



















## **EINLEITUNG**

---

transgenen Geschwister bestimmt werden, um zu klären, ob die Veränderungen der MAC - Werte des APP23 – Mausmodells allein durch das transgene Konstrukt bzw. durch die Überexpression des humanen APPs verursacht werden oder durch den Effekt der Schwedischen Doppelmutation.

## 2 SCHRIFTTUM

### 2.1 Physiologische Alterungsprozesse im Gehirn

Das Gehirn unterliegt im Verlauf des physiologischen Alterungsprozesses verschiedenen strukturellen und morphologischen Veränderungen. Während Gehirnvolumen und Gewicht ab dem 60. Lebensjahr abnehmen, wird das Ventrikelvolumen größer (ANDERTON, 2002). Studien zum neuronalen Zellverlust in den verschiedenen Abschnitten des Gehirns ergaben zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. Dies mag daran liegen, dass die Befunde aufgrund unterschiedlicher Messverfahren, variabler Abgrenzung der untersuchten Areale und Unterschiede in der Bewertung von morphologisch veränderten Zellen kaum gleichzusetzen sind (MEIER-RUGE et al., 2004). Übereinstimmend werden jedoch Hippocampus und frontaler Cortex als die mit am stärksten betroffenen Regionen genannt (ANDERTON, 2002; UYLINGS und DE BRABANDER, 2002). WEST (1993) konnte beispielsweise in den Subregionen des Hippocampus bei gesunden, nicht dementen Personen infolge des Alterungsprozesses einen Verlust an Nervenzellen von 52% im Subiculum und 31% im Gyrus dentatus nachweisen. Die Neuronenzahl in den übrigen Gebieten des Hippocampus war unverändert. Dadurch divergiert das Ergebnis deutlich von den Resultaten aus Untersuchungen bei Alzheimerpatienten, bei denen vor allem die CA1-Region betroffen ist. Die Zahl der Dendriten scheint bei alten, gesunden Menschen in manchen Hirnregionen wie z.B. dem Neocortex abzunehmen. Einige Untersuchungen wiesen jedoch eine vermutlich kompensatorische Zunahme der dendritischen Kontakte durch die verbliebenen Neurone in den besonders vom Zellverlust betroffenen Regionen, wie z.B. im Hippocampus, nach (UYLINGS und DE BRABANDER, 2002). Die Synapsendichte nimmt, regional und quantitativ variierend, tendenziell ab (UYLINGS und DE BRABANDER, 2002; MEIER-RUGE et al., 2004). Eine deutliche Reduktion und eine strukturelle Veränderung wie z.B. die kompensatorische Verbreiterung der synaptischen Kontaktzone tritt jedoch in erster Linie bei gleichzeitig dementen Personen auf und korreliert dabei mit dem Schweregrad der Demenz (ANDERTON, 2002; UYLINGS und DE BRABANDER, 2002; MEIER-RUGE et al., 2004).

Neurofibrillen aus  $\tau$ -Protein kommen auch beim gesunden alten Menschen im Cortex, dem Hippocampus und in der Amygdala vor, ebenso wie neuritische Plaques und Amyloidablagerungen in den Blutgefäßen. Diese für Morbus Alzheimer charakteristischen Befunde führen jedoch nicht zu den bekannten klinischen Symptomen, da sie auf bestimmte Regionen

beschränkt sind oder ihr Umfang gering ist. Es gibt auch ältere Menschen, die quantitativ mehr Amyloidplaques als Alzheimerpatienten besitzen, aber keine Demenzsymptome zeigen. Diese Plaques sind aber im Gegensatz zu den senilen (neuritischen) Plaques der Alzheimerpatienten diffus, ihnen fehlen die dystrophen Neuriten und die degenerierten Neurone (ANDERTON, 2002).

Kleinere Infarkte, granulovakuläre (hydropische) Degeneration und das Auftreten von Hirnkokörperchen in den Pyramidenzellen des Hippocampus werden für das alternde Gehirn ebenfalls beschrieben und können regelmäßig festgestellt werden (ANDERTON, 2002). Alter allein bewirkt keine Abnahme der cerebralen Durchblutung (MEIER-RUGE et al., 2004).

Der Sauerstoff- und Glucosebedarf des Gehirns bleibt erhalten, der Glucosestoffwechsel und damit die Energiegewinnung ist vermindert, aber offenbar noch kompensierbar, da daraus ohne weitere Begleiterkrankungen keine funktionellen Defizite resultieren. Zusammengefasst kann das Gehirn im Alter als ein System betrachtet werden, in welchem die Anpassungsfähigkeit an außergewöhnliche funktionelle und metabolische Belastungen deutlich herabgesetzt ist (MEIER-RUGE et al., 1994).

Bei Tieren treten im Alter grundsätzlich ähnliche Veränderungen auf. Beispielsweise können mit speziesspezifischen Unterschieden ebenfalls Nervenzellverluste oder eine Reduktion der Nervenzellkontakte beobachtet werden (JUCKER et al., 1994b; ERHARDT und HENKE, 2004). Senile (neuritische) Plaques sind bei Bären, Hunden und Primaten beschrieben (SELKOE et al., 1987). Ablagerungen im Gehirn alter Hunde zeigen jedoch meist diffusen Charakter mit noch intakten Neuronen im Kern (CUMMINGS et al., 1996). Im Alter kann es zu milden, kognitiven Defiziten kommen (LANDSBERG, 2005). Bei den meisten Spezies scheinen Neurofibrillen aus  $\tau$ -Protein nicht oder nur im geringen Umfang vor zu kommen (SELKOE et al., 1987). Amyloid von alten Mäusen und Ratten enthält überwiegend Proteine ohne  $\beta$ -Struktur und bildet keine senilen Plaques (JUCKER et al., 1994b). Bei verschiedenen Stämmen von Labormäusen konnten Granula mit fibrillären Ablagerungen nachgewiesen werden, die meist astrozytenassoziiert sind und im Alter von 6 Monaten erstmals auftreten, ihre funktionelle Bedeutung ist jedoch noch unklar (JUCKER et al., 1994a; JUCKER et al., 1994b).

## 2.2 Alzheimer Krankheit

### 2.2.1 Epidemiologie

Allein in Deutschland wird die Zahl der Demenzkranken auf eine Million geschätzt, die Prävalenz steigt zwischen dem 65. und 90. Lebensjahr exponentiell mit einer Verdoppelung alle 5 Jahre (BICKEL, 2000). Der Anteil der Alzheimerkranken wird dabei je nach zugrundeliegenden Untersuchungsmethoden zwischen 55% (KNECHT und BERGER, 2004) und bis zu 72% angegeben (BICKEL, 2000). Die Inzidenz und die Prävalenz dieser neurodegenerativen Erkrankung sind ebenfalls deutlich altersassoziiert. Die Prävalenz für die Alzheimer Krankheit (AK) bei den über 65-Jährigen liegt zwischen 4 und 6%, die Inzidenz (Zahl der Neuerkrankungen innerhalb eines Jahres) im Mittel bei 1%, in absoluten Zahlen bedeutet das etwa 120000 neue Alzheimerpatienten in Deutschland pro Jahr. Die Hälfte dieser Patienten ist älter als 80 Jahre (BICKEL, 2000). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung ist deshalb mit einer deutlichen Zunahme der Patientenzahlen in den kommenden Jahren zu rechnen, allein für die USA wird nach Hochrechnungen ein Anstieg der Betroffenen von ca. 4,5 Millionen im Jahr 2000 auf 5,7 Millionen für 2010 erwartet (HEBERT et al., 2003). Die Betreuungskosten für einen dementen Patienten werden je nach Betreuungsaufwand auf 20000 bis 60000 Euro pro Jahr geschätzt (KNECHT und BERGER, 2004).

### 2.2.2 Einteilung

Die AK kann zum einen nur nach dem Manifestationsalter untergliedert werden: in eine Frühform (*early-onset*), bei der die Symptome vor dem 60. Lebensjahr auftreten und in eine Spätform (*late-onset*) mit einem Erkrankungszeitpunkt nach dem 60. Lebensjahr (WINKLER und JUCKER, 2001; FERNANDEZ et al., 2003).

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit besteht darin, die familiäre und die sporadische Form zu unterscheiden. Zur ersten Gruppe gehören die genetisch bedingten Fälle mit frühem Manifestationsalter (*early-onset*), bei der die Erkrankung familiär gehäuft auftritt. Allerdings gibt es auch Fälle mit einer familiären Häufung ohne belegbaren genetischen Hintergrund und unterschiedlichen Erkrankungsalter (BERTRAM und TANZI, 2004). Bei den meisten Patienten tritt die AK jedoch erst im höheren Alter (*late-onset*) und sporadisch auf (BICKEL, 2000; WINKLER und JUCKER, 2001; SADOWSKI et al., 2004).

### 2.2.3 Genetik der erblichen Form

5 bis 10% aller Fälle zeigen ein frühes Manifestationsalter, bei einigen davon besteht ein genetischer Hintergrund (FERNANDEZ et al., 2003). Bisher konnten in drei verschiedenen Genen Mutationen nachgewiesen werden: im Gen für das Amyloidvorläuferprotein (APP) auf Chromosom 21, im Presenelin 1 auf Chromosom 14 und im Presenelin 2 auf Chromosom 1. Sie führen alle zu einer verstärkten Produktion von A $\beta$ -Peptiden aus dem APP.

Mutationen im APP - Gen steigern durch das erhöhte oder verbesserte Substratangebot für Spaltungsenzyme die Bildung verschiedener A $\beta$ -Varianten (HARDY, 1997; BERTRAM und TANZI, 2004). Die bisher bekannten Veränderungen in den Presenelinen 1 und 2 bewirken eine erhöhte Produktion von A $\beta$ 42 (WOLFE, 2002). Der Erbgang dieser Mutationen ist autosomal dominant mit hoher Penetranz (HIGGINS und JACOBSEN, 2003).

Während Veränderungen im APP - Gen sehr selten sind und nur einige Familien weltweit betreffen (ausgenommen die Chromosomenaberration beim Downsyndrom, die sich auch auf die Bildung von A $\beta$  auswirkt), sind Mutationen der Presenelinge 1 und 2 unter den genetisch bedingten Fällen häufig, sie haben einen Anteil von > 90% (FERNANDEZ et al., 2003).

Spaltprodukte von Notch besitzen für den kontrollierten Zelluntergang bei der embryonalen Neurogenese eine wichtige Aufgabe als Signalmoleküle (DONOVIEL et al., 1999). Presenelin 1 und 2 sind physiologisch an der Spaltung von Notch und damit an der Entwicklung des Nervensystems beteiligt (SELKOE, 2001; WOLFE, 2002). Eine Deletion beider Gene ebenso wie des Presenelin 1 allein erwies sich in Studien an Knock-out - Mäusen als Letalfaktor (WONG et al., 1997; DONOVIEL et al., 1999). Die Spaltprodukte der Preseneline 1 und 2 scheinen auch eine regulative Funktion bei der Zellapoptose zu besitzen (POPESCU und ANKARCORONA, 2004). Besonders wichtig für die AK ist ihre Rolle bei der Spaltung des APP, eine Wirkung, die in Kapitel 2.2.7.1 näher beschrieben wird.

Zu beachten ist, dass es auch Frühformen der AK gibt, bei denen keine der beschriebenen Mutationen vorliegt (BERTRAM und TANZI, 2004).

**Table 1**     *Genetische Mutationen bei Alzheimer Patienten (Auswahl)*

<b>Mutation</b>	<b>Chromosom</b>	<b>Effekt</b>	<b>Resultat</b>
Presenelin 1	14	APP-Spaltung, $\gamma$ -Sekretase	A $\beta$ 42 $\uparrow$
Presenelin 2	1	APP-Spaltung, $\gamma$ -Sekretase	A $\beta$ 42 $\uparrow$
APP 670/671 (Schwedische Doppelmutation)	21	verbessertes Substrat für die $\beta$ -Sekretase	A $\beta$ 40 <b>und</b> A $\beta$ 42 $\uparrow$
APP 717 (London)	21	veränderte Schnittstelle der $\gamma$ -Sekretase	A $\beta$ 42 $\uparrow$
APP 716 (Florida)	21	verändert Schnittstell der $\gamma$ -Sekretase	A $\beta$ 42 $\uparrow$
Down-Syndrom (Trisomie)	21	Anstieg der APP- Produktion	A $\beta$ 40 <b>und</b> A $\beta$ 42 $\uparrow$

Quellen: SELKOE, 2001, HARDY, 1997

#### **2.2.4 Risikofaktoren**

Ein genetischer Risikofaktor für die AK ist das  $\epsilon 4$  –Allel für das Apolipoprotein E (APOE) auf Chromosom 19 (CORDER et al., 1993). Heterozygote Träger diese Allels können ein zwei bis fünffach erhöhtes Risiko für die AK haben, das Vorliegen beider  $\epsilon 4$ -Allele kann das Erkrankungsrisiko sogar um mehr als das Fünffache erhöhen (SELKOE, 2001; KAR et al., 2004). Eine Studie von CORDER et al. (1993) über 42 Familien zeigte für die sporadische Form auch einen Zusammenhang mit dem Erkrankungsalter.  $\epsilon 4$ -Allelträger hatten ein deutlich niedrigeres Erstmanifestationsalter als Nichtallelträger. Die  $\epsilon 2$ -Variante des Allels soll hingegen protektiv wirken (CORDER et al., 1994), was mit der Aufgabe des APOE im Lipidstoff-

wechsel zusammenhängen könnte, die bei den  $\epsilon 2$  - Trägern möglicherweise effektiver ist (LEE et al., 2004a; SPIRES und HYMAN, 2005). Außerdem ist das APOE auch an der Plaquebildung und dem Transport von A $\beta$  beteiligt (SPIRES und HYMAN, 2005). Das  $\epsilon 4$ -Allel erhöht auch das Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen und Hypercholesterinämie (KAR et al., 2004; SADOWSKI et al., 2004). Die Erforschung anderer Kandidatengene erbrachte trotz zahlreicher Studien bisher keine weiteren, vergleichbar signifikanten Zusammenhänge von Erbgut und AK, sondern nur einige tendenzielle Hinweise, die noch ohne klinische Bedeutung sind (BERTRAM und TANZI, 2004).

90 bis 95% der Patienten erkranken an der Spätform oder sporadischen AK. Das größte Risiko dafür ist das Alter (SELKOE, 2001; KAWAS, 2003). Dabei scheint die individuelle genetische Ausstattung eine besondere Rolle zu spielen, vor allem im Hinblick auf die Kompensationsfähigkeit bei Belastungen wie z.B. durch oxidativen Stress, der durch freie Sauerstoffradikale verursacht wird (STAEHELIN, 2004). Weitere Einflussgrößen, die immer wieder genannt werden, sind Schädel - Hirn - Trauma mit Bewusstseinsverlust, Schilddrüsenerkrankungen, Schlaganfall, Depression, arterieller Hypertonus, Diabetes, Rauchen, weibliches Geschlecht oder geringer Bildungsstand (FERNANDEZ et al., 2003; KNECHT, 2004). Diese Faktoren scheinen alle das Risiko für die Entwicklung einer Alzheimerdemenz zu erhöhen, sie müssen jedoch vorsichtig interpretiert werden und sind nicht spezifisch (ZLOKOVIC, 2002; KNECHT, 2004). So konnten COOPER und MUNGAS (1993) bei einer Überprüfung von Daten aus der Klinik keinen signifikanten Unterschied von Rauchen, Diabetes oder Schädel -Hirn - Trauma als Vorbericht für die AK im Vergleich zu Vaskulärer Demenz nachweisen. Die Statistiken zeigen auch, dass mehr Frauen als Männer erkranken (BICKEL, 2000). Ursache ist vermutlich die höhere Lebenserwartung der Frauen, wodurch sie in der Altersgruppe mit dem höchsten Erkrankungsrisiko zahlreicher sind (BICKEL, 2000; HEBERT et al., 2001). HEBERT et al. (2001) konnten in einer Analyse von Patientendaten keine geschlechtsspezifisch erhöhte Prävalenz feststellen. Untersuchungen an Frauen, die nach der Menopause mit Östrogenen behandelt wurden, ergeben kein einheitliches Bild, einige Forscher konnten einen positiven Effekt nachweisen, andere Untersucher fanden keinen signifikanten Unterschied zu unbehandelten Vergleichsgruppen (YAFFE et al., 1998).

Zusammengefasst ist das Risiko für die Spätform der AK eine Kombination aus individuellen Faktoren und genetischen Einflussgrößen, die Wechselwirkungen sind dabei noch unzureichend verstanden (KAR et al., 2004).

### 2.2.5 Diagnose und Klinik

Die Kriterien für die Diagnose einer Demenz sind in der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD – 10) und in der 4. Auflage des *American Psychiatric Association Diagnostic and Statistic Manual* (DSM – IV) festgelegt. Laut beider Definitionen ist es erforderlich, dass nicht nur allgemeine Gedächtnisdefizite auftreten, sondern auch die Kognition im engeren Sinne beeinträchtigt ist (wie z.B. die Abstraktionsfähigkeit). Die Symptomatik muss progressiv verlaufen und die alltägliche und berufliche Kompetenz beeinträchtigen (KAWAS, 2003; KNECHT und BERGER, 2004).

Der klinische Verlauf der AK wird üblicherweise in drei Stadien eingeteilt: Zuerst stehen leichte Probleme des Kurzzeitgedächtnisses im Vordergrund, im weiteren Verlauf sind die sprachlichen Fertigkeiten und die räumliche und zeitliche Orientierung eingeschränkt. Die Patienten sind zunächst in ungewohnten Situationen und zunehmend auch im Alltag auf Hilfe angewiesen. Unruhe, Aggressivität und Wahnvorstellungen können auftreten. Im Endstadium ist die Sprache nur noch rudimentär vorhanden, geistige und körperliche Funktionen sind schwer beeinträchtigt, die Kranken sind pflegebedürftig und sterben meist an Begleitinfektionen. Vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Tod vergehen etwa 5 bis 10 Jahre (FERNANDEZ et al., 2003).

Die AK kommt nicht immer singular vor, es gibt Mischformen z.B. mit Vaskulärer Demenz (SADOWSKI et al., 2004) oder eine Variante mit Lewy –Körperchen (LANG und BERGMANN, 2002), die Symptome variieren dabei je nach Begleiterkrankung.

Die Diagnose muss primär anhand klinischer Kriterien gestellt werden, da z.B. Liquormarker allein noch keine ausreichende Sicherheit zu bieten scheinen (CLARK et al., 2003; SUNDERLAND et al., 2003). Die definitive Diagnose ist erst *post mortem* sicher zu bestätigen. Ein gebräuchlicher klinischer Test ist der Mini-Mental Status Test (MMST) (FOLSTEIN et al., 1975; FERNANDEZ et al., 2003). Andere Grunderkrankungen, die zu Demenzsymptomen führen können und andere Formen von Demenz sollten durch Ausschlussdiagnostik abgegrenzt werden. Als wichtiges Hilfsmittel dazu und für die Beurteilung von Schweregrad und Verlauf dienen bildgebende Verfahren wie (funktionelle) Magnetresonanztomographie ((f)MRT), Positronen – Emissions - Tomographie (PET) und *Single Photon Emission Compuertomography* (SPECT). SCHRÖDER et al. (2003) konnten z.B. durch volumetrische Untersuchungen von Hippocampus und Amygdala mit einer Spezifität von 85% und einer Sensitivität von 86,7% Alzheimerpatienten mit leichten Demenzsymptomen von gesunden Proban-



den unterscheiden. Die Messung des cerebralen Glucoseumsatzes oder des cerebralen Blutflusses liefert wichtige, ergänzende Resultate für Klinik und Forschung. Insgesamt sind die Ergebnisse von bildgebenden Verfahren derzeit aber noch kein Ersatz für die klinische Diagnose, sondern als sinnvolle Ergänzung zu anderen Befunden zu betrachten (ASENBAUM, 2003; ESSIG und SCHOENBERG, 2003).

### 2.2.6 Therapiemöglichkeiten

Für die AK existiert keine kausale Therapie (FERNANDEZ et al., 2003). Der Grund dafür ist die sehr komplexe Pathologie, denn obwohl durch die Forschung der letzten Jahre viele Details und deren Wechselwirkungen bekannt sind, kennt man die auslösende(n) Ursache(n) der sporadischen AK bisher nicht (KING, 2005).

Die symptomatische Therapie mit Nootropika (Antidementiva) bewirkt vor allem eine Unterstützung noch vorhandener Funktionen und verlangsamt die Progredienz. In mehreren, teilweise placebokontrollierten Studien verbesserte die Gabe von *Gingko biloba*, einer pflanzlichen Substanz, die als Radikalfänger wirkt, die kognitiven Defizite bei Alzheimerpatienten (OKEN et al., 1998). Die Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern zeigte in Placebostudien bei leichter bis mittelschwerer Alzheimerdemenz eine signifikante Wirksamkeit und ist trotz Nebenwirkungen als Therapie etabliert (LANCTOT et al., 2003). Dabei verbessert sich auch der Glucosestoffwechsel und der cerebrale Blutfluss (NORDBERG, 1999). In einer Doppelblindstudie von REISBERG et al. (2003) an Kranken mit fortgeschrittenen Stadien von Alzheimer reduzierte die Gabe eines nicht-kompetitiven NMDA-Rezeptorantagonisten (Memantine®) die kognitiven und verhaltensbezogenen Symptome gegenüber der Placebogruppe signifikant. Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) wirken bei der Bekämpfung inflammatorischer Prozesse im Gehirn von Alzheimerpatienten nur unzureichend (AISEN, 2002). Verschiedenste Medikamente, die das GABA-System beeinflussen, scheinen besonders bei Patienten mit zusätzlich depressiver Symptomatik hilfreich zu sein (LANCTOT et al., 2004). Die Anwendung von A $\beta$ -Antikörpern, ein direkter Eingriff in die Pathologiekaskade, erwies sich im Mausmodell als sehr wirksam, in der klinischen Erprobungsphase wurde dieser Versuch wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Dieser Ansatz wird in veränderter Form weiter verfolgt (KARKOS, 2004; JENSEN et al., 2005).

Es existieren zahlreiche, weitere Behandlungsideen, in deren Mittelpunkt ebenfalls einzelne pathologische Veränderungen stehen. Beispielsweise wird eine Steigerung der  $\alpha$ -Sekretaseaktivität oder die Hemmung der  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Sekretase in der Literatur als Therapieoption für

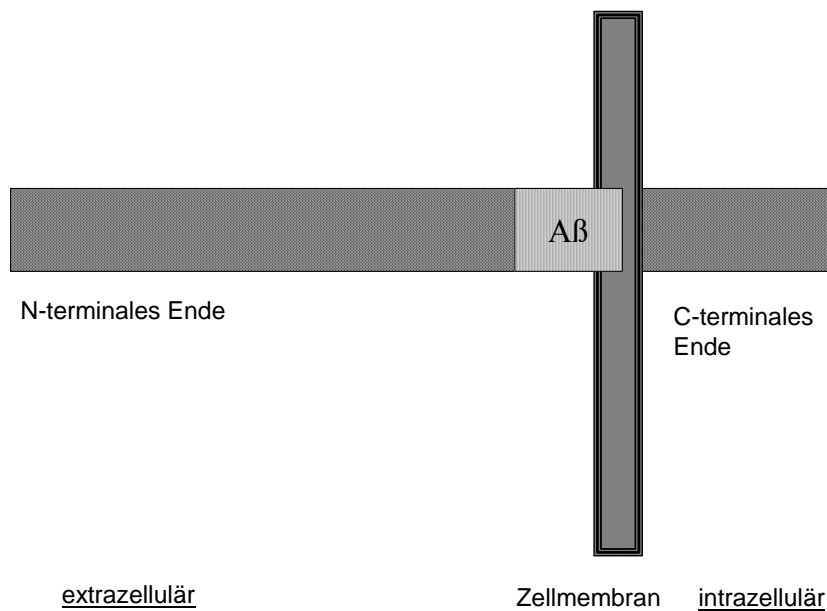
Alzheimerpatienten diskutiert. Da diese Enzyme und ihre Produkte aber über zahlreiche, teilweise noch unbekannte Funktionen verfügen, wird diese Methode insgesamt sehr kritisch betrachtet (DEWACHTER et al., 2002; WOLFE, 2002; KERR und SMALL, 2005).

### **2.2.7 Pathophysiologie**

Extrazelluläre Amyloidablagerungen (Plaques), die A $\beta$ -Protein enthalten, intrazelluläre Neurofibrillenbündel mit hyperphosphoryliertem  $\tau$ -Protein und eine Reduktion der Neuronenzahl in bestimmten Gehirnregionen sind für die Alzheimerkrankheit kennzeichnend und für die definitive Diagnose Voraussetzung (KAR et al., 2004). Außerdem sind nahezu alle wichtigen Neurotransmittersysteme des Zentralnervensystems beeinträchtigt, ein Teil der Synapsen ist entweder geschädigt oder geht verloren (SELKOE, 2002). Die pathomorphologischen Veränderungen und die klinischen Symptome sind bei der genetisch bedingten und der sporadischen Form der AK nahezu identisch und von geblindeten Untersuchern kaum zu unterscheiden (SELKOE, 2001), deshalb gilt die Beschreibung der Pathophysiologie in diesem Kapitel für beide Formen der AK.

#### **2.2.7.1 Amyloidvorläuferprotein**

A $\beta$ -Peptide, der Hauptbestandteil der senilen (neuritischen) Plaques, entstehen aus dem Amyloidvorläuferprotein. Dieses Glykoprotein ist membranständig und besitzt einen kurzen, zytoplasmatischen Teil (COOH-Ende), einen intramembranären Anteil, der einen kleinen Teil der A $\beta$ -Sequenz enthält und einen längeren, extrazellulär gelegenen Abschnitt mit der restlichen A $\beta$ -Sequenz sowie verschiedenen Bindungsstellen (NH<sub>2</sub>-Ende) (MATTSON, 1997; SELKOE, 2001).



**Abbildung 1:** Das Amyloidvorläuferprotein (APP) (schematisch)

Es wird bei allen Säugetieren und beim Menschen von allen Körperzellen exprimiert, im Gehirn bilden es vor allem die Nervenzellen, aber auch Astrozyten, Mikroglia, Endothel- und Muskelzellen (SELKOE, 2001; KERR und SMALL, 2005). Durch alternatives Spleißen und posttranslationale Modifikationen entsteht eine Gruppe von Polypeptiden, die eine Halbwertszeit von 45 bis 60 min und eine Masse zwischen 110 und 140 kDa besitzen. Die drei häufigsten Isoformen des APP besitzen eine Länge von 695, 751, oder 770 Aminosäuren (AS) (SELKOE, 2001). Im Nervensystem exprimieren die Neurone vor allem die 695-Isoform, die beiden anderen Varianten entstehen in allen Zelltypen (KAR et al., 2004). Bei der AK scheint jedoch die 751-Isoform im ZNS überproportional anzusteigen (QUON et al., 1991).

Verschiedene Sekretasen bzw. Enzymkomplexe, die mit  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  bezeichnet werden, bilden aus dem APP Fragmente von unterschiedlicher Länge. Die  $\alpha$ - Sekretase spaltet zwischen der AS 687 und 688 in der A $\beta$ -Domäne, weshalb die Entstehung von A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42 nicht mehr möglich ist. Es wird lösliches APP $\alpha$  und ein Fragment mit dem C-terminalen Ende von 83 AS Länge (C83) gebildet. Wenn zuerst die  $\beta$ - Sekretase an den AS 671/672 angreift, sind die Spaltprodukte lösliches APP $\beta$  und ein 99 AS umfassendes Fragment mit dem COOH-Ende (C99). Sowohl C83 als auch C99 sind für das Enzym  $\gamma$ - Sekretase Substrat, aus C83 entstehen

die p3 genannte Spaltprodukte, aus C99 die A $\beta$ -Peptide, in erster Linie A $\beta$ 42 bzw. A $\beta$ 40 (HARDY, 1997; CITRON, 2002).

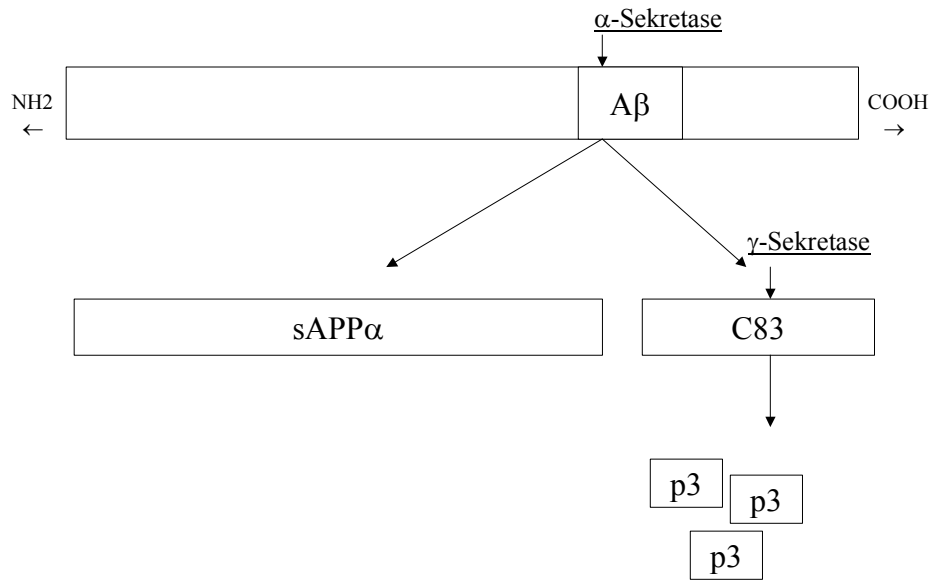


Abbildung 2: APP-Spaltung durch die  $\alpha$ -Sekretase, (modifiziert nach SELKOE, 2001)

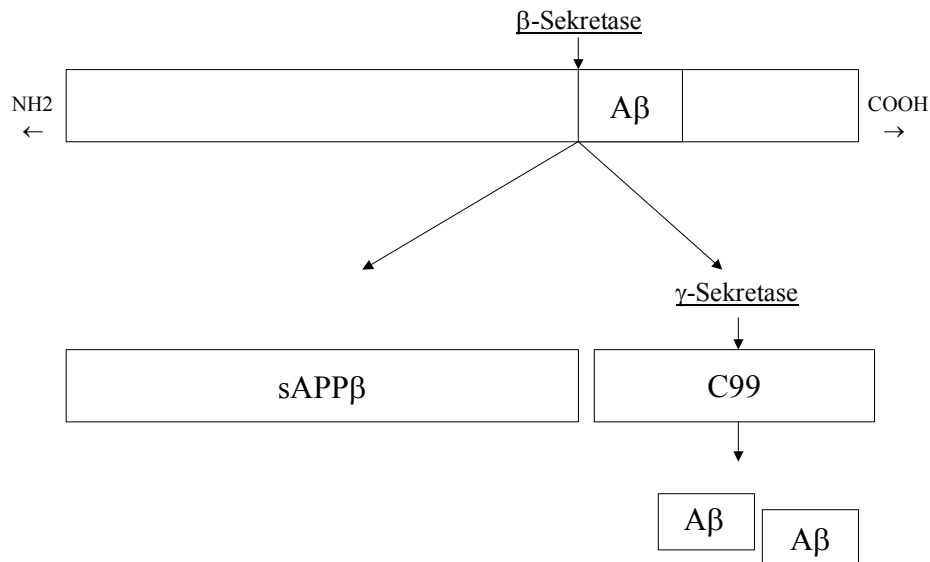


Abbildung 3: APP-Spaltung durch die  $\beta$ -Sekretase, (modifiziert nach SELKOE, 2001)

Die  $\alpha$ - Sekretase konnte noch nicht eindeutig identifiziert werden (HARDY, 1997; KERR und SMALL, 2005), vermutlich gibt es mehrere Proteasen, die an dieser Stelle spalten (KERR und SMALL, 2005). Eine davon ist die ADAM 10, in Studien an transgenen Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression dieses Enzyms zu einer signifikanten Verringerung der A $\beta$ - Plaques führt (POSTINA et al., 2004).

Die  $\beta$ - Sekretasen gehören zur Gruppe der Aspartatproteasen, es sind bisher zwei Enzyme bekannt, BACE 1 und 2. Für die Bildung von C99 und damit auch von A $\beta$ 40/42 scheint vor allem BACE 1 verantwortlich zu sein. Eine vermehrte Bildung oder das Fehlen dieses Enzyms korreliert im In- Vitro - Modell mit der Menge von A $\beta$ 40/42, zudem wird es in den Nervenzellen des Gehirns vergleichsweise stärker als in anderen Körperzellen exprimiert (VASSAR et al., 1999; CITRON, 2002). Das APP- Protein mit der Schwedischen Doppelmutation besitzt eine veränderte Aminosäuresequenz, Lysin ist durch Asparagin und Methionin durch Leucin an den Positionen 670 bzw. 671 ersetzt. Dadurch wird es für die  $\beta$ -Sekretase zu einem besseren Substrat als die Wildtypform, mit der Konsequenz, dass bei Vorliegen dieser Mutation vermehrt A $\beta$ 40/42 entsteht. Der Austausch von Lysin durch Asparagin scheint für diesen Effekt essentiell zu sein (CITRON et al., 1992; VASSAR et al., 1999).

Der letzte Schritt in der Bildung von A $\beta$ 40/42 wird durch die  $\gamma$ - Sekretase durchgeführt. Sie besteht aus einem Komplex von Enzymen (Presenelin 1 und 2, Nicastrin, APH1) und einigen weiteren Cofaktoren (POPESCU und ANKARCRONA, 2004; KERR und SMALL, 2005). Die Preseneline 1 und 2 scheinen dabei eine modulierende Funktion auszuüben. DEWACHER et al. (2002) konnten im Mausmodell durch die postnatale Unterdrückung der Funktion von Presenelin 1 in Neuronen eine signifikante Reduktion von A $\beta$  erreichen. Der Angriffspunkt dieser Sekretase ist variabel, es entstehen unterschiedlich lange Fragmente, vor allem aber A $\beta$  mit 40 bzw. 42 AS. Die Menge an A $\beta$ -Peptiden wird also auch von der Regulation dieses Enzyms beeinflusst (WOLFE, 2002; KERR und SMALL, 2005). Die meisten Mutationen des APP - Gens sind im Bereich dieser Spaltungsstelle lokalisiert (BERTRAM und TANZI, 2004).

Für die Spaltung des APP sind unterschiedliche Lokalisationen nachgewiesen. Sie findet zum einen direkt in der Zellmembran statt, hier in erster Linie auf dem nicht amyloidogenen Weg, bei dem zuerst die  $\alpha$ - Sekretase aktiv wird. Ein kleiner Teil wird möglicherweise bereits aufgespalten, bevor es die Zelloberfläche erreicht und zwar im Endoplasmatischen Retikulum oder im Golgiapparat. So konnte beispielsweise die  $\gamma$ - Sekretase in verschiedenen Kom-

partimenten wie im Golgiapparat (SIMAN und VELJI, 2003) und direkt an der Zellmembran (CHYUNG et al., 2005) nachgewiesen werden. Der größte Anteil des A $\beta$ 40/42 scheint aber erst nach Wiederaufnahme des APP intrazellulär gebildet und anschließend zumindest teilweise sezerniert zu werden (SELKOE, 2001; KAMENETZ et al., 2003). Einige Untersuchungen sprechen dafür, dass auch bei der AK A $\beta$  primär intrazellulär ansteigt, um anschließend teilweise sezerniert zu werden: GOURAS et al. (2000) konnten an Gehirnschnitten von Patienten mit AK und im In- Vitro - Experiment an Mäusezellen zeigen, dass A $\beta$ 42 sehr früh im Krankheitsgeschehen innerhalb der Zelle ansteigt und zwar besonders in den Nervenzellen entlang der entorhinal-hippocampalen Bahnen (Tractus perforans), eine Region, die bei der AK initial betroffen ist. Dieser Wert für den intrazellulären Spiegel war bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien wieder geringer. Einer Untersuchung von WALSH et al. (2002) scheinen auch die Oligomere des A $\beta$  intrazellulär entstehen zu können, um unmittelbar im Anschluss sezerniert zu werden. Die Ergebnisse aus Liquoruntersuchungen weisen darauf hin, dass zwar die absolute Menge beider Peptide bei Alzheimerpatienten stark erhöht ist, die extrazellulär im Liquor nachweisbare, lösliche Fraktion jedoch in den meisten Fällen geringer ist als bei Gesunden, was auf die zunehmende Plaquetbildung zurückzuführen sein könnte (WANG et al., 1999; SUNDERLAND et al., 2003). Für das A $\beta$  ist auch ein Transport über die Blut-Hirn-Schranke nachgewiesen, der in beiden Richtungen möglich zu sein scheint, jedoch in erster Linie der Elimination von A $\beta$  aus dem Gehirn dienen soll. Als ein mögliches Transportprotein wird das *low density lipoprotein receptor-related protein 1* (LRP-1) angenommen, das Rezeptorprotein für APOE (BISHOP und ROBINSON, 2004; SPIRES und HYMAN, 2005). Vermutlich gibt es mehrere Poole von löslichem und unlöslichem A $\beta$ , die im Austausch stehen und sowohl intra- als auch extrazellulär existieren, nachdem A $\beta$  vorwiegend innerhalb der Zelle gebildet wurde (KARKOS, 2004).

Beide beschriebenen Spaltungswege (s. Abb. 2 und 3) und damit auch die Bildung von A $\beta$  sind physiologisch. A $\beta$ 40 bzw. A $\beta$ 42 entstehen dabei nur in geringen Mengen im Verhältnis von 9:1 (WOLFE, 2002; KARKOS, 2004). Die A $\beta$ -Spiegel im Liquor sind generell höher als im Blut. Während sie bei Gesunden im Liquor etwa 2 bis 8 ng/ml betragen, liegen die Blutwerte im Bereich unter 500 pg/ml (SELKOE, 2001; BISHOP und ROBINSON, 2004). Beide Pfade sind nicht unbedingt voneinander abhängig, ein nachgewiesener Anstieg der Endprodukte eines Weges führt nicht in jedem Fall zu einer Abnahme der Fragmente des alternativen Vorgangs. Außerdem entstehen A $\beta$ -Peptide verschiedenster Länge, je nach Länge der Isoform und Angriffspunkt der Sekretasen (MILLS und REINER, 1999).

Wichtig für die AK sind in erster Linie A $\beta$ 40 und 42. Diese löslichen Spaltprodukte aggregieren ab einer gewissen Konzentration und unter bestimmten Bedingungen und bilden so die Grundlage der für die AK charakteristischen Amyloidplaques. A $\beta$ 42 neigt dabei stärker zur Oligomerisation als A $\beta$ 40 (KARKOS, 2004). Diese Plaques finden sich extrazellulär vor allem in der Amygdala und der CA1 - Region des Hippocampus sowie in den Assoziationsfeldern des Neocortex und im entorhinalen Cortex, zwei Gebiete, die zum Hippocampus projizieren (ARRIAGADA et al., 1992; KAR et al., 2004). In cerebralen Blutgefäßen lagert sich A $\beta$  in Form von Amyloidfibrillen an (SELKOE, 2001). Verschiedenen Untersuchungen der löslichen Fraktion im zeitlichen Verlauf der AK weisen darauf hin, dass sich A $\beta$ 40 erst sekundär an die Plaques im Gehirnparenchym anlagert (WANG et al., 1999; NASLUND et al., 2000), aber den Hauptanteil der Ablagerungen in den Gefäßwänden stellt (LUE et al., 1999; SELKOE, 2001). Der Kern dieser Plaques besteht vorwiegend aus A $\beta$ 40/42. Dystrophe Neuriten liegen dabei um oder in einem zentralen Amyloidkern. Dazu kommen weitere Proteine beispielsweise aus der Komplementkaskade sowie APOE oder lysosomale Enzyme. Der Durchmesser ist sehr variabel und reicht von 10 bis 120  $\mu$ m. In der Umgebung dieser Ablagerungen finden sich Zelltrümmer, inaktive Nervenzellen oder bereits degenerierte Neurone, des weiteren kommt es zu einer lokalen Inflammation mit aktivierten Gliazellen (SELKOE, 2001; KAR et al., 2004). In den cerebralen Gefäßwänden werden die Ablagerungen von Zellverlusten, Gefäßdilatation und, seltener, von Mikrohämmorrhagien begleitet (SELKOE, 2001; WINKLER und JUCKER, 2001). Zusätzlich besitzen Alzheimerpatienten auch diffuse Plaques ohne dystrophe Neuriten und mit wenig A $\beta$ , die generell im Gehirn alter Menschen häufiger vorkommen. Sie treten jedoch vor allem in Gehirnregionen auf, die für die klinische Symptomatik der AK nur geringe Bedeutung besitzen (SELKOE, 2001). Die Menge und die Ausdehnung der neuritischen Plaques korreliert ebenfalls weder mit dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung noch mit dem Schweregrad der Symptomatik, ganz im Gegensatz zur  $\tau$ -Pathologie (ARRIAGADA et al., 1992; KAR et al., 2004). Die absoluten A $\beta$ -Spiegel sind jedoch durchaus mit dem Schweregrad der Demenz assoziiert (NASLUND et al., 2000). Verschiedene Untersuchungen an Alzheimerpatienten und transgenen Mausmodellen wiesen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dieser Fraktion, insbesondere den Oligomeren und kognitiven Defiziten bereits vor einer Plaquebildung nach (SELKOE, 2002). Deshalb konzentrierte sich die Forschung in den letzten Jahren besonders auf die Auswirkungen der löslichen bzw. oligomerisierten A $\beta$ -Peptide (SELKOE, 2002; TANZI, 2005).

Die physiologischen Aufgaben des Amyloidvorläuferproteins sind nur teilweise bekannt. Die Eigenschaften, die bisher nachgewiesen werden konnten, sind jedoch sehr vielfältig. Einige der Isoformen enthalten eine Sequenz für einen Serinproteaseinhibitor, in vitro zeigt sich eine Funktion bei Zellkontakten und der Adhäsion von Substraten an Zellen (SELKOE, 2001; KAR et al., 2004). Außerdem scheint das APP zusammen mit verwandten Proteinen eine entscheidende Funktion in der embryonalen Neuro- und Myogenese zu besitzen (ZHENG et al., 1995; HERMS et al., 2004). Eine weitere Funktion des APP betrifft die Erhaltung von Lern- und Gedächtnisfunktionen. In einer Studie von DAWSON et al. (1999) hatten APP-defiziente Mäuse mit zunehmenden Alter bei verschiedenen Lerntests schlechtere Ergebnisse für kognitive Parameter als die nativen Kontrolltiere. Mit zunehmenden Alter sank auch die Menge an Synaptophysin und Synapsin, zwei Markerproteine für die funktionelle Integrität von Synapsen und an Mikrotubuli-assoziiertem Protein 2 (MAP2), ein Indikator für die Dendritenzahl. Die Langzeitpotenzierung (LTP) war, gemessen an Hippocampuschnitten der CA1 - Region, ebenfalls verringert (DAWSON et al., 1999). Die LTP beschreibt einen Vorgang bei der Bildung des Langzeitgedächtnisses. Dabei löst die Summe vieler repetitiver (tetanischer), aber unterschwelliger Reize ein Postsynaptisches Exzitatorisches Potential (EPSP) aus. Diese Erregung bewirkt eine Formveränderung der dendritischer Strukturen (postsynaptische, dendritische „spines“) und führt präsynaptisch zu einer weiteren Freisetzung von Transmittern. Diese aktivieren an der Zielzelle verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden und tragen so zur Gedächtnisbildung bei. Häufig wird dies über den Neurotransmitter Glutamat vermittelt, der über den NMDA-Rezeptorkanal einen Calciumeinstrom verursacht. Wird die Synapse anschließend erneut erregt, ist die Amplitude und Dauer des EPSP erhöht, ein Effekt, der über Tage und Wochen anhalten kann. Das entsprechende negative Äquivalent ist die Langzeitdepression (LDP). Damit ist die LTP ein Teil der Synaptischen Plastizität, ein Oberbegriff für die funktionelle Anpassungsfähigkeit von Nervenzellkontakten, die eine Grundlage für Lern- und Gedächtnisvorgänge im Gehirn darstellt (BLISS und COLLINGRIDGE, 1993).

Zusammengefasst weisen diese Ergebnisse von DAWSON et al. (1999) auf eine wichtige Funktion des APP bei der Erhaltung neuronaler Funktionen im Verlauf des Alterungsprozesses hin.

### **2.2.7.2 Spaltprodukte des Amyloidvorläuferproteins**

Die verschiedenen Spaltprodukte des APP besitzen ebenfalls wichtige physiologische Aufgaben. Sie beeinflussen die Calciumhomöostase der Zelle, wirken neuroprotektiv und können



verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden aktivieren (MATTSON et al., 1993; MATTSON, 1997; BISHOP und ROBINSON, 2004). Außerdem modulieren sie die Signalübertragung an Synapsen, beispielweise, indem sie mit Neurotransmitter interagieren oder an der LTP und der LDP mitwirken. Dadurch beeinflussen sie ebenfalls Lern- und Gedächtnisfunktionen (MATTSON, 1997; WALSH et al., 2002; BISHOP und ROBINSON, 2004). Bei der AK sind diese Mechanismen zum einen durch das gestörte Gleichgewicht dieser Produkte erheblich beeinträchtigt. Andererseits ergeben sich vor allem aus der Überproduktion des A $\beta$  zusätzliche pathologische Folgen bis hin zu Neuro- und Synaptotoxizität (MATTSON, 1997; SELKOE, 2002; SNYDER et al., 2005)

### Calciumhomöostase

Die Stabilisation der Calciumhomöostase innerhalb physiologischer Grenzen macht Nervenzellen weniger anfällig für ischämische oder exzitatorische Noxen und sie ist wichtig für die Synaptische Plastizität (MATTSON und CHAN, 2003). Lösliche APP-Spaltprodukte beider Wege (sAPP $\alpha$  und sAPP $\beta$ ) reduzierten in einigen Studien an Zellkulturen den intrazellulären Calciumspiegel schnell und reversibel, indem sie den Einstrom über spannungsabhängige Kanäle hemmten. Im Gegensatz dazu führte die Zugabe von A $\beta$  zu einem langsamen intrazellulären Calciumanstieg (MATTSON et al., 1993; MATTSON, 1997). A $\beta$  scheint den Calciumspiegel aber über verschiedenste Mechanismen beeinflussen zu können. Diskutiert werden die Bildung zusätzlicher Kanäle in der Membran, eine Änderung an den Transportsystemen und ein Einfluss auf unterschiedlichste spannungsabhängige und ligandengesteuerte Kanäle (DOUGHERTY et al., 2003; MATTSON und CHAN, 2003). Beispielsweise verhinderte A $\beta$  in einer Studie von DOUGHERTY et al. (2003) die Wirkung von Nicotin am präsynaptischen Acetylcholinrezeptor (AChR) und damit einen durch die Aktivierung des nicotinergeren AChR (nAChR) induzierten Calciumeinstrom. Andererseits verursachte es selbst konzentrationsabhängig einen langsamen, andauernden Anstieg des intrazellulären Calciums an diesen präsynaptischen Nervenenden, abhängig von vorausgegangener Erregung und Depolarisation. Chronisch erhöhtes A $\beta$  könnte dadurch die physiologische Erregungsübertragung über Calcium dauerhaft negativ beeinflussen.

Der intrazelluläre Calciumanstieg bei der AK wird aber nicht nur durch die Überproduktion von A $\beta$  und durch den relativen Mangel an sAPP $\alpha$  ausgelöst, sondern auch durch verschiedene Zellschäden. Diese werden zum Teil ebenfalls durch das A $\beta$  verursacht, beispielsweise die Oxidation von Membranlipiden (MATTSON und CHAN, 2003). Dieser erhöhte Calcium-

spiegel führt selbst wiederum zu Zellschäden (ARUNDINE und TYMIANSKI, 2003; MATTSON und CHAN, 2003).

Unphysiologisch hohe Calciumspiegel verstärken z.B. eine neurotoxische Wirkung von Glutamat, die Exzitotoxizität. Eine länger dauernde Freisetzung von Glutamat kann über dessen postsynaptische Rezeptoren neurotoxisch wirken (ARUNDINE und TYMIANSKI, 2003). Bei der AK wird diese Form der Neurotoxizität vor allem durch die Aktivierung des NMDA-Rezeptors (NMDA-R) und den nachfolgenden Calciumeinstrom verursacht (HYND et al., 2004b). Ergebnisse aus In- Vitro - und In- Vivo - Untersuchungen deuten darauf hin, dass sAPP $\alpha$  die Nervenzellen vor dieser Schädigung schützt (MATTSON, 1997), während ein Anstieg der A $\beta$ -Spiegel die Anfälligkeit dafür erhöht (MATTSON et al., 1993; MARK et al., 1995; MATTSON, 1997). So verringerten Substanzen, die neuronale Erregung und den Calciumeinstrom reduzieren wie z.B. NMDA- Antagonisten oder Antikonvulsiva sowohl Glutamat - induzierte als auch durch A $\beta$  verursachte Neurotoxizität an Hippocampuszellen (MARK et al., 1995). Für die Exzitotoxizität spielen aber auch direkte Interaktionen von A $\beta$  und Glutamat eine Rolle (LAUDERBACK et al., 2001) (s.2.2.7.3.).

### Neuroprotektion

sAPP und A $\beta$  können auch neuroprotektiv wirken und scheinen das Wachstum und das Ausprossen von Nervenzellen positiv zu beeinflussen (MATTSON, 1997; BISHOP und ROBINSON, 2004). sAPP fördert die Freisetzung von NF- $\kappa$ B. Dieser Transkriptionsfaktor kann als Antwort auf verschiedene Noxen die Expression neuroprotektiver Substanzen bewirken. Außerdem zeigt er eine Wechselwirkung mit Zytokinen wie Tumor-Nekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) oder Interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) und ist auch an der LTP und der LDP beteiligt (MATTSON und CAMANDOLA, 2001). Für das A $\beta$ 40 wiesen PLANT et al. (2003) bei physiologischen Konzentrationen einen dosisabhängigen, signifikanten Zusammenhang mit der Überlebensfähigkeit von Neuronen nach, ein Effekt, der bei Astrozytenkulturen nicht auftrat. Zusätzlich scheint das A $\beta$  als Antioxidans wirken zu können (BISHOP und ROBINSON, 2004).

### Neurotoxizität des A $\beta$

Diesen neuroprotektiven Eigenschaften stehen bei der AK die neurotoxischen Wirkungen des A $\beta$  gegenüber, die sich vor allem aus dem unphysiologischen Anstieg ergeben. NF- $\kappa$ B und die genannten Zytokine können bei übermäßiger Freisetzung auch neurodegenerative Kaskaden in Gang setzen. Wie Untersuchungen an Gehirnschnitten von transgenen Mäusen mit der

Schwedischen Doppelmutation ergaben, scheint daran ebenfalls A $\beta$ -Peptide beteiligt zu sein (QUADROS et al., 2003). A $\beta$ -Peptide können auch oxidativen Stress erzeugen, indem sie die Freisetzung von Sauerstoffradikalen fördern. Diese schädigen z.B. Membranlipide oder beeinträchtigen den Glucosetransport in Neuronen, was zu metabolischem Stress für die Zelle führt (YANKNER, 1996; MATTSON und CHAN, 2003). Die Oligomerisation des A $\beta$ , die in vivo erst bei unphysiologisch hohen Konzentrationen auftritt oder zusätzliche Faktoren voraussetzt (KARKOS, 2004), hat für die Neurotoxizität von A $\beta$  möglicherweise eine entscheidende Bedeutung. PIKE et al. (1993) konnten eine signifikante Korrelation zwischen der Peptidaggregation von A $\beta$ 42 und dessen Neurotoxizität nachweisen.

### Synapsenfunktionen

Vermutlich besitzt das A $\beta$  physiologisch eine modulierende Funktion bei der LTP. Bezüglich der Wirkung sind die Studienergebnisse widersprüchlich, tendenziell scheint es diese eher zu hemmen (BISHOP und ROBINSON, 2004). Zahlreiche Studienergebnisse legen hingegen einen Zusammenhang von hohen A $\beta$ -Spiegeln und einer funktionellen Schädigung von Synapsen nahe. Bei einigen Mausmodellen, die das A $\beta$  überproduzieren, war die LTP bereits vor dem Auftreten der ersten Plaques reduziert sowie die LDP begünstigt. Synaptophysin, ein Markerprotein für präsynaptische Vesikel, war in Versuchen im Vergleich zu den nicht transgenen Tieren verringert. Bei Alzheimerpatienten korreliert die Reduktion von Synaptophysin und der Verlust von Synapsen mit dem Schweregrad der Defizite bei Lern- und Gedächtnisfunktionen und den kortikalen Spiegeln von A $\beta$  (SELKOE, 2002). In einer Studie von MUCKE et al. (2000) an transgenen Mäusen wirkte das A $\beta$ 42 in hohen Konzentrationen synaptotoxisch. Außerdem konnten LUE et al. (1999) in einer Studie an Gehirnschnitten von Gesunden und Alzheimerpatienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Menge an löslichem A $\beta$  und dem Verlust von Synapsen aufzeigen. Andere Autoren sehen in der Überproduktion des A $\beta$  eher eine Reaktion zur Neuroprotektion z.B. nach oxidativen Stress und betrachten diesen oder die Neurofibrillen aus  $\tau$  als mögliche Ursachen für die verschlechterte Synapsenfunktion von Alzheimerpatienten (LEE et al., 2004a; LEE et al., 2004b).

A $\beta$  wirkt an Synapsen aber nicht nur bei Lern- und Gedächtnisfunktionen mit, es reguliert auch die neuronale Erregung durch exzitatorische Neurotransmitter und ist dabei in verschiedene Regelkreise eingebunden (KAMENETZ et al., 2003; CIRRITO et al., 2005).

### 2.2.7.3 Neurotransmission

#### Grundlagen

Die Signalübertragung im ZNS erfolgt in erster Linie über eine Änderung des Membranpotentials. Dafür verantwortlich sind Ionenkanäle in der Zellmembran. Spannungsabhängige Ionenkanäle öffnen bzw. schließen sich direkt in Abhängigkeit von einer Potentialänderung und sind in erster Linie für die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials und die Bildung von Aktionspotentialen verantwortlich. Die eigentliche Erregungsleitung zwischen zwei Nervenzellen wird jedoch an Synapsen vermittelt, zumeist über ligandengesteuerte Ionenkanäle. Dabei führt ein präsynaptisches Aktionspotential zur Freisetzung eines Neurotransmitters in den synaptischen Spalt. Wenn dieser postsynaptisch an seinen Rezeptor bindet, bewirkt dies entweder direkt oder indirekt einen Ionenstrom über die Zellmembran. Direkt bedeutet, dass der Neurotransmitter eine Konformationsänderung des Rezeptors hervorruft, wodurch dessen Ionenkanal geöffnet wird (ionotroper Rezeptor). Indirekt heißt, dass anstelle dessen Signalkaskaden in Gang gesetzt werden, die einen Ionenkanal getrennt vom Rezeptor sekundär öffnen (metabotroper Rezeptor). Man unterscheidet weiter zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern. Erstgenannte lösen einen Ionenstrom am Rezeptor aus, der depolarisierend wirkt und dadurch ein EPSP erzeugt. Dies wiederum löst ein Aktionspotential aus, die Nervenzelle wird „erregt“. Die inhibitorischen Postsynaptischen Potentiale (IPSP) wirken hyperpolarisierend oder nur gering depolarisierend und verhindern somit die Weiterleitung des präsynaptischen Aktionspotentials. In bestimmten Gehirngebieten oder Leitungsbahnen dominieren verschiedene Transmitter. Rezeptoren variieren in der Zusammensetzung aus den Untereinheiten, so dass funktionell unterschiedliche Rezeptortypen mit bestimmten regionalen Verteilungsmustern entstehen. Sowohl bei der Erregungsausbreitung als auch bei deren lokaler Begrenzung innerhalb eines Neuronenverbandes kommt es an einem Neuron zur zeitlichen und räumlichen Summation von inhibitorischen und exzitatorischen Signalen anderer Nervenzellen (Prinzip der Konvergenz). Andererseits kann ein Neuron mit einem Signal viele andere Zellen beeinflussen (Divergenz). Die Impulse einzelner Nervenzellen können durch lange Projektionsbahnen z.T. weit entfernte Gehirngebiete erreichen. Interneurone haben zwar nur einen räumlich begrenzten Einfluss, verhindern aber z.B. sehr effektiv die Erregungsausbreitung innerhalb eines Gebietes, indem sie lokal den Membranwiderstand senken. In diesen neuronalen Netzwerken wirken einzelne Neurotransmittersysteme deshalb nicht isoliert, sondern sie sind in Projektionsbahnen integriert, die ineinander verschaltet sind [zusammengefasst nach (ZILLES und REHKÄMPER, 1998; DUDEL, 2001)].

Die verschiedenen Neurotransmittersysteme können sich gegenseitig beeinflussen. So kann z.B. die Bindung von Nicotin an nAChR präsynaptisch die Ausschüttung verschiedenster Neurotransmitter fördern (DANI, 2001). Ein anderes Beispiel ist der Ionenkanal des NMDA-R. Er wird nur bei einer vorausgegangenen Depolarisation freigegeben, die z.B. durch den ebenfalls glutamatergen AMPA-R vermittelt werden kann (BLISS und COLLINGRIDGE, 1993), zudem kann z.B. Glycin die Agonistenantwort am NMDA-R potenzieren (JOHNSON und ASCHER, 1987). Die Veränderungen an einzelnen Neurotransmittersystemen bei bestimmten neurodegenerativen Erkrankungen müssen deshalb immer im Kontext dieser neuronalen Netzwerke und funktioneller Einheiten gesehen werden (COURT et al., 2001; BUTTERFIELD und POCERNICH, 2003).

Bei der AK ist die Neurotransmission mehrfach beeinträchtigt. Es sind sowohl Neurotransmitter als auch deren Rezeptoren verringert. Dazu kommen die bereits beschriebenen Schäden an den Synapsen und die direkten und indirekten Folgen der Neuronenverluste. Die einzelnen Transmittersysteme sind unterschiedlich stark betroffen, besonders ausgeprägt sind die Veränderungen im cholinergen System (REINIKAINEN et al., 1990; KAR et al., 2004).

### Cholinerges System

Cholinerge Neurone können durch ihre langen Projektionsbahnen fast alle Gebiete des Gehirns beeinflussen. Die wichtigste Aufgabe (ionotroper) nAChR im ZNS besteht darin, die Freisetzung von Neurotransmittern zu regulieren. Außerdem können sie die neuronale Erregbarkeit z.B. im Hippocampus modulieren und sind an Bewusstsein, Lernvorgängen und kognitiven Funktionen beteiligt (DANI, 2001). Muscarinerge (metabotrope) AchR (mAChR) spielen ebenfalls eine wichtige Rolle für Aufmerksamkeit, Bewusstsein, Kognition und Nozizeption (NIETGEN et al., 1998).

Am deutlichsten und sehr früh im Krankheitsgeschehen der AK zeigen sich die Schäden am cholinergen System an den vom basalen Vorderhirn ausgehenden cholinergen Faserbündeln, insbesondere an den Projektionen vom Nucleus basalis Meynert zur Amygdala und zum Cortex und aus dem medialen Septum zum Hippocampus. Dadurch fehlen wichtige Impulse für Gebiete, die u.a. an Aufmerksamkeit und Gedächtnisbildung beteiligt sind (REINIKAINEN et al., 1990; KIHARA und SHIMOHAMA, 2004). Außerdem sind allgemein cholinerge Neurone in Hippocampus, Amygdala, in verschiedenen Gebieten des Cortex und in weiteren Strukturen des basalen Vorderhirns betroffen (KASA et al., 1997). Diese regionale Verteilung korreliert weitgehend mit der Ausbreitung der Plaques und der Neurofibrillenbündel aus

$\tau$ -Protein (NORDBERG, 2001; KIHARA und SHIMOHAMA, 2004) oder es bestehen wichtige Leitungsbahnen zwischen den jeweils betroffenen Gebieten (KAR et al., 2004).

Das Synthesenzym Cholinacetyltransferase (ChAT) und die Acetylcholinesterase (AChE) sind in Post-mortem - Studien, im Liquor und in PET - Untersuchungen im Hippocampus und im Cortex von Alzheimerpatienten verringert (REINIKAINEN et al., 1990; KASA et al., 1997). Auffallend dabei sind die regionalen Unterschiede, die möglicherweise auf die unterschiedliche Sensibilität der einzelnen Acetylcholinrezeptortypen für die Alzheimerpathologie zurückzuführen sind. Andererseits ist die Synthese von Ach weitaus stärker verringert, als es durch den Neuronenverlust erklärbar wäre, so dass ein echtes Defizit am Neurotransmitter Ach besteht. Die Ergebnisse für das Abbauenzym AChE sind insgesamt variabler, es gibt vereinzelt auch Hinweise auf einen lokale begrenzten, kompensatorischen Anstieg (KASA et al., 1997). Allgemein ist dieses Enzym vor allem in späteren Erkrankungsstadien erniedrigt, so dass dies eher die Folge des cholinergen Defizits und des Nervenzellverlustes sein dürfte (REINIKAINEN et al., 1990).

Die Rezeptordichte war in allen oben aufgeführten Regionen signifikant erniedrigt, jedoch sind davon nicht alle Subtypen gleich betroffen. Generell ist bei der AK das nicotinerge System stärker geschädigt als das muscarinerge (KASA et al., 1997). Bei den nAChR sind 11 Untereinheiten bekannt:  $\alpha$ 2-9 und  $\beta$ 2-4. Am meisten verbreitet ist die Kombination  $\alpha$ 4 $\beta$ 2 und der Subtyp  $\alpha$ 7 (DANI, 2001). Der Verlust an nAChR z.B. im Hippocampus ist zwar auch Bestandteil physiologischen Alterns und begünstigt damit auch die Pathologie der AK, das Verteilungsmuster und die Intensität des Rezeptorverlusts bei dieser Erkrankung unterscheiden sich jedoch vom physiologischen Alterungsprozess, es sind andere Subtypen und diese viel ausgeprägter betroffen (COURT et al., 2001). Kombinationen mit der  $\alpha$ 4 Untereinheit sind bei der AK am deutlichsten verringert, während der  $\alpha$ 7 Subtyp z.T. sogar kompensatorisch hochreguliert wird (COURT et al., 2001; KIHARA und SHIMOHAMA, 2004).

Es gibt zahlreiche Hinweise auf eine physiologische und bei der AK pathologische Interaktion des A $\beta$  mit dem cholinergen System. Der  $\alpha$ 7 Rezeptor besitzt eine schnelle Kinetik und regelt die Freisetzung von Ach und den Einstrom von Calcium. Dadurch wird wiederum die Freisetzung anderer Transmitter stimuliert und es werden intrazelluläre Signalkaskaden in Gang gesetzt (DOUGHERTY et al., 2003). A $\beta$  kann mit hoher Affinität an den Rezeptortyp  $\alpha$ 7 binden und die Aktivierung durch Ach blockieren (WANG et al., 2000). Dieser Prozess dient physiologisch vermutlich der Neuromodulation, bei der AK scheint es dadurch zu einer

verminderten Freisetzung von Ach und einer erhöhten Anfälligkeit der Neurone für weitere Zellschäden zu kommen (WANG et al., 2000; SCHLIEBS, 2005). Zudem beeinträchtigt die Bindung von A $\beta$  an diesen Rezeptor eine Signalkaskade, die auch an Lernprozessen beteiligt ist (DINELEY et al., 2001). In Zellkulturen hemmt A $\beta$  auch direkt die Synthese von Ach (SCHLIEBS, 2005), in vivo vermindert es vor allem dessen Freisetzung (KAR et al., 2004).

Muscarinerge (metabotrope) mAChR bestehen aus den Subtypen m1-m5. m1- Rezeptoren sind bei der AK nur funktionell beeinträchtigt, die Signale der m1-Rezeptoren werden durch A $\beta$  gehemmt (KAR et al., 2004). m2 – Rezeptoren hingegen nehmen in ihrer Zahl ab. Die übrigen muscarinergen Rezeptortypen scheinen bei Alzheimerpatienten kaum verändert zu sein (KASA et al., 1997). Agonisten an m1 und m3 - Rezeptoren forcieren in vitro den  $\alpha$ -Sekretaseweg der APP-Spaltung und führten zu einer geringeren A $\beta$ -Produktion, ein Effekt, der z.T. über die Proteinkinase C (PKC) vermittelt zu werden scheint. Dies deutet ebenfalls auf eine physiologische, gegenseitige Regulation von cholinerg Aktivität und A $\beta$  hin (KAR et al., 2004; SCHLIEBS, 2005).

Zusätzlich trägt das A $\beta$  mit seiner Bedeutung für die degenerativen Prozesse der AK auch zum Verlust ganzer cholinergischer Nervenzellen bei (SCHLIEBS, 2005).

### Serotonerges System

In der Zellkultur erwiesen sich serotonerge Zellen als widerstandsfähiger gegen die Toxizität von A $\beta$  als cholinerge (OLESEN et al., 1998). Bei Alzheimerpatienten konnte dennoch eine Reduktion der Serotoninrezeptoren und des Neurotransmitters besonders in den Regionen festgestellt werden, die Projektionen aus den Raphaeakernen erhalten. Der Umsatz von Serotonin ist trotz des Transmitterdefizits erhöht (REINIKAINEN et al., 1990; GSELL et al., 2004). Die Imbalancen von Acetylcholin und Serotonin werden vor allem für die psychischen Symptome und die Verhaltensauffälligkeiten von Alzheimerpatienten verantwortlich gemacht (GARCIA-ALLOZA et al., 2005).

### Noradrenerges System

Der Gehalt und der Umsatz von Noradrenalin sind bei Patienten mit AK ebenfalls verändert. Während der Umsatz auch hier erhöht scheint, sind die Ergebnisse für die Rezeptoren und den Transmittergehalt uneinheitlich, insbesondere gibt es vor regionale Unterschiede. Insgesamt verringert sind die noradrenergen Neurone und der Transmittergehalt vor allem im

Locus coeruleus und in den Zielgebieten der von dort ausgehenden, noradrenergen Bahnen zum medialen Septum, frontalen und entorhinalen Cortex, Hippocampus und Amygdala sowie zum Striatum (REINIKAINEN et al., 1990; GSELL et al., 2004).

### Glutamaterges System

Deutliche Veränderungen zeigen sich auch in der glutamatergen Neurotransmission. Dieses Transmittersystem ist ebenfalls in Lernvorgänge und in die Gedächtnisbildung eingebunden. So benutzen z.B. die Pyramidenzellen des Hippocampus und der Tractus perforans, der aus der Area entorhinalis zum Hippocampus projiziert, Glutamat als Transmitter. Zudem kann die Aktivierung von Glutamatrezeptoren auch neurotoxisch wirken (Exzitotoxizität), ein Phänomen, das für die Neurodegeneration bei der AK bedeutsam ist (s. 2.2.7.6) (GREENAMYRE und YOUNG, 1989).

Insgesamt ergibt sich bei diesem Transmittersystem ein sehr komplexes Bild. Zum einen sind die verschiedenen Rezeptortypen unterschiedlich anfällig. Entsprechend ihrer regionalen Verteilung ergeben sich weniger und stärker betroffene Areale. Andererseits gibt es eine Reihe von kompensatorischen Vorgängen im Krankheitsverlauf, bei der sich auch die Zusammensetzung der Rezeptoren verändert. Dazu kommt der Nervenzellverlust in fortgeschritteneren Stadien der Erkrankung, so dass die Studienergebnisse für Rezeptoren und Transmitterspiegel im direkten Vergleich z.T. sehr inhomogen sind (ARMSTRONG et al., 2003; HYND et al., 2004a; MISHIZEN-EBERZ et al., 2004).

Es wird vermutet, dass metabotrope Glutamatrezeptoren für die Pathogenese der AK eine Rolle spielen könnten, da sie am APP-Metabolismus beteiligt zu sein scheinen und auch neuroprotektiv wirken können. Dazu gibt es aber bislang kaum Untersuchungen (LEE et al., 2004c).

Bei den (ionotropen) AMPA-Rezeptoren fällt auf, dass der Subtyp Glu2 bereits sehr früh, noch vor dem Auftreten von Neurofibrillen und Zellverlust im Subiculum signifikant verringert ist. Da dieser Rezeptortyp möglicherweise neuroprotektiv wirkt, indem er die Calciumhomöostase von Nervenzellen mitreguliert, könnte sein Fehlen beispielsweise die Neurone für die Exzitotoxizität anfälliger machen. Die übrigen Subtypen weisen im Krankheitsverlauf z.T. eine kompensatorische Zunahme auf (v.a. Glu1) oder auch eine regionale, dann den jeweiligen Zellverlusten entsprechende Abnahme (CARTER et al., 2004; LEE et al., 2004c).



Kaninatrezeptortypen sind bei der AK ebenfalls betroffen. Über ihre Bedeutung im Krankheitsgeschehen ist bisher jedoch wenig bekannt (Lee et al., 2004c).

Generell ist der NMDA-R im Gehirn von Alzheimerpatienten von allen Glutamatrezeptortypen am deutlichsten reduziert. Dabei spielen auch hier regionale Verteilungsmuster eine Rolle. Besonders betroffen ist der Hippocampus, die Gebiete mit dem größten Rezeptorverlust entsprechen dort aber nur teilweise denjenigen mit den meisten Plaques und Neurofibrillen, so dass nicht nur A $\beta$  allein, sondern weitere Mechanismen für den Rezeptorverlust verantwortlich zu sein scheinen wie z.B. oxidative Zellschäden (GREENAMYRE und YOUNG, 1989).

Es gibt aber einige Zusammenhänge von A $\beta$  und NMDA-R. Untersuchungen von KAMENETZ et al. (2003) an Zellkulturmodellen (naive Zellen, welche mit Schwedischer Doppelmutation und auch solche, die APP akut überexprimierten) ergaben, dass kurzzeitig andauernde, hohe synaptische Aktivität am NMDA-R die APP-Spaltung auf dem  $\beta$ -Sekretaseweg forciert. Da A $\beta$  depressiv auf die LTP wirken kann (SELKOE, 2002) und auch die synaptische Aktivität am NMDA-R im Experiment verringerte, deutet dies auf einen physiologischen, bei akuter und hoher Stimulation des Rezeptors auftretender Rückkoppelungsmechanismus hin, um akute, neuronale Erregung zu begrenzen. Dasselbe Ergebnis wurde in diesem Experiment auch durch niedrige, aber chronische Stimulation des Rezeptors erzielt (KAMENETZ et al., 2003). Eine weitere, In- Vitro - Studie an kortikalen Neuronen von LESNE et al. (2005) bestätigte, dass die Aktivierung von NMDA-R die A $\beta$  - Produktion auf Kosten des  $\alpha$ -Sekretaseweges erhöht. Zudem wurde vermehrt die 751-Isoform des APP exprimiert, die mehr amyloidogen sein soll. Dieser (angenommene) komplexe Regelmechanismus scheint bei der AK gestört zu sein (KAMENETZ et al., 2003).

Bisher ist unklar, über welchen Mechanismus das A $\beta$  am NMDA-R wirkt. SNYDER et al. (2005) untersuchten den Einfluss von A $\beta$  auf diesen Rezeptortyp an kortikalen Zellen u.a. von Mäusen mit der Schwedischen Doppelmutation. Die Zugabe von A $\beta$  bewirkte eine geringere Expression des NMDA-R an der Zelloberfläche und eine Reduktion der Ionenströme über den Rezeptorkanal. Dies wäre zumindest ein möglicher Mechanismus, wie A $\beta$  neuronale, durch Glutamat induzierte Aktivität regulieren könnte (SNYDER et al., 2005; TANZI, 2005).

Es sind insgesamt verschiedene, pathologische Zusammenhänge denkbar, wie der hohe A $\beta$ -Spiegel bei der AK die glutamaterge Neurotransmission beeinträchtigt. Bisher sind die

genauen Mechanismen und Folgen aber nur unzureichend verstanden (KAMENETZ et al., 2003; TANZI, 2005). Glutamat wird aus dem synaptischen Spalt entfernt, indem es von Astrozyten aufgenommen und umgebaut wird (BUTTERFIELD und POCERNICH, 2003). LAUDERBACK et al. (2001) konnten zeigen, dass der Glutamatttransporter GLT-1 durch die Bindung von 4-hydroxy-2-nonenal (HNE), ein Produkt der Lipidperoxidation, gehemmt wird und dass A $\beta$ 42 die Bindung von HNE an dieses Transportprotein verstärkt, so dass Glutamat im synaptischen Spalt akkumuliert. In anderen Studien an Alzheimerpatienten war auch die Aktivität der Glutaminsynthetase im Hippocampus und Neocortex verringert, ein Enzym, das in Gliazellen Glutamat zu Glutamin abbaut. Obwohl die Messungen für Glutamin selbst eher widersprüchliche Ergebnisse lieferten, liegt dennoch der Schluss nahe, dass bei der AK Glutamat länger im synaptischen Spalt verweilen bzw. akkumulieren könnte und dadurch Nervenzellen geschädigt werden (BUTTERFIELD und POCERNICH, 2003; GSELL et al., 2004). Die Resultate für die absoluten Spiegel von Glutamat im Krankheitsverlauf sind jedoch inkonsistent, sie scheinen tendenziell eher erniedrigt. Insgesamt sind absolute Werte für den Transmitter für die Details der Pathologie aber nur bedingt aussagekräftig, da sie ein Ergebnis aus verschiedensten Ursachen darstellen (GREENAMYRE und YOUNG, 1989; REINIKAINEN et al., 1990; ARMSTRONG et al., 2003).

FARBER et al. (1998) entwickelten eine Theorie, nach der auch die Hypofunktion des NMDA-R in einigen Hirnregionen, paradoxerweise, zu einer erhöhten Erregung führen könnte, da in diesem Fall GABAerge Interneurone nicht ausreichend stimuliert werden und so deren hemmende Wirkung wegfällt. Diese Theorie geht von einer Hyperfunktion der glutamatergen Transmission an NMDA-R zu Beginn der Krankheit aus, die im Endstadium durch Rezeptor und Neuronenverlust in eine Hypofunktion übergehen könnte.

Die inhomogenen Versuchsergebnisse für die glutamaterge Neurotransmission bei der AK (z.B. für die absoluten Transmitterspiegel oder die Anzahl einzelner Rezeptortypen) lassen sich z.T. auf die regionale Verteilung der Rezeptortypen und deren unterschiedliche Anfälligkeit für bestimmte pathologische Vorgänge zurückführen. Andererseits spiegeln sie auch kompensatorische Mechanismen wieder (HYND et al., 2004a; MISHIZEN-EBERZ et al., 2004). Auffallend sind auch große individuelle Unterschiede zwischen den Patienten (ARMSTRONG et al., 2003). Obwohl für die glutamaterge Neurotransmission bei Alzheimerkranken zwei wichtige Punkte nachgewiesen sind, die funktionelle Beeinträchtigung und die Beteiligung von Glutamat an der Neuronenschädigung, sind die komplexen Details dieser

Prozesse, besonders auch im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf, insgesamt erst unzureichend bekannt (LEE et al., 2004c; TANZI, 2005).

### Glycin-System

Zu Glycinrezeptoren und AK gibt es vergleichsweise nur wenige Untersuchungen. Die mit dem NMDA-R co-lokalisierte Bindungsstelle für Glycin ist Gegenstand therapeutischer Überlegungen (BUTTERFIELD und POCERNICH, 2003). Die Ergebnisse aus Untersuchungen für diesen Rezeptor variieren, z.B. im Hippocampus zwischen unverändert (ULAS et al., 1992) und erniedrigt (JANSEN et al., 1990). In einer Messung im Liquor von Alzheimerpatienten war der Transmitterspiegel von Glycin erhöht (JIMENEZ-JIMENEZ et al., 1998).

### GABA-System

GABA ist der wichtigste, inhibitorische Neurotransmitter im ZNS. Am zahlreichsten vertreten ist der ionotrope GABA<sub>A</sub>-R. Jeweils fünf Untereinheiten (aus  $\alpha$ 1-6,  $\beta$ 1-4,  $\gamma$ 1-3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\rho$ 1-3) bilden einen Rezeptor mit einem Cl<sup>-</sup> - Kanal, der eine schnelle, inhibitorische Stromantwort vermittelt. Dieser Rezeptortyp beeinflusst acetylcholinerge, serotonerge und dopaminerge Erregung und ist auch eng mit dem glutamatergen System verknüpft. Außerdem besitzt er Bindungsstellen z.B. für Benzodiazepine und Barbiturate. Der weniger häufige GABA<sub>B</sub>-R ist G-Protein gekoppelt und vermittelt die langsame, inhibitorische Komponente der GABAergen Stromantwort. Zudem kann seine Aktivierung präsynaptisch die Transmitterausschüttung von Glutamat regulieren (TANELIAN et al., 1993; RISSMAN et al., 2003; LANCTOT et al., 2004).

Im Vergleich mit anderen Zelltypen erwiesen sich GABAerge Neurone in der Zellkultur als sehr widerstandsfähig gegen die Auswirkungen von aggregiertem A $\beta$ . Trotzdem konnten verschiedene Zellschäden wie z.B. abnorme und zerstörte Neuriten nachgewiesen werden (PIKE und COTMAN, 1993). Dies entspricht in etwa auch den Befunden bei Alzheimerpatienten. Die Anzahl der GABA<sub>A</sub>-R scheint, mit individuellen und regionalen Unterschieden, weitgehend unverändert zu bleiben (z.B. im Hippocampus) oder nur gering abzunehmen. Nur in einigen kortikalen Gebieten (limbische Areale, entorhinaler Cortex) konnte in einigen Studien eine deutliche Abnahme der Rezeptordichte belegt werden (ARMSTRONG et al., 2003; RISSMAN et al., 2003; GSELL et al., 2004). Da dies aber Befunde aus sehr späten Krankheitsstadien sind, in welchen insgesamt ein großer Verlust an Neuronen auftritt, interpretieren sie einige Autoren eher als kompensatorische Zunahme (ARMSTRONG et al., 2003).

Variationen treten auch hier in Bezug auf die Untereinheiten auf, so war die  $\alpha 5$  - Untereinheit in einer Studie am Hippocampus reduziert, andere jedoch unverändert (RISSMAN et al., 2003). Dies könnte u.a. darauf hinweisen, dass die Rezeptoren, analog zu den In- vitro - Befunden, trotz der unverminderten Zahl zumindest funktionelle Schäden erleiden (ARMSTRONG et al., 2003). Im Gegensatz dazu weisen einige Untersuchungen für den GABA<sub>B</sub>-R eine deutliche Abnahme mit bis zu 70% vor allem in Cortex und Hippocampus nach (RISSMAN et al., 2003).

Der Gehalt am Neurotransmitter ist in Post-mortem - Studien vor allem in cortikalen Regionen verringert, aber auch in der Amygdala und im Thalamus (GSELL et al., 2004; LANCTOT et al., 2004). Andererseits sprechen einige Ergebnisse für eine Gegenregulation. GABA wird durch das Enzym Glutamatdecarboxylase aus Glutamat gebildet. Obwohl einige Autoren von keinen Veränderungen berichten (REINIKAINEN et al., 1990; PIKE und COTMAN, 1993), gibt eine Vielzahl von Studien nach einer initialen Abnahme der Enzymaktivität einen (kompensatorischen) Anstieg der mRNA für dieses Enzym an, der in einigen Regionen (Striatum) bis zu 50% beträgt (BUTTERFIELD und POCERNICH, 2003; LANCTOT et al., 2004). Der Abbau durch die GABA-Transaminase scheint ebenfalls kompensatorisch vermindert zu sein (GSELL et al., 2004; LANCTOT et al., 2004). Eine Theorie besagt, dass hohe Transmitterspiegel von GABA präsynaptisch Rezeptoren durch einen chronischen Depolarisationsblock zerstören können (MARCZYNSKI, 1998).

Die Inhibition durch GABA ist für die Erregungsbegrenzung im ZNS entscheidend. Störungen im GABA-System werden z.B. mit Epilepsie und psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Dazu sind GABAerge Neurone mit verschiedensten Projektionsbahnen und Gebieten im Gehirn verschaltet (für die AK z.B. wichtig: mediales Septum zum Hippocampus (Acetylcholin), Tractus perforans (Glutamat) oder die Raphaekerne (Serotonin)) (MARCZYNSKI, 1998; LANCTOT et al., 2004). Wie bereits erwähnt, ist bei der AK das Zusammenspiel dieser neuronalen Netzwerke gestört. Als Beispiel sei hier der Bezug von GABA-R zum glutamatergen System genannt. Zum einen konnte für GABA-Agonisten eine neuroprotektive Wirkung gegen Exzitotoxizität nachgewiesen werden (LOUZADA et al., 2004). In einer Feldstudie innerhalb einer Gemeinde von FASTBOM et al. (1998) hatten Personen, die Benzodiazepine verwendeten, sogar ein niedrigere Inzidenz für die AK als solche, die sie nicht einnahmen. Andererseits führt die fehlende Stimulation GABAerger Interneurone (z.B. nach Degeneration von Nervenzellen) zu Störungen in verschiedensten, exzitatorischen Regelkreisen z.B. im Cortex (FARBER et al., 1998). In einer EEG-Studie an Patienten

mit unterschiedlichsten Stadien der Erkrankung konnte eine Entkoppelung neuronaler Regelkreise im Cortex nachvollzogen werden (KOENIG et al., 2005).

Zusammengefasst ergibt für den zeitlichen Verlauf der Schäden an der Neurotransmission etwa folgendes Bild: Verschiedenste pathologische Prozesse (u.a. durch A $\beta$  verursachte) führen zu Zellschäden, zu funktioneller Beeinträchtigung von Synapsen und Rezeptoren bis hin zu deren Verlust (SELKOE, 2002; SCHLIEBS, 2005). Im weiteren Verlauf, z.T. auch parallel, gehen Nervenzellen zugrunde (COURT et al., 2001; SCHLIEBS, 2005). Die gestörte Neurotransmission bewirkt u.a. weitere Schäden (z.B. Exzitotoxizität), aber auch kompensatorische Vorgänge, um die gestörte Balance zwischen Inhibition und Exzitation wiederherzustellen (ARMSTRONG et al., 2003; BUTTERFIELD und POCERNICH, 2003). Besonders früh und schwer ist das cholinerge (und serotonerge) System betroffen, sehr bald auch das glutamaterge und weitere Transmittersysteme (REINIKAINEN et al., 1990; GSELL et al., 2004). Dabei gibt es neben individuellen Unterschieden vor allem regionale. Einige Gebiete (z.B. Hippocampus, Cortex) sind besonders beeinträchtigt, andere Regionen bleiben weitgehend intakt. Die Pathologie der Neurotransmission folgt aber nur zum Teil (cholinerg  $\leftrightarrow$  glutamaterg) dem Verteilungsmuster der Plaques, so dass dabei vermutlich verschiedene Elemente der Pathologie der AK synergistisch wirken (ARMSTRONG et al., 2003; KIHARA und SHIMOHAMA, 2004).

#### **2.2.7.4 Tau – Protein**

$\tau$ -Proteine gehören zu einer Gruppe Mikrotubuli-assoziiierter Proteine, die in den Nervenzellen zusammen mit den Tubulinen für das Wachstum der Neuriten und den axonalen Transport von Neurotransmittern sorgen (KING, 2005). Bei der AK wird  $\tau$  hyperphosphoriliert. Dieser Vorgang, der physiologisch der Regulation der Proteinfunktion dient, zerstört im Übermaß die Funktionsfähigkeit von  $\tau$ . Insbesondere die Phosphorilierung in der Nähe der Mikrotubulibindungsstellen führt zur Ablösung des Proteins. Aus diesem  $\tau$  entstehen pathologische Filamente, die, paarweise aneinandergelagert, Fibrillen bilden. Dadurch werden ebenfalls die Bindungsstellen an die Mikrotubuli beeinträchtigt (KAR et al., 2004; KING, 2005). Diese Fibrillen formieren sich größtenteils als Helix, und lagern sich bevorzugt im Übergang vom Soma zu den Dendriten ein, nach der Zerstörung der Nervenzellen bleiben sie noch einige Zeit im Neuropil erhalten (ZHENG et al., 2002).

Der genaue Mechanismus der Neurotoxizität von  $\tau$  konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden, als sicher gilt eine Schädigung der Transportfunktion der Mikrotubuli und die Beschädigung der Zytoskelettes (ZHENG et al., 2002; KAR et al., 2004; KING, 2005). Welche Stellung das hyperphosphorilierte  $\tau$ -Protein in der Pathologie der AK einnimmt, beispielsweise bezüglich seines Anteils an der gesamten Neurodegeneration, ist deshalb nicht genau geklärt (KING, 2005).

Die Neurofibrillenbündel aus  $\tau$  bilden sich bevorzugt im Entorhinalen Cortex, Hippocampus, Amygdala und in den assoziativen Rindengebieten der Frontal-, Schläfen- und Parietallappen. Die Anzahl der betroffenen Gehirnareale korreliert positiv mit dem Schweregrad der Demenz, für die absolute Menge an Neurofibrillen gilt dies nur teilweise (KAR et al., 2004; LEE et al., 2004a). Als diagnostischer Liquormarker scheint  $\tau$  deshalb nur bedingt geeignet zu sein. SUNDERLAND et al. (2003) bewerteten zwar in einer klinischen Studie und einer Metaanalyse von 34 weiteren Untersuchungen die Messung der  $\tau$ -Spiegel im Liquor von Alzheimerpatienten bezüglich der Spezifität und Sensitivität als der klinischen Diagnose vergleichbar, die bisher noch fehlende Standardisierung von Messungen und Unterschiede in der Menge von  $\tau$ -Fibrillen bei Alzheimerpatienten mit gleichem Schweregrad der Symptome limitieren jedoch den Nutzen als diagnostischen Marker. In einer Untersuchung von CLARK et al. (2003) erwies sich die Messung der absoluten  $\tau$ -Spiegel als sehr effizient in der Abgrenzung zu anderen Demenzen.

Die Bildung der Neurofibrillenbündel aus  $\tau$ -Protein ist von der Menge und Verteilung einer Plauebildung mit A $\beta$  unabhängig. Sie tritt bei einer Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen auf, bei denen A $\beta$  nicht im Übermaß gebildet wird. Außerdem werden Mutationen im für  $\tau$  codierenden Gen z.B. mit Frontotemporaler Demenz mit Parkinsonsymptomatik in Verbindung gebracht. Zusätzlich variiert auch ihr Umfang bei den einzelnen Formen der AK (SELKOE, 2001; KING, 2005). Vor allem bei der Alzheimerdemenz mit Lewy-Körperchen scheint die Menge im Vergleich zu anderen Varianten geringer zu sein. Zudem kommen Nervenzellen mit  $\tau$ -Fibrillen sowohl in der Nähe der Plaques als auch entfernt davon vor (ARRIAGADA et al., 1992; SELKOE, 2001).

Trotzdem gibt es einen Zusammenhang von A $\beta$  und  $\tau$ . ZHENG et al. (2002) konnten in vitro nachweisen, dass aggregiertes A $\beta$  in  $\mu$ -molaren Konzentrationen die Aktivität der Mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK) und der Glykogensynthasekinase 3 $\beta$  erhöht. Beide Kinasen sind an der Phosphorylierung von  $\tau$ -Protein wesentlich beteiligt (SELKOE, 2001; ZHENG et

al., 2002). Die MAPK wird aber auch durch einen Anstieg von Glutamat oder Calcium induziert (MARK et al., 1995), zwei Größen, auf die A $\beta$  ebenfalls Einfluss ausübt (s.2.2.7.2). Außerdem erhöhte A $\beta$  die absoluten Spiegel von  $\tau$  in vitro (ZHENG et al., 2002). Die quantitative und qualitative Veränderung von  $\tau$  in der Zelle wird im Allgemeinen als eine Reaktion auf eine vorangegangenen Schädigung von Neuronen durch verschiedene Noxen betrachtet (SELKOE, 2001; CLARK et al., 2003; KING, 2005), ähnlich, wie auch einige Forscher die vermehrte Expression von APP und die Bildung von A $\beta$  bei der sporadischen AK erklären (LEE et al., 2004a; LIAO et al., 2004; SADOWSKI et al., 2004). Bei der AK scheint die Hyperphosphorylierung von  $\tau$  jedoch zumindest zum Teil durch A $\beta$  verursacht zu werden (NASLUND et al., 2000; SELKOE, 2001; ZHENG et al., 2002).

### 2.2.7.5 Glucosemetabolismus

Bei der AK sind der Glucosestoffwechsel und die Insulinwirkung beeinträchtigt. Es gibt diesbezüglich jedoch Unterschiede zwischen den verschiedenen Formen der Erkrankung. Während der unphysiologische Anstieg des A $\beta$  allein bereits den Energiestoffwechsel der Nervenzelle verschlechtert, kommen in den sporadischen Fällen altersbedingte, prädisponierende Faktoren hinzu (z.B. Insulinresistenz, verminderte Kompensationsfähigkeit bei Belastungen). Außerdem scheinen hier Veränderungen im Energiehaushalt der Zelle bereits sehr früh im Krankheitsverlauf aufzutreten (HOYER, 2004).

In- Vitro - Studien zeigen, dass A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42 an den Insulinrezeptor binden können und dabei mit Insulin konkurrieren. Unklar ist, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis auch in vivo Relevanz besitzt. Dies wäre jedoch eine Möglichkeit, wie A $\beta$  zu einer gestörten Insulinwirkung beitragen könnte (XIE et al., 2002). Zudem treten bei der AK mitochondriale Dysfunktionen auf. Die Aktivität der Cytochromoxidase C ist teilweise (u. a. in Regionen mit Neurofibrillenbündel aus  $\tau$ -Protein) verringert, ebenso wie die Anzahl der Mitochondrien. Andererseits wird die Cytochromoxidase C bei mitochondrialen Schäden vermehrt ins Zytoplasma freigesetzt und akkumuliert auch bei Alzheimerpatienten verstärkt im Perikaryon, so dass auch funktionelle Schäden der Mitochondrien anzunehmen sind. A $\beta$  kann indirekt zu diesen Mitochondrienschäden beitragen, da z.B. eine gestörte Calciumhomöostase, ein Energiedefizit und Exzitotoxizität ebenfalls bewirken, dass die Funktion der Mitochondrien und damit die Energiegewinnung der Zelle noch weiter beeinträchtigt wird (CASTELLANI et al., 2002). Während demnach allein die Überproduktion des A $\beta$  direkt und indirekt zu Störungen des Energiehaushaltes der Zelle führt, gibt es auch Hinweise, dass bei der sporadischen AK der

Energiestoffwechsels bereits sehr früh im Krankheitsverlauf betroffen ist (MEIER-RUGE et al., 1994; HOYER, 2004). In der Zellkultur beeinflusste Insulin den intrazellulären Transport und die Sekretion von A $\beta$  (GASPARINI et al., 2001). Außerdem scheint es auch auf die Signalkaskade bei der Phosphorylierung von  $\tau$  - Protein Einfluss nehmen zu können, so dass Veränderungen im Insulinspiegel und Glucosestoffwechsel möglicherweise die Pathologie von A $\beta$  und  $\tau$  - Protein forcieren (GASPARINI et al., 2001; HOYER, 2004).

Störungen im Energiestoffwechsel haben vielfältige Auswirkungen. Ein ATP-Mangel verschlechtert beispielsweise die Funktion von Synapsen und beeinträchtigt die Synthese von Neurotransmittern, beides Vorgänge mit hohem Energiebedarf (HOYER, 2004). Mitochondriale Dysfunktion können Kaskaden auslösen, die zur Radikalenbildung beitragen oder Zellapoptose induzieren. Zusätzlich kann die Zelle bei Energiemangel das Membranpotential nur erschwert aufrechterhalten. Generell können dadurch Prozesse begünstigt werden, die durch andere Elemente der Alzheimerpathologie ebenfalls in Gang gesetzt werden und die letztendlich zur Neurodegeneration führen (CASTELLANI et al., 2002).

### **2.2.7.6 Neurodegeneration**

Besonders anfällig für die Neurodegeneration sind die cholinergen Nervenzellen des basalen Vorderhirns (z.B. Nucleus basalis Meynert) und die Pyramidenzellen des Hippocampus (v.a. CA1-Region) (GREENAMYRE und YOUNG, 1989; SCHLIEBS, 2005). Untersuchungen an Gehirnen von Alzheimerpatienten zeigten, dass Strukturen des basalen Vorderhirns, der Hippocampus mit angrenzenden Regionen und der temporale Cortex insgesamt am stärksten vom Zellverlust betroffen sind. Während einige Studien punktuell sogar Verluste von über 70% der Nervenzellsubstanz nachweisen, beträgt der Neuronenverlust generell nur etwa 10 bis 15% mehr als beim physiologischen Alterungsprozess (MEIER-RUGE et al., 2004).

Dieser Zellverlust ist eine Folge der verschiedenen, bereits beschriebenen pathologischen Prozesse. Welche Mechanismen im Detail dafür verantwortlich sind, ist bisher nur unvollständig verstanden. Sicher ist, dass unterschiedlichste Formen (z.B. Apoptose oder Exzitotoxizität) daran beteiligt sind (YANKNER, 1996; BAMBERGER und LANDRETH, 2002). Wie komplex dabei die einzelnen, möglichen Ursachen zusammenspielen und wie schwer es ist, den Auslöser von den Folgen zu trennen, sei hier nur beispielhaft erläutert: A $\beta$  kann die Bildung von Sauerstoff- und Stickstoffradikalen bewirken, die Calciumhomöostase stören und die Zellen für Exzitotoxizität anfälliger machen (MATTSON, 1997; LEE et al., 2004a). Es gibt auch Hinweise darauf, dass es direkt Apoptose induzieren kann (BAMBERGER und



LANDRETH, 2002). Zudem kann es den Energiestoffwechsel beeinträchtigen (CASTELLANI et al., 2002; HOYER, 2004) und in der Umgebung der Plaques finden sich als Ausdruck der Inflammation reaktive Mikrogliazellen (SELKOE, 2001). Inflammation und mitochondriale Dysfunktion können aber ebenfalls zur Apoptose der Zelle führen (CASTELLANI et al., 2002; SCHLIEBS, 2005), oxidativer und metabolischer Stress fördern wiederum die Bildung von A $\beta$  (LEE et al., 2004a) und Energiemangel kann die Exzitotoxizität begünstigen (HENNEBERRY, 1989). Während z.B. A $\beta$  zur Hyperphosphorylierung von  $\tau$ -Protein beitragen kann, sind die Neurofibrillenbündel aus  $\tau$  in der Lage, die Degeneration von Nervenzellen hervorzurufen (KING, 2005).

Hier spiegelt sich eine Komplexität wieder, die sich in der gesamten Pathologie dieser Erkrankung zeigt und die auch mit dazu beiträgt, dass bisher zwar verschiedenste Thesen zur Pathogenese entwickelt wurden, die eigentliche(n) Ursache(n) der Krankheit aber noch immer umstritten bzw. einfach unbekannt sind (SELKOE, 2002; HOYER, 2004; LEE et al., 2004a; KING, 2005).

### **2.2.8 Thesen zur Pathogenese**

Die meisten Forscher stimmen darin überein, dass die klinischen Symptome bei Morbus Alzheimer durch die gestörte Neurotransmission hervorgerufen werden, insbesondere durch die verminderte Synapsenfunktion, die Neurotransmitterimbalance und den Verlust von Rezeptoren und Nervenzellen (WINKLER und JUCKER, 2001; SELKOE, 2002; TANZI, 2005). Unterschiede bestehen in der Erklärung der Ursachen. Der Stellenwert der bisher einzeln beschriebenen pathologischen Veränderungen zueinander und im Gesamtbild der AK wird in der Forschung sehr unterschiedlich bewertet und ist nicht definitiv geklärt (HOYER, 2004; KING, 2005; TANZI, 2005).

A $\beta$ -Hypothese:

Amyloidplaques und Neurofibrillenbündel aus  $\tau$ -Protein sind die pathomorphologisch auffälligsten Befunde der AK, so dass sich die Forschung zunächst darauf konzentrierte. Als man herausfand, dass Mutationen, die eine Überproduktion von A $\beta$  - Peptiden bewirken, eine Demenz von Alzheimerart auslösen können (genetisch bedingte Form) und sich dies in Tiermodellen zumindest teilweise nachvollziehen ließ, entwickelte sich die „A $\beta$ -Hypothese“, die diesen Peptiden eine zentrale Rolle in der Pathogenese zuweist (HARDY und SELKOE, 2002). Weitere Untersuchungen ergaben jedoch, dass die Amyloidplaques nur sehr einge-

schränkt mit der Klinik und dem Neuronenverlust korrelieren. Die Bildung der Neurofibrillen scheint eher ein Maß für die zunehmende Neurodegeneration zu sein (ARRIAGADA et al., 1992).

Synapsenhypothese:

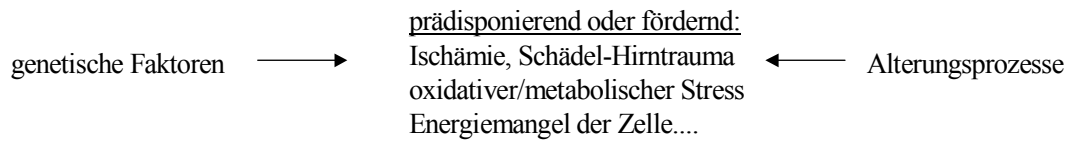
Schäden an den Synapsen und Rezeptorverluste treten hingegen bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung auf, parallel zu den ersten klinischen Symptomen. So wurde in den letzten Jahren die „A $\beta$  - Hypothese“ zu einer „Synapsenhypothese“ weiterentwickelt. In dieser Darstellung werden die löslichen A $\beta$ -Peptide bzw. die Oligomere für die frühen Schäden an den Synapsen verantwortlich gemacht (SELKOE, 2002; TANZI, 2005).

Weitere Theorien:

Altersbedingte Veränderungen wie z.B. die Zunahme von oxidativen Stress, Durchblutungsstörungen oder Insulinresistenz können die Symptomatik und die Pathologie der AK fördern (HOYER, 2004; KNECHT und BERGER, 2004), außerdem ist Alter der am sichersten belegte Risikofaktor für Alzheimer. Deshalb wurde immer wieder die These überprüft, ob die AK eine (pathologische) Weiterführung physiologischer Alterungsprozesse ist. Obwohl beide Vorgänge zueinander in Beziehung stehen und sich beeinflussen, unterscheidet sich die Alzheimerpathologie jedoch vom physiologischen Altern und stellt ein eigenes Krankheitsbild dar (WEST, 1993; ANDERTON, 2002).

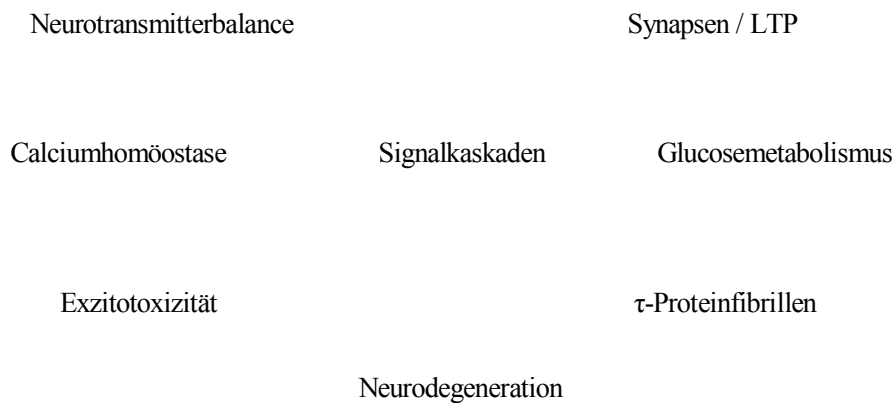
Es gibt noch eine Vielzahl weiterer Hypothesen, von denen nur einige Beispiele genannt werden sollen: Störungen des Energiestoffwechsels und die Bildung von Radikalen sind ebenfalls sehr früh im Krankheitsverlauf nachweisbar, so dass einige Forscher die Auffassung vertreten, dass Veränderungen im Energiehaushalt allein bereits zur AK führen könnten (HOYER, 2004; MEIER-RUGE et al., 2004). Da APOE ein genetischer Risikofaktor ist, wurde auch der Cholesterinstoffwechsel, vor allem im Zusammenhang mit vaskulären Faktoren, näher untersucht (KNECHT und BERGER, 2004). Dennoch ist die Frage nach den initialen Auslösern bis jetzt noch immer unbeantwortet.

???



???

## A $\beta$ -Peptide



**Abbildung 4:** Pathogenese der sporadischen Alzheimerkrankheit (schematische Übersicht)

QUELLEN: MATTSON, 1997, BAMBERGER und LANDRETH, 2002, HARDY und SELKOE, 2002, HOYER, 2004)

Obwohl es teilweise umstritten ist, welche Bedeutung dem A $\beta$  generell für die Pathogenese, die Therapie und auch als Forschungsschwerpunkt eingeräumt werden sollte, besteht dennoch Einigkeit darin, dass diese Peptide in der Lage sind, einen großen Teil der bei der nicht genetisch bedingten Alzheimerkrankheit gefundenen Veränderungen direkt oder indirekt zu erzeugen und weiter zu fördern (MATTSON, 1997; SELKOE, 2001; HOYER, 2004).

Unklar ist, warum A $\beta$  bei der sporadischen Form der AK ansteigt und akkumuliert (LEE et al., 2004a; SADOWSKI et al., 2004).

Hypothesen zur Pathogenese des A $\beta$ - Anstiegs bei der sporadischen Form der AK:

Bei den genetisch bedingten Fällen der AK sind die bereits beschriebenen Mutationen für die gesteigerte A $\beta$ -Produktion durch  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase (amyloidogener Weg) verantwortlich. Als Ursachen für die Überproduktion von A $\beta$ 40/42 bei Alzheimerpatienten ohne nachweisbare Mutationen werden allgemein eine gesteigerte Produktion, eine verminderte *Clearence* über die Blut – Hirn - Schranke oder ein reduzierter Abbau diskutiert (LEE et al., 2004a; SADOWSKI et al., 2004). Insgesamt sind eine Vielzahl endogener und exogener Noxen in der Lage, einen Anstieg der A $\beta$  - Peptide zu erzeugen, während das A $\beta$  selbst wieder zu Stressfaktoren beiträgt (MATTSON, 1997; MILLS und REINER, 1999). Einige Faktoren, die Einfluss auf die APP- Spaltung besitzen, konnten bisher bereits belegt werden. Die Expression des APP sowie seine Spaltung werden durch verschiedene, zellschädigende Prozesse forciert wie z.B. Ischämie oder Schädel-Hirn-Trauma, aber auch bei metabolischen Defiziten, nach oxidativem Stress oder durch erhöhte neuronale Erregung (LEE et al., 2004a; SADOWSKI et al., 2004). Dabei scheinen das APP bzw. seine Spaltprodukte physiologisch eine Schutzfunktion als reaktives Protein auszuüben, da sie auch neuroprotektive und antioxidative Eigenschaften besitzen (MATTSON, 1997; BISHOP und ROBINSON, 2004). LIAO et al. (2004) konnten an Zellkulturen zeigen, dass nach Gabe bestimmter proinflammatorischer Zytokine wie z.B. TNF $\alpha$  oder IL-1 $\beta$  die Aktivität der  $\gamma$ - Sekretase zunimmt. A $\beta$  - Plaques induzieren außerdem selbst wieder Inflammation (SELKOE, 2001). Die Produktion von A $\beta$  scheint auch allein mit zunehmenden Alter anzusteigen. APELT et al. (2004) stellten sowohl bei transgenen Mäusen mit der Schwedischen Doppelmutation als auch bei den nicht transgenen Vergleichstieren im Alter von 9-13 Monaten eine erhöhte Aktivität des Enzyms BACE 1 fest. In Korrelation dazu waren auch die Menge an oxidativ wirkenden Radikalen und die Aktivität antioxidativer Enzyme erhöht. Die vermehrte Produktion von A $\beta$  wurde dabei als eine Reaktion auf erhöhten oxidativen Stress interpretiert, der im Alter nicht mehr ausreichend kompensiert werden könne. Unklar blieb, wodurch dieser Status im Vergleich zu physiologischem Altern genau erreicht werden soll (APELT et al., 2004). Möglicherweise führen verschiedenste Noxen, die nicht kompensiert werden können, über einen längeren Zeitraum zu einem kumulativen Anstieg des A $\beta$  (MATTSON, 1997). Es liegt nahe, neben einer erhöhten Produktion auch einen gestörten Abbau oder Abtransport des A $\beta$  zu vermuten, um die Akkumulation zu erklären. Da aber noch nicht einmal der physiologische Metabolismus des APP im Detail genau bekannt ist, sind diese Punkte bisher nur unvollständig untersucht. Einige Forscher sind der Ansicht, dass vaskuläre Schäden, Ischämie oder A $\beta$  zu einer gestörten Funktion der Blut –

Hirn - Schranke führen und dadurch wiederum die *Clearance* -Rate für das A $\beta$  sinkt (ZLOKOVIC, 2002; SADOWSKI et al., 2004).

### 2.3 Mausmodelle für die Alzheimer Krankheit

#### 2.3.1 Überblick

A. ALZHEIMER beschrieb bereits 1907 die klinischen Symptome und die beiden wichtigsten pathologischen Veränderungen der AK, die Amyloidplaques mit A $\beta$  und die Neurofibrillenbündeln aus hyperphosphorilierten  $\tau$ -Protein. In den 60er und 70er Jahren begann man, diese näher zu untersuchen und erkannte auch die Defizite bei verschiedenen Neurotransmitterklassen. Trotzdem blieben die möglichen Zusammenhänge zunächst unklar. Erst, als die genaue Zusammensetzung der Läsionen erforscht war und man feststellte, dass diese auch bei Patienten mit Trisomie 21 auftraten, wurde die Bedeutung des APP und seiner Spaltprodukte erkannt, da auf diesem Chromosom 21 auch das APP – Gen lokalisiert ist (SELKOE, 2001). Ende der 80er, Anfang der 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts wurden die ersten Mutationen für die genetisch bedingte Formen der AK entdeckt (TANZI et al., 1987; GOATE et al., 1991; CITRON et al., 1992). Von da an ergänzten In- Vitro – Untersuchungen, Post-mortem - Studien an Gehirnen und besonders auch die Erkenntnisse am Tiermodell die eingeschränkten Untersuchungsmöglichkeiten am lebenden Patienten (SELKOE, 2001). Obwohl das APP bei allen Säugetieren und einigen anderen Spezies vorkommt (YANKNER, 1996; MATTSON, 1997; SELKOE, 2001), gibt es trotzdem kein vollwertiges, natives Tiermodell, da bisher bei keiner Tierart eine spontan auftretende Erkrankung beschrieben wurde, die im vollen Umfang der AK beim Menschen entspricht (SUMMERS et al., 1995). Verschiedene Versuche, Amyloidplaques aus endogenen A $\beta$  oder durch Injektion von externen A $\beta$  zu erzeugen, brachten nicht den gewünschten Erfolg. Dies führte zur Entwicklung transgener Tiermodelle, die humanes APP exprimieren (HIGGINS und JACOBSEN, 2003), obwohl die Versuche mit Injektionen trotzdem weitergeführt wurden und wichtige, ergänzende Erkenntnisse z.B. für die Rolle des löslichen A $\beta$  brachten (WALSH et al., 2002; DAVIS und LAROCHE, 2003). Besonders zahlreich sind verschiedenste Mausmodelle vertreten (JANUS und WESTAWAY, 2001; HIGGINS und JACOBSEN, 2003), es gibt aber auch Untersuchungen an transgenen Drosophilafliegen oder Nematoden wie *Caenorhabditis elegans* (GREEVE et al., 2004; SPI-

RES und HYMAN, 2005). Die ersten Versuche ergaben, dass transgene Mäuse nur dann Plaques und einer der AK ähnliche Pathologie entwickeln, wenn ein geeigneter Promotor zu einer Überexpression des APP führt, am besten ergänzt durch Mutationen, die den amyloidogenen Spaltungsweg forcieren (WIRAK et al., 1991; HIGGINS und JACOBSEN, 2003). Häufig genutzt und entsprechend modifiziert werden „Minigene“ wie z.B. die neuronenspezifische Enolase (NSE), das ebenfalls neuronenspezifische Thy1 und das Prionprotein (PrP) (VAN LEUVEN, 2000; HIGGINS und JACOBSEN, 2003). Mäuse, die eine Überproduktion von A $\beta$ 42 oder von A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42 besitzen, z.B. Tiere mit der Londonmutation (GAMES et al., 1995) oder der Schwedischen Doppelmutation (STURCHLER-PIERRAT und STAUFENBIEL, 2000), zeigen eine Vielfalt an pathologischen Veränderungen, ebenso Tiere mit einer Kombination aus unterschiedlichsten Mutationen. Allen gemeinsam ist das Fehlen einer kompletten  $\tau$ -Pathologie. Obwohl viele transgene Mausmodelle hyperphosphoryliertes  $\tau$  - Protein besitzen, fehlen ihnen die für die humanen Alzheimerpatienten typischen Neurofibrillenbündel (HIGGINS et al., 1994; HIGGINS und JACOBSEN, 2003). Deshalb wurden in den letzten Jahren Mausmodelle generiert, die ein mutiertes  $\tau$ -Gen allein oder zusammen mit einer Mutation des APP – Gens exprimieren (HIGGINS und JACOBSEN, 2003). Trotzdem ist es bisher noch nicht gelungen, ein transgenes Tiermodell zu entwickeln, das alle Aspekte der AK des Menschen repräsentiert (SPIRES und HYMAN, 2005).

### **2.3.2 APP 23 – Mausmodell**

Das APP23 - Modell wurde von der Firma Novartis entwickelt und erstmals 1997 beschrieben. Sein Genom enthält das humane APP – Gen mit der Schwedischen Doppelmutation. Diesem Gen ist der Thy1-Promotor zugeordnet, der eine siebenfache Überexpression in Relation zu murinem (endogenem) APP bewirkt (STURCHLER-PIERRAT et al., 1997). Dieser neuronenspezifische Promotor sorgt dafür, dass humanes APP nur in Nervenzellen von Gehirn und Rückenmark gebildet wird (VAN LEUVEN, 2000).

Die APP23 - Mäuse entwickeln im Alter von 6 Monaten die ersten Amyloidplaques mit überwiegend denser Struktur (STURCHLER-PIERRAT und STAUFENBIEL, 2000). Diese unterscheiden sich strukturell von denen des Menschen. Bei Alzheimerpatienten kommen diffuse und dichte Plaques zeitgleich vor. Die densen (für die AK typischen ) Plaques bestehen beim Menschen aus A $\beta$  - Peptiden unterschiedlichster Länge, dazu kommen z.B. Glykoproteine oder -lipide. Die densen Plaques der Mäuse sind homogener (v.a. A $\beta$ 39-42) und im Durchmesser größer, kleine Bruchstücke des APP (z.B. p3) fehlen (KUO et al., 2001). Die

Plauebildung beginnt im frontalen Cortex und Subiculum und erfasst dann auch Neocortex und Hippocampus. Bei Tieren über einem Jahr sind Amygdala und Thalamus ebenfalls betroffen. Sehr alte Mäuse (> 2 Jahre) besitzen in allen Regionen des Gehirns Plaques, zunehmend auch solche mit diffuser Struktur. Obwohl bei diesem Tiermodell humanes APP (hAPP) nur in Nervenzellen exprimiert wird, treten auch in den cerebralen Blutgefäßen Amyloidplaques auf. Weibliche Tiere bildeten in einer Untersuchung von STURCHLER-PIERRAT und STAUFENBIEL (2000) tendenziell mehr Plaques, dabei zeigten sich aber bezüglich der Menge auch unabhängig vom Geschlecht ausgeprägte individuelle Unterschiede.

In den cerebralen Gefäßen sind extrazelluläre Ablagerungen von Amyloidplaques von Schäden an der Muskelschicht der Tunica media begleitet. Die Plaques in den Gefäßwänden entstehen unabhängig von den Plaques im Gehirnparenchym, dabei sind Neocortex und Thalamus besonders betroffen. Verdickte Gefäßwände, Aneurysmen und Blutungen sind die Folge. Bei APP23 - Mäusen kommt es auch häufiger zu Gefäßrupturen bis hin zu Todesfällen. Im Gegensatz dazu ist beim Menschen eine cortikale Amyloidangiopathie (CAA) nur ein Risikofaktor für Gefäßrupturen und reicht allein nicht aus, um die genannten Befunde zu erzeugen (WINKLER et al., 2001). Zusätzlich treten bei den Mäusen lokale Durchblutungsstörungen und deformierte Gefäße auch unabhängig von den Plaques auf, so dass man annimmt, dass auch lösliches A $\beta$  gefäßschädigend wirkt (BECKMANN et al., 2003). Die lokale Regulation der Gehirndurchblutung ist bei diesem Mausmodell ebenfalls gestört, unklar ist jedoch, ob dafür die Gefäßschäden oder Veränderungen an den Rezeptoren verantwortlich sind (MUEGGLER et al., 2004). Die Blut - Hirn - Schranke der Mäuse bleibt trotz der beschriebenen pathologischen Prozesse intakt (WINKLER et al., 2001).

In der Umgebung dieser Plaques finden sich als Zeichen einer Entzündungsreaktion hypertrophe Astrozyten und aktivierte Mikroglia (STURCHLER-PIERRAT und STAUFENBIEL, 2000). Diese Inflammation bewirkt zusammen mit den Plaques eine insgesamt verringerte Diffusion (MUEGGLER et al., 2004). Außerdem lassen sich degenerierte Axone nachweisen und solche, die ein untypisches Aussprossen zeigen, sowie Zellverlust (STURCHLER-PIERRAT und STAUFENBIEL, 2000). Darin unterscheidet sich die APP23 – Maus von anderen Mausmodellen, da bei nur wenigen (z.B. PSAPP) überhaupt ein Neuronenverlust nachweisbar ist (SPIRES und HYMAN, 2005). Im Gegensatz zum Menschen zeigen APP23 – Mäuse aber nur in der CA1-Region des Hippocampus einen deutlichen Verlust an Nervenzellen (bis zu 25%). Im Neocortex ist die Neuronenzahl selbst in einem Alter, in welchem dort auch Plauebildung auftritt, in der Gesamtzahl unverändert (CALHOUN et al., 1998).

Eine Studie von BONDOLFI et al. (2002) ergab jedoch, dass junge und erwachsene APP23 – Mäuse im Neocortex mehr Nervenzellen besitzen als nicht transgene Vergleichstiere und erst im Alter dieselbe Neuronenzahl erreichen. Diese Beobachtung könnte einen dennoch vorhandenen Zellverlust in dieser Gehirnregion maskieren. Auch im basalen Vorderhirn scheint, im Gegensatz zum Menschen, kein Zellverlust aufzutreten (BONCRISTIANO et al., 2002).

Während einige Mausmodell für die AK einen reduzierten Glucosestoffwechsel aufweisen, scheinen APP23 - Mäuse eher kein Energiedefizit zu haben. Allerdings war in einer Untersuchung von STRAZIELLE et al. (2003) an APP23 - Mäusen im Alter von 16 Monaten die Aktivität der Cytochromoxidase im Vergleich zu nicht transgenen Mäusen generell, wenn auch mit regionalen Unterschieden, hochreguliert. Dies lässt den allgemeinen Schluss zu, dass in Mäusen exprimiertes A $\beta$  ebenfalls den Energiestoffwechsel der Zelle tangiert und dass auch bei der APP23 - Maus infolge von Zellschäden zumindest auch Kompensationsvorgänge ablaufen, die den Energiehaushalt betreffen (STRAZIELLE et al., 2003).

APP23 - Mäuse haben im Vergleich zu nicht transgenen Tieren ein geringeres Körpergewicht (MUEGGLER et al., 2002; LALONDE et al., 2005). Sie sind insgesamt unruhiger, phasenweise jedoch auch lethargisch und besitzen Auffälligkeiten im Tag- und Nachtrhythmus, in der allgemeinen Aktivität und im Erkundungsverhalten (VAN DAM et al., 2003). Beispielsweise zeigen junge Tieren (<3 Monaten) eine Neophobie (auffallende Angstreaktion bei Kontakt mit unbekanntem Gegenständen), die auch das Explorationsverhalten beeinträchtigt (KELLY et al., 2003).

Die Motorik dieser Mäuse ist intakt, bei einigen Tieren scheinen jedoch die Stellreaktionen der Hintergliedmaßen verändert zu sein. Außerdem neigen diese Mäuse zu charakteristischen Muskelkrämpfen („myoclonic jumping“), entwickeln generell leichter Krampfanfälle und im hohen Alter ist häufig ein Tremor zu beobachten (LALONDE et al., 2005).

Bereits vor dem Auftreten der ersten Plaques treten Defizite im Lernverhalten und bei der Gedächtnisbildung auf (VAN DAM et al., 2003). Die kognitiven Parameter verschlechtern sich altersabhängig (KELLY et al., 2003; VAN DAM et al., 2003). Mögliche Ursachen sind z.B. cerebrale Durchblutungsstörungen oder die veränderte Neurotransmission (MUEGGLER et al., 2004).

Obwohl in der unmittelbaren Umgebung von Plaques Synapsen zerstört werden, ergab eine Untersuchung am Neocortex keine Hinweise auf einen umfangreichen Synapsenverlust. Mög-



licherweise trägt dazu auch die geringe Neurodegeneration bei. Grundsätzlich könnte jedoch, analog zum Menschen, bei den APP23 – Mäusen ein Anstieg des löslichen A $\beta$  die Funktion der Synapsen beeinträchtigen und damit zur verringerten Neurotransmission beitragen. Dafür gibt es jedoch bisher noch keine entsprechenden Untersuchungen (BONCRISTIANO et al., 2005).

Die Neurotransmission der APP23 – Mäuse ist insgesamt beeinträchtigt (RODER et al., 2003; VAN DAM et al., 2005b). RODER et al. (2003) leiteten in vivo und an Gehirnschnitten des präfrontalen Cortex sowie der CA1-Region des Hippocampus verschiedene elektrische Potentiale ab. Diese elektrophysiologischen Studien ergaben, dass die synaptische Transmission im Hippocampus von APP23 – Mäusen generell ab einem Alter von 12 Monaten verringert ist. Die LTP war jedoch nur bei 6 Monaten alten Tieren im Vergleich zu gesunden reduziert, bei jüngeren oder älteren Tieren konnten keine Veränderungen festgestellt werden. Die Ergebnisse am präfrontalen Cortex zeigten in allen Altersklassen keine Auffälligkeiten (RODER et al., 2003). Vor allem die weitgehend intakte LTP dieser Tiere steht im Gegensatz zu den Resultaten bei anderen, transgenen Mausmodellen (CHAPMAN et al., 1999).

Veränderungen im cholinergen System sind charakteristisch für die AK: Im Nucleus basalis Meynert, der zum Cortex projiziert und im medialen Septum mit cholinergen Projektionen zum Hippocampus (beides Strukturen des basalen Vorderhirns) ist die Neuronenzahl deutlich vermindert. Gleichzeitig gehen auch im Neocortex und Hippocampus selbst cholinerge Strukturen zugrunde und die Aktivität der Synthese- und Abbauenzyme für Ach sinkt. Diese Veränderungen finden sich zum Teil auch in der APP23 – Maus. In einer Untersuchung von BONCRISTIANO et al. (2002) war die Enzymaktivität im Cortex reduziert, die cholinergen Verbindungen vor allem im entorhinalen und frontalen Cortex teilweise zerstört und die Länge und Gesamtzahl der Fasern verringert. Wie bereits beschrieben, fand sich bei diesen Mäusen im basalen Vorderhirn kein Neuronenverlust. Im Gegensatz zum Menschen scheint A $\beta$  bei diesem Mausmodell diese Veränderungen deshalb überwiegend lokal zu erzeugen, während Wechselwirkungen über die Projektionsbahnen dafür eher nicht in Frage zu kommen scheinen (BONCRISTIANO et al., 2002).

Es lassen sich auch einige, primär kompensatorische Reaktionen auf diese Zellschäden nachweisen wie z.B. die Neubildung von Gliazellen (BONDOLFI et al., 2002), Enzyminduktion (STRAZIELLE et al., 2003) oder ein Anstieg von Neuopeptiden (DIEZ et al., 2003).

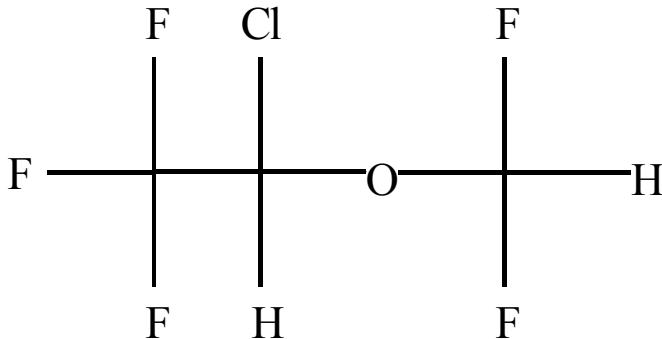
In einer Studie von VAN DAM et al. (2005b) an APP23 – Mäusen im Alter zwischen 7 und 8 Monaten konnten im Vergleich zu nicht transgenen Tieren weitere neurochemische Veränderungen belegt werden. Die Aktivität der AchE und der ChAT war in den Kernen des basalen Vorderhirns signifikant verringert. Die Gesamtkonzentration der Neurotransmitter Glutamat und GABA war in allen untersuchten Gehirnregionen unverändert, die von Glycin und Serotonin erhöht, ebenso der Abbau des letztgenannten Neurotransmitters. Noradrenalin war generell erhöht, jedoch mit regionalen Unterschieden. Diese Befunde stellen zwar sehr allgemeine Aussagen dar, insbesondere, weil die Untersuchungsmethode keine Unterscheidung zwischen intrazellulären und interstitiellen Neurotransmitterkonzentrationen zuließ. Zudem widersprechen einige dieser Ergebnisse (z.B. Glutamat) zum Teil denen bei Alzheimerpatienten. Sie weisen aber dennoch darauf hin, dass auch bei diesem Mausmodell das Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern gestört ist und dadurch die Neurotransmission beeinträchtigt wird (VAN DAM et al., 2005b).

Insgesamt sind die Veränderungen bei diesem Mausmodell eher mit frühen Stadien der AK beim Menschen vergleichbar (VAN DAM et al., 2005b).

### **2.3.3 APP 51 - Mausmodell**

Die Konstruktion des transgenen Elements (Vektor und Insertionstechnik) ist bei der APP51 – Maus identisch zur APP23, das transgene Konstrukt enthält aber einen Unterschied: Die APP51 - Mäuse exprimieren ebenfalls das hAPP unter der Kontrolle des neuronenspezifischen Thy1 - Promotor siebenfach mehr als ihr endogenes APP. Im Gegensatz zur APP 23 – Maus fehlt ihnen aber die Schwedische Doppelmutation im APP – Gen. Dadurch bleibt die Relation der beiden Spaltungswege erhalten und der A $\beta$  - Spiegel steigt im Vergleich zu APP 23 – Mäusen nur sehr langsam an (BODENDORF et al., 2002). Die APP51 werden als Vergleichsmodell zum APP23 – Mausmodell verwendet, um den Einfluss einer Überproduktion hAPPs allein vom Effekt der Schwedischen Doppelmutation zu trennen (BODENDORF, 2002).

## 2.4 Isofluran



*Abbildung 5: Strukturformel von Isofluran (nach EGER, 1981)*

Isofluran (ISO) ist das Strukturisomer von Enfluran und wurde 1965 erstmals synthetisiert. Die klinische Zulassung (in den USA) erfolgte jedoch erst 1981, da man zunächst hepatotoxische Eigenschaften des Anästhetikums vermutete, die in nachfolgenden Untersuchungen nicht bestätigt werden konnten (WADE und STEVENS, 1981). In Deutschland wurde ISO 1984 in die Klinik eingeführt und ist bis heute eines der gebräuchlichsten Inhalationsanästhetika in der Human- und Tiermedizin (LARSEN, 2002; ERHARDT et al., 2004).

### 2.4.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften

ISO besitzt ein Molekulargewicht von 184,5 Dalton und bei 20° C einen Dampfdruck von 238 mm Hg, der Siedepunkt liegt bei 48,5 °C. Es eignet sich daher als volatiles (dampfförmiges) Anästhetikum (EGER, 1981).

**Tabelle 2: Eigenschaften verschiedener Inhalationsanästhetika (vergleichend)**

	Blut/ Gas (VK)	Blut /Gehirn (VK)	MAC Maus (Ø)	MAC Mensch (Ø)
Isofluran	1,4	1,6	1,3-1,4	1,2
Enfluran	1,8	1,4	2,2	1,7
Halothan	2,4	2,0	1,0-1,2	0,8
Quellen: SONNER et al., 1999, ERHARDT et al., 2004				

VK: Verteilungskoeffizient; Ø: Durchschnittswert(e) in Vol %

## 2.4.2 Anästhesiologische Wirkung

### 2.4.2.1 Grundlagen

Der Begriff „Allgemeinanästhesie“ beschreibt einen komplexen, reversiblen Zustand, der durch verschiedene Anästhetika erzeugt werden kann. Charakteristisch dafür sind, neben einer generellen Depression des ZNS, Bewusstseinsverlust mit Amnesie und Immobilität (CAMPAGNA et al., 2003; JOHN und PRICHEP, 2005). Diese beiden Komponenten können durch alle vollwertigen Anästhetika (*immobilizer*) hervorgerufen werden (EGER et al., 1997; CAMPAGNA et al., 2003). Weitere Eigenschaften wie z.B. die Aufhebung der Muskelspannung oder Analgesie kommen je nach verwendeter Substanz hinzu. Es existiert jedoch für den Begriff „Allgemeinanästhesie“ keine einheitliche Definition (KISSIN, 1993; CAMPAGNA et al., 2003).

Die erste Ethernarkose am Menschen wurde bereits 1846 demonstriert (W. Morton), doch die Mechanismen, die Anästhesie erzeugen, sind bis heute nicht vollständig verstanden (CAMPAGNA et al., 2003). Die ursprüngliche Theorie, dass hierfür ein einziger, für alle verwendeten Substanzen gleicher Mechanismus verantwortlich sei, steht im Widerspruch zur Strukturvielfalt der Anästhetika. Zudem wurde diese Auffassung durch zahlreiche Erkenntnisse widerlegt. Beispielsweise benötigt Immobilität eine höhere Anästhetikakonzentration als Erinnerungsverlust (JOHN und PRICHEP, 2005). Außerdem gibt es den Inhalationsanästheti-

ka ähnliche Substanzen, die Amnesie bewirken, aber keine Immobilität (*nonimmobilizer*) (EGER et al., 1997; CAMPAGNA et al., 2003). MEYER (1899) und OVERTON (1901) stellten fest, dass die Potenz von Inhalationsanästhetika mit ihrer Lipidlöslichkeit ansteigt. Daraus entstand die Lipidtheorie, die besagt, dass sich Anästhetika in der Lipidschicht der Zellmembran lösen und so deren physiochemische Eigenschaften verändern, was wiederum die Funktion von Membranproteinen beeinträchtigt (CAMPAGNA et al., 2003). Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat jedoch gezeigt, dass Anästhetika direkt mit Membranproteinen interagieren können, insbesondere mit den wichtigsten inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmitterrezeptoren (TANELIAN et al., 1993; FRANKS und LIEB, 1994). Deshalb hat sich heutzutage die Vorstellung durchgesetzt, dass genau diese Eigenschaft zum größten Teil für die anästhesiologische Wirkung der Inhalationsanästhetika verantwortlich sei. Bei diesem etwas vereinfachten Modell sind aber dennoch die Interaktionen der verschiedenen, neuronalen Strukturen im ZNS zu beachten und nicht nur der direkte Einfluss eines Anästhetikums auf einzelne Transmittersysteme (FRANKS und LIEB, 1994; CAMPAGNA et al., 2003).

Die einzelnen Bestandteile einer Allgemeinanästhesie wie Amnesie, Bewusstseinsverlust und Immobilität beginnen nicht nur in unterschiedlichen Stadien der Narkose, sondern entstehen auch in verschiedenen Bereichen des ZNS. Während übergeordnete Strukturen das Bewusstsein und die Erinnerung dämpfen (JOHN und PRICHEP, 2005), soll Immobilität zum größten Teil auf der Ebene des Rückenmarks entstehen (s.2.5.4) (SONNER et al., 2003a). Im Gegensatz dazu scheinen an der Bewusstlosigkeit eine Vielzahl von Gehirnstrukturen beteiligt zu sein, insbesondere Hirnstamm, Thalamus und präfrontaler Cortex (JOHN und PRICHEP, 2005). Trotz dieser räumlichen Unterschiede können sich diese einzelnen Komponenten der Anästhesie gegenseitig beeinflussen (ANTOIGNINI et al., 2003; CAMPAGNA et al., 2003).

Diese Grundprinzipien gelten für alle Anästhetika. Außerdem können diese entweder exzitatorische Impulse hemmen, inhibitorische Signale fördern oder eine Kombination aus beidem bewirken (CAMPAGNA et al., 2003). Am Rezeptor selbst besteht allgemein die Möglichkeit, präsynaptisch z.B. die Ausschüttung des Neurotransmitters zu beeinflussen, synaptisch dessen Abbau oder Wiederaufnahme zu hemmen oder postsynaptisch direkt oder indirekt die Wirkung des Transmitters zu verändern. Der Gesamtzustand „Anästhesie“ wird aber von jedem Anästhetikum individuell unterschiedlich erzeugt (TANELIAN et al., 1993; FRANKS und LIEB, 1994).

Die Forschung der letzten Jahre konzentrierte sich vor allem auf ligandengesteuerte Rezeptortypen (FRANKS und LIEB, 1994; CAMPAGNA et al., 2003). Spannungsabhängige Kanäle

könnten ebenfalls eine Funktion für die Anästhesie besitzen, da sie insbesondere bei der Ausschüttung von Neurotransmittern eine Rolle spielen, sie scheinen aber, mit Ausnahme bestimmter Calciumkanäle, für klinische Konzentrationen von Anästhetika eher wenig sensitiv zu sein (CAMPAGNA et al., 2003; JOHN und PRICHEP, 2005). Die Bedeutung verschiedenster *second-messenger*-Systeme für die Anästhesie ist bisher weitgehend unklar (FRANKS und LIEB, 1993; CAMPAGNA et al., 2003). Obwohl für einige Substanzen direkte Bindungsstellen an einem Rezeptor identifiziert wurden (z.B. Benzodiazepine am GABA<sub>A</sub>-R), sind die Wechselwirkungen anderer Anästhetika auf Rezeptorebene noch nicht vollständig verstanden (JOHN und PRICHEP, 2005). Der Einfluss von Anästhetika ist sehr spezifisch und auch abhängig von der Zusammensetzung eines Rezeptors aus seinen Untereinheiten (FRANKS und LIEB, 1994; GRASSHOFF et al., 2005). Kompliziert werden diese Vorgänge noch durch die Wechselwirkungen der einzelnen Transmittersysteme untereinander und durch die Beziehungen der einzelnen funktionellen Strukturen im ZNS zueinander (CAMPAGNA et al., 2003).

### **2.4.2.2 Isofluran und Rezeptoren**

ISO wirkt auf inhibitorische und exzitatorische Neurotransmittersysteme im ZNS (FRANKS und LIEB, 1994; DE SOUSA et al., 2000).

#### Cholinerges System

ISO wirkt auf beide cholinerge Rezeptortypen (nAChR, mAChR) (DILGER et al., 1993; NIETGEN et al., 1998). Insgesamt scheint ISO die Nicotin-induzierten Ionenströme an nAChR zu hemmen, indem es die Öffnungszeiten und die Öffnungswahrscheinlichkeit des Ionenkanals verringert und die Dauer des geschlossenen Zustandes verlängert (YAMASHITA et al., 2005). Messungen der Ionenströme an nAChR von DILGER et al. (1992, 1993) ergaben, dass ISO diese Ionenkanäle sowohl im geschlossenen als auch im offenen Zustand beeinflussen kann. Die Ergebnisse aus einer Studie von SCHELLER et al. (1997) lassen vermuten, dass ISO in klinisch relevanten Konzentrationen einen „Offenkanalblock“ bewirkt. Bei diesem Mechanismus bindet eine Substanz an den offenen Ionenkanal und verändert dessen Kinetik. In dieser Untersuchung traten nach Entfernen von ISO die für einen vorausgegangenen Offenkanalblock charakteristischen Wiederöffnungströme auf (SCHELLER et al., 1997). Bereits in sehr geringen Konzentrationen scheint ISO zusätzlich die Desensibilisierung des Rezeptors zu beeinflussen. In diesem Zustand ist der Rezeptor inaktiv und unempfindlich für den Agonisten (SCHELLER et al., 1997; RAINES und ZACHARIAH, 1999). ISO kann auch die

Agonistenaffinität erhöhen und so die Stromantwort bei geringen Agonistenkonzentrationen potenzieren. Dieser Effekt hat jedoch in klinisch relevanten Konzentrationen keine entscheidende Bedeutung (RAINES und ZACHARIAH, 1999). Wie effektiv die Stromantwort am nAChR letztendlich durch ISO reduziert wird, hängt auch von der Zusammensetzung des Rezeptors aus seinen Untereinheiten ab. Eine Studie von FLOOD et al. (1997), in der verschiedene Rezeptortypen in Oozyten von *Xenopus laevis* exprimiert wurden, ergab, dass ISO konzentrationsabhängig die Nicotin-induzierte Stromantwort am Rezeptortyp  $\alpha 4\beta 2$  sehr effektiv hemmt, während die Variante  $\alpha 7$  durch ISO nicht betroffen zu sein scheint. Diese beiden Rezeptortypen sind die häufigsten Vertreter nAChR im ZNS (DANI, 2001).

Die Neurotransmission an muscarinergen AchR Rezeptoren wird durch ISO ebenfalls vermindert. Auch dabei scheint der Rezeptorsubtyp eine Rolle zu spielen. In einer Studie von NIETGEN et al. (1998) an rekombinanten m1 - und m3 - Rezeptoren verringerte ISO das Agonisten-induzierte Signal am m3 – Rezeptor signifikant, während m1-Rezeptoren unbeeinflusst blieben. Möglicherweise wird der Effekt von ISO an m3- Rezeptoren durch eine Aktivierung der Proteinkinase C vermittelt (DO et al., 2001).

### Serotonerges System

ISO kann auch die Transmission an den verschiedenen Serotonin - R beeinflussen (MARTIN et al., 1990; CAMPAGNA et al., 2003). Untersuchungen von MARTIN et al. (1990) ergaben, dass ISO vor allem präsynaptisch wirkt, indem es die Geschwindigkeit für die Aufnahme von Serotonin in Synaptosomen verringert.

### Glutamaterges System

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS (FRANKS und LIEB, 1994). In einer Studien von DE SOUSA et al. (2000), in der Spannungsänderungen an Hippocampuszellen von Ratten gemessen wurden, verringerte ISO die Amplitude der Glutamat-induzierten exzitatorischen postsynaptischen Ionenströme (EPSC) an den verschiedensten ionotropen Rezeptoren für Glutamat (NMDA-R, AMPA-R und Kainat-R). Dafür scheinen sowohl prä- als auch postsynaptische Mechanismen verantwortlich zu sein (LARSEN und LANGMOEN, 1998; DE SOUSA et al., 2000).

WU et al. (2004) untersuchten unter dem Einfluss von ISO den Verlauf des präsynaptischen Aktionspotentials (verantwortlich für die Transmitterfreisetzung) und die Glutamat-R vermittelten EPSCs an Synapsen. Die Ergebnisse dieser Studie sprachen für eine überwiegend prä-

synaptischen Effekt von ISO (WU et al., 2004). NISHIKAWA und MACIVER (2000) bestimmten *field excitatory potentials* (fEPSPs) an Hippocampusschnitten von Ratten und stellten fest, dass die Zugabe von ISO die über den NMDA-R vermittelten fEPSPs stärker erniedrigt als die, welche durch den Transmitter an anderen Rezeptortypen für Glutamat induziert werden. Sie vermuteten als Grund dafür eine zusätzliche postsynaptische Komponente der Isofluranwirkung auf die am NMDA-R vermittelte Transmission (NISHIKAWA und MACIVER, 2000).

ISO scheint aber auch die Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt beeinflussen zu können. Es erhöhte im Versuch z.B. die Wiederaufnahme des Transmitters (LARSEN und LANGMOEN, 1998). Bestimmte Glutamattransporter können durch das Enzym PKC phosphoryliert und dadurch aktiviert werden (CASADO et al., 1993). ISO verstärkt möglicherweise die Aktivität dieses Enzyms, so dass Glutamat schneller aus dem synaptischen Spalt entfernt wird. DO et al. (2002) untersuchten den Einfluss volatiler Anästhetika auf den Glutamattransporter, Typ 3 in *Xenopus* - Oozyten. ISO erhöhte die Geschwindigkeit des Transportvorganges signifikant, veränderte jedoch nicht die Affinität des Enzyms zum Substrat. Zwei der verwendeten Hemmsubstanzen für die PKC verhinderten die Wirkung von ISO auf den Glutamattransporter, was einerseits auf einen Einfluss der PKC bei diesem Prozess hindeutet. Die kombinierte Zugabe von ISO und Substanzen, die eine verstärkte Aktivität der PKC bewirken, führte aber nicht zu einer additiven Wirkung, so dass die definitiven Mechanismen nicht genau bestimmbar waren (DO et al., 2002). Die Ergebnisse einer weiteren Studie von HUANG und ZUO (2005) legen es nahe, dass der Effekt von ISO auf den Glutamattransporter 3 über die Isoform PKC $\alpha$  vermittelt wird, da ISO eine verstärkte Expression dieses Subtyps und des Glutamattransporters an der Zelloberfläche erzeugte und die gegenseitige Bindung der beiden verstärkte.

Demnach hemmt ISO die Wirkung von Glutamat an allen Glutamat-R, in erster Linie, indem es präsynaptisch die Transmitterfreisetzung vermindert. Der NMDA-R wird insgesamt am stärksten beeinträchtigt, da hier vermutlich eine postsynaptische Komponente verstärkend hinzu kommt. Zusätzlich kann ISO die Effizienz von Glutamattransportern erhöhen, was ebenfalls zu einer geringeren Dauer der Glutamat-induzierten Stromantwort führt (LARSEN und LANGMOEN, 1998; DE SOUSA et al., 2000; DO et al., 2002).



### GABA-System

GABA ist der wichtigste, inhibitorische Neurotransmitter im ZNS (TANELIAN et al., 1993). Bei der Untersuchung von *miniature inhibitory post synaptic currents* (mIPSCs) an Hippocampusschnitten der CA1-Region von Ratten konnten BANKS und PEARCE (1999) einen dualen Effekt von ISO beobachten. Zum einen reduzierte ISO konzentrationsabhängig zwar die Amplitude der mIPSCs, aber nicht deren Frequenz, was auf einen überwiegend postsynaptischen Mechanismus hindeuten könnte. Über diesen scheint ISO insgesamt dann die GABA-induzierten Stromantworten an diesem Rezeptortyp zu verstärken, indem es vor allem die Zeitdauer der Stromantwort beeinflusst (BANKS und PEARCE, 1999).

NEUMAHR et al. (2000) überprüften diese Effekte an rekombinanten GABA<sub>A</sub>-R vom Typ  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\gamma_{2L}$ , die im ZNS sehr häufig vertreten sind. Bei hohen GABA – Konzentrationen (1mM) war die Amplitude der GABAergen Stromantwort ebenfalls erniedrigt. Wenn geringe Mengen von GABA (0,01mM) zugegeben wurden, verstärkten niedrige Isoflurankonzentrationen die GABA-induzierten Ionenströme, hohe hemmten diese. Nach Entfernen von GABA und ISO traten Wiederöffnungströme auf, außerdem förderte ISO die Bindung des Agonisten am Rezeptor. Diese Ergebnisse wurden als verschiedene, unabhängige Effekte von ISO interpretiert. Bei geringen Isoflurankonzentrationen stehe eine verminderte Dissoziation von GABA im Vordergrund, so dass die Stromantwort potenziert werde. Bei höheren ISO – Konzentrationen überwiege ein „Offenkanalblock“, der zu einer reduzierten Amplitude des Ionenstromes führe (NEUMAHR et al., 2000).

Basierend auf elektrophysiologische Messungen am selben Rezeptortyp entwickelten HAPFELMEIER et al. (2001) ein kinetisches Modell aus beiden Elementen, der verringerten Dissoziation und dem Offenkanalblock. Dieser ist vor allem bei klinisch relevanten Konzentrationen von ISO ausgeprägt. In diesem Modell wird der trotz des Offenkanalblocks insgesamt erhöhte GABA –induzierte inhibitorische postsynaptische Ionenfluss auf die verminderte Dissoziation des Agonisten GABA zurückgeführt (HAPFELMEIER et al., 2001).

Scheinbar widersprüchlich ist die Tatsache, dass verminderte Dissoziation und Offenkanalblock durch ISO sowohl an nAChR als auch am GABA<sub>A</sub>-R auftreten, jedoch zu konträren Ergebnissen führen (Hemmung/ Potenzierung der Stromantwort). Dies lässt sich dadurch erklären, dass in klinisch relevanten Konzentrationen von ISO und Agonist jeweils unterschiedliche Effekte überwiegen. Zudem scheint die Bindungsaffinität von ISO für den Offenkanalblock und die Potenz, den Agonisten-induzierten Ionenfluss zu hemmen, an beiden Rezeptor-

typen verschieden zu sein (RAINES und ZACHARIAH, 1999). Trotz dieser Unterschiede lässt sich daraus möglicherweise ein grundsätzliches Wirkungsprinzip für volatile Anästhetika und ligandengesteuerte Ionenkanäle ableiten, in welchem verschiedene Bindungsschritte zu unterschiedlichen, kinetischen Reaktionen führen, die jeweils anteilig zur Gesamtwirkung des Anästhetikums auf die Transmission am Rezeptor beitragen (RAINES und ZACHARIAH, 1999; HASENEDER et al., 2002).

Insgesamt verstärkt ISO in klinisch relevanten Konzentrationen von Agonist und Anästhetikum die GABA-induzierte Stromantwort am GABA<sub>A</sub>-R (NEUMAHR et al., 2000; HAPFELMEIER et al., 2001).

ISO wirkt auch auf die GABAergen Ionenströme am GABA<sub>B</sub>-R. In einer In-Vitro-Studie an Gewebeschnitten der Amygdala von Mäusen verringerte es jedoch die Amplitude der GABAergen Stromantwort an diesem Rezeptortyp (RANFT et al., 2004).

### Glycin-System

Glycin ist vor allem auf Rückenmarksebene ein wichtiger, inhibitorischer Neurotransmitter. Zudem kann er die Wirkung von Glutamat am NMDA-R potenzieren (JOHNSON und ASCHER, 1987). In einem Versuch von DOWNIE et al. (1996) mit verschiedenen volatilen Anästhetika verstärkte ISO die Glycin-induzierten Stromantworten an rekombinanten und nativen Glycinrezeptoren. Dieser Effekt nahm mit zunehmender Glycinkonzentration ab. ISO scheint diesen Rezeptortyp sowohl prä- als auch postsynaptisch beeinflussen zu können, es potenziert aber die Wirkung von Glycin jedoch vermutlich vor allem, indem es die Zeitdauer der Glycin-induzierten Stromantwort verlängert und nicht über eine Vergrößerung der Amplitude (CHENG und KENDIG, 2002).

### Zusammenfassung

Allgemein zusammengefasst belegen diese In-Vitro-Ergebnisse, dass ISO die Wirkung verschiedener exzitatorischer Neurotransmittersignale verringern und inhibitorische verstärken kann. ISO hemmt die durch Ach induzierten Signale an nAChR und mAChR sowie die Glutamat-induzierten Signale an Glutamat-R, wobei hiervon besonders die Reaktion am NMDA-R betroffen ist (DILGER et al., 1993; NISHIKAWA und MACIVER, 2000). Außerdem verstärkt es die GABAergen bzw. Glycin-induzierten Signale an den jeweiligen Rezeptoren (DOWNIE et al., 1996; NEUMAHR et al., 2000). Generell muss bei der Interpretation dieser Studien in Bezug auf die Klinik aber beachtet werden, dass die Versuchsergebnisse an

rekombinanten Rezeptoren sich von denen an nativen sehr wohl unterscheiden können (z.B. anhand der absoluten Größen oder bezüglich der Untereinheitenspezifität) (DOWNIE et al., 1996; SUCHER et al., 1996).

Wie jedoch erzeugt dann ISO eine Allgemeinanästhesie? Eine Arbeitshypothese besagt, dass Anästhesie grundsätzlich auf einen Anstieg der Inhibition und ein Absinken der Exzitation im ZNS beruht (CAMPAGNA et al., 2003). Insofern würde ISO eine Allgemeinanästhesie über die beschriebenen Effekte erzielen. Innerhalb funktioneller Einheiten und räumlicher Strukturen im ZNS unterscheidet sich jedoch die Zusammensetzung der Rezeptoren z.T. erheblich. Daraus folgt, dass Anästhetika wie z.B. ISO nicht auf alle Gehirngebiete denselben Einfluss ausüben. Zudem entsteht die Neurotransmission im ZNS erst durch das Zusammenwirken der unterschiedlichsten Transmittersysteme, so dass Anästhetika andererseits immer auch neuronale Netzwerke beeinflussen (FRANKS und LIEB, 1994; CAMPAGNA et al., 2003). Wenn isolierte Versuchsergebnisse für einen einzelnen Rezeptortyp an bestimmten Gehirnregionen bzw. funktionellen Einheiten überprüft werden, wird deutlich, wie komplex dieses Zusammenspiel sein kann (RANFT et al., 2004; DONG et al., 2006). Die verschiedenen Transmittersysteme unterscheiden sich auch in ihrer Bedeutung bezüglich der Einzelkomponenten einer Allgemeinanästhesie wie z.B. Bewusstlosigkeit oder Immobilität (s. 2.5.4). Bis heute sind deshalb die genauen Mechanismen, die einer Allgemeinanästhesie zugrunde liegen, noch nicht vollständig verstanden und dies gilt auch für die konkreten, detaillierten Wirkungen von ISO (CAMPAGNA et al., 2003; JOHN und PRICHEP, 2005).

## 2.5 MAC – Wert

### 2.5.1 Definition

MERKEL und EGER (1963) führten den MAC- Wert bei einem Vergleich zweier Inhalationsanästhetika an Hunden ein. Sie definierten ihn als die minimale alveoläre Gaskonzentration, die eine makroskopisch erkennbare Muskelreaktion auf einen Schmerzreiz unterdrückt. In einer späteren Untersuchung gaben EGER et al. (1965) den MAC - Wert als Durchschnitt aus der geringsten Konzentration, die eine positive Reaktion verhindert und der höchsten, die sie erlaubt, an. Aufgrund seiner Stabilität gegen verschiedene Einflüsse und seiner Reproduzierbarkeit etablierten sie diesen Parameter als Vergleichsgröße für Inhalationsanästhetika (EGER et al., 1965).

In einer weiteren Studie führte diese Arbeitsgruppe die Bezeichnung MAC<sub>50</sub> ein, die minimale alveoläre Konzentration, die bei 50% aller Probanden eine motorische Reaktion auf einen definierten Schmerzreiz verhindert (SAIDMAN et al., 1967). Diese Definition ist heute gleichbedeutend mit dem MAC-Wert. Weitere MAC- Werte z.B. für die Intubation (MAC<sub>EI</sub>) werden mit einem Index versehen und können so abgegrenzt werden (SONNER et al., 2003a).

### 2.5.2 Bestimmungsmethoden

Beim Menschen wird zur MAC – Wert Bestimmung meistens eine andere Methode gewählt als z.B. beim Versuchstier. Als definierter Schmerzreiz setzt man eine Hautinzision am Unterarm. Da der einzelne Proband in der Regel nur einmalig bei einer bestimmten Gaskonzentration getestet wird, ergibt diese Untersuchungsmethode keinen individuellen MAC – Wert, sondern dient dazu, den MAC – Wert einer Personengruppe zu bestimmen. Die individuelle Reaktion kann lediglich mit dem MAC – Wert einer entsprechenden Personengruppe verglichen werden. Der MAC- Wert für die Gruppe wird aus den Einzelergebnissen ermittelt, indem man diejenige Narkosegaskonzentration berechnet, bei der ein Proband mit 50% Wahrscheinlichkeit keine Reaktion auf einen Schmerzreiz zeigt (SONNER, 2002).

Bei Labortieren wird der MAC- Wert für eine Gruppe in der Regel aus den individuellen MAC -Werten der Einzeltiere gebildet. Es sind verschiedene Schmerzreize etabliert. Zum Beispiel mechanische wie das Setzen einer Klemme am Schwanz oder an der Pfote oder elektrische Impulse (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980; BORGES und ANTOGNINI, 1994). Wichtig ist eine gewisse Intensität des Reizes, da sich der MAC- Wert bei geringer Impulsstärke zunächst parallel zur Reizstärke vergrößert. Dieses Vorgehen dient einer Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Ein mechanischer Reiz (z.B. eine Klemme) sollte für 30 Sekunden aufrecht erhalten werden, da auch eine verzögerte Reaktion möglich ist (EGER et al., 1965). Wiederholte Reize verändern den MAC- Wert nicht (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980). Wie Untersuchungen am Menschen ergaben, besteht auch bei den Probanden, die auf einen Schmerzreiz reagierten, keine Erinnerung daran (EGER et al., 1965). Wenn man dies für die Tiere analog annimmt und in Betracht zieht, dass die für das Tier beschriebenen Reize keine dauerhaften Schäden hervorrufen, erlaubt diese Vorgehensweise repetitive Tests bei unterschiedlichen alveolären Gaskonzentrationen. Für jedes Einzeltier kann so ein individueller MAC- Wert ermittelt werden. Tritt beim ersten Test eine negative Reaktion auf, wird die Gaskonzentration um 10 bis 20 % erniedrigt und erneut getestet, so lange, bis eine positive Reaktion erfolgt. Im umgekehrten Fall erhöht man die Gaskonzentrationen schrittweise

nach oben, bis keine Abwehrbewegungen mehr auftreten. Je kleiner die Messintervalle gewählt sind, um so präziser ist das Ergebnis (QUASHA et al., 1980). Bei dieser Vorgehensweise ist der MAC- Wert definiert als der Durchschnitt aus der geringsten alveolären Gaskonzentration, die eine Reaktion auf einen Schmerzreiz verhindert und der höchsten, die sie zulässt (EGER et al., 1965; SONNER, 2002).

Beide beschriebenen Testmethoden (am Beispiel Mensch und Tier erläutert) ergeben bei ansonsten gleichen Bedingungen identische MAC- Werte für eine Gruppe (SONNER, 2002).

Die Angabe für die MAC bezieht sich auf den Druck von 1 Atmosphäre (atm). Gemessen wird der Anteil des Narkosegases in der Atemluft. Nach einer gewissen Zeit, die von physiologischen und physikalischen Parametern abhängt, repräsentiert dieser Wert den Partialdruck des Anästhetikums in den Alveolen, im Blut und im Gehirn. Wichtig ist dabei vor allem die Löslichkeit eines Inhalationsanästhetikums im Blut. Substanzen, die einen hohen Blut / Gas-Verteilungskoeffizienten besitzen und somit gut blutlöslich sind, fluten langsamer an und ab, da erst mehr Substanz in das Blut aufgenommen werden muss, um den Partialdruck dort und nachfolgend in den Alveolen zu erhöhen. Anästhetika mit einem niedrigen Blut / Gas-Verteilungskoeffizienten fluten dementsprechend schneller an und ab. Außerdem wird die Zeitspanne bis zum Ausgleich der Partialdrücke auch vom Herzzeitvolumen und der Ventilation beeinflusst. Unter Standardbedingungen gilt dafür die Zeit von 15 Minuten als ausreichend (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980). Zu beachten ist, dass auch zwischen inspiratorischer und alveolärer Gaskonzentration Unterschiede bestehen können, beispielsweise wenn die Atmung oder die Durchblutung beeinträchtigt sind und der alveoläre Totraum ansteigt. Deshalb sollte die Gaskonzentration bei der MAC - Wert - Bestimmung endexpiratorisch gemessen werden (SAIDMAN et al., 1967; WHITE et al., 1974; QUASHA et al., 1980).

### **2.5.3 Eigenschaften**

Der MAC – Wert eines Inhalationsanästhetikums ist speziesspezifisch. Eine chirurgische Toleranz besteht erst bei alveolären Konzentrationen, die über dem MAC- Wert liegen (EGER et al., 1965).

Die Unterschiede in den MAC – Werten zwischen verschiedenen Spezies sind annähernd gleich oder sogar geringer als die Abweichungen der individuellen MAC- Werte innerhalb einer Spezies (QUASHA et al., 1980; SONNER et al., 1999). Individuell wird der MAC - Wert vom emotionalen Zustand, dem Tag- und Nachtrhythmus, der Stoffwechselsituation,

einer gewissen genetischen Varianz, durch Prämedikation und vom Alter des Probanden beeinflusst (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980). Beim Menschen reduziert er sich pro Lebensjahrzehnt um durchschnittlich 6 % (MAPLESON, 1996). Die Gründe dafür sind beispielsweise veränderte physiologische Parameter oder Neuronenverluste (QUASHA et al., 1980). Eine Untersuchung an Hunden zeigte, dass sich im Alter auch die Bindungsaffinität von Neurotransmittern ändern kann und damit auch die Sensitivität für die Wirkung von Inhalationsanästhetika (MAGNUSSON et al., 2000). Auch Hypothermie, Hypotonie und extreme Hypoxie verringern den MAC - Wert. Ebenso kann eine Kombination mit anderen Anästhetika, mit Sedativa oder Analgetika den MAC - Wert z.T. sogar erheblich reduzieren. Fieber und Hyperthyreoidismus erhöhen ihn, ebenso wie Substanzen mit einer stimulierenden Wirkung auf das ZNS. Schwangerschaft bzw. Trächtigkeit können den MAC - Wert, vermutlich bedingt durch die hormonellen Veränderungen, verringern (QUASHA et al., 1980). Es gibt jedoch auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren aufzeigen konnten (MAZZE et al., 1985). Die Anästhesiedauer, das Körpergewicht, Hypertonus und das Geschlecht haben keinen Einfluss, der Säure-Basen - Status allenfalls einen geringen bei sehr groben Abweichung von physiologischen Werten (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980; LARSEN, 2002).

Je geringer der MAC- Wert eines Anästhetikums und damit die Gaskonzentration, die eine motorische Reaktion auf einen Schmerzreiz verhindert, um so wirksamer ist das Anästhetikum im Vergleich zu einem anderen. Damit kann einerseits die unterschiedliche Potenz von Inhalationsanästhetika, eine Reaktion auf einen Schmerzreiz zu unterdrücken, verglichen werden. Andererseits definiert 1 MAC eine ganz bestimmte Eigenschaft: die Fähigkeit eines Inhalationsanästhetikums, Immobilität zu erzeugen. Dies ermöglicht es, den Einfluss unterschiedlicher Narkosegase z.B. auf kardiovaskuläre Parameter bei einem relativ identischen, anästhetischen Zustand des Patienten zu bewerten (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980).

### **2.5.4 Immobilität**

Die Immobilität ist eine Komponente des Oberbegriffes Anästhesie. Sie beschreibt einen Zustand, in dem grobe Abwehrbewegungen auf einen Schmerzreiz unterdrückt werden. Der MAC - Wert definiert die minimale alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, die erforderlich ist, diese Immobilität beim Patienten hervorzurufen (EGER et al., 1997; SONNER et al., 2003a).

Es besteht ein Konsens darüber, dass Inhalationsanästhetika Immobilität vorwiegend auf Rückenmarksebene erzeugen (RAMPIL et al., 1993; BORGES und ANTOGNINI, 1994; EGER et al., 1997; SONNER et al., 2003a). RAMPIL et al. (1993, 1994) konnten nachweisen, dass ein Entfernen cortikaler Strukturen oder eine Durchtrennung von Leitungsbahnen des Rückenmarks (RM) zumindest bei Ratten keine Änderung des MAC - Wertes von ISO hervorruft (RAMPIL et al., 1993; RAMPIL, 1994). Mit Hilfe eines EEG lässt sich cortikale, neuronale Aktivität wiedergeben. In den Ableitungen treten Veränderungen z.B. in Abhängigkeit von bestimmten Anästhetika und in Bezug zu deren Dosis auf. Es scheint jedoch keine Korrelation mit der motorischen Reaktion bei der MAC - Wert - Bestimmung zu geben (RAMPIL und LASTER, 1992). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass cortikale Gebiete für die Reizantwort bei der MAC - Bestimmung nicht entscheidend sind, insbesondere, da die bewusste, mit Erinnerung verbundene Schmerzverarbeitung bei 1 MAC bereits ausgeschaltet ist. Dem RM übergeordnete, subcorticale Regionen wie z.B. der Thalamus scheinen jedoch auch während der Anästhesie zumindest modulierenden Einfluss auf Reaktionen nach schmerzhaften Stimuli zu besitzen (BORGES und ANTOGNINI, 1994; RAMPIL, 1994; SONNER et al., 2003a).

Über welche Strukturen, insbesondere an welchen Rezeptoren und durch welche Neurotransmitter Inhalationsanästhetika Immobilität erzeugen, ist noch Gegenstand der Forschung (SONNER et al., 2003a; HASENEDER et al., 2004). Es kann deshalb an dieser Stelle nur ein Überblick über die bisherigen Erkenntnisse gegeben werden. Grundsätzlich kommt eine Hemmung der Schmerzwahrnehmung über afferente Neurone in Betracht, eine Beteiligung der Interneurone oder eine Beeinträchtigung der motorischen Antwort durch einen Einfluss auf die motorischen Neurone (SONNER et al., 2003a). Offensichtlich sind dabei verschiedene Neurotransmittersysteme beteiligt (SONNER et al., 2003a; GRASSHOFF et al., 2005).

King und RAMPIL (1994) zeigten mit Hilfe von Elektromyogrammen an Ratten, dass ISO allgemein die Aktivität von  $\alpha$  -Motoneuronen im Rückenmark hemmt. Eine Studie von RAMPIL und KING (1996) wies diesen Effekt auch für andere volatile Anästhetika nach.

### Cholinerges System

Inhalationsanästhetika wie z.B. ISO und Sevofluran können die cholinerg induzierte Stromantwort an nAChR und mAChR verringern (EGER et al., 2002). Grundsätzlich scheinen dabei die neuronalen Rezeptoren sensibler für die Wirkung von ISO zu sein als die muskulären (VIOLET et al., 1997). Obwohl demnach cholinerge Rezeptoren für die Narkose mit Inhalati-

onsanästhetika wichtig sind, konnte bisher nicht belegt werden, dass sie auch für die Komponente „Immobilität“ eine Rolle spielen (SONNER et al., 2003a). WONG et al. (2002) untersuchten am isolierten Rückenmark von Ratten den Einfluss von unterschiedlichen Antagonisten für nAChR und mAChR auf die Wirkung von ISO. Sie maßen dabei nach Stimulation der Dorsalwurzel die Potentiale an der Ventralwurzel von Spinalnerven. Die Zugabe von Antagonisten änderte den Einfluss von ISO auf die Potentiale an der Ventralwurzel nicht (WONG et al., 2002). Auch andere in- Vitro - Studien konnten keinen Zusammenhang von ISO, Immobilität und AchR belegen (SONNER et al., 2003a). In einem Versuch von EGER et al. (2002) an Ratten zeigten diese nach intraperitonealer und intrathekaler Injektion von Substanzen, die mAChR und nAChR blockieren, keine veränderten MAC- Werte für ISO. FLOOD et al. (2002) konnten nach intraperitonealer Injektion verschiedener nicotinerger AchR - Blocker bei Mäusen ebenfalls keiner Änderung der MAC- Werte für ISO verzeichnen. Lediglich eine Gabe von Nicotin führte zu einer geringen, aber signifikanten Verringerung der MAC, möglicherweise aufgrund einer analgetischen Wirkung, die durch den aktivierten AchR entsteht (FLOOD et al., 2002).

### Serotonerges System

Serotonin-R, Typ 3 (5-HT<sub>3</sub>) sind wahrscheinlich an der immobilisierenden Wirkung von Inhalationsanästhetika nicht beteiligt, während die Signale von 5-HT<sub>2</sub>-R möglicherweise einen Einfluss auf die Immobilität besitzen (SONNER et al., 2003a; ZHANG et al., 2003a). Die intrathekale Gabe von Ketanserin, einer Substanz, die 5-HT<sub>2</sub> - R blockiert, verringerte die MAC für ISO bei Ratten in vivo, jedoch erst in sehr hohen Dosen (ZHANG et al., 2003a). Außerdem kann ISO präsynaptisch die Aufnahme von Serotonin in Synaptosomen hemmen und dadurch eventuell ebenfalls die Nozizeption beeinflussen (MARTIN et al., 1990).

### Glutamaterges System

Die meisten Inhalationsanästhetika können die Wirkung von Glutamat am NMDA-R unterschiedlich stark verringern (SONNER et al., 2003b). Die Gabe von NMDA-R - Antagonisten reduzierte im Experiment den MAC - Wert von Inhalationsanästhetika in Abhängigkeit von der Konzentration der blockierenden Substanz im Rückenmark und der Potenz des Anästhetikums, selbst den Glutamat-induzierten Ionenfluss am Rezeptor zu beeinflussen ( z.B. Xenon > Isofluran). STABERNACK et al. (2003) injizierten beispielsweise einen nicht-kompetitiven NMDA-R-Antagonisten (MK 801) intrathekal, intravenös und intraventrikulär ins Gehirn und bestimmten die jeweiligen Konzentrationen. Am wirkungsvollsten war die



intrathekale Injektion, die Reduktion des MAC -Wertes für ISO korrelierte mit den Konzentrationen des Antagonisten im unteren Rückenmark (STABERNACK et al., 2003). ISO bewirkt demnach Immobilität über den NMDA-R vor allem auf spinaler Ebene. Im Kontrast dazu sind an der durch Sevofluran erzeugten Immobilität möglicherweise auch cerebrale NMDA – R beteiligt (SONNER et al., 2003b).

Wie erzeugt nun ISO über seinen Einfluss auf den Glutamat-induzierten Ionenfluss an diesem Rezeptortyp Immobilität im Detail? In einer Studie von KURODA et al. (1993) an Ratten verringerte in allen Fällen eine jeweils einmalige intravenöse Injektion kompetitiver und nicht-kompetitiver NMDA-R-Antagonisten in neuroprotektiven Dosen den MAC - Wert für ISO signifikant. Aufgrund der gewählten Methode war der zugrundeliegende Mechanismus nicht exakt bestimmbar, die Autoren vermuteten aber eine Verringerung afferenter Signale (KURODA et al., 1993). Die intrathekale Gabe von kompetitiven und nicht - kompetitiven Antagonisten in einem Versuch von ISHIZAKI et al. (1995) führte zu einem ähnlichen Ergebnis. In einem weiteren Experiment untersuchten ISHIZAKI et al. (1999) intrathekal applizierte Antagonisten für AMPA/Kainat-Rezeptoren, mGluR, sowie die Kombinationen NMDA-R- Antagonist + Neurokinin-1 – Rezeptor - Antagonist. Nur der NMDA-R- Antagonist alleine bzw. die beschriebene Kombination verursachte eine signifikante Verringerung der MAC von ISO, die nach Gabe von NMDA und Substanz P (Agonist am Neurokininrezeptor) reversibel war. Exzitatorische Aminosäuren und Substanz P sind an der afferenten Schmerzleitung beteiligt und werden nach akuten, schmerzhaften Reizen ausgeschüttet (ISHIZAKI et al., 1999). Eine Reduktion der afferenten Schmerzleitung über NMDA-R liegt als möglicher Mechanismus für die immobilisierende Wirkung von ISO demnach zumindest nahe.

HASENEDER et al. (2004) untersuchten den Effekt von ISO auf EPSCs an Glutamat-sensitiven Nervenzellen aus der *Substantia gelatinosa*. Diese Neurone erhalten Schmerzsignale von A $\delta$  und C-Fasern und leiten diese Impulse gebündelt weiter. Die Zugabe von ISO verringerte die EPSCs bei 1 MAC, vermutlich, indem es eine geringere Freisetzung des Transmitters Glutamat bewirkt (HASENEDER et al., 2004). Untersuchungen von WAKAI et al. (2005) konnten diesen Mechanismus nicht bestätigen, die Gründe dafür waren jedoch unklar. Die Studie von HASENEDER et al. (2004) zeigt aber generell, dass ISO die Weiterleitung Glutamat-vermittelter, afferenter Schmerzsignale über die Nervenzellen der Lamina II (*Substantia gelatinosa*) im RM hemmen kann.

Zusammengefasst erzeugen Inhalationsanästhetika mit individuellen Unterschieden Immobilität teilweise über ihren Einfluss auf die Glutamat- induzierten Signale am NMDA-R im RM. Die Wirkung einiger dieser Substanzen auf die Neurotransmission an weiteren, ligandengesteuerten Glutamatrezeptoren (z.B. für AMPA, Kainat) könnten ebenfalls eine Rolle spielen, dies ist jedoch bisher vergleichsweise wenig untersucht (SONNER et al., 2003a). Es gibt jedoch z.B. Hinweise, dass vor allem Kainatrezeptoren eine modulierende Funktion zukommen könnte (SONNER et al., 2005).

### Glycin-System

Inhalationsanästhetika besitzen einen Einfluss auf Glycinrezeptoren, dabei ist Halothan potenter als ISO oder Cyclopropan. In einem Versuch von ZHANG et al. (2003b) resultierte eine Blockade von Glycinrezeptoren im Rückenmark in einem Anstieg der MAC- Werte für diese Anästhetika proportional zu ihrer Wirkung auf den Ionenfluss an diesem Rezeptortyp. Glycin scheint deshalb zu einem gewissen Teil zur der von Inhalationsanästhetika verursachten Immobilität beizutragen (ZHANG et al., 2003b). CHENG und KENDIG (2002) untersuchten die Wirkung verschiedener Inhalationsanästhetika auf mIPSCs und spontane inhibitorische postsynaptische Ionenströme (sIPSCs) an spinalen Motoneuronen des RM. Die untersuchten Substanzen (darunter ISO) bewirkten vor allem eine Verlängerung der IPSCs ohne eine Steigerung der Amplitude (CHENG und KENDIG, 2002).

### GABAerges System

Die meisten Inhalationsanästhetika verstärken indirekt oder direkt die GABA-induzierte Stromantwort am GABA<sub>A</sub>-R (TANELIAN et al., 1993). In einer Untersuchung von ZHANG et al. (2001a) et al. zeigte sich, dass Picrotoxin, ein nicht- kompetitiver Antagonist für den GABA<sub>A</sub>-R, den MAC- Wert für ISO bei intrathekaler, intracerebraler oder intravenöser Gabe erhöhte (intrathekal > intrecerebral > intravenös). Die Untersucher sahen jedoch keinen direkten Zusammenhang zur Immobilität. Da die inhibitorische Wirkung von GABAergen Interneuronen im Gehirn und RM durch Picrotoxin reduziert wurde, sei dadurch der Anästhetikabedarf nur indirekt gestiegen. ISO bewirke Immobilität jedoch nicht explizit über seinen Einfluss auf GABAerge Signale an cerebralen oder spinalen GABA<sub>A</sub>-R (ZHANG et al., 2001). In einer nachfolgenden Studie wurden spinale GABA<sub>A</sub>-R mit derselben Technik blockiert und der MAC- Wert verschiedener Inhalationsanästhetika untersucht. Obwohl die verwendeten Anästhetika unterschiedlich potent auf die GABAergen Signale an diesem Rezeptortyp einwirken, waren die MAC- Werte annähernd gleich stark erhöht und die Untersu-

cher sahen darin ihre frühere Vermutung bestätigt (ZHANG et al., 2004). SONNER et al. (2003) zogen aus weiteren, ähnlichen Vergleichsuntersuchungen ebenfalls den Schluss, dass ISO Immobilität nicht direkt über seine Effekt auf die GABAerge Stromantwort am GABA<sub>A</sub>-R erzeuge, sondern dass dieser nur modulierend wirke (SONNER et al., 2003b). Andererseits kamen WAKAI et al. (2005) mit der Messung von Potentialen an Nervenzellen der *Substantia gelatinosa* an Präparaten von adulten Ratten zu dem Ergebnis, dass ISO in klinisch relevanten Konzentrationen die Erregbarkeit glutamaterger Neurone indirekt durch einen Einfluss auf die GABA-inuzierten Signale an postsynaptischen GABA<sub>A</sub>-R hemmen könnte. Sie folgerten daraus eine mögliche, antinozizeptive Wirkung von ISO über diesen Mechanismus (WAKAI et al., 2005).

Möglicherweise kann ISO auch die antinozizeptive Wirkung von Noradrenalin im RM und seine modulative Funktion an absteigenden Bahnen beeinflussen. In einer Studie von KINGERY et al. (2002) an Ratten und Knock-out - Mäusen für verschiedene  $\alpha$ -Adrenorezeptoren identifizierten die Untersucher drei Mechanismen, über die Noradrenalin auf die Nozizeption wirke: eine supraspinale Bahn ins RM über  $\alpha_2$ -Rezeptoren (antinozizeptiv), eine weitere, absteigende über  $\alpha_1$ -Rezeptoren (pronozizeptiv) und ein antinozizeptiver Effekt direkt im RM. Während sich der Einfluss von ISO vor allem auf die absteigenden Bahnen beziehe, sei die antinozizeptive Wirkung beider Substanzen im RM zwar synergistisch, werde jedoch jeweils über mehrere und unterschiedliche Mechanismen vermittelt. In klinisch relevanten Konzentrationen von ISO überwiegen auf Rückenmarksebene die von Noradrenalin unabhängigen Effekte dieses Anästhetikums für die Immobilität (KINGERY et al., 2002). GEORGIV et al. (2006) wiesen an Nervenzellen der *Substantia gelatinosa* zwar ebenfalls eine Addition des Einflusses von Noradrenalin und ISO auf die gemessenen IPSCs nach, die Zugabe beider Substanzen beeinflusste aber die Kinetik der Stromantwort jeweils unterschiedlich (GEORGIEV et al., 2006). Somit scheint die Immobilität durch ISO in klinisch relevanten Konzentrationen und ohne pathologische Veränderungen nicht direkt über Noradrenalin vermittelt zu werden (SONNER et al., 2003a).

### Zusammenfassung:

Nach den bisherigen Erkenntnissen erzeugen Inhalationsanästhetika die Immobilität vorwiegend über ihren Einfluss auf die Neurone des Rückenmarks (CAMPAGNA et al., 2003; SONNER et al., 2003a). Sie wirken dabei auf Motoneurone hemmend, verstärken die Signale von inhibitorischen Interneuronen und reduzieren die Schmerzleitung über afferente Bahnen.

Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher nicht vollständig bekannt. Außerdem gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen Anästhetika. Vor allem für ISO gilt eine hemmende Wirkung auf Glutamat-vermittelte Signale an Glutamat -R und eine Verstärkung der inhibitorischen Impulse von Glycin -R als gesichert, während ein direkter Einfluss auf die Transmission an inhibitorischen, GABAergen Interneuronen diskutiert wird. Die bisherigen Ergebnisse schließen jedoch eine Beteiligung weiterer Neurotransmittersysteme und Neuropeptide oder zusätzliche Mechanismen (z.B. eine Wirkung auf Natriumkanäle) nicht aus, sie legen sie durchaus nahe (SONNER et al., 2003a). Eine Studie von XING et al. (2004a) konnte sogar einen Einfluss von Insulin belegen (XING et al., 2004a). Für die Interpretation müssen generell auch bestimmte, individuelle Punkte beachtet werden, welche den MAC - Wert indirekt beeinflussen wie z.B. die analgetische Wirkung von (endogenen) Opiaten (MOGIL et al., 2005) oder indirekt beeinflussen könnten wie z.B. das „wind-up“ (ein Vorgang, bei dem wiederholte Reize Schmerzrezeptoren sensibilisieren). Insgesamt sind die Mechanismen, die unter Inhalationsanästhesie zur Immobilität des Patienten führen, noch unzureichend geklärt (SONNER et al., 2003a).

### 2.6 Anästhesie bei Alzheimerpatienten

Ob eine Allgemeinnarkose das Auftreten der AK begünstigt oder ob eine Narkose bereits bestehende Symptome verschlimmert, kann zum derzeitigen Wissenstand genauso wenig beantwortet werden wie die Frage, in wieweit Alzheimerpatienten anders behandelt werden müssen als gesunde, alte Menschen, da die pathologischen Veränderungen z.B. die Pharmakologie von Inhalationsanästhetika beeinträchtigen könnten (BURTON et al., 2004).

Verschiedene Studien berichten von Post-operativen kognitiven Defiziten (POCD), die bei einigen Patienten nach chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie auftreten und teilweise noch länger als drei Monate fortbestehen. Ältere Patienten scheinen davon besonders betroffen zu sein (MOLLER et al., 1998; ECKENHOFF et al., 2004). In einer Untersuchung von ANCELIN et al. (2001) an 140 Patienten mit orthopädischen Operationen und einem Alter über 64 Jahren lag der Anteil der Gruppe mit nachweisbaren Langzeitdefiziten bei 56%. MOLLER et al. (1998) wiesen in einer Studie, in die 1218 Personen über 60 Jahre einbezogen wurden, mit einer anderen Testgrundlage eine Woche nach dem Eingriff bei 25,8% der Patienten ein Defizit nach. Drei Monaten später zeigten noch 9,9% der Testgruppe Auffälligkeiten. Dabei konnte gezeigt werden, dass Alter das Risiko für ein POCD signifikant er-

höht (MOLLER et al., 1998). Viele der Studien zum POCD an älteren Menschen schließen aber demente Patienten aus (ANCELIN et al., 2001) oder beziehen sich nicht gezielt auf bestimmte Patientengruppen. Dadurch lässt sich eine Aussage für das Fortschreiten z.B. der kognitiven Defizite von Alzheimerpatienten nach einer Narkose allenfalls spekulativ treffen. Es gibt einige, wenige Versuchsergebnisse von Narkosestudien an transgenen Mausmodellen für die AK. Beispielsweise zeigten in einem Versuch 15 bis 16 Monate alte APP23 - Mäuse nach einer Isofluranmononarkose eine Verbesserung kognitiver Parameter gegenüber den gesunden Vergleichstieren (ECKEL et al., 2005) und verhalten sich damit entsprechend den Versuchsergebnissen von 3 Monaten alten Tieren derselben transgenen Mauslinie (ECKEL, in Vorb.). Die gleichaltrigen Kontrolltiere hingegen reagierten auf die Narkose mit einer Verschlechterung der Lernleistung. Die Gründe dafür sind bisher noch unklar (ECKEL et al., 2005). SIMON et al. (2001) belegten an Hippocampusschnitten von Mäusen unterschiedlichen Alters, dass ISO in klinisch relevanten Konzentrationen die LTP verschlechtert, vermutlich aufgrund seiner Wirkung auf die Glutamat-induzierte Transmission am NMDA-R und auf die GABAerge Neurotransmission. Dabei zeigte sich an den Präparaten älterer Tiere eine stärkere Beeinträchtigung, die jedoch in beiden Fällen reversibel war. Möglicherweise könnte ISO auf diese Weise zu einer Verschlechterung von kognitiven Parametern nach einer Narkose beitragen (SIMON et al., 2001). Unklar ist, ob dieser Effekt für Alzheimerpatienten noch mehr Bedeutung besitzen könnte, da diese ohnehin bereits Defizite in der Gedächtnisbildung aufweisen (SELKOE, 2002). Zu Gedächtnisfunktionen nach einer Allgemeinnarkose speziell für dieses Patientengut fehlen bislang verlässliche und eindeutige klinische Studienergebnisse (BURTON et al., 2004).

In der Diskussion stehen derzeit auch die Ursachen für Verwirrheitszustände nach Allgemeinanästhesie. Als eine Möglichkeit gilt ein reduzierter Energiestoffwechsel mit einer nachfolgend verringerten Neurotransmittersynthese (PARIKH und CHUNG, 1995; BURTON et al., 2004). Bei der sporadischen AK besteht bereits ein Energiedefizit (HOYER, 2004) und ein Mangel an unterschiedlichen Neurotransmittern (SELKOE, 2001). Dies könnte Alzheimerpatienten z.B. auch für ein Post-operatives Delirium anfälliger machen als andere Patienten. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für diese Verwirrheitszustände besteht z.B. darin, dass selbst eine leichte Hypoxie während der Anästhesie die cholinerge oder glutamaterge Neurotransmission beeinträchtigen kann (PARIKH und CHUNG, 1995). Alzheimerpatienten besitzen im Vergleich zu gesunden, alten Menschen umfangreiche Defizite in diesen beiden Transmittersystemen (SELKOE, 2001) und könnten deshalb wiederum besonders von dieser Komplikation betroffen sein. Diese Vermutungen sind jedoch derzeit ebenfalls noch nicht

einmal für gesunde Menschen in entsprechenden Studien belegt (MACKENSEN und GELB, 2004).

Studien an Alzheimerpatienten werden generell durch methodische Probleme erschwert, beispielsweise durch die mangelnde Einwilligungsfähigkeit potentieller Studienteilnehmer oder aufgrund der sehr heterogenen Patientengruppen (FERNANDEZ et al., 2003). Es existieren deshalb auch im Hinblick auf weitere, für die AK spezifischen Symptome nur wenige klinische Untersuchungen, die sich mit den Auswirkungen einer Narkose befassen. Die Anästhesieform (regional/allgemein) scheint allgemein eher keine Rolle zu spielen (BURTON et al., 2004), wenn Unterschiede festgestellt wurden, waren diese wegen der fehlenden Randomisierung (zufällige Zuordnung zu einer bestimmten Gruppe oder zu einem Untersucher) der Kranken schwer zu interpretieren (ANCELIN et al., 2001; BURTON et al., 2004). Eine retrospektive Studie von BOHNEN et al. (1994) an Patienten mit sporadischer AK ergab einen signifikanten Zusammenhang von Narkose vor dem 50. Lebensjahr und früherem Erkrankungsalter im Vergleich zur Gruppe, welche erst in späteren Jahren eine Anästhesie erhielt. Diese Daten bezogen sich auf Eingriffe, die bereits vor 1984 stattfanden (BOHNEN et al., 1994). In einer ebenfalls retrospektiven Untersuchung an älteren Patienten fanden GASPARINI et al. (2002) keinen aussagekräftigen Zusammenhang einer im Zeitraum von ein bis fünf Jahre vorausgegangenen Allgemeinnarkose und dem Auftreten von Alzheimer. PALOTAS et al. (2005) untersuchten an Ratten die Wirkung von Propofol und Thiopental auf die Expression des APP, sie war nach der Narkose unverändert. ECKENHOFF et al. (2004) konnten nachweisen, dass ISO und Halothan in vitro die Oligomerization von A $\beta$ -Peptiden fördern und die Toxizität von A $\beta$ 42 erhöhen. Ob deshalb eine, vor allem auch wiederholte Allgemeinanästhesie zu einer Verschlechterung von neurodegenerativen Erkrankungen beitragen könnte ist ebenso wie die konkrete klinische Bedeutung dieser Ergebnisse noch unklar (ECKENHOFF et al., 2004). Insgesamt konnte bisher kein eindeutiger, signifikanter Zusammenhang von Narkose im Vorbericht und einer Risikoerhöhung für die AK nachgewiesen werden (BOHNEN et al., 1994; GASPARINI et al., 2002; ECKENHOFF et al., 2004).

Über eine veränderte Wirksamkeit und Pharmakologie einzelner Narkotika bei der AK ist bisher ebenfalls wenig bekannt, sie wäre jedoch aufgrund der umfassenden Veränderungen der neuronalen Transmission zu vermuten (s. 2.2.7.3.). Dennoch gibt es bisher keine Studien an Alzheimerpatienten, die sich gezielt mit der veränderten Pharmakologie einzelner Anästhetika befassen. Deshalb existieren für die Medikamentenwahl zur Narkose von Alzheimerpatienten nur klinische Überlegungen. Sie ergeben sich aus der Pathologie oder betreffen die

Wechselwirkungen zwischen den individuellen Therapeutika des Patienten und den Anästhetika. So sollten z.B. wegen des bekannten cholinergen Defizits von Alzheimerpatienten oder nach der Behandlung mit Rezeptorantagonisten (z.B. Memantine®) bestimmte Medikamente bei der Narkose gemieden werden (FERNANDEZ et al., 2003; BURTON et al., 2004). Insgesamt gibt es noch zu wenig aussagekräftige Studien zu Anästhesie bei Alzheimer, um auch zur Anästhesiemethode mehr als allgemeingültige klinische Empfehlungen geben zu können (BURTON et al., 2004).

### 3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

#### 3.1 Zielvorstellungen

In dieser Studie soll der MAC - Wert von ISO an zwei transgenen Mausmodellen für die Alzheimer Krankheit bestimmt werden. Als Referenzwerte dienen die MAC - Werte ihrer gesunden, nicht- transgenen Geschwister. Beide Tiermodelle (APP51 und APP23) exprimieren das Gen für das hAPP, die APP23-Mäuse besitzen eine zusätzliche Mutation in einer Aminosäuresequenz (Schwedische Doppelmutation). Das Ziel der Untersuchung ist es, herausfinden, ob mögliche Änderungen der MAC - Werte durch den Einfluss der Schwedischen Doppelmutation verursacht werden und damit durch eine Überproduktion der A $\beta$ -Peptide oder bereits allein durch das erhöhte Angebot an Amyloidvorläuferprotein.

Der Tierversuch wurde gemäß §8 des Deutschen Tierschutzgesetzes (TierschG in der Fassung vom 25.05.1998, BGBl I S.1105, zuletzt geändert am 06.08.2002, BGBl I S.3082) durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

#### 3.2 Material und Methodik

##### 3.2.1 Versuchstiere

Die Firma Novartis in Basel/Schweiz, die das Modell APP23 entwickelte, züchtet die Mäuse zunächst als C57BL/6J X DBA/2 Hybriden (F1 - Generation) und kreuzt sie dann über neun Generationen auf den C57BL/6J - Stamm (B6) zurück. Das Genom der APP23 Tiere enthält eine humane APP751cDNA mit der Schwedischen Doppelmutation (K670N). Dies führt zum Austausch von Lysin durch Asparagin und von Methionin durch Leucin an den AS 670 bzw. 671. Dieses Konstrukt steht unter der Kontrolle eines neuronenspezifischen Promotors (Thy1), der eine siebenfache Überexpression des hAPP bewirkt. APP51 Mäuse besitzen nur die humane APP751cDNA, der ebenfalls Thy1 als Promotor vorangestellt ist, jedoch nicht die Schwedischen Doppelmutation. Sie werden auf der Grundlage des B6 – Stammes entwickelt. Eine Genotypisierung aller transgener Tiere erfolgt bereits vor Anlieferung durch die Firma Novartis und wird nach Abschluss des Versuchs erneut vorgenommen. Dazu entnimmt man unmittelbar nach der Tötung ein Schwanzbioptat, das in einem Fremdlabor mit Hilfe der PCR untersucht wird.



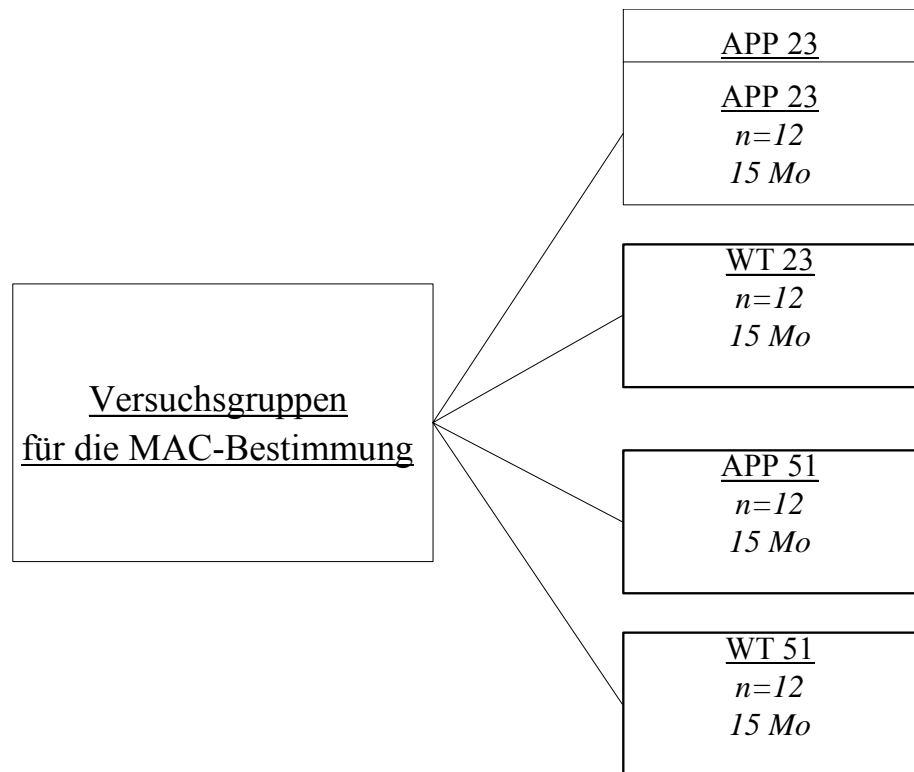
Die Mäuse werden in einem vollklimatisierten Stall unter standardisierten Bedingungen gehalten. Das Hygienemanagement entspricht den Richtlinien eines S1 - Raumes für die Versuchstierhaltung. Die Raumtemperatur beträgt 22 ° C (+/- 2° C) bei einer relativen Luftfeuchte von 60 % (+/- 15 %). Eine Zeitschaltautomatik sorgt für Hell - Dunkelphasen von jeweils 12h Dauer. In der Hellphase von 02.00 bis 14.00 Uhr herrscht 1m über dem Boden eine Lichtintensität von 60 Lux. Die Dunkelphase dauert von 14.00 bis 02.00 Uhr und entspricht der Aktivitätsphase der Mäuse.

Nach der Anlieferung werden die Tiere in Laborstandardkäfige (Makrolon Typ II) eingesetzt. Als Einstreu dient entstaubtes, entkeimtes Weichholzgranulat (AltrominFaser, AltrominGmbH, Lage-Lippe), zur Beschäftigung und artgerechten Haltung erhalten alle Tiere bei jedem Einstreuwechsel Zellstoff. Ein Käfigwechsel findet zweimal in der Woche am selben Wochentag statt. Die Mäuse erhalten ein Alleinfuttermittel für Labornager in Pelletform zur freien Aufnahme (Altromin™, Altromin GmbH Lage-Lippe). Leitungswasser steht den Tieren uneingeschränkt über Nippeltränken zu Verfügung. Das Trinkwasser wird täglich gewechselt, die Nippeltränken wöchentlich. Nach einer Eingewöhnungsphase von drei Wochen findet für die Dauer des Narkoseversuchs ein einmaliger Ortswechsel statt.

### **3.2.2 Versuchsplan**

Die Bestimmung des MAC - Wertes für das Narkosegas ISO wird an insgesamt 48 männlichen Mäusen mit einem Alter von 15 Monaten durchgeführt. Die vier Testgruppen bestehen aus jeweils 12 Tieren unterschiedlichen Genotyps: APP23 (n=12), WT23 (n=12), APP51 (n=12) und WT51 (n=12). Das Narkosesystem und der Versuchsablauf sind für alle Mäuse identisch. Nach Versuche verbleiben die Tiere bei 1MAC für weitere zwei Stunden in Narkose und werden dann in tiefer Isoflurannarkose durch cervicale Dislokation getötet. Unmittelbar darauf entnimmt man bei allen Mäusen das Gehirn, Blut und ein Schwanzbiopat für weitere molekulargenetische Untersuchungen.

**Abbildung 6:** Versuchsgruppen für die Bestimmung der Minimalen Alveolären Konzentration (MAC) von Isofluran (ISO)



### 3.2.3 Narkose

#### 3.2.3.1 Aufbau des Narkosesystems

Die Plexiglasnarkosebox für die Einleitung der Anästhesie stammt aus eigener Herstellung (s. Abbildung 7, Innenmaße: 22,5x17x17cm).



**Abbildung 7:** *Nakosebox zur Einleitung*

Sie ist in ein Kreissystem eingebunden, dem ein Verdampfer für ISO und der Anschluss für Sauerstoff als Trägergas vorgeschaltet sind (Narkosegas Furene®, Abott GmbH & Co. KG, Wiesbaden; Verdampfer Dräger AG, Lübeck). Diese Box ist mit einer Wärmematte ausgestattet, die zum Schutz des Tieres und aus hygienischen Gründen mit einer Zellstoffauflage (Molinea®, Hartmann) abgedeckt ist. Eine untergelegte Korkplatte isoliert gegenüber der Umgebung und führt zu einer gleichmäßigen Verteilung der Wärme. Für die Bestimmung der Messparameter wird ein anderes Kreissystem verwendet, in das die Maus mit einer Nasenkammer (s. Abb., eigene Herstellung) integriert ist.



**Abbildung 8:** Nasenkammer

Verdampfer und Sauerstoffanschluss sind identisch, zusätzlich ist ein Luftbefeuchter in das System eingeschaltet (Kendall RespiFlo™, tyco healthcare GmbH, Neustadt), der einer Dehydratation durch den Verlust körpereigenen Wassers über die Atmung entgegenwirkt. Die Nasenkammer besteht aus einem flexiblen Plastikschauch mit einer kreisrunden Öffnung von 2 cm Durchmesser, die mit dem Konus einer 20ml Spritze stabilisiert wird (BD Discardit™ II, Becton, Spanien). Die Öffnung ist mit einer Membran aus Handschuhgummi (Kimberly-Clark EN 455, Safeskin Satin Plus, Kimberly-Clark, Roswell USA) bespannt. Mit einer Schere wird in die Mitte der Membran ein kreisrundes Loch geschnitten, durch das die Nase der Maus gesteckt wird.

### 3.2.3.2 Narkoseablauf

Am Narkosetag wiegt der gegenüber dem Genotyp der Tiere geblindete Untersucher das vorgesehene Versuchstier und anästhesiert es in der Narkosebox. Diese ist mit 2,0 Vol % ISO in 100% O<sub>2</sub> vorgeflutet. Nach Verlust der Stellreflexe wird die Maus aus der Narkosebox genommen und über die Nasenkammer an das Narkosesystem angeschlossen. Zum Schutz vor Austrocknung erhält die Maus Augensalbe (Bepanthen®; Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Whylen). Sie atmet spontan ein Sauerstoff / Raumluft- Gemisch (FiO<sub>2</sub> 0,5) mit 2 Vol % ISO bei einem kontinuierlichen Gasfluss von 3l/min. Mit einer verstellbaren Klemme am ab-

führenden Schlauch wird ein mäßig erhöhter Druck von 3mm Hg im Narkosesystem aufrechterhalten. Dieser Positive Endexpiratorische Druck (PEEP) dient der Vorbeugung von Atelektasen der Lungenalveolen, er wird am Narkosemonitor (Capnomac Ultima®, Datex) überwacht und gegebenenfalls durch Anziehen der Klemme reguliert.

### 3.2.3.3 Überwachung der Vitalparameter

Die Herzfrequenz, Atemfrequenz und die Temperatur werden in regelmäßigen Abständen von 5 Minuten und unmittelbar vor einem Schmerzreiz kontrolliert, um an den Messpunkten der MAC eine ausreichend stabile Narkose zu gewährleisten. Für die Messung der Herzfrequenz waren die technischen Voraussetzungen erst bei der zweiten Versuchsreihe und damit bei den APP51 und den WT51 gegeben, eine Bestimmung dieses Parameters erfolgte deshalb nur bei diesen Versuchsgruppen.

Für die Bestimmung der Herzfrequenz ist die Maus mit einem EKG - Gerät verbunden (Cardiocap™, Datex). Die Atemfrequenz ermittelt der Untersucher über die Anzahl der Thoraxexkursionen über einen Zählzeitraum von jeweils einer Minute. Dabei wird auch auf die Gleichmäßigkeit, die Tiefe der Atemzüge und die Art der Atembewegung geachtet. Die Körpertemperatur wird mit einem Wärmesystem im Bereich zwischen 37,8 und 38,2°C gehalten. Die Heißluftstrahl des Geräts (Warm Touch™, Mallinckrodt Medical, Irland) belüftet ein Wärmekissen, das bei Bedarf über die Maus gelegt oder von ihr entfernt werden kann. Die Temperatur wird rektal gemessen, die Sonde (Medical Temperature Probe™ für Neonaten, Exacon, Asmuth, Minden), verbleibt während der gesamten Versuchszeit, in der das Tier an das Narkosesystem angeschlossen ist, und ermöglicht eine Temperaturbestimmung zu den genannten Zeitpunkten.



*Abbildung 9: Maus in Narkose für die MAC – Wert - Bestimmung*

### **3.2.4 Bestimmung der Minimalen Alveolären Konzentration**

Für jede Maus wird zunächst der individuelle MAC - Wert von ISO bestimmt und aus diesen Einzelergebnissen der Gruppenwert berechnet.

Das Kreissystem ist mit 2 Vol % ISO als Ausgangswert vorgeflutet. Die Maus bleibt für 20 min ohne Manipulation, bis ein „*steady -state*“, ein Ausgleich des alveolären Partialdrucks von ISO mit dem Partialdruck im Blut und im gutdurchblutetem Gewebe (Gehirn) erreicht ist. ISO wird dabei endexpiratorisch am Atemgasmonitor (Capnomac Ultima™, Datex) gemessen. Anschließend reguliert der Untersucher die Gaskonzentration über die Einstellung am Verdampfer in Schritten von 0,2 Vol % nach unten, bis eine positive Reaktion auf einen definierten Schmerzreiz erfolgt. Bei jeder Änderung der inspiratorischen Gaskonzentration hat das Tier 20 Minuten Zeit, sich den neuen Bedingungen anzupassen. Als Reiz wird eine Bulldog-Klemme (FB 329 R, Aesculap®) mit einer gleichbleibenden Kraft auf eine Zehe der linken Hintergliedmaße oberhalb des Krallenfalzes gesetzt und für 30 Sekunden belassen, es sei denn, die Maus reagiert bereits früher positiv.



*Abbildung 10: Zehenklemme für die MAC – Wert - Bestimmung*

Eine Reaktion gilt als positiv, wenn das Tier auf den Schmerzreiz eindeutige Abwehrbewegungen durch Gliedmaßen, Rumpf oder Kopf zeigt. Wenn das Tier lediglich die Pfote zurückzieht (Flexorreflex) gilt die Reaktion als negativ.

Bei einer eindeutig positiven Reaktion wird die Isoflurankonzentration schrittweise nach oben korrigiert, bis auch ein eindeutig negatives Ergebnis vorliegt. Jede genannte Änderung erfolgt immer in Schritten von 0,2 Vol %.

Eine verstärkte Atmung oder eine Änderung der Herzfrequenz wird als ein zweifelhaftes Ergebnis beurteilt. Zweifelhafte Reaktionen gelten als nicht verwertbar, da sie andere Ursachen als Schmerz haben können, in diesem Fall prüft man erneut mit reduzierter Isoflurankonzentration bis sich ein eindeutig positiver Wert ergibt und ermittelt den korrespondierenden negativen wie oben genannt.

Der Versuch ist beendet, wenn ein eindeutig positiver und ein eindeutig negativer, benachbarter Messwert bekannt sind. Damit kann der für jede Maus individuelle MAC - Wert gebildet werden, eine Durchschnittsgröße aus der höchsten Konzentration, die eine Bewegung erlaubt und der niedrigsten, die eine Bewegung verhindert (SONNER, 2002).

### 3.3 Statistische Bewertung der Befunde

Die Studienergebnisse werden mit einem unpaaren t-Test statistisch ausgewertet ( $p < 0,05$ ).

### 3.4 Ergebnisse

Alle 48 für den Versuch geplanten Tiere können für die MAC – Wert Bestimmung verwendet und ausgewertet werden. Ausfälle sind nicht zu verzeichnen.

Die Tabellen zeigen immer die Mittelwerte (MW) aus den Einzeltierwerten der jeweiligen Gruppe sowie die dazugehörigen Standardfehler (SEM). Die Abbildungen stellen diese Mittelwerte (MW) und die Standardfehler (SEM) graphisch dar.

#### 3.4.1 Körpergewicht

Am Narkosetag wird vor Beginn des Versuchs das Körpergewicht (KG) eines jeden Tieres bestimmt.

Die APP23-Mäuse wiegen im Durchschnitt 33,8 Gramm (g), bei ihren nicht transgenen Geschwistern (WT23) beträgt das mittlere Körpergewicht 40,8 g. Der Unterschied zwischen diesen Durchschnittsgewichten ist signifikant ( $p < 0,001$ ).

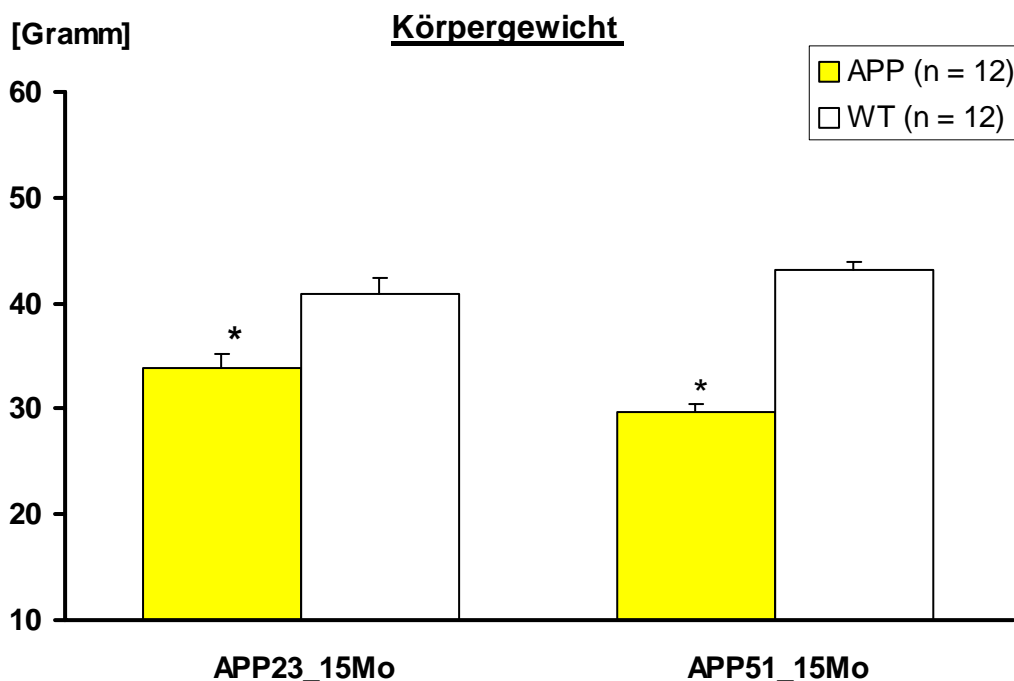
Die APP51- Mäuse haben ein mittleres Gewicht von 29,6 g, ihre nicht transgenen Geschwister (WT51) wiegen im Mittel 43,1g. Dieser Unterschied ist ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 3:** Körpergewicht (KG) in Gramm (g) aller vier Versuchsgruppen am Tag der Narkose

Versuchsgruppe	APP23 (n=12)	WT23 (n=12)	APP51 (n=12)	WT51 (n=12)
KG in g (MW)	33,8 ± 0,7	40,8 ± 1,5	29,6 ± 0,4	43,1 ± 0,8

*Mittelwerte (MW) und Standardfehler ( $\pm$ SEM) der Körpergewichte(KG) aller vier Versuchsgruppen am Tag der Narkose in Gramm (g): APP23 (n=12), WT23 (n=12), APP51 (n=12), WT51 (n=12)*





**Abbildung 11:** Vergleichende graphische Darstellung ( $MW \pm SEM$ ) des Körpergewichts der vier Versuchsgruppen am Tag der Narkose in Gramm (g); Signifikanz (\*):  $p < 0,05$

*MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler*

### 3.4.2 Körpertemperatur

Die rektale Körpertemperatur (T) wird über die gesamte Narkosedauer mit einer Temperatursonde gemessen. Der Mittelwert (MW) für die Körpertemperatur in Grad Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ) wird für jede Versuchsgruppe aus den Mittelwerten der Einzeltiere gebildet.

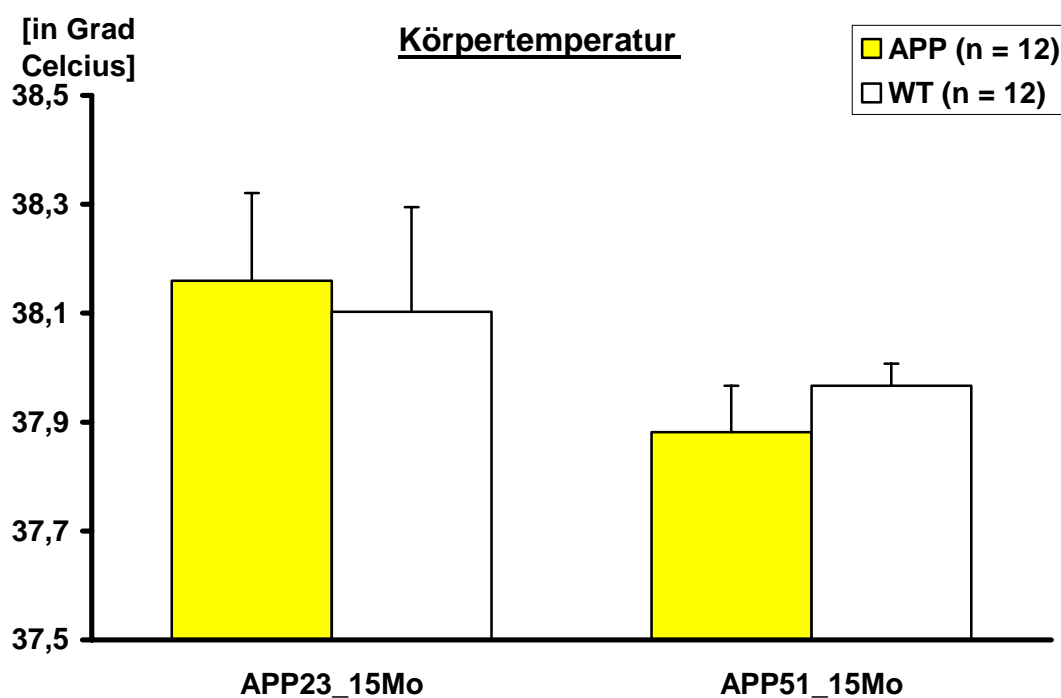
Die durchschnittliche Körpertemperatur der APP23- Mäuse während der Narkose beträgt  $38,2^{\circ}\text{C}$ . Ihre nicht transgenen Wurfgeschwister (WT23) haben eine mittlere Körpertemperatur von  $38,1^{\circ}\text{C}$ . Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Bei den APP51-Mäusen beträgt die durchschnittliche Körpertemperatur  $37,9^{\circ}\text{C}$ . Ihre nicht transgenen Wurfgeschwister haben eine mittlere Körpertemperatur von  $38,0^{\circ}\text{C}$ . Der Unterschied dieser Werte ist nicht signifikant.

**Table 4:** Körpertemperatur ( $T$ ) in Grad Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ) aller vier Versuchsgruppen während der Narkose

Versuchsgruppe	APP23 (n=12)	WT23 (n=12)	APP51 (n=12)	WT51 (n=12)
T in Grad Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ) (MW)	$38,2 \pm 0,16$	$38,1 \pm 0,19$	$37,9 \pm 0,08$	$38,0 \pm 0,04$

Mittelwerte (MW) und Standardfehler ( $\pm\text{SED}$ ) der Temperatur ( $T$ ) in Grad Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ) aller vier Versuchsgruppen während der Narkose): APP23 (n=12), WT23 (n=12), APP51 (n=12), WT51 (n=12)



**Abbildung 12:** Vergleichende graphische Darstellung (MW $\pm$ SEM) der Körpertemperatur ( $T$ ) in Grad Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ) aller vier Versuchsgruppen während der Narkose

MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler

### 3.4.3 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz der Versuchstiere wird während der gesamten Narkosedauer in regelmäßigen Abständen anhand der Thoraxexkursionen bestimmt. Für jedes Einzeltier wird daraus ein Mittelwert (MW) gebildet. Aus diesen Mittelwerten ergibt sich die durchschnittliche Atemfrequenz der jeweiligen Versuchsgruppe.

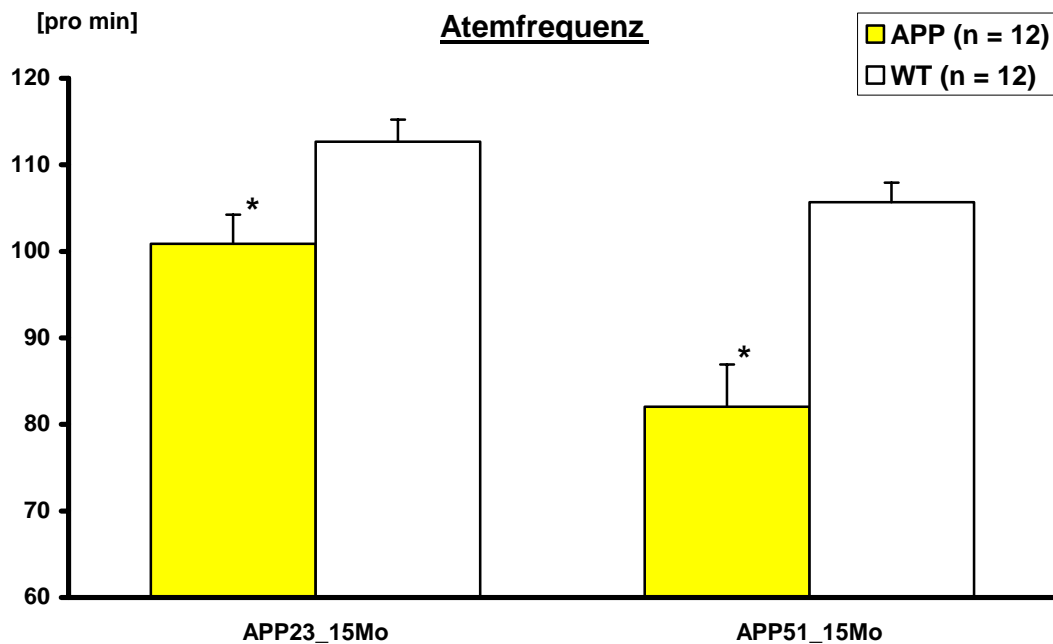
Die APP23 –Mäuse zeigen eine durchschnittliche Atemfrequenz (AF) von 101 pro Minute (min). Bei ihren nicht- transgenen Wurfgeschwistern (WT23) beträgt die durchschnittliche Atemfrequenz 113 pro min. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p < 0,05$ ).

Die mittlere AF der APP51 liegt bei 82 pro min, ihre nicht transgenen Wurfgeschwister (WT51) zeigen eine durchschnittliche Atemfrequenz von 106 pro min. Dieser Unterschied ist ebenfalls signifikant ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 5:** Atemfrequenz (AF) pro Minute (min) aller vier Versuchsgruppen während der Narkose

Versuchsgruppe	APP23 (n=12)	WT23 (n=12)	APP51 (n=12)	WT51 (n=12)
AF pro min (MW)	101 ( $\pm 3$ ) $\pm$ 3,4	113 ( $\pm 3$ ) $\pm$ 2,6	82 ( $\pm 3$ ) $\pm$ 4,9	106( $\pm 3$ ) $\pm$ 2,2

*Mittelwerte (MW) und Standardfehler ( $\pm$ SEM) der Atemfrequenz (AF) pro Minute (min) aller vier Versuchsgruppen währen der Narkose: APP23 (n=12), WT23 (n=12), APP51 (n=12), WT51 (n=12)*



**Abbildung 13:** Vergleichende grafische Darstellung ( $MW \pm SEM$ ) der Atemfrequenz (AF) pro Minute (min) aller vier Versuchsgruppen während der Narkose; Signifikanz (\*):  $p < 0,05$

*MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler*

### 3.4.4 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz aller Tiere der Versuchsgruppen APP51 und ihrer nicht transgenen Wurfgeschwister (WT51) wird während der gesamten Narkose in regelmäßigen Abständen mit einem EKG-Gerät bestimmt.

Die APP51 haben mit 523 eine höhere mittlere Herzfrequenz (HF) pro min als die WT51 mit 481. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist signifikant ( $p < 0,05$ ).

Für die Versuchsgruppen APP23 und WT23 liegen keine Werte für die Herzfrequenz vor, da zum Versuchszeitpunkt die dafür nötigen, technischen Voraussetzungen noch nicht gegeben waren.

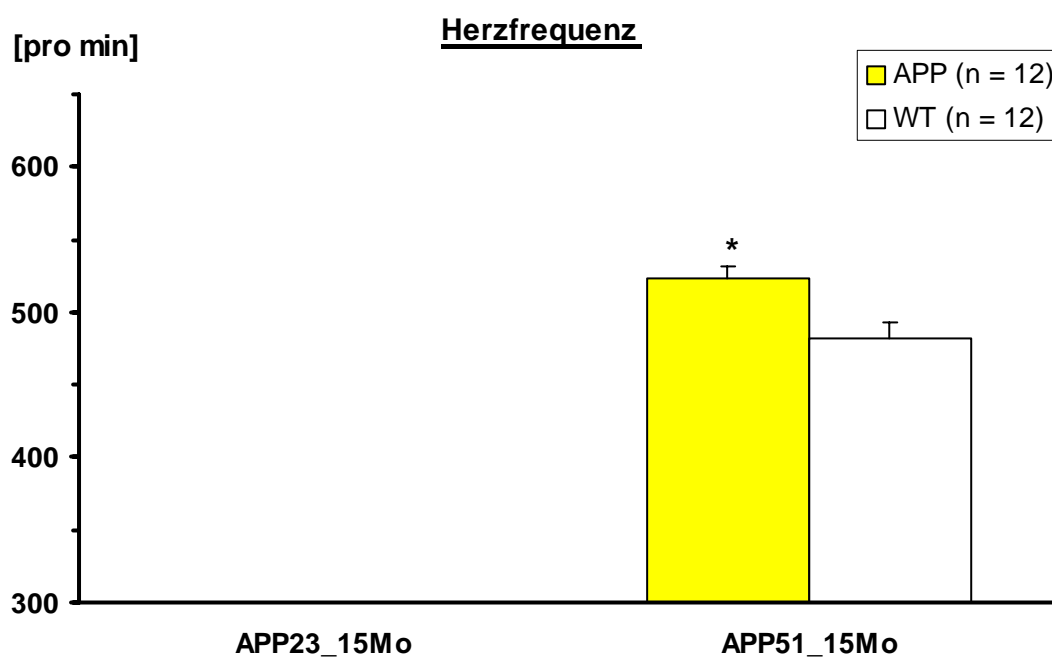
## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

**Table 6:** Herzfrequenz (HF) pro Minute (min) der Versuchsgruppen APP23 und WT23 während der Narkose

Versuchsgruppe	APP23 (n=12)	WT23 (n=12)	APP51 (n=12)	WT51 (n=12)
HF pro min (MW)	ng	ng	523 ( $\pm 3$ ) $\pm$ 11,1	481 ( $\pm 3$ ) $\pm$ 9,0

Mittelwerte (MW) und Standardfehler ( $\pm$ SEM) der Herzfrequenz (HF) pro Minute (min) der Versuchsgruppen APP51 und WT51 während der Narkose: APP51 (n=12), WT51 (n=12)

ng= nicht gemessen



**Abbildung 14:** Vergleichende graphische Darstellung (MW $\pm$ SEM) der Herzfrequenz (HF) pro Minute (min) der Versuchsgruppen APP51 und WT51 während der Narkose, Signifikanz (\*):  $p < 0,05$

MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler

### **3.4.5 Minimale Alveoläre Konzentration von Isofluran**

Die Minimale Alveoläre Konzentration (MAC) für das Narkosegas Isofluran ermittelt man für jedes Tier einzeln. Aus diesen Werten ergibt sich für jede Versuchsgruppe ein Mittelwert (MW). Die MAC wird endexpiratorisch gemessen und in Volumenprozent Isofluran (Vol % ISO) angegeben.

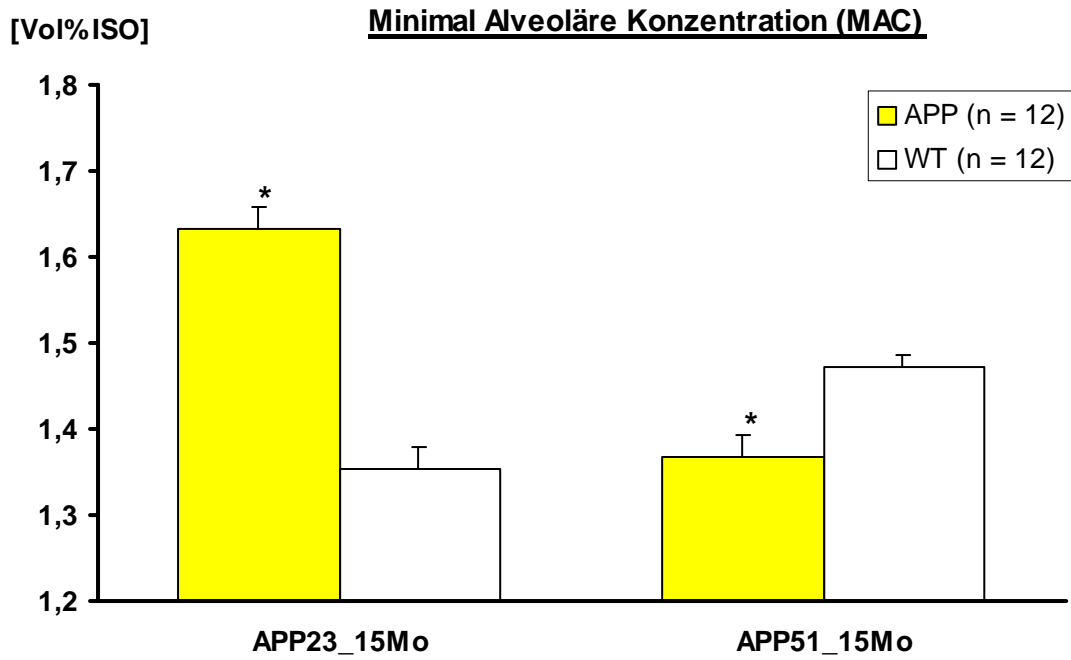
APP23 – Mäuse haben einen MAC – Wert für Isofluran von 1,63 Vol %, ihre nicht transgenen Wurfgeschwister (WT23) von 1,35 Vol %. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die MAC für Isofluran der APP51- Mäuse liegt bei 1,37 Vol % ISO. Ihre nicht transgenen Wurfgeschwister haben einen MAC- Wert von 1,47 Vol % ISO. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 7:** Minimale Alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran (ISO) in Volumenprozent (Vol %) aller Versuchsgruppen

<b>Versuchsgruppe</b>	<b>APP23 (n=12)</b>	<b>WT23 (n=12)</b>	<b>APP51 (n=12)</b>	<b>WT51 (n=12)</b>
<b>MAC von ISO in Vol % (MW)</b>	<b>1,63 ± 0,03</b>	<b>1,35 ± 0,03</b>	<b>1,37 ± 0,03</b>	<b>1,47 ± 0,02</b>

*Mittelwerte (MW) und Standardfehler ( $\pm$ SEM) der Minimal Alveolären Konzentration (MAC) von Isofluran (ISO) in Volumenprozent (Vol %) der Versuchsgruppen APP23 (n=12), WT23 (n=12), APP51 (n=12) und WT51(n=12) während der Narkose*



**Abbildung 15:** Vergleichende graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SEM) aller Versuchsgruppen für die Minimale Alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran (ISO); Signifikanz (\*):  $p < 0,05$

**MW = Mittelwert, SEM = Standardfehler**

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Diskussion der Methoden

#### 4.1.1 Mausmodelle

Es gibt bisher nur sehr wenige, gesicherte Erkenntnisse über die speziellen Anforderungen an eine Narkose bei Alzheimerpatienten oder über deren mögliche Folgen (BURTON et al., 2004). Die Zahl der Menschen, die von dieser neurodegenerativen Erkrankung betroffen sind, nimmt jedoch stetig zu. Dies ist vor allem auf die steigende Lebenserwartung zurückzuführen, da die Inzidenz und die Prävalenz dieser neurodegenerativen Erkrankung ab dem 65. Lebensjahr exponentiell ansteigen (BICKEL, 2000). Obwohl hier der Forschungsbedarf offensichtlich ist, stehen derzeit noch kaum Daten aus klinischen Studien zur Verfügung, die sich mit einer Allgemeinanästhesie bei Alzheimerpatienten befassen (BURTON et al., 2004). Die Problematik besteht darin, dass ein immer noch unzureichendes Wissen über eine sehr komplexe Erkrankung hier auf ein Patientengut trifft, das nicht so ohne Weiteres in Studien miteinbezogen werden kann. Ein grundsätzliches, juristisches Problem ergibt sich aus der mangelnden Einwilligungsfähigkeit potentieller Studienteilnehmer. Außerdem ist Alzheimer keine chirurgische Indikation, so dass die Gründe, warum sich Patienten einer Operation unterziehen müssen, sehr heterogen sind. Meist liegen auch weitere, altersbedingte Begleiterkrankungen vor oder mehrfache und langfristige Medikamenteneinnahmen. Ein weiterer Punkt ist die unzureichende Konzentrationsfähigkeit der Betroffenen, durch die z.B. kognitive Tests nach einer Narkose nur mit Einschränkungen möglich sind (BOHNEN et al., 1994; FERNANDEZ et al., 2003). Die Gewinnung klinischer Daten ist so erschwert, deshalb versuchte man in den letzten Jahren, die Erkenntnisse, die aus In- Vitro - Experimenten und populationsbasierten Studien gewonnen wurden, zunächst im Tiermodell nachzuvollziehen. Weil alte Tiere lediglich Alzheimer- ähnliche Veränderungen zeigen und Mutationen im APP – Gen oder den Presenelingenen beim Menschen ebenfalls zu einer Alzheimererkrankung führen, boten sich transgene Modelle an (SUMMERS et al., 1995; SELKOE, 2001). Mäuse besitzen für diese Indikation einige entscheidende Vorteile: Sie sind unter Laborbedingungen mit relativ wenig Aufwand zu halten, haben eine schnelle Generationsfolge und können für verschiedenste Tests (z.B. Anästhesie, Kognition) verwendet werden, was vor allem im Hinblick auf komplexe Fragestellungen wichtig ist (RAO und VERKMAN, 2000). Die Spaltprodukte ihres endogenen APPs bilden keine Amyloidplaques, so dass quantitative Messungen des hAPPs



nicht zusätzlich erschwert werden (JUCKER et al., 1994b). Zudem existiert gerade bei dieser Spezies ein umfangreiches Wissen über transgene Techniken und das Genom ist gut charakterisiert (ANDRA et al., 1996; RAO und VERKMAN, 2000).

Trotzdem haben auch diese Modelle ihre Grenzen. Bisher ist es noch nicht gelungen, ein transgenes Mausmodell zu entwickeln, das alle Aspekte der AK des Menschen vollständig wiedergibt (SPIRES und HYMAN, 2005). Dies mag zum einen an speziesspezifischen Unterschieden in der Toxizität des A $\beta$  liegen (GEULA et al., 1998). Andererseits muss ganz allgemein beachtet werden, dass es sich um transgene Tiere handelt, die ein Protein einer anderen Spezies exprimieren. Beispielweise könnten dadurch auch verschiedene Modifikationen des APPs beim intrazellulären Transport beeinträchtigt werden, da z.B. entsprechende Enzyme möglicherweise von denen des Menschen differieren oder deren Kapazität überschritten wird (KUO et al., 2001). Der Wert dieser Modelle sollte aber nicht unbedingt daran gemessen werden, ob sie die sehr komplexe Pathologie der AK im Ganzen darstellen können. Vielmehr dienen sie vor allem dazu, gezielt die Auswirkungen einzelner Elemente der Pathologie im Hinblick auf eine konkrete Fragestellung zu betrachten oder die Zusammenhänge mit möglichen, weiteren Einflussgrößen zu untersuchen. So erlauben es Mausmodelle zum einen, In-Vitro - Erkenntnisse in vivo zu verifizieren. Andererseits können Verdachtsmomente, die sich z.B. aus klinischen Beobachtungen oder populationsbasierten Studien ergeben, aber wegen der Vielzahl an möglichen Ursachen und Wechselwirkungen und der Schwierigkeiten klinischer Studien nicht so ohne weiteres zu klären sind, ebenfalls erst einmal im Modell getestet werden. Wichtig ist nur, diesen Modellcharakter in die Ergebnisinterpretation mit einzubeziehen. Genauso wie die Erkenntnisse an einzelnen, rekombinanten Rezeptoren nicht so ohne Weiteres auf komplexe neuronale Netzwerke übertragen werden können, haben einzelne Resultate aus einem Modell nicht unbedingt sofort eine direkte klinische Bedeutung. Sie haben aber sehr wohl eine Bedeutung für die klinische Forschung. Für die Auswertung ist allgemein auch zu bedenken, dass gerade in der Anästhesie erhebliche Speziesunterschiede (z.B. in Bezug auf die Pharmakologie oder das Narkoseverhalten) oder mäusestammspezifische Abweichungen in physiologischen und anästhesiologischen Parametern auftreten (WHELAN und FLECKNELL, 1992; SMITH, 1993; SONNER et al., 1999; HENKE und ERHARDT, 2004). Unter Beachtung dieser Gesichtspunkte lieferten die Studienresultate mit transgenen Alzheimermäusen bisher eine Vielzahl wichtiger Erkenntnisse für die Alzheimerforschung. Sie haben in dieser Modellfunktion zu einem Großteil des heutigen Wissens über die AK entscheidend beigetragen und sich in der Forschung sehr bewährt (SPIRES und HYMAN, 2005).

### APP23 und APP51 - Mausmodelle

Der Anlass zu dieser hier beschriebenen Studie war ein Ergebnis aus einem früheren Versuch (im eigenen Labor), bei dem als ein Nebenparameter auch der MAC – Wert der APP23 – Maus für das Narkosegas ISO bestimmt wurde. Überraschenderweise zeigten diese Tiere einen signifikant höheren Wert als ihre nicht transgenen Geschwister (ECKEL et al., 2005). Aus diesem Grund sollten in dieser hier beschriebenen Untersuchung mögliche Ursachen für diese Abweichung näher eingegrenzt werden. Deshalb musste ein Vergleichsmodell gewählt werden, dass sich in möglichst wenigen Punkten von der APP23 - Maus unterscheidet und gleichzeitig noch einmal nicht transgene Mäuse miteinbezogen werden.

Ganz allgemein kann es bei einer so geringen Datenlage für die Anästhesie von transgenen Alzheimermäusen ein Vorteil sein, wenn zunächst nur einige, wenige Faktoren für veränderte Versuchsparameter in Frage kommen. Unter den Mausmodellen mit nur einer einzigen Mutation (in diesem Fall die „Schwedische Doppelmutation“, die für einen Anstieg der A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42 - Peptide sorgt) zeigt die APP23 - Maus besonders viele Elemente der Alzheimerpathologie (STURCHLER-PIERRAT und STAUFENBIEL, 2000; HIGGINS und JACOBSEN, 2003). Dazu gehören ab einem Alter von 6 Monaten Amyloidplaques im Parenchym und in den Blutgefäßen des Gehirns, hyperphosphoriliertes  $\tau$ -Protein, kognitive Defizite, Inflammation und dystrophe Neuriten in der Umgebung der Plaques, eine gestörte Neurotransmission und in der CA1 – Region des Hippocampus ein Neuronenverlust. Ebenso sind einige kompensatorische Elemente wie z.B. das (pathologische) Aussprossen von Nervenzellen nachzuweisen (STURCHLER-PIERRAT und STAUFENBIEL, 2000; VAN DAM et al., 2005b). Während kognitive Defizite und Amyloidplaques bei vielen transgenen Mausmodellen mit einer Mutation des APP – Gens auftreten, ist ein signifikanter Neuronenverlust in der Umgebung der Plaques bei Trägern einer einzigen Mutation nur bei der APP23 – Maus beschrieben (GAMES et al., 1995; CALHOUN et al., 1998; SPIRES und HYMAN, 2005). Einige Aspekte der AK fehlen jedoch auch bei diesem Modell wie z.B. ausgeprägter Nervenzellverlust oder Neurofibrillenbündel aus  $\tau$  - Protein. Die Struktur der Plaques unterscheidet sich ebenfalls in einigen Punkten von der menschlicher Amyloidplaques (CALHOUN et al., 1998; STURCHLER-PIERRAT und STAUFENBIEL, 2000; KUO et al., 2001). Unabhängig davon, dass ein früherer Versuch die Verwendung der APP23 – Maus vorgab, wäre dieses Modell für die gegebenen Anforderungen eine sehr gute Wahl gewesen, da es trotz der genannten Abweichungen die AK des Menschen vergleichsweise umfangreich repräsentiert (VAN DAM et al., 2005c).

Eine der Fragestellungen in dieser hier vorliegenden Studie war, ob allein das transgene Konstrukt, das eine Überexpression des APP bewirkt, zu einem veränderten MAC – Wert führt oder ob die verstärkt amyloidogene Spaltung des APPs dafür verantwortlich sein könnte. Dies ist insbesondere wichtig, da der überproportionale Anstieg der A $\beta$ -Spaltprodukte auch die AK beim Menschen kennzeichnet. Es existieren zwar einige Modelle, die humanes APP ohne Mutation im APP - Gen überexprimieren (z.B. NSEAPP<sub>751</sub>, (QUON et al., 1991), darunter jedoch nur eine transgene Mauslinie, bei der auch dasselbe genetische Konstrukt und derselbe Promotor (Thy1) wie bei der APP23 verwendet wird (BODENDORF et al., 2002; SPIRES und HYMAN, 2005). Deshalb gab es zu den APP51 – Mäusen keine Alternative. Ihre Pathomorphologie ist bisher in keiner Monografie dargestellt. Obwohl die NSEAPP<sub>751</sub>, die das APP geringer überexprimiert als die APP23 und 51 z.B. diffuse Plaques und Defizite im Lernverhalten aufweist (HIGGINS et al., 1994; HIGGINS et al., 1995), kann daraus kein Analogieschluss für die APP51 – Maus gezogen werden, da bereits geringe Unterschiede im transgenen Konstrukt teilweise sehr unterschiedliche, pathologische Eigenschaften generieren und sich diese Effekte auch keineswegs linear verhalten (ANDRA et al., 1996; JANUS und WESTAWAY, 2001) BODENDORFER et al. (2002) beschreiben, dass bei der APP51 – Maus beide Spaltungswege (amyloidogen / nicht-amyloidogen) gleichermaßen genutzt werden, während bei APP23 – Tieren die Spaltung durch die  $\beta$ -Sekretase viermal höher ist. Da beide Modelle bis auf die Mutation identisch sind, ist zumindest anzunehmen, dass der daraus folgende geringe und langsame Anstieg der A $\beta$ -Peptide in der APP51 – Maus im Alter von 15 Monaten noch keine erheblichen, der AK ähnlichen Veränderungen hervorrufen dürfte.

Alle in dieser Studie verwendeten Tiere sind männlich, dadurch spielen hormonelle Schwankungen für die Versuchsergebnisse keine Rolle. In einigen Fällen wurde berichtet, dass männliche Tiere z.B. Amyloidplaques etwas später und weniger ausgeprägt entwickeln als weibliche (STURCHLER-PIERRAT und STAUFENBIEL, 2000; BECKMANN et al., 2003), andere Untersucher konnten wiederum keine Abweichungen feststellen (DIEZ et al., 2003). Die möglichen Differenzen scheinen jedoch nicht größer zu sein als beispielsweise individuelle Unterschiede (STURCHLER-PIERRAT und STAUFENBIEL, 2000).

### **4.1.2 Narkoseüberwachung**

Die Temperatur und die Atem- und Herzfunktion wurden während des Versuchs in regelmäßigen Abständen überprüft, um eine ausreichend stabile Narkose zu gewährleisten und die Vitalfunktionen der Tiere zu überwachen. Dabei wurde auf invasive Techniken verzichtet.

Zum einen wäre dies bei so kleinen Tieren mit einer relativ großen Belastung verbunden. Beispielsweise erlaubt das kleine Blutvolumen einer Maus kaum mehrfache Blutgasanalysen ohne Ersatztherapie (RAO und VERKMAN, 2000). Obwohl eine instrumentelle Überwachung allein noch keinen Einfluss auf den MAC - Wert zu besitzen scheint (KASHIMOTO et al., 1997), sind zudem doch gesunde und (im gewissen Sinn) kranke Tiere im Versuch, so dass eine möglicherweise unterschiedliche Toleranz invasiver Methoden die Versuchsparameter ebenfalls beeinträchtigen könnte. Da sich selbst physiologische Werte für die Herzfrequenz bei der Maus in einem Bereich befinden, der eine manuelle oder auditive Kontrolle nicht zulässt, ist der technische Aufwand bereits für eine wenig invasive Überwachungsmethode relativ groß (WHELAN und FLECKNELL, 1992). Demgegenüber steht ein sehr stabiler Parameter, der MAC – Wert. Nur sehr große Abweichungen von den physiologischen Werten im Säure-Basen-Haushalt und in der Sauerstoffsättigung führen überhaupt zu einer Veränderung der MAC (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980). Es ist anzunehmen, dass sich unter Spontanatmung im Anästhesiestadium I und ohne weitere Medikation so extremer Veränderungen u.a. auch in klinischen Hinweisen zeigen würden.

Die Temperaturkontrolle war aus mehreren Gründen notwendig. Mäuse sind nicht nur wie andere Spezies auch durch die allgemeinen Auswirkungen der Narkose (Temperaturregulation unter Inhalationsanästhesie beeinträchtigt, periphere Vasodilatation durch ISO) gefährdet, auszukühlen, sondern besitzen aufgrund der großen Körperoberfläche im Verhältnis zum geringen Gewicht eine besonders hohes Risiko für diese Komplikation (HENKE und ERHARDT, 2004). Ein deutliches Absinken der Körpertemperatur von mehreren Grad Celcius unter den physiologischen Referenzbereich hingegen verringert den MAC – Wert (QUASHA et al., 1980). Die Körpertemperatur wurde mit einer Rektalsonde gemessen, eine Methode, die für diese Tierart unter Versuchsbedingungen etabliert ist (RAO und VERKMAN, 2000).

Die Analyse der Herzfrequenz mit Hilfe eines entsprechenden EKG –Gerätes ist auch bei der Maus ein durchaus gängiges und etabliertes Verfahren (WHELAN und FLECKNELL, 1992; RAO und VERKMAN, 2000).

Für die Überwachung der Atemfunktion stehen bei kleinen Versuchstieren grundsätzlich verschiedenste Methoden zur Verfügung (RAO und VERKMAN, 2000). Der Einsatz eines Pulsoxymeters zur Kontrolle der Sauerstoffsättigung ist bei kleinen Nagern generell mit Schwierigkeiten verbunden, da lokale Ischämie und Pigmentierung die Ergebnisse verfälschen können und der periphere Sauerstoffpartialdruck bei Pulsschlägen über 500/ min so kaum zu messen ist (HENKE und ERHARDT, 2004; HENKE et al., 2004). Obwohl mit der

adspektorischen Bestimmung der Atemfrequenz Ungenauigkeiten in Kauf genommen werden müssen (WHELAN und FLECKNELL, 1992), stellt sie doch bei spontan atmenden Mäusen eine sehr einfache, nicht invasive Möglichkeit dar, grobe physiologische Abweichungen zu erkennen und gegebenenfalls entsprechend zu reagieren.

### **4.1.3 Bestimmungsmethode für den MAC – Wert**

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Methoden, um für eine Gruppe von Individuen die MAC eines Inhalationsanästhetikums zu bestimmen. Bei Versuchstieren wird dieser Wert besonders häufig mit der in diesem Versuch verwendeten Variante ermittelt, die auch die individuellen MAC – Werte der Einzeltiere erfasst (SONNER, 2002). Diese Vorgehensweise, bei der zur MAC – Wert - Bestimmung die Konzentration des Inhalationsanästhetikums im zugeführten Gasgemisch schrittweise um 0,1 – 0,2 Vol % verändert wird, bis ein eindeutiges Ergebnis vorliegt, ist in zahlreichen Studien beschrieben (KURODA et al., 1993; EGER et al., 2002; SONNER, 2002).

Nach einem Wechsel der Narkosegaskonzentration wurde jeweils 20 Minuten bis zur MAC – Wert - Bestimmung abgewartet. Eine Zeitspanne von 15 Minuten gilt allgemein als ausreichend, damit sich die Partialdrücke des Narkosegases in den Alveolen, im Blut und im gut durchblutetem Gewebe angleichen können. Wenn keine funktionellen Beeinträchtigungen von Gasaustausch (z.B. durch Störungen in der Atmung oder verlängerten Diffusionsweg z.B. aufgrund eines Ödems ) und der Hämodynamik vorliegen, geht man davon aus, dass dies bei einer relativ gering blutlöslichen Substanz wie z.B. ISO bereits früher erfolgt (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980). Deshalb ist das im Versuch gewählte Intervall als ein angemessener Sicherheitsfaktor zu betrachten.

Wichtig ist, dass der gewählte Schmerzreiz reproduzierbar ist, d.h. immer mit der gleichen Intensität erfolgt und einen ausreichend starken Stimulus setzt (EGER et al., 1965; MOGIL et al., 2005). Dies ist mit der hier verwendeten Klemme gewährleistet. Außerdem können Reaktionen auch noch verzögert auftreten (EGER et al., 1965) deshalb wurde in dieser Studie die Klemme bis zu 30 Sekunden belassen, wenn nicht vorher eine Reaktion erfolgte. Bei kleinen Nagern verwendet man für einen Schmerzreiz zumeist den Schwanz (QUASHA et al., 1980; SONNER, 2002), gelegentlich aber auch eine Pfote (HENKE et al., 2004). Obwohl unterschiedliche Lokalisationen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können, scheinen die möglichen Differenzen relativ gering zu sein (MERKEL und EGER, 1963; EGER et al., 1965). Um die Vergleichbarkeit mit den bisherigen Daten dennoch in jedem Fall zu gewähr-

leisten, wurde in dieser Studie erneut an der Hinterpfote der Mäuse geklemmt. Zu diesem Reiz existieren bereits Erfahrungswerte und Daten im eigenen Labor.

Die Verwendung einer atraumatischen Gefäßklemme sorgt für einen reproduzierbaren und ausreichend starken Stimulus. Wenn sie an einer Zehe oberhalb des Krallenfalzes gesetzt wird, kann eine für die MAC – Wert - Bestimmung verwertbare Reaktion ausgelöst werden. Dieser Reiz ruft bei intakten Leitungsbahnen eine komplexe motorische Antwort hervor. Durch die Stimulation z.B. der Zwischenzehenhaut könnte allerdings auch ein einfacher, spinaler Reflex ausgelöst werden (Flexorreflex), bei dem das Tier die Pfote lediglich zurückzieht. Die Problematik besteht darin, dass die Reflexe von Kaninchen und Nagetieren unter Allgemeinanästhesie sehr variabel ausfallen (WHELAN und FLECKNELL, 1992; SMITH, 1993). Dabei gibt es sowohl individuelle als auch speziesspezifische Unterschiede (SMITH, 1993; HENKE et al., 2004). Beispielsweise kann der Flexorreflex von Mäusen bis ins chirurgische Toleranzstadium erhalten bleiben (SMITH, 1993), außerdem sind auch Unterschiede zwischen Vorder- und Hintergliedmaße möglich (WHELAN und FLECKNELL, 1992). In der vorliegenden Studie wurde deshalb die Klemme immer an der linken Hintergliedmaße gesetzt und eine Reaktion dann als positiv bewertet, wenn eine Bewegung des Kopfes, Rumpf und/oder der Gliedmaßen erfolgte. Eine einfache Reflexantwort allein galt als negativ. Durch diese Vorgehensweise sollten verwertbare und vergleichbare Resultate gewährleistet sein.

Insgesamt sind die Anforderungen an eine MAC- Wert – Bestimmung mit den hier dargestellten Vorgaben erfüllt und diese Methode ist im eigenen Labor etabliert. Für zukünftige Studien könnte man aber beispielsweise als Vergleich auch einen Schmerzreiz am Schwanz verwenden, um eventuelle Unterschiede zur bisherigen Methode zu evaluieren und die Resultate mit denen aus anderen Labors uneingeschränkt vergleichen zu können. Dabei muss man jedoch gegebenenfalls berücksichtigen, dass bei der APP23 – Maus Schwanzdeformationen beschrieben sind (LALONDE et al., 2005), obwohl diese Beobachtungen an den eigenen Tieren bisher nicht bestätigt werden konnten.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Physiologische Parameter

Das durchschnittliche Körpergewicht der Tiere war bei beiden transgenen Mausmodellen signifikant geringer als bei den Vergleichstieren. Dies deckt sich mit dem Ergebnissen aus

anderen Studien mit der APP23 – Maus, in welcher die transgenen Tiere ebenfalls signifikant weniger wogen als ihre nicht transgenen Wurfgeschwister (MUEGGLER et al., 2002; LALONDE et al., 2005).

Es wird allgemein berichtet, dass sich transgene Tiere im Körpergewicht von nativen Vergleichstieren unterscheiden. Dieser Faktor wird sowohl von der Insertionstechnik als auch durch die Art des transgenen Konstrukts beeinflusst (THULLIER et al., 1997; VAN DER MEER et al., 2001a; VAN DER MEER et al., 2001b). Während beispielsweise in einem Versuch von VAN DER MEER et al. (2001a) eine vorausgehende Expression des genetischen Konstrukts in embryonalen Stammzellen höhere Geburtsgewichte und –zunahmen bei den Mäusen erzeugte, ohne das Fressverhalten zu beeinflussen, hatten Tiere, die durch eine weniger aufwendige Mikroinjektionstechnik (vergleichbar den APP23 bzw. APP51) generiert wurden, in einer anderen Studie von VAN DER MEER et al. (2001b) in der Säugeperiode bzw. unmittelbar danach ein niedrigeres Körpergewicht. In dieser Untersuchung spielte das manipulierte Gen (*corticotropine releasing factor*, CRF) für das Resultat ebenfalls eine Rolle, es veränderte das Verhalten und den Phänotyp der Tiere (VAN DER MEER et al., 2001b).

Insgesamt müssen also beide Einflussgrößen in die Beurteilung einbezogen werden, da die Gründe für das vergleichsweise niedrige Gewicht von APP23 – Mäusen bisher nicht definitiv geklärt sind. Zum einen kann ein geringeres Geburtsgewicht zu Nachteilen bei der Nahrungskonkurrenz mit nicht transgenen Wurfgeschwistern führen und damit zu einer verzögerten Entwicklung (LALONDE et al., 2005). Außerdem zeigen Alzheimermäuse, analog zu menschlichen Alzheimerpatienten, bestimmte Verhaltensauffälligkeiten wie z.B. eine gesteigerte Unruhe im Wechsel mit Lethargie und Störungen im Tag-/ Nachtrhythmus (JANUS und WESTAWAY, 2001; VLOEBERGHES et al., 2004), so dass daraus auch ein verändertes Fressverhalten mit einer insgesamt reduzierten Nahrungsaufnahme und /oder einem gesteigerten Energieverbrauch resultieren könnte. Da die Tiere nur am Narkosetag gewogen wurden und *ad libitum* fressen konnten, erlauben es die Daten aus dieser hier diskutierten Studie nicht, diese These zu überprüfen. Das geringe Gewicht der APP51 – Mäuse ließe sich allein dadurch aber nur schwer erklären, weil das Verhalten dieser Tiere im Alter von 15 Monaten nur wenig beeinträchtigt war. Nur gelegentlich konnten Tiere beobachtet werden, die dieselbe Unruhe zeigten wie die APP23 – Mäuse. Trotzdem war das durchschnittliche Gewicht der Gruppe APP51 noch geringer als das der APP23 – Mäuse (s. 3.4.1.). Die allgemeine Vitalität beider transgener Tierstämme war zum Versuchszeitpunkt nicht beeinträchtigt. Insgesamt scheint also eher ein geringeres Geburtsgewicht, dass zeitlebens nicht aufgeholt wird, bzw.

das transgene Konstrukt an sich für die Gewichtsunterschiede zwischen den Tiergruppen verantwortlich zu sein.

Die durchschnittliche Körpertemperatur aller Mäuse konnte während der Narkose im physiologischen Bereich [37,5 – 38,5°C, (HENKE und ERHARDT, 2004)] gehalten werden. In publizierten Versuchen von anästhesierten Mäusen schwanken die Angaben für die angestrebte Körpertemperatur unter Allgemeinanästhesie sogar zwischen 36,0 – 38,0 °C (SONNER et al., 1999; BECKMANN et al., 2003; MOGIL et al., 2005). Dementsprechend sind die marginalen (eher theoretischen) Differenzen von 0,1 C° in dieser Studie für die MAC – Wert Bestimmung vollständig vernachlässigbar.

Atem – und Herzfrequenz waren bei beiden transgenen Gruppen während der Narkose durchschnittlich signifikant niedriger als bei den Vergleichstieren. Dennoch liegen alle Werte selbst unter der depressiven Wirkung von Anästhetika noch innerhalb der sehr weiten, physiologischen Grenzen [AF 84 – 230 /min, HF 328 – 780 /min, (VISSER, 2005), bzw. AF 106-163 /min, HF 470-650 /min, (RAO und VERKMAN, 2000)] oder bei den APP51 nur geringfügig darunter (s. 3.4.3. und 3.4.4.).

Bezüglich der Atemfrequenz sind die absoluten Abweichungen zu den korrespondierenden Wildtypen so gering, dass sie beispielsweise auch allein durch die Testmethode erklärt werden könnten (WHELAN und FLECKNELL, 1992). Gegen einen Einfluss des transgenen Konstruktes spricht, dass die Frequenz der APP23 – Mäuse sehr nahe am Bereich der WT51 liegt, während die Resultate der Gruppen APP23 und APP51 deutlicher voneinander abweichen (s. 3.4.3.). Wenn man dazu noch die Breite der physiologischen Spanne in Betracht zieht, ist anzunehmen, dass hier einfach nur Schwankungen physiologischer Art vorliegen. Die gezeigten Ergebnisse lassen zumindest keine Rückschlüsse auf irgendwelche genetischen Ursachen zu. Sie geben auch keine klinischen Hinweise z.B. auf massive Veränderungen der Atemgase, die einen Einfluss auf die MAC – Werte haben könnten (QUASHA et al., 1980).

Für die Herzfrequenz liegen nur die Werte der Gruppen APP51 und WT51 vor, da die Messmethode mit Hilfe eines EKG erst bei diesen Tiergruppen im eigenen Labor etabliert werden konnte. Eine Interpretation wäre allenfalls spekulativ möglich, da zum APP51 – Modell keine Daten kardiovaskulärer Parameter unter Allgemeinanästhesie publiziert sind. Diese Resultate unterscheiden sich absolut ohnehin nur geringfügig (s. 3.4.4.). Es existiert zwar ein circadianer Rhythmus der Herzfunktion bei Mäusen (RAO und VERKMAN, 2000), aber alle Tiere wurden zum selben Zeitpunkt getestet und Verhaltensauffälligkeiten im Tag / Nachtrhythmus



konnten bei der APP51 – Maus im Alter von 15 Monaten nur sehr selten beobachtet werden. Insgesamt muss auch hier davon ausgegangen werden, dass es sich um vollkommen physiologische Schwankungen handelt, solange keine weiteren, vergleichbaren Daten existieren.

### 4.2.2 MAC – Werte

In dieser Studie hatten die APP23 – Tiere einen signifikant höheren MAC – Wert für ISO als die WT23. Im Gegensatz dazu war das Ergebnis für die Gruppe APP51 signifikant geringer als das ihrer entsprechenden Vergleichstiere.

Für die Interpretation dieser Resultate muss man berücksichtigen, dass es z.B. über die MAC – Werte weiterer transgener Mausmodelle mit Alzheimerpathologie keine Publikationen gibt, die als Vergleich dienen könnten. Dazu kommt, dass bisher weder die Mechanismen der Allgemeinanästhesie unter Isoflurannarkose vollständig bekannt sind noch die speziellen Effekte, über die ISO den mit der MAC – Wert - Bestimmung gemessenen Parameter „Immobilität“ verursacht, eine Einzelkomponente der Allgemeinanästhesie. Vor diesem Hintergrund ist es problematisch, zum derzeitigen Erkenntnisstand einzelnen Versuchsergebnissen aus dieser Studie bereits eine definitive und konkrete Ursache oder Bedeutung zuzuordnen.

Deshalb sollen zunächst die tier- und methodenbedingten Faktoren von den Auswirkungen des transgenen Konstrukts oder des A $\beta$ - Anstiegs getrennt werden.

Der Mäusestamm und damit der genetische Hintergrund beeinflusst nicht nur viele physiologische Parameter, sondern auch die MAC - Werte von Inhalationsanästhetika (SONNER et al., 1999; MOGIL et al., 2005). Mäuse aus dem gleichen Stamm variieren nur geringfügig, während sich Tiere aus unterschiedlichen Stämmen deutlicher unterscheiden können (SONNER et al., 2000). Die durchschnittliche MAC von ISO wird für Mäuse mit 1,34 Vol % angegeben (HENKE und ERHARDT, 2004). Die Werte vieler nicht transgener Inzuchtstämme liegen in diesem Bereich, ebenso einige publizierte Angaben für die B6 – Maus (entspricht dem genetischen Hintergrund der Wildtypen in diesem Versuch) mit 1,30 (SONNER et al., 1999) bzw. 1,34 Vol % (MOGIL et al., 2005).

Die Gruppen APP51 und WT23 weichen davon nur äußerst geringfügig ab (s. 3.4.5). Eher unklar ist, wodurch das höhere Resultat der WT51 und damit ein rechnerisch signifikanter Unterschied zu den korrespondierenden APP51 erklärt werden könnte. Alle Mäuse in dieser Studie kommen aus dem gleichen Labor, hatten zeitlebens dieselben Haltungsbedingungen und die Vergleichsgruppen sind jeweils die Geschwistertiere der transgenen Modelle. Ebenso

## DISKUSSION

---

waren die Testmethoden, insbesondere der Schmerzreiz, für alle Versuchstiere gleich. Somit ist eine größtmögliche genetische Identität und zugleich eine Minimierung äußerer Einflussfaktoren gegeben. Unter solchen Bedingungen sollten die MAC – Werte von nativen Mäusen aus Inzuchtstämmen nur marginal (~1%) divergieren (SONNER et al., 2000). Als Ursachen für diese hohen Werte könnten aber z.B. Messungenauigkeiten in Frage kommen. Eine allgemeine Erklärungsmöglichkeit für ein etwas geringeres Ergebnis der APP51 im Vergleich zu Wildtypen wäre, dass möglicherweise bei diesen Tieren die Überproduktion des APP bestimmte, auch beim physiologischen Alterungsprozess veränderte Parameter verstärkt und damit den Einfluss altersbedingter Veränderungen auf die MAC vergrößert. Da die APP51 dafür jedoch bisher nicht ausreichend charakterisiert sind, kann diese Erklärung noch nicht belegt werden.

Herausragend ist der hohe MAC – Wert der APP23. Trotz gelegentlicher Schwankungen bei den Werten der jeweiligen Vergleichstiere war der MAC – Wert von ISO für die APP23 in allen bisherigen Untersuchungen im eigenen Labor konstant auf diesem Niveau erhöht (Eckel et al., 2003, 2005 und unveröffentlichte Daten). Die APP23 besitzen als einziger Mausstamm im Test einen deutlichen Anstieg der A $\beta$  - Peptide im Vergleich zu den anderen Spaltprodukten des APP, ein Befund, der ein Charakteristikum der AK darstellt. Dementsprechend sollen im Folgenden vor allem die möglichen Zusammenhänge dieser Eigenschaft mit den erhöhten MAC für ISO bei den APP23 – Mäusen diskutiert werden

Die Technik zur Generierung und das transgene Konstrukt an sich sind bei beiden transgenen Mausmodellen identisch, mit Ausnahme natürlich der zusätzlichen Schwedischen Doppelmutation bei den APP23 – Tieren (ANDRA et al., 1996; STURCHLER-PIERRAT et al., 1997; BODENDORF et al., 2002). Es gibt jedoch einen Faktor, der die transgenen Mausmodelle voneinander unterscheidet: Während die F1 – Generation für die APP23 eine Kreuzung von B6 und DBA/2 – Mäusen ist, werden die APP51 nur auf der Grundlage der B6 – Maus gezüchtet (BODENDORF et al., 2002). MOGIL et al. (2005) bestimmten den MAC – Wert der DBA/2 – Mauslinie für ISO mit 1,42 Vol %. Die im Versuch verwendeten APP23 – Mäuse wurden aber über neun Generationen hinweg auf den B6-Stamm zurückgezüchtet. Dies gewährt eine sehr homogene genetische Basis (DIEZ et al., 2003), so dass die ursprüngliche Kreuzung keinen Einfluss haben dürfte. Zudem hatten die WT23 als Geschwister die gleichen Elterntiere wie die APP23, aber eine MAC von 1,35 Vol %.

Ein weiterer Punkt, in welchem sich die APP23 – Mäuse von den übrigen Tieren unterscheiden, ist ein verändertes, circadianes Aktivitätsprofil (VAN DAM et al., 2003; VLOEBERGH

et al., 2004). Ein Versuch von MUNSON et al. (1970) an Ratten zeigte, dass sich Abweichungen im Tag- / Nachtrhythmus aufgrund der unterschiedlichen metabolischen und zentralnervösen Aktivität auf die MAC von Inhalationsanästhetika auswirken können. Um diesen Faktor zu minimieren, wurden alle Tiere zum gleichen Zeitpunkt getestet. Dies könnte jedoch dazu führen, dass die Ergebnisse von Mäusen, die diesem Rhythmus nicht folgen, besonders auffallen. Die größten Unterschiede im Verhalten zu nicht transgenen Tieren zeigen sich bei den APP23 aber in der Aktivitätsphase mit einer Hypoaktivität zu Beginn und einer Hyperaktivität im weiteren Verlauf bei einer insgesamt geringeren interindividuellen Variabilität (VLOEBERGHS et al., 2004). In der hier vorgestellten Studie wurde jedoch zum Ende der Inaktivitätsphase getestet, zudem war die Streuung der MAC – Werte für die Gruppe APP23 ähnlich gering wie die der Wildtypen. Außerdem lagen die Differenzen in dem Versuch von MUNSON et al. (1970) maximal lediglich zwischen 10 - 14%. Es scheint also insgesamt eher unwahrscheinlich zu sein, dass die Folgen der Abweichungen vom Tag- / Nachtrhythmus allein und direkt für die hohen MAC- Werte der APP23 verantwortlich sind, ein gewisser Einfluss ist aber dennoch nicht auszuschließen. Vielmehr könnten die zugrundeliegenden Auslöser dieser circadianen Störung selbst mit den MAC – Werten in Verbindung stehen.

Die Ursachen für dieses klinische Symptom der AK sind jedoch noch nicht genau geklärt. Diskutiert werden beispielweise Veränderungen im Melatoninspiegel, Abweichungen im Cortisolspiegel oder eine beeinträchtigte Impulsgebung durch die Hypophyse (WU et al., 2003; HATFIELD et al., 2004).

Ein Anstieg der A $\beta$  -Peptide allein (ohne weitere Veränderungen, die nur beim Menschen auftreten) scheint auszureichen, um diese Auffälligkeiten zu erzeugen, da APP23 - Mäuse (die ja nur die A $\beta$  -Pathologie aufweisen) ein altersabhängig verändertes circadianes Profil entwickeln, das sehr gut mit den Veränderungen bei Alzheimerpatienten übereinstimmt (VLOEBERGHS et al., 2004). Welche Eigenschaften des A $\beta$  im Detail dafür verantwortlich sind, ist angesichts der Vielfalt an Parametern, die für einen ungestörten circadianen Verhaltensablauf notwendig sind und der zahlreichen Interaktionen des A $\beta$  mit der Neurotransmission noch unklar (HATFIELD et al., 2004; VLOEBERGHS et al., 2004), insbesondere, da Alzheimermäuse mit unterschiedlichen Mutationen allgemein auch sehr verschiedene Aktivitätsprofile entwickeln (VLOEBERGHS et al., 2004).

So könnten aktuell allenfalls Vermutungen angestellt werden, ob es hier Zusammenhänge mit Systemen gibt, die auch an Schmerzreaktionen beteiligt sind. Dies sei nur an zwei Beispielen erläutert:

Bei Alzheimerpatienten ist der circadiane Rhythmus für die Freisetzung von Melatonin gestört und der Melatoningehalt im Liquor verringert. Die Synthese von Melatonin aus Serotonin wird u.a. über noradrenerge Neurone gesteuert, die von der Alzheimerpathologie ebenfalls erfasst sind (WU et al., 2003). Obwohl Melatonin generell eine antinozizeptive Eigenschaft zugeschrieben wird, war in einem Versuch an Mäusen mit einem Defekt im Melanocortinrezeptor 1 der Effekt auf die MAC verschiedener Inhalationsanästhetika nur sehr gering ( $\emptyset$  5,5%  $\uparrow$ ) (XING et al., 2004b).

Ein hoher Katecholaminspiegel kann die MAC ebenfalls erhöhen. In einer Untersuchung von MILLER et al. (1968) an Hunden erforderte ein medikamentös induzierter, zentraler Anstieg von Noradrenalin einen höheren Bedarf an Halothan, um eine Schmerzreaktion zu unterdrücken, während ein Absinken des Noradrenalinpiegels im Gehirn die MAC verringerte. Andererseits vermittelt Noradrenalin zusammen mit Serotonin über absteigende Bahnen die Modulation von Schmerzreaktionen. Dadurch beeinflusst es z.B. Interneurone im Bereich des Rückenmarks und hemmt so die Nozizeption. Daran sind Leitungsstrukturen beteiligt, über die auch ISO antinozizeptiv wirkt. Beide Substanzen sind in der Lage, die durch Glycin und GABA vermittelten IPSCs an Glycin-R und GABA<sub>A</sub>-R in der Lamina II des RM zu verstärken und wirken additiv, wenn auch wahrscheinlich über unterschiedliche Mechanismen. ISO kann auf der Ebene des RM Immobilität auch direkt und unabhängig von Noradrenalin erzeugen (GEORGIEV et al., 2006). Andererseits beeinflusst ISO die absteigenden noradrenergen Bahnen durch die Stimulation von noradrenergen, zentralen Nervenzellen. Diese wirken zum einen über die Ausschüttung von Noradrenalin pronozizeptiv an supraspinalen  $\alpha_1$  – R und antinozizeptiv über spinale  $\alpha_2$  – R. Die Zerstörung zentraler, noradrenerger Neurone im Locus coeruleus von Ratten erhöhte die antinozizeptive Eigenschaft von ISO im Versuch. In klinisch relevanten Konzentrationen scheinen jedoch andere, nicht durch Noradrenalin vermittelte Effekte von ISO für die Immobilität und damit beim MAC – Wert zu überwiegen (KINGERY et al., 2002; SONNER et al., 2003a).

Welche Zusammenhänge könnte es möglicherweise hier zur Alzheimerpathologie geben?

Sowohl von Alzheimerpatienten als auch von transgenen Mausmodellen für die AK sind Veränderungen im Noradrenalinpiegel bekannt. Während der Locus coeruleus und seine Innerva-

tionsgebiete beim Menschen umfangreiche neurodegenerative Veränderungen und eine reduzierte noradrenerge Transmission aufweisen, gibt es andererseits in den übrigen Gehirngebieten regional große Unterschiede im Noradrenalingehalt und –umsatz (GSELL et al., 2004). Im Liquor (Lumbalpunktion) von Alzheimerpatienten stellten ELROD et al. (1997) hingegen einen Anstieg von Noradrenalin fest, der mit dem Schweregrad der Krankheit assoziiert war. In der Studie von VAN DAM et al. (2005b) an 7-8 Monaten APP23 - Mäusen war der Noradrenalingehalt zentral (mit Ausnahme des Thalamus) erhöht, im Rückenmark jedoch nahezu unverändert. Insgesamt ist es aufgrund dieser unterschiedlichen Ergebnisse schwierig, zu beurteilen, welche konkreten Auswirkungen die Schäden am noradrenergen System auf die MAC von ISO in diesem hier diskutierten Versuch bzw. allgemein haben könnten. Dies gilt sinngemäß ebenso für weitere Veränderungen, die als mögliche Ursachen für das Resultat der APP23 in Frage kommen, insbesondere, da die immobilisierende Wirkung von ISO, soweit bekannt, durch eine Kombination verschiedener Effekte an mehreren Neurotransmittersystemen erzeugt wird (SONNER et al., 2003a).

Einige weitere Überlegungen sollen trotzdem im Folgenden dargestellt werden:

Eine Schmerzreaktion im Wachzustand setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen: Wahrnehmung (Nozizeption), afferente Leitung zum RM und an höhere Zentren (v.a. Thalamus, sensorischer, präfrontaler und motorischer Cortex sowie limbisches System), lokale Verarbeitung (Schmerzempfinden) und Auslösen einer komplexen, motorischen Antwort über efferente Bahnen (nozizeptiver Reflex, moduliert durch höhere Zentren). Unter Allgemeinanästhesie ist dabei die bewusste, mit Erinnerung und Emotionen verbundene Wahrnehmung des Schmerzreizes in höheren Zentren ausgeschaltet. Grundsätzlich wären bei der APP23 – Maus Störungen an jedem dieser Punkte einer Schmerzreaktion denkbar.

Es wird immer wieder berichtet, dass Alzheimerpatienten auf Schmerzen anders reagierten als nicht demente Patienten. Dies scheint aber in erster Linie an der Verarbeitung des Reizes in den höheren Zentren zu liegen und z.T. durch das schlechtere Lernverhalten und die beeinträchtigte Gedächtnisbildung bedingt zu sein, während die sensorische Komponente der Schmerzwahrnehmung vollständig intakt bleibt. In einer Studie von BENEDETTI et al. (2004) hatten demente Probanden kein generell erhöhtes Schmerzempfinden. Während die kognitive Komponente sehr wohl mit der Demenz in Zusammenhang stand, waren Reizdetektion und Schmerzschwelle davon unbeeinträchtigt (BENEDETTI et al., 2004).

DI LAZZARO et al. (2003) stellten mit transcranieller magnetischer Stimulation aber z.B. eine erhöhte Erregbarkeit des motorischen Cortex im Vergleich zu Gesunden fest. Sie führten dies vor allem auf lokale Imbalancen im Glutamatsystem und damit letztendlich auf die funktionelle Schäden in der Neurotransmission im Cortex dieser Patienten zurück (DI LAZZARO et al., 2003). Dies muss aber ebenfalls keine Bedeutung für die Immobilität unter Isofluranarkose haben, weil daran cortikale Strukturen eher wenig beteiligt zu sein scheinen (RAMPIL und LASTER, 1992; RAMPIL, 1994).

Die funktionelle Entkoppelung neuronaler Systeme und die Neurodegeneration scheinen auch für die extrapyramidalen Symptome, Myoklonus und das Auftreten „primitiver Reflexe“ bei manchen Alzheimerkranken verantwortlich zu sein (FORSTL et al., 1992; FUNKENSTEIN et al., 1993). Die physiologischen Muskelfunktionen und -reflexe bleiben beim Alzheimerpatienten aber trotz veränderter Neurotransmission offenbar weitgehend erhalten (LAMOUR et al., 1987; DE CARVALHO, 1997).

Sensorik und Motorik sowie motorische Kraft sind bei der APP23 – Maus im Vergleich zu nicht transgenen Tieren ebenfalls unbeeinträchtigt. Es wird nur von pathologischen Reflexen der Hintergliedmaßen (Stellreaktionen) berichtet, die aber im Versuch z.T. auch bei den Vergleichstieren auftraten und deshalb vermutlich stammspezifisch (B6) sind (LALONDE et al., 2005). Insgesamt scheint demnach eher Schäden an der Neurotransmission oder sekundäre Folgen der Alzheimerpathologie (z.B. Elemente der Inflammation) für die MAC – Werte der Gruppe APP23 verantwortlich zu sein und nicht eine motorische oder sensorische Komponente der Schmerzreaktion.

Es ist zum derzeitigen Erkenntnisstand schwer abzuschätzen, welche Neurone oder Transmittersysteme bei den Mäusen für das Ergebnis besonders entscheidend sein könnten. Im Wachzustand sind an der physiologischen Schmerzreaktion fast alle Neurotransmitter und viele sekundäre Signalkaskaden beteiligt. Für die Immobilität unter Isoflurannarkose kommen vor allem Glutamat (in erster Linie am NMDA-R), Glycin, Serotonin und, direkt oder indirekt, GABA in Betracht (SONNER et al., 2003a; WAKAI et al., 2005).

In der Studie von VAN DAM et al. (2005b) an der APP23 – Maus war der Glycingehalt zentral generell erhöht, im Rückenmark jedoch tendenziell erniedrigt. Glycin ist vor allem auf Rückenmarksebene ein wichtiger, inhibitorischer Neurotransmitter (CHENG und KENDIG, 2002). ISO bewirkt Immobilität z.T. auch über diesen Rezeptortyp, da es z.B. die inhibitor-

## DISKUSSION

---

sche Wirkung von Glycin an Motoneuronen verstärken kann (CHENG und KENDIG, 2002; ZHANG et al., 2003b).

Sowohl der Umsatz als auch der Transmitterspiegel von Serotonin waren bei den APP23 - Mäusen in fast allen untersuchten Gebieten einschließlich des RMs erhöht (VAN DAM et al., 2005b). Serotonin vermittelt vor allem über absteigende Bahnen aus den Raphekernen eine antinozizeptive Wirkung, erregt aber auch spinale Motoneuronen. ISO kann die Wiederaufnahme von Serotonin hemmen und beeinflusst vermutlich dadurch auch die Nozizeption (MARTIN et al., 1990), andererseits verringerte die intrathekale Gabe eines 5-HT<sub>2A</sub> Antagonisten (Ketanserin) bei Ratten die MAC von ISO (ZHANG et al., 2003a). Insgesamt sind Serotoninrezeptoren wahrscheinlich am MAC – Wert von ISO beteiligt, welche Effekte jedoch tatsächlich wie vermittelt werden, scheint aber von den Subtypen und jeweiligen Leitungsstrukturen abzuhängen (SONNER et al., 2003a).

Der Gehalt an Glutamat und GABA zeigte sich in der Untersuchung von VAN DAM et al. (2005b) bei den APP23 – Tieren weitgehend unverändert. Dies überrascht insofern, da beide Systeme bei Alzheimerpatienten stark beeinträchtigt sind (ARMSTRONG et al., 2003) und beispielsweise zahlreiche Interaktionen zwischen A $\beta$  und dem NMDA-R existieren (KAMENETZ et al., 2003). So kann A $\beta$  die Expression dieses Rezeptortyps an der Zelloberfläche reduzieren (SNYDER et al., 2005) und die Aktivierung des NMDA-R hat Einfluss auf die Spaltungswege des APP (LESNE et al., 2005). Beide Neurotransmitter, Glutamat und GABA vermitteln bzw. hemmen zudem auch Schmerzsignale (WOOLF und SALTER, 2000). Glutamat ist der wichtigste Neurotransmitter an Nozizeptoren (JULIUS und BASBAUM, 2001). ISO erzeugt Immobilität z.T., indem es die glutamaterge (insbesondere an NMDA-R) und vermutlich auch die GABAerge Transmission im RM beeinflusst (ISHIZAKI et al., 1999; HASENEDER et al., 2004; WAKAI et al., 2005).

Es gibt also einige Punkte in der Neurotransmission der APP23 - Maus, die eine veränderte Schmerzreaktion unter Isoflurannarkose durchaus erklären könnten (z.B. Glycingehalt im RM), während z.B. keine auffallenden Änderungen bezüglich Glutamat nachgewiesen wurden. Allerdings zeigen diese Resultate aus der (bisher einzigen) derartigen Untersuchung nur eine Momentaufnahme von Befunden 7 bis 8 Monate alter Tiere, so dass durchaus anzunehmen ist, dass die Werte der 15 Monate alten Mäusen aus der hier diskutierten Studie ebenso davon abweichen wie teilweise auch die Ergebnisse von Studien an Alzheimerpatienten. Außerdem konnten aufgrund der Methode auch nur sehr pauschale Aussagen zum Trans-

mittergehalt gemacht werden und nicht zwischen interstitiellem und intrazellulärem Gehalt unterschieden werden (VAN DAM et al., 2005b) Die Studie von VAN DAM et al. (2005b) macht aber auch deutlich, wie wenig absolute Transmitterspiegel allein geeignet sind, die Integrität ganzer und sehr komplexer neuronaler Funktionskreise zu beurteilen, da sich darin verschiedenste Elemente (z.B. Neurodegeneration, Enzyminduktion, verminderte Impulsgebung aus anderen Regionen oder Kompensation) widerspiegeln. Es ist zwar sehr wahrscheinlich, dass bei den APP23 – Mäusen, ähnlich wie bei Alzheimerpatienten, die Balance zwischen Inhibition und Exzitation mit dem Einsetzen der Amyloidpathologie gestört ist (BONCRISTIANO et al., 2002; VAN DAM et al., 2005b). Eine konkrete, detaillierte Analyse in Bezug auf die Auswirkungen der veränderten Neurotransmission für eine Narkose mit ISO ist mit den bisher existierenden Daten aber noch nicht möglich.

Dieselbe Problematik ergibt sich, wenn man z.B. Signalmoleküle oder Enzyme betrachtet, die für den MAC – Wert oder allgemein für Schmerzreaktionen wichtig sein könnten.

Interessant ist, dass einige der Effekte von ISO z.T. über eine Induktion von Isoformen des Enzyms PKC vermittelt werden (DO et al., 2001; DO et al., 2002; HUANG und ZUO, 2005). Die Aktivierung des Glutamattransporter, Typ3 durch ISO soll z.B. von der Aktivität der PKC $\alpha$  abhängig sein (HUANG und ZUO, 2005). Knock-out - Mäuse für die PKC $\gamma$  besitzen einen vergleichsweise hohen MAC – Wert für ISO von 1,67 Vol %, möglicherweise allerdings auch allein aufgrund der genetischen Manipulation (SONNER et al., 1999). In einer Post - mortem - Studie von MASLIAH et al. (1990) an Alzheimerpatienten waren die Konzentrationen einzelner Isoformen der PKC abhängig von der Gehirnregion und besonders in der Umgebung von Plaques verändert. Wie Versuche an transgenen Mäusen ergaben, könnte die PKC sogar eine Funktion bei der Spaltung des APP haben (ETCHEBERRIGARAY et al., 2004). Isoformen der PKC scheinen auch an der Vermittlung chronischer oder entzündungsbedingter neuropathischer Schmerzen beteiligt zu sein (MARTIN et al., 1999; FERREIRA et al., 2005). Trotzdem muss hier kein Zusammenhang mit einem veränderten MAC – Wert bestehen, vor allem, da sehr viele Untergruppen der PKC mit unterschiedlichsten Aufgaben existieren (BATTAINI et al., 1994). Dies zeigt aber beispielhaft zum einen wiederum die Vielfalt an Einflussfaktoren und weist andererseits erneut darauf hin, dass ohne weitere, gesicherte Erkenntnisse eine Ergebnisdiskussion auf der Basis einer gestörten Signalvermittlung zum jetzigen Zeitpunkt nur sehr spekulativ geführt werden kann.

An der Übertragung, Verstärkung oder Unterdrückung von Schmerzreizen sind auch Neuropeptide als Neuromodulatoren beteiligt wie z.B. Substanz P oder endogene Opiode (Endor-



## DISKUSSION

---

phine, Enkephaline und Dynorphin). Hohe Dynorphingaben sind z.B. in der Lage, Allodynie und Sensibilisierung für Schmerzreize zu bewirken (KARAWAGUCHI, 2004). Ein sekundärer Anstieg einiger dieser Neuropeptide ist bei der APP23 – Maus im Zusammenhang mit Nervenzellschäden und Inflammation durch A $\beta$  zumindest für Hippocampus und Cortex beschrieben (DIEZ et al., 2003), jedoch bisher nicht für das Rückenmark oder den Hirnstamm. Auch bei Alzheimerpatienten finden sich Veränderungen im Gehalt dieser Signalmoleküle. Beispielsweise wiesen RÖSLER et al. (2001) im Liquor von Patienten mit fortgeschrittenen Stadien der AK einen erhöhten Gehalt an Substanz P nach. Für dieses Neuropeptid sind regionale Abweichungen im Vergleich zu nicht transgenen Tieren auch für die APP23 – Maus belegt (DIEZ et al., 2003).

Ein weiteres Beispiel für ein Signalmolekül, das bei der AK verändert ist, wäre das Produkt der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS). Dieses Enzym existiert im ZNS in drei verschiedenen Isoformen: neuronale NOS (nNOS), induzierbare NOS (iNOS) und endotheliale NOS (eNOS). Während in geschädigtem Gewebe z.B. nach Inflammation der Gehalt an NO steigt (ein Effekt, der sich sowohl bei Alzheimerpatienten als auch bei der APP23 – Maus in einer erhöhten Produktion von NO durch eNOS und iNOS in der Umgebung von Plaques wieder spiegelt (LUTH et al., 2001)), scheint die nNOS in einigen Gehirngebieten im Cortex und Hippocampus von Alzheimerpatienten vor allem als Folge des Zellverlustes eher abzunehmen (THORNS et al., 1998). NO ist auch an der Informationsübertragung an Synapsen beteiligt und A $\beta$  verschlechtert möglicherweise die synaptische Plastizität im Hippocampus u.a. durch eine Verringerung der NO-Ausschüttung (PUZZO et al., 2005). Außerdem wirkt NO als Vasodilatator und kann oxidative Zellschäden induzieren, die nNOS ist auch über cGMP mit dem Calciumstrom am NMDA-R verbunden. Trotzdem wird NO auch eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben (LOFTIS und JANOWSKY, 2003; ENGELHARDT et al., 2006). Diese regionalen und funktionellen Unterschiede von NO müssen beachtet werden, wenn allein aus dem Gehalt an NO Rückschlüsse auf die Anästhesie bzw. den MAC - Wert gezogen werden sollen. In Experimenten an Mäusen und Ratten reduzierte sich aber z.B. die MAC für ISO sowohl nach einer spezifischen Hemmung der nNOS als auch nach einer unspezifische Blockade der NO-Synthese (BABBEDGE et al., 1993; PAJEWSKI et al., 1996; ENGELHARDT et al., 2006). ISO erzeugt zumindest teilweise Immobilität, indem es die Glutamat - induzierte Stromantwort am NMDA-R abschwächt (SONNER et al., 2003a). Wenn man nun z.B. annimmt, dass infolge von Entzündungsprozessen und Zellschäden exzitatorische Aminosäuren und NO möglicherweise auch im RM von Mäusen ansteigen, könnte dies durchaus die immobilisierende Wirkung von ISO verändern. Inwieweit dieser Mechanismus, gegeb-

nenfalls im Zusammenspiel mit anderen Faktoren tatsächlich den MAC – Wert der APP23 – Mäuse in dieser Studie beeinflusst haben könnte, muss erst in weiteren Studien geklärt werden.

Diese Änderungen im Gehalt von Neuromodulatoren resultieren zumindest zum Teil (wenn auch nicht vollständig) aus der Inflammation und den neurodegenerativen Prozessen, die durch A $\beta$  verursacht werden (MASLIAH et al., 1990; DIEZ et al., 2003). In einer kürzlich erschienen Studie von WIRTH et al. (2006) traten bei einem anderen, transgenen Mausmodell der AK (Mutation im APP und PS1, A $\beta$ 42 $\uparrow$ ) altersabhängig trotz Abwesenheit einer  $\tau$ -Pathologie umfangreiche neurodegenerative Prozesse im RM auf. Es waren sowohl auf - als auch absteigende Axone betroffen. Zudem konnten bereits vor der Plaquebildung A $\beta$ -Peptide in einigen Motoneuronen erfasst werden (WIRTHS et al., 2006). Diese pathologischen Vorgänge könnten grundsätzlich die Impulsleitung von Schmerzreizen beeinflussen (WOOLF und SALTER, 2000). Parallel dazu wurden Tiere mit nur jeweils einer Mutation untersucht. Obwohl diese hAPP ebenfalls im RM exprimierten, zeigten sie doch keine vergleichbaren Schäden (WIRTHS et al., 2006). Unklar ist, ob und wie sich die Expression des hAPP im RM und in den Schmerzleitungsbahnen der APP23 auswirkt, da in der Untersuchung von WIRTH et al. (2006) ein anderes Mausmodell gewählt wurde. Deshalb ist dieser Aspekt im Hinblick auf den MAC – Wert der APP23 – Mäuse ebenfalls derzeit noch nicht konkret zu bewerten.

### **4.2.3 Abschließende Beurteilung des Studienergebnisses und Ausblick**

Insgesamt hat die vorliegende Studie gezeigt, dass ein erhöhter Spiegel von A $\beta$ 40 und A $\beta$ 42 in einem Mausmodell (APP23) Veränderungen hervorrufen kann, die den MAC – Wert für ISO berühren. Unklar sind jedoch die genaue(n) Ursache(n) dafür. Um diese weiter abzuklären, sind zukünftige Studien erforderlich, in denen zunächst der A $\beta$ -Peptidanstieg, die MAC – Werte und auch die Neurotransmission der APP23 parallel und im zeitlichen Verlauf untersucht werden. So könnte man beispielsweise prüfen, ob es sich bei den möglichen Einflussgrößen auf die MAC – Werte um Effekte des A $\beta$  handelt, die auch für den menschlichen Patienten bedeutsam sein könnten oder ob der Anstieg humaner A $\beta$ -Peptide in diesem Mausmodell eine spezies- oder modellspezifische Pathologie erzeugt, die sich so beim Menschen nicht unbedingt wiederfindet. Sollten sich gleichlaufende Abweichungen ergeben (z.B. A $\beta$  $\uparrow$  mit einem Anstieg des MAC und parallel dazu Änderungen in den Spiegeln bestimmter Neurotransmitter) wäre es einfacher, die Vielfalt an möglichen Einflussfaktoren und Mechanismen zumindest einzugrenzen.

## DISKUSSION

---

Der Bedarf an weiteren Daten leitet direkt zu der Frage nach der Interpretation dieser Studie im Hinblick auf Forschung und Klinik über. Diesem Ergebnis kommt zunächst eine direkte experimentelle Bedeutung für Narkosestudien mit der APP23 – Maus zu. Erst, wenn in weiteren Untersuchungen die Ursachen der hohen MAC – Werte näher bestimmt sind, ist es möglich, das Ergebnis auch im Hinblick auf andere Mausmodelle einzuschätzen, insbesondere, da sich die Pathologie der einzelnen Modelle je nach Mutation(en) und zugrundeliegenden Mausstamm z.T. erheblich unterscheidet (LEHMAN et al., 2003; SPIRES und HYMAN, 2005). Das Resultat weist außerdem auch auf einen erheblichen Forschungsbedarf hin, da ohne weitere, gesicherte Erkenntnisse über die spezielle Pathologie der AK, die Neurotransmission und die detaillierte Wirkung von Anästhetika bei Maus und Mensch eine klinische Ergebnisinterpretation von modellhaften Narkoseversuchen zur AK weiterhin äußerst schwierig bleiben dürfte. Insbesondere ist es wichtig, dass Mausmodell möglichst umfassend zu charakterisieren (etwas, das im Hinblick auf die Neurotransmission bisher bei den verschiedensten Modellen erst ansatzweise geschehen ist). Obwohl die APP23 – Maus viele Elemente der AK des Menschen besitzt, sind auch aus diesem Modell direkte Vergleiche zu einer Allgemeinanästhesie des humanen Patienten kaum möglich. Bisherige Untersuchungen konnten zwar sehr deutliche Veränderungen im Gehalt von Neurotransmittern belegen (VAN DAM et al., 2005b) und grundsätzlich sind die Leitungsbahnen im ZNS sowie die Neurotransmittersysteme der Maus dem Menschen vergleichbar (VAN DAM et al., 2005a). Trotzdem bleibt abzuwarten, ob sich die Abweichungen bei der Maus auch im Detail mit denen von Alzheimerpatienten vergleichen lassen, da sie allein durch den Anstieg der A $\beta$ -Peptide verursacht werden. Den APP23 - Mäusen fehlt im Vergleich zum Menschen mit AK z.B. auch die ausgeprägte Neurodegeneration und die vollständige  $\tau$ -Pathologie (STURCHLER-PIERRAT und STAUFENBIEL, 2000; KUO et al., 2001). Gerade in fortgeschrittenen Krankheitsstadien gewinnt aber z. B. der zunehmende Nervenzellverlust beim Menschen immer mehr an Bedeutung. Dieses Endstadium der AK im Tiermodell nach zu vollziehen, ist aber immer noch mit Schwierigkeiten verbunden. Während die Schäden im Mausmodell z.B. allgemein eher lokal begrenzt aufzutreten scheinen, tragen die Interaktionen der einzelnen Projektionsbahnen beim Menschen ebenfalls sehr stark zur Gesamtpathologie bei (FARBER et al., 1998; BONCRISTIANO et al., 2002). Insgesamt ist noch unklar, wie sich die zusätzlichen oder abweichenden Elemente der Pathologie des humanen Alzheimerpatienten (z.B. Neurodegeneration,  $\tau$ - Pathologie (auch im RM), beeinträchtigter Zellstoffwechsel mit Energiedefizit oder ganz allgemein die Veränderungen des intrazellulären Calciums), auf verschiedene anästhesiologische Parameter auswirken könnten. Zudem gehören zu dem komplexen Zustand Allgemein-

anästhesie neben der Immobilität (die mit dem MAC – Wert untersucht wird) weitere Komponenten wie z.B. Bewusstseins- und Erinnerungsverlust (CAMPAGNA et al., 2003; JOHN und PRICHEP, 2005). Insgesamt kann deshalb aus dem Ergebnis dieser Modellstudie kein direkter Vergleich zur Anästhesie des Menschen mit AK gezogen werden.

Um definitive und detailliertere Zusammenhänge von Allgemeinanästhesie und Morbus Alzheimer zu sehen, konnte diese Studie nur ein erster Schritt sein. Aufgrund der Vielzahl der möglichen Einflussfaktoren, die für lediglich einen veränderten anästhesiologischen Parameter (MAC – Wert) durch ein Element der Alzheimerpathologie (A $\beta$ -Anstieg) in Frage kommen, weist sie aber auch auf die Komplexität des Forschungsthemas Anästhesie und Alzheimer hin. Da die klinischen Studienmöglichkeiten am Patienten aufgrund der Eigenschaften dieses Patientengutes begrenzt sind, wird für die weitere Forschungsarbeit in diesem Bereich deshalb das Zusammenwirken der einzelnen Studientechniken (z.B. Modelle, Datenauswertung, klinische Studien) unverzichtbar bleiben. Für grundlegende Fragestellungen bezüglich der möglichen Ursachen und Auswirkungen einzelner Elemente der Pathologie kann auf eine Vielzahl etablierter Modelle zurückgegriffen werden. Andererseits könnte man z.B. durch das Auswerten von Narkoseprotokollen des Menschen und klinischen Beobachtungen Anhaltspunkte erhalten, welche klinischen Probleme während oder nach einer Allgemeinanästhesie speziell beim Alzheimerpatienten konkret auftreten und belegbar sind und dadurch besonders drängende Fragestellungen erkennen, um diese bevorzugt in klinischen Studien zu berücksichtigen. In jedem Fall scheint es aber trotz aller Schwierigkeiten unverzichtbar zu sein, künftig nicht nur allein In- Vitro - Ergebnisse und klinische Überlegungen im Modell zu überprüfen, sondern vermehrt klinische Studien durchzuführen. So problematisch dies auch sein mag, kann nur so die aktuelle, eher spekulative Diskussion dieses Themas durch eine Argumentation ersetzt werden, die sich auf gesicherte, durch das Zusammenwirken aller Methoden bestätigte Daten stützt, so dass sich daraus in Zukunft auch klinisch umsetzbare, konkrete Resultate für die praktische Allgemeinanästhesie beim Alzheimerpatienten ergeben.

### 5 ZUSAMMENFASSUNG

#### **„Evaluation der Minimalen Alveolären Konzentration von Isofluran bei zwei transgenen Mausmodellen für die Alzheimer Krankheit“**

Schätzungen zur Folge leiden in Deutschland 5 % der über 65 – jährigen Menschen an der Alzheimer Krankheit (BICKEL, 2000). Die pathologischen Veränderungen bei diesen Patienten könnten auch verschiedene anästhesiologische Parameter beeinträchtigen. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Auswirkungen der Alzheimerpathologie in zwei Mausmodellen für die Alzheimer Krankheit auf die Minimale Alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran zu untersuchen.

Die MAC – Werte für Isofluran wurden an zwölf 15 Monate alten, männlichen, transgenen APP23 – Mäusen, die ein humanes Amyloidvorläuferprotein mit der Schwedischen Doppelmutation überexprimieren und an zwölf ihrer nicht transgenen Geschwister bestimmt. Ebenso ermittelte man die MAC – Werte von zwölf gleichaltrigen, männlichen, transgenen APP51 – Mäusen, die dasselbe genetische Konstrukt besitzen wie die APP23 – Mäuse, aber ohne der Schwedischen Doppelmutation und die von zwölf ihrer nicht transgenen Geschwister.

Die Tiere atmeten spontan ein Isofluran / Luft / Sauerstoffgemisch ( $F_i O_2 = 0,5$ ) über eine Nasenkammer. Die motorische Reaktion auf einen definierten Schmerzreiz (Zehenklemme) wurde bei unterschiedlichsten, endexpiratorisch gemessenen Isoflurankonzentrationen getestet. Der individuelle MAC – Wert definierte sich als Durchschnitt aus der höchsten Isoflurankonzentration, die eine positive Reaktion erlaubte und der niedrigsten, die sie verhinderte. Der MAC – Wert einer Gruppe war die Durchschnittsgröße aus diesen Einzeltierwerten. Die statistische Auswertung wurde mit einem unpaaren t-Test ( $p < 0,05$ ) durchgeführt.

Die MAC – Werte der Gruppe APP23 waren signifikant höher als die ihrer nicht transgenen Geschwister. Die APP51 – Mäuse hatten einen signifikant geringeren MAC – Wert als ihre nicht transgene Vergleichsgruppe.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die höheren MAC – Werte der APP23 – Mäuse von den Folgen der Schwedischen Doppelmutation verursacht werden und nicht von der Überexpression des humanen Amyloidvorläuferproteins bzw. des transgenen Konstrukts.

## ZUSAMMENFASSUNG

---

Als Ursachen kommen verschiedenste alzheimerspezifische Veränderungen in Betracht (z.B. Neurotransmitterimbancen), die aus den Folgen dieser Mutation resultieren. Im Detail müssen diese jedoch erst in weiteren Studien abgeklärt werden.

### 6 SUMMARY

#### **“Evaluation of the minimal alveolar concentration of isoflurane in two transgenic mice models of Alzheimer’s disease”**

According to studies an estimated 5 per cent of people older than 65 years are suffering from Alzheimer’s disease. The pathology of this disease might also influence some anaesthesiological parameters. The aim of this study is to investigate the effect of the Alzheimer- like pathology on the minimal alveolar concentration (MAC) of isoflurane in two mice models of Alzheimer’s disease.

The MAC values of isoflurane were determined in twelve fifty month old, transgenic APP23 male mice, which over-express a human amyloid precursor protein with the Swedish double mutation and of twelve of their non-transgenic littermates. In the same way, the MAC values of twelve fifty month old, male transgenic APP51 mice, which carry the same genetic construct as the APP23, however, without the Swedish double mutation and of twelve of their non-transgenic littermates were determined.

The animals breathed isoflurane in oxygen/air ( $FiO_2=0,5$ ) spontaneously through a nose chamber. The motor reaction to toe-clamping was recorded at various end-expiratory measured concentrations of isoflurane.

An individual MAC was defined as the average between the largest isoflurane concentration permitting movement and the smallest concentration preventing it. The average of this individual MAC values was taken as the MAC of a test group. Statistical analysis was made with an unpaired t-test ( $p<0,05$ ).

The APP23 mice had significantly greater MAC values than their non-transgenic littermates. The MAC value of the APP51 was significantly lower than those of their non-transgenic group compared to.

These results strongly pointed out that the higher MAC values of the APP23 mice are due to the effect of the Swedish double mutation and are not only a consequence of the overexpression of the human amyloid precursor protein or the genetic construct.

## SUMMARY

---

Several Alzheimer typical alterations like neurotransmitter imbalances may be considered as explanations for the result of the APP23 mice. Further studies are needed to clarify this in detail.



## 7 LITERATURVERZEICHNIS

AISEN PS

The potential of anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease  
Lancet Neurol 2002; 1:279-84

ALZHEIMER A

Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde  
Allg Z Psychiat Psych-Gerichtl Med 1907; 64:146-8

ANCELIN ML, DE ROQUEFEUIL G, LEDESERT B, BONNEL F, CHEMINAL JC,  
RITCHIE K

Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly  
Br J Psychiatry 2001; 178:360-6

ANDERTON BH

Ageing of the brain  
Mech Ageing Dev 2002; 123:811-7

ANDRA K, ABRAMOWSKI D, DUKE M, PROBST A, WIEDERHOLD KH, BURKI K,  
GOEDERT M, SOMMER B, STAUFENBIEL M

Expression of APP in transgenic mice: a comparison of neuron-specific promoters  
Neurobiol Aging 1996; 17:183-90

ANTOIGNINI JF, JINKS SL, ATHERLEY R, CLAYTON C, CARSTENS E

Spinal anaesthesia indirectly depresses cortical activity associated with electrical stimulation of the reticular formation  
Br J Anaesth 2003; 91:233-8

APELT J, BIGL M, WUNDERLICH P, SCHLIEBS R

Ageing-related increase in oxidative stress correlates with developmental pattern of beta-secretase activity and beta-amyloid plaque formation in transgenic Tg2576 mice with Alzheimer-like pathology  
Int J Dev Neurosci 2004; 22:475-84

ARMSTRONG DM, SHEFFIELD R, MISHIZEN-EBERZ AJ, CARTER TL, RISSMAN RA,  
MIZUKAMI K, IKONOMOVIC MD

Plasticity of glutamate and GABA<sub>A</sub> receptors in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease  
Cell Mol Neurobiol 2003; 23:491-505

ARRIAGADA PV, GROWDON JH, HEDLEY-WHYTE ET, HYMAN BT

Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease  
Neurology 1992; 42:631-9

## LITERATURVERZEICHNIS

---

ARUNDINE M, TYMIANSKI M

Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity  
Cell Calcium 2003; 34:325-37

ASENBAUM S

Nuklearmedizin und Demenz. Anwendung- Anwendung bei Morbus Alzheimer  
Radiologe 2003; 43:521-30

BABBEDGE RC, HART SL, MOORE PK

Anti-nociceptive activity of nitric oxide synthase inhibitors in the mouse: dissociation  
between the effect of L-NAME and L-NMMA  
J Pharm Pharmacol 1993; 45:77-9

BAMBERGER ME, LANDRETH GE

Inflammation, apoptosis, and Alzheimer's disease  
Neuroscientist 2002; 8:276-83

BANKS MI, PEARCE RA

Dual actions of volatile anesthetics on GABA<sub>A</sub> IPSCs: dissociation of blocking and  
prolonging effects  
Anesthesiology 1999; 90:120-34

BATTAINI F, LUCCHI L, BERGAMASCHI S, LADISA V, TRABUCCHI M, GOVONI S

Intracellular signalling in the aging brain. The role of protein kinase C and its calcium-  
dependent isoforms  
Ann N Y Acad Sci 1994; 719:271-84

BECKMANN N, SCHULER A, MUEGGLER T, MEYER EP, WIEDERHOLD KH,  
STAUFENBIEL M, KRUCKER T

Age-dependent cerebrovascular abnormalities and blood flow disturbances in APP23 mice  
modeling Alzheimer's disease  
J Neurosci 2003; 23:8453-9

BENEDETTI F, ARDUINO C, VIGHETTI S, ASTEGGIANO G, TARENZI L, RAINERO I

Pain reactivity in Alzheimer patients with different degrees of cognitive impairment and brain  
electrical activity deterioration  
Pain 2004; 111:22-9

BERTRAM L, TANZI RE

The current status of Alzheimer's disease genetics: what do we tell the patients?  
Pharmacol Res 2004; 50:385-96

BICKEL H

Demenzsyndrom und Alzheimer Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der  
jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland  
Gesundheitswesen 2000; 62:211-8

BISHOP GM, ROBINSON SR

Physiological roles of amyloid-beta and implications for its removal in Alzheimer's disease  
Drugs Aging 2004; 21:621-30

## LITERATURVERZEICHNIS

---

BLISS TV, COLLINGRIDGE GL

A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus  
Nature 1993; 361:31-9

BODENDORF U, DANNER S, FISCHER F, STEFANI M, STURCHLER-PIERRAT C,  
WIEDERHOLD KH, STAUFENBIEL M, PAGANETTI P

Expression of human beta-secretase in the mouse brain increases the steady-state level of  
beta-amyloid  
J Neurochem 2002; 80:799-806

BOHNEN N, WARNER MA, KOKMEN E, KURLAND LT

Early and midlife exposure to anesthesia and age of onset of Alzheimer's disease  
Int J Neurosci 1994; 77:181-5

BONCRISTIANO S, CALHOUN ME, HOWARD V, BONDOLFI L, KAESER SA,  
WIEDERHOLD KH, STAUFENBIEL M, JUCKER M

Neocortical synaptic bouton number is maintained despite robust amyloid deposition in  
APP23 transgenic mice  
Neurobiol Aging 2005; 26:607-13

BONCRISTIANO S, CALHOUN ME, KELLY PH, PFEIFER M, BONDOLFI L, STALDER  
M, PHINNEY AL, ABRAMOWSKI D, STURCHLER-PIERRAT C, ENZ A, SOMMER B,  
STAUFENBIEL M, JUCKER M

Cholinergic changes in the APP23 transgenic mouse model of cerebral amyloidosis  
J Neurosci 2002; 22:3234-43

BONDOLFI L, CALHOUN M, ERMINI F, KUHN HG, WIEDERHOLD KH, WALKER L,  
STAUFENBIEL M, JUCKER M

Amyloid-associated neuron loss and gliogenesis in the neocortex of amyloid precursor protein  
transgenic mice  
J Neurosci 2002; 22:515-22

BORGES M, ANTOGNINI JF

Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia?  
Anesthesiology 1994; 81:1511-5

BURTON DA, NICHOLSON G, HALL GM

Anaesthesia in elderly patients with neurodegenerative disorders: special considerations  
Drugs Aging 2004; 21:229-42

BUTTERFIELD DA, POCERNICH CB

The glutamatergic system and Alzheimer's disease: therapeutic implications  
CNS Drugs 2003; 17:641-52

CALHOUN ME, WIEDERHOLD KH, ABRAMOWSKI D, PHINNEY AL, PROBST A,  
STURCHLER-PIERRAT C, STAUFENBIEL M, SOMMER B, JUCKER M

Neuron loss in APP transgenic mice  
Nature 1998; 395:755-6

## LITERATURVERZEICHNIS

---

CAMPAGNA JA, MILLER KW, FORMAN SA

Mechanisms of actions of inhaled anesthetics

N Engl J Med 2003; 348:2110-24

CARTER TL, RISSMAN RA, MISHIZEN-EBERZ AJ, WOLFE BB, HAMILTON RL, GANDY S, ARMSTRONG DM

Differential preservation of AMPA receptor subunits in the hippocampi of Alzheimer's disease patients according to Braak stage

Exp Neurol 2004; 187:299-309

CASADO M, BENDAHAN A, ZAFRA F, DANBOLT NC, ARAGON C, GIMENEZ C, KANNER BI

Phosphorylation and modulation of brain glutamate transporters by protein kinase C

J Biol Chem 1993; 268:27313-7

CASTELLANI R, HIRAI K, ALIEV G, DREW KL, NUNOMURA A, TAKEDA A, CASH AD, OBRENOVICH ME, PERRY G, SMITH MA

Role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease

J Neurosci Res 2002; 70:357-60

CHAPMAN PF, WHITE GL, JONES MW, COOPER-BLACKETER D, MARSHALL VJ, IRIZARRY M, YOUNKIN L, GOOD MA, BLISS TV, HYMAN BT, YOUNKIN SG, HSIAO KK

Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice

Nat Neurosci 1999; 2:271-6

CHENG G, KENDIG JJ

Pre- and postsynaptic volatile anaesthetic actions on glycinergic transmission to spinal cord motor neurons

Br J Pharmacol 2002; 136:673-84

CHYUNG JH, RAPER DM, SELKOE DJ

Gamma-secretase exists on the plasma membrane as an intact complex that accepts substrates and effects intramembrane cleavage

J Biol Chem 2005; 280:4383-92

CIRRITO JR, YAMADA KA, FINN MB, SLOVITER RS, BALES KR, MAY PC, SCHOEPP DD, PAUL SM, MENNERICK S, HOLTZMAN DM

Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo

Neuron 2005; 48:913-22

CITRON M

Emerging Alzheimer's disease therapies: inhibition of beta-secretase

Neurobiol Aging 2002; 23:1017-22

CITRON M, OLTERS DORF T, HAASS C, MCCONLOGUE L, HUNG AY, SEUBERT P, VIGO-PELFREY C, LIEBERBURG I, SELKOE DJ

Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production

Nature 1992; 360:672-4

## LITERATURVERZEICHNIS

---

CLARK CM, XIE S, CHITTAMS J, EWBANK D, PESKIND E, GALASKO D, MORRIS JC, MCKEEL DW, JR., FARLOW M, WEITLAUF SL, QUINN J, KAYE J, KNOPMAN D, ARAI H, DOODY RS, DECARLI C, LEIGHT S, LEE VM, TROJANOWSKI JQ

Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses?

Arch Neurol 2003; 60:1696-702

COOPER JK, MUNGAS D

Risk factor and behavioral differences between vascular and Alzheimer's dementias: the pathway to end-stage disease

J Geriatr Psychiatry Neurol 1993; 6:29-33

CORDER EH, SAUNDERS AM, RISCH NJ, STRITTMATTER WJ, SCHMECHEL DE, GASKELL PC, JR., RIMMLER JB, LOCKE PA, CONNEALLY PM, SCHMADER KE, ET AL.

Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease

Nat Genet 1994; 7:180-4

CORDER EH, SAUNDERS AM, STRITTMATTER WJ, SCHMECHEL DE, GASKELL PC, SMALL GW, ROSES AD, HAINES JL, PERICAK-VANCE MA

Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families

Science 1993; 261:921-3

COURT J, MARTIN-RUIZ C, PIGGOTT M, SPURDEN D, GRIFFITHS M, PERRY E

Nicotinic receptor abnormalities in Alzheimer's disease

Biol Psychiatry 2001; 49:175-84

CUMMINGS BJ, HEAD E, RUEHL W, MILGRAM NW, COTMAN CW

The canine as an animal model of human aging and dementia

Neurobiol Aging 1996; 17:259-68

DANI JA

Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system

Biol Psychiatry 2001; 49:166-74

DAWSON GR, SEABROOK GR, ZHENG H, SMITH DW, GRAHAM S, O'DOWD G, BOWERY BJ, BOYCE S, TRUMBAUER ME, CHEN HY, VAN DER PLOEG LH, SIRINATHSINGHJI DJ

Age-related cognitive deficits, impaired long-term potentiation and reduction in synaptic marker density in mice lacking the beta-amyloid precursor protein

Neuroscience 1999; 90:1-13

DE CARVALHO M, DE MENDONCA, A, MIRANDA, PC, GARCIA, C, LUIS, ML

Magnetic stimulation in Alzheimer's disease

J Neurol 1997; 244:304-7

DE SOUSA SL, DICKINSON R, LIEB WR, FRANKS NP

Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon

Anesthesiology 2000; 92:1055-66

## LITERATURVERZEICHNIS

---

DEWACHTER I, REVERSE D, CALUWAERTS N, RIS L, KUIPERI C, VAN DEN HAUTE C, SPITTAELS K, UMANS L, SERNEELS L, THIRY E, MOECHARS D, MERCKEN M, GODAUX E, VAN LEUVEN F

Neuronal deficiency of presenilin 1 inhibits amyloid plaque formation and corrects hippocampal long-term potentiation but not a cognitive defect of amyloid precursor protein [V717I] transgenic mice

J Neurosci 2002; 22:3445-53

DI LAZZARO V, OLIVIERO A, PILATO F, SATURNO E, DILEONE M, TONALI PA

Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: evidence of impaired glutamatergic neurotransmission?

Ann Neurol 2003; 53:824; author reply -5

DIEZ M, DANNER S, FREY P, SOMMER B, STAUFENBIEL M, WIEDERHOLD KH, HOKFELT T

Neuropeptide alterations in the hippocampal formation and cortex of transgenic mice overexpressing beta-amyloid precursor protein (APP) with the Swedish double mutation (APP23)

Neurobiol Dis 2003; 14:579-94

DILGER JP, BRETT RS, LESKO LA

Effects of isoflurane on acetylcholine receptor channels. 1. Single-channel currents

Mol Pharmacol 1992; 41:127-33

DILGER JP, BRETT RS, MODY HI

The effects of isoflurane on acetylcholine receptor channels.: 2. Currents elicited by rapid perfusion of acetylcholine

Mol Pharmacol 1993; 44:1056-63

DINELEY KT, WESTERMAN M, BUI D, BELL K, ASHE KH, SWEATT JD

Beta-amyloid activates the mitogen-activated protein kinase cascade via hippocampal alpha7 nicotinic acetylcholine receptors: In vitro and in vivo mechanisms related to Alzheimer's disease

J Neurosci 2001; 21:4125-33

DO SH, KAMATCHI GL, DURIEUX ME

The effects of isoflurane on native and chimeric muscarinic acetylcholine receptors: the role of protein kinase C

Anesth Analg 2001; 93:375-81 , 3rd contents page

DO SH, KAMATCHI GL, WASHINGTON JM, ZUO Z

Effects of volatile anesthetics on glutamate transporter, excitatory amino acid transporter type 3: the role of protein kinase C

Anesthesiology 2002; 96:1492-7

DONG HL, FUKUDA S, MURATA E, HIGUCHI T

Excitatory and inhibitory actions of isoflurane on the cholinergic ascending arousal system of the rat

Anesthesiology 2006; 104:122-33

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- DONOVIEL DB, HADJANTONAKIS AK, IKEDA M, ZHENG H, HYSLOP PS, BERNSTEIN A  
Mice lacking both presenilin genes exhibit early embryonic patterning defects  
Genes Dev 1999; 13:2801-10
- DOUGHERTY JJ, WU J, NICHOLS RA  
Beta-amyloid regulation of presynaptic nicotinic receptors in rat hippocampus and neocortex  
J Neurosci 2003; 23:6740-7
- DOWNIE DL, HALL AC, LIEB WR, FRANKS NP  
Effects of inhalational general anaesthetics on native glycine receptors in rat medullary neurones and recombinant glycine receptors in *Xenopus* oocytes  
Br J Pharmacol 1996; 118:493-502
- DUDEL J  
Synaptische Übertragung  
In: SCHMIDT RF und SCHAIBLE H-G (Hrsg.): Neuro-und Sinnesphysiologie, 4. Aufl., Berlin, Springer-Verlag, 2001, 53-80
- ECKEL B, OHL F, RIEMENSCHNEIDER M, KOCHS E, BLOBNER M  
Isofluran verbessert die kognitiven Funktionen von transgenen Mäusen mit einer Alzheimer-typischen Mutante  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2005; 40:61
- ECKEL B, RIEMENSCHNEIDER M, KOCHS E, BLOBNER M  
Increased MAC value of isoflurane in transgenic Alzheimer's mice compared to wild type mice is due to Alzheimer specific changes in the brain  
ASA 2003: A-901
- ECKENHOFF RG, JOHANSSON JS, WEI H, CARNINI A, KANG B, WEI W, PIDIKITI R, KELLER JM, ECKENHOFF MF  
Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity  
Anesthesiology 2004; 101:703-9
- EGER EI, 2ND  
Isoflurane: a review  
Anesthesiology 1981; 55:559-76
- EGER EI, 2ND, KOBLIN DD, HARRIS RA, KENDIG JJ, POHORILLE A, HALSEY MJ, TRUDELL JR  
Hypothesis: inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites  
Anesth Analg 1997; 84:915-8
- EGER EI, 2ND, SAIDMAN LJ, BRANDSTATER B  
Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency  
Anesthesiology 1965; 26:756-63
- EGER EI, 2ND, ZHANG Y, LASTER M, FLOOD P, KENDIG JJ, SONNER JM  
Acetylcholine receptors do not mediate the immobilization produced by inhaled anesthetics  
Anesth Analg 2002; 94:1500-4, table of contents

## LITERATURVERZEICHNIS

---

ELROD R, PESKIND ER, DIGIACOMO L, BRODKIN KI, VEITH RC, RASKIND MA  
Effects of Alzheimer's disease severity on cerebrospinal fluid norepinephrine concentration  
Am J Psychiatry 1997; 154:25-30

ENGELHARDT T, LOWE PR, GALLEY HF, WEBSTER NR  
Inhibition of neuronal nitric oxide synthase reduces isoflurane MAC and motor activity even  
in nNOS knockout mice  
Br J Anaesth 2006; 96:361-6

ERHARDT W, HENKE J  
Alte Tiere  
In: ERHARDT, W, HENKE J, HABERSTROH J (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim  
Klein- und Heimtier, Stuttgart, Schattauer- Verlag, 2004, 421-31

ERHARDT W, HENKE J, KROKER R  
Inhalationsanästhetika  
In: ERHARDT, W, HENKE J, HABERSTROH J (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim  
Klein- und Heimtier, Stuttgart, Schattauer- Verlag, 2004, 67-87

ESSIG M, SCHOENBERG SO  
Radiologische Demenzdiagnostik  
Radiologe 2003; 43:531-6

ETCHEBERRIGARAY R, TAN M, DEWACHTER I, KUIPERI C, VAN DER AUWERA I,  
WERA S, QIAO L, BANK B, NELSON TJ, KOZIKOWSKI AP, VAN LEUVEN F, ALKON  
DL  
Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice  
Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101:11141-6

FARBER NB, NEWCOMER JW, OLNEY JW  
The glutamate synapse in neuropsychiatric disorders. Focus on schizophrenia and Alzheimer's  
disease  
Prog Brain Res 1998; 116:421-37

FASTBOM J, FORSELL Y, WINBLAD B  
Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease  
Alzheimer Dis Assoc Disord 1998; 12:14-7

FERNANDEZ CR, FIELDS A, RICHARDS T, KAYE AD  
Anesthetic considerations in patients with Alzheimer's disease  
J Clin Anesth 2003; 15:52-8

FERREIRA J, TRICHES KM, MEDEIROS R, CALIXTO JB  
Mechanisms involved in the nociception produced by peripheral protein kinase c activation in  
mice  
Pain 2005; 117:171-81



## LITERATURVERZEICHNIS

---

- FLOOD P, RAMIREZ-LATORRE J, ROLE L  
Alpha 4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected  
*Anesthesiology* 1997; 86:859-65
- FLOOD P, SONNER JM, GONG D, COATES KM  
Heteromeric nicotinic inhibition by isoflurane does not mediate MAC or loss of righting reflex  
*Anesthesiology* 2002; 97:902-5
- FÖRSTL H, BURNS A, LEVY R, CAIRNS N, LUTHERT P, LANTOS P  
Neurologic signs in Alzheimer's disease. Results of a prospective clinical and neuropathologic study  
*Arch Neurol* 1992; 49:1038-42
- FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR  
"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician  
*J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98
- FRANKS NP, LIEB WR  
Selective actions of volatile general anaesthetics at molecular and cellular levels  
*Br J Anaesth* 1993; 71:65-76
- FRANKS NP, LIEB WR  
Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia  
*Nature* 1994; 367:607-14
- FUNKENSTEIN HH, ALBERT MS, COOK NR, WEST CG, SCHERR PA, CHOWN MJ, PILGRIM D, EVANS DA  
Extrapyramidal signs and other neurologic findings in clinically diagnosed Alzheimer's disease. A community-based study  
*Arch Neurol* 1993; 50:51-6
- GAMES D, ADAMS D, ALESSANDRINI R, BARBOUR R, BERTHELETTE P, BLACKWELL C, CARR T, CLEMENS J, DONALDSON T, GILLESPIE F, ET AL.  
Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein  
*Nature* 1995; 373:523-7
- GARCIA-ALLOZA M, GIL-BEA FJ, DIEZ-ARIZA M, CHEN CP, FRANCIS PT, LASHERAS B, RAMIREZ MJ  
Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease  
*Neuropsychologia* 2005; 43:442-9
- GASPARINI L, GOURAS GK, WANG R, GROSS RS, BEAL MF, GREENGARD P, XU H  
Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling  
*J Neurosci* 2001; 21:2561-70

## LITERATURVERZEICHNIS

---

GASPARINI M, VANACORE N, SCHIAFFINI C, BRUSA L, PANELLA M, TALARICO G, BRUNO G, MECO G, LENZI GL

A case-control study on Alzheimer's disease and exposure to anesthesia  
Neurol Sci 2002; 23:11-4

GEORGIEV SK, WAKAI A, KOHNO T, YAMAKURA T, BABA H

Actions of norepinephrine and isoflurane on inhibitory synaptic transmission in adult rat spinal cord substantia gelatinosa neurons  
Anesth Analg 2006; 102:124-8

GEULA C, WU CK, SAROFF D, LORENZO A, YUAN M, YANKNER BA

Aging renders the brain vulnerable to amyloid beta-protein neurotoxicity  
Nat Med 1998; 4:827-31

GOATE A, CHARTIER-HARLIN MC, MULLAN M, BROWN J, CRAWFORD F, FIDANI L, GIUFFRA L, HAYNES A, IRVING N, JAMES L, ET AL.

Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease  
Nature 1991; 349:704-6

GOURAS GK, TSAI J, NASLUND J, VINCENT B, EDGAR M, CHECLER F, GREENFIELD JP, HAROUTUNIAN V, BUXBAUM JD, XU H, GREENGARD P, RELKIN NR

Intraneuronal Abeta42 accumulation in human brain  
Am J Pathol 2000; 156:15-20

GRASSHOFF C, RUDOLPH U, ANTKOWIAK B

Molecular and systemic mechanisms of general anaesthesia: the 'multi-site and multiple mechanisms' concept  
Curr Opin Anaesthesiol 2005; 18:386-91

GREENAMYRE JT, YOUNG AB

Excitatory amino acids and Alzheimer's disease  
Neurobiol Aging 1989; 10:593-602

GREEVE I, KRETZSCHMAR D, TSCHAPE JA, BEYN A, BRELLINGER C, SCHWEIZER M, NITSCH RM, REIFEGERSTE R

Age-dependent neurodegeneration and Alzheimer-amyloid plaque formation in transgenic *Drosophila*  
J Neurosci 2004; 24:3899-906

GSELL W, JUNGKUNZ G, RIEDERER P

Functional neurochemistry of Alzheimer's disease  
Curr Pharm Des 2004; 10:265-93

HAPFELMEIER G, HASENEDER R, ZIEGLGANSBERGER W, KOCHS E

Wie bewirkt Isofluran die zentrale Hemmung? Elektrophysiologie und Computer - Stimulation geben Hinweise zu Wirkmechanismen am GABA<sub>A</sub> Rezeptor  
Anästhesiologie und Intensivmedizin 2001; 42:855-6

HARDY J

Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease  
Trends Neurosci 1997; 20:154-9

HARDY J, SELKOE DJ

The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics  
Science 2002; 297:353-6

HASENEDER R, KURZ J, DODT HU, KOCHS E, ZIEGLGÄNSBERGER W, SCHELLER M, RAMMES G, HAPFELMEIER G

Isoflurane reduces glutamatergic transmission in neurons in the spinal cord superficial dorsal horn: evidence for a presynaptic site of an analgesic action  
Anesth Analg 2004; 98:1718-23, table of contents

HASENEDER R, RAMMES G, ZIEGLGÄNSBERGER W, KOCHS E, HAPFELMEIER G  
GABA<sub>A</sub> receptor activation and open-channel block by volatile anesthetics: a new principle of receptor modulation?

Eur J Pharmacol 2002; 451:43-50

HATFIELD CF, HERBERT J, VAN SOMEREN EJ, HODGES JR, HASTINGS MH  
Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia

Brain 2004; 127:1061-74

HEBERT LE, SCHERR PA, BIENIAS JL, BENNETT DA, EVANS DA

Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census  
Arch Neurol 2003; 60:1119-22

HEBERT LE, SCHERR PA, MCCANN JJ, BECKETT LA, EVANS DA

Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men?  
Am J Epidemiol 2001; 153:132-6

HENKE J, ERHARDT W

Speziesspezifische Anästhesie, Nager

In: ERHARDT, W, HENKE J, HABERSTROH J (Hrsg.): Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier, Stuttgart, Schattauer- Verlag, 2004, 642-63

HENKE J, STRACK T, ERHARDT W

Klinischer Vergleich einer Iso- und Sevofluranmononarkose beim Gerbil (Meriones unguiculatus)

Berl Münch Tierärztl Wochenschr 2004; 117:296-303

HENNEBERRY RC

The role of neuronal energy in the neurotoxicity of excitatory amino acids  
Neurobiol Aging 1989; 10:611-3; discussion 8-20

## LITERATURVERZEICHNIS

---

HERMS J, ANLIKER B, HEBER S, RING S, FUHRMANN M, KRETZSCHMAR H, SISODIA S, MULLER U  
Cortical dysplasia resembling human type 2 lissencephaly in mice lacking all three APP family members  
Embo J 2004; 23:4106-15

HIGGINS GA, JACOBSEN H  
Transgenic mouse models of Alzheimer's disease: phenotype and application  
Behav Pharmacol 2003; 14:419-38

HIGGINS LS, HOLTZMAN DM, RABIN J, MOBLEY WC, CORDELL B  
Transgenic mouse brain histopathology resembles early Alzheimer's disease  
Ann Neurol 1994; 35:598-607

HIGGINS LS, RODEMS JM, CATALANO R, QUON D, CORDELL B  
Early Alzheimer disease-like histopathology increases in frequency with age in mice transgenic for beta-APP751  
Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92:4402-6

HOYER S  
Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease  
Eur J Pharmacol 2004; 490:115-25

HUANG Y, ZUO Z  
Isoflurane induces a protein kinase C alpha-dependent increase in cell-surface protein level and activity of glutamate transporter type 3  
Mol Pharmacol 2005; 67:1522-33

HYND MR, SCOTT HL, DODD PR  
Differential expression of N-methyl-D-aspartate receptor NR2 isoforms in Alzheimer's disease  
J Neurochem 2004a; 90:913-9

HYND MR, SCOTT HL, DODD PR  
Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease  
Neurochem Int 2004b; 45:583-95

ISHIZAKI K, SASAKI M, KARASAWA S, OBATA H, NARA T, GOTO F  
Intrathecal co-administration of NMDA antagonist and NK-1 antagonist reduces MAC of isoflurane in rats  
Acta Anaesthesiol Scand 1999; 43:753-9

ISHIZAKI K, YOON DM, YOSHIDA N, YAMAZAKI M, ARAI K, FUJITA T  
Intrathecal administration of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist reduces the minimum alveolar anaesthetic concentration of isoflurane in rats  
Br J Anaesth 1995; 75:636-8

JANUS C, WESTAWAY D  
Transgenic mouse models of Alzheimer's disease  
Physiol Behav 2001; 73:873-86

## LITERATURVERZEICHNIS

---

JENSEN MT, MOTTIN MD, CRACCHIOLO JR, LEIGHTY RE, ARENDASH GW  
Lifelong immunization with human beta-amyloid (1-42) protects Alzheimer's transgenic mice against cognitive impairment throughout aging  
Neuroscience 2005; 130:667-84

JIMENEZ-JIMENEZ FJ, MOLINA JA, GOMEZ P, VARGAS C, DE BUSTOS F, BENITO-LEON J, TALLON-BARRANCO A, ORTI-PAREJA M, GASALLA T, ARENAS J  
Neurotransmitter amino acids in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease  
J Neural Transm 1998; 105:269-77

JOHN ER, PRICHEP LS  
The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness  
Anesthesiology 2005; 102:447-71

JOHNSON JW, ASCHER P  
Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons  
Nature 1987; 325:529-31

JUCKER M, WALKER LC, KUO H, TIAN M, INGRAM DK  
Age-related fibrillar deposits in brains of C57BL/6 mice. A review of localization, staining characteristics, and strain specificity  
Mol Neurobiol 1994a; 9:125-33

JUCKER M, WALKER LC, SCHWARB P, HENGEMIHLE J, KUO H, SNOW AD, BAMERT F, INGRAM DK  
Age-related deposition of glia-associated fibrillar material in brains of C57BL/6 mice  
Neuroscience 1994b; 60:875-89

JULIUS D, BASBAUM AI  
Molecular mechanisms of nociception  
Nature 2001; 413:203-10

KAMENETZ F, TOMITA T, HSIEH H, SEABROOK G, BORCHELT D, IWATSUBO T, SISODIA S, MALINOW R  
APP processing and synaptic function  
Neuron 2003; 37:925-37

KAR S, SLOWIKOWSKI SP, WESTAWAY D, MOUNT HT  
Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease  
J Psychiatry Neurosci 2004; 29:427-41

KARAWAGUCHI Y, KAWAGUCHI M, TAKAHASHI M, HORIUCHI T, SAKAMOTO T, FURUYA H  
Delta-opioid agonist SNC80 can attenuate the development of dynorphin A-induced tactile allodynia in rats  
Anesthesiology 2004; 101:546-9

KARKOS J

Immuntherapie der Alzheimer Krankheit, Experimentelle Untersuchungsergebnisse und Behandlungsperspektiven

Fortschr Neurol Psychiatr 2004; 72:204-19

KASA P, RAKONCZAY Z, GULYA K

The cholinergic system in Alzheimer's disease

Prog Neurobiol 1997; 52:511-35

KASHIMOTO S, FURUYA A, NONAKA A, OGUCHI T, KOSHIMIZU M, KUMAZAWA T

The minimum alveolar concentration of sevoflurane in rats

Eur J Anaesthesiol 1997; 14:359-61

KAWAS CH

Clinical practice. Early Alzheimer's disease

N Engl J Med 2003; 349:1056-63

KELLY PH, BONDOLFI L, HUNZIKER D, SCHLECHT HP, CARVER K, MAGUIRE E, ABRAMOWSKI D, WIEDERHOLD KH, STURCHLER-PIERRAT C, JUCKER M, BERGMANN R, STAUFENBIEL M, SOMMER B

Progressive age-related impairment of cognitive behavior in APP23 transgenic mice

Neurobiol Aging 2003; 24:365-78

KERR ML, SMALL DH

Cytoplasmic domain of the beta-amyloid protein precursor of Alzheimer's disease: function, regulation of proteolysis, and implications for drug development

J Neurosci Res 2005; 80:151-9

KIHARA T, SHIMOHAMA S

Alzheimer's disease and acetylcholine receptors

Acta Neurobiol Exp (Wars) 2004; 64:99-105

KING BS, RAMPIL IJ

Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli

Anesthesiology 1994; 81:1484-92

KING ME

Can tau filaments be both physiologically beneficial and toxic?

Biochim Biophys Acta 2005; 1739:260-7

KINGERY WS, AGASHE GS, GUO TZ, SAWAMURA S, DAVIES MF, CLARK JD, KOBILKA BK, MAZE M

Isoflurane and nociception: spinal alpha2A adrenoceptors mediate antinociception while supraspinal alpha1 adrenoceptors mediate pronociception

Anesthesiology 2002; 96:367-74

KISSIN I

General anesthetic action: an obsolete notion?

Anesth Analg 1993; 76:215-8

## LITERATURVERZEICHNIS

---

KNECHT S, BERGER K

Einfluss vaskulärer Faktoren auf die Entwicklung einer Demenz  
Deutsch Ärztebl 2004; 31-32:A2185-9

KOENIG T, PRICHEP L, DIERKS T, HUBL D, WAHLUND LO, JOHN ER, JELIC V

Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment  
Neurobiol Aging 2005; 26:165-71

KUO YM, KOKJOHN TA, BEACH TG, SUE LI, BRUNE D, LOPEZ JC, KALBACK WM,  
ABRAMOWSKI D, STURCHLER-PIERRAT C, STAUFENBIEL M, ROHER AE

Comparative analysis of amyloid-beta chemical structure and amyloid plaque morphology of  
transgenic mouse and Alzheimer's disease brains  
J Biol Chem 2001; 276:12991-8

KURODA Y, STREBEL S, RAFFERTY C, BULLOCK R

Neuroprotective doses of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists profoundly reduce the  
minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) for isoflurane in rats  
Anesth Analg 1993; 77:795-800

LALONDE R, DUMONT M, STAUFENBIEL M, STRAZIELLE C

Neurobehavioral characterization of APP23 transgenic mice with the SHIRPA primary screen  
Behav Brain Res 2005; 157:91-8

LAMOUR Y, WILLER JC, ROUDIER M, DAVOUS P

The Hoffmann reflex (H-reflex) in senile dementia of the Alzheimer's type-preliminary  
results  
Funct Neurol 1987; 2:165-71

LANCTOT KL, HERRMANN N, MAZZOTTA P, KHAN LR, INGBER N

GABAergic function in Alzheimer's disease: evidence for dysfunction and potential as a  
therapeutic target for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia  
Can J Psychiatry 2004; 49:439-53

LANCTOT KL, HERRMANN N, YAU KK, KHAN LR, LIU BA, LOULOU MM,  
EINARSON TR

Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis  
CMAJ 2003; 169:557-64

LANDSBERG G

Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs  
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29:471-9

LANG CJ, BERGMANN M

Demenzen mit Lewy-Körperchen  
Fortschr Neurol Psychiatr 2002; 70:476-94

LARSEN M, LANGMOEN IA

The effect of volatile anaesthetics on synaptic release and uptake of glutamate  
Toxicol Lett 1998; 100-101:59-64

LARSEN R

Inhalationsanästhesie

In: LARSEN R (Hrsg.) Anästhesie, München, 8.Aufl., Urban und Schwarzenberg Verlag, 2002, 19-60

LAUDERBACK CM, HACKETT JM, HUANG FF, KELLER JN, SZWEDA LI, MARKESBERRY WR, BUTTERFIELD DA

The glial glutamate transporter, GLT-1, is oxidatively modified by 4-hydroxy-2-nonenal in the Alzheimer's disease brain: the role of Abeta1-42

J Neurochem 2001; 78:413-6

LEE HG, CASADESUS G, ZHU X, JOSEPH JA, PERRY G, SMITH MA

Perspectives on the amyloid-beta cascade hypothesis

J Alzheimers Dis 2004a; 6:137-45

LEE HG, MOREIRA PI, ZHU X, SMITH MA, PERRY G

Staying connected: synapses in Alzheimer disease

Am J Pathol 2004b; 165:1461-4

LEE HG, ZHU X, O'NEILL MJ, WEBBER K, CASADESUS G, MARLATT M, RAINA AK, PERRY G, SMITH MA

The role of metabotropic glutamate receptors in Alzheimer's disease

Acta Neurobiol Exp (Wars) 2004c; 64:89-98

LEHMAN EJ, KULNANE LS, GAO Y, PETRIELLO MC, PIMPIS KM, YOUNKIN L, DOLIOS G, WANG R, YOUNKIN SG, LAMB BT

Genetic background regulates beta-amyloid precursor protein processing and beta-amyloid deposition in the mouse

Hum Mol Genet 2003; 12:2949-56

LESNE S, ALI C, GABRIEL C, CROCI N, MACKENZIE ET, GLABE CG, PLOTKINE M, MARCHAND-VERRECCHIA C, VIVIEN D, BUISSON A

NMDA receptor activation inhibits alpha-secretase and promotes neuronal amyloid-beta production

J Neurosci 2005; 25:9367-77

LIAO YF, WANG BJ, CHENG HT, KUO LH, WOLFE MS

Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interferon-gamma stimulate gamma-secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein through a JNK-dependent MAPK pathway

J Biol Chem 2004; 279:49523-32

LOFTIS JM, JANOWSKY A

The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications

Pharmacol Ther 2003; 97:55-85



## LITERATURVERZEICHNIS

---

- LOUZADA PR, LIMA AC, MENDONCA-SILVA DL, NOEL F, DE MELLO FG, FERREIRA ST  
Taurine prevents the neurotoxicity of beta-amyloid and glutamate receptor agonists: activation of GABA receptors and possible implications for Alzheimer's disease and other neurological disorders  
Faseb J 2004; 18:511-8
- LUE LF, KUO YM, ROHER AE, BRACHOVA L, SHEN Y, SUE L, BEACH T, KURTH JH, RYDEL RE, ROGERS J  
Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease  
Am J Pathol 1999; 155:853-62
- LUTH HJ, HOLZER M, GARTNER U, STAUFENBIEL M, ARENDT T  
Expression of endothelial and inducible NOS-isoforms is increased in Alzheimer's disease, in APP23 transgenic mice and after experimental brain lesion in rat: evidence for an induction by amyloid pathology  
Brain Res 2001; 913:57-67
- MACKENSEN GB, GELB AW  
Postoperative cognitive deficits: more questions than answers  
Eur J Anaesthesiol 2004; 21:85-8
- MAGNUSSON KR, SCANGA C, WAGNER AE, DUNLOP C  
Changes in anesthetic sensitivity and glutamate receptors in the aging canine brain  
J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000; 55:B448-54
- MAPLESON WW  
Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis  
Br J Anaesth 1996; 76:179-85
- MARCZYNSKI TJ  
GABAergic deafferentation hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease revisited  
Brain Res Bull 1998; 45:341-79
- MARK RJ, ASHFORD JW, GOODMAN Y, MATTSON MP  
Anticonvulsants attenuate amyloid beta-peptide neurotoxicity, Ca<sup>2+</sup> deregulation, and cytoskeletal pathology  
Neurobiol Aging 1995; 16:187-98
- MARTIN DC, ADAMS RJ, ARONSTAM RS  
The influence of isoflurane on the synaptic activity of 5-hydroxytryptamine  
Neurochem Res 1990; 15:969-73
- MARTIN WJ, LIU H, WANG H, MALMBERG AB, BASBAUM AI  
Inflammation-induced up-regulation of protein kinase Cgamma immunoreactivity in rat spinal cord correlates with enhanced nociceptive processing  
Neuroscience 1999; 88:1267-74

## LITERATURVERZEICHNIS

---

MASLIAH E, COLE G, SHIMOHAMA S, HANSEN L, DETERESA R, TERRY RD, SAITOH T

Differential involvement of protein kinase C isozymes in Alzheimer's disease  
J Neurosci 1990; 10:2113-24

MATTSON MP

Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives  
Physiol Rev 1997; 77:1081-132

MATTSON MP, BARGER SW, CHENG B, LIEBERBURG I, SMITH-SWINTOSKY VL, RYDEL RE

beta-Amyloid precursor protein metabolites and loss of neuronal Ca<sup>2+</sup> homeostasis in Alzheimer's disease  
Trends Neurosci 1993; 16:409-14

MATTSON MP, CAMANDOLA S

NF-kappaB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders  
J Clin Invest 2001; 107:247-54

MATTSON MP, CHAN SL

Neuronal and glial calcium signaling in Alzheimer's disease  
Cell Calcium 2003; 34:385-97

MAZZE RI, RICE SA, BADEN JM

Halothane, isoflurane, and enflurane MAC in pregnant and nonpregnant female and male mice and rats  
Anesthesiology 1985; 62:339-41

MEIER-RUGE W, BERTONI-FREDDART C, FATTORETTI P

Strukturelle, zelluläre und subzelluläre Veränderungen des Gehirns bei physiologischem Altern und bei der senilen Demenz vom Alzheimer - Typ  
In: GANTEN, RUCKPAUL, RUIZ-TORRES (Hrsg.): Molekularmedizinische Grundlagen von altersspezifischen Erkrankungen, Berlin, Springer-Verlag, 2004: 127-47

MEIER-RUGE W, IWANGOFF P, BERTONI-FREDDARI C

What is primary and what secondary for amyloid deposition in Alzheimer's disease  
Ann N Y Acad Sci 1994; 719:230-7

MERKEL G, EGER EI, 2ND

A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency  
Anesthesiology 1963; 24:346-57

MILLER RD, WAY WL, EGER EI, 2ND

The effects of alpha-methyl-dopa, reserpine, guanethidine, and iproniazid on minimum alveolar anesthetic requirement (MAC)  
Anesthesiology 1968; 29:1153-8

MILLS J, REINER PB

Regulation of amyloid precursor protein cleavage  
J Neurochem 1999; 72:443-60

## LITERATURVERZEICHNIS

---

MISHIZEN-EBERZ AJ, RISSMAN RA, CARTER TL, IKONOMOVIC MD, WOLFE BB, ARMSTRONG DM

Biochemical and molecular studies of NMDA receptor subunits NR1/2A/2B in hippocampal subregions throughout progression of Alzheimer's disease pathology  
Neurobiol Dis 2004; 15:80-92

MOGIL JS, SMITH SB, O'REILLY MK, PLOURDE G

Influence of nociception and stress-induced antinociception on genetic variation in isoflurane anesthetic potency among mouse strains  
Anesthesiology 2005; 103:751-8

MOLLER JT, CLUITMANS P, RASMUSSEN LS, HOUX P, RASMUSSEN H, CANET J, RABBITT P, JOLLES J, LARSEN K, HANNING CD, LANGERON O, JOHNSON T, LAUVEN PM, KRISTENSEN PA, BIEDLER A, VAN BEEM H, FRAIDAKIS O, SILVERSTEIN JH, BENEKEN JE, GRAVENSTEIN JS

Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction  
Lancet 1998; 351:857-61

MUCKE L, MASLIAH E, YU GQ, MALLORY M, ROCKENSTEIN EM, TATSUNO G, HU K, KHOLODENKO D, JOHNSON-WOOD K, MCCONLOGUE L

High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation  
J Neurosci 2000; 20:4050-8

MUEGGLER T, MEYER-LUEHMANN M, RAUSCH M, STAUFENBIEL M, JUCKER M, RUDIN M

Restricted diffusion in the brain of transgenic mice with cerebral amyloidosis  
Eur J Neurosci 2004; 20:811-7

MUEGGLER T, STURCHLER-PIERRAT C, BAUMANN D, RAUSCH M, STAUFENBIEL M, RUDIN M

Compromised hemodynamic response in amyloid precursor protein transgenic mice  
J Neurosci 2002; 22:7218-24

MUNSON ES, MARTUCCI RW, SMITH RE

Circadian variations in anesthetic requirement and toxicity in rats  
Anesthesiology 1970; 32:507-14

NASLUND J, HAROUTUNIAN V, MOHS R, DAVIS KL, DAVIES P, GREENGARD P, BUXBAUM JD

Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline  
JAMA 2000; 283:1571-7

NEUMAHN S, HAPFELMEIER G, SCHELLER M, SCHNECK H, FRANKE C, KOCHS E

Dual action of isoflurane on the gamma-aminobutyric acid (GABA)-mediated currents through recombinant  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$ -GABA<sub>A</sub> - receptor channels  
Anesth Analg 2000; 90:1184-90

## LITERATURVERZEICHNIS

---

NIETGEN GW, HONEMANN CW, CHAN CK, KAMATCHI GL, DURIEUX ME  
Volatile anaesthetics have differential effects on recombinant m1 and m3 muscarinic acetylcholine receptor function  
Br J Anaesth 1998; 81:569-77

NISHIKAWA K, MACIVER MB  
Excitatory synaptic transmission mediated by NMDA receptors is more sensitive to isoflurane than are non-NMDA receptor-mediated responses  
Anesthesiology 2000; 92:228-36

NORDBERG A  
PET studies and cholinergic therapy in Alzheimer's disease  
Rev Neurol (Paris) 1999; 155 Suppl 4:S53-63

NORDBERG A  
Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications  
Biol Psychiatry 2001; 49:200-10

OKEN BS, STORZBACH DM, KAYE JA  
The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease  
Arch Neurol 1998; 55:1409-15

OLESEN OF, DAGO L, MIKKELSEN JD  
Amyloid beta neurotoxicity in the cholinergic but not in the serotonergic phenotype of RN46A cells  
Brain Res Mol Brain Res 1998; 57:266-74

PAJEWSKI TN, DIFAZIO CA, MOSCICKI JC, JOHNS RA  
Nitric oxide synthase inhibitors, 7-nitro indazole and nitroG-L-arginine methyl ester, dose dependently reduce the threshold for isoflurane anesthesia  
Anesthesiology 1996; 85:1111-9

PALOTAS M, PALOTAS A, BJELIK A, PAKASKI M, HUGYECZ M, JANKA Z, KALMAN J  
Effect of general anesthetics on amyloid precursor protein and mRNA levels in the rat brain  
Neurochem Res 2005; 30:1021-6

PARIKH SS, CHUNG F  
Postoperative delirium in the elderly  
Anesth Analg 1995; 80:1223-32

PIKE CJ, BURDICK D, WALENCEWICZ AJ, GLABE CG, COTMAN CW  
Neurodegeneration induced by beta-amyloid peptides in vitro: the role of peptide assembly state  
J Neurosci 1993; 13:1676-87

PIKE CJ, COTMAN CW  
Cultured GABA-immunoreactive neurons are resistant to toxicity induced by beta-amyloid  
Neuroscience 1993; 56:269-74

## LITERATURVERZEICHNIS

---

PLANT LD, BOYLE JP, SMITH IF, PEERS C, PEARSON HA

The production of amyloid beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons

J Neurosci 2003; 23:5531-5

POPESCU BO, ANKARCRONA M

Mechanisms of cell death in Alzheimer's disease: role of presenilins

J Alzheimers Dis 2004; 6:123-8

POSTINA R, SCHROEDER A, DEWACHTER I, BOHL J, SCHMITT U, KOJRO E, PRINZEN C, ENDRES K, HIEMKE C, BLESSING M, FLAMEZ P, DEQUENNE A, GODAUX E, VAN LEUVEN F, FAHRENHOLZ F

A disintegrin-metalloproteinase prevents amyloid plaque formation and hippocampal defects in an Alzheimer disease mouse model

J Clin Invest 2004; 113:1456-64

PUZZO D, VITOLO O, TRINCHESE F, JACOB JP, PALMERI A, ARANCIO O

Amyloid-beta peptide inhibits activation of the nitric oxide/cGMP/cAMP-responsive element-binding protein pathway during hippocampal synaptic plasticity

J Neurosci 2005; 25:6887-97

QUADROS A, PATEL N, CRESCENTINI R, CRAWFORD F, PARIS D, MULLAN M

Increased TNFalpha production and Cox-2 activity in organotypic brain slice cultures from APPsw transgenic mice

Neurosci Lett 2003; 353:66-8

QUASHA AL, EGER EI, 2ND, TINKER JH

Determination and applications of MAC

Anesthesiology 1980; 53:315-34

QUON D, WANG Y, CATALANO R, SCARDINA JM, MURAKAMI K, CORDELL B

Formation of beta-amyloid protein deposits in brains of transgenic mice

Nature 1991; 352:239-41

RAINES DE, ZACHARIAH VT

Isoflurane increases the apparent agonist affinity of the nicotinic acetylcholine receptor

Anesthesiology 1999; 90:135-46

RAMPIL IJ

Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats

Anesthesiology 1994; 80:606-10

RAMPIL IJ, KING BS

Volatile anesthetics depress spinal motor neurons

Anesthesiology 1996; 85:129-34

RAMPIL IJ, LASTER MJ

No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats

Anesthesiology 1992; 77:920-5

## LITERATURVERZEICHNIS

---

RAMPIL IJ, MASON P, SINGH H

Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat  
*Anesthesiology* 1993; 78:707-12

RANFT A, KURZ J, DEURINGER M, HASENEDER R, DODT HU,  
ZIEGLGÄNSBERGER W, KOCHS E, EDER M, HAPFELMEIER G

Isoflurane modulates glutamatergic and GABAergic neurotransmission in the amygdala  
*Eur J Neurosci* 2004; 20:1276-80

RAO S, VERKMAN AS

Analysis of organ physiology in transgenic mice  
*Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279:C1-C18

REINIKAINEN KJ, SOININEN H, RIEKKINEN PJ

Neurotransmitter changes in Alzheimer's disease: implications to diagnostics and therapy  
*J Neurosci Res* 1990; 27:576-86

REISBERG B, DOODY R, STOFFLER A, SCHMITT F, FERRIS S, MOBIUS HJ

Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease  
*N Engl J Med* 2003; 348:1333-41

RISSMAN RA, MISHIZEN-EBERZ AJ, CARTER TL, WOLFE BB, DE BLAS AL,  
MIRALLES CP, IKONOMOVOC MD, ARMSTRONG DM

Biochemical analysis of GABA<sub>A</sub> receptor subunits  $\alpha 1$ ,  $\alpha 5$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease neuropathology  
*Neuroscience* 2003; 120:695-704

RODER S, DANOBER L, POZZA MF, LINGENHOEHL K, WIEDERHOLD KH,  
OLPE HR

Electrophysiological studies on the hippocampus and prefrontal cortex assessing the effects of amyloidosis in amyloid precursor protein 23 transgenic mice  
*Neuroscience* 2003; 120:705-20

RÖSLER N, WICHART I, JELLINGER KA

Ex vivo lumbar and pos mortem ventricular cerebrospinal fluid substance P-immunoreactivity in Alzheimer's disease patients  
*Neurosci Lett* 2001; 299:117-20

SADOWSKI M, PANKIEWICZ J, SCHOLTZOVA H, LI YS, QUARTERMAIN D,  
DUFF K, WISNIEWSKI T

Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia  
*Neurochem Res* 2004; 29:1257-66

SAIDMAN LJ, EGER EI, 2ND, MUNSON ES, BABAD AA, MUALLEM M

Minimum alveolar concentrations of methoxyflurane, halothane, ether and cyclopropane in man: correlation with theories of anesthesia  
*Anesthesiology* 1967; 28:994-1002

## LITERATURVERZEICHNIS

---

SCHELLER M, BUFLER J, SCHNECK H, KOCHS E, FRANKE C

Isoflurane and sevoflurane interact with the nicotinic acetylcholine receptor channels in micromolar concentrations

Anesthesiology 1997; 86:118-27

SCHLIEBS R

Basal forebrain cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease--interrelationship with beta-amyloid, inflammation and neurotrophin signaling

Neurochem Res 2005; 30:895-908

SCHRÖDER J, PANTEL J, SCHÖNKNECHT P, ESSIG M

Die Magentresonanztomographie in der klinischen Demenzdiagnostik

Radiologe 2003; 43:513-20

SELKOE DJ

Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy

Physiol Rev 2001; 81:741-66

SELKOE DJ

Alzheimer's disease is a synaptic failure

Science 2002; 298:789-91

SELKOE DJ, BELL DS, PODLISNY MB, PRICE DL, CORK LC

Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's disease

Science 1987; 235:873-7

SIMAN R, VELJI J

Localization of presenilin-nicastrin complexes and gamma-secretase activity to the trans-Golgi network

J Neurochem 2003; 84:1143-53

SIMON W, HAPFELMEIER G, KOCHS E, ZIEGLGÄNSBERGER W, RAMMES G

Isoflurane blocks synaptic plasticity in the mouse hippocampus

Anesthesiology 2001; 94:1058-65

SMITH W

Responses of laboratory animals to some injectable anaesthetics

Lab Anim 1993; 27:30-9

SNYDER EM, NONG Y, ALMEIDA CG, PAUL S, MORAN T, CHOI EY, NAIRN AC, SALTER MW, LOMBROSO PJ, GOURAS GK, GREENGARD P

Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta

Nat Neurosci 2005; 8:1051-8

SONNER JM

Issues in the design and interpretation of minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) studies

Anesth Analg 2002; 95:609-14, table of contents

## LITERATURVERZEICHNIS

---

SONNER JM, ANTOGNINI JF, DUTTON RC, FLOOD P, GRAY AT, HARRIS RA, HOMANICS GE, KENDIG J, ORSER B, RAINES DE, RAMPIL IJ, TRUDELL J, VISSEL B, EGER EI, 2ND

Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration

Anesth Analg 2003a; 97:718-40

SONNER JM, GONG D, EGER EI, 2ND

Naturally occurring variability in anesthetic potency among inbred mouse strains

Anesth Analg 2000; 91:720-6

SONNER JM, GONG D, LI J, EGER EI, 2ND, LASTER MJ

Mouse strain modestly influences minimum alveolar anesthetic concentration and convulsivity of inhaled compounds

Anesth Analg 1999; 89:1030-4

SONNER JM, VISSEL B, ROYLE G, MAURER A, GONG D, BARON NV, HARRISON N, FANSELOW M, EGER EI, 2ND

The effect of three inhaled anesthetics in mice harboring mutations in the GluR6 (kainate) receptor gene

Anesth Analg 2005; 101:143-8, table of contents

SONNER JM, ZHANG Y, STABERNACK C, ABAIGAR W, XING Y, LASTER MJ

GABA<sub>A</sub> receptor blockade antagonizes the immobilizing action of propofol but not ketamine or isoflurane in a dose-related manner

Anesth Analg 2003b; 96:706-12, table of contents

SPIRES TL, HYMAN BT

Transgenic models of Alzheimer's disease: learning from animals

NeuroRx 2005; 2:423-37

STABERNACK C, SONNER JM, LASTER M, ZHANG Y, XING Y, SHARMA M, EGER EI, 2ND

Spinal N-methyl-d-aspartate receptors may contribute to the immobilizing action of isoflurane

Anesth Analg 2003; 96:102-7, table of contents

STAEHELIN BH

Epidemiologie der Demenzerkrankungen

Schweiz Med Forum 2004:247-50

STRAZIELLE C, STURCHLER-PIERRAT C, STAUFENBIEL M, LALONDE R

Regional brain cytochrome oxidase activity in beta-amyloid precursor protein transgenic mice with the Swedish mutation

Neuroscience 2003; 118:1151-63

STURCHLER-PIERRAT C, ABRAMOWSKI D, DUKE M, WIEDERHOLD KH, MISTL C, ROTHACHER S, LEDERMANN B, BURKI K, FREY P, PAGANETTI PA, WARIDEL C, CALHOUN ME, JUCKER M, PROBST A, STAUFENBIEL M, SOMMER B

Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology

Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94:13287-92



## LITERATURVERZEICHNIS

---

STURCHLER-PIERRAT C, STAUFENBIEL M

Pathogenic mechanisms of Alzheimer's disease analyzed in the APP23 transgenic mouse model

Ann N Y Acad Sci 2000; 920:134-9

SUCHER NJ, AWOBULUYI M, CHOI YB, LIPTON SA

NMDA receptors: from genes to channels

Trends Pharmacol Sci 1996; 17:348-55

SUMMERS BA, CUMMINGS BJ, DE LAHUNTA A

Neurobiology of aging

In: DUNCAN L (Hrsg.): Veterinary Neuropathology, St. Louis, 1995, 49-67

SUNDERLAND T, LINKER G, MIRZA N, PUTNAM KT, FRIEDMAN DL, KIMMEL LH, BERGESON J, MANETTI GJ, ZIMMERMANN M, TANG B, BARTKO JJ, COHEN RM  
Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease

Jama 2003; 289:2094-103

TANELIAN DL, KOSEK P, MODY I, MACIVER MB

The role of the GABA<sub>A</sub> receptor/chloride channel complex in anesthesia

Anesthesiology 1993; 78:757-76

TANZI RE

The synaptic Aβ hypothesis of Alzheimer disease

Nat Neurosci 2005; 8:977-9

TANZI RE, GUSELLA JF, WATKINS PC, BRUNS GA, ST GEORGE-HYSLOP P, VAN KEUREN ML, PATTERSON D, PAGAN S, KURNIT DM, NEVE RL

Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus

Science 1987; 235:880-4

THORNS V, HANSEN L, MASLIAH E

nNOS expressing neurons in the entorhinal cortex and hippocampus are affected in patients with Alzheimer's disease

Exp Neurol 1998; 150:14-20

THULLIER F, LALONDE R, COUSIN X, LESTIENNE F

Neurobehavioral evaluation of lurcher mutant mice during ontogeny

Brain Res Dev Brain Res 1997; 100:22-8

ULAS J, BRUNNER LC, GEDDES JW, CHOE W, COTMAN CW

N-methyl-D-aspartate receptor complex in the hippocampus of elderly, normal individuals and those with Alzheimer's disease

Neuroscience 1992; 49:45-61

UYLINGS HB, DE BRABANDER JM

Neuronal changes in normal human aging and Alzheimer's disease

Brain Cogn 2002; 49:268-76

## LITERATURVERZEICHNIS

---

VAN DAM D, D'HOOGE R, STAUFENBIEL M, VAN GINNEKEN C, VAN MEIR F, DE DEYN PP

Age-dependent cognitive decline in the APP23 model precedes amyloid deposition  
Eur J Neurosci 2003; 17:388-96

VAN DAM D, MARESCAU B, CREMERS T, MULDER J, ENGELBORGHS S, DE DEYN PP

Regional distribution of biogenic amines, amino acids and cholinergic markers in the CNS of the C57BL/6 strain  
Amino Acids 2005a; 28:377-87

VAN DAM D, MARESCAU B, ENGELBORGHS S, CREMERS T, MULDER J, STAUFENBIEL M, DE DEYN PP

Analysis of cholinergic markers, biogenic amines, and amino acids in the CNS of two APP overexpression mouse models  
Neurochem Int 2005b; 46:409-22

VAN DAM D, VLOEBERGHS E, ABRAMOWSKI D, STAUFENBIEL M, DE DEYN PP

APP23 mice as a model of Alzheimer's disease: an example of a transgenic approach to modeling a CNS disorder  
CNS Spectr 2005c; 10:207-22

VAN DER MEER M, BAUMANS V, HOFHUIS FM, OLIVIER B, VAN ZUTPHEN BF

Consequences of gene targeting procedures for behavioural responses and morphological development of newborn mice  
Transgenic Res 2001a; 10:399-408

VAN DER MEER M, BAUMANS V, OLIVIER B, VAN ZUTPHEN BL

Impact of transgenic procedures on behavioral and physiological responses in postweaning mice  
Physiol Behav 2001b; 73:133-43

VAN LEUVEN F

Single and multiple transgenic mice as models for Alzheimer's disease  
Prog Neurobiol 2000; 61:305-12

VASSAR R, BENNETT BD, BABU-KHAN S, KAHN S, MENDIAZ EA, DENIS P, TE-PLOW DB, ROSS S, AMARANTE P, LOELOFF R, LUO Y, FISHER S, FULLER J, EDENSON S, LILE J, JAROSINSKI MA, BIERE AL, CURRAN E, BURGESS T, LOUIS JC, COLLINS F, TREANOR J, ROGERS G, CITRON M

Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE  
Science 1999; 286:735-41

VIOLET JM, DOWNIE DL, NAKISA RC, LIEB WR, FRANKS NP

Differential sensitivities of mammalian neuronal and muscle nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics  
Anesthesiology 1997; 86:866-74

## LITERATURVERZEICHNIS

---

VISSER CJM

Mäuse

In: FEHR M, SASSENBURG L, ZWART P (Hrsg.): Krankheiten der Heimtiere, Hannover, Schlütersche Verlagsgesellschaft, 2005, 109-32

VLOEBERGHES E, VAN DAM D, ENGELBORGHES S, NAGELS G, STAUFENBIEL M, DE DEYN PP

Altered circadian locomotor activity in APP23 mice: a model for BPSD disturbances  
Eur J Neurosci 2004; 20:2757-66

WADE JG, STEVENS WC

Isoflurane: an anesthetic for the eighties?

Anesth Analg 1981; 60:666-82

WAKAI A, KOHNO T, YAMAKURA T, OKAMOTO M, ATAKA T, BABA H

Action of isoflurane on the substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord  
Anesthesiology 2005; 102:379-86

WALSH DM, KLYUBIN I, FADEEVA JV, CULLEN WK, ANWYL R, WOLFE MS, ROWAN MJ, SELKOE DJ

Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo

Nature 2002; 416:535-9

WANG HY, LEE DH, D'ANDREA MR, PETERSON PA, SHANK RP, REITZ AB

beta-Amyloid(1-42) binds to alpha7 nicotinic acetylcholine receptor with high affinity.

Implications for Alzheimer's disease pathology

J Biol Chem 2000; 275:5626-32

WANG J, DICKSON DW, TROJANOWSKI JQ, LEE VM

The levels of soluble versus insoluble brain Abeta distinguish Alzheimer's disease from normal and pathologic aging

Exp Neurol 1999; 158:328-37

WEST MJ

Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus

Neurobiol Aging 1993; 14:287-93

WHELAN G, FLECKNELL PA

The assessment of depth of anaesthesia in animals and man

Lab Anim 1992; 26:153-62

WHITE PF, JOHNSTON RR, EGER EI, 2ND

Determination of anesthetic requirement in rats

Anesthesiology 1974; 40:52-7

WINKLER DT, BONDOLFI L, HERZIG MC, JANN L, CALHOUN ME, WIEDERHOLD KH, TOLNAY M, STAUFENBIEL M, JUCKER M

Spontaneous hemorrhagic stroke in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy

J Neurosci 2001; 21:1619-27

WINKLER DT, JUCKER M

Schon gegen Alzheimer geimpft? - Mechanismen zerebraler Amyloidosen  
Schweiz Med Forum 2001; 28:745-9

WIRAK DO, BAYNEY R, RAMABHADRAN TV, FRACASSO RP, HART JT,  
HAUER PE, HSIAU P, PEKAR SK, SCANGOS GA, TRAPP BD, ET AL.

Deposits of amyloid beta protein in the central nervous system of transgenic mice  
Science 1991; 253:323-5

WIRTHS O, WEIS J, SZCZYGIELSKI J, MULTHAUP G, BAYER TA

Axonopathy in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease  
Acta Neuropathol (Berl) 2006; 111:312-9

WOLFE MS

APP, Notch, and presenilin: molecular pieces in the puzzle of Alzheimer's disease  
Int Immunopharmacol 2002; 2:1919-29

WONG PC, ZHENG H, CHEN H, BECHER MW, SIRINATHSINGHI DJ, TRUMBAUER  
ME, CHEN HY, PRICE DL, VAN DER PLOEG LH, SISODIA SS

Presenilin 1 is required for Notch1 and Dll1 expression in the paraxial mesoderm  
Nature 1997; 387:288-92

WONG SM, SONNER JM, KENDIG JJ

Acetylcholine receptors do not mediate isoflurane's actions on spinal cord in vitro  
Anesth Analg 2002; 94:1495-9, table of contents

WOOLF CJ, SALTER MW

Neuronal plasticity: increasing the gain in pain  
Science 2000; 288:1765-9

WU XS, SUN JY, EVERS AS, CROWDER M, WU LG

Isoflurane inhibits transmitter release and the presynaptic action potential  
Anesthesiology 2004; 100:663-70

WU YH, FEENSTRA MG, ZHOU JN, LIU RY, TORANO JS, VAN KAN HJ, FISCHER  
DF, RAVID R, SWAAB DF

Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease:  
alterations in preclinical and clinical stages  
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5898-906

XIE L, HELMERHORST E, TADDEI K, PLEWRIGHT B, VAN BRONSWIJK W,  
MARTINS R

Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor  
J Neurosci 2002; 22:RC221

XING Y, SONNER J, LASTER MJ, ABAIGAR W, CARAISCOS VB, ORSER B, EGER EI,  
2ND

Insulin decreases isoflurane minimum alveolar anesthetic concentration in rats independently  
of an effect on the spinal cord  
Anesth Analg 2004a; 98:1712-7, table of contents

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- XING Y, SONNER JM, EGER EI, 2ND, CASCIO M, SESSLER DI  
Mice with a melanocortin 1 receptor mutation have a slightly greater minimum alveolar concentration than control mice  
*Anesthesiology* 2004b; 101:544-6
- YAFFE K, SAWAYA G, LIEBERBURG I, GRADY D  
Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia  
*Jama* 1998; 279:688-95
- YAMASHITA M, MORI T, NAGATA K, YEH JZ, NARAHASHI T  
Isoflurane modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in human embryonic kidney cells  
*Anesthesiology* 2005; 102:76-84
- YANKNER BA  
Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease  
*Neuron* 1996; 16:921-32
- ZHANG Y, LASTER MJ, EGER EI, 2ND, STABERNACK CR, SONNER JM  
Blockade of 5-HT<sub>2A</sub> receptors may mediate or modulate part of the immobility produced by inhaled anesthetics  
*Anesth Analg* 2003a; 97:475-9, table of contents
- ZHANG Y, LASTER MJ, HARA K, HARRIS RA, EGER EI, 2ND, STABERNACK CR, SONNER JM  
Glycine receptors mediate part of the immobility produced by inhaled anesthetics  
*Anesth Analg* 2003b; 96:97-101, table of contents
- ZHANG Y, SONNER JM, EGER EI, 2ND, STABERNACK CR, LASTER MJ, RAINES DE, HARRIS RA  
Gamma-aminobutyric acid<sub>A</sub> receptors do not mediate the immobility produced by isoflurane  
*Anesth Analg* 2004; 99:85-90
- ZHANG Y, STABERNACK C, SONNER J, DUTTON R, EGER EI, 2ND  
Both cerebral GABA<sub>A</sub> receptors and spinal GABA<sub>A</sub> receptors modulate the capacity of isoflurane to produce immobility  
*Anesth Analg* 2001; 92:1585-9
- ZHENG H, JIANG M, TRUMBAUER ME, SIRINATHSINGHJI DJ, HOPKINS R, SMITH DW, HEAVENS RP, DAWSON GR, BOYCE S, CONNER MW, STEVENS KA, SLUNT HH, SISODA SS, CHEN HY, VAN DER PLOEG LH  
beta-Amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity  
*Cell* 1995; 81:525-31
- ZHENG WH, BASTIANETTO S, MENNICKEN F, MA W, KAR S  
Amyloid beta peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures  
*Neuroscience* 2002; 115:201-11

## LITERATURVERZEICHNIS

---

ZILLES K, REHKÄMPER G

Transmitterrezeptoren und intrazelluläre Signalverarbeitung

In: ZILLES K, REHKÄMPER G (Hrsg.): Funktionelle Neuroanatomie, 3. Aufl., Berlin, Springer Verlag, 1998, 362-72

ZLOKOVIC BV

Vascular disorder in Alzheimer's disease: role in pathogenesis of dementia and therapeutic targets

Adv Drug Deliv Rev 2002; 54:1553-9

### 8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Genetische Mutationen bei Alzheimer Patienten (Auswahl)	S. 7
Tabelle2:	Eigenschaften verschiedener Inhalationsanästhetika (vergleichend)	S. 45
Tabelle3:	Körpergewicht (KG) in Gramm (g) aller vier Versuchsgruppen am Tag der Narkose	S. 73
Tabelle 4:	Körpertemperatur (T) in Grad Celcius (°C) aller vier Versuchsgruppen während der Narkose	S. 75
Tabelle 5:	Atemfrequenz (AF) pro Minute (min) aller vier Versuchsgruppen während der Narkose	S. 76
Tabelle 6:	Herzfrequenz (HF) pro Minute (min) der Versuchsgruppen APP51 und WT51 während der Narkose	S. 78
Tabelle 7:	Minimale Alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran (ISO) in Volumenprozent (Vol %) aller vier Versuchsgruppen	S. 79

**9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

*Abbildung 1: Das Amyloidvorläuferprotein (APP) (schematisch)..... 12*

*Abbildung 2: APP-Spaltung durch die  $\alpha$ -Sekretase,(modifiziert nach SELKOE, 2001)..... 13*

*Abbildung 3: APP-Spaltung durch die  $\beta$ -Sekretase, (modifiziert nach SELKOE, 2001) .... 13*

*Abbildung 4: Pathogenese der sporadischen Alzheimerkrankheit (schematische Übersicht)  
36*

*Abbildung 5: Strukturformel von Isofluran (nach EGER, 1981)..... 44*

*Abbildung 6: Versuchsgruppen für die Bestimmung der Minimalen Alveolären  
Konzentration (MAC) von Isofluran (ISO) ..... 67*

*Abbildung 7: Nakosebox zur Einleitung ..... 68*

*Abbildung 8: Nasenkammer ..... 69*

*Abbildung 9: Maus in Narkose für die MAC – Wert - Bestimmung..... 71*

*Abbildung 10: Zehenklemme für die MAC – Wert - Bestimmung..... 72*

*Abbildung 11: Vergleichende graphische Darstellung ( $MW \pm SEM$ ) des Körpergewichts der  
vier Versuchsgruppen am Tag der Narkose in Gramm (g); Signifikanz (\*):  $p < 0,05$ .... 74*

*Abbildung 12: Vergleichende graphische Darstellung ( $MW \pm SEM$ ) der Körpertemperatur  
(T) in Grad Celsius ( $^{\circ}C$ ) aller vier Versuchsgruppen während der Narkose..... 75*

*Abbildung 13: Vergleichende grafische Darstellung ( $MW \pm SEM$ ) der Atemfrequenz (AF)  
pro Minute (min) aller vier Versuchsgruppen während der Narkose; Signifikanz (\*):  
 $p < 0,05$ ..... 77*

*Abbildung 14: Vergleichende graphische Darstellung ( $MW \pm SEM$ ) der Herzfrequenz (HF)  
pro Minute (min) der Versuchsgruppen APP51 und WT51 während der Narkose,  
Signifikanz (\*):  $p < 0,05$ ..... 78*

*Abbildung 15: Vergleichende graphische Darstellung der Mittelwerte (MW) und  
Standardfehler (SEM) aller Versuchsgruppen für die Minimale Alveoläre  
Konzentration (MAC) von Isofluran (ISO); Signifikanz (\*):  $p < 0,05$ ..... 80*



### 10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-HT	Serotonin (5-hydroxy-Tryptamin)
AchE	Acetylcholinesterase
AchR	Acetylcholinrezeptor
mAchR	muscarinerges Acetylcholinrezeptor
nAchR	nicotinerges Acetylcholinrezeptor
AK	Alzheimerkrankheit
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionat
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloidvorläuferprotein
hAPP	humanes Amyloidvorläuferprotein
AS	Aminosäure
cGMP	cyclisches Guanosin-3',5'-monophosphat
ChAT	Cholinacetyltransferase
EPSC	Exzitatorischer postsynaptischer Strom ( <i>excitatory postsynaptic current</i> )
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential ( <i>excitatory postsynaptic potential</i> )
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
HNE	4-hydroxy-2-nonenal
IPSC	Inhibitorischer postsynaptischer Strom ( <i>inhibitory postsynaptic current</i> )
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential ( <i>inhibitory postsynaptic potential</i> )
ISO	Isofluran
MAC	Minimale Alveoläre Konzentration
MAPK	Mitogen aktivierte Proteinkinase
mRNA	Botenribonukleinsäure ( <i>messenger ribonucleid-acid</i> )
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickoxid
NOS	Stickoxidsynthase
eNOS	endotheliale Stickoxidsynthase
iNOS	induzierbare Stickoxidsynthase
nNOS	neuronale Stickoxidsynthase
PKC	Proteinkinase C
POCD	Post-operatives kognitives Defizit
R	Rezeptor
RM	Rückenmark
SEM	Standardfehler
ZNS	Zentralnervensystem

Grundsätzlich werden die international üblichen Abkürzungen der SI-Einheiten verwendet.

### 11 DANKSAGUNG

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. vet. M. Erhard für die Übernahme der Arbeit an der Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mein Dank gilt auch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Gänsbacher, Direktor des Instituts für experimentelle Onkologie und Therapieforschung der TU München, dafür, dass es möglich war, die Arbeit an diesem Institut durchzuführen.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dipl. Phys. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie der TU München, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. M. Blobner, Oberarzt der Klinik für Anaesthesiologie der TU München und Frau Dr. B. Eckel, Ärztin an der Klinik für Anästhesiologie der TU München.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die Durchsicht des Manuskripts und für die jederzeit vorhandene, freundliche und geduldige Unterstützung und Frau Dr. med. vet. J. Henke für die freundliche Beratung und Hilfsbereitschaft.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. vet. L. Starker und Frau Dr. med. vet. A. Berkmann für die Durchsicht des Manuskripts.

Den Kolleginnen der Forschungsgruppe „Kognition und Verhalten“ in der Klinik für Anaesthesiologie der TU München Frau Dr. Sandra Botschafter, Frau Dr. Jeanette Carlson, Frau Dr. Heike Hufen und Frau Claudia Steinbicker danke ich für die gute und sehr kollegiale Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der angrenzenden Arbeitsgruppen, insbesondere bei Frau Dr. med. H. Fink, Frau Dr. med. L. Gordan, Herrn Dr. med. M. Helming, Andrea, Serkan, Christine und Franziska für die gute Zusammenarbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt allen „PC – Spezialisten“, insbesondere aber Herrn A. Podtschaschke und Herrn J. Smith, die einem bei allen Software-Problemen geduldig und vor allem jederzeit zur Seite standen.

## **DANKSAGUNG**

---

Vielen Dank an Frau Doris Droese, die immer alle wichtigen Dinge besorgte.

Danke auch den Tierpflegerinnen und -pflegern für die Unterstützung bei der verantwortungsvollen Betreuung der Tiere.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meiner Familie und bei meinen Freunden für ihre großartige Unterstützung und Geduld.

