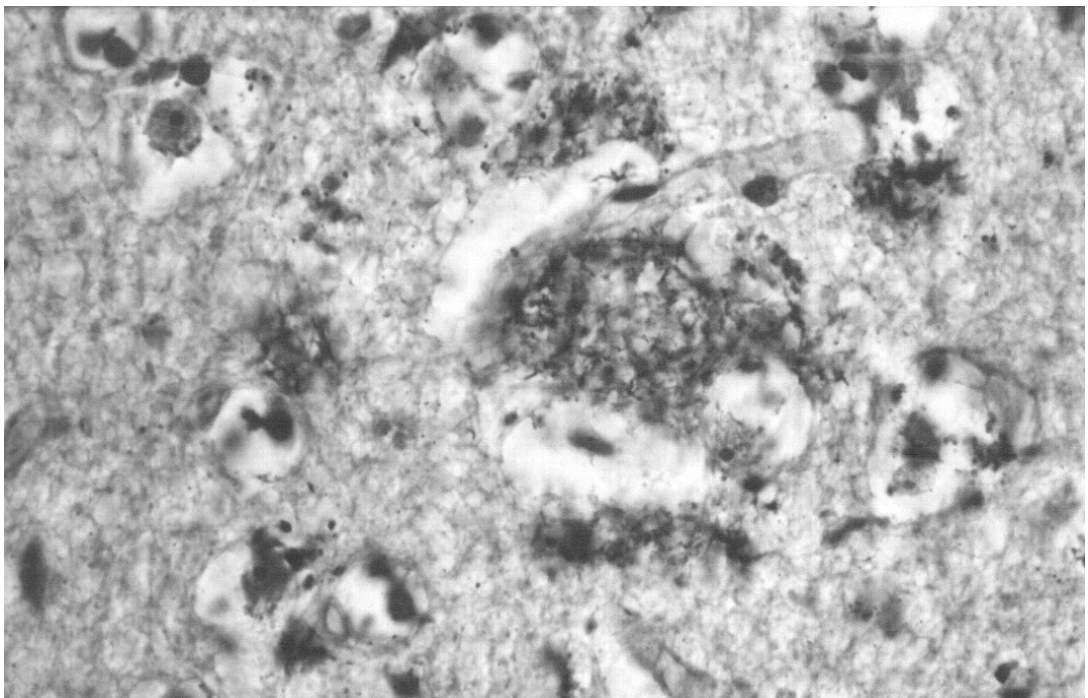


Abbildung 1-6: Diffuses Amyloid-Plaques im Nucleus caudatus.

Neurofibrilläre Tangles

Entgegen der früher geläufigen Termini „Alzheimer Fibrillen“ oder „neuronalen Degenerationen“ wird nunmehr der Begriff neurofibrilläre Tangles (NFT) verwendet.

NFT befinden sich im Cytoplasma der Nervenzellen und weisen eine knäuelartige Struktur auf. Im Elektronenmikroskop zeigen sich paarige doppelhelixartig gewundene Filamente sog. Paired Helical Filaments (PHF), mit einem Durchmesser bis zu 12 nm. Auffallend sind dabei periodische Einschnürungen im Abstand von 80 nm (Kidd, 1964). NFT stellen chemische Modifikationen des normalen neuronalen Cytoskeletts dar; durch Anhäufung pathologischer Substanzen weichen sie in ihrer Ultrastruktur von normalen Neurofilamenten ab. Es finden sich z.B. Antigen determinanten, welche in Skelettproteinen normalerweise nicht vorzufinden sind. Love et al. (1988) konnte Proteine von Neurofilamenten, Microtubuli-assoziierten Proteinen (MAP), das Tau-Protein und Ubiquitin nachweisen. Braak und Braak (1991) teilten die Ausbildung und Ausbreitung der NFT in quantitativer Orientierung in unterschiedliche Stadien ein. So konnte bei den Nervenzellperikaryen im Vorstadium der NFT-Bildung bei negativer Silberfärbung eine diffuse Immunreaktion gegen Tau nachgewiesen werden, die gegen Ubiquitin nicht feststellbar war. In späteren Stadien konnten sie eine Abnahme des Tau-Protein-Anteils nachweisen. Im Endstadium der häufig extracellulär liegenden Geisterfibrillen (Ghost tangles) waren nur noch Reaktionen gegen Ubiquitin nachzuweisen.

Neuropilfäden (Neuropil Threads)

Braak und Braak (1988) beschrieben die Verteilung und das Auftreten von Neuropilfäden, die sich lediglich in Dendriten (besonders apikal) von Tangletragenden iso- und allocorticalen Nervenzellen fanden, als schmale, d.h. ohne dendritische Auftreibungen, relativ unauffällige silbergefärbte Strukturen.

Granulovaskuläre Degeneration

Eine erstmalige Beschreibung granulo-vacuolär degenerierter Nervenzellen fand durch Simchowicz (1911) statt. Ultrastrukturell konnte von Hirano et al. (1973) eine Veränderung im Sinne einer membrangebundenen, 3-5µm großen Vakuole, mit zentralem, 1-2 µm dichtem Core, nachgewiesen werden.

1.4 Morbus Parkinson

Das Parkinson-Syndrom wurde nach dem englischen Chirurgen und Paläontologen James Parkinson (1755-1824) benannt, welcher im Jahre 1817 das Krankheitsbild als „paralysis agitans“ (Schüttellähmung) beschrieb. Bereits Erasistratos wies im 3. Jhdt. v. Chr. auf eine paradoxe Form einer Lähmung hin, bei der die Kranken plötzlich zum Stehen kommen, nicht weitergehen können und es dann doch wieder können.

Die Begriffe Morbus Parkinson, Parkinson-Syndrom und Parkinson-Krankheit werden weitgehend synonym gebraucht. Der Begriff Parkinsonismus wird zur Abgrenzung symptomatischer Parkinson-Syndrome von der idiopathischen Parkinson-Krankheit verwendet. In der vorliegenden Arbeit wird der Terminus Parkinson disease (PD) verwendet.

1.4.1 Epidemiologie

Das Parkinson-Syndrom zählt zu den häufigsten chronisch-neurologischen Erkrankungen. Es tritt mit unterschiedlichen Prävalenzen weltweit auf. Nach Harada et al. (1983) beträgt sie in Europa und Nordamerika 1⁰/₁₀₀, in China und Japan nur 0,5⁰/₁₀₀.

Besonders niedrige Prävalenzraten fanden Zhang & Román (1993) in einer weltweit angelegten Studie für die schwarze Bevölkerung Afrikas und der USA. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Es besteht kein

Unterschied zwischen den sozialen Schichten. Mehrere Publikationen bestätigten, daß Raucher seltener an einem Parkinson-Syndrom erkranken (Godwin–Austen et al., 1982). Nach Calne & Langston (1983) dient die pharmakologische Wirkung des Nikotins und der antioxidative Effekt des Kohlenmonoxid im Rauch als Grundlage für den Schutzeffekt.

Bei 80% der Parkinson-Syndrome handelt es sich um ein idiopathisches Parkinson-Syndrom. Dabei beträgt die jährliche Inzidenz ca 20/100000. Die Prävalenzrate in der Gesamtbevölkerung liegt zwischen 100 und 200/100000 und steigt jenseits des 60. Lebensjahres steil an. Der durchschnittliche Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. 10% der Patienten erkranken vor dem 40. Lebensjahr (Deuschl & Krack, 1999).

Untersuchungen von Hoehn (1983) zeigten, daß im Jahre 1967 die Mortalitätsrate von Parkinsonkranken gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 3 erhöht war. Die Krankheitsdauer betrug vor der Einführung der L-Dopa-Therapie 9-10 Jahre, heute liegt sie im Mittel bei 13-14 Jahren.

1.4.2 Klinik

Das Krankheitsbild setzt sich aus den Hauptsymptomen Akinese, Rigor und Tremor zusammen, welche bereits ausführlich im Kapitel Klinik bei Funktionsstörungen der Basalganglien beschrieben wurden. Zusätzlich können Bradyphrenie und vegetative Störungen auftreten.

Wichtigste positive Kriterien, die für die Diagnose eines PD sprechen, sind ein einseitiger Beginn, das Vorliegen eines typischen Ruhetremors und eine gute Dopa-Sensitivität.

Die klinische Diagnose kann im Frühstadium schwierig sein. Es können ein oder zwei dieser Symptome fehlen. In manchen Fällen tritt der Tremor nie auf.

Zur Blickdiagnose zählen der passive Gesichtsausdruck des Patienten. Der Patient hat einen starren Blick, die Augen sind weit geöffnet, der Lidschlag ist

herabgesetzt. Speichelfluß als Folge verminderter Zungenbewegung und verringerter Schlucktätigkeit beeinträchtigen den Patienten ebenso wie Haltungsveränderungen i.S. einer Beugung der Zervikal- und Lendengegend mit der Tendenz die Arme über den Stamm zu beugen. Die Frequenz des Ruhetremors liegt bei 4-5 Hz und ist an den Armen deutlicher als an den Beinen ausgeprägt.

Die Verhaltensveränderungen des PD entsprechen in der Mehrzahl der Fälle nicht dem Bild einer globalen Demenz, sondern werden als subcorticale Demenz mit isolierten kognitiven Defiziten eingestuft (Dubois et al., 1991). Untersuchungen nach Folstein et al. (1975), in welchen der Mini-Mental-State-Test zum Einsatz kam, ergaben bei alltagsorientierten Subtests keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In den selteneren Fällen von PD mit globaler Demenz kann eine Unterscheidung nach kognitiven Gesichtspunkten mit AD-Patienten praktisch nicht vorgenommen werden.

Nun könnte einerseits angenommen werden, daß es sich in diesen Krankheitsfällen um Co-Morbidität handelt, andererseits muß auch berücksichtigt werden ob die Antiparkinsonmedikation eine mögliche kognitive Funktionsbeeinträchtigung dieses Ausmaßes verursacht. Eine weitere ätiologische Zuordnung bei PD und corticaler Demenz wäre die Hypothese einer speziellen Form der AD mit zusätzlich extrapyramidaler Läsion.

1.4.3 Morphologische Veränderungen

1.4.3.1 Makroskopische Veränderungen

Die Degeneration melaninhaltiger Neuronen führt makroskopisch zur Depigmentierung der Substantia nigra pars compacta.

1.4.3.2 Mikroskopische Veränderungen

Der Nachweis zytoplasmatischer Einschlußkörperchen, die nach dem Erstbeschreiber Lewy-Körperchen bezeichnet werden, ist neben dem Verlust von mindestens 60% der neuromelaninhaltigen Zellen der Substantia nigra das wichtigste Kriterium der Diagnose des idiopathischen PD. Mit Tyrosin-Hydroxylase-Färbung kann der Verlust der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra und der striatalen Terminalen nachgewiesen werden.

Weiterhin finden sich Neuronendegenerationen im Locus coeruleus, dorsalen Vagus kern, cholinerge Neuronen der Substantia innominata, Hypothalamus, Nucleus basalis Meynert, serotonergen Raphekernen von Mittelhirn und Rückenmark sowie Verminderung der mitochondrialen Enzym-Aktivität in der Atmungskette (Horniekewicz et al., 1986).

Durch den Nachweis von Lewy-Körpern in der Substantia nigra und im Cortex bei PD-Patienten sowie bei ca. 25% von Patienten im gesamten Cortex mit Diffuse Lewy Body Dementia, welche ein mit der AD sehr ähnliches klinisches Bild mit leichter extrapyramidalen Symptomen aufweisen, haben in letzter Zeit in der Forschung zur genaueren Untersuchung der Bedeutung der Lewy-Körper mit dementiellen Störungen geführt (Hansen & Galasko, 1992).

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Material

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Gehirne der AD-Patienten, PD-Patienten sowie der Kontrollpersonen stammen aus dem Institut für Neuro-pathologie der Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern, München (Vorstand: Prof. Dr. P. Mehraein).

Nach 7-tägiger Fixierung in 4 %iger Formalinlösung wurden die Hirne unter coronarer Schnitfführung in etwa 5 mm dicke Scheiben zerlegt.

Für die diagnostische Aufarbeitung des Materials wurden Gewebeproben unterschiedlicher Regionen entnommen.

Entsprechend der Lokalisation der Basalganglien erfolgte eine Einteilung in Level. Hierbei entsprach Level 1 der Lokalisation auf Höhe des Genu corporis callosi, Level 2 den Corpora mamillaria und Level 3 der Schnitfführung durch den Pulvinar thalami.

Die Gruppe der untersuchten AD-Patienten bestand aus insgesamt 19 Fällen (6 männliche und 12 weibliche) im Alter von 60 bis 90 Jahren mit einem Mittelwert von 79,6 Jahren.

Die Fallzahl der Parkinson-Erkrankten betrug 9 (6 männliche und 3 weibliche) im Alter von 63 bis 86 Jahren mit einem Mittelwert von 76,2 Jahren.

Die Kontrollgruppe umfaßte insgesamt 9 Personen (5 männliche und 4 weibliche) im Alter von 55 bis 93 Jahren mit einem Mittelwert von 74,1 Jahren.

Die genauen Daten zu Alter und Geschlecht der Stichprobe befinden sich in Tabelle 7-1 des Anhangs.

Für den Vergleich von AD-Erkrankten, PD-Erkrankten und der Kontrollgruppe wurden somit altersgleiche Gehirne untersucht, da sich die Mittelwerte des Alters nicht erheblich unterschieden.

In allen Fällen erfolgte eine histopathologische Diagnostik von Gewebeproben aus den untersuchten Hirnregionen zur Beschreibung neuronaler Veränderungen, Plaquesvorkommen sowie NFT bei der AD-Erkrankung und in der vorliegenden Arbeit zur Disposition stehende Korrelation zu PD. Es wurden die neuronalen Veränderungen im Bereich des Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus untersucht und für die statistische Auswertung getrennt erfaßt.

2.2 Methode

2.2.1 Morphometrische Untersuchung der Nervenzellen

Das Bild der Nissl-gefärbten Schnittpräparate der Basalganglien wurde von einem Olympus BH2 Mikroskop unter Ölimmersion-Objektiv (Vergrößerung 60x) über eine Videokamera (JVC TK1281) auf einen Monitor (Trinitron Sony) übertragen. Dieser war mit einem PC Highscreen 486 und einem Digitalisiertablett (Cherry) verbunden. Über dem histologischen Ausschnitt am Monitor wurde ein Meßfeld von 15 x 20 cm angebracht. Die Endvergrößerung am Schirm betrug 2200x.

Es erfolgte die Auswertung von jeweils 10 Gesichtsfeldern der Größe 70 x 90 mm² der Basalganglien, getrennt nach Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus.

Folgende morphometrische Parameter wurden ermittelt:

1. Größe der Nervenzellen
2. Numerische Dichte der Nervenzellen
3. Volumendichte der Nervenzellen

In den Kerngebieten des Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus, erfolgte die Auswertung nach dem "Random Systematic Sampling" (Weis, 1991). Das erste Gesichtsfeld wurde hierbei rein zufällig innerhalb des entsprechenden Kerngebietes ausgewählt und die dort vorhandenen Strukturen wurden erfaßt. Vom ersten Gesichtsfeld ausgehend wurden die nachfolgenden Gesichtsfelder in äquidistanten Abständen und in mäanderförmigem Verlauf eingestellt (vgl. Abb.2.1). Insgesamt wurden jeweils 10 Gesichtsfelder pro Kerngebiet ausgewertet.

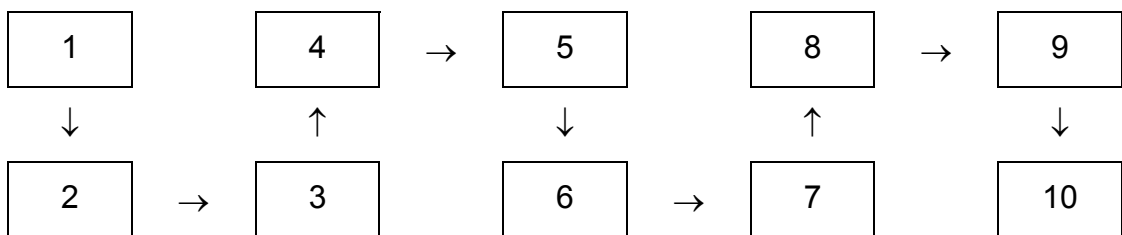


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des "Random Systematic Sampling".

Um Strukturen innerhalb eines Meßfeldes von bestimmter Größe zu erfassen mußten die Regeln des "Unbiased Test Grid" nach Gundersen (1977) eingehalten werden.

In dem Meßfeld wurden zwei erlaubte Linien (einfache Linien in Abb. 2-2) und zwei verbotene Linien (Doppellinien in Abb. 2-2) definiert.

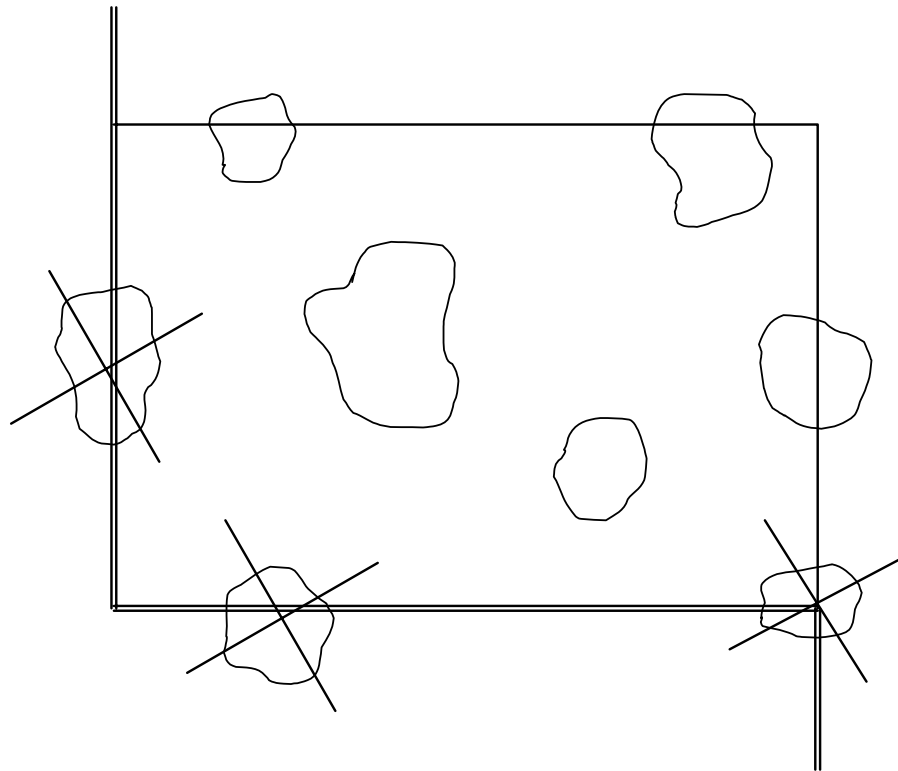


Abbildung 2-2: Unbiased Test Grid

Alle Neuronen innerhalb des Meßfeldes wurden gezählt.

Nervenzellen, die von erlaubten Linien getroffen wurden und teils außerhalb des Meßfeldes lagen wurden ebenfalls erfaßt. Nervenzellen, welche die verbotenen Linien in ihrer Extension trafen, wurden nicht ausgewertet. Durch das Vorgehen nach diesem Prinzip wurde eine Überschätzung der Zellzahl verhindert (Gundersen, 1977).

2.2.1.1 Größe der Neuronen

Die Größe der Neuronen wurde mittels der "point counting" Methode erfaßt. Hierfür wurde ebenfalls ein Raster abstandsgleicher Punkte auf das histologische Bild projiziert. Alle Punkte, welche den Anschnitt der Nervenzellen trafen, konnten über das Digitalisieretablett in das CASES-System (computer-assisted stereological system) eingegeben werden.

Da das Flächenäquivalent eines Punktes des Rasters bekannt war, konnte anhand des CASES-Systems die Anschnittsfläche jedes einzelnen Neurons berechnet und in μm^2 ausgedrückt werden.

Für die morphometrische Untersuchung und Berechnung der Größe, der numerischen Dichte und des Volumenanteils der Neuronen erfolgte eine Einteilung in kleine und große Neuronen (large und small neurons).

2.2.1.2 Numerische Dichte

Nach der Erfassung der Nervenzellen, basierend auf dem Prinzip des "Unbiased Test Grid" wurden die Zellen pro Meßfeld bestimmt. Da die Größe, d.h. die Anschnittsfläche des Meßfeldes bekannt war, konnte die Berechnung der numerischen Dichte anhand nachstehender Formel durchgeführt werden:

$$\text{Zelldichte} = \frac{\text{Anzahl der Zellen}}{\text{Anzahl der Gesichtsfelder} \times \text{Meßfeldfläche}}$$

Die numerische Dichte der Neuronen wurde in n/mm^2 angegeben.

2.2.1.3 Volumendichte

Methoden zur Volumenbestimmung von Teilstrukturen eines Organs gehen auf das Prinzip von Delesse (1847) zurück (Details bei Weis, 1991).

Delesse (1847) untersuchte die quantitative Zusammensetzung eines Gesteins, indem er die Volumina der einzelnen Gesteinskomponenten bestimmte. Dazu legte er Papier auf den Schliff des Gesteins, zeichnete die Konturen der Gesteinskomponenten nach, schnitt diese Teile aus dem Papier heraus und wog das Papier des Gesteins sowie das der einzelnen

Komponenten. Er folgerte, daß sich das Verhältnis der Anschnittsflächen der Komponenten zur Anschnittsfläche des Referenzkörpers genauso verhält, wie das Verhältnis des Volumens der Komponenten zum Volumen des Referenzkörpers.

Er formulierte folgende Beziehung:

$$V_V = A_A \quad (1)$$

es gilt: V_V : Volumendichte der Komponenten

A_A : Flächendichte der Komponenten

Rosival benutzte im Jahre 1898 ein aus Linien bestehendes Meßsystem. Er setzte die Länge der Linien, welche die Komponenten trafen ins Verhältnis zur Gesamtlänge der Linien, die den Referenzkörper trafen.

Daraus ergab sich folgende Relation:

$$V_V = L_L \quad (2)$$

es gilt: L_L : Längendichte der Komponenten

Dieses Prinzip wurde im Jahre 1933 von Glagolev modifiziert. Er führte ein Punktraster ein und setzte die Anzahl der Punkte, welche die Komponenten trafen in Beziehung zur Gesamtzahl der Punkte, welche den Referenzkörper trafen.

Es resultierte folgender Bezug:

$$V_V = P_P \quad (3)$$

es gilt: P_P : Punktdichte der Komponenten

Das Verhältnis des Volumens der Komponente zum Volumen des Referenzkörpers verhält sich genauso wie das Verhältnis der Punkte, welche die Komponente treffen zur Gesamtzahl der Punkte, die den Referenzkörper treffen.

Aus der Verknüpfung der Formeln (1), (2) und (3) ergab sich die Formel des Delesse Prinzips zur Volumendichtebestimmung:

$$V_V = A_A = L_L = P_P \quad (4)$$

In der vorliegenden Arbeit wurde die Volumendichte, d.h. der Volumenanteil von Neuronen am Gesamtvolumen jedes einzelnen Kerngebietes der Basalganglien nach den Regeln des "Delesse Prinzip" ermittelt.

Dieses erfolgte nach folgendem Vorgehen:

Ein Raster, bestehend aus Punkten gleichen Abstands, wurde über das histologische Bild gelegt und alle Punkte gezählt, welche alle Nervenzellen trafen (P_{ne}) als auch jene, die das gesamte Meßfeld trafen (P_{mf}) (Abb.2-3).

Das Verhältnis von P_{ne} zu P_{mf} ergibt P_P .

Nach der Formel $P_P = V_V$ konnte mittels des "point counting" die Volumendichte oder Volumenfraktion V_V der Neuronen errechnet und in Prozent angegeben werden.

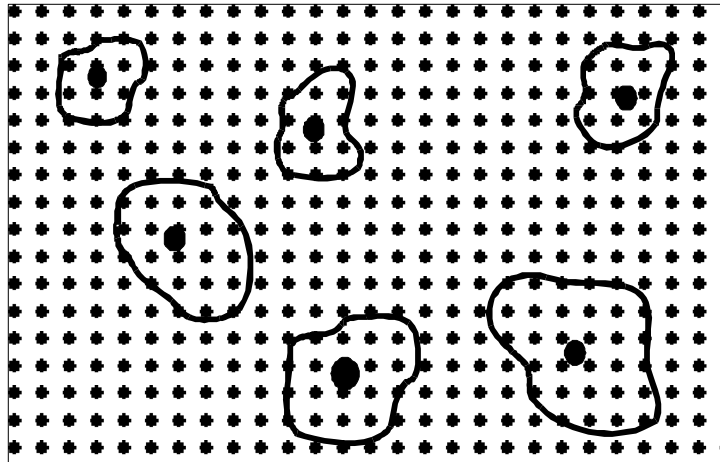


Abbildung 2-3: Schematische Darstellung des "point counting".

2.2.2 Morphometrische Untersuchung der Plaques

Es wurde das Vorkommen der klassischen und diffusen Amyloid-Plaques morphometrisch untersucht.

Die morphometrische Auswertung der Plaques an modifiziertem AgNOR gefärbten Schnittpräparaten erfolgte anhand des oben beschriebenen Kamerasystems bei einer Vergrößerung von 140x. Ein Meßfeld von 15 x 20 cm sowie das Raster aus äquidistanten Punkten wurde über das histologische Bild am Monitor gelegt. Das erste Gesichtsfeld wurde im Kerngebiet plaziert. In horizontalem Verlauf wurden alle weiteren Gesichtsfelder direkt an das vorausgehende Feld angelegt mit dem Ziel die Gesamtanschnittsfläche und somit das Volumen der Plaques in einem Kerngebiet auszuwerten.

Die Strukturen eines Meßfeldes wurden nach den Regeln des „Unbiased Test Grid“ (Abb 2-2) erfaßt. Die Berechnung der numerischen Plaquesdichte erfolgte nach der Formel:

$$\text{Plaquesdichte} = \frac{\text{Anzahl der Plaques}}{\text{Anzahl der Gesichtsfelder} \times \text{Meßfeldfläche}}$$

Mittels der „point counting“ Methode (Abb. 2-3) konnte somit die Volumendichte V_v der Plaques in Prozent errechnet werden.

Ebenso erfolgte die Erfassung der Größe der Plaques mittels der "point counting" Methode analog der Erfassung der Größe der Neuronen. Da das Flächenäquivalent eines Punktes des Rasters bekannt war, konnte anhand des CASES-Systems die Anschnittsfläche jedes einzelnen Plaques berechnet und in μm^2 ausgedrückt werden.

2.2.3 Statistische Auswertung

Die gemessenen Parameter wurden mit dem statistischen Programmpaket SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) an einem PC Pentium bearbeitet.

Als deskriptive Statistik wurden der Mittelwert, die Varianz, die Standardabweichung, der Median, der kleinste und der größte Wert ermittelt.

Interferenzstatistisch kamen der Student's t-test und der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung (Siegel, 1985).

Die Werte von verschiedenen Variablen wurden als Histogramme mit dem Softwarepaket Harvard Graphics graphisch dargestellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Alters- und Geschlechtsunterschiede

Alter und Geschlecht sind bedeutsame Parameter mit signifikantem Effekt hinsichtlich der numerischen Dichte, der Volumendichte als auch der Größe von Neuronen. Hierzu wurde jeweils innerhalb der Kontrollgruppe, der AD-Patienten und der PD-Patienten bezüglich der Alters- und Geschlechtsunterschiede getrennt untersucht. Innerhalb der Kontrollgruppe sowie der AD- und PD-Patienten fanden sich in den Basalganglien keine signifikanten Alters- und Geschlechtsveränderungen bezüglich numerischer Dichte, Volumendichte und Größe sowohl der Neuronen als auch der Amyloid-Plaques.

3.2 Lokalisation

Die Basalganglien wurden an unterschiedlichen Stellen entlang der anterior-posterioren Ausdehnung ausgewertet. Die entsprechende Lokalisation wurde analog mit den Werten 1 bis 3 codiert. Eine Erläuterung der genauen Aufschlüsselung der Lokalisation findet sich im Kapitel Material und Methode.

Die einfache Varianzanalyse (ANOVA) zeigte, daß sich weder die Volumendichte noch die numerische Dichte sowohl in der Kontrollgruppe, in der AD-Gruppe als auch in der PD-Gruppe signifikant entlang der anterior-posterioren Ausdehnung veränderte.

Die numerische Dichte und Volumendichte der Neuronen in den jeweiligen Lokalisationen finden sich in Tabelle 7.

Die morphometrische Untersuchung und statistische Auswertung neuronaler Veränderungen in der Kontrollgruppe, der AD- und PD-Gehirne im Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus erfolgte analog einer differenzierten

Einteilung der untersuchten Strukturen in alle Neuronen (all Neurons), kleine Neuronen (small Neurons) und große Neuronen (large Neurons) sowie einer Einteilung bei den Amyloid-Plaques in alle Plaques (all Plaques), klassische und diffuse Plaques.

3.3 Vergleich: Kontrollgruppe und Morbus Alzheimer-Patienten

3.3.1 Nucleus caudatus

Neuronen

Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden sich bei AD keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der numerischen Dichte, der Volumendichte und der Größe aller Neuronen, d.h. der kleinen und großen Neuronen.

(Abbildung 3-1, S. 48; Abbildung 3-3, S. 51; Abbildung 3-5, S. 54; Tabelle 7-2, S.89)

Amyloid-Plaques

Weder numerische Dichte, Volumendichte, noch Größe der diffusen Amyloid-Plaques zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Unterschiede.

(Abbildung 3-2, S. 48; Abbildung 3-4, S. 51, Abbildung 3-6, S. 54; Tabelle 7-2, S. 89)

3.3.2 Putamen

Neuronen

- Die Neuronen- und Volumendichte aller Neuronen zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede.

- Für die Gesamtheit der Nervenzellen ergab sich eine signifikante Größenabnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0.03$). Hierbei waren die kleinen Neuronen betroffen ($p = 0.003$).

(Abbildung 3-1, S. 48; Abbildung 3-3, S. 51; Abbildung 3-5, S. 54; Tabelle 7-3, S. 90)

Amyloid-Plaques

Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergaben sich weder bei der numerischen Dichte, noch bei der Volumendichte und der Größe der diffusen Amyloid-Plaques signifikante Unterschiede.

(Abbildung 3-2, S. 48; Abbildung 3-4, S. 51, Abbildung 3-6, S. 54; Tabelle 7-3, S. 90)

3.3.3 Pallidum

Neuronen

- Es fanden sich bezüglich Neuronendichte und Volumendichte aller Neuronen im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede.
- Die Größe aller Neuronen war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert ($p = 0.02$). Hierbei waren die großen Nervenzellen hochsignifikant verkleinert ($p = 0.009$), nicht jedoch die kleinen Nervenzellen.

(Abbildung 3-1, S. 48; Abbildung 3-3, S. 51; Abbildung 3-5, S. 54; Tabelle 7-4, S. 91)

Basal Ganglia - Neurons Numerical Density

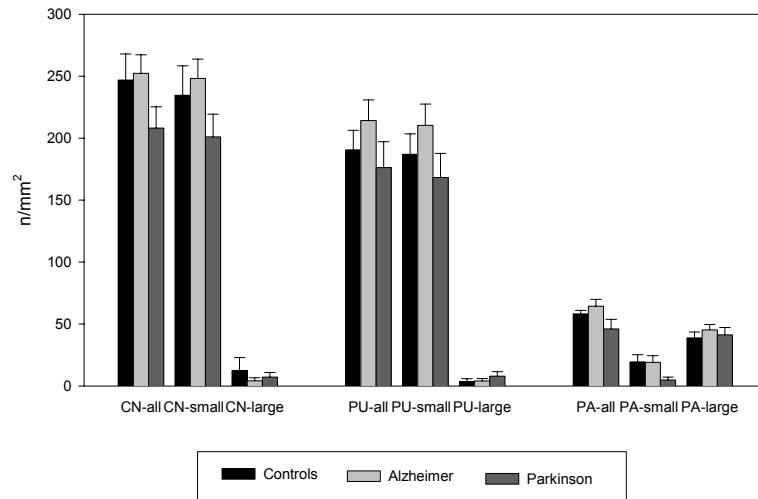


Abbildung 3-1: **Veränderungen der numerischen Dichte der Neuronen.** (CN: Nucleus caudatus, PU: Putamen, PA: Globus pallidus)

Basal Ganglia - Neurons Numerical Density

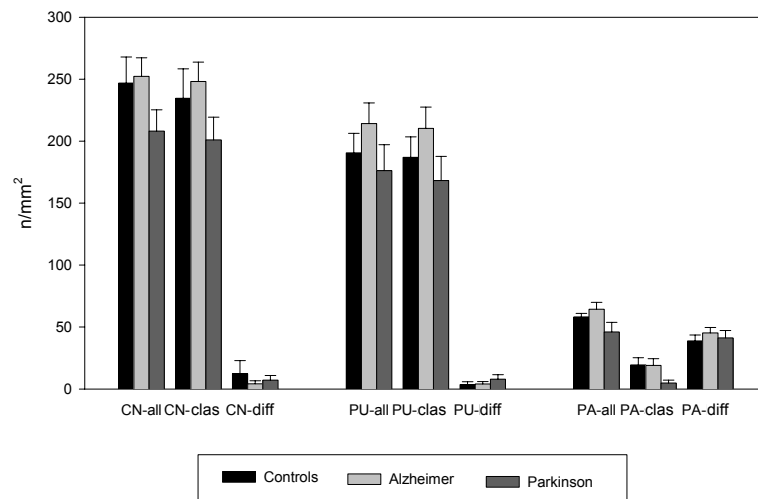


Abbildung 3-2: **Veränderungen der numerischen Dichte der Amyloidplaques.** (CN: Nucleus caudatus, PU: Putamen, PA: Globus pallidus)

3.4 Vergleich: Kontrollgruppe und Morbus Parkinson-Patienten

3.4.1 Nucleus caudatus

Neuronen

- Die Neuronen- und Volumendichte aller Neuronen zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede.
- Für die Gesamtheit der Nervenzellen ergab sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Größenzunahme ($p = 0.016$). Die Größe der kleinen Neuronen war dabei signifikant erhöht ($p = 0.000$), nicht jedoch die Größe der großen Neuronen.

(Abbildung 3-1, S. 48; Abbildung 3-3, S. 51; Abbildung 3-5, S. 54; Tabelle 7-5, S.92)

3.4.2 Putamen

Neuronen

Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden sich bei allen Neuronen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der numerischen Dichte, der Volumendichte und der Größe.

(Abbildung 3-1, S. 48; Abbildung 3-3, S. 51; Abbildung 3-5, S. 54; Tabelle 7-6, S. 93)

Amyloid-Plaques

Es kam zu keinen signifikanten Unterschieden der numerischen Dichte, des Volumensanteils und der Größe der diffusen Amyloid-Plaques im Vergleich zur Kontrollgruppe.

(Abbildung 3-2, S. 48; Abbildung 3-4, S. 51, Abbildung 3-6, S. 54; Tabelle 7-6, S. 93)

3.4.3 Pallidum

Neuronen

- Die numerische Dichte aller Neuronen war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant vermindert.
- Die numerische Dichte der kleinen Neuronen war signifikant vermindert ($p = 0.04$), dagegen zeigten die großen Neuronen keine signifikanten Unterschiede.
- Die Volumenanteil aller Neuronen war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant vermindert. Es kam jedoch zu einer signifikanten Verminderung des Volumenanteils der kleinen Neuronen ($p = 0.04$), wogegen die Volumendichte der großen Neuronen keine signifikanten Unterschiede aufwies.
- Die Größe aller Nervenzellen war im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant vermindert.

(Abbildung 3-1, S. 48; Abbildung 3-3, S. 51; Abbildung 3-5, S. 54; Tabelle 7-7, S. 94)

Basal Ganglia - Neurons Volume Density

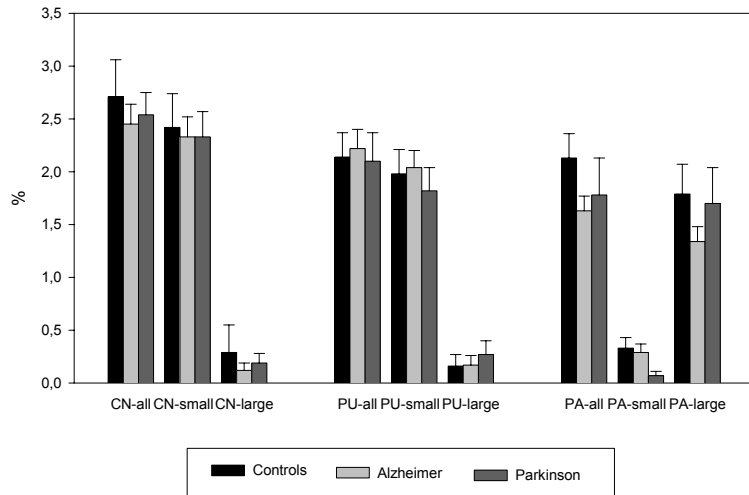


Abbildung 3-3: **Veränderungen der Volumendichte der Neuronen.** (CN: Nucleus caudatus, PU: Putamen, PA: Globus pallidus)

Basal Ganglia - Amyloid Plaques Volume Density

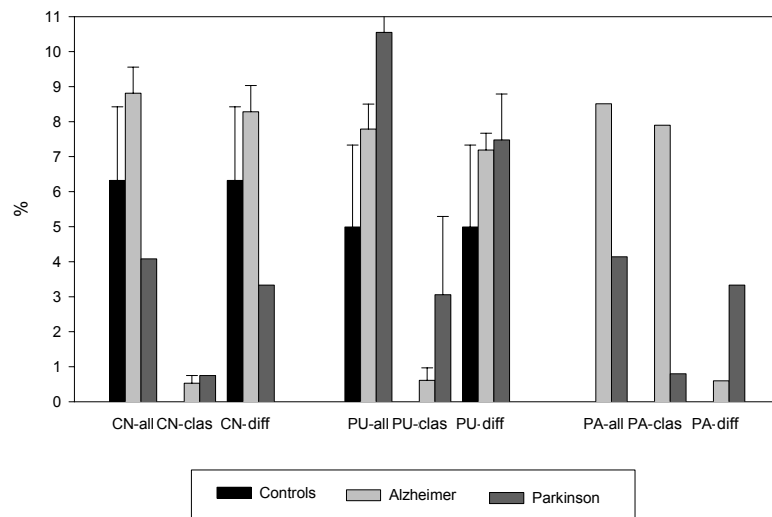


Abbildung 3-4: **Veränderungen der Volumendichte der Amyloidplaques.** (CN: Nucleus caudatus, PU: Putamen, PA: Globus pallidus)

3.5 Vergleich: Morbus Alzheimer- und Morbus Parkinson-Patienten

3.5.1 Nucleus caudatus

Neuronen

- Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der numerischen Dichte und des Volumenanteils aller Neuronen.
- Die Größe aller Nervenzellen waren bei PD signifikant erhöht ($p = 0.000$).
- Die Größe der kleinen Neuronen war bei AD signifikant vermindert ($p = 0.000$).
- In PD-Gehirnen zeigte die Größe der großen Neuronen im Vergleich zu AD Gehirnen keine signifikanten Unterschiede.

(Abbildung 3-1, S. 48; Abbildung 3-3, S. 51; Abbildung 3-5, S. 54; Tabelle 7-8, S. 95)

3.5.2 Putamen

Neuronen

- Es fanden sich im Vergleich beider Gruppen bezüglich der numerischen Dichte und des Volumenanteils für die Gesamtheit aller Neuronen keine signifikanten Unterschiede.
- Bei AD war die Größe aller Neuronen hochsignifikant vermindert ($p = 0.009$), hiervon betroffen waren die kleinen Neuronen ($p = 0.016$), nicht hingegen die großen Neuronen.

(Abbildung 3-1, S. 48; Abbildung 3-3, S. 51; Abbildung 3-5, S. 54; Tabelle 7-9, S. 96)

Amyloid-Plaques

- Im Gruppenvergleich fanden sich weder bei der numerischen Dichte noch beim Volumenanteil der klassischen und diffusen Amyloid-Plaques signifikante Unterschiede.
- In PD-Gehirnen war die Größe aller Amyloid-Plaques signifikant erhöht ($p = 0.02$). Davon betroffen waren die diffusen Plaques ($p = 0.05$), wogegen sich bei den klassischen Plaques keine signifikante Unterschiede fanden.

(Abbildung 3-2, S. 48; Abbildung 3-4, S. 51, Abbildung 3-6, S. 54; Tabelle 7-9, S. 96).

3.5.3 Pallidum

Neuronen

- Die numerische Dichte aller Neuronen zeigte im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.
- Die numerische Dichte der kleinen Neuronen war bei PD signifikant vermindert ($p = 0.02$), nicht dagegen die numerische Dichte der großen Neuronen.
- Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Volumendichte aller Neuronen.
- Der Volumenanteil der kleinen Neuronen war jedoch bei PD signifikant vermindert ($p = 0.03$), nicht hingegen der Volumenanteil der großen Neuronen.
- Die Größe aller Neuronen war bei AD signifikant vermindert ($p = 0.05$). Davon betroffen waren die großen Neuronen ($p = 0.02$). Die kleinen Neuronen zeigten hingegen keine signifikanten Unterschiede.

(Abbildung 3-1, S. 48; Abbildung 3-3, S. 51; Abbildung 3-5, S. 54; Tabelle 7-10, S. 97)

Basal Ganglia - Neurons Neuronal Size

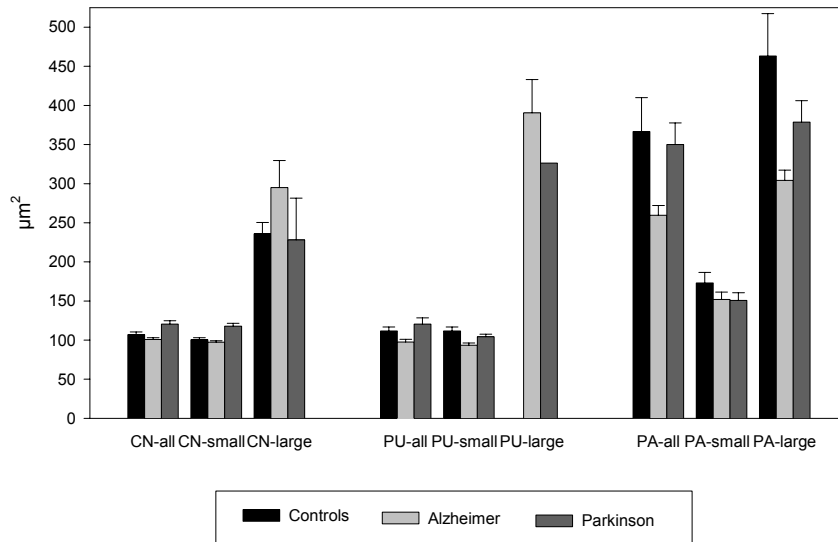


Abbildung 3-5: **Veränderungen der Größe der Neuronen.** (CN: Nucleus caudatus, PU: Putamen, PA: Globus pallidus)

Basal Ganglia - Amyloid Plaques Neuronal Size

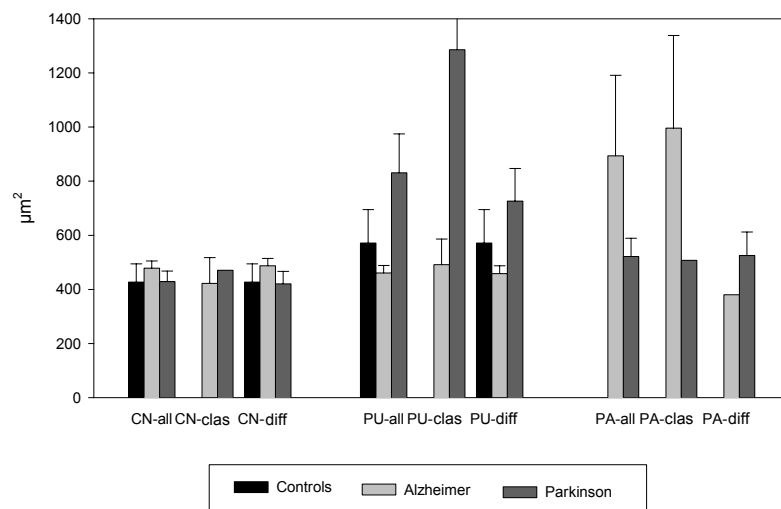


Abbildung 3-6: **Veränderungen der Größe der Amyloidplaques.** (CN: Nucleus caudatus, PU: Putamen, PA: Globus pallidus)

4 DISKUSSION

Zusammengefasst erbrachte die vorliegende Arbeit die im folgenden beschriebenen strukturellen Veränderungen der Basalanglien in aufbereiteten Gehirnschnitten bei AD und PD im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch im Vergleich der beiden Erkrankungen. Weiterhin wurde das Auftreten von Amyloid-Plaques innerhalb der oben genannten Gehirnschnitte untersucht.

Als Grundlage für die Diskussion werden im folgenden die zentralen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dargestellt, um im Anschluß die in den letzten Jahren durchgeführten Publikationen im Bezug auf die Relevanz dieser Arbeit zu besprechen.

Im Vergleich der AD- und Kontrollgruppe findet sich bei AD eine insgesamt deutliche Abnahme der Nervenzellgröße in den Kerngebieten Putamen und Globus pallidus, während in den drei Kerngebieten keine signifikanten Unterschiede des Plaquesvorkommens gemessen wurden.

Im Putamen wurde bei AD im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Abnahme der Größe der kleinen Nervenzellen (small neurons) gemessen, während die Größe der großen Nervenzellen (large neurons) nicht signifikant verändert war.

Im Globus pallidus fand sich bei AD im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine deutliche Abnahme der Größe der großen Nervenzellen, während die Größe der kleinen Nervenzellen nicht signifikant verändert war.

Im Vergleich der PD- und Kontrollgruppe fanden sich bei PD Veränderungen der Nervenzellgrößen im Nucleus caudatus, der numerischen Nervenzell-dichte und Volumendichte der Neuronen im Globus pallidus. Weder im Nucleus caudatus, Putamen noch im Globus Pallidus konnten signifikante Unterschiede des Plaquesvorkommens gemessen werden.

Im Nucleus caudatus wurde in der PD-Gruppe eine deutliche Größenzunahme der kleinen Nervenzellen gemessen. In der selben Gruppe war im Globus pallidus die numerische Dichte sowie der Volumenanteil der kleinen Nervenzellen vermindert, während im Putamen keine neuronalen Veränderungen gemessen wurden.

Schließlich konnten im Vergleich der AD- und PD-Gruppe Veränderungen bezüglich der Größe der Neuronen im Nucleus caudatus und Putamen gemessen werden. Weiterhin fanden sich Veränderungen der numerischen Dichte, dem Volumenanteil und der Neuronengröße im Globus pallidus in den oben genannten Gruppen. Darüberhinaus wurden signifikante Unterschiede der Größe der Amyloid-Plaques im Putamen bei AD und PD gemessen.

Im Nucleus caudatus und Globus pallidus waren innerhalb der oben genannten Gruppen aufgrund der kleinen Stichprobe für Amyloid-Plaques keine Signifikanzen ableitbar.

Im Nucleus caudatus fand sich in der PD-Gruppe im Gegensatz zur AD-Gruppe eine deutliche Größenzunahme der kleinen Nervenzellen.

Im Putamen wurde in der AD-Gruppe im Unterschied zur PD-Gruppe eine signifikante Abnahme der Größe der kleinen Nervenzellen gemessen.

Im Globus pallidus zeigte sich eine deutliche Verminderung der numerischen Dichte sowie des Volumenanteils der kleinen Nervenzellen in der PD-Gruppe im Vergleich zur AD-Gruppe. Im gleichen Kerngebiet wurde in der AD-Gruppe im Gegensatz zur PD-Gruppe eine signifikante Abnahme der Größe der kleinen Nervenzellen gemessen.

Im Putamen war in der PD-Gruppe im Unterschied zur AD-Gruppe die Gesamtgröße der Amyloid-Plaques deutlich erhöht. Dies betraf ausschließlich die diffusen Plaques.

Hinsichtlich einer möglichen Korrelation der Basalganglienbeteiligung bei Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson zeigten die Ergebnisse, daß alle drei Kerngebiete in beiden Erkrankungen von neuronalen Veränderungen betroffen waren:

- Bei AD waren Putamen und Globus pallidus von strukturellen Umwandlungen betroffen. In beiden Kerngebieten kam es zur Verminderung der Gesamtgröße aller Nervenzellen, wobei im Putamen eine deutliche Größenminderung der kleinen, im Globus pallidus dagegen ein Größenverlust der großen Nervenzellen gemessen wurde.
- Bei PD fanden sich strukturelle Veränderungen im Nucleus caudatus sowie im Globus pallidus. Im Nucleus caudatus fand sich hierbei eine deutliche Größenzunahme der kleinen Nervenzellen. Im Gobus pallidus war die numerische Dichte und die Volumendichte der kleinen Nervenzellen vermindert.

Aufgrund der geringen Fallzahl des Plaquesvorkommens konnte lediglich im Putamen bei PD eine signifikante Zunahme der Größe des diffusen Plaquesvorkommens ermittelt werden.

AD und PD weisen somit gemeinsam deutliche neuronale Veränderungen im Globus pallidus auf, wobei jedoch keine identischen strukturellen Umwandlungen festgestellt wurden.

Im folgenden werden einige ausgewählte Publikationen zur Problematik der Nervenzellveränderungen in den Basalganglien besprochen, wobei bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen wird, daß umfangreiche histologisch morphologische Untersuchungen über Nervenzellverluste in der Hirnrinde bei AD und PD vorliegen, während die Kerngebiete Nucleus caudatus, Putamen und insbesondere Globus Pallidus weitgehend vernachlässigt wurden, so daß herangezogene Publikationen in dieser Arbeit anlehnend verwendet wurden.

Mehrere Untersuchungen belegen, daß sich die größten Nervenzellverluste bei Morbus Alzheimer im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen im Temporallappen von 40% bis 78% finden (Hubbard & Anderson, 1985; Man et al., 1985; Mountjoy et al., 1983; Brun & Englund, 1981; Terry et al., 1981; Shefer, 1973) gefolgt von Nervenzellausfällen in Lobulus parietalis inferior und superior mit 83% und 60% (Brun & Englund, 1981).

Konträre Ergebnisse liegen über Nervenzellverluste im Gyrus temporalis inferior und Lobulus parietalis superior vor. So ergaben die Untersuchungen von Brun & Englund (1981) einen Neuronenuntergang von 25%, während die Gruppe um Mountjoy einen Neuronenverlust von 63% feststellte (Mountjoy et al., 1983.).

In der Schwere der Nerven ausfälle folgen Lobus frontalis und Gyrus cinguli sowie Lobus occipitalis (Details siehe Weis, 1997a).

Wie verschiedene Arbeiten gezeigt haben, sind Nervenzellverluste cholinergischer Nervenzellen in subcortikalen Kerngebieten wie z.B. im Nucleus basalis Meynert, welcher die größte Projektion cholinergischer Fasern zum Neocortex, Hippocampus und Amygdala darstellt, nicht spezifisch für AD. Diese finden sich auch beim Guam-Parkinson-Demenz-Komplex, progressiver supranucleärer Lähmung, Dementia pugilistica, Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, diffuser Lewy-Körper-Krankheit, chronischem Alkoholismus ohne Demenz sowie bei Schizophrenie und Multi-Infarkt-Demenz (Arendt et al., 1983; Jellinger, 1986; Tagliavini & Pilleri, 1983). Detaillierte Ergebnisse sowie eine ausführliche Diskussion finden sich bei Weis (1997a).

Die aufgeführten Veröffentlichungen belegen die in der vorliegenden Arbeit festgestellten Nervenzellverluste in unterschiedlichen Hirnregionen bei AD. Zudem wurden in dieser Arbeit Größenveränderungen durch Einteilungen in große Nervenzellen (large neurons) und kleine Nervenzellen (small neurons) differenziert untersucht. Hierbei fand sich im Putamen eine deutliche Abnahme der Größe der kleinen Nervenzellen, wohingegen keine signifikante Veränderung der Größe der großen Nervenzellen gemessen werden konnte.

Desweiteren fand sich im Globus pallidus eine deutliche Größenabnahme, ohne signifikante Größenveränderungen der kleinen Nervenzellen.

Die dargestellten Publikationen unterstreichen die in vorliegender Arbeit gemessenen Nervenzellverluste in unterschiedlichen Hirnregionen bei AD. Dagegen wurden morphometrische Arbeiten über Nervenzellverluste bei PD vernachlässigt.

Somit kann festgehalten werden, daß in Zusammenschau der oben genannten Untersuchungen sowie den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit das morphologische Korrelat im Sinne von Nervenzellausfällen wie im Lobus temporalis, Lobus frontalis sowie in den Basalganglien mit den kognitiven, mnestischen und bewegungsspezifischen Störungen der Klinik bei AD vereinbar sind.

Spezifische Untersuchungen, welche sich mit Veränderungen innerhalb der Basalganglien beschäftigten, wurden von Najlerahim & Bowen (1988) sowie De la Monte et al. (1989) vorgenommen.

Auf makroskopischer Ebene konnten Najlerahim & Bowen (1988) aus unterschiedlichen Proben frischen Hirngewebes von AD-Patienten, welche u.a. die Kerngebiete Nucleus caudatus und Putamen und das Amygdala umfaßten, einen hoch signifikanten Gewichtsverlust nachweisen.

De la Monte et al. (1989) untersuchte die Volumenveränderungen des gesamten Hirngewebes im Cortex sowie im Putamen und Globus pallidus an einer kleinen Fallzahl von 4 PD-Gehirnen und 6 PD- plus AD-Gehirnen mittels morphometrischer Analyse in 5 standardisierten Coronarschnitten. Die Ergebnisse zeigten im Vergleich zu den 14 gesunden Kontrollgehirnen bei PD einen Volumenverlust von 38% des Gesamtgewebes im Putamen und Globus pallidus. In den PD plus AD-Gehirnen fand sich in diesen Kerngebieten ein Volumenverlust von 40%.

Ein Vergleich der Arbeit von de la Monte mit vorliegender Arbeit ist aufgrund der abweichenden Subgruppe PD plus AD bei de la Monte nur anlehend möglich, da in vorliegender Arbeit AD-Fälle mit PD-Fällen jeweils ohne Sub-

population verglichen wurden. Desweiteren wurden bei de la Monte Messungen des Gesamtvolumen der Kernkomplexe Putamen und Globus pallidus vorgenommen, während hier eine spezifisch neuronale Volumenberechnung vorliegt.

In der vorliegenden Arbeit konnten weder im Vergleich der Kontroll- zur PD-Gruppe noch der Gruppenvergleich zwischen AD und PD signifikante Veränderungen des Volumens der Nervenzellen festgestellt werden.

Somit kann festgehalten werden, daß die unterschiedlichen Ergebnisse der Arbeit von de la Monte und dieser Arbeit daraus resultieren, daß der von de la Monte herausgefundene Volumenverlust auch andere Zellpopulationen wie z.B. Oligodendrozyten oder Astrozyten impliziert.

Eine interessante morphometrische Untersuchung analog zur vorliegenden Arbeit wurde von Falke et al. (2000) veröffentlicht. Falke et al. (2000) führte an postmortalen Gehirnen eine morphometrische quantitative Analyse über die Neuronendichte im Nucleus caudatus bei 7 AD-Patienten und 10 Schizophrenie-Patienten sowie 7 Kontrollgehirnen mittels Nissl-Färbung und unbiased computergesteuerter point-counting Methode durch. Die Ergebnisse zeigen im Nucleus caudatus eine höhere Neuronendichte in den AD-Gehirnen (mean 344.5mm², sd 43.8) im Vergleich zu Schizophrenie-Gehirnen (mean 304.9mm², sd 57,8) und den Kontrollgehirnen (mean 273.2 mm², sd 46.3) ohne jedoch signifikant verändert zu sein: Kontrollgehirne vs. AD-Gehirne ($p = 0,06$), Schizophrenie-Gehirne vs. AD-Gehirne: ($p = 0,33$).

Falke et al. (2000) unternahm im Vergleich zur vorliegenden Arbeit keine Differenzierung zwischen kleinen und großen Nervenzellen, weshalb ein direkter Vergleich der beiden Untersuchungen nicht durchgeführt werden kann. Die vorliegende Arbeit ergab diesbezüglich eine geringgradige jedoch ebenfalls nicht signifikante Größenabnahme der kleinen Nervenzellen sowie eine gleichfalls nicht signifikante Größenzunahme der großen Nervenzellen im Nucleus caudatus bei AD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ergänzend zur Untersuchung von Falke ergab vorliegende Arbeit in den PD-Gehirnen im Nucleus caudatus eine deutliche Größenzunahme der kleinen Nervenzellen (mean $117.66 \mu\text{m}^2$, sd $3,84 \mu\text{m}^2$ vs. $100.33 \mu\text{m}^2$, sd $2,73 \mu\text{m}^2$). Die Größenzunahme der kleinen Nervenzellen könnte als ballonierete Degeneration der kleinen Nervenzellen angesehen werden. Im Gegensatz zu den ausgeprägten Veränderungen der kleinen Nervenzellen waren die großen Nervenzellen im Nucleus caudatus der PD-Gehirne im Vergleich zur Kontrollgruppe dagegen vermindert, jedoch statistisch nicht signifikant verändert. Somit zeigen die Ergebnisse der kleinen und großen Nervenzellen im Nucleus caudatus bei AD und PD gegenläufige Veränderungen mit signifikanter Größenzunahme der kleinen Nervenzellen bei PD.

Somit können durch die vorliegende Arbeit die Ergebnisse von Falke et al. (2000) bestätigt und um die Gruppe der Nervenzellveränderungen der Basalganglien bei PD ergänzt werden.

Im folgenden sollen einige mögliche pathogenetische Mechanismen bei AD und PD aufgeführt werden, die für das Zustandekommen der oben beschriebenen Veränderungen verantwortlich sein können. Es gibt derzeit jedoch noch kein einheitliches Erklärungsmodell, welches alle Aspekte berücksichtigt. Alle möglichen Substanzen, die bei den pathogenetischen Mechanismen beteiligt sind, können hier nicht beschrieben werden. Die Auswahl der beteiligten Substanzen erfolgte in Anlehnung an Weis & Weber (1997), die das weite Feld der pathogenetischen Hypothesen detailliert diskutieren.

Wie bereits erwähnt, treten in den subcorticalen Kerngebieten bei AD Störungen der Neurotransmittersysteme auf. Diese Veränderungen betreffen neben Serotonin, Dopamin und verschiedenen Neuropeptiden insbesondere Acetylcholin. Zahlreiche Untersuchungen beschäftigten sich mit Veränderungen der cholinergen Vorderhirnkerngebiete, welche den Nucleus basalis Meynert, Nucleus septomedialis und Nucleus des diagonalen Bandes von Broca umfassen.

Bereits 1982 stellten Perry et al. fest, daß bei einer mittleren Reduktion der Cholinacetyltransferase-Aktivität um 90% im Nucleus basalis Meynert sowie einer mittleren Reduktion um 75% der Cholinacetyltransferase im Temporalcortex bei AD-Fällen, eine dagegen nur 33%ige Reduktion der Neuronenzeldichte im Nucleus basalis Meynert vorliegt. Dies wurde von den Autoren dahingehend interpretiert, daß der Verlust an Nervenzellen alleine nicht ausschlaggebend ist, um den 90%igen Aktivitätsverlust des cholinergen Systems zu verursachen (Perry et al., 1982).

Neurochemische Befunde wie die Veränderungen der Neurotransmitter stellen das biochemische Korrelat der Synapsendegeneration sowie die organische Grundlage der klinischen Symptomatik wie kognitive Defizite, Depression und wahnhaftes Erleben bei AD dar. Inwieweit Neurotransmitterstörungen als primäre oder sekundäre Befunde bei AD zu werten sind, wird kontrovers diskutiert (Weis, 1997b).

Eine interessante Untersuchung hinsichtlich der Frage pathologischer Verteilungsmodalitäten und Dysfunktion der Acetylcholinesterase (ChAT) bei AD stellte Yoshio Oda im Jahre 1999 vor. Oda geht davon aus, daß die cholinergen Defizite bei AD nicht die primäre Schädigung dieser Erkrankung darstellt, sondern daß der Beginn des Krankheitsprozesses in der Ablagerung von β -Amyloid-Protein als Resultat abnormaler Verarbeitung des Amyloid-Precursor-Proteins liegt. Ob nun das β -Amyloid-Protein selbst die direkte Neuronenschädigung verursacht, läßt Oda (1999) jedoch offen und verweist auf die diesbezüglich anhaltende kontroverse Diskussion.

Die von der Autorin aufgestellte Hypothese statuiert eine β -Amyloid-Protein-Formation, welche den neuronalen Metabolismus mittels in Folge gebildeter neurofibrillärer Tangles stört, beeinträchtigt bzw. die neuronale Schädigung insbesondere der cholinergen Axone in den Cortex, in das basale Vorderhirn und ebenso retrograde Alterationen möglicherweise induziert. Die Hypothese stützt sich hierbei auf die Untersuchungsergebnisse der Autorin, welche die Involvierung cholinergischer Neuronen in senilen Plaques-Formationen im cere-

bralen Cortex anhand einer immunhistochemischen Darstellung nachweist. Weiterhin greift sie auf die Ergebnisse von Guela et al. (1998) zurück, welche eine signifikante Korrelation des Verlustes cholinergischer Fasern mit der Dichte neurofibrillärer Tangles im cerebralen Cortex nachweisen konnten. Nicht zuletzt werden die Ergebnisse der Gruppe um Wilcock (1982) herangezogen, welche neben der Reduktion der ChAT-Aktivität eine signifikante Korrelation mit der Anzahl neurofibrillärer Tangles belegen konnte.

Ebenso zeigte ein von Marcon et al. (1999) durchgeführtes in vitro-Experiment, daß ein weiteres Fragment des Amyloid-Precursor-Proteins mit terminaler Carboxylierung zum β -Amyloid-Protein eine neurotoxische Apoptose induziert.

Nachstehende Abbildung veranschaulicht in Anlehnung an Oda mögliche Pathogenesemechanismen der AD.

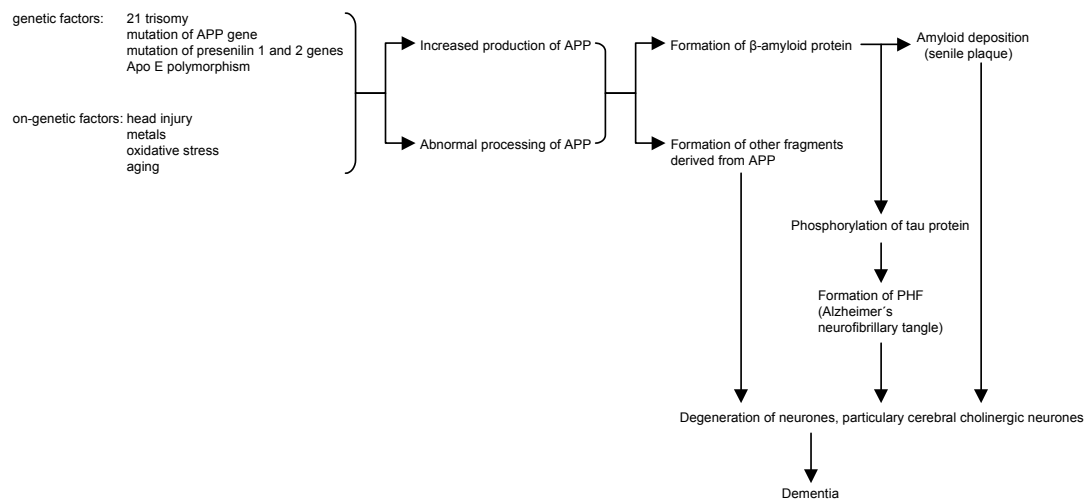


Abbildung 4-1: Mögliche Pathogenese der AD (aus Oda, 1999)

Ausführliche Details zur Molekularbiologie der Amyloidablagerungen bei AD finden sich in Wohlschläger & Weis (1997b).

Eine systematische und topographie-orientierte Untersuchung über die Häufigkeit von Amyloid-Plaques und NFT bei AD in corticalen und subcorticalen Gehirnregionen unternahm Ogomori et al. (1990). Hierbei zeigten sich bei den Basalganglien folgende Häufigkeiten: Nucleus caudatus, Ebene 1, 100%; Nucleus caudatus, Ebene 2, 100%; Nucleus caudatus, Ebene 3,

83,3%; Putamen, Ebene 1, 91,7%; Putamen, Ebene 2, 83,3%; Putamen, Ebene 3, 73,3%; Globus pallidus, Ebene 2, 8,3%; Globus pallidus, Ebene 3, 0,0%. Hierbei erfolgte keine Definition der Ebenen von Ogomori et al.

Die vorliegende Arbeit ergab im Vergleich der Häufigkeiten des Vorkommens von Amyloid-Plaques:

In Kontroll-Gehirnen: Caudatus: 33%, Putamen: 22%, Pallidum: 0%.

In AD-Gehirnen: Caudatus: 74%, Putamen: 47%, Pallidum: 5%.

In PD-Gehirnen: Caudatus: 11%, Putamen: 22%, Pallidum: 11%.

Im Putamen in PD-Gehirnen war hierbei im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch zur AD-Gruppe ein signifikant erhöhtes Vorkommen der diffusen Amyloid-Plaques nachweisbar ($p = 0.05$), wohingegen sich bei den klassischen Plaques keine signifikanten Unterschiede fanden. Hinsichtlich der Signifikanz ist dabei jedoch eine verhältnismäßig kleine PD-Fallzahl zu berücksichtigen.

Die Autoradiographie ermöglicht eine präzise Darstellung und Quantifikation der Verteilung der Rezeptordichte von Neurotransmitter.

Griffiths et al. (1994) ermittelte in einer autographischen Analyse die Neurotransmitterrezeptordichte im Nucleus caudatus und Putamen in 7 Parkinson- und 5 Alzheimergehirnen sowie 9 gesunden Kontrollgehirnen. Ziel der Untersuchung war die Verteilung der Benzodiazepin-Rezeptoren sowie muscarin-cholinerge und D1-, D2-Rezeptoren in den verschiedenen Kerngruppen der einzelnen Gruppen festzustellen. Die PD-Patienten erhielten kein L-DOPA innerhalb der letzten vier Tage vor dem Tode. Kein Patient erhielt andere, in die Rezeptorbindung eingreifende Medikamente.

Bei PD war die Benzodiazepinbindung im Nucleus caudatus und Putamen im Vergleich zur Kontrollgruppe im mittleren und caudalen Bereich signifikant vermindert. Bei AD fanden sich im Caudatus und Putamen keine Unterschiede der Benzodiazepam-Rezeptorbindungsmenge. Bei PD fanden sich im Putamen divergierende Veränderungen der muskarin-cholinergen Re-

zeptorendichte mit signifikanter Verminderung der Rezeptorendichte rostral sowie signifikanter Zunahme der cholinergen Rezeptorendichte in den medialen und caudalen Bereichen. Parallele, jedoch nicht signifikante Veränderungen lagen im Nucleus caudatus vor.

Bei AD zeigte sich eine signifikante Zunahme der cholinergen Bindungen überwiegend im caudalen Putamen.

Weder in den Kontrollgehirnen noch in den AD- und PD-Gehirnen lagen signifikante Variationen der Ligandenbindung des D1- oder D2-Rezeptors in den verschiedenen Kerngebieten vor. Die primäre Pathologie bei PD ist die Zerstörung des nigro-striatal-dopaminergen Pathway, wobei verschiedene Untersuchungen über die verschiedenen D-Rezeptoren im Striatum keine allgemein gültige Übereinstimmung erzielen konnten (Pimoule et al., 1985; Cortes et al., 1989; Rinnie et al., 1991).

PD scheint den striatalen Dopaminlevel auf verschiedene Weise in Mitleidenschaft zu ziehen.

Die Untersuchungen von Fahn (1971) ergaben einen Dopaminverlust im Putamen, welcher größer als im Caudatus war. Im Putamen war der Verlust im caudalen Bereich größer als rostral. Eine gegenteilige Situation fand sich im Nucleus caudatus, womit die Ergebnisse von Fahn (1971) im Einklang mit den Untersuchungsergebnissen von Griffiths et al. (1994) stehen, der den stärksten Dopaminverlust im medialen und caudalen Bereich der Substantia nigra, pars compacta feststellte, welche hauptsächlich das caudale Putamen versorgt.

Trotz des Fehlens von Veränderungen der dopaminergen Rezeptorenbindung im Striatum in der Arbeit von Griffiths et al. (1994), war das caudale Putamen die Region der hauptsächlichsten Rezeptorvermindierungen der GABA-/Benzodiazepan-Rezeptoren und Zunahme der muskarinergen Rezeptorendichte. Dies scheint mit der Lokalisation der maximalen Dopaminentleerung bei PD übereinzustimmen.

Das caudale Striatum stellt den Bereich der größten Zunahme des GABA-Levels bei Parkinson dar, obgleich Untersuchungen von Lloyd bereits 1973

belegten, daß eine einheitliche GAD-Abnahme besteht. Gleichartige Bindungsexperimente haben generell keine GABA- oder Benzodiazepin-Veränderungen nachgewiesen, obwohl Nishino et al. (1988) eine Verminderung der GABA Rezeptoren in verschiedenen subcortikalen Bereichen beschrieben.

Griffiths et al. (1994) konnten eine reduzierte Gaba-/Benzodiazepin-Rezeptordichte im medialen und caudalen Putamen bei PD aufzeigen. Als mögliche Begründung führen Griffiths et al. (1994) die Folge erhöhten GABA-Levels durch Down-Regulation auf.

Wie bereits darauf hingewiesen wurde, weist eine Verminderung der GAD auf eine reduzierte GABA-Produktion hin.

Eine plausiblere Theorie wäre nach Griffiths et al. (1994) die Annahme, daß einige GABA-Rezeptoren entlang der nigro-striatalen Dopaminaxone im Striatum liegen. Wenn diese infolge PD degenerieren, entwickelt sich konkordant ein Verlust der GABA/Benzodiazepin-Rezeptoren. Dies würde nach dem Autor den anatomisch abgegrenzten Dopaminverlust und die Benzodiazepin-Rezeptorverminderung bei PD erklären. Dahingegen zeigten die AD-Fälle keine Veränderungen der Benzodiazepin-Rezeptoren im Striatum.

Wie Cortes et al. (1986) in einer detaillierten Untersuchung der muskarinergen Rezeptoren an Kontrollgehirnen nachweisen konnten, befinden sich die meisten cholinergen Ursprünge im Striatum in Interneuronen, welche direkten Kontakt mit nigro-striatalem Input haben.

Der dopaminerge Input wird nach Griffiths et al. (1994) als inhibitierte Dopaminerschöpfung angesehen, wie es bei PD in Erscheinung tritt, wodurch es zur Hyperaktivität cholinergischer InterNeuronen kommt. Die Zunahme der cholinergen Aktivität bei PD kann zur Down-Regulation der striatalen muskarinergen Rezeptoren führen, welche von Griffiths et al. (1994) im rostralen Putamen der PD-Fälle nachgewiesen wurde.

Dieses Ergebnis stimmt mit der Arbeit von Aubert et al. (1992) überein, welche muskarinerge Subtypen der M1- und M2-Rezeptoren bei PD und AD

untersuchten. Die Ergebnisse zeigten verminderte M1-Rezeptoren im Putamen bei PD. Es handelte sich jedoch bei der Arbeit von Aubert et al. (1992) um eine anatomisch nicht homogene Untersuchung im Vergleich zur Arbeit von Griffiths et al. (1994). Dies scheint von Bedeutung zu sein, wie die Ergebnisse von Griffiths et al. (1994) zeigen, welche parallel zur Abnahme im rostralen Bereich des Putamens eine Zunahme der muskarinen Rezeptorendichte in der mehr caudalen Region des Putamens bei PD und AD nachweisen konnten.

Das Apolipoprotein E-e4 Allel stellt einen bekannten Risikofaktor für familiären und sporadischen AD mit spätem Beginn dar. Das ApoE-e2 hingegen scheint mehr protektiv zu wirken. Verschiedene Publikationen, wie z.B. von Saunders et al. (1993), belegen die Assoziation des e4-Allels mit AD und den Effekten von Dosis und Altersbeginn des ApoE-Allels. Eine Autopsiestudie ergab eine 64%ige Häufigkeit sporadischer AD-Fälle, welchen den e4-Allel Typus trugen (Saunders et al., 1993). Eine von Roses et al. (1995) durchgeführte genetisch epidemiologische Studie belegte, daß mehr als 50% der Suszeptibilität für AD mit dem ApoE-Locus assoziiert ist (Roses et al. 1995).

Weiterhin deutet ein allgemeiner Polymorphismus des alpha1-Antichymotrypsingens auf eine Modifizierung der ApoEe4-Konzentration bei AD hin. Egensperger et al. (1997) untersuchten die Allelfrequenzen der mitochondrialen tRNA Gln (A4336G-Mutation) des Chromosoms 19 von 28 AD-Gehirnen, 23 Lewybody-PD-Gehirnen und 100 altersgleichen Kontrollgehirnen ohne neurodegenerative Erkrankung. Es konnte gezeigt werden, daß die ApoEe4-Allel-Frequenz bei AD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant überrepräsentiert war (0.35 vs. 0.11), während die PD-Gruppe kein signifikant erhöhtes ApoE-e4-Vorkommen (0.35) aufwies. Insgesamt wurde bei drei Fällen (AD 1 Fall = 3,6% und PD 2 Fälle = 8,7%) eine mtDNA A4336G-Mutation nachgewiesen, wohingegen sich keine Mutation bei den 100 Kontrollfällen fand. Interessant war das gleichzeitig hohe

Zahlenaufkommen von NFT der AD-Patienten, das sich im Hippocampus, Temporal- und Frontallappen fand und ApoE Allel-e3 homozygot war.

Es fanden sich keine Beweise einer Assoziation zwischen α 1-Antichymotrypsin AA Genotyp, dem ApoEe4-Allel und AD. Diese Untersuchungsergebnisse von Egensperger et al. (1997) mit dem Nachweis der Mutation der mtDNA A4336G, welche das mitochondriale tRNA Gln Produkt verändert, stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Shoffner et al. (1991) (3,2% bei AD und 5,3% bei PD) sowie Hutchin und Cortopassi (1995) (4.1% in AD). Diesen Ergebnissen entgegen konnten Wragg et al. (1995) eine Häufigkeit von 0,6% der tRNA Gln-Mutation bei AD-Patienten nachweisen, wohingegen die Kontrollgruppe 3,8% diese Mutation aufwies.

In diesem Kontext ist auf den Signalcharakter der mitochondrialen tRNA für die RNA-Verarbeitung hinzuweisen. Folglich könnte nach Ansicht der Autoren die A4336G-Mutation die mitochondriale Translation deutlich beeinträchtigen, welche ihrerseits OXPHOS-Defekte der Komplexe I und IV der Atmungskette bei PD sowie die Komplexe IV bei AD verursachen, welche in der Literatur bereits wiederholt beschrieben wurden (Parker et al., 1994, Maurer et al., 1992).

Die Ergebnisse der in vitro Studien von Parker (1992) haben gezeigt, daß OXPHOS-Defekte zur Reduzierung von ATP und Zunahme der Produktion von Oxygen Radikalen führt, welche zum vorzeitigen neuronalen Zelltod führen können (Parker, 1992).

Die voranstehende Diskussion über mögliche pathogenetische Mechanismen, die zur AD führen können, zeigt, daß trotz intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen weiterhin kein einheitliches pathogenetisches Erklärungsmodell der AD existiert. Daher bedarf es weitergehender Forschungsarbeiten im weiten Feld der Hypothesen und Spekulationen, um den derzeitigen Kenntnisstand und Zusammenhänge hinsichtlich Pathogenese, Verlauf und Therapie der AD zu differenzieren und zu erweitern. Im Zusammenhang der Klärung einer Basalganglienbeteiligung bei AD und PD

zeigt die vorliegende Arbeit u.a., daß eine gemeinsame Entstehung der beiden Erkrankungen durch Amyloid-Plaques bei fehlender Plaquesbeteiligung bei PD nicht nachzuweisen war. Lediglich bei diffusen Amyloid-Plaques fand sich eine signifikante Zunahme bei PD, welche jedoch aufgrund der geringen Fallzahl des Amyloid-Plaquesvorkommens bei PD auch zufällig sein könnte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, an einer homogenen Untersuchungsgruppe die neuronalen Veränderungen der Basalganglien und das Amyloidplaquesvorkommen dieser Kerngebiete in postmortalen Gehirnschnitten von AD- und PD-Patienten aufzuzeigen. Die drei Kerngebiete der Basalganglien, Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus wurden an Gehirnen von 19 Alzheimer-Erkrankten, 9 Parkinson-Erkrankten sowie 9 Kontrollen histologisch morphometrisch untersucht.

Alle drei Kerngebiete der Basalganglien zeigten sowohl im Rahmen der AD als auch bei PD neuronale Veränderungen.

Bei AD sind Putamen und Globus pallidus von signifikanten strukturellen Umwandlungen betroffen. Während im Putamen deutliche Größenminderungen der kleinen Nervenzellen zu verzeichnen waren, konnte dagegen im Globus pallidus ein signifikanter Größenverlust der großen Nervenzellen gemessen werden.

Bei PD fanden sich strukturelle Veränderungen in den Kerngebieten des Nucleus caudatus sowie des Globus pallidus. Während im Nucleus caudatus eine signifikante Größenzunahme der kleinen Nervenzellen gemessen wurde, war im Globus pallidus dagegen die numerische Dichte und die Volumendichte der kleinen Nervenzellen deutlich vermindert.

Aufgrund der geringen Fallzahl des Plaquesvorkommens konnte lediglich im Putamen bei PD eine signifikante Zunahme der Größe des diffusen Plaquesvorkommens ermittelt werden.

AD und PD weisen somit gemeinsam deutliche neuronale Veränderungen im Globus pallidus auf, wobei jedoch keine identischen strukturellen Umwandlungen festgestellt werden konnten.

Eine geringgradige, jedoch nicht signifikante Größenabnahme der kleinen Nervenzellen sowie eine gleichfalls nicht signifikante Größenzunahme der großen Nervenzellen zeigte sich im Nucleus caudatus bei AD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Im Vergleich dazu konnte in den PD-Gehirnen im Nucleus caudatus eine deutliche Größenzunahme der kleinen Nervenzellen gemessen werden, welche als ballonierte Degeneration der kleinen Nervenzellen interpretiert werden könnte. Im Gegensatz zu den ausgeprägten Veränderungen der kleinen Nervenzellen waren die großen Nervenzellen im Nucleus caudatus der PD-Gehirne im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert, jedoch statistisch nicht signifikant verändert.

Die kleinen und großen Nervenzellen im Nucleus caudatus weisen bei AD und PD somit gegenläufige Veränderungen mit signifikanter Größenzunahme der kleinen Nervenzellen bei PD auf.

Da Störungen der Motorik neurologische Komplikationen bei AD und PD darstellen, war es sinnvoll, die neuronalen Veränderungen der Basalganglien als große Kerngebiete des motorischen Systems bei AD und PD-Erkrankten aufzuzeigen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen strukturelle Schädigungen der Basalganglien in beiden Erkrankungen mit unterschiedlichen oder sogar gegenläufigen Läsionen der drei Kerngebiete, wobei eine direkte Korrelation trotz gleicher oder ähnlicher neurologischer klinischer Symptomatik bei diffuser Schädigung nicht gegeben war. Insgesamt konnte jedoch histologisch eine starke Beteiligung der Basalganglien insbesondere bei AD und PD bewiesen werden. Somit liegen neuartige Ergebnisse vor, welche in der Literatur bisher nicht systematisch untersucht wurden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Abe H., Mehraein P., Weis S.: A modified NOR-silver impregnation technique for the amyloid plaques and neurofibrillary tangles: comparative assessment. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1994, 20, 478-486
- Albin RL., Young AB., Penney JB.: The functional anatomy of basal ganglia disorders. *TINS* 10, 1989, 366-375
- Adler G., Burg G., Kunze J., Pongratz D., Schinzel A., Spranger J. (eds.): In: Leiber: Die klinischen Syndrome Band 1. Urban und Schwarzenberg, 1996, 44
- Arendt T., Bigl V., Arendt A. et al.: Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease. *Acta Neuropathol.* 1983, 61, 101-108
- Aronin N., Di Figlia M., Graveland GA., Schwartz WJ., Wu J-Y.: Localization of immunoreactive enkephalins in GABA synthesizing neurons of the rat neostriatum. *Brain Res*, 1984, 300, 376-380
- Aubert I. et al.: Comparative alterations of nicotinic and muscarinic binding sites in Alzheimer's diseases. *J Neurochem* 1992, 58, 529-541
- Bolam JP., Somogyi P., Takagi H., Fodor I., Smith AD.: Localization of substance p-like immunoreactivity in neurons and nerve terminals in the neostriatum of the rat: a correlated light and electron microscopic study. *J Neurocytology*, 1983, 12, 325-344

-
- Braak H., Braak E.: Neuropil threads occur in dendrites of tangle-bearing nerve cells. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1988, 14, 39-44
- Braak H., Braak E.: Neuropathological stagein of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991, 82, 239-259
- Brodal A. N.: *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*. 3rd edition. Oxford University Press, 1981, 210-245
- Brun A., Englund E.: Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: Neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology*, 1981, 5, 549-564
- Burns A., Jacoby R., Levy R.: Progression of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 1991, 39, 39-45
- Bugiani O., Salvarani S., Perdelli F. et al.: Nerve cell loss with aging in the putamen. *Eur Neurol*, 1978, 17, 286-291
- Calne DB., Langstone JW.: Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet*, 1983, 1457-1459
- Carpenter MB.: *The Central Nervous System: structure and function*. Oxford University Press, New York, 1991
- Cobb JL., Wolf PA., Au R., et al.: The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology*, 1995, 45, 1707-1712

-
- Conrad B.: Pathophysiologie der Bewegungsstörungen. In: Conrad B., Ceballos Baumann AO. (Hrsg.): Bewegungsstörungen in der Neurologie. Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1996, 11-29
- Copeland JRM., Davidson IA., Dewey ME. et al.: Alzheimer's disease, other dementia, depression and pseudo-dementia: prevalence, incidence and three- year-outcome in Liverpool. *Br J Psychiatry*, 1992, 161, 230-239
- Cortes R., Camps M., Gueye A., Probst A., Palacios JM.: Dopamine receptors in human brain: autoradiographic distribution of D1 and D2 sites in Parkinson Syndrome of different etiology. *Brain Res* 1989, 483, 30-38
- Cortes R., Probst A., Tobler MJ., Palacios JM.: Muscarinic cholinergic receptors subtypes in the human brain. II. Quantitative autoradiographic studies. *Brain Res* 1986, 362, 239-253
- De la Monte SM., Wells SE., Hedley-Whyte T, Growdon JH.: Neuro-pathological distinction between Parkinson's dementia and Parkinson's plus Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1989 Sep, 26(3), 309-20
- Deuschl G., Krack P.: Morbus Parkinson. In: Hopf CH., Deuschl G., Diener HC., Reichman H. (Hrsg.): *Neurologie in Praxis und Klinik*. Thieme Bd. 2, Stuttgart, New York, 1999, 49-67
- Deuschl G.: Tremorsyndrome. In: Hopf HC., Poeck K., Schlieack H., (Hrsg): *Neurologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart, 1992, 4.53-4.60
- Deuschl G., Oepen G., Wolff G.: *Die Huntingtonsche Krankheit*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1988, 3-27, 128-137

-
- Di Figlia M., Aronin N, Martin JB.: Light and electron microscopic localization of immunoreactive leu-enkephalin in the monkey basal ganglia. *J Neurosci*, 1982, 2, 303-320
- Dubois B., Boller F., Pillon B. & Agid Y.: Cognitive deficits in Parkinson's disease. In: Boller F. & Grafman J. (eds): *Handbook of neuropsychologie*, vol 5, Elsevier, 1991, 261-269
- Duykaerts C., Brion JP., Hauw JJ., Flament-Durant J.: Quantitative assessment of the density of neurofibrillary tangles and senile plaques in senile dementia of the Alzheimer type. Comparison of immunocytochemistry with a specific antibody and Bodian's protargol method. *Acta Neuropathol*, 1987, 73, 167-170
- Egensperger R., Kösel S., Schnopp N.M., Mehraein P., Graeber MB.: Association of the mitochondrial tRNA A4336G mutation with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 1997, 23, 315-321
- Fahn S., Libsch LR., Cutler RW.: Decrease in dopamine is greater in the rostral striatum of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 1971, 14, 427-55
- Falke E., Li-Ying Han, Steven Arnold E.: Absence of neurodegeneration in the thalamus and caudate of elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 2000, 93, 103-110
- Fisher RS., Buchwald NA., Hull CD., Levine MS.: The GABAergic striatonigral neurons in the cat: demonstration by double peroxidase labeling. *Brain Res* 1986, 398, 148-156

-
- Freund TF., Powell JF., Smith AD: Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience*, 1984, 13, 1189-1215
- Frick H., Leonhardt H., Starck D.: Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie. Band 2: Spezielle Anatomie 2, 3. Auflage. Thieme Verlag, 1987, 331-37
- Förstl H., Burns A., Levy R. et al.: Neuropathological correlates of behavioural disturbance in confirmed Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*, 1993, 163, 364-368
- Folstein M., Folstein S. & McHugh PR.: Mini-Mental-State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 1975, 12, 189-198
- Gerfen CR.: The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature*, 1984, 311, 461-464
- Godwin-Austen RB., Lee PN., Marmot MG.: Smoking and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1982, 45, 577-581
- Graybiel AM.: Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci*, 1990, 13, 244-255
- Graybiel AM.: Neurochemically specified subsystem in the basal ganglia. In: Evered D., O'Connor M. (eds): *Functions of the basal ganglia: Ciba foundation symposium*, Pitman, London, 1984a, 107, 114-149

-
- Graybiel AM.: Correspondence between the dopamine islands and striosomes of the mammalian striatum. *Neuroscience*, 1984b, 13, 1157-1187
- Graybiel AM., Ragdale Jr CW.: Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkey and cat demonstrated by acetylcholinesterase staining. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, 75, 5723-5726
- Griffiths PD., Perry RH., Crossmann AR.: A detailed anatomical analysis of neurotransmitter receptors in the putamen and caudate in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 1994, 169, 68-72
- Guela C., Mesulam MM., Saroff DM., Wu CK.: Relationship between plaques, tangles, and loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998, 57, 63-75.
- Gundersen HJG.: Notes on the estimation of the numerical density of arbitrary profiles: the edge effects. *J Microsc*, 1977, 111, 219-223
- Hamos JE., De Gennaro LJ., Drachmann DA.: Synaptic loss in Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*, 1989, 39, 355-361
- Hansen LA., Galasko D.: Lewy body disease. *Curr Opin Neurol Neurosurg*, 1992, 5, 889-894
- Harada H., Nishikawa S., Takahashi K.: Epidemiologie of Parkinson's disease in a Japanese city. *Arch Neurol (Chic.)*, 1983, 40, 141-154

-
- Haug H.: Are neurons of the human cerebral cortex really lost during aging? A morphometric examination. In: Traber J. & Gispen WH. (eds): *Senile Dementia of the Alzheimer Type*. Springer Verlag, 1985, 150-163
- Hirano A., Dembitzer HM., Zimmermann HM.: The fine structure of phosphotungstic acid stained neuropathologic tissue. *Acta Neuropathol*, 1973, 26, 265-270
- Hoehn MM.: Parkinsonism treated with levodopa, progression and mortality. *J Neural Transm* 1983, 19, 253-254
- Horniekewicz O., Kish S.: Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. In: Yahr MD., Bergmann KJ. (eds): *Parkinson's Disease*. *Adv Neurol* 1986, 45, 19-34
- Hubbard BM., Anderson JM.: Age-related variations in the neuron content of the cerebral cortex in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1985, 11, 369-382
- Hutchin T., Cortopassi G.A.: Mitochondrial DNA clone is associated with increased risk for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92, 6892-6895
- Jancovics J., Tolosa E.: *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-München, 1988
- Jellinger K.: Overview of morphological changes in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 1986, 45, 1-18

-
- Katzman R., Kawas C.: The epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. In: Terry RD., Katzman R., Bick KL. (eds): Alzheimer Disease. Raven Pres, 1994, 105-120
- Kemp JL., Powell TPS.: Cortico-striate projections in the monkey. Brain, 1970, 93, 525-546
- Kidd M.: Alzheimer's disease. An electron microscopic study. Brain, 1964, 87, 307-320
- Kurz A.: Die Erforschung der Alzheimer Krankheit: Geschichte und Gegenwart. In: Alzheimer Gesellschaft München e. V. 1989, 29-33
- Kurz A.: Profil psychopathologischer und neuropsychologischer Veränderungen. In: Weis S., Weber G.: Handbuch Morbus Alzheimer Neurobiologie, Diagnose, Therapie. Beltz Psychologie Verlags Union, 1997, 991-1005
- Lloyd KG., Hornykiewicz O.: Glutamic acid decarboxylase in Parkinson's disease. Nature, 1973, 243, 521-523
- Love S., Saitoh T., Quijada S. et al.: Alz-50, Ubiquitin and Tau immunoreactivity. In: neurofibrillary tangles, Pick bodies and Lewy bodies. J Neuropathol Exp Neurol, 1988, 47, 293-305
- Lücking CH.: Parkinson-Syndrom. In: Klinische Neurologie. Hrsg. Pongratz S.. München, Wien, Baltimore. Urban & Schwarzenberg 1992, 411-417

-
- Mann DMA., Yates PO., Marcyniuk B.: Some morphometric observations on the cerebral cortex and hippocampus in presenile Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age. *J Neurol Sci*, 1985, 69, 139-159
- Mann DMA., Yates PO., Hawkes R.: The pathology of the human locus coeruleus. *Clin Neuropathol*, 1983, 2, 1-7
- Marcon G., Giaccone G., Canciani B. et al.: A β PP peptide carboxyl-terminal to A β is neurotoxic, *Am, J, Pathol*, 1999, 154, 1001-1007
- Masliah E., Honer WG., Mallory M. et al.: Topographical distribution of synaptic-associated proteins in the neuritic plaques of Alzheimer's disease hippocampus. *Acta neuropathol*, 1994, 87, 135-142
- Masur K F., Neumann M.: *Neurologie (Duale Reihe)*, 3. überarb. und erw. Auflage. Stuttgart, Hippokrates-Verlag, 1996, 189-196
- Maurer I., Zierz S., Moller Hj., Jerusalem F.: Cytochrome c oxidase in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1995, 45, 1423
- Mayr R.: Innerer Aufbau und Leitungsbahnen des Kleinhirns. In: Zenker W. (Hrsg.): *Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 3. Bd., Nervensystem, Haut und Sinnesorgane. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Baltimore, 1985, 1295-1319
- Mountjoy CQ., Roth M., Evans NJR, et al.: Cortical neuronal counts in normal elderly controls and demented patients. *Neurobiol Aging*, 1983, 4, 1-11

-
- Najlerahim A., Bowen DM.: Regional weight loss of the cerebral cortex and some subcortical nuclei in senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol*, 1988, 75, 509-512
- Nieuwenhuys R., Voogd J., Van Huizen Chr.: *Das Zentralnervensystem des Menschen*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1991, 255-288
- Nilsson EV.: Incidence of severe dementia in an urban sample followed 70-79 years of age. *Acta psychiatr Scand*, 1984, 70, 478-86
- Nishino N., Fujiwara H., Noguchi-Kuno SA., Tanaka C.: Gaba-A-receptor but not muscarinic receptor density was decreased in the brain of patients with Parkinson's disease, *Jpn J Pharmacol*, 1988, 48, 331-339
- Oda Y.: Choline acetyltransferase: The structure, distribution and pathologic changes in the central nervous system. *Pathology international*, 1999, 49, 921-937
- Ogomori K., Kitamoto T., Tateishi J.: Brain amyloid in aging and Alzheimer's disease. *Review of Biological Research in Aging*, 1990, 4, 171-179
- Parker WC., Mahr NJ., Filley CM et al.: Reduced platelet cytochrome c oxidase activity in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1994, 44, 1086-1090
- Parker WD.: Cytochrome oxidase deficiency in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1992, 640, 59-64
- Parent A.: *Carpenter's Human Neuroanatomy*. 9. edition. Williams & Wilkins, 1996, 795-855

-
- Parent A., Hazrati LN.: Functional anatomy of the basal ganglia. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*, 1995, 20, 91-127
- Patten J.: *Neurological differential diagnosis*. 2nd edition. Springer Verlag, 1996, 178-212
- Perry RH., Candy JM., Perry EK. et al.: Extensive loss of choline acetyltransferase activity is not reflected by neuronal loss in the nucleus of Meynert in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol*, 1982, 33, 311-315
- Pimoule C., Schoemaker H., Reynolds GP., Langer SZ.: ³H-Sch 23390 labelled D1 dopamine receptors are unchanged in schizophrenia and Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol*, 1985, 14, 235-237
- Poeck K.: *Neurologie*, 8. Auflage. Springer-Verlag, 1992, 347-350
- Pongratz DE.: *Klinische Neurologie, Innere Medizin der Gegenwart*. Urban und Schwarzenberg, 1992, 411-432
- Rinnie JO. et al.: A post mortem study on striatal dopamine receptors in Parkinson's disease. *Brain Res*, 1991, 556, 117-122
- Rondot P., Bathien N., Ziegler M.: *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Enke, Stuttgart, 1991

-
- Roses AD.: Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1995, 38, 6-14
- Saunders AM., Strittmatter WJ., Schmechel D. et al: Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 1993, 43, 1467-1472
- Schroeder KF., Hopf A., Lange H., Thorner G.: Morphometrisch-statistische Strukturanalysen des Striatum, Pallidum und Nucleus subthalamicus beim Menschen. *Journal für Hirnforschung*, 1975 16 (4), 333-350
- Shefer VF.: Absolute number of neurons and thickness of the cerebral cortex during aging, senile vascular dementia and Pick's and Alzheimer's disease. *Neurosci Behav Physiol*, 1973, 6, 319-324
- Shoffner JM., Watts R., Juncos JL., Torroni A., Wallace DC.: Mitochondrial oxidative phosphorylation defects in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1991, 30, 332-339
- Smith Y., Parent A.: Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Neuroscience*, 1986, 18, 347--371
- Sobotta J.: Atlas der Anatomie des Menschen. 19. Auflage, Staubesand J. (Hrsg.), Band 1, Urban & Schwarzenberg, 1988, 317
- Stern & Jakobs DM.: Preliminary findings from the Predictors Study: utility of clinical signs for predicting disease course. *Alz Dis Assoc Disord*, 1995, 9, 14-18

-
- Tagliavini F., Pillery G.: Basal nucleus of Meynert. A neuropathological study in Alzheimer's disease, simple senile dementia. Pick's disease and Huntignton's chorea. *J Neurol Sci*, 1983, 62, 243-260
- Terry RD., Katzman R.: Senile Dementia of the Alzheimer's Type. *Ann Neurol*, 1983, 14, 497-506
- Terry RD., Katzman R., Bick KL. (eds): Alzheimer Disease. Raven Pres, 1994, 105-120
- Terry RD., Peck A., De Teresa R. et al.: Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol*, 1981, 10, 184-192
- Terry RD., Gonatas NK., Weiss M.: Ultrastructural studies in Alzheimer's presenile dementia. *J Pathol*, 1964, 44, 269-297
- Trepel M.: Neuroanatomie. Struktur und Funktion. Urban und Schwarzenberg, 1995, 178-193
- Van Duijn CM., Clayton D., Chandra V. et al: Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int Epidemiol*, 1991, 20 (suppl), 13-20
- Vincent S., Hökfelt T., Christensson J., Terenius L.: Immunohistochemical evidence for a dynorphin immunoreactive striato-nigral pathway. *Eur J Pharmacol* 1982, 85, 251-282

-
- Weis S., Weber G.: Handbuch Morbus Alzheimer Neurobiologie, Diagnose, Therapie. Beltz Psychologie Verlags Union, 1997
- Weis S.: Neuropathologie des Morbus Alzheimer. In: Weis S., Weber G.: Handbuch Morbus Alzheimer Neurobiologie, Diagnose, Therapie. Beltz Psychologie Verlags Union, 1997a, 163-295
- Weis S.: Zusammenhang der neuropsychologischen und neuropathologischen Veränderungen. In: Weis S., Weber G.: Handbuch Morbus Alzheimer Neurobiologie, Diagnose, Therapie. Beltz Psychologie Verlags Union, 1997b, 1007-1045
- Weis S.: Morphometry in the neurosciences. In: Wenger E., Dimitrov L.: Digital image processing and computer graphics. Oldenburg Verlag, 1991, 306-326
- Wilkock GK., Esiri MM., Bowen DM., Smith CCT.: Alzheimer's disease. Correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities. J. Neurol Sci, 1992, 57, 407-417.
- Wisniewski HM., Sinatra RS., Iqbal TY.: Neurofibrillary and synaptic pathology in aged brain. In: Johnson JE (ed): Aging and Cell Structure. Plenum Press, 1981, 105-142

-
- Wohlschläger J., Weis S.: Epidemiologischer Überblick. In: Weis S., Weber G.: Handbuch Morbus Alzheimer Neurobiologie, Diagnose, Therapie. Beltz Psychologie Verlags Union, 1997a, 37-71
- Wohlschläger J., Weis S.: Molekularbiologie der Amyloidablagerungen. In: Weis S., Weber G.: Handbuch Morbus Alzheimer Neurobiologie, Diagnose, Therapie. Beltz Psychologie Verlags Union, 1997b, 297-349
- Wolfe N., Reed BR., Eberling JL., Jagust WJ.: Temporal lobe perfusion on single photon emission computed tomographie predicts the rate of cognitive decline. In: Alzheimer's disease. Arch Neurol, 1995, 52, 257-262
- Wragg MA., Talbot CJ., Morris JC., Lendon CL., Goate AM.: No association found between Alzheimer's disease and a mitochondrial tRNA glutamine gene variant. Neurosci Lett 1995, 201, 107-110
- Yamamoto T., Hirano A.: A comparative study of modified Bielschowsky, Bodian and thioflavin S stains on Alzheimer's neurofibrillary tangles. Neuropathol Appl Neurobiol, 1986, 12, 3-9
- Zhang ZX., Romàn GC.: Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. Neuroepidemiology, 1993, 12, 195-208
- Zilles K., Rehkämper G.: Funktionelle Neuroanatomie, 2. Auflage. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 1994, 299-333

7 ANHANG

Tabelle 7-1: Daten der untersuchten Gehirne.
 Identifikationsnummer (IDNR), Alter (AGE), Geschlecht (SEX), 99 = unbekannt

	IDNR	AGE	SEX
Alzheimer Demenz	54187	90	W
	55489	87	W
	55689	81	M
	13890	77	W
	9291	60	W
	21991	76	W
	50791	80	M
	27993	85	W
	67693	79	W
	17696	90	M
	26096	80	M
	49596	99	99
	49696	99	M
	49796	99	W
	49996	99	W
	50096	99	W
	60396	77	W
	23197	73	W
49897	99	M	

	IDNR	AGE	SEX
Morbus Parkinson	53787	64	M
	54287	71	W
	8794	82	W
	69294	87	M
	11496	75	M
	14296	83	M
	21696	86	M
	56696	63	M
	12797	84	W

	IDNR	AGE	SEX
Kontrollen	54087	75	W
	54387	87	W
	54587	63	W
	55389	93	M
	36990	76	M
	61790	55	M
	72490	69	M
	8591	73	M
	37891	76	W

Tabelle 7-2: Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen der Kontrollgruppe und AD-Gehirne im Nucleus caudatus. Numerische Dichte (ND), Volumenfraktion der Neuronen (NVv), Neuronengröße (NS), Gesamtheit aller Neuronen (all), kleine Neuronen (small), große Neuronen (large), Numerische Dichte der Amyloid-Plaques (APD), Volumenfraktion der Amyloid-Plaques (AVv), Größe der Amyloid-Plaques (APS), klassisch (clas) und diffus (diff).

	controls		Alzheimer		p
	mean	sem	mean	sem	
Caudate					
ND-all	246.91	21.02	252.30	14.90	.83
ND-small	234.56	23.70	248.12	15.70	.64
ND-large	12.34	10.51	4.17	2.38	.47
NVv-all	2.71	.35	2.45	.19	.52
NVv-small	2.42	.32	2.33	.19	.80
NVv-large	.29	.26	.12	.07	.55
NS-all	106.93	3.62	100.81	2.39	.16
NS-small	100.33	2.73	97.28	1.86	.36
NS-large	235.89	14.39	295.04	34.44	.16
APD-all	148.15	32.18	188.21	17.44	.35
APD-class	.00	.00	9.07	3.02	.18
APD-diff	148.15	32.18	179.14	17.95	.46
AVv-all	6.32	2.10	8.81	.75	.37
AVv-clas	.00	.00	.53	.22	--
AVv-diff	6.32	2.10	8.28	.75	.46
APS-all	426.83	67.36	478.33	26.82	.48
APS-clas	344.05	70.46	421.99	95.07	.51
APS-diff	454.42	86.71	487.39	27.21	.72

Tabelle 7-3: Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen der Kontrollgruppe und AD-Gehirne im Putamen. Numerische Dichte (ND), Volumenfraktion der Neuronen (NVv), Neuronengröße (NS), Gesamtheit aller Neuronen (all), kleine Neuronen (small), große Neuronen (large), Numerische Dichte der Amyloid-Plaques (APD), Volumenfraktion der Amyloid-Plaques (AVv), Größe der Amyloid-Plaques (APS), klassisch (clas) und diffus (diff).

	controls		Alzheimer		p
	mean	sem	mean	sem	
Putamen					
ND-all	190.47	15.87	214.28	16.63	.31
ND-small	186.95	16.47	210.32	17.15	.34
ND-large	3.53	2.33	3.97	1.95	.88
Vv	2.14	.23	2.22	.18	.81
Vv-small	1.98	.23	2.04	.16	.85
Vv-large	.16	.11	.17	.09	.90
NS-all	111.50	5.32	97.55	3.50	.03
NS-small	111.50	5.31	93.39	2.82	.003
NS-large	--	--	390.50	42.67	---
APD-all	79.36	15.87	160.49	10.39	.50
APD-class	.00	.00	12.34	5.78	---
APD-diff	79.36	15.87	148.15	11.53	.06
AVv-all	4.99	2.34	7.79	.71	.43
AVv-clas	.00	.00	.61	.36	---
AVv-diff	4.99	2.34	7.19	.48	.52
APS-all	571.22	123.72	460.62	27.64	.40
APS-clas	--	--	491.50	94.72	---
APS-diff	571.22	123.72	458.19	28.99	.39

Tabelle 7-4: Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen der Kontrollgruppe und AD-Gehirne im Pallidum. Numerische Dichte (ND), Volumenfraktion der Neuronen (NVv), Neuronengröße (NS), Gesamtheit aller Neuronen (all), kleine Neuronen (small), große Neuronen (large), Numerische Dichte der Amyloid-Plaques (APD), Volumenfraktion der Amyloid-Plaques (AVv), Größe der Amyloid-Plaques (APS), klassisch (clas) und diffus (diff).

	controls		Alzheimer		p
	mean	sem	mean	sem	
Pallidum					
ND-all	58.20	2.79	64.29	5.58	.33
ND-small	19.40	5.78	19.05	5.35	.96
ND-large	38.80	4.66	45.24	4.35	.32
Vv	2.13	.23	1.63	.14	.07
Vv-small	.33	.10	.29	.08	.73
Vv-large	1.79	.28	1.34	.14	.18
NS-all	366.49	43.49	259.60	12.38	.02
NS-small	173.10	13.50	151.86	9.41	.21
NS-large	463.19	54.26	304.19	13.19	.009
APD-all	--	--	95.24	--	---
APD-class	--	--	79.36	--	---
APD-diff	--	--	15.87	--	---
AVv-all	--	--	8.51	--	---
AVv-clas	--	--	7.90	--	---
AVv-diff	--	--	.60	--	---
APS-all	--	--	893.32	297.79	--
APS-clas	--	--	995.93	342.38	--
APS-diff	--	--	380.26	--	--

Tabelle 7-5: Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen der Kontrollgruppe und PD-Gehirne im Nucleus caudatus. Numerische Dichte (ND), Volumenfraktion der Neuronen (NVv), Neuronengröße (NS), Gesamtheit aller Neuronen (all), kleine Neuronen (small), große Neuronen (large), Numerische Dichte der Amyloid-Plaques (APD), Volumenfraktion der Amyloid-Plaques (AVv), Größe der Amyloid-Plaques (APS), klassisch (clas) und diffus (diff).

	controls		Parkinson		p
	mean	sem	mean	sem	
Caudate					
ND-all	246.91	21.01	208.11	16.82	.17
ND-small	234.56	23.77	201.06	18.33	.28
ND-large	12.34	10.51	7.05	3.84	.65
Vv	2.71	.35	2.53	.21	.67
Vv-small	2.42	.32	2.33	.24	.82
Vv-large	.29	.26	.19	.09	.74
NS-all	106.92	3.62	120.45	4.21	.016
NS-small	100.33	2.73	117.66	3.84	.000
NS-large	235.89	14.33	228.10	53.35	.89
APD-all	148.15	32.18	95.24	---	---
APD-class	.00	.00	15.87	---	---
APD-diff	148.15	32.18	79.36	---	---
AVv-all	6.32	2.14	4.08	---	---
AVv-clas	.00	.00	.75	---	---
AVv-diff	6.32	2.14	3.33	---	---
APS-all	426.83	67.36	428.55	39.02	.98
APS-clas	344.05	70.46	470.80	---	---
APS-diff	454.42	86.71	420.10	46.66	.73

Tabelle 7-6: Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen der Kontrollgruppe und PD-Gehirne im Putamen. Numerische Dichte (ND), Volumenfraktion der Neuronen (NVv), Neuronengröße (NS), Gesamtheit aller Neuronen (all), kleine Neuronen (small), große Neuronen (large), Numerische Dichte der Amyloid-Plaques (APD), Volumenfraktion der Amyloid-Plaques (AVv), Größe der Amyloid-Plaques (APS), klassisch (clas) und diffus (diff).

	controls		Parkinson		p
	mean	sem	mean	sem	
Putamen					
ND-all	190.47	15.87	176.19	20.95	.59
ND-small	186.95	16.47	168.25	19.39	.47
ND-large	3.52	2.33	7.94	3.55	.31
Vv	2.14	.23	2.10	.27	.91
Vv-small	1.98	.23	1.82	.22	.62
Vv-large	.15	.11	.27	.13	.48
NS-all	111.50	5.31	120.36	7.93	.35
NS-small	111.50	5.31	104.21	3.45	.25
NS-large	--	--	326.34	--	---
APD-all	79.36	15.87	142.85	---	---
APD-class	.00	.00	31.74	---	---
APD-diff	79.36	15.87	111.11	---	---
AVv-all	4.98	2.34	10.55	.92	.22
AVv-clas	.00	.00	3.06	2.23	---
AVv-diff	4.98	2.34	7.48	1.31	.47
APS-all	571.22	123.72	830.69	143.82	.18
APS-clas	--	--	1285.65	565.22	--
APS-diff	571.22	123.72	725.70	120.98	.38

Tabelle 7-7: Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen der Kontrollgruppe und PD-Gehirne im Pallidum. Numerische Dichte (ND), Volumenfraktion der Neuronen (NVv), Neuronengröße (NS), Gesamtheit aller Neuronen (all), kleine Neuronen (small), große Neuronen (large), Numerische Dichte der Amyloid-Plaques (APD), Volumenfraktion der Amyloid-Plaques (AVv), Größe der Amyloid-Plaques (APS), klassisch (clas) und diffus (diff).

	controls		Parkinson		p
	mean	sem	mean	sem	
Pallidum					
ND-all	58.20	2.64	46.03	7.65	.16
ND-small	19.40	5.78	4.76	2.42	.04
ND-large	38.80	4.66	41.27	5.89	.75
Vv	2.13	.23	1.78	.35	.40
Vv-small	.33	.10	.07	.04	.04
Vv-large	1.79	.28	1.70	.34	.83
NS-all	366.49	43.49	350.06	27.61	.75
NS-small	173.10	13.50	150.62	9.78	.20
NS-large	463.19	54.26	378.54	27.54	.17
APD-all	----	----	79.36	----	---
APD-class	----	----	15.87	----	---
APD-diff	----	----	63.49	----	---
AVv-all	----	----	4.14	----	---
AVv-clas	----	----	.80	----	---
AVv-diff	----	----	3.33	----	---
APS-all	--	--	521.50	67.37	--
APS-clas	--	--	507.02	--	--
APS-diff	--	--	525.12	86.84	--

Tabelle 7-8: Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen der AD-Gehirne und PD-Gehirne im Nucleus caudatus. Numerische Dichte (ND), Volumenfraktion der Neuronen (NVv), Neuronengröße (NS), Gesamtheit aller Neuronen (all), kleine Neuronen (small), große Neuronen (large), Numerische Dichte der Amyloid-Plaques (APD), Volumenfraktion der Amyloid-Plaques (AVv), Größe der Amyloid-Plaques (APS), klassisch (clas) und diffus (diff).

	Alzheimer		Parkinson		p
	mean	sem	mean	sem	
Caudate					
ND-all	252.30	14.59	208.11	17.15	.06
ND-small	248.12	15.74	201.06	18.33	.07
ND-large	4.17	2.38	7.05	3.84	.53
Vv	2.45	.19	2.54	.21	.77
Vv-small	2.33	.19	2.33	.24	.99
Vv-large	.12	.07	.19	.09	.58
NS-all	100.81	2.39	120.45	4.21	.000
NS-small	97.28	1.86	117.66	3.83	.000
NS-large	295.04	34.44	228.10	53.35	.35
APD-all	188.21	17.44	95.24	--	---
APD-class	9.07	3.21	15.87	--	---
APD-diff	179.14	17.95	79.36	--	---
AVv-all	8.81	.75	4.08	--	---
AVv-clas	.53	.22	.75	--	---
AVv-diff	8.28	.75	3.33	--	---
APS-all	478.33	26.82	428.55	39.02	.31
APS-clas	421.99	95.07	470.80	--	--
APS-diff	487.39	27.21	420.10	46.66	.25

Tabelle 7-9: Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen der AD-Gehirne und PD-Gehirne im Putamen. Numerische Dichte (ND), Volumenfraktion der Neuronen (NVv), Neuronengröße (NS), Gesamtheit aller Neuronen (all), kleine Neuronen (small), große Neuronen (large), Numerische Dichte der Amyloid-Plaques (APD), Volumenfraktion der Amyloid-Plaques (AVv), Größe der Amyloid-Plaques (APS), klassisch (clas) und diffus (diff).

	Alzheimer		Parkinson		p
	mean	sem	mean	sem	
Putamen					
ND-all	214.28	16.63	176.19	20.95	.17
ND-small	210.32	17.15	168.25	19.39	.12
ND-large	3.97	1.95	7.94	3.55	.34
Vv	2.22	.18	2.10	.27	.73
Vv-small	2.04	.16	1.82	.22	.44
Vv-large	.17	.09	.28	.13	.52
NS-all	97.55	3.50	120.36	7.93	.009
NS-small	93.39	2.82	104.21	3.45	.016
NS-large	390.50	42.67	326.34	68.84	.45
APD-all	160.49	10.39	142.86	---	---
APD-class	12.34	5.78	31.75	---	---
APD-diff	148.15	11.53	111.11	---	---
AVv-all	7.79	.71	10.55	.92	.12
AVv-clas	.61	.36	3.06	2.23	.47
AVv-diff	7.19	.48	7.48	1.31	.86
APS-all	460.62	27.64	830.69	143.82	.02
APS-clas	491.50	94.71	1285.65	565.22	.29
APS-diff	458.19	28.99	725.70	120.98	.05

Tabelle 7-10: Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen der AD-Gehirne und PD-Gehirne im Pallidum. Numerische Dichte (ND), Volumenfraktion der Neuronen (NVv), Neuronengröße (NS), Gesamtheit aller Neuronen (all), kleine Neuronen (small), große Neuronen (large), Numerische Dichte der Amyloid-Plaques (APD), Volumenfraktion der Amyloid-Plaques (AVv), Größe der Amyloid-Plaques (APS), klassisch (clas) und diffus (diff).

	Alzheimer		Parkinson		p
	mean	sem	mean	sem	
Pallidum					
ND-all	64.28	5.58	46.03	7.65	.07
ND-small	19.05	5.35	4.76	2.42	.02
ND-large	45.24	4.35	41.27	5.89	.59
Vv	1.63	.14	1.78	.35	.70
Vv-small	.29	.08	.07	.04	.03
Vv-large	1.34	.14	1.70	.34	.34
NS-all	259.60	12.38	350.05	27.61	.005
NS-small	151.86	9.41	150.62	9.78	.93
NS-large	304.19	13.19	378.54	27.54	.02
APD-all	95.24	---	79.36	---	---
APD-class	79.36	---	15.87	---	---
APD-diff	15.87	---	63.49	---	---
AVv-all	8.51	---	4.14	---	---
AVv-clas	7.90	---	.80	---	---
AVv-diff	.60	---	3.33	---	---
APS-all	893.32	297.79	521.50	67.37	.27
APS-clas	995.93	342.38	507.02	--	--
APS-diff	380.26	--	525.12	86.84	--

Färbungen

Für die reliable Anwendung diagnostischer Kriterien, kommt besonders den Färbungen mit denen Nervenzellen, AP und NFT dargestellt werden können, eine besondere Bedeutung zu. An histologischen Färbungen kamen in der vorliegenden Arbeit die Luxol-Fast-Blue-, die klassische Nissl- sowie die modifizierte Ag NOR -Färbung zur Anwendung.

Nissl-Färbung

Zur Beurteilung des Zellbildes und der morphometrischen Untersuchung wurde die klassische Nissl-Färbung herangezogen.

Luxol-Fast-Blue-Färbung (LFB, Klüver Barrera)

Durch Anfärbung der Myelinscheiden mit der LFB-Färbung gelang die exakte Abgrenzung der Basalganglien.

Ag NOR-Färbung

Bereits mehrfach wurden die Färbetechniken für AP und NFT diskutiert (Duyckaerts, 1987, Yamato & Hirano, 1986). Nach Duyckaerts et al. (1987) liegt das Hauptkriterium für die Färbung der Wahl nicht ausschließlich in der höchsten Sensitivität für AP oder NFT, sondern in der höchsten Korrelation zwischen Grad der Demenz und Anzahl gefärbter NFT bzw. AP, basierend auf der von ihm vorgegebenen Hypothese der Korrelation von Klinik und Zahl nachweisbarer AP und NFT. Zu den Anforderungen an eine Färbung gehört nach unserer Auffassung jedoch nicht die Unterstützung einer vorgegebenen Hypothese und eines dadurch potentiellen subjektiven Ergebnisses, sondern primär das zuverlässige Aufzeigen aller morphologischen Veränderungen,

um aus den Ergebnissen des Vergleichs von Morphologie und Klinik dann eventuell vorhandene Korrelationen feststellen zu können.

Zur Darstellung und morphometrischen Untersuchung des Plaquesvorkommen wurde die modifizierte AgNOR-Methode verwendet. Diese Methode erbrachte bessere Ergebnisse als übliche Färbemethoden. Abe et al. (1994) konnte den Vorteil dieser effizienten Versilberungstechnik nachweisen. Den Wissenschaftlern gelang erstmals die simultane Darstellung der pathologischen Entitäten AP und NFT in einem einzigen Schnitt. Die preisgünstige und für AP und NFT hoch sensitive Färbemethode kann im Gegensatz zu den üblichen immunhistochemischen Färbungen sowohl an lange fixiertem Material als auch an autolytischem Material schnell (etwa 2,5 Stunden) und verlässlich durchgeführt werden. Zudem bedarf es keiner speziellen Geräte wie z.B. Fluoreszenzmikroskop (Abe et al., 1994).

Procedere

Nach Wässern unter fließendem Wasser, Dehydratation und anschließender Einbettung in Paraffin wurden Gewebeschnitte von 10 µm und 20 µm Dicke angefertigt.

Die Präparate wurden sowohl nach Nissl als auch nach Klüver-Barrera gefärbt und histologisch untersucht. Die 20µm dicken Schnitte wurden nach Nissl gefärbt, an denen das Zellbild dargestellt und die morphometrischen Untersuchungen durchgeführt werden konnten.

Die 10µm dicken Schnitte wurden zur exakten Abgrenzung der Basalganglien mit der Myelinscheidenfärbung nach LFB angefärbt und anschließend auf den Nisslschnitt und den modifizierten AgNOR-Schnitt auf einer Leuchtplatte übertragen.

8 DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Mehraein danke ich herzlich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit am Institut für Neuro-pathologie der Ludwigs-Maximilians-Universität München und für die großzügige Bereitstellung der Arbeitsmittel.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Priv-Doz. Dr. med. Dr. med. habil. Dr. med. univ. S. Weis für die Überlassung des Themas sowie für die exzellente Betreuung und Beratung. Besonders hervorheben möchte ich seine unermüdliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Er wirkte auf das vorliegende Ergebnis mit ebensoviel disziplinierender Kritik wie Geduld und aufmunterndem Vertrauen ein.

Für die Unterstützung bei der technischen Durchführung der Präparatherstellung danke ich besonders Frau A. Henn, Frau B. Germann und Frau G. Kwiatkowski.

Herzlich bedanken möchte ich mich vor allem bei meinem Freund, Jörg Martetschläger, welcher mich mit konstruktiven Anregungen, professioneller DV-technischer Unterstützung und kompetentem Gegenlesen der verschiedenen Entwurfsskizzen der Arbeit in dieser Zeit begleitet hat.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung des Studiums der Humanmedizin und für ihre Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

9 LEBENS LAUF

<i>Name</i>	Sylvia Barbara Voith
<i>Geburtsdatum</i>	30. September 1964
<i>Geburtsort</i>	Sollbach i.d. Opf.
<i>Ausbildung</i>	<p>1970 – 1979 Grund- und Hauptschule Nittenau</p> <p>1979 – 1982 Berufsfachschule mit Berufsaufbauschule für Wirtschaft, Regensburg Mittlere Reife</p> <p>1982 – 1984 Fachoberschule (Sozialwesen), Regensburg, Fachgebundene Hochschulreife</p>
<i>Studium</i>	<p>1986 – 1990 Studium der Sozialpädagogik, FH Regensburg</p> <p>1990 – 1992 Studium der Germanistik, Latein, Spanisch und Sport, Universität Regensburg</p> <p>1992 – 1994 Medizinische Fakultät der Friedrich- Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg</p> <p>1994 – 1999 Medizinische Fakultät der Ludwig- Maximilians-Universität München</p>
<i>Examina</i>	<p>1990 Diplom der Sozialpädagogik</p> <p>1994 Ärztliche Vorprüfung</p> <p>1996 I. Staatsexamen</p> <p>1998 II. Staatsexamen</p> <p>1999 III. Staatsexamen</p>
<i>Praktisches Jahr</i>	<p>I. Stroke Unit und Allgemeine Neurologie in der Neuro- logischen Abteilung, Lehrkrankenhaus der LMU München Harlaching,</p> <p>II. Allgemeinchirurgie, Chirurgische Notaufnahme und Chirurgische Ambulanz, Hospital Eugenio Espejo, Ecuador/Quito</p> <p>III. Endokrinologische Abteilung, Innere Medizin Lehr- krankenhaus der LMU München Neuperlach</p>
<i>Berufliche Ausbildung</i>	<p>4.1.2000 – 31.8.2000 Ärztin im Praktikum Zentrum für Akutgeriatrie und Frührehabilitation, Lehrkrankenhaus der LMU München Neuperlach</p> <p>1.11.2000 – 11.9.2001 Ärztin im Praktikum Gerontopsychiatrie I, Bezirkskrankenhaus Haar, Lehrkrankenhaus der LMU München</p> <p>Seit 12.9.2001 Assistenzärztin Im Rahmen der fachärztlichen Weiterbildung für Psychiatrie im Bezirkskrankenhaus Gabersee / Wasserburg</p>