

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med., Dr. h.c. Helmut Beckmann

**Die Konzentrationen von
Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (BDNF) und Neurotrophin (NT 3)
in humanem Hirngewebe bei der Demenz vom Alzheimer Typ und
Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis**

Eine post-mortem-Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Tanja Maria Michel
aus Würzburg

Würzburg, August 2002

Referent: Prof. Dr. P. Riederer

Koreferent: Prof. Dr. J. Böning

Dekan: Prof. Dr. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2003

Die Promovendin ist Ärztin

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Neurotrophine: BDNF und Neurotrophin 3	1
1.1.1 Ursprüngliche Neurotrophinhypothese und die Neurotrophinfamilie	1
1.1.2 Einteilung der Nervenwachstumsfaktoren	2
1.1.3 Aufbau und Struktur der Neurotrophine	3
1.1.4 Neurotrophinrezeptoren	3
1.1.5 Funktion der Neurotrophine	4
1.1.6 Neurotrophine und das Zentrale Nervensystem	5
1.1.7 Neurotrophine und neuro-psychiatrische Erkrankungen	7
1.2 Demenz vom Alzheimer Typ (DAT)	8
1.2.1 Klinik der DAT	8
1.2.2 Neurobiologie der DAT	9
1.2.3 Neurotrophinhypothese der DAT	15
1.3 Schizophrenie	18
1.3.1 Klinik der Schizophrenie	18
1.3.2 Neurobiologie der Schizophrenie	20
1.3.3 Neurotrophinhypothese der Schizophrenie	24
1.4 Fragestellung	30
2 MATERIAL UND METHODEN	31
2.1 Material	31
2.1.1 Gewebe	31
2.1.2 Antikörper	32
2.1.3 Chemikalien	33
2.1.4 Puffer	33
2.1.5 Geräte	35
2.2 Methoden	36
2.2.1 Gewebehomogenisation	36
2.2.2 ELISA	37
2.2.3 Proteinbestimmung	39
2.2.4 Statistik und Darstellung der Ergebnisse	40

3	ERGEBNISSE	42
3.1	Unabhängige Einflußfaktoren auf die Neurotrophinkonzentrationen	42
3.1.1	Einfluß der Thermolabilität auf die Neurotrophinkonzentration.....	42
3.1.2	Einfluß der post-mortem-Zeit auf die Neurotrophinkonzentrationen.....	43
3.1.3	Einfluß des Geschlechts auf die Neurotrophinkonzentrationen.....	44
3.1.4	Einfluß des Alters auf die Neurotrophinkonzentrationen.....	44
3.2	NT 3- und BDNF-Konzentrationen bei psychiatrischen Erkrankungen	44
3.2.1	BDNF- und NT 3-Konzentrationen bei Patienten mit DAT.....	45
3.2.2	BDNF- und NT 3-Konzentrationen bei Patienten mit Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (SCH-Indexgruppe).....	50
4	DISKUSSION	55
4.1	Unabhängige Einflußfaktoren (Thermolabilität, post-mortem-Zeit, Geschlecht)	55
4.2	Neurotrophin-Konzentrationen im Verlauf des natürlichen Alterungsprozesses und bei psychiatrischen Erkrankungen (Morbus Alzheimer und Schizophrenie)	55
4.2.1	BDNF- und NT 3-Konzentrationen bei Patienten mit DAT.....	55
4.2.2	BDNF und NT 3 bei Patienten mit schizophrenen Psychosen (SCH-Indexgruppe) .	65
4.2.3	Vergleich beider Erkrankungsgruppen hinsichtlich der NTF-Konzentrationen.....	75
4.3	Methodenkritik	82
4.4	Folgerungen und Ausblick	84
5	ZUSAMMENFASSUNG	86
6	LITERATURVERZEICHNIS	89
7	ANHANG	137
7.1	Tabellen	138
7.2	BDNF- und NT 3-Konzentrationsprofile in verschiedenen Altersstufen	163
7.3	ICD-10-Kriterien	173

DANKSAGUNG

CURRICULUM VITAE

1. Einleitung

1.1 Neurotrophine: BDNF und Neurotrophin 3

1.1.1 Ursprüngliche Neurotrophinhypothese und die Neurotrophinfamilie

Nach Amputationen von Gliedmaßen bei Hühnerembryonen konnte dort eine Verringerung der Neuronenzahl gesehen werden (Hamburger, 1934). Derartige Beobachtungen führten zur Formulierung der ursprünglichen „Neurotrophinhypothese“: Zielzellen sich entwickelnder Neuronen sezernieren eine bestimmte Menge einer „trophischen“ Substanz, die in die Nervenendigungen aufgenommen wird (Bueker, 1948; Levi-Montalcini und Hamburger, 1951). Diese Theorie wurde durch die Entdeckung „neurotropher Aktivität“ in Zellen eines Mäusesarkoms gestützt. Der Tumor sezernierte eine Substanz, die bei den Zellen eine Transformation zu Nervenzellen hervorrief. Das auf diese Weise wirkende Protein wurde „Nervenzellwachstumsfaktor“ (NGF) genannt (Levi-Montalcini und Hamburger, 1951; Cohen et al., 1954).

Im Jahre 1982 wurde von einem weiteren Wachstumsfaktor mit neurotropher Aktivität berichtet, der durch eine andere Aminosäuresequenz gekennzeichnet ist. Der neu entdeckte Wachstumsfaktor konnte in großer Quantität aus Schweinegehirnen extrahiert werden, weshalb er „Brain derived neurotrophic factor“ (BDNF) genannt wurde (Barde et al., 1982). NGF und BDNF zeigen eine starke strukturelle Ähnlichkeit. Ihre Aminosäuresequenz ist zu über 50% identisch. Eine besondere Übereinstimmung ist in den Regionen, die für die dreidimensionale Struktur der Proteine verantwortlich sind, zu finden. Diese enthalten u.a. sechs Cysteinreste, die Disulfidbrücken ausbilden und für die biologische Aktivität von essentieller Bedeutung sind (Leibrock et al., 1989).

Sechs verschiedene Arbeitsgruppen entdeckten 1990 unabhängig voneinander ein weiteres Mitglied der Genfamilie, es wurde als Neurotrophin 3 (NT 3) bezeichnet (Ernfors et al., 1990; Hohn et al., 1990; Jones und Reichardt, 1990; Kaisho et al., 1990; Maisonpierre et al., 1990b; Rosenthal et al., 1990). Aus der Sequenzanalyse wurden phylogenetische Stammbäume abgeleitet, welche die evolutionäre Verbindung zwischen den drei Neurotrophinmolekülen (NTF) nachwiesen (Hallbook et al., 1991). Im Zuge dieser Untersuchung wurde, isoliert aus den Ovarien des Krallenfrosches (*Xenopus laevis*), eine weitere trophische Substanz entdeckt, die dort exprimiert wird. Diese enthielt, wie die anderen Proteine dieser Genfamilie, die spezifischen fünf

hochkonservierten Aminosäureregionen einschließlich der sechs Cysteinreste. Gemäß der festgelegten Konvention wurde dieses neue Molekül als NT 4 bezeichnet (Leibrock et al., 1989).

Im November 1991 wurde ein weiteres Neurotrophin aus Zellen der menschlichen Plazenta extrahiert und als Neurotrophin 5 (NT 5) bezeichnet. Die Homologie der Aminosäurestruktur des NT 5 mit NGF, BDNF und NT 3 beträgt 50%, mit NT 4 über 66%. Da NT 4 und NT 5 offensichtlich Variationen ein und desselben Moleküls darstellen und die biologische Aktivität sehr ähnlich ist, ist man dazu übergegangen, die beiden Wachstumsfaktoren zusammenfassend als NT 4/5 zu bezeichnen (Berkemeier et al., 1991).

Das nächste Mitglied der Genfamilie, Neurotrophin 6 (NT 6), wurde 1994 aus einem Zierfisch, dem Schwerträger (*Xiphophorus helleri*), extrahiert (Götz et al., 1994).

1.1.2 Einteilung der Nervenwachstumsfaktoren

Nervenwachstumsfaktoren werden in die Untergruppen Neurotrophine (NGF-Familie) und Neurokine (CNTF-Familie) eingeteilt. Darüber hinaus gibt es weitere Substanzen mit neurotropher Aktivität, wie beispielsweise „Insulin-like growth factor“ (IGF I und II, Aizenman et al., 1987; LeRoith et al., 1991; Nielsen et al., 1991), „Fibroblast growth factor“ (Heparin binding growth factor-Familie, FGF-Familie, Burgess und Maciag, 1989), „Epidermal growth Factor“ (EGF, Plata-Salaman, 1991) und andere.

Neurokine sind: CNTF (ciliary neurotrophic factor, Bazan, 1991), LIF (Leukemia inhibitory factor, Gough et al., 1989), OSM (Onkostatine M) und IL 6 (Interleukin 6, Murakami et al., 1993; Lindsay et al., 1994). Als Neurotrophine werden NGF (nerve growth factor), BDNF (brain derived neurotrophic factor) sowie NT 3 bis NT 6 (Neurotrophine 3-6) bezeichnet (Barde et al., 1982; Ernfors et al., 1990; Hohn et al., 1990; Jones und Reichardt, 1990; Kaisho et al., 1990; Maisonpierre et al., 1990b; Rosenthal et al., 1990; Hallbook et al. 1991; Berkemeier et al., 1991; Götz et al., 1994; Lindsay et al., 1994).

Zur Familie der „heparin binding growth factors“ gehören Fibroblastenwachstumsfaktoren mit neurotropher Potenz, die Fibroblastenwachstumsfaktoren a und b („acidic fibroblast growth factor“, „FGF a“ und „basic fibroblast growth factor“, „FGF b“, Gimenez-Gallego et al., 1986). Zu dieser Genfamilie gehören darüber hinaus die Fibroblastenwachstumsfaktoren 3-4, die Produkte von Onkogenen sind (int-2- und hst/k-

fgf-oncogen) sowie die Fibroblastenwachstumsfaktoren 5-6 (FGF5, FGF6) und der Keratinozytenwachstumsfaktor (FGF7, Sensenbrenner; 1993).

1.1.3 Aufbau und Struktur der Neurotrophine

Neurotrophine sind lösliche, stark basische (pH=9–10,5) dimere Moleküle, deren Aminosäuresequenz zu mindestens 50% identisch ist. Die Analyse der kristallinen Struktur des NGF-Homodimers zeigt, daß die Sequenz der Bindungsstelle des Dimers eine hochkonservierte Region ist, die in der gesamten Neurotrophinfamilie zu finden ist. Die Protomere von NGF, BDNF und NT 3 haben in der Bindungsstelle die selbe Topologie, entsprechen sich in ihrer Struktur und in der Neigung, Heterodimere zu bilden. Die Polypeptide BDNF und NT 3 haben ein Molekulargewicht von 27kDa, NGF von 13kDa. Die Peptidketten der Neurotrophinmoleküle bestehen aus 118 Aminosäuren, die einzelnen Moleküle setzen sich aus drei Untereinheiten zusammen. Die aktive β -Dimer-Untereinheit aus 118 Aminosäuren wird nach der Synthese in Form eines Komplexes gespeichert. Die Struktur wird als α_2 , β_2 und γ_2 bezeichnet. Die γ -Untereinheit ist ein proteolytisches Enzym, die α -Einheit ein Proteaseinhibitor (Apfel et al., 1996).

1.1.4 Neurotrophinrezeptoren

Die Genfamilie der Neurotrophine ist assoziiert mit einer korrespondierenden Genfamilie von Hochaffinitätsrezeptoren der Tyrosinkinase-Rezeptoren (trkA, trkB und trkC), die sowohl während der pränatalen Entwicklungsphase als auch im adulten Nervensystem zu finden sind (Muragaki et al., 1995). NGF besitzt die größte Affinität zu dem trkA-Rezeptor, BDNF und NT 4/5 zu dem trkB-Rezeptor, NT 3 zu trkC (Barbacid, 1995).

Der Niedrigaffinitätsrezeptor p75 bindet jedes Neurotrophin mit der gleichen Affinität. Dieser Rezeptor präsentiert dem trkA-Rezeptor das NGF (Heumann, 1994) und aktiviert direkt intrazelluläre Regelkreisläufe (Marsh und Palfrey, 1993; Reichardt und Farinas, 1997). Nach der Bindung an den trk-Rezeptor (trk) und der Rezeptordimerisation erfolgt die Signaltransduktion. Es kommt zur Autophosphorylierung der Rezeptorkinase. Diese präsentiert die zytoplasmatischen Bindungsstellen einer Reihe von Signalmolekülen (Vetter et al., 1991). Diese weisen eine homologe Sequenz mit

einer bestimmten Bindungsdomäne des *src*-Protoonkogen auf, der sogenannten SH2-Domäne. Die proteinvermittelte Signaltransduktion wird durch die Bindung und die darauffolgende Tyrosinphosphorylierung aktiviert. Dies führt zu einer Aktivierung wichtiger Regulatorproteine, wie p21-Ras, MAP-kinase (via „ras“ und „raf“), ribosomaler S6-kinase II (p90), Phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3kinase). Durch MAP-kinase und S6-kinase II wird die Transkription von *c-fos*, *c-jun*, *c-myc* stimuliert. (Schlessinger und Ullrich, 1992; Saltiel und Decker, 1994). Diese intrazelluläre Signalkaskade vermittelt die Aktivierung der Proteinbiosynthese und eine vermehrte Calciumpermeabilität der Zellmembran (Reichardt und Farinas, 1997).

1.1.5 Funktion der Neurotrophine

Neurotrophine stimulieren Proliferation, Kollateralisation, Axonwachstum und dendritische Arborisation der Neuronen. Sie greifen in die verschiedenen Synthesevorgänge von Peptiden, Transmittern (Greene und Tischler, 1976) und Calcium-bindenden Proteinen ein (Cheng et al., 1993).

Neurotrophine induzieren Veränderungen im mikrosomalen Aufbau somatischer Zellen, wie Zytoskelettveränderungen und Erhöhung der Tubulinproduktion (Drubin et al., 1985; Black et al., 1986), es kommt zur Weiterleitung von Aktionspotentialen und zur Neurotransmittersynthese (Greene und Tischler, 1976). Zelladhäsionsmoleküle, wie beispielsweise das „neural-cell adhesion molecule“ (N-CAM), werden vermehrt exprimiert, was die Entwicklung von Nervenfaserbündeln ermöglicht (Prentice et al., 1987; Apfel et al., 1996).

Nervenwachstumsfaktoren greifen in die Apoptose ein. Der *trkA*-Rezeptor stimuliert die *Bcl-2*- Exprimierung, wodurch die Zellapoptoserate vermindert wird (Reichardt und Farinas, 1997). Die Elimination von Nervenwachstumsfaktoren führt zur Aktivierung der Apoptose und zu verringerter neuronaler Dichte (Farinas et al., 1994, 1996).

Zellen des dorsalen Rückenmarksganglion (DRG), die in einer dissoziierten Kultur gewachsen sind, überleben nach Zugabe von NGF zu 60% (Lindsay et al., 1985), während bei zusätzlicher Zugabe von BDNF nahezu 100% der Zellen überleben (Davies et al., 1987).

NGF regt bestimmte mediodorsale und ventrolaterale Neuronen im sensorischen Ganglion nur in sehr frühen embryonalen Stadien (Hamburger et al., 1981) und sympathische Nervenzellen zur Teilung, Differenzierung und Neuritenbildung an (Levi-

Montalcini und Booker, 1960; Snider, 1994). Die Neurotrophine regulieren in sensorischen, sympathischen und parasympathischen Neuronen die Apoptose, sowohl während der Embryonalentwicklung als auch während des ganzen Lebens (Sendtner, 1995).

Neurotrophine sind Regulatoren der Neuropeptidexpression (Schwartz et al., 1982; Yip et al., 1984; Lindsay und Harmar, 1989) und stehen in gegenseitiger Wechselwirkung (Apfel et al., 1996). BDNF und NGF werden v.a. in Neuronen (Zafra et al., 1991), aber auch in Schwannzellen peripherer Motorneuronen (Acheson et al., 1991) und in geringeren Mengen in Herz, Lunge und Thrombozyten (Rosenthal, 1991) produziert.

1.1.6 Neurotrophine und das Zentrale Nervensystem

Neurotrophine sind in verschiedenen Gehirnstrukturen zu finden. NGF wird im Hypothalamus (Spillantini et al., 1989), Hirnstamm (Ceccatelli et al., 1991), basalen Vorderhirn und in dessen Zielregionen cholinergischer Neuronen, im Hippocampus, im Bulbus olfactorius und dem Cortex exprimiert (Korsching et al., 1985; Reichardt und Farinas, 1986; Whitemore et al., 1986; Ernfors et al., 1990; Guthrie und Gall, 1991; Lauterborn et al., 1991). BDNF wird u.a. von Gliazellen des ZNS produziert (Leibrock et al., 1989) und ist im ZNS ubiquitär verteilt. Es kommt entsprechend auch im basalen Vorderhirn und in dopaminergen Neuronen des Mesencephalon vor (Ernfors et al., 1990; Ceccatelli et al., 1991; Guthrie und Gall, 1991). NT 3 ist in Neuronen des Hippocampus, des Septum und des zerebralen Cortex vorhanden (Klein et al., 1990; Altar et al., 1993). BDNF und NT 3 sind in Neuronen des embryonalen, postpartalen und adulten ZNS zu finden (Klein et al., 1990; Collazo et al., 1992).

Die mRNA des NGF wird in der Zielregion der Innervation gefunden. Nach der Synthese findet ein retrograder Transport des NGF statt, dies ist *in vivo* und *in vitro* nachweisbar (Honnegar und Lenoir, 1982; Lauterborn et al., 1995; Seiler und Schwab, 1984). Es gibt sowohl Hinweise für anterograden wie für retrograden Transport des BDNF. NT 3 wird nur retrograd transportiert (DiStefano et al., 1992; Conner et al., 1997).

1.1.6.1 Einfluß auf das Cholinerge System

Die höchsten Konzentrationen des NGF und der codierenden mRNA im ZNS wird in cholinergen Innervationsgebieten gefunden (Korsching et al., 1985). Das NGF übt auf cholinerge Neuronen trophische Funktionen aus (Shelton und Reichardt, 1986). Nach Fimbria-Fornix-Verletzungen und -Läsionen des medialen Septum ist ein kompensatorisches Einwachsen von Gehirngefäßen und peripheren, sympathischen Nervenfasern des *Ganglion cervicale superior* zu erkennen (Loy und Moore, 1977; Steveni und Björklund, 1978; Crutcher und Brothers, 1979; Schwab et al., 1979). Wird die Wirkung der Nervenwachstumsfaktoren wie des NGF antagonisiert, unterbleibt die Aussprossung der Neuronen (Springer und Loy, 1985).

Neurotrophine wie NGF werden, nachdem man sie in den Hippocampus injiziert, durch cholinerge Neuronen des medialen septalen Nucleus und des diagonalen Bandes von Broca aufgenommen und retrograd transportiert. BDNF wirkt trophisch auf cholinerge Neuronen des basalen Vorderhirn (Alderson et al., 1990; Knusel et al., 1991). NT 3 weist einen trophischen Effekt auf verschiedene Neuronenarten des Hippocampus auf (Collazo et al., 1992). Intraventriculäre Injektionen neurotropher Faktoren, NGF und BDNF, nicht aber des NT 3, bewirken nach partiellen Läsionen des frontalen Kortex und des Hippocampus eine Erhöhung der Cholinacetyltransferaseaktivität (Gnahn et al., 1983; Hefti et al., 1984).

1.1.6.2 Einfluß auf das dopaminerge System

Im dopaminergen System werden trkB- und trkC-Rezeptoren im Mesencephalon, Putamen, in der ventralen tegmentalen Region, dem Nucleus accumbens und der Substantia nigra gefunden. BDNF und die Neurotrophine 3 und 4/5 zeigen *in vitro* trophische und modulierende Effekte auf dopaminerge Nervenzellen (Gall et al., 1992; Ventimiglia et al., 1995). NT 4/5 beeinflusst Zellmorphologie, Neuritenwachstum und das Überleben dopaminergener Neuronen stärker als BDNF und NT 3, die ebenfalls neuroprotektiv wirken (Hyman et al., 1991; Beck et al., 1992; Hyman et al., 1994).

Infusionen hoher BDNF- bzw. NT 3-Konzentrationen erhöhen den Dopaminmetabolismus im Striatum (Altar et al., 1994), was bei geringeren Dosen nicht geschieht (Lapchak et al., 1993).

1.1.7 Neurotrophine und neuro-psychiatrische Erkrankungen

Ein Mangel an spezifischen Neurotrophinen ist ein ursächlicher Faktor für die Degeneration von Neuronen. Die Aufgabe der NTF liegt insbesondere im Schutz einer jeweils speziellen Nervenzellpopulation und in der Modulation derselben. Dem Defizit dieser Wachstumsproteine wird in der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen der Verlust spezifischer neuronaler Populationen zugeschrieben (Appel, 1981; Sendtner et al., 1994). Neurotrophe Faktoren werden in Zusammenhang mit der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, sowie amyotrophischer Lateralsklerose, aber auch bei nicht degenerativ bedingten neuropsychiatrischen Erkrankungen wie schizophrenen Psychosen und Multipler Sklerose diskutiert (Appel, 1981; Allen et al., 1991; Crutcher et al., 1993; Sendtner et al., 1994; Sendtner, 1995; Narisawa-Saito et al., 1996; Thome et al., 1996a,b, 1997b, 1998; Durany et al., 2001; Giess et al., 2002). Mit Nervenwachstumsfaktoren wurden bei degenerativen Erkrankungen, wie Motoneuronenerkrankungen, der DAT und dem Morbus Parkinson, Therapiestudien durchgeführt (Olson et al., 1992; Beck et al., 1996; Sendtner, 1997; Mayor, 2002).

1.2 Demenz vom Alzheimer Typ (DAT)

1.2.1 Klinik der DAT

1.2.1.1 Definition und klinischer Verlauf

Die Demenz vom Alzheimer-Typ tritt infolge eines chronischen Hirnabbauprozesses auf und wird nach der *International Classification of Diseases* (ICD 10, WHO, 1992) wie folgt definiert: „Die Alzheimer'sche Erkrankung ist eine primär degenerative zerebrale Erkrankung mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen“.

Die ICD 10 unterteilt die Demenz vom Alzheimer Typ in zwei Haupterscheinungsformen. Es wird die frühe Form mit Beginn vor dem 65 Lebensjahr von der späten Form der Alzheimer Demenz unterschieden (Typ 2: präsenile Form, DAT; ICD 10: F00.0 und Typ 1: senile Form, SDAT; ICD 10: F00.1). Des Weiteren wird in die atypische, gemischte (ICD 10: F00.2) und die nicht näher bezeichnete Demenz bei Alzheimer Erkrankung (ICD 10: F009) untergliedert (WHO, 1992).

In unserer Arbeit werden aus pragmatischen Gründen alle Unterformen unter den Begriff der Demenz vom Alzheimer Typ (DAT) subsumiert.

Das dementielle Syndrom verläuft gewöhnlich chronisch-progredient unter Beeinträchtigung höherer kortikaler Funktionen wie Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Es finden sich in der Regel keine qualitativen Bewußtseinsstörungen. Die kognitiven Beeinträchtigungen sind meist begleitet von einer Verschlechterung der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens und der Motivation. Die Ursachen einer Demenz können sowohl einmalige, schädliche Einwirkungen auf das Gehirn, aber auch primär neurologische Erkrankungen oder Infektionskrankheiten wie AIDS sein. Stoffwechselerkrankungen und Hormonstörungen können ebenfalls zu einem dementiellen Syndrom führen (WHO, 1992).

Eine signifikante familiäre Korrelation ist vor allem bei der präsenilen Form der DAT zu erkennen. Es stehen dann Symptome im Vordergrund, die durch die Schädigung im temporo-parietalen Bereich hervorgerufen werden (Dysphasie, Dyspraxie/Apraxie, Agnosie, Prosopagnosie, Dyslexie und Dyskalkulie; Friedland et al., 1993).

1.2.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz dementieller Syndrome beträgt im Alter von 65-70 Jahren 2-6% und steigt bei Menschen im Alter von über 85 Jahren auf 20-30% an. Die senile Demenz vom Alzheimer-Typ macht einen Anteil von 40-60%, die präsenile Demenz einen Anteil von 10-15% der dementiellen Syndrome aus (Möller et al., 1996), der Anteil der Multiinfarktdemenz beträgt 20-30%, der Mischform aus DAT und Multiinfarktdemenz 20-40% (Tomlinson et al., 1970; Mölsae et al., 1982). Weitere Ursachen einer Demenz können endokrine Störungen, Elektrolytverschiebungen, Infektionen und Intoxikationen sein (Mummenthaler, 1987).

1.2.2 Neurobiologie der DAT

1.2.2.1 Vererbung

Epidemiologische Studien zeigten, daß verschiedene Formen der Alzheimer Erkrankung mit starker familiärer Häufung auftreten, besonders sehr frühe und aggressive Formen (Heston et al., 1981; Heyman et al., 1983; Karlinsky et al., 1991).

Die Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingen hinsichtlich des Vorhandenseins dieser Demenzform liegt bei 78%, bei dizygoten bei 39% (Bergem et al., 1997).

Mit der frühen Form der Alzheimer Demenz werden Veränderungen auf Chromosom 1 („Präsenilin 2“: Rogaev et al., 1995), Chromosom 14 („Präsenilin 1“: Mullan et al., 1992; Schellenberg et al., 1993; Hardy, 1996), Chromosom 19 („Apo E 4“: Mucjkle und Roy, 1985; Mahley, 1988) und Chromosom 21 („Amyloid Prekursor Protein, APP“: St.George-Hyslop et al., 1987a, b) in Verbindung gebracht. Menschen mit Trisomie 21 haben ein erhöhtes Risiko im Alter von 30-40 Jahren an einem dementiellen Syndrom mit morphologischen Korrelaten der Alzheimerdemenz zu erkranken. Es zeigen sich sowohl bei der DAT als auch bei der Trisomie 21 Veränderungen in der genetischen Struktur, die für das Amyloid Precursor Protein APP auf Chromosom 21 codiert (Wisniewski et al., 1985; Mann et al., 1984a). Diese Alterationen finden sich vor allem bei der frühen Form der Alzheimer-Erkrankung (St.George-Hyslop et al., 1987a, b).

Bei der senilen Form der Erkrankung wird vermehrt eine Mutation auf Chromosom 19 festgestellt (Poirier et al., 1993). Auf diesem sind Gene lokalisiert, die für das im Organismus ubiquitär sezernierte Plasmaprotein Apolipoprotein E (Apo E) (Mahley, 1988) codieren. Ein Großteil der Alzheimerpatienten (60-70%), verfügt über mindestens ein

Allel der Apo E 4-Variante. Die Apo E 4-Variante führt vermutlich zu einer erhöhten Apoptoserate (Mahley, 1988; Mucjkle und Roy, 1985). Homozygote Träger dieser Genmutation waren im Alter von 80 Jahren zu 100% erkrankt (Saunders et al., 1993; Strittmatter et al., 1993).

1.2.2.2 Morphologie

1.2.2.2.1 Quantitative Veränderungen

In bildgebenden Verfahren werden Ventrikelerweiterungen und eine Verbreiterung der Furchen in der Hirnrinde als eine Manifestation der Hirnatrophie gefunden (Rapoport, 1995). In post-mortem Untersuchungen zeigt sich eine Verminderung des Gehirngewichts, eine Abnahme des Hemisphärenvolumens und eine kortikale Atrophie (Brun und Englund, 1981; Hubbard und Anderson, 1981; Brun, 1983, 1985; Najlerahim und Bowen, 1988; Jellinger, 1990). Das Gesamtgewicht des Gehirns ist gegenüber der altersentsprechenden Kontrollgruppe um 7,5-10%, das Hemisphärenvolumen um 13-18% vermindert. Die Verminderung des Gehirngewichtes beträgt im Parietallappen 45-58%, in den Amygdala 45%, im Hippocampus 53-57%, im temporalen Kortex 31-45% und im Striatum 26%. Die Dicke des zerebralen Kortex ist um 10-12% reduziert. Eine Erhöhung des Ventrikelvolumens um 35-55% wird berichtet (Jellinger, 1990). Signifikante Erweiterungen des Ventrikelsystems werden in verschiedenen Arbeiten in bis zu 60% der Fälle beschrieben (Hubbard und Anderson, 1981; Rainer et al., 1995). Es zeigen sich Verschmälerungen der Gyri, entsprechende Aufweitungen der Sulci, eine starke Abnahme der grauen Matrix, Substanzverluste in Thalamus und Striatum sowie Erweiterungen des Subarachnoidalraumes (Brun, 1983, 1985).

1.2.2.2.2 Qualitative Veränderungen

Die makroskopisch beschriebene Atrophie ist durch eine deutliche Verminderung der Neuronenzahl bedingt. Bei der Alzheimer Demenz beträgt die Abnahme der Neuronen im Hippocampus 43-57%, im temporalen Cortex 22-44% und im frontalen Cortex 25-60% (Zola-Morgan und Squire, 1993). Dieser Verlust ist begleitet von einer Abnahme des Kern- und Nukleusvolumens, einer Abnahme der zytoplasmatischen RNA, der Anzahl kortikaler Synapsen und Dendriten um 17-35% (Buell und Coleman, 1979; Terry et al., 1981; Whitehouse et al., 1981; Bondareff et al., 1982; Terry und

Katzmann, 1983; Coleman und Flood, 1987; Masliah et al., 1989, 1991). Sowohl der Verlust der Neuronen als auch die zellulären Veränderungen, die auf eine verminderte neuronale Plastizität hinweisen, könnten auf eine Störung der Neurotrophine wie BDNF zurückzuführen sein, da diese wesentlich für die Modulation der Synapsenbildung, Dendritenaussprossung und Apoptoseinhibition verantwortlich sind (Phillips et al., 1991; Farinas et al., 1994, 1996; Prakash et al., 1996; Reichardt und Farinas, 1997).

Neurofibrilläre Bündel

Im Hippocampus ist der totale Verlust an Neuronen mit der Dichte neurofibrillärer Bündel (neurofibrillary tangles, NFT) korreliert, die aus helikal gewundenen Filamenten (paired helical filaments, PHF) bestehen (Wisniewski et al., 1976; Iqbal und Wisniewski, 1983). Die vermehrte Bildung von Neurofibrillen im Rahmen der DAT ist verbunden mit der Apo-E 4-Variante (Mucjkle und Roy, 1985; Mahley, 1988).

Die Filamente liegen im Zytoplasma des Perikaryons, in den Dendriten und Axonen. Sie sind häufiger in nicht-myelinisierten Strukturen zu finden. In Neuriten, die eine starke Anreicherung von PHF zeigen, kommt es zu einem fast völligen Verschwinden normaler mikrotubulärer Strukturen (Flament-Durand und Cock, 1979). Die neurofibrillären Bündel bestehen unter anderem aus abnormal phosphoryliertem *tau*-Protein (*tau*₆₄ und 69) (Flament und Delacourte, 1989; Gödert, 1993). Dieses ist für die Stabilisierung von Mikrotubuli verantwortlich. Im Gehirn von an DAT erkrankten Patienten wird dieses Protein hyperphosphoryliert. Aufgrund dieser pathologischen Veränderung entsteht eine Aggregation des *tau*-Proteins und eine Destabilisierung der Mikrotubuli, die zu Veränderungen der neuronalen Funktionen führen sowie zu einem verminderten axonalen Transport (Grundke-Iqbal et al., 1986). Eine Veränderung der NTF könnte mit zu diesen mikrostrukturellen Alterationen beitragen (Drubin et al., 1985; Black et al., 1986). Des Weiteren findet sich das mikrotubuliassoziierte Protein 2 (MAP 2) (Kosik et al., 1984) sowie Ubiquitin, ein Protein, das für den nicht-lysosomalen ATP-abhängigen proteolytischen Abbau intrazellulärer Proteine notwendig ist, vermehrt bei Patienten mit einer DAT (Perry et al., 1987; Shaw und Chau, 1988). Die Struktur der Mikrotubuli wird von Neurotrophinen wesentlich beeinflusst (Drubin et al., 1985; Black et al., 1986). Durch eine Störung, wie eine Verminderung der Neurotrophine, könnte es folglich zu vermehrter Bildung von Neurofibrillen, die wesentliche histopathologische Auffälligkeiten der Alzheimerdemenz sind, kommen (Mucjkle und Roy, 1985; Mahley, 1988).

Die Neurofibrillen nehmen im Verlauf des natürlichen Altersprozesses zahlenmäßig zu (Mann et al., 1987; Hof et al., 1996). Signifikant häufiger finden sich die neurofibrillären Bündel bei Patienten mit DAT im superioren, parietalen und temporalen Cortex, anterioren und posterioren Gyrus cinguli und im Nucleus basalis Meynert (NbM; Giannakopoulos et al., 1995).

Senile Plaques

Eine Häufung von senilen Plaques (SP) ist eine weitere morphologische Veränderung im Rahmen der DAT (Alzheimer, 1907). Die extrazellulär gelegenen, 5-200µm großen SP bestehen aus einem Amyloidkristallisationskern. Das Amyloid (β A4) entsteht beim Abbau neuronaler Membranen aus einem pathologisch veränderten APP (Probst et al., 1987). Der Amyloidkern ist umgeben von PHF, Astrozyten, Mikroglia, abnormen und degenerierten Neuriten, denen Mikrotubuli fehlen (Brun, 1983; Wisniewski, 1983; Wisniewski et al., 1986; Flament-Durant und Brion, 1990). Da der axoplasmatische Fluß von einem regelrechten mikrotubulären Aufbau abhängig ist, kommt es zu einer Störung des axoplasmatischen Informationsflusses und auch des neuronalen Metabolismus (Richard et al., 1989; Flament-Durant und Brion, 1990). Bei der Weiterleitung von Aktionspotentialen sind Neurotrophine beteiligt (Greene und Tischler, 1976), und auch für das Fehlen bzw. die Störung der mikrotubulären Strukturen könnten Veränderungen der NTF mitverantwortlich sein, da diese in somatischen Zellen Zytoskelettveränderungen durch Erhöhung der Tubulinproduktion induzieren können. Darüber hinaus könnten zerstörte Membrane aus degenerierten Neuronen durch apoptotische Effekte der Neurotrophine resultieren (Drubin et al., 1985; Black et al., 1986). Die exakte Entstehung dieser Plaques bleibt jedoch unklar. Sie korrelieren im Neocortex, Hippocampus und den Amygdala mit dem Ausmaß der Neurodegeneration im ipsilateralen Nucleus basalis Meynert (NbM; Arendt et al., 1985) und finden sich v.a. im superioren parietalen Cortex und im Gyrus cinguli bei Patienten mit DAT signifikant häufiger.

SP und Neurofibrilläre Bündel werden darüber hinaus bei Patienten mit spongiformen Enzephalitiden, wie der Jakob-Creutzfeld-Erkrankung und dem Gerstmann-Sträußler-Syndrom (Masters et al., 1981; Bendheim et al., 1984; Giannakopoulos et al., 1995; Hof et al., 1996) sowie bei Morbus Parkinson gefunden (Ball, 1984; Gaspar und Gray, 1984). Die Anzahl der senilen Plaques und der neurofibrillären Bündel korreliert sowohl bei Patienten mit klinisch manifester DAT als auch im Gehirn von nicht

dementen gealterten Menschen und Hundertjährigen mit leichten kognitiven Einbußen bzw. Leistungsverlusten (Blessed et al., 1968; Duyckaerts et al., 1987; Mann et al., 1987; Giannakopoulos et al., 1995; Hof et al., 1996). Darüber hinaus zeigt sich in den Gehirnregionen, in denen im Rahmen der DAT vermehrt SP und NFT auftreten, eine Veränderung der Neurotrophine (Phillips et al., 1991).

1.2.2.3 Neurotransmitter

Im Rahmen der Alzheimer Demenz kommt es zu Degenerationen in verschiedenen Transmittersystemen des Gehirns.

Eine Abnahme des Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) und der Cholinacetyltransferase (ChAT) im cholinergen System sind spezifische Veränderungen der DAT (Davies und Maloney, 1976; Perry et al., 1977; Bowen et al., 1979; Perry et al., 1984).

Bei der DAT kommt es zu einer Degeneration des Nucleus basalis Meynert (NbM), in dem sich die Substantia innominata befindet, zu einem Verlust cholinergischer Neuronen im basalen Vorderhirn, im Temporallappen, in limbischen Strukturen, im Hippocampus und zuführenden Strukturen, wie dem Nucleus caudatus, und im Hirnstamm (Whitehouse et al., 1982; Terry, 1994; Scheltens, 1992).

Der Aktivitätsverlust der ChAT ist im Hirnstamm am geringsten ausgeprägt. Bei Patienten mit DAT wird eine ChAT-Aktivität von 79% im Vergleich zu Kontrollpersonen gemessen. Der stärkste Aktivitätsverlust findet sich in den kortikalen Arealen. In den Kortexarealen werden durchschnittlich 48% und im limbischen System nur 51% der normalen ChAT-Aktivität erreicht. In den verschiedenen kortikalen Regionen ist eine unterschiedlich starke Ausprägung des Aktivitätsverlustes zu verzeichnen. Im temporalen Kortex findet sich die niedrigste ChAT-Aktivität mit 36% der normalen Aktivität, im parietalen Kortex mit 47%, im frontalen Kortex mit 54% und im occipitalen Kortex mit 66%. Im limbischen System ist der Aktivitätsverlust der ChAT am stärksten im Hippocampus ausgeprägt. In dieser Region werden nur 22% der Kontrollaktivität gemessen, in der Region des Nucleus basalis Meynert (NbM) 36% und im Gyrus cinguli 50%. Die Erniedrigung der Acetylcholinesterase (AChE) schwankt in den verschiedenen Gehirnregionen zwischen 18-98% im zerebralen Kortex und zwischen 38-98% in Strukturen des limbischen Systems (Perry et al., 1978a; Davies, 1979).

Der Verlust des cholinergen Markerenzym, der ChAT, korreliert mit einem Anstieg der Anzahl neurofibrillärer Bündel, seniler Plaques und dem Schweregrad der Demenz (Perry et al., 1978b, 1985). Die Nervenwachstumsfaktoren üben einen protektiv-trophischen Effekt auf die Neuronen des cholinergen Systems aus. Darüber hinaus sind sie für neuronale Reparaturmechanismen im cholinergen System verantwortlich (Alderson et al., 1990; Knusel et al., 1991; Collazo et al., 1992; Knusel et al., 1994). Sie bestimmen während der Entwicklung den Neurotransmitterphänotyp und beeinflussen die cholinerge Neurotransmittersynthese während des gesamten Lebens (Murray et al., 1994). Eine Erniedrigung der Neurotrophine im cholinergen System könnte zu einer Degeneration der cholinergen Neuronen führen (Phillips et al., 1991).

In einem geringeren Ausmaß als im cholinergen System kommt es bei der DAT auch zu Veränderungen im noradrenergen System und zwar zu verringerten Zellpopulationen im Bereich der Raphe-Kerne und des Locus coeruleus. Die Zellabnahme führt zu einer Verminderung der Konzentration von Serotonin und Noradrenalin bei Patienten mit DAT in unterschiedlichen neokortikalen Arealen sowie in Hippocampus, Putamen und Nucleus caudatus (Mann et al., 1982; Arai et al., 1984; Mann et al., 1984b; Nyberg et al., 1985; Reinikainen et al., 1988; Moll et al., 1990; Riederer et al., 1990). BDNF spielt besonders bei der Differenzierung der noradrenergen Neuronen im embryonalen und auch im adulten ZNS eine maßgebliche Rolle (Fawcett et al., 1998). Somit könnten auch Veränderungen der BDNF-Konzentration das noradrenerge Transmittersystem beeinflussen und ein Mangel dieses Neurotrophins könnte zu einer Degeneration dieser Nervenzellen, wie sie für die DAT beschrieben ist, führen.

1.2.2.4 Stoffwechsel

Bereits im Initialstadium der DAT deutet sich, z.B. im PET, eine Reduktion der Glukoseutilisation im parieto-temporalen Kortex und im späteren Verlauf auch im Cortex frontalis an. Es finden sich deutliche Reduktionen der Glukoseutilisation bei Patienten mit einer DAT, welche mit dem Schweregrad der Demenz korreliert sind (McGeer et al., 1986a, b; Grady et al., 1987; Hoyer, 1993; Blum-Degen et al., 1995). Primär somatosensorische und visuelle Kortexanteile, Thalamus, Basalganglien und das Cerebellum zeigten keinen signifikanten Glukose-Hypometabolismus (Chase et al., 1984).

Patienten mit DAT leiden signifikant auch häufiger an einer Verminderung der enzymatischen Aktivität der Enzyme des Glukosestoffwechsels, Phosphofruktokinase und Pyruvat-Dehydrogenase (Perry et al., 1980). NTF interagieren direkt mit der mRNA-Expression und der biochemischen Aktivität verschiedener Glukosestoffwechsellenzyme (Knusel et al., 1991). Es gibt Hinweise auf eine Wechselwirkung dieser Enzyme mit dem cholinergen Transmittersystem (Perry et al., 1980; Hoyer, 1993), welches bei Krankheitsprozessen der DAT in Mitleidenschaft gezogen wird und wiederum durch NTF wie BDNF beeinflusst wird (Davies und Maloney, 1976; Perry et al., 1977; Bowen et al., 1979; Perry et al., 1984; Knusel et al., 1991). Folglich üben NTF sowohl direkten als auch indirekten Einfluß auf den bei der DAT beeinträchtigten Glukosestoffwechsel aus.

1.2.3 Neurotrophinhypothese der DAT

Die Rolle, die die Nervenwachstumsfaktoren in der Pathogenese der DAT spielen, wird viel diskutiert. Neurotrophe Faktoren, wie NGF, BDNF und NT 3, unterstützen das Überleben und den Reifungsprozeß septaler Neuronen (Honnegar und Lenoir, 1982; Hefti und Weiner, 1986; Martinez-Serrano et al., 1986; Williams et al., 1986; Kromer et al., 1987). Sie werden in den Zielregionen cholinergischer Neuronen exprimiert und besonders in Hirnregionen nachgewiesen, die Prädilektionsstellen für neuronale Verluste und Atrophie im Rahmen einer DAT sind (in Vorderhirn, limbischem System, Nucleus basalis Meynert (NbM), Locus coeruleus, Hippocampus, Amygdala, neokortikalen Assoziationsbahnen (Hefti, 1983; Korsching et al., 1985; Whittmore et al., 1986; Hofer et al., 1990; Phillips et al., 1990; Wetmore et al., 1990; Terry, 1994). Die Abnahme der Neurotransmitter und der neuronale Verlust im cholinergen System sind Veränderungen bei der DAT (Davies und Maloney, 1976; Perry et al., 1977; Bowen et al., 1979; Whitehouse et al., 1982; Perry et al., 1984; Terry, 1994). BDNF übt Einfluß auf die Expression cholinergischer Enzyme wie Acetylcholintransferase (ChAT) und Acetylcholinesterase (AChE) aus, die bei der Pathogenese der DAT eine wichtige Rolle spielen (Alderson et al., 1990). Derartige Befunde ließen den Schluß zu, daß die Pathogenese dieser Erkrankung mit einer Veränderung der Neurotrophinkonzentration und einer verringerten Rezeptorexpression zusammenhängen könnte. Entsprechend dieser Vermutungen wurden teilweise deutliche Reduktionen der Expression von BDNF-mRNA nachgewiesen. Immunhistochemisch zeigten sich bei Patienten mit DAT

im Hippocampus und im temporalen Kortex signifikant weniger BDNF-immunpositive Zellkörper (Phillips et al., 1991) Darüber hinaus wurde festgestellt, daß die Konzentration von NT 3 im Motorkortex der Alzheimer-Demenz-Patienten und die BDNF-Konzentration im entorhinalen Kortex erniedrigt ist (Narisawa-Saito et al., 1996). Die erniedrigte Konzentration in dieser Region korreliert mit den für Morbus Alzheimer typischen neuropathologischen Befunden, wie den neurofibrillären Bündeln, die am frühesten dort in Erscheinung treten, wo ein massiver Neuronenverlust verzeichnet wird (Terry, 1994; Wakabayashi et al., 1994). Die Konzentrationen der einzelnen Neurotrophine sind bei der Alzheimer Demenz unterschiedlich verändert, was darauf hindeutet, daß die verschiedenen Neurotrophine bei der Ätiopathogenese der Alzheimer Demenz verschiedene Rollen spielen (Appel, 1981; Thoenen et al., 1995).

NGF, BDNF und NT 3 verstärken die Expression des Amyloid-Prekursor-Protein (APP) in der Zellkultur. Antikörper, die gegen dieses Protein gerichtet sind, erniedrigen diesen Effekt (Milward et al., 1992). Da Amyloid in der Pathogenese der DAT eine wichtige Rolle spielt und eine Interaktion mit dem Amyloid, seiner Vorstufe und NTF besteht, ist dies ein weiterer Hinweis für einen Zusammenhang der Nervenwachstumsfaktoren mit der Entstehung der DAT.

Ogleich die Suche nach Mutationen in NTF-codierenden Genen bislang keine eindeutigen Erkenntnisse lieferte, kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, daß genetische Faktoren, möglicherweise im Bereich der NTF, mit zur Ätiopathogenese der multifaktoriell bedingten DAT beitragen (Takahashi et al., 1994; Thome et al., 1997b).

In den letzten Jahren wurden eine Reihe weiterer Hypothesen über mögliche pathogenetische Faktoren aufgestellt, wie z.B. Veränderungen in der Calcium-Homöostase, freie Radikale und oxidativer Stress, Veränderungen im Bereich verschiedener v.a. cholinergischer Transmittersysteme, Störungen des Energie-Metabolismus, Neurotoxine, Apoptose, Advanced Glycation Endproducts (AGEs), Exzitotoxizität, genetische Faktoren (z.B. ApoE, APP; ACT) sowie Synapsenpathologie und Veränderungen der neuronalen Plastizität (Mucjkle und Roy, 1985; Mahley, 1988; Münch et al., 1997; Durany et al., 1999).

Es ist davon auszugehen, daß mehrere dieser Faktoren kaskadenartig zusammenwirken müssen, um zum klinischen Bild einer DAT zu führen. In der Zusammenschau ist zu erkennen, daß NTF an mehreren Stellen in die Ätiopathogenese der DAT involviert sein könnten, da sie mit verschiedenen DAT-relevanten Faktoren direkt und indirekt interagieren (Thome et al., 1997b).

Somit könnten die verschiedenen Wirkungen der NTF beispielsweise auf zelluläre Kompensations- und Reparaturmechanismen sowie die trophischen Effekte der NTF auf cholinerge und adrenerge Neuronen bei der DAT therapeutisch genutzt werden. Um einen derartigen Nutzen aus den NTF zu ziehen und die Rolle der NTF bei der DAT detaillierter zu untersuchen, müßten weitere Untersuchungen erfolgen, wie eine genaue Konzentrationsbestimmung der Neurotrophine in verschiedenen Bereichen des menschlichen Gehirns von Patienten mit einer DAT, und eine Überprüfung der Hypothese im Tiermodell (Arenas und Persson, 1994; Boissiere et al., 1994; Hefti, 1994a, b; Hellweg und Jockers-Scherubl, 1994). In der vorliegenden Arbeit werden die Neurotrophinkonzentrationen (BDNF und NT 3) verschiedener Gehirnareale von Patienten mit DAT jenen von neuropsychiatrisch unauffälligen Individuen gegenüber gestellt.

1.3 Schizophrenie

1.3.1 Klinik der Schizophrenie

1.3.1.1 Definition und klinischer Verlauf

Schizophrene Psychosen sind durch grundlegende charakteristische Störungen von Denken und Wahrnehmen sowie inadäquate oder verflachte Affektivität gekennzeichnet. Die Klarheit des Bewußtseins und die intellektuellen Fähigkeiten sind in der Regel nicht beeinträchtigt. Im Laufe der Zeit können sich kognitive Defizite entwickeln. Es handelt sich um eine Erkrankung mit heterogenen psychopathologischen Querschnittsbildern (WHO, 1992). In der Geschichte der Psychiatrie wurden zahlreiche Bemühungen unternommen, eine klare und einheitliche Kategorisierung durchzuführen (Kräpelin, 1899; Bleuler, 1911; Kräpelin, 1913; Schneider, 1957; Leonhard, 1964a, b, 1968; WHO, 1992). Operational werden Symptombilder unterschieden nach positiven (u.a.: formale Denkstörungen, Wahn und Wahrnehmungsstörungen) und negativen Symptomen (u.a.: Affektverflachung, Antriebslosigkeit und Interessenverlust, McGlashan und Fenton, 1992) bzw. Symptomen ersten und zweiten Ranges (Schneider, 1957, 1967). Letztere Symptomgruppen dienten als Grundlage für das heute gebräuchliche Diagnosesystem der *International Classification of Diseases*, WHO (1992). Dort werden folgende Formen der Schizophrenie unterschieden:

Paranoide (ICD 10: F 20.0), hebephrene (ICD 10: F 20.1), katatone (ICD 10: F20.2) und undifferenzierte Schizophrenie (ICD 10: F20.3), postschizophrene Depression (ICD 10: F 20.4), schizophrenes Residuum (ICD 10: F 20.5), Schizophrenia simplex (ICD 10: F 20.6) und sonstige Schizophrenie (ICD 10: F20.8). Die Diagnosekriterien sind im Anhang zu finden.

1.3.1.2 Epidemiologie und prä- und perinatale Phänomene

Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie beträgt 1% und die Inzidenz 0,1%. Die Daten unterscheiden sich in verschiedenen Ländern und Kulturkreisen kaum und sind in den letzten Jahrzehnten annähernd konstant geblieben (Rey und Thurn, 1994).

Bezüglich der Pathogenese verschiedener Schizophrenieformen werden sowohl genetische Vulnerabilitätsfaktoren als auch schädigende Einflüsse in der Embryonal- oder Fetalperiode diskutiert. Als derartige Einflüsse kommen Anoxie und Noxen im

Sinne von Infektionen in Betracht. Sie sind mit einer Fehlentwicklung in Gehirnstrukturen wie dem Hippocampus und der Regio entorhinalis vergesellschaftet (Beckmann und Jakob, 1986, 1991, 1994; Torrey et al., 1994).

In Japan, Australien, England und Finnland konnten Zusammenhänge zwischen dem vermehrten Auftreten schizophrener Psychosen bei Erwachsenen und Influenzaepidemien zur Zeit der Schwangerschaft ihrer Mütter festgestellt werden (O'Callaghan et al., 1991; McGrath et al., 1994; Mednick et al., 1994; Kunugi et al., 1995). Es finden sich Hinweise auf eine Häufung der Geburtstage schizophrener Patienten in den Winter und Frühjahrsmonaten verglichen mit der Normalbevölkerung (Beckmann und Franzek, 1992; Tam und Sewell, 1995). Diese Häufung läßt sich diagnostisch bestimmten Untergruppen der Schizophrenie zuordnen (systematische Schizophrenien und zyklische Psychosen/unsystematische Schizophrenien gemäß der Leonhard-Klassifikation endogener Psychosen, Leonhard, 1964a, b, 1968). Andererseits findet sich eine Abnahme der Geburtenrate von Patienten, die anderen diagnostischen, v.a. genetisch determinierten, Unterformen zugeordnet sind (unsystematische Schizophrenien v.a. periodische Katatonie und Kataphasie, nicht jedoch affektvolle Paraphrenie; Beckmann und Franzek, 1992; Franzek und Beckmann, 1993; Stöber et al., 1994; Franzek und Beckmann, 1996). Dies wird durch die Hypothese erklärt, daß bei manchen Föten, die ein hohes genetisches Risiko zur Entwicklung einer Schizophrenie haben, eine erhöhte Tendenz zu Spontanaborten und Totgeburten besteht, insbesondere wenn zusätzliche Noxen in für die Gehirnentwicklung entscheidenden Perioden einwirken (Beckmann und Franzek, 1992; Franzek und Beckmann, 1993; Stöber et al., 1993).

Die Tendenz zu derartigen peri- bzw. pränatalen Komplikationen könnte an Veränderungen in NTF-codierenden Genen liegen. Für Nullmutationen des humanen CNTF-Gen Allels wird eine erhöhte Rate an Totgeburten vermutet (Wright und Carothers, 1994). Bezüglich schizophrener Psychosen mit geringer erblicher Belastung zeigt sich ein Hinweis für eine erhöhte infektiöse Exposition der schwangeren Mütter während vulnerabler Phasen der embryonalen Gehirnmaturation (zweites Trimenon: Franzek und Beckmann, 1993; Stöber et al., 1994). Bei diesen Patienten zeigte sich, verglichen sowohl mit Patienten ohne derartige Exposition als auch der Normalbevölkerung, eine deutliche Prädisposition für Geburtskomplikationen und erniedrigtes Geburtsgewicht, was auf eine infektiös bedingte Wachstumsstörung hindeuten könnte (Wright et al., 1995). Ein niedriges Geburtsgewicht in Kombination mit kognitiven Leistungsstörungen und gestörtem Sozialverhalten zeigt sich v.a. bei Patienten, bei denen die

psychotische Episode in einem relativ späten Lebensabschnitt auftritt (Rifkin et al., 1994). Bei Patienten, deren Erkrankung in einer frühen Lebensphase auftritt, werden vermehrt entwicklungs- und lernpsychologische Schwierigkeiten beobachtet, die sich u.a. in Form von verzögertem oder problematischem Spracherwerb äußern können (Hollis, 1995).

Die Schwierigkeiten in verschiedenen kognitiven Bereichen, die bei Patienten teilweise schon im Prodromalstadium einer schizophrenen Psychose beobachtet werden (Castle et al., 1993), weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten schizophrener Psychosen und gestörter neuronaler Entwicklung hin. Diese könnten durch genetisch bedingte Veränderungen beispielsweise im Neurotrophinsystem bedingt sein, da NTF an der neuronalen Entwicklung und Maturation maßgeblich beteiligt sind (Maisonpierre et al., 1990; Thome et al., 1998). Eine Veränderung im Bereich der NTF könnte einen prädisponierenden Faktor für erhöhte Vulnerabilität des Gehirns gegenüber exogenen Noxen während der Maturation des ZNS darstellen. Darüber hinaus könnten derartige Noxen, unabhängig von genetischen Faktoren, eine Störung des Neurotrophingleichgewichtes verursachen und somit zu einer neuronalen Fehlentwicklung führen, die sich als schizophrene Psychose manifestieren könnte. Auf diese Weise könnten die NTF in die Entstehung schizophrener Psychosen, die keine starke genetische Prädisposition aufweisen, involviert sein (Thome et al., 1998).

1.3.2 Neurobiologie der Schizophrenie

1.3.2.1 Vererbung

Familienstudien zeigen eine deutlich erhöhte Morbidität beim Vorliegen einer positiven Familienanamnese hinsichtlich Schizophrenie (Propping, 1989; Holzman und Matthyse, 1990; Gottesman, 1993). Je enger der Verwandtschaftsgrad ist, desto höher ist das Risiko einer Erkrankung. Bei eineiigen Zwillingen besteht eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 30-50%, ebenso hoch ist das Risiko bei einer Erkrankung beider Elternteile. Bei Angehörigen ersten Grades liegt das Erkrankungsrisiko bei etwa 10%, es sinkt auf eine Rate von ungefähr 5% bei Angehörigen zweiten Grades. Für eine eindeutige genetische Disposition der Erkrankung spricht auch die Tatsache, daß Adoptivkinder schizophrener Eltern, die bei gesunden Eltern aufwachsen, im Vergleich zu Adoptivkindern gesunder Eltern, die bei erkrankten Adoptiveltern aufwachsen, ein

deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko zeigen (Propping, 1989; Holzman und Matthyse, 1990; Gottesman, 1993).

Eine Beteiligung der Chromosomen 5, 6, 9, 11, 18, 19 und des x-Chromosoms als mitverantwortliche Genloci für die Entstehung einer Schizophrenie wird in der Literatur teilweise kontrovers diskutiert (Kennedy et al., 1988; Sherrington et al., 1988; Crow et al., 1989; Kandel, 1991; Basset, 1992; Garofalo et al., 1992; Macciardi et al., 1992; Kendler und Diehl 1993; McGuffin et al., 1995; Wang et al., 1995).

Es finden sich besonders Anhaltspunkte dafür, daß spezifische Unterformen der Schizophrenie mit spezifischen genetischen Veränderungen einhergehen (Stöber et al., 1995), wohingegen andere Schizophrenieformen kaum von genetischen Faktoren abhängig zu sein scheinen (Franzek und Beckmann, 1993).

Veränderungen in Genen, die für NTF bzw. deren Rezeptoren codieren, führen teilweise zu veränderter NTF-Aktivität. Diese Effekte können jedoch zum Teil durch die Redundanz (überlappende Funktion verschiedener NTF) dieser Proteine ausgeglichen werden (Korsching, 1993). In Kombination mit dem Einfluß von exogenen Noxen, Toxinen oder Stress könnten weitere NTF-Veränderungen induziert werden, die sich in Form von diagnostizierbaren psychiatrischen Störungen, wie schizophrenen Psychosen, manifestieren könnten (Ueyama et al., 1997). Dies würde Erklärungsansätze dafür bieten, daß bisher kein eindeutiges genetisches Korrelat für die Entstehung schizophrener Psychosen identifiziert werden konnte.

1.3.2.2 Morphologie

In post-mortem-Studien finden sich in der Literatur Berichte von erniedrigtem bis normalem Gehirngewicht bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (Pakkenberg, 1987; Bogerts et al., 1990). Es werden signifikante Volumenreduktionen des Hippocampus, der Amygdala, des Gyrus parahippocampalis und des inneren Pallidumgliedes beschrieben (Bogerts et al., 1985, 1986; Shapiro, 1993; Berman et al., 1995).

In verschiedenen bildgebenden Verfahren wird von Erweiterungen der Liquorräume, insbesondere des dritten Ventrikels und der Seitenventrikel, Volumenminderung im zerebralen Kortex, limbischen System, Hippocampus, Thalamus (v.a. Subnuclei parvocellularis et densocellularis) und Nucleus lenticularis berichtet (Jernigan et al., 1991; Shenton et al., 1992; Berman et al., 1995; Popken et al., 2000). Diese zerebralen

Volumenreduktionen sind mit dem Schweregrad produktiver Symptome positiv korreliert (Barta, 1990; Degreef et al., 1992; Shenton et al., 1992), die Ventrikel-erweiterung und der Substanzverlust mit der Minussymptomatik (Klausner et al., 1992; Scheltens, 1992). Neurohistologisch wurden Zellausfälle im Bereich der mediodorsalen Thalamuskern nachgewiesen (Dom et al., 1981; Bogerts et al., 1985, 1986).

Es zeigt sich eine neuromorphologische Hypoplasie oder Atrophie in limbischen Endhirnstrukturen, die in enger funktioneller Beziehung mit dienzephalen Arealen zu stehen scheinen. Zytoarchitektonisch werden sowohl im limbischen Allokortex und in der Regio entorhinalis sowie im Frontalhirn Veränderungen festgestellt. Diese manifestieren sich als alteriertes, heterotrophes Arrangement einzelner Neuronenverbände und weisen auf Migrationsstörungen in der neuronalen Entwicklung hin. Die histologischen Befunde in den limbischen Regionen bestehen v.a. aus wenig entwickelten Strukturen in den oberen Zellschichten, mit heterotoper Fehlverteilung einzelner Nervenzellverbände in der Regio entorhinalis. Besonders die gestörte Struktur (zweite Schicht: prä- α -Schicht mit abnormalen Neuronen, prä- α -Zellen in der Schicht III und reduzierte Neuronenzahl) im medialen und zentralen Bereich der Regio entorhinalis weisen auf eine gestörte neuronale Migration hin (Jakob und Beckmann, 1986; Akbarian et al., 1993; Arnold et al., 1995).

Die Pyramidenzellen des Hippocampus zeigen eine signifikante Verkleinerung in den Gehirnen schizophrener Patienten, was auf eine veränderte Interaktion zwischen Kortex und dem Hippocampus hinweisen könnte (Benes et al., 1991; Arnold et al., 1995).

Derartige morphologische Alterationen könnten direkt oder indirekt auf eine Veränderung der Neurotrophine zurückzuführen sein, da diese unmittelbar in die Differenzierungsprozesse während der embryonalen Entwicklung involviert sind. Sie übernehmen trophische Funktionen und regulieren die Proliferation bestimmter neuronaler Populationen, wie Pyramidenzellen des Hippocampus, ebenso wie die dendritische Arborisation und Kollateralisation sowie Migrationsprozesse (Levi-Montalcini und Hamburger, 1951; Maisonpierre et al., 1990a, b; Zafra et al., 1991; Knipper et al., 1994a, b; Snider, 1994; Prakash et al., 1996).

Darüber hinaus finden sich Hinweise auf die Einflußnahme der NTF auf primäre und sekundäre Modifikationen der neuronalen Plastizität während des gesamten Lebens (Zafra et al., 1991; Prakash et al., 1996; Canossa et al., 1997; Marty et al., 2000; Durany et al., 2001).

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist es nicht gelungen, ein eindeutiges morphologisches Korrelat für die Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises zu finden, dennoch ist anzunehmen, daß die beschriebenen morphologischen und zytoarchitektonischen Veränderungen eine neuronale Vulnerabilität hervorrufen, und daß Alterationen im Bereich des Neurotrophinsystem dafür mitverantwortlich sein könnten (Thome et al., 1996a, 1998).

1.3.2.3 Neurotransmitter

Es werden eine Reihe von Veränderungen der Neurotransmittersysteme im Zusammenhang mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis beschrieben. Neben den Veränderungen im cholinergen und dopaminergen System finden sich Hinweise auf Veränderungen im glutamatergen System (Kornhuber et al., 1989) und auf einen abnormalen Metabolismus exzitatorischer Transmitter (Tsai et al., 1995).

Im cholinergen System sind u.a. die Gehirnnareale verschaltet, die für die Kognition verantwortlich sind. Bei der Schizophrenie liegt eine Störung der Informationsverarbeitung vor, die sich in einer Störung der Assoziationshierarchie äußert. Das cholinerge System zeigt Einfluß auf die verschiedenen Verhaltensweisen bei Mensch und Tier wie beispielsweise chronobiologische Phänomene, Sexualverhalten und nicht zuletzt motorische Aktivität. Durch Gabe von Cholinantagonisten in die extrapyramidal-motorischen Regionen können Symptome, wie sie bei verschiedenen schizophrenen Psychosen auftreten, induziert werden (Karczmar und Scudder, 1967; Karczmar, 1976; Poirer und Sourkes, 1976; Karczmar, 1978; Karczmar und Kindel, 1981; Karczmar, 1984).

Bei schizophrenen Patienten mit vorwiegend produktiv-psychotischen Symptomen finden sich v.a. Hinweise auf eine Überaktivität dopaminerger Synapsen, insbesondere in mesolimbischen Bahnen (Weinberger et al., 1992; Weinberger, 1995). Es zeigt sich eine vermehrte Anzahl dopaminerger Rezeptoren, insbesondere D₂ im Striatum, die nicht auf eine medikamentöse Induktion zurückzuführen sind (Seeman, 1993; Seeman und Van Tol, 1994). Die zur Therapie der Schizophrenie eingesetzten „klassischen“, dopaminantagonisierenden Neuroleptika entfalten ihre Wirkung v.a. im ventralen Tegmentum, in Strukturen des frontalen Kortex und in Bereichen des limbischen Systems wie Hippocampus, Amygdala, Tuberculum olfactorium, Cingulum, Hypothalamuskernen und dem Nucleus accumbens (Carlson, 1994; Reynolds, 1994; Snyder, 1994).

Durch die Gabe von Dopaminvorstufen, wie L-Dopa, lassen sich psychotische Symptombilder induzieren bzw. verstärken (Angrist et al., 1973). Dies liefert Hinweise darauf, daß das dopaminerge System maßgeblich an der Entstehung von Psychosen beteiligt sein könnte.

Die NTF, BDNF und die Neurotrophine 3 und 4/5, haben trophische und modulierende Effekte auf die dopaminergen Nervenzellen (Gall et al., 1992; Ventimiglia et al., 1995). Darüber hinaus wird der Neurotransmitterphänotyp, während der Differenzierung neuronaler Zellen, wesentlich durch NTF beeinflusst. Diese modulieren auch im adulten ZNS die neuronale Plastizität u.a. durch die Regulation der Transmittersynthese und der synaptischen Aktivität (Wagner und Kostyk, 1990; Kornhuber und Weller, 1994; Bartrup et al., 1997). Durch Infusion hoher BDNF- bzw. NT 3-Konzentrationen läßt sich der Dopaminmetabolismus im Striatum verändern (Altar et al., 1994).

Diese Befunde lassen auf komplexe Interaktionen zwischen NTF und verschiedenen Neurotransmittern schließen, welche bei schizophrenen Psychosen verändert sind. Dies weist erneut auf einen Zusammenhang zwischen NTF und schizophrenen Psychosen hin. Teile der vorliegenden Arbeit widmen sich der Betrachtung dieses Zusammenhanges.

1.3.3 Neurotrophinhypothese der Schizophrenie

Es existieren wenig klinische Studien über die Rolle, die NTF bei psychiatrischen Erkrankungen spielen, obgleich Tierversuche und die Zusammenschau neurobiologischer Befunde ihre Relevanz für neuro-psychiatrische Fragestellungen betonen.

Nervenwachstumsfaktoren spielen eine tragende Rolle sowohl als Modulatoren der neuronalen Plastizität durch Beeinflussung des Axonwachstum, der Kollateralisation, der Arborisation und der Apoptoseinhibition, als auch bei der Differenzierung der Nervenzellen während der embryonalen Entwicklung (Maisonpierre et al., 1990b; Wagner und Kostyk, 1990; Snider, 1994; Prakash et al., 1996).

Die Entwicklungshypothese (Jakob und Beckmann, 1986; Arnold et al., 1991) bietet einen ätiopathogenetischen Erklärungsansatz der Schizophrenie, der von einer Reifungsstörung des pränatalen Gehirns, während der Embryonalperiode ausgeht. An der Reifung und Entwicklung des Nervensystems sind die Neurotrophine BDNF und NT 3 wesentlich beteiligt (Jones et al., 1994; Snider, 1994; Segal et al., 1995).

Die Entwicklungsstörungen in den Gehirnen schizophrener Patienten wurden von Jakob und Beckmann als zytoarchitektonische Anomalien in der parahippokampalen Regio entorhinalis beschrieben, die auf pränatale Migrationsstörungen zurückzuführen sein könnten (Jakob und Beckmann, 1986, 1994). Beschreibungen ähnlicher Befunde für den frontalen Cortex und v.a. für den Hippocampus deuten ebenfalls auf eine Störung der neuronalen Migration und Differenzierung hin (Arnold et al., 1991; Conrad et al., 1991; Heckers et al., 1991). Durch bestimmte Nervenwachstumsfaktoren finden die Nervenzellen ihre Zielstellung in der neuronalen Schicht während der Migrationsphase der Embryonalentwicklung. Unterbleibt das Signal zur Migration, das Vorhandensein des Nervenwachstumsfaktors an der Zielstelle, unterbleibt auch die Wanderung der Nervenzelle und sie verharrt an ihrem Ausgangspunkt oder sie bleibt in der falschen neuronalen Schicht (Purves, 1996; Davies, 1994; Snider et al., 1994). Diese Veränderungen werden in der Regio entorhinalis von Patienten, die an einer schizophrenen Psychose litten, beobachtet. Sowohl Steuerung als auch Modifikation der embryonalen Migration der Nervenzellen werden folglich von verschiedenen Nervenwachstumsfaktoren wesentlich bestimmt, und eine Alteration der NTF könnte sich in Form einer veränderten Migration manifestieren. Es bestehen Hinweise auf die Entstehung der Migrationsstörungen im vierten bis sechsten Schwangerschaftsmonat in Verbindung mit dem Einwirken exogener Noxen durch maternale Infektionen (Beckmann und Jakob, 1994; Stöber et al., 1994). Diese Schädigungen in der Prä- und Perinatalzeit, die mit dem Auftreten einer Schizophrenie in Verbindung gebracht werden, stehen im Einklang mit der Hypothese, daß es durch die Störung neurotropher Faktoren im ZNS zu einer besonderen Vulnerabilität für exogene Noxen kommt. Personen mit genetischem NTF-Defekt könnten gegenüber exogenen Noxen, wie Infektionen, zu vulnerablen Entwicklungszeitpunkten während der Embryonalperiode besonders empfindlich reagieren. Die veränderte Funktion und Aktivität der NTF bzw. der Zytoarchitektur und der Morphologie der Neuronen könnte bis zu einem gewissen Grad durch eine vermehrte Protein- oder Rezeptorexprimierung kompensiert werden. Kommen dann jedoch weitere exogene Noxen oder genetische Veränderungen hinzu, könnten sich die Alterationen der Nervenwachstumsfaktoren auf neurobiologischer Ebene durch gestörte Differenzierung, Proliferation und Migration auswirken, was letztlich zu neuronalen Migrationsstörungen und Störungen in der Zellmorphologie und Zellzahl in bestimmten Gehirnstrukturen (Regio entorhinalis, Hippocampus), wie sie für Patienten mit schizophrenen Psychosen beschrieben werden, führen kann (Jakob und

Beckmann, 1986, 1994). Ein letaler Ausgang bei schwerwiegenden Defekten wäre auch denkbar, wie dies für Personen mit homozygoter CNTF-Nullmutation beschrieben wird, wäre ebenso möglich (Wright und Carothers, 1994). Mutationen in Genen, die für Nervenwachstumsfaktoren codieren, wurden in erhöhtem Maße bei Patienten mit einer schizophrenen Psychose festgestellt (Jones und Murray, 1991; Li et al., 1996; Nöthen et al., 1996). Es wurde ein Dinukleotidrepeat-Polymorphismus in der Promotorregion des NT 3-Gen gefunden, wobei bestimmte Allele in einer höheren Frequenz bei schizophrenen Patienten auftreten (Nanko et al., 1994; Thome et al., 1996a). Des Weiteren wird auch eine Punktmutation dieses Gens beschrieben (Hattori und Nanko, 1995), sowie ein „Glu“/„Gly“-Polymorphismus (Thome et al., 1996b). Die unterschiedlichen molekulargenetischen Ergebnisse deuten auf die genetische Heterogenität der Schizophrenie hin, welche sich nicht nur bezüglich NTF-kodierender Genabschnitte zeigt (McGuffin et al., 1995). Diese abweichenden genetischen Befunde deuten weiter auf die Unterschiedlichkeit der Schizophrenie selbst hin, und unterstreichen den syndromalen Charakter dieser Erkrankung. Zudem erscheint es sinnvoll, daß schizophrene Psychosen mit hoher Erbllichkeit von solchen unterschieden werden, bei denen hereditäre Aspekte eine sekundäre Rolle spielen (Franzek und Beckmann, 1993).

Auch ohne besondere Prädisposition könnte es auf Grund der Einwirkung exogener Noxen oder Stressoren zu einer Störung der NTF-Homöostase kommen (Ueyama et al., 1997). Die durch Noxen induzierte Veränderung der Funktionen der Nervenwachstumsfaktoren könnte die Steuerung der Proliferation, Differenzierung, Migration, Kollateralisation und der Aussprossung neuer Nervenzellen empfindlich beeinträchtigen. Für Patienten mit schizophrener Psychose werden derartige Störungen auf neuronaler, morphologisch-zytoarchitektonischer Ebene beschrieben (Jakob und Beckmann, 1986; Arnold et al., 1991; Benes et al., 1991; Beckmann und Jakob, 1994; Arnold et al., 1995; Thome et al., 1998). Somit könnte eine derartige Störung im NTF-System an der Entstehung schizophrener Psychosen beteiligt sein, für die keine besondere genetische Vulnerabilität beschrieben ist (Thome et al., 1998).

Darüber hinaus impliziert die multifaktorielle Genese der schizophrenen Psychosen Veränderungen verschiedener Neurotransmittersysteme im Gehirn, u.a. des glutamatergen und v.a. des dopaminergen Systems. Die Neurotrophine spielen bei der Differenzierung der Nervenzellen eine tragende Rolle, d.h. sie sind u.a. verantwortlich für den Neurotransmitterphänotyp. Darüber hinaus regulieren sie die Neurotransmittersynthese und die synaptische Aktivität (Wagner und Kostyk, 1990; Altar et al., 1997; Bartrup et

al., 1997). Die Neurotrophine BDNF und NT 3 üben trophische und protektive Effekte auf dopaminerge Neuronen aus und stimulieren die Dopaminausschüttung (Hyman et al., 1991; Beck et al., 1992; Gall et al., 1992; Altar et al., 1994; Hyman et al., 1994; Ventimiglia et al., 1995). Die Neurotrophine interagieren sowohl während der Entwicklung als auch zur Erhaltung der neuronalen Plastizität auf komplexe Weise mit dem Glutamat-/ Gammaaminobuttersäure (GABA)-System (Zafra et al., 1991; Berninger et al., 1995; Marty et al., 2000). Eine Veränderung im NTF-Gleichgewicht könnte zu Störungen der verschiedenen Neurotransmittersysteme (z.B. Glutamat und Dopamin) führen. Die Neurotrophinhypothese vereint somit biochemische Erklärungsansätze, wie die Dopaminhypothese und die Einbeziehung anderer Neurotransmittersysteme, mit morphologisch-zytoarchitektonischen Entstehungsmodellen schizophrener Psychosen (Entwicklungshypothese), ausgehend von den physiologischen Aufgaben der NTF, der Entwicklung des Nervensystems durch Beeinflussung der Proliferation, Apoptose, Migration und der Differenzierung pluripotenter Neuroblasten (Determination des Neurotransmitterphänotyp). Eine pathologische Veränderung im System der NTF führt zu neuronaler Fehlentwicklung und Migrationsstörungen neuronaler Zellen. Diese Alterationen werden als charakteristische Merkmale der Entwicklungshypothese schizophrener Psychosen beschrieben. Darüber hinaus sind NTF nicht nur an der Embryo- und Organogenese beteiligt, sondern auch an der synaptischen Organisation und der Neurotransmittersynthese und der Erhaltung der neuronalen Plastizität. Eine veränderte Konzentration an Nervenwachstumsfaktoren führt zu Veränderungen der Synapsenbildung und der Plastizität im adulten Gehirn (Prakash et al., 1996). Folglich wäre eine reduzierte neuronale Plastizität als Folge einer Störung der NTF denkbar. Diese Störung könnte eine besondere Vulnerabilität bedingen und sich auf die Fähigkeiten, adäquate Problemlösestrategien (coping) zu entwickeln, auswirken. Dies könnte als ein neurobiologisches Erklärungsmodell der klinischen Beobachtungen bezüglich des Ausbruchs schizophrener Psychosen während besonderer, herausfordernder Lebensumstände (live-events/Stress) dienen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Veränderungen der NTF, bedingt durch genetische Veränderungen oder Noxen, zu besonderer Vulnerabilität im ZNS führen könnten. Diese könnte durch zusätzliche exogene Stressoren, wie Noxen während der Embryonalentwicklung (Infektionen) und/oder besondere Lebensumstände (Stress), die Konzentration oder Aktivität der Nervenwachstumsfaktoren verändern (Ueyama et al., 1997) und somit Störungen in der Informationsverarbeitung hervorrufen und auf diese

Weise die klassischen Symptome schizophrener Psychosen provozieren, wie dies im Rahmen der Neurotrophinhypothese schizophrener Psychosen von Thome et al. (1998) beschrieben wurde.

Diese Hypothese wird in Abbildung 1 dargestellt.

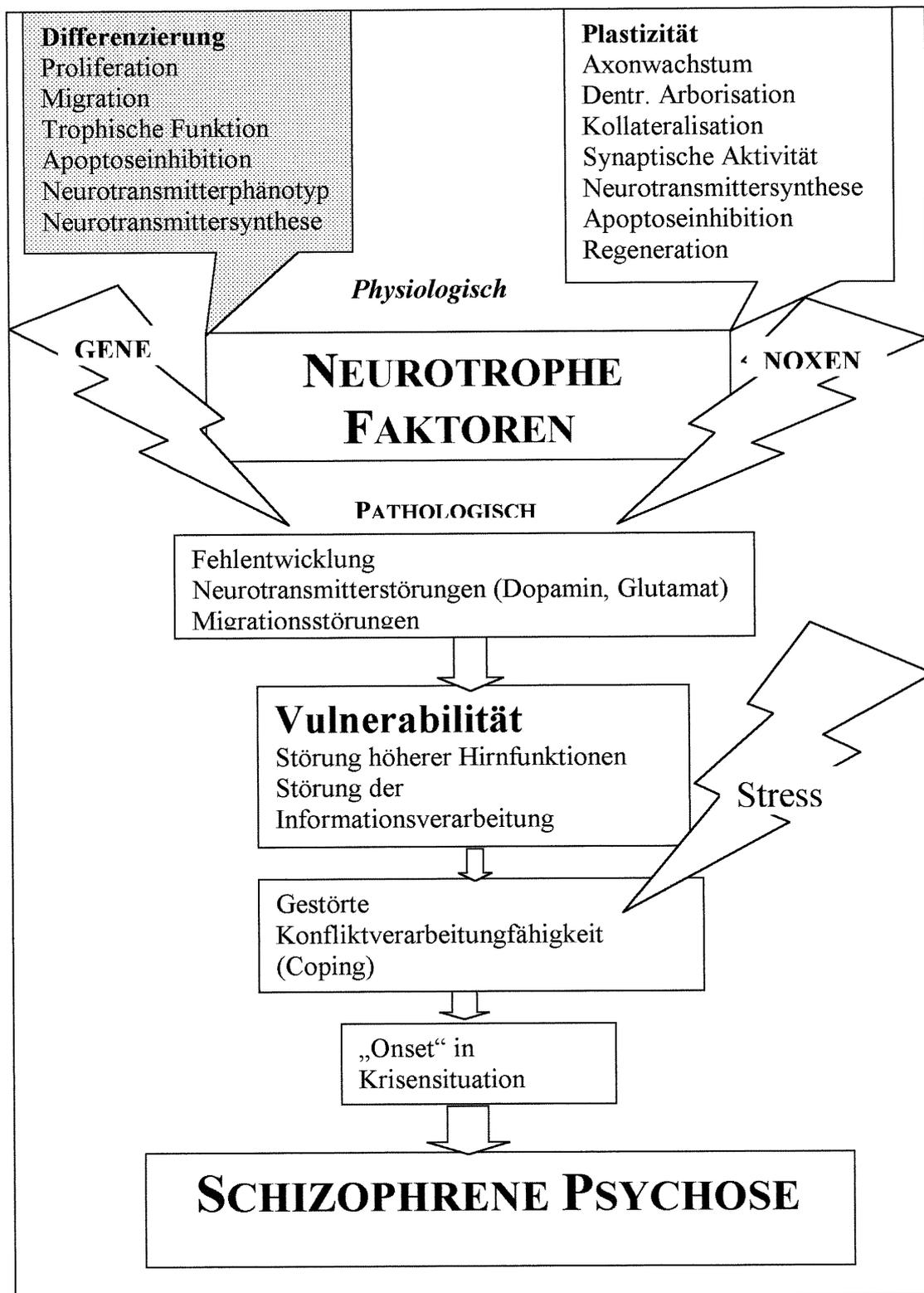


Abbildung 1. NTF-Hypothese: Es kommt zu einer Störung der physiologischen Funktionen der NTF durch verschiedene Einflußfaktoren (Noxen und genetischen Veränderungen). Durch diese Alterationen wird u.a. eine Neurotransmitterstörungen und eine neuronale Entwicklungsstörung (Migrationsstörung) induziert. Dies bedingt eine erhöhte cerebrale Vulnerabilität, welche durch zusätzliche exogene Faktoren letztlich die Exazerbation schizophrener Psychosen begünstigen kann (Modifiziert nach Thome et al., 1998)

1.4 Fragestellung

Vorliegende Arbeit hatte das Ziel, zur Beantwortung folgender Fragen beizutragen:

1. Kommt es im Laufe des menschlichen Lebens zu Veränderungen der NTF-Konzentration?
2. Zeigt sich bei der degenerativen DAT ein ähnliches NTF-Veränderungsmuster wie während des physiologischen Alterungsprozesses, oder zeigt sich in Gehirnen von Patienten mit einer DAT im Vergleich zu neuro-psychiatrisch unauffälligen Personen eine Konzentrationsveränderung neurotropher Faktoren, durch die eine zerebrale Degeneration hervorgerufen sein könnte (Neurotrophinhypothese der DAT)?
3. Kommt es in Gehirnen von Patienten mit schizophrenen Psychosen im Vergleich zu Kontrollpersonen zu einem meßbaren Konzentrationsunterschied der NTF, die den Ausbruch einer schizophrenen Psychose mitverursachen könnte (Neurotrophinhypothese schizophrener Psychosen)?
4. Unterscheiden sich die NTF-Konzentrationen der beiden psychiatrischen Erkrankungen voneinander - Gibt es Hinweise dafür, daß im Rahmen der Pathogenese schizophrener Psychosen degenerative Prozesse wie bei der DAT stattfinden, die die Bezeichnung „dementia praecox“ rechtfertigen würden?
5. Lassen sich aus den möglichen Veränderungen der NTF bei den psychiatrischen Erkrankungen der DAT und der Schizophrenie therapeutische Schlüsse ziehen?

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Gewebe

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Gehirne entstammen der Gehirnbank in Würzburg (Leiter: Prof. Dr. Peter Riederer). Diese verfügt über Gehirne von Menschen mit und ohne psychiatrische Diagnosen.

Die Gehirne wurden von folgenden Krankenhäusern zur Verfügung gestellt: der neurologischen Abteilung des Krankenhauses der Stadt Wien/Lainz, der Landesnervenklinik Mauer/Amstetten und dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg. Für die Messung der Konzentrationen der Nervenwachstumsfaktoren wurden folgende Gehirnregionen verwendet:

Cortex frontalis, parietalis, temporalis und occipitalis, Gyrus cinguli, Thalamus, Putamen, Nucleus caudatus, Substantia innominata und Hippocampus.

Es wurden insgesamt 15 Gehirne von Personen ohne neuropsychiatrische Erkrankung untersucht. Diese wurden als Kontrollen nach Alter, post-mortem Zeit und Geschlecht den entsprechenden Patienten der Indexgruppen (DAT und SCH) zugeordnet.

11 Gehirne von Patienten mit einer nach ICD 10 (WHO, 1992; F20.0) diagnostizierten schizophrenen Psychose (Männer: 3, Frauen: 8, durchschnittliches Alter (\pm SEM): $77,6 \pm 4$ Jahre, Altersspanne: 51-91 Jahre) wurden mit 11 entsprechenden Gehirnen von neuropsychiatrisch unauffälligen Kontrollen verglichen (Männer: 4, Frauen: 7, durchschnittliches Alter (\pm SEM): $77,2 \pm 2,5$ Jahre, Altersspanne: 62-90 Jahre). Die Patienten der SCH-Indexgruppe hatten bis zu 400 mg Chlorpromazin-Äquivalent (Haloperidol bis 8 mg, Thioridazin bis 100 mg) täglich, die entsprechenden Kontrollen dagegen keine Neuroleptika erhalten.

14 Gehirne von Patienten mit einer nach ICD 10 (WHO, 1992; F0.00 bzw. F0.01) diagnostizierten DAT-Indexgruppe 1 (Männer: 7, Frauen: 7, durchschnittliches Alter (\pm SEM): $79,6 \pm 1,7$ Jahre, Altersspanne: 64-88 Jahre) wurden mit 14 entsprechenden Gehirnen von neuropsychiatrisch unauffälligen Kontrollen verglichen (Männer: 7, Frauen: 7, durchschnittliches Alter (\pm SEM): $79,7 \pm 1,6$ Jahre, Altersspanne: 71-90 Jahre). Des Weiteren wurden 11 Gehirne von Patienten mit klinischer Diagnose nach ICD 10 (WHO, 1992) und neuropathologischen Auffälligkeiten, die pathognomonisch für die Diagnose einer DAT sind, DAT-Indexgruppe 2 (Männer: 6, Frauen: 5, durch-

schnittliches Alter (\pm SEM): von $79,5 \pm 2$ Jahre, Altersspanne: 64-88 Jahre) mit den entsprechenden Kontrollpersonen (Männer: 6, Frauen: 5, durchschnittliches Alter (\pm SEM): $78 \pm 2,5$ Jahre, Altersspanne: 69-90 Jahre) verglichen. (Siehe auch: Tabelle 8 im Anhang).

Die Konzentrationen des NT 3 und des BDNF während verschiedener Altersstufen wurden aus den Gehirnen von 20 neuropsychiatrisch unauffälligen Personen unterschiedlichen Alters und Geschlechtes bestimmt. Die Durchschnittskonzentrationen wurden für NT 3 und BDNF in den folgenden Regionen ermittelt: Cortex frontalis, parietalis, temporalis, occipitalis, Hippocampus, Gyrus cinguli, Thalamus, Putamen, Substantia innominata.

Von einigen Probanden waren nicht alle Gehirnregionen verfügbar bzw. nur geringe Mengen, was zu einer unterschiedlichen Fallzahl der unterschiedlichen Gehirnareale führte. Aus diesem Grunde wurden nicht beide NTF (NT 3 und BDNF) für beide Erkrankungen gleichmäßig in allen Gehirnregionen gemessen. Besonders deutlich wird dies bei den Altersprofilen (siehe Abb.12-21 im Anhang).

2.1.2 Antikörper

Die verwendeten Antikörper waren folgende:

BDNF-Antikörper

Anti-BDNF, monoclonal Antibody (Promega, Mannheim)

Recombinant Human BDNF (Promega, Mannheim)

Anti-Human BDNF, polyclonal Antibody (Promega, Mannheim)

Anti-IgY HRP (Promega, Mannheim)

NT 3-Antikörper

Anti-human NT 3, Neutralizing Antibody (R & D-SYSTEMS)

Recombinant Human N 3 (R & D-SYSTEMS)

Rabbit Anti-NT 3, Affinity Purified Polyclonal Antibody (R & D-SYSTEMS)

Biotinylated antirabbit IgG (F(ab)2) (Boehringer, Mannheim)

2.1.3 Chemikalien

Folgende Chemikalien wurden benutzt:

Streptavidin- β -Galactosidase (Boehringer, Mannheim)

Chlorophenolrotgalaktosidase (CRPG) (Boehringer, Mannheim)

TMP-Lösung: N, N-dimethylformamid (26%) (Promega, Mannheim)

Peroxidase Substrat: Hydrogenperoxyd (0,02%) in Zitronensäurepuffer (Promega, Mannheim)

Natriumdeoxycholat (Lowry Reagenz I, Sigma-Diagnostics)

Folin & Ciocalteu`s Phenol Reagenz (Arbeitslösung, Sigma-Diagnostics)

Proteinstandardlösung (Sigma-Diagnostics)

2.1.4 Puffer

Für die NT 3- bzw. BDNF-ELISA wurden unterschiedliche Puffer verwendet, die im folgenden detailliert aufgeführt sind.

2.1.4.1 NT 3-ELISA-Puffer

Bei den NT 3-ELISAS kamen im einzelnen folgende Puffer zum Einsatz:

Natriumcarbonatpuffer (50 mM, pH 9,6)

Natriumhydrogencarbonat (Merck)

Natriumbicarbonat (Merck)

Natriumazid (Sigma) 0,1 %

Homogenisationspuffer (0, pH=7,0)

Tris-HCL 100 mM

Natriumchlorid (kristallin, Merck) 400 mM

Natriumazid (Sigma) 0,05 %

Ethylendiamintetraacetat-Dihydrat (EDTA-Dihydrat, Sigma) 4 mM

Rinderserumalbumin (BSA, Sigma) 2 %

Gelatine (Schwein, Fluka-Biochemika) 2 %

Homogenisationspuffer (1)

Homogenisationspuffer (0) wird hinzugefügt:

Phenylmethansulfonsäurefluorid (PMSF, Sigma)	1	mM
Aprotinin (Trasylolol, 100 000KIE, Bayer)	80	U/ml

Blockpuffer

Phosphatnatriumchloridpuffer (PBS-Puffer, Sigma)	10	mM
Rinderserum Albumin (BSA, Sigma)	2	%
Natriumazid (Sigma)	0,1	%

Waschpuffer

Phosphatnatriumchloridpuffer (PBS-Puffer, Sigma)	10	mM
Polyoxyethylene (Tween 20, Sigma)	0,05	%

Probenpuffer

Phosphatnatriumchloridpuffer (PBS-Puffer)	10	mM
Rinderserumalbumin (BSA, Sigma)	1	%

Chlorophenolrotgalaktosidase-Puffer (CPRG, pH= 7,0)

Natriumchlorid (kristallin, Merck)	150	mM
Magnesiumchlorid (Fluka-Chemika)	2	mM
BSA (Sigma)	1	%
Natriumazid (Sigma)	0,1	%
N-2[2-Hydroxyethyl-piperazine-2[2-ethansulfonsäure] (HEPES, Sigma)	100	mM

2.1.4.2 BDNF-ELISA-Puffer

Folgende Puffer wurden bei den BDNF-ELISAS verwendet:

Beschichtungspuffer

Natriumcarbonatpuffer (25mM, pH=9,7)

Natriumbicarbonat/ bicarbonat (Merck)

Blockierungs-und Probenpuffer

(B&S 1x Puffer, Block and Samplebuffer, Promega, Mannheim)

Stammlösung (B&S-Lösung 5x)

Waschpuffer (TBST, pH=7,6)

Tris-HCL	20	mM
Natriumchlorid (kristallin, Merck)	150	mM
Polyoxyethylene (Tween 20)	0,05	%

DPBS-Puffer (Dulbecos-Phosphatpuffer, pH=7,35)

Kaliumchlorid (Merck)	2,7	mM
Natriumchlorid (kristallin, Merck)	137	mM
Kaliumdihydrogenphosphat (Merck)	1,47	mM
Natriumhydrogenphosphat (Merck)	8,1	mM
Calcium-Bihydrat (Merck)	0,9	mM
Magnesiumchlorid-Hexahydrat (Merck)	0,49	mM

Phosphorsäurepuffer (14,8 mM)

2.1.5 Geräte

An Geräten wurden benutzt:

Mikrotiterplattenlesegerät (Dynatech MR 4000; Dynatech Laboratories, USA)

Mikrotiterplatte (*Nunc-Immuno Plate, Maxi Sorp Surface*, Nunc Brand Products, Nalge Nunc-International)

Potter (Potter S, B. Braun, Melsungen)

Homogenisationszylinder (B. Braun Biotech. International GmbH)

Reaktionsgefäße (Saarstedt)
Sonifier (Branson Sonifier 250)
Zentrifuge (Hettich Mikrofuge K, Deutschland)
Waagen (Mettler PM 300, Mettler At 21-Comparator)
pH-Meter (PHI DIGI 510-WTW, Weilheim)
Vortex Genie (2 TM)
Sealing tapes (Sigma)
Dynatech Plattenreader(Dynatech, USA)
Biolynx-Programm (Software, Dynatech)
PC: Intel 486 DX 2-66
GraphPadPrism (GraphPadPrism, USA)
PC: AMD K6-2(3D)

2.2 Methoden

2.2.1 Gewebehomogenisation

Die bei -80°C eingefrorenen Gewebestücke wurden allesamt nochmals nachseziert, um sichtbare Hirnhäute, Blutgefäße und noch vorhandene weiße Substanz unter Kühlung (-20°C) zu entfernen. Es wurden 200-300 mg abgewogen (Waage: Mettler PM 300), in ein vorgekühltes Reaktionsgefäß gefüllt und der Homogenisationspuffer im Verhältnis von 1:20 hinzugegeben.

Die Homogenisierung erfolgte unter Kühlung (4°C) in mehreren Schritten. Mit dem manuell zu bedienenden Potter (Kolbendrehzahl 1000 U/min, 3 x 10 Hübe) wurde ein zu aliquotierendes trübes Homogenat hergestellt. Dieses wurde mit Ultraschalltechnik weiterbearbeitet (Branson Sonifier 250 ,Leistungsstufe 2, Pulsfolge 40%, 2 x 10 Schallstöße). Der Sonifier Ultraschall-Desintegrator erzeugt hochfrequente elektrische Energie, die mittels eines piezoelektrischen Elementes in mechanische Energie umgewandelt wird, es kommt zu Kavitation, Druckunterschiede einiger tausend Atmosphären spalten die kleinsten Partikel des Gehirngewebes. Das Homogenat wurde anschließend bei 8000 U/min (Hettich Mikrofuge K) unter Raumtemperatur 15 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde vom Bodensatz abpipettiert und in aliquotierter Form (500 μl in 1,5 ml Reaktionsgefäßen) bei -70°C aufbewahrt.

2.2.2 ELISA

2.2.2.1 Neurotrophin-3 ELISA

Der erste Antikörper (*Antihuman NT 3 neutralizing antibody*, R & D-SYSTEMS, 100 µg/ml; Rekonstitution: steriles PBS) wurde mit Natriumcarbonatpuffer (50 mM, pH=9,6) verdünnt (1:49). Zur Beschichtung wurden davon jeweils 100 µl in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte (Nunc-Immuno Plate, Maxi Sorp Surface, Nunc Brand Products, Nalge Nunc International) gebracht. Unter luftdichtem Verschuß, bei 4 Grad Celsius, erfolgte eine 12-stündige Inkubation. Anschließend wurden freie Antikörper durch Waschen aus den Vertiefungen der Mikrotiterplatte entfernt; dazu wurden diese vollständig mit Waschpuffer gefüllt, umgedreht und ausgeklopft. Jeder Waschschrift wurde fünfmal wiederholt.

Mit Hilfe des Blockierungspuffers (je 200 µl) wurde eine Bindung weiterer Antikörper an freie Oberflächenanteile verhindert. Bei Raumtemperatur (RT) folgte eine 30-minütige Inkubationszeit, die mit einem Waschvorgang (s.o.) endete. Während dieser Inkubationszeit wurde die Standardlösung (Ausgangskonzentration: 10 µg/ml, Rekonstitution: PBS, *Recombinant human NT 3*, R & D-SYSTEMS) mittels einer Verdünnungsreihe hergestellt (10-0,16 ng/ml).

Sowohl die Standard- als auch die Gehirnhomogenatlösungen wurden jeweils im Duplikat pipettiert (je 100 µl). Die zu inkubierende Mikrotiterplatte wurde luftdicht (Sealing tape, Sigma) verschlossen bei RT 12 Stunden inkubiert. Es schloß sich ein weiterer Waschschrift (s.o.) an.

Die rekonstituierte Lösung des zweiten Antikörpers (Zielkonzentration: 100µg/ml, *Chemikon rabbit anti-NT 3 antibody*, Chemikon, Rekonstitution: PBS) wurde mit Homogenisationspuffer verdünnt (1:99) und (100 µl) in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte hinzugegeben. Die Inkubationszeit betrug drei Stunden unter luftdichtem Verschuß auf einem heizbaren Schüttelgerät (Thermostar-Schüttelgerät, 400 U/min, RT). Nach Ablauf der Inkubationszeit erfolgte ein Waschschrift (s.o.).

Während dieser Inkubationszeit wurde die Lösung des an Biotin gebundenen Antikörpers (*Biotinylated antirabbit IgG (F(ab) 2)*, Boehringer-Mannheim, Rekonstitution: *aqua bidestillata*) vorbereitet. Der rekonstituierte Antikörper wurde mit Probenpuffer verdünnt (1:5000) und anschließend in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte pipettiert (100 µl). Unter luftdichtem Verschuß und Schütteln erfolgte eine einstündige Inkubation (s.o.).

Am Ende der einstündigen Inkubationszeit wurde das Streptavidin- β -Galactosidase Konjugat (*Streptavidin- β -galactosidase conjugate*, Boehringer-Mannheim, Rekonstitution: *aqua bidestillata*) in Probenpuffer (1:1000) verdünnt hinzugegeben (100 μ l). Die luftdicht verschlossene Platte wurde eine Stunde unter Schütteln (s.o.) inkubiert und anschließend gewaschen (s.o.).

Die CPRG-Lösung wurde 30 Minuten nach Ablauf der Inkubationszeit angesetzt. Die rote, lichtempfindliche CPRG-Substanz (Chlorophenolredgalactosidase, Boehringer-Mannheim) wurde eingewogen (Mikrowaage, Mettler At 21, Comparator) und unter Lichtschutz mit *aqua bidestillata* (22 mg CPRG-Substanz/1ml *aqua bidestillata*) für 20 Minuten bei Raumtemperatur vermengt. Nach 30 Minuten zeigte die Lösung einen gelbe Farbe.

Nachdem die Platte gereinigt worden war (Waschschritt s.o.), wurde die CPRG-Farblösung (100 μ l) hinzu pipettiert. Der letzte Inkubationsschritt erfolgte bei 37°C. Die Mikrotiterplatte wurde nicht verschlossen, da Kohlendioxid freigesetzt wird.

Die Messung der Extinktion erfolgte nach einer Stunde, mit Hilfe des Biolynx Programmes und des an einen Personalcomputer (DX 2-33/486) angeschlossenen Wellenlesegerätes (Dynatech-Plattenreader). Mit einem optischen Filter (570 nm) wurde die Extinktion gemessen und die Konzentration errechnet (Lambert-Beer).

2.2.2.2 BDNF-ELISA

Zur Verwendung kam der käufliche BDNF E max ImmunoAssay Systems (Promega, Mannheim).

Der erste Antikörper (*Anti-BDNF mAb*, Rekonstitution mit PBS) wurde mit Blockierungs- und Probenpuffer (B&S 1x, Promega) verdünnt (1:5000) und in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte (Nunc-MaxiSorp) 100 μ l pipettiert. Die antikörperbeschichtete Platte wurde luftdicht verschlossen und bei 4°C einer 12-24-stündigen Inkubation unterzogen. Anschließend erfolgte ein Waschvorgang (TBST-Waschpuffer). Jeder einzelne Waschschritt wurde fünfmal wiederholt.

Zur Blockierung freier Bindungsstellen wurden 200 μ l des B & S (1x) Puffers pipettiert und eine Stunde inkubiert. Es schloß sich ein Waschvorgang an (s.o.).

Die BDNF-Standardlösung (Konzentration: 1 μ g/ml) wurde mit *aqua bidestillata* (1:2000) verdünnt. BDNF wurde in absteigender Konzentration pipettiert (Standardkurve: 500-7,8 pg/ml). In jede Vertiefung der Mikrotiterplatte wurden 100 μ l

des Gehirnhomogenat gegeben (Zweifachbestimmungen). Die anschließende Inkubationszeit betrug eine Stunde unter luftdichtem Verschluss (Sealing tape, Sigma) und Schütteln (400 U/min, ThermoStar Plattenschüttler, RT). Es schloß sich ein Waschvorgang an (s.o.).

Der gegen menschliches BDNF gerichtete Antikörper (*Anti-human BDNF p-Ab*, Promega) wurde mit B & S-Puffer (1x) verdünnt (1:5000) und anschließend in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte gebracht (100 µl). Die Mikrotiterplatte mit dem Antikörper wurde dann luftdicht verschlossen und zwei Stunden bei Raumtemperatur unter Schütteln inkubiert (400 U/min, ThermoStar Plattenschüttler); gleiche Ergebnisse werden erzielt, wenn eine 24-stündige Inkubation ohne Schütteln erfolgt. Es schloß sich ein Waschvorgang an (s.o.).

Die *HRP-konjugierte Anti-IgY-Lösung* (*Anti-IgY HRP*, Promega-Mannheim) wurde mit B & S (1x) verdünnt (1:2000), anschließend in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte gegeben (100 µl) und eine Stunde inkubiert (400 U/min, ThermoStar Plattenschüttler, RT); gleiche Ergebnisse werden erzielt, wenn eine 24-stündige Inkubation ohne Schütteln erfolgt. Es schloß sich ein Waschvorgang an (s.o.).

Die Peroxidase/TMB-Lösung wurde sofort nach Beginn dieser Inkubationszeit vorbereitet. Unter Lichtschutz wurden (5 ml) Peroxidase Substrat (Promega, Mannheim) mit (5 ml) TMB-Lösung (Promega, Mannheim) vermengt. Die Lösung wurde, weiterhin unter Lichtschutz, eine Stunde bei Raumtemperatur durchmischt.

Anschließend wurde das Enzymsubstrat (100 µl, Peroxidase-TMB-Lösung) pipettiert.

Nachdem sich eine blaue Farbreaktion zeigt (30 min), wurde die Enzymreaktion mittels (100 µl) Phosphorsäure (1 M) gestoppt. Durch die Hinzugabe der Säure schlugen die blauen Farbschattierungen in gelbe Farbnuancen um.

Die Absorption wurde mit einem Spektralphotometer bei 450 nm (*Dynatech-Reader*, PC-Programm: *Biolynx*) gemessen. Aus den ermittelten Wellenlängen wurden, mittels des Lambert-Beer-Gesetzes, die BDNF-Konzentrationen der Gehirnregionen ermittelt.

2.2.3 Proteinbestimmung

Zur Proteinbestimmung wurde der käuflich zu erwerbende Protein Assay Kit (Sigma Diagnostics) verwendet. Die anschließend beschriebene Vorgehensweise beruht auf einer Modifikation der Methode von Lowry et al. (1951). Mittels Natriumdodecylsulfat wurden Lipoproteine gelöst. Ein Reaktionskomplex trat mit den Proteinen in

Verbindung, nach Zugabe von Phenolreagenz stellte sich ein violetter Farbumschlag ein. Die Absorption wurde bei 750 nm gemessen (*Dynatech-Reader*, Dynatech, USA). Die Proteinkonzentration wurde mit einem PC (DX 2-33/486) und dem Programm Biolynx (Dynatech, USA) nach dem Gesetz von Lambert-Beer errechnet.

Zur Rekonstitution wurden dem Lowry Reagenz I (Lowry I) 40 ml *aqua bidestillata* zugesetzt, die Folin & Ciocalteu's Phenol Reagenz (Lowry II), wurde in der vorgesehenen, lichtgeschützten Flasche (1:5) und die Proteinstandardlösung entsprechend (400 µl/ml) mit *aqua bidestillata* verdünnt.

Die Lowry-Lösung und die Folin & Ciocalteu's Phenollösung wurden bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

Die Standardlösung wurde in aufsteigender Konzentration (50-400 µg/ml) pipettiert. Zu 100 µl *aqua bidestillata* wurden von den aufgetauten und homogenisierten Gehirnproben, nach gründlicher Durchmischung, 1,5 µl (Zweifachbestimmung) pipettiert. Es wurden jeweils 100 µl der Lowry I-Lösung hinzugegeben (Inkubation: 20 min) und anschließend jeweils 50 µl des Lowry II-Reagenz (Inkubation: 30 min). Nach Ablauf der Inkubationszeit des Lowry II-Reagenz wurde mit einem Extinktionsphotometer (*Dynatech-Reader*) bei einer Wellenlänge von 750 nm die Extinktion und mittels des Gesetzes von Lambert-Beer die Konzentration mit Hilfe des Programmes Biolynx (Dynatech, USA) ermittelt (s.o.).

2.2.4 Statistik und Darstellung der Ergebnisse

In der Studie werden die durchschnittlichen *totalen* (ng Neurotrophin bezogen auf g Gehirngewebe) und *relativen* Konzentrationen (ng Neurotrophin bezogen auf die Gesamtproteinmenge in mg Protein) der neurotrophen Faktoren BDNF und NT 3 in verschiedenen Arealen (s.o.) des menschlichen Gehirns bestimmt. Es werden die *totalen* und die *relativen* Konzentrationen unterschieden, um zum einen nur die absolute Veränderung des jeweiligen NTF in dem entsprechenden Gehirnnareal (bezogen auf das Gehirngewicht) unabhängig von Veränderungen anderer Proteine zu untersuchen (*totale* Konzentration), und zum anderen sollen komplexe Interaktionen der verschiedenen Proteine miteinbezogen werden (kompensatorische Veränderung anderer Proteine; *relative* Konzentration).

Die Mittelwerte der Konzentrationen werden jeweils mit dem Standardfehler (\pm SEM) in Form von Säulendiagrammen dargestellt. Die numerischen Werte, Standardabweichung und Fallzahl sind den Tabellen 1-7 im Anhang zu entnehmen.

Zunächst wird die Thermolabilität der Neurotrophine BDNF und NT 3 in mehrfach aufgetauten Gehirnproben des zerebralen Cortex abgebildet (Säulendiagramme \pm SEM). Anschließend folgt die vergleichende Darstellung der Konzentrationen bei der Alzheimerdemenz (DAT-Indexgruppe) und der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (SCH-Indexgruppe). Zur statistischen Auswertung wird der student's t-Test (zweiseitig) verwendet, ausgehend von Normalverteilung (Bestätigt durch Kolmogoroff-Smirnov-Test). Statistisches Signifikanzniveau (*) wird für $p \leq 0,05$ erreicht. Hochsignifikant (**) ist der t-Test in der vorliegenden Arbeit bei $p \leq 0,01$ und sehr hoch signifikant (***) bei $p \leq 0,001$.

Der Einfluß der unabhängigen Variablen (Alter, Geschlecht, post-mortem-Zeit) wurde mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) geprüft. Zusammenhänge zwischen der Konzentration der Wachstumsfaktoren und dem Alter wurden mit der Pearson Produkt-Moment-Korrelation getestet (Tabelle 7).

Es werden die Konzentrationen der Neurotrophine (BDNF und NT 3) in einzelnen Gehirnregionen von Patienten, die an einer Schizophrenie erkrankt waren, mit den Meßwerten von (hinsichtlich Alter, Geschlecht und post-mortem-Zeit entsprechenden) neuropsychiatrisch unauffälligen Personen verglichen. Zur statistischen Auswertung wurde der student's-t-Test, ausgehend von Normalverteilung, verwendet. Statistisches Signifikanzniveau (*) liegt bei $p \leq 0,05$ vor, hochsignifikant (**) ist der t-Test in dieser Arbeit bei $p \leq 0,01$. Der physiologische Konzentrationsverlauf in unterschiedlichen Lebensstufen (Säuglingsalter (0-1 Jahr), Adoleszenz bzw. Jugend (17-30 Jahre), Erwachsenenalter (35-54), frühes und mittleres (71-76) sowie spätes Senium (76-93 Jahre) in den einzelnen Gehirnarealen wird im Anhang dargestellt.

Auf eine Korrektur für multiples Testen (Bonferoni) wurde auf Grund der geringen Fallzahlen verzichtet, hier soll deshalb auf den Pilotcharakter der vorliegenden Arbeit hingewiesen sein.

Für die Erstellung von vergleichender Statistik und Diagrammen wurde das Programm *GraphPadPrism* verwendet. Die Tabellen wurden mit den Microsoft Programmen *Word 97* und *Excel 97* erstellt. Die verwendete Hardware ist ein PC (AMD K6-2).

3 Ergebnisse

3.1 Unabhängige Einflußfaktoren auf die Neurotrophinkonzentrationen

3.1.1 Einfluß der Thermolabilität auf die Neurotrophinkonzentration

3.1.1.1 BDNF-Konzentrationen in einmalig und wiederholt aufgetauten Gehirnhomogenaten

Zur Prüfung der Thermolabilität wurden die Durchschnittskonzentrationen der Neurotrophine, BDNF und NT 3 mittels ELISA in einmal, zweimal und dreimal aufgetauten Gewebeproben ($n[\text{BDNF}] = 9$, $n[\text{NT 3}] = 32$) in vier Cortexarealen (frontal, parietal, temporal und occipital), in Thalamus, Hippocampus, Substantia innominata, Gyrus cinguli, Putamen und Nucleus caudatus bestimmt.

Die durchschnittliche BDNF-Konzentration, gemessen in einmalig aufgetautem Gehirnmaterial, beträgt 1061 ± 86 ng/g ($M \pm$ Standardfehler SEM ; $n = 9$). Nach zweimaligem Auftauen ist der Wert auf eine Durchschnittskonzentration von $M = 619 \pm 119,2$ ng/g ($n = 5$) statistisch signifikant ($p = 0,0097$) gesunken. Nach erneutem Auftauen beträgt die Konzentration im Durchschnitt $M = 464,6 \pm 393,6$ ng/g ($n = 8$). Dieser BDNF-Konzentrationsabfall ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,23$; Abb. 2).

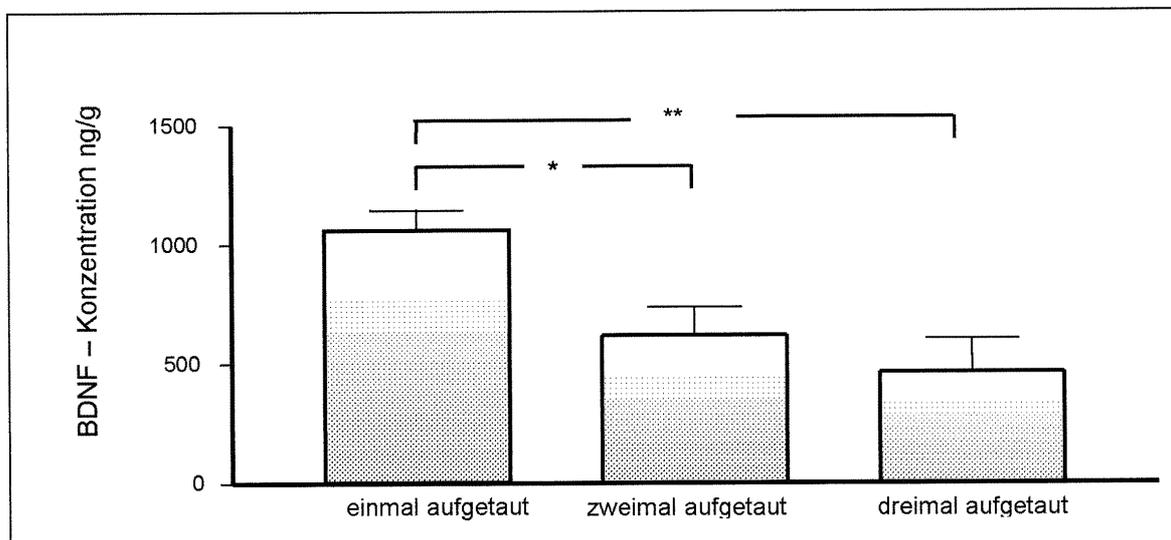


Abbildung 2. BDNF-Durchschnittskonzentration (ng/g) in einfach und mehrmalig aufgetauten Gehirnhomogenaten. [$* p \leq 0,05$, $** p \leq 0,01$]

3.1.1.2 NT 3-Konzentration in einmalig und wiederholt aufgetauten Gehirnhomogenaten

Die durchschnittliche NT 3-Konzentration beträgt im einmal aufgetauten Gehirnhomogenat $M = 99,3 \pm 10,62$ ng/g ($n = 6$). Nach einem zweiten Gefrier-/Auftauvorgang verringert sich die NT 3-Konzentration auf $M = 62,08 \pm 11,85$ ng/g, ($p = 0,012$) nach einem weiteren auf $M = 46,31 \pm 13,92$ ng/g ($p = 0,007$). Der Konzentrationsunterschied jedes einzelnen Auftauschrittes erreicht statistisches Signifikanzniveau (Siehe Abb.3).

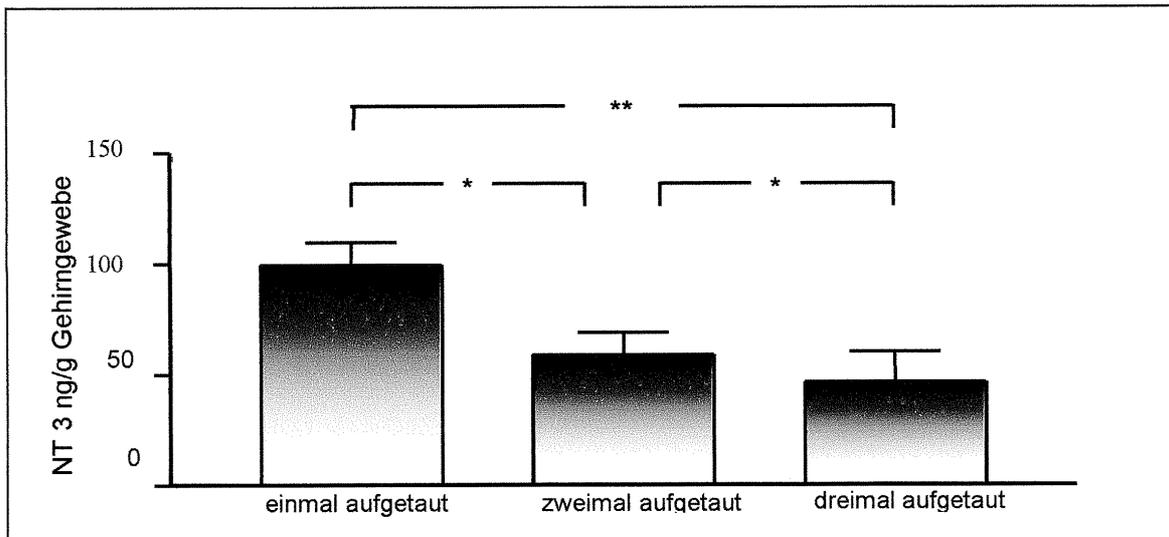


Abbildung 3. NT 3-Konzentrationen (pg/ml) in einmalig und mehrfach aufgetauten Gehirnprouben (\pm SEM). [$* p \leq 0,05$, $** p \leq 0,01$]

Auf Grund der Thermolabilität der Nervenwachstumsfaktoren, die sich in diesen Untersuchungen zeigte, wurden zu allen nachfolgenden Versuchen lediglich einmalig aufgetaute Proben verwendet.

3.1.2 Einfluß der post-mortem-Zeit auf die Neurotrophinkonzentrationen

Es zeigt sich bei beiden NTF kein signifikanter Zusammenhang zwischen Konzentrationsveränderung und post-mortem-Zeit (pm), weder für die Index- noch die Kontrollgruppe. Die post-mortem-Zeiten in den Index- und Kontrollgruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Siehe Tabelle 8 im Anhang).

3.1.3 Einfluß des Geschlechts auf die Neurotrophinkonzentrationen

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Einfluß der Geschlechtszugehörigkeit auf die Konzentration der Neurotrophine für die Index- und Kontrollgruppen. Ferner wurden die Index- und Kontrollgruppe nach der Geschlechtszugehörigkeit miteinander verglichen und es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Geschlechtszugehörigkeit in Index- und jeweiliger Kontrollgruppe (Siehe Tabelle 8 im Anhang).

3.1.4 Einfluß des Alters auf die Neurotrophinkonzentrationen

Die unterschiedlichen Konzentrationsprofile des BDNF und NT 3 wurden bei 20 neuropsychiatrisch unauffälligen Personen unterschiedlicher Altersgruppen (Säuglingsalter: 0-1 Jahr; Jugend: 17-30 Jahre; Erwachsenenalter: 35-54 Jahre; im frühen-mittleren Senium: 71-76 Jahre und spätes Senium: 76-93 Jahre) in den folgenden Regionen ermittelt: Cortex frontalis, parietalis, temporalis, occipitalis, Hippocampus, Gyrus cinguli, Thalamus, Putamen und Substantia innominata. Eine statistisch hoch signifikante negative Korrelation zwischen BDNF und dem Alter ergibt sich für die totale und relative durchschnittliche Konzentration des BDNF im frontalen Kortex ($r=-0,68$; $p=0,0002$; $r=-0,58$; $p=0,002$). Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation der totalen BDNF-Konzentration und dem Alter im temporalen Cortex ($r=-0,04$; $p=0,05$) sowie für die totale Durchschnittskonzentration des NT 3 mit dem Alter im Gyrus cinguli ($r=-0,59$; $p=0,003$). Die Korrelation zwischen Alter und totaler sowie relativer NT 3-Konzentration erreicht ein statistisch hoch signifikantes Niveau in Putamen ($r=-0,57$; $p=0,03$; $r=-0,48$; $p=0,03$) und Hippocampus ($r=-0,084$; $p=0,003$; $r=-0,83$; $p=0,004$). Die einzelnen Konzentrationswerte der unterschiedlichen Altersstufen und die Statistik sind aus pragmatischen Gründen im Anhang, in den Abbildungen 12-21 dargestellt.

3.2 NT 3- und BDNF-Konzentrationen bei psychiatrischen Erkrankungen

Im folgenden werden die Ergebnisse des Vergleichs der BDNF- und NT 3-Konzentrationen von natürlich gealterten Personen und Patienten mit rein klinisch diagnostizierter DAT (DAT-Indexgruppe 1) und darüber hinaus mit neurohistologisch gesicherter Diagnose (DAT-Indexgruppe 2) dargestellt. Des Weiteren werden die totalen und relativen Konzentrationen der Wachstumsfaktoren BDNF und NT 3 in verschiedenen

Gehirnregionen von Patienten mit Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (SCH-Indexgruppe) mit den entsprechenden Konzentrationen bei neuro-psychiatrisch unauffälligen Kontrollpersonen verglichen.

3.2.1 BDNF- und NT 3-Konzentrationen bei Patienten mit DAT

3.2.1.1 Vergleich der BDNF-Konzentrationen der DAT-Indexgruppen 1 (klinische Diagnose) und 2 (klinische und neurohistologische Diagnose) mit den entsprechenden Kontrollgruppen

Der Vergleich der totalen (bezogen auf das Gewebegewicht) und der relativen (bezogen auf die Gesamtproteinmenge) BDNF-Konzentrationen in den Alzheimerindexgruppen (DAT 1 und 2) mit den entsprechenden Meßwerten der Kontrollgruppen zeigt eine tendenzielle, statistisch allerdings nicht signifikante Erniedrigung der BDNF-Durchschnittskonzentration in post-mortem-Gewebe des Cortex frontalis und occipitalis und eine leichte Erhöhung im Cortex temporalis in den Indexgruppen (DAT 1 und 2).

Die totale und die relative BDNF-Konzentration im Cortex parietalis sind in der DAT-Indexgruppe 1 (klinische Diagnose) mit $M_{\text{DAT 1 total}} (\pm \text{SEM}) = 727 \pm 99,8 \text{ ng/g}$ und $M_{\text{DAT 1 relativ}} = 1,48 \pm 0,22 \text{ ng/mg}$ verglichen mit den Werten der Gehirne neuropsychiatrisch unauffälliger Personen ($M_{\text{K 1 total}} = 950 \pm 103 \text{ ng/g}$ und $M_{\text{K 1 relativ}} = 2,51 \pm 0,22 \text{ ng/mg}$) statistisch hoch signifikant erniedrigt ($p_{\text{DAT 1 total}} = 0,004$, $p_{\text{DAT 1 relativ}} = 0,008$) (Siehe: Abb. 4; Tab. 5 und 6 im Anhang).

In der DAT-Indexgruppe 1 ist die totale BDNF-Konzentration im Hippocampus signifikant höher als in der entsprechenden Kontrollgruppe ($M_{\text{DAT 1 total}} = 4205 \pm 858 \text{ ng/g} > M_{\text{K 1 total}} = 2238 \pm 271 \text{ ng/g}$; $p_{\text{DAT 1 total}} = 0,03$). In der Substantia innominata ist die totale durchschnittliche BDNF-Konzentration in der DAT-Indexgruppe 1 statistisch hoch signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($M_{\text{DAT 1 total}} = 3401 \pm 559 \text{ ng/g}$, $M_{\text{K 1 total}} = 1715 \pm 427 \text{ ng/g}$, $p_{\text{DAT 1 total}} = 0,003$). (Abb. 4) Die relative BDNF-Konzentration ist hier hingegen lediglich tendenziell erhöht. (Siehe: Abbildung 4; Tabelle 5 im Anhang).

In Gyrus cinguli, Putamen und Thalamus werden in der DAT-Indexgruppe 1 höhere durchschnittliche totale und relative BDNF-Konzentrationen ermittelt, ohne ein statistisch signifikantes Niveau zu erreichen (Siehe Tabelle 5 im Anhang).

Im Cortex parietalis der DAT-Indexgruppe 2 ist die totale und relative BDNF-Konzentration statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($M_{\text{DAT 2 total}} (\pm \text{SEM}) = 701 \pm 115 \text{ ng/g}$ vs $M_{\text{K 2 total}} = 896 \pm 133 \text{ ng/g}$; $p_{\text{DAT 2 total}} = 0,03$; $M_{\text{DAT 2 relativ}} = 1,48 \pm 0,3 \text{ ng/mg}$ vs $M_{\text{K 2 relativ}} = 2,51 \pm 0,41 \text{ ng/mg}$; $p_{\text{DAT 2 relativ}} = 0,03$).

Im Hippocampus wird in der DAT-Indexgruppe 2 verglichen mit der Kontrollgruppe eine statistisch signifikant erhöhte totale BDNF-Konzentration gemessen ($M_{\text{DAT 2 total}} = 3844 \pm 856 \text{ ng/g}$ vs $M_{\text{K 2 total}} = 1951 \pm 222 \text{ ng/g}$; $p_{\text{DAT 2 total}} = 0,05$). Die relative BDNF-Konzentration ist nicht signifikant erhöht. Tendenzielle BDNF-Konzentrationserhöhungen werden in der DAT-Indexgruppe 2, verglichen mit der Kontrollgruppe, im Gyrus cinguli, Putamen, Substantia innominata und Thalamus gemessen. (Siehe: Abbildung 5; Tabellen 6 im Anhang).

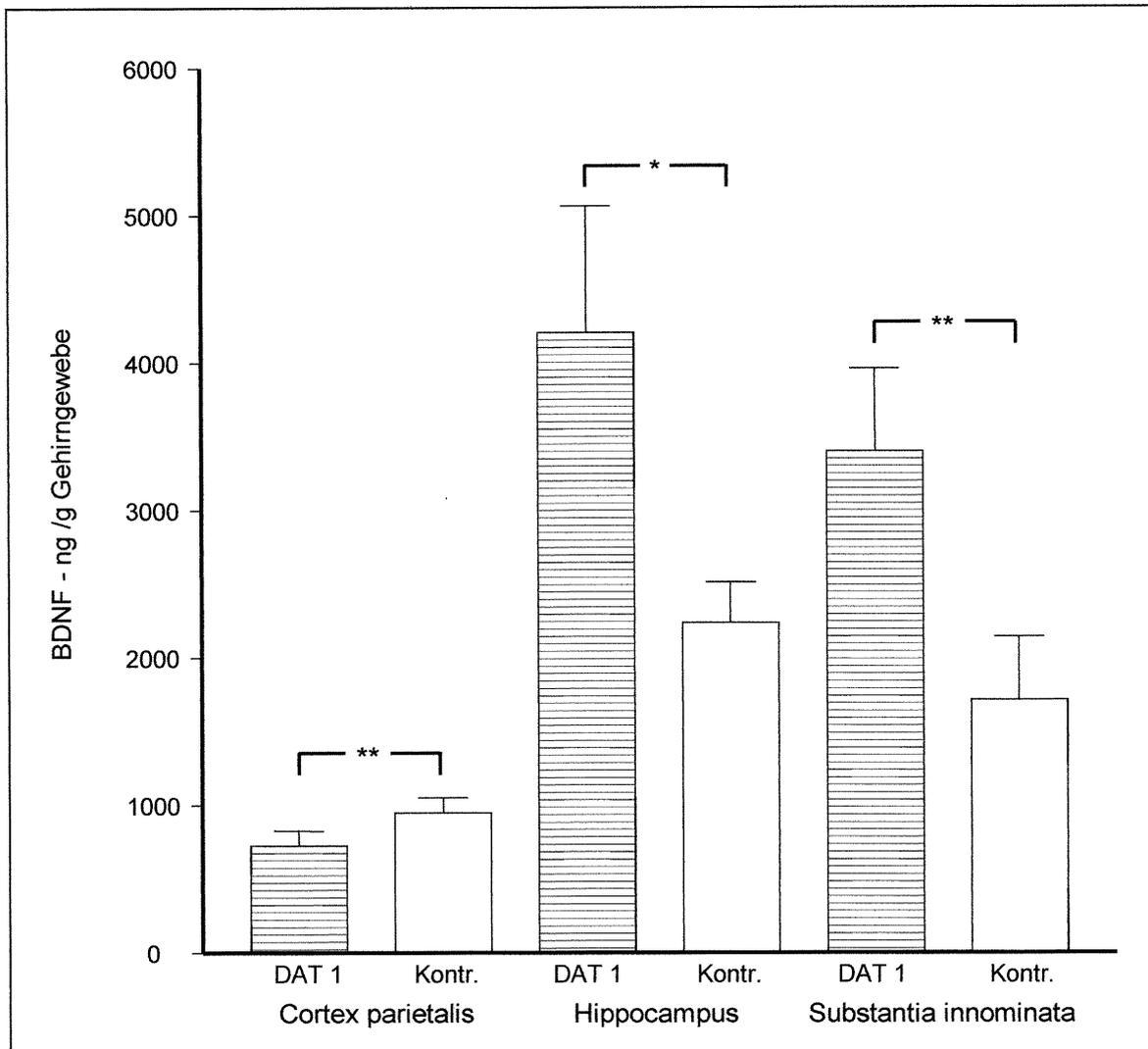


Abbildung 4. Signifikante Unterschiede der totalen BDNF-Konzentrationen M ($\pm \text{SEM}$) der Patienten mit Alzheimer Demenz (DAT 1) und der Kontrollgruppe (Kontr.) [$* p \leq 0,05$, $** p \leq 0,01$]

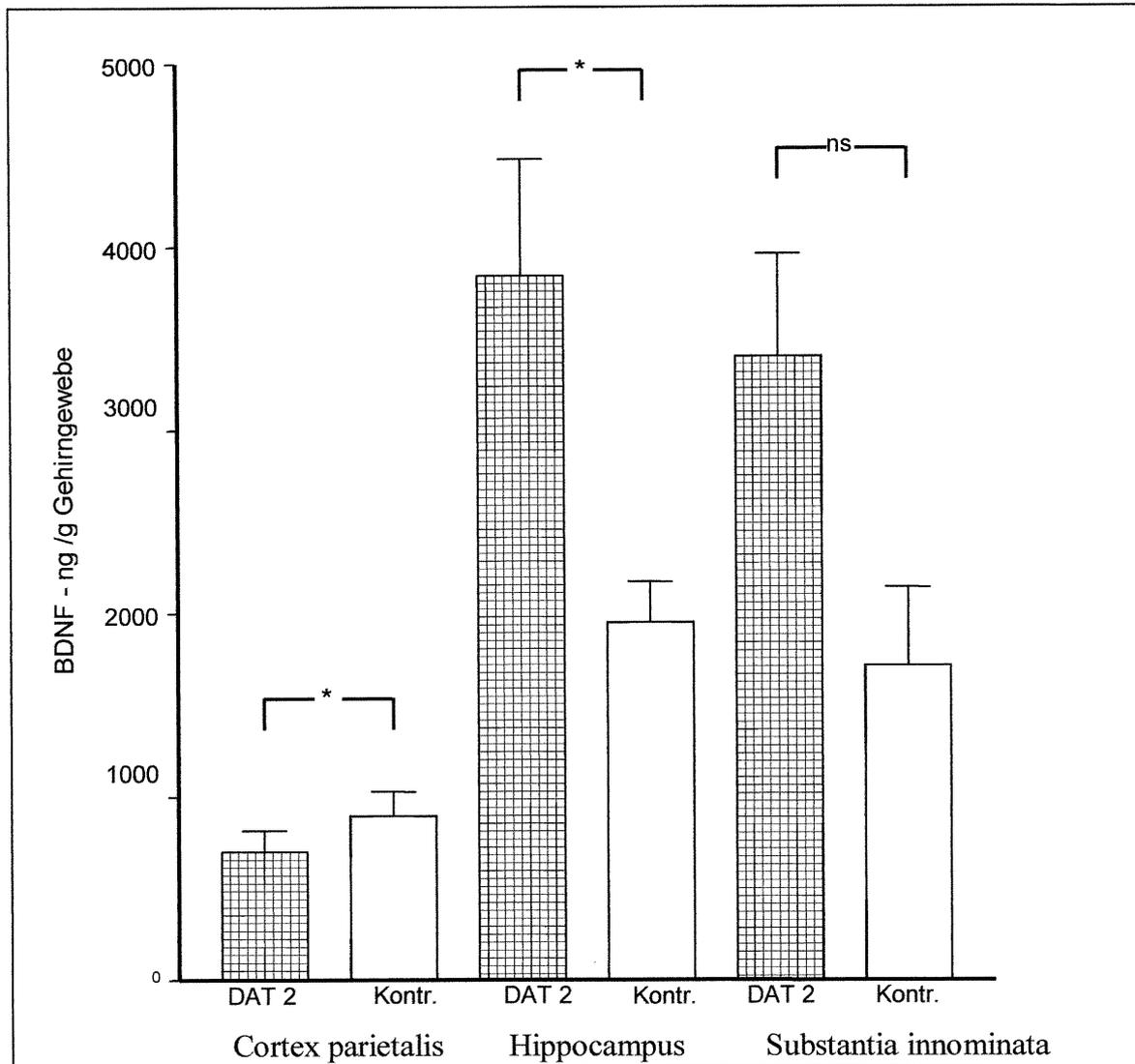


Abbildung 5. Unterschiede der totalen BDNF-Konzentrationen $M (\pm SEM)$ der DAT 2-Indexgruppe und der Kontrollgruppe [$* p \leq 0,05$, ns = nicht signifikant]

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß die BDNF-Durchschnittskonzentration bei Patienten mit DAT (Indexgruppen 1 und 2), verglichen mit den Meßwerten der Kontrollgruppe, im Cortex parietalis (totale und relative Konzentration) erniedrigt und in der Substantia innominata (totale Konzentration) erhöht ist. In der Indexgruppe DAT 1 erreichen diese Konzentrationsunterschiede ein hohes statistisches Signifikanzniveau ($p \leq 0,01$). Einfaches statistisches Signifikanzniveau zeigt sich für die BDNF-Konzentrationen des Hippocampus in der Indexgruppe DAT 1 und für die relative in der Indexgruppe DAT 2. Die BDNF-Konzentrationserniedrigung im Cortex parietalis ist in der DAT-Indexgruppe 2 ebenfalls statistisch signifikant.

3.2.1.2 Vergleich der NT 3-Konzentrationen der DAT-Indexgruppen (1 und 2) und der entsprechenden Kontrollgruppe

In der DAT-Indexgruppe 1 (klinisch gestellte Diagnose) ist die totale und die relative NT 3-Konzentration im zerebralen Cortex im Vergleich zu der entsprechenden Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant verringert.

Im Putamen und im Gyrus cinguli wird in der DAT-Indexgruppe 1 eine statistisch signifikant höhere totale und relative NT 3-Durchschnittskonzentration als in der entsprechenden Kontrollgruppe gemessen

(Putamen: $M_{\text{DAT 1 total}} = 24,4 \pm 5,7 \text{ ng/g}$ vs $M_{\text{K 1 total}} = 31,9 \pm 5,8 \text{ ng/g}$; $p_{\text{DAT 1 total}} = 0,02$; $M_{\text{DAT 1 relativ}} = 0,05 \pm 0,01 \text{ ng/g}$ vs $M_{\text{K 1 relativ}} = 0,07 \pm 0,007 \text{ ng/g}$; $p_{\text{DAT 1 relativ}} = 0,03$; Gyrus cinguli: $M_{\text{DAT 1 total}} = 31,9 \pm 2,8 \text{ ng/g}$ vs $M_{\text{K 1 total}} = 37,6 \pm 4,2 \text{ ng/g}$; $p_{\text{DAT 1 total}} = 0,03$; $M_{\text{DAT 1 relativ}} = 0,08 \pm 0,006 \text{ ng/mg}$ vs $M_{\text{K 1 relativ}} = 0,1 \pm 0,1 \text{ ng/mg}$, $p_{\text{DAT 1 relativ}} = 0,4$).

In Nucleus caudatus und Substantia innominata sind die totalen und relativen Durchschnittskonzentrationen des NT 3, die in der DAT-Indexgruppe 1 gemessen werden, tendenziell höher, in Thalamus und Hippocampus tendenziell niedriger als in der Kontrollgruppe ($p > 0,05$). (Siehe: Abb. 6; Tabelle 3 im Anhang).

In der DAT-Indexgruppe 2 ist die totale NT 3-Konzentration im Cortex frontalis statistisch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ($M_{\text{DAT 2 total}} = 106 \pm 24,3 \text{ ng/g}$ vs $M_{\text{K 2 total}} = 143,9 \pm 18 \text{ ng/g}$, $p_{\text{DAT 2 total}} = 0,04$). Im Cortex frontalis ist lediglich die relative, in Cortex parietalis, temporalis und occipitalis die totale und die relative NT 3-Konzentration in der DAT-Indexgruppe 2 tendenziell niedriger als in der Kontrollgruppe. In der Substantia innominata ist die durchschnittliche totale NT 3-Konzentration in der Indexgruppe (DAT 2) statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($M_{\text{DAT 2 total}} = 86,6 \text{ ng/g}$ vs $M_{\text{K 2 total}} = 31,4 \pm 3,6 \text{ ng/g}$, $p_{\text{DAT 2 total}} = 0,03$; Siehe: Abb. 7; sowie Tab. 4 im Anhang).

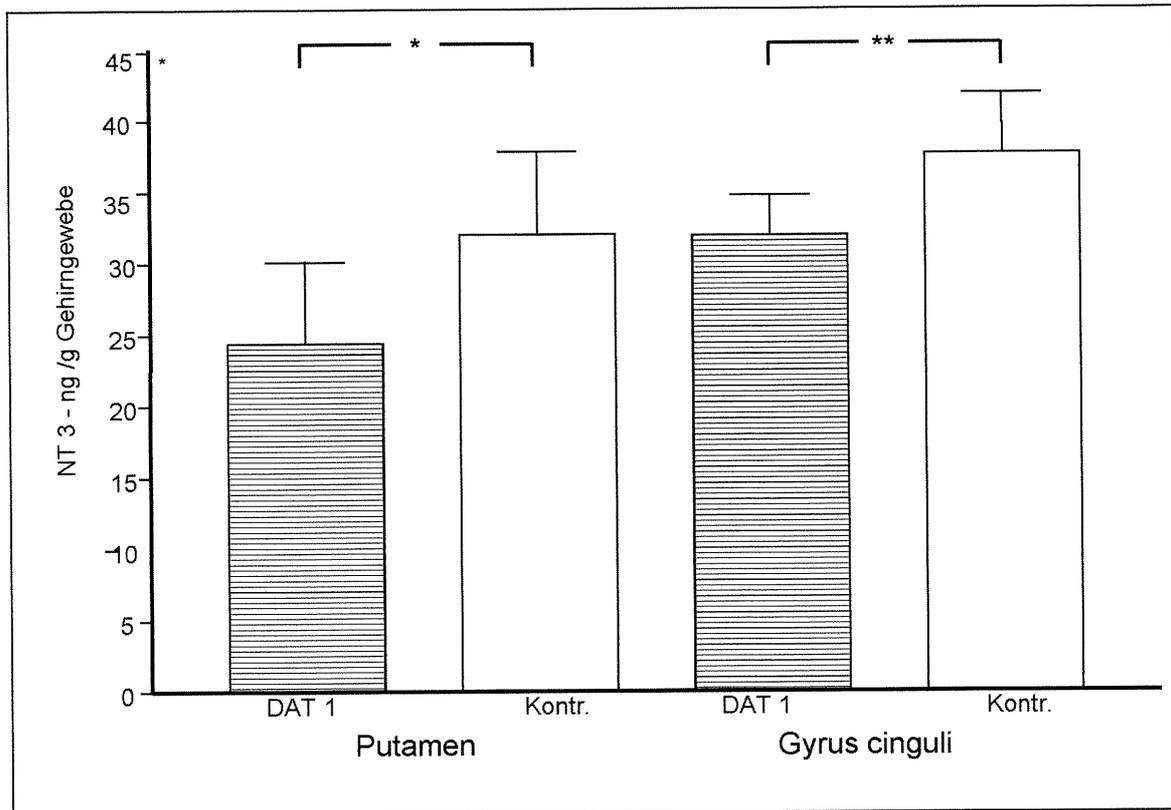


Abbildung 6. Signifikante Unterschiede der totalen NT 3-Konzentrationen $M (\pm SEM)$ der DAT-Indexgruppe 1 und der Kontrollgruppe in verschiedenen Gehirnregionen [$* p \leq 0,05$, $** p \leq 0,01$]

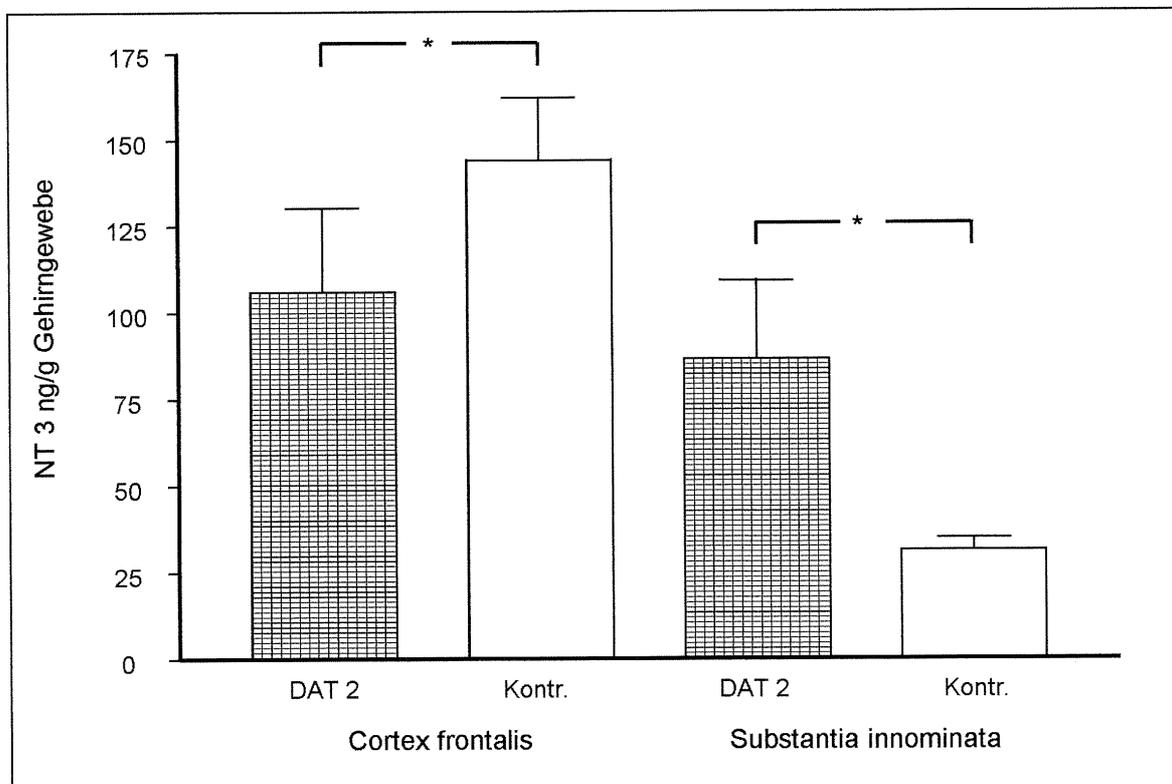


Abbildung 7. Signifikante Unterschiede der totalen NT 3-Konzentrationen $M (\pm SEM)$ der DAT-Indexgruppe 2 und der Kontrollgruppe [$* p \leq 0,05$]

Die in der DAT-Indexgruppe 2 gemessenen niedrigeren totalen und relativen Durchschnittskonzentrationen des NT 3 in Putamen, Nucleus caudatus, Hippocampus und Gyrus cinguli erreichen, verglichen mit den Konzentrationswerten der Kontrollgruppe, kein statistisch signifikantes Niveau. In der Region des Thalamus finden sich in der Indexgruppe (DAT 2) tendenziell höhere totale und relative NT 3-Konzentrationen als in der Kontrollgruppe. Die Konzentrationen des NT 3 beider Indexgruppen in diesen Regionen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant voneinander (Siehe: Abb. 7; Tabelle 4 im Anhang).

Zusammenfassend finden sich in der DAT-Indexgruppe 1 signifikante NT 3-Konzentrationserniedrigungen in Putamen und Gyrus cinguli. In der DAT-Indexgruppe 2 zeigt sich eine signifikante NT 3-Erniedrigung im Cortex frontalis. In der Substantia innominata ist die durchschnittliche NT 3-Konzentration statistisch signifikant höher als in der entsprechenden Kontrollgruppe.

3.2.2 BDNF- und NT 3-Konzentrationen bei Patienten mit Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (SCH-Indexgruppe)

3.2.2.1 Vergleich der BDNF-Konzentrationen in der SCH-Indexgruppe und der entsprechenden Kontrollgruppe

In der SCH-Indexgruppe sind, verglichen mit den entsprechenden Werten der Kontrollen, die totalen und die relativen BDNF-Durchschnittskonzentrationen statistisch signifikant höher in den Arealen des Cortex parietalis, temporalis und occipitalis

(Cortex parietalis: $M_{SCH\ total} (\pm SEM) = 957 \pm 156\ ng/g$ vs $M_{K\ total} = 607 \pm 98\ ng/g$, $p_{SCH\ total} = 0,04$; $M_{SCH\ relativ} = 2,9 \pm 0,53\ ng/mg$ vs $M_{K\ relativ} = 1,6 \pm 0,92\ ng/mg$, $p_{SCH\ relativ} = 0,03$; Cortex temporalis: $M_{SCH\ total} = 1011 \pm 106\ ng/g$ vs $M_{K\ total} = 646 \pm 98\ ng/g$, $p_{SCH\ total} = 0,001$; $M_{SCH\ relativ} = 3,0 \pm 0,4\ ng/mg$ vs $M_{K\ relativ} = 1,7 \pm 0,34\ ng/mg$, $p_{SCH\ relativ} = 0,02$; Cortex occipitalis: $M_{SCH\ total} = 1014 \pm 173\ ng/g$ vs $M_{K\ total} = 581 \pm 72\ ng/g$, $p_{SCH\ total} = 0,05$).

Im Cortex frontalis der SCH-Indexgruppe ist die relative BDNF-Durchschnittskonzentration signifikant höher ($M_{SCH\ relativ} = 2,6 \pm 0,14\ ng/mg$ vs $M_{K\ relativ} = 1,6 \pm 0,22\ ng/mg$, $p_{SCH\ relativ} = 0,02$), die totale BDNF-Konzentration tendenziell höher als die Werte der entsprechenden Kontrollgruppe. (Siehe: Abb. 8, 9; Tab. 1 im Anhang).

In den subkortikalen Arealen ist die totale und die relative BDNF-Durchschnittskonzentration der SCH-Indexgruppe in der Region des Hippocampus statistisch hoch signifikant bzw. signifikant niedriger als die vergleichbaren Werte in der Kontrollgruppe ($M_{SCH\ total} = 1045 \pm 180\text{ ng/g}$ vs $M_{K\ total} = 2280 \pm 594\text{ ng/g}$, $p_{SCH\ total} < 0,05$; $M_{SCH\ relativ} = 2,7 \pm 0,43\text{ ng/mg}$ vs $M_{K\ relativ} = 4,8 \pm 0,6\text{ ng/mg}$, $p_{SCH\ relativ} = 0,001$). Die BDNF-Durchschnittskonzentrationen, die in der SCH-Index- und der Kontrollgruppe gemessen werden, unterscheiden sich im Gyrus cinguli und dem Thalamus nicht statistisch signifikant voneinander (Siehe: Abb. 8, 9; Tab. 1 im Anhang).

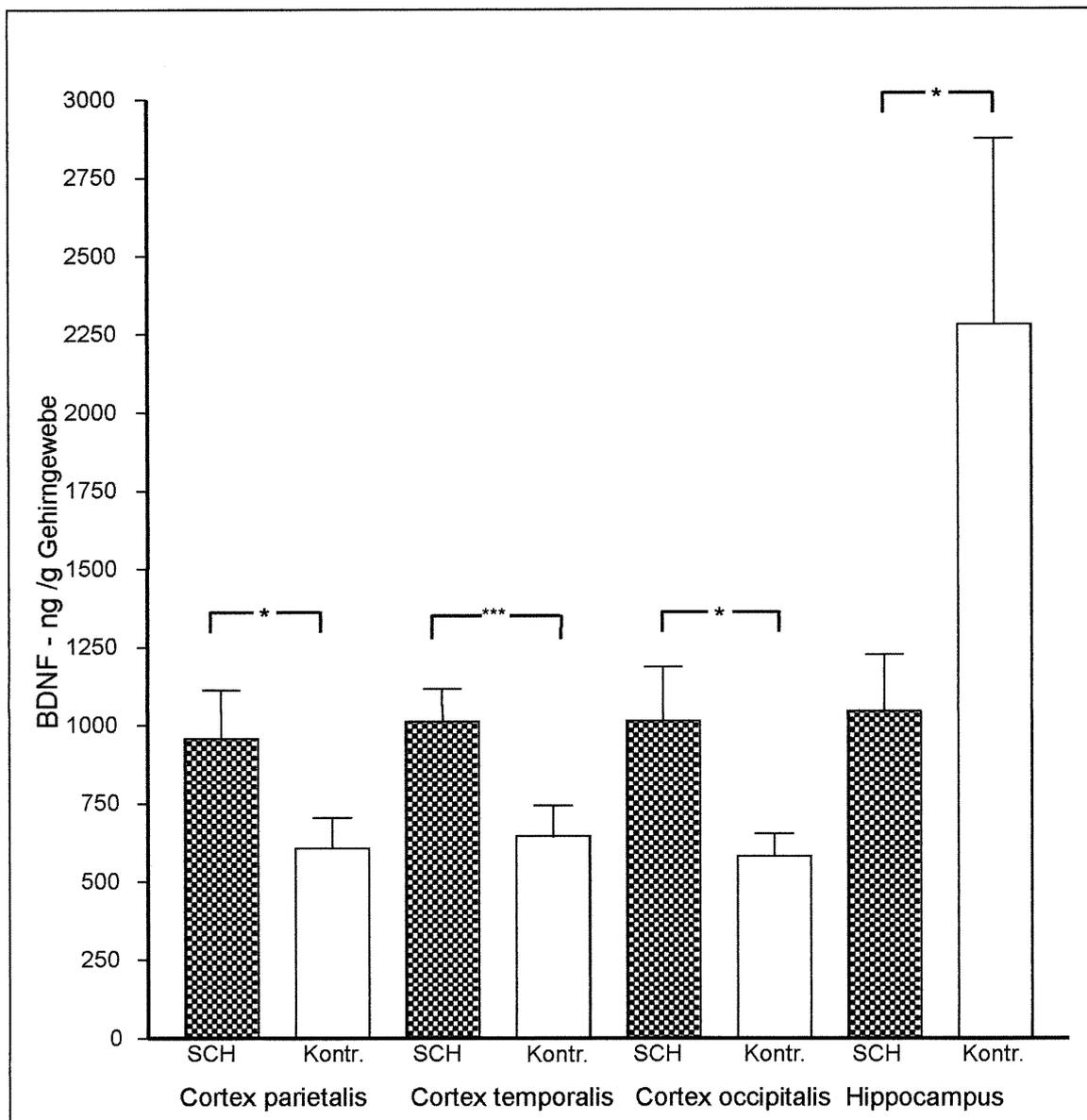


Abbildung 8. Signifikante Unterschiede der totalen BDNF Konzentrationen $M (\pm SEM)$ der SCH-Indexgruppe und der Kontrollgruppe in Cortex parietalis, Cortex temporalis, Cortex occipitalis und Hippocampus. [$* p \leq 0,05$; $*** p \leq 0,001$]

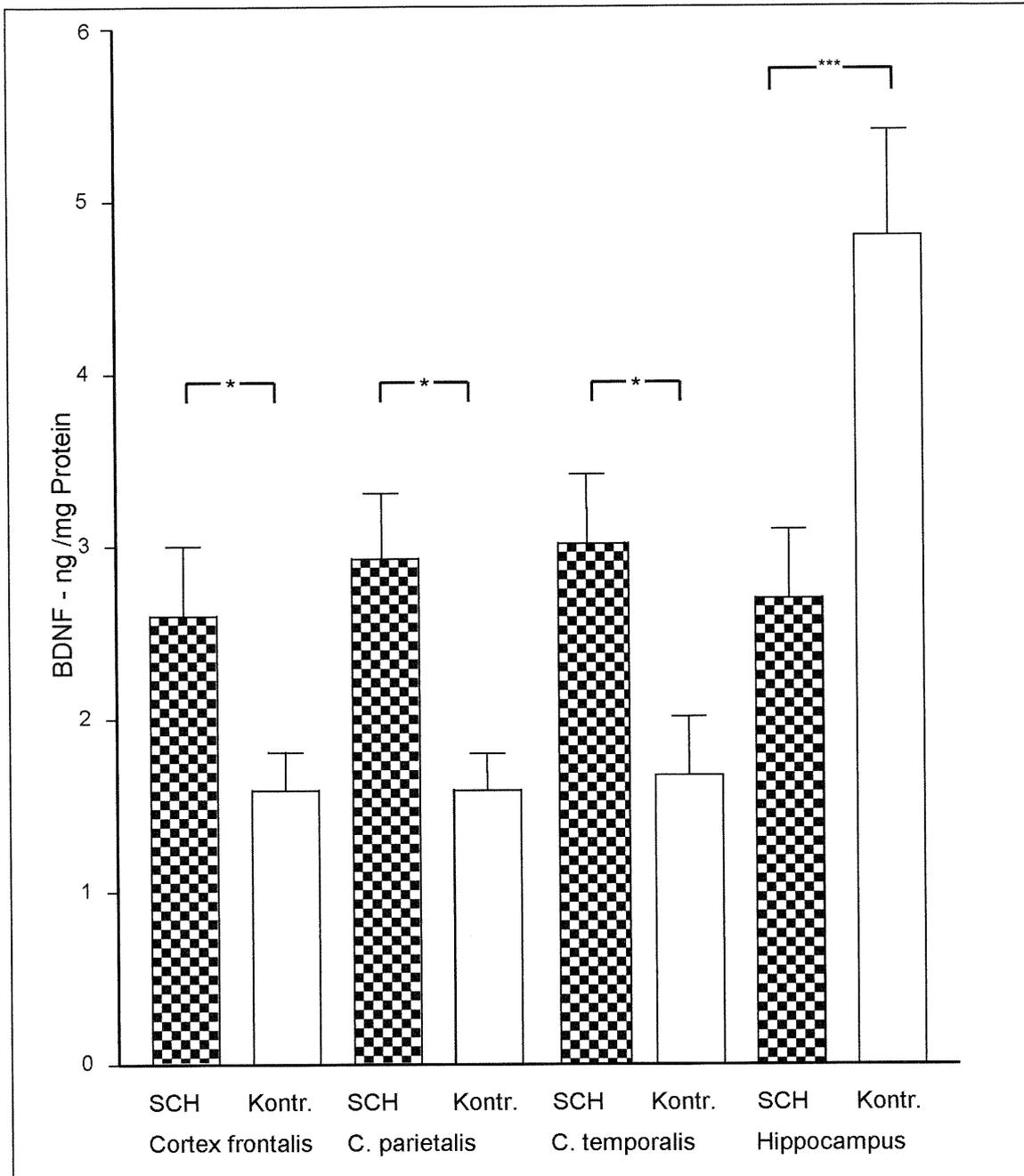


Abbildung 9. *Signifikante Unterschiede der relativen BDNF-Konzentrationen $M (\pm SEM)$ der SCH-Indexgruppe und der Kontrollgruppe: Cortex frontalis, Cortex parietalis, Cortex temporalis, und Hippocampus.*
 [* $p \leq 0,05$; *** $p \leq 0,001$]

Zusammenfassend läßt sich eine statistisch signifikant höhere Konzentration des BDNF in der SCH-Indexgruppe in Cortex parietalis, temporalis und occipitalis sowie eine statistisch signifikant niedrigere Konzentration im Hippocampus feststellen.

3.2.2.2 Vergleich der NT 3-Konzentrationen der SCH-Indexgruppe und der entsprechenden Kontrollgruppe

Die totale NT 3-Konzentration ist im parietalen Cortex der SCH-Indexgruppe statistisch signifikant höher als in der neuropsychiatrisch unauffälligen Kontrollgruppe

($M_{SCH\ total} (\pm SEM) = 155,1 \pm 22,3\ ng/g$ vs $M_{K\ total} = 212,5 \pm 24,7\ ng/g$, $p_{SCH\ total} = 0,04$).

Im Thalamus der SCH-Indexgruppe ist die totale und die relative NT 3-Konzentration statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe

($M_{SCH\ total} = 111,1 \pm 38,1\ ng/g$ vs $M_{K\ total} = 72,6 \pm 39,2\ ng/g$, $p_{SCH\ total} = 0,02$;

$M_{SCH\ relativ} = 0,44 \pm 0,08\ ng/mg$ vs $M_{K\ relativ} = 0,32 \pm 0,09\ ng/mg$, $p_{SCH\ relativ} = 0,001$)

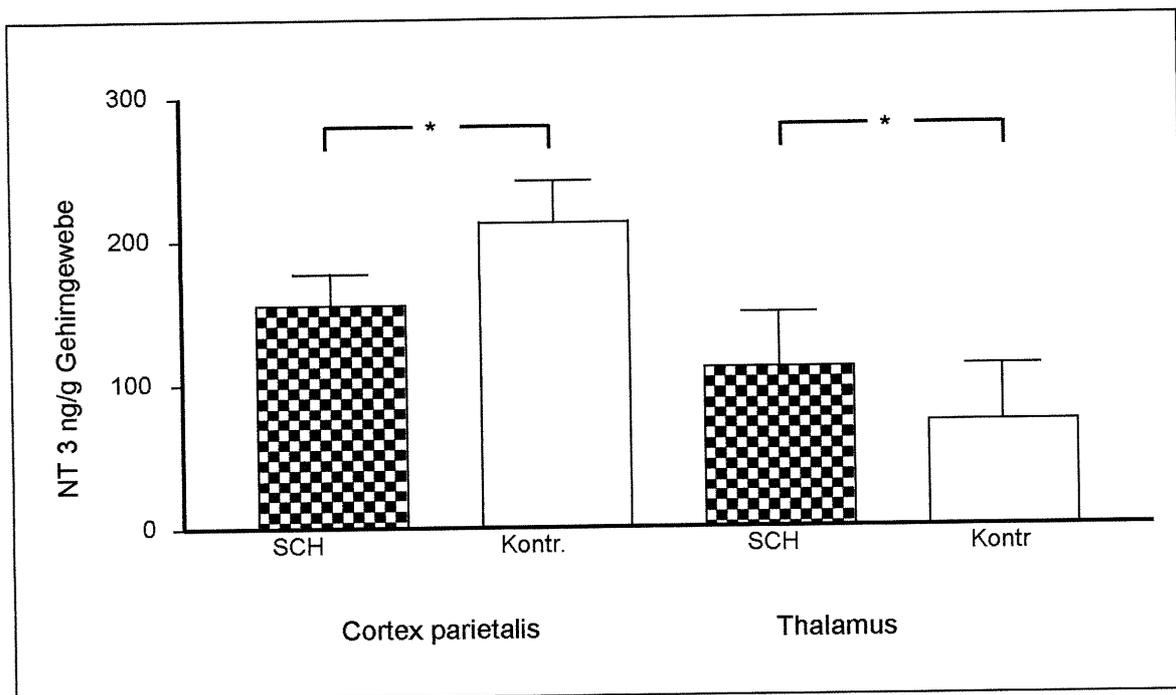


Abbildung 10. Signifikante Unterschiede der totalen NT 3-Konzentrationen $M (\pm SEM)$ der SCH-Indexgruppe und der Kontrollgruppe in Cortex parietalis und Thalamus. [$* p \leq 0,05$]

In den Regionen des Cortex frontalis, Cortex temporalis, Cortex occipitalis und im Hippocampus ist die relative und totale NT 3-Konzentration statistisch nicht signifikant niedriger in der SCH-Indexgruppe als in der Kontrollgruppe. Im Gyrus cinguli sind die relativen und die totalen NT 3-Konzentrationen in der SCH-Indexgruppe statistisch nicht signifikant verändert.

(Siehe: Abb. 10, 11; Tab. 2 im Anhang).

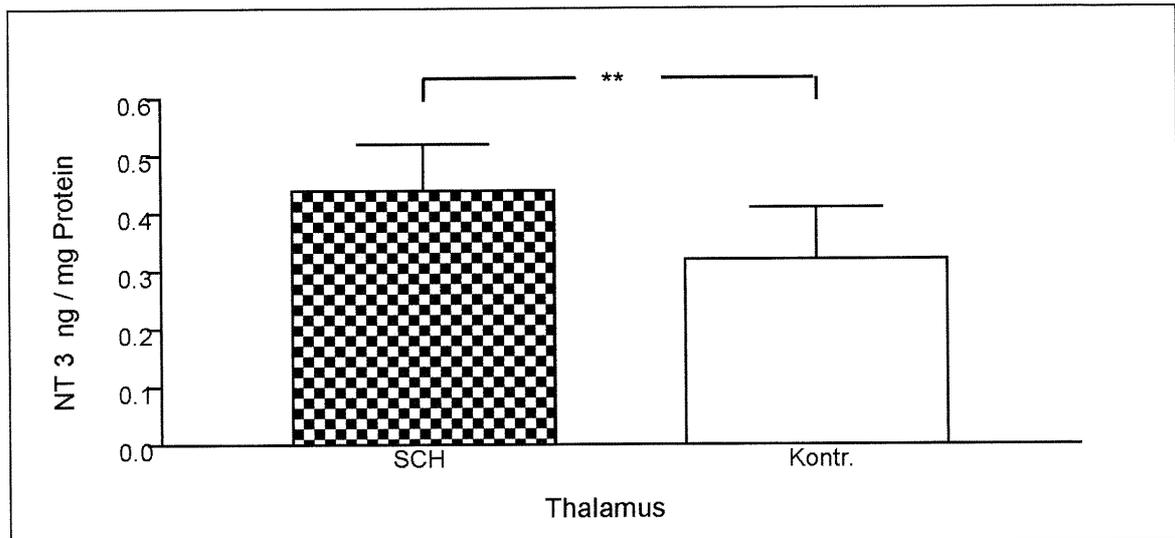


Abbildung 11. *Signifikanter Unterschied der relativen NT 3-Konzentration $M (\pm SEM)$ der SCH-Indexgruppe und der Kontrollgruppe im Thalamus. [$** p \leq 0,01$]*

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß im Thalamus von Patienten mit Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis eine statistisch signifikante bzw. hoch signifikante Erhöhung der totalen bzw. der relativen NT 3-Konzentration gemessen wird. Im Cortex parietalis der Erkrankungsgruppe (SCH) zeigt sich eine statistisch signifikante Erniedrigung der NT 3-Konzentration verglichen mit der Konzentration in der Kontrollgruppe.

4 Diskussion

4.1 Unabhängige Einflußfaktoren (Thermolabilität, post-mortem-Zeit, Geschlecht)

Wir fanden eine deutliche Verringerung der Neurotrophinkonzentration durch Auftauvorgänge. Aus diesem Grunde wurde auf ein mehrfaches Auftauen der Gehirnhomogenate vor der Messung der Neurotrophinkonzentrationen verzichtet. Keinen signifikanten Einfluß übten post-mortem-Zeit und Geschlecht auf die Konzentration der NTF aus (Durany et al., 2000, 2001), wie dies auch aus den Ergebnissen von Narisawa-Saito (1996) und Takahashi et al. (2000) hervorgeht.

4.2 Neurotrophin-Konzentrationen im Verlauf des natürlichen Alterungsprozesses und bei psychiatrischen Erkrankungen (Morbus Alzheimer und Schizophrenie)

4.2.1 BDNF- und NT 3-Konzentrationen bei Patienten mit DAT

Wir fanden in den Cortex-Arealen bei beiden DAT-Indexgruppen eine niedrigere NT 3-Konzentration als in der entsprechenden Kontrollgruppe. Dieser Konzentrationsunterschied erreichte allerdings lediglich im Cortex frontalis statistische Signifikanz.

Der NT 3-Gehalt war in den Cortexarealen bis zu 10-fach höher als in den subkortikalen Arealen. Die NT 3-Konzentration war in beiden DAT-Indexgruppen in Hippocampus, Putamen und Gyrus cinguli, im Thalamus nur in der Indexgruppe DAT 1 und im Nucleus caudatus nur in der Indexgruppe DAT 2 niedriger als in der entsprechenden Kontrollgruppe. In der Substantia innominata zeigte sich eine konstante NT 3-Konzentrationserhöhung in beiden DAT Erkrankungsgruppen. Die Konzentrationsunterschiede erreichten ein statistisches Signifikanzniveau jedoch nur in Gyrus cinguli und Putamen der Indexgruppe DAT 1, sowie in der Substantia innominata (totale NT 3-Konzentration) in der Indexgruppe DAT 2.

Die BDNF-Konzentrationen waren in den kortikalen Arealen, bis auf den Cortex temporalis, in beiden Indexgruppen niedriger als in der Kontrollgruppe. Nur im Cortex parietalis erreichte die totale und die relative BDNF-Konzentrationserniedrigung in beiden Indexgruppen statistisch signifikantes Niveau.

In allen gemessenen subkortikalen Arealen (Hippocampus, Gyrus cinguli, Putamen, Substantia innominata und Thalamus) fanden wir eine höhere Konzentration des BDNF in beiden DAT-Indexgruppen verglichen mit normalen Kontrollen. Diese Konzentrationsunterschiede erwiesen sich jedoch in der DAT-Indexgruppe 1 nur im Hippocampus und in der Substantia innominata (totale Konzentration) sowie in der DAT-Indexgruppe 2 nur im Hippocampus (totale Konzentration) als statistisch signifikant.

Der Konzentrationsunterschied der totalen NT 3-Konzentration erreichte lediglich im Cortex frontalis der DAT-Indexgruppe 2 statistisch signifikante niedrigere Werte. Die Veränderungen der Neurotrophinkonzentration im frontalen Cortex lassen sich insofern gut in die Literatur einordnen, da der frontale Kortex als eine der Prädilektionsstellen von neurofibrillären Bündeln beschrieben wird (Braak und Braak, 1996).

Es zeigte sich eine Degeneration cholinergischer Neuronen im basalen Vorderhirn im Rahmen pathologischer Prozesse der DAT (Connor et al., 1997), die durch eine Veränderung der Neurotrophine bedingt bzw. gefördert sein könnte. Dem NT 3 wird kein wesentlicher Einfluß auf die cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns zugeschrieben, wohl aber dem BDNF (Alderson et al., 1990; Ernfors et al., 1990; Hofer et al., 1990; Phillips et al., 1990; Wetmore et al., 1990; Knusel et al., 1991). Die totale und die relative BDNF-Konzentration von Patienten mit DAT (DAT-Indexgruppe 1 und 2) waren im Cortex frontalis nach unserer Untersuchung allerdings nicht statistisch signifikant niedriger als bei Kontrollpersonen. Im frontalen Cortex wird aber eine signifikante Erhöhung des Neurotrophin NGF bei Patienten mit Alzheimer Demenz (Crutcher et al., 1993; Murase et al., 1993) und eine Erniedrigung beider Neurotrophinrezeptoren (trkA und -C) diskutiert (Mufson et al., 1989b, c; Mufson und Benzing, 1994). Narisawa-Saito et al. (1996) berichten von einer signifikanten Erniedrigung der NT 3-Konzentration im Motorkortex von Patienten mit Alzheimer-Demenz, obgleich diese Region von neuropathologischen Veränderungen der Alzheimer Demenz oft lange ausgespart bleibt (Narisawa-Saito et al., 1996). Wir fanden dort eine stetige Abnahme der BDNF-Konzentration im Laufe des physiologischen Alterungsprozesses, die eine statistisch signifikante negative Korrelation mit dem Alter zeigt ($r=-0,68$, $p=0,0002$).

Im Cortex parietalis, der Prädilektionsstelle für DAT-typische Veränderungen (NFT, SP, Atrophie, verringerte Cholinacetyltransferaseaktivität) zeigten sich in unserer Studie statistisch signifikante Erniedrigungen der totalen und relativen BDNF-Konzentrationen

in der DAT-Indexgruppe 1 und 2. Dieser Befund weicht von den Befunden der Arbeitsgruppe von Narisawa-Saito et al. (1996) ab, die keine signifikante Verringerung der BDNF-Konzentration im Cortex parietalis von Patienten mit Alzheimer Erkrankung gefunden hatten. Zu Bedenken gilt es auch hier die methodischen Unterschiede (EIA vs ELISA in unserer Arbeit), darüber hinaus sind die untersuchten Fallzahlen zwar in unserer Arbeit relativ gering (15 DAT-Patienten vs 15 Kontrollen), aber dennoch um 33% höher als in der Arbeit von Narisawa-Saito et al. (1996). Unterschiedlich sind auch die Befunde für die NGF-Konzentration in dieser Region. So wurde in einer Untersuchung im Cortex parietalis eine ähnliche NGF-Konzentration bei Alzheimerpatienten und Kontrollpersonen gesehen (Murase et al., 1993), in einer weiteren Arbeit weisen die DAT-Patienten jedoch eine erhöhte NGF-Konzentration auf, wobei die codierende mRNA nicht erhöht ist (Fahnestock et al., 1996). Diese unterschiedlichen Befunde könnten ebenfalls durch eine niedrige Fallzahl bedingt sein. Die in unserer Arbeit gefundene verringerte BDNF-Konzentration im parietalen Kortex könnte dort zu einer neuronalen Atrophie sowie verminderter Synapsendichte beitragen, was für Patienten mit DAT in dieser Region als typisch beschrieben wird (Buell und Coleman, 1979; Brun und Englund, 1981; Hubbard und Anderson, 1981; Terry et al., 1981; Whitehouse et al., 1981; Bondareff et al., 1982; Brun, 1983; Terry und Katzmann, 1983; Mann et al., 1984; Brun, 1985; Coleman und Flood, 1987; Najlerahim und Bowen, 1988; Masliah et al., 1989; Jellinger, 1990; Masliah et al., 1991; Masliah und Terry, 1993). Andererseits könnte die Erniedrigung auch ein sekundärer Effekt auf Grund der verringerten Dichte BDNF-ausschüttender Neuronen sein. Wir konnten in Übereinstimmung mit Phillips et al. (1991), Murase et al. (1993, 1994) und Narisawa-Saito et al. (1996) keine signifikante Verringerung der NT 3-Konzentration im Cortex parietalis von Patienten mit DAT feststellen.

Im Cortex parietalis fanden wir für beide Wachstumsfaktoren einen ähnlichen Verlauf während des natürlichen Alterungsprozesses, mit einem Höchstwert im jungen Erwachsenenalter und einer niedrigen Konzentration im Senium. Es zeigte sich im Cortex parietalis weder bei Murase et al. noch in unserer Studie eine lineare Beziehung der Nervenwachstumsfaktoren mit dem Alter.

Im temporalen Cortex zeigt sich eine ähnliche Konzentration des NT 3 in beiden Indexgruppen. Die totale BDNF-Konzentration ist in beiden Indexgruppen leicht erhöht, wohingegen die relative BDNF-Konzentration erniedrigt ist. Womöglich könnten ausgeprägte Interaktionsphänomene der Neurotrophine dafür verantwortlich sein. In einer

anderen Arbeit findet sich im Rahmen einer DAT eine neurohistologisch nachweisbare signifikante Reduktion BDNF-immunpositiver Zellen und der Intensität der immunologischen Anfärbbarkeit der Zellkörper (Murray et al., 1994). Diese divergierenden Befunde könnten durch methodische Unterschiede (ELISA vs. Immunhistochemie) erklärt werden. Da die genannte Gehirnregion bei der Alzheimer-Erkrankung eine Prä-dilektionsstelle pathologischer Veränderungen ist, sind weitere Untersuchungen wie beispielsweise eine Überprüfung der Ergebnisse im Zellkultur- oder Tiermodell notwendig, um diese auf den ersten Blick widersprüchlichen Ergebnisse zu erklären und in das Gesamtbild der neurotrophen Veränderungen bei der DAT einzuordnen.

In den subkortikalen Arealen sahen wir eine signifikante Erniedrigung der totalen NT 3-Konzentration im Putamen und im Gyrus cinguli bei Patienten mit rein klinisch diagnostizierter DAT. Die relative Konzentration im Putamen war in dieser Indexgruppe ebenfalls signifikant erhöht, wohingegen die totale NT 3-Konzentration in der Indexgruppe DAT 2 in der Substantia innominata signifikant erhöht war. In dieser Region konnten wir in der DAT-Indexgruppe 1 ebenfalls eine signifikante Erhöhung der totalen BDNF-Konzentration messen. In beiden Indexgruppen fand sich eine Erhöhung der BDNF-Konzentrationen im Hippocampus. Das unterschiedliche Signifikanzniveau in den beiden Indexgruppen wäre gegebenenfalls durch die höheren Fallzahlen in der Indexgruppe DAT 1 im Vergleich zu der Indexgruppe DAT 2 zu erklären. Es wäre möglich, daß in der rein klinisch diagnostizierten Indexgruppe 1 Patienten mit einer DAT ohne die entsprechenden neuropathologischen Auffälligkeiten eingeschlossen sind. Auf Grund der niedrigen Fallzahlen in beiden Indexgruppen könnten unterschiedliche Konzentrationen auch an ein Artefakt denken lassen. Auch hier sei auf den Pilotcharakter der vorliegenden Arbeit hingewiesen. Die entstandenen Signifikanzen bzw. Hypothesen sollten in Studien mit erhöhter Fallzahl überprüft werden.

Die Konzentrationsabnahme des NT 3 bei Patienten mit DAT könnte zu einer Degeneration neuronaler Strukturen in dieser Region führen. Dies stimmt gut mit dem Ergebnis von Casoli überein, welcher mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Dichte von Neuronen, die den Gyrus cinguli innervieren, beschreibt (Casoli et al., 1996).

Im späten Krankheitsverlauf der DAT tritt häufig eine Apraxie auf, wofür eine neuronale Atrophie im Gyrus cinguli mitverantwortlich sein könnte. Ähnliche Apraxien wurden ebenfalls nach therapeutischen Cingulotomien beobachtet. Darüber hinaus ist der Gyrus cinguli auch erst relativ spät im Krankheitsverlauf der DAT von morpholo-

gischen Veränderungen betroffen (Pardo et al., 1990; Cohen et al., 1999). Zudem zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen einer Veränderung des zerebralen Glucosemetabolismus im posterioren Anteil des Gyrus cinguli und der räumlichen Desorientierung bei Patienten mit DAT (Hirono et al., 1998a-e). Über den Zusammenhang der DAT und Alterationen v.a. der NTF im Gyrus cinguli sind die Daten der Literatur begrenzt. Dennoch wäre es möglich, daß Alterationen des Verhaltens bzw. Symptome wie Apraxie, die im späten Krankheitsverlauf der DAT auftreten, durch Veränderungen der neuronalen Plastizität, z.B. eine Degeneration von Neuronen, im Gyrus cinguli verursacht werden. Dieser neuronale Verlust könnte sich in einer Verminderung des NT 3 widerspiegeln oder gar mit diesem in kausalem Zusammenhang stehen. Darüber hinaus könnte auch die Veränderung des zerebralen Glukosestoffwechsels im Gyrus cinguli durch eine Wechselwirkung mit NTF bedingt sein, da sie Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel und dessen Enzyme haben (Knusel und Gao, 1996). Es sind darum weitere Untersuchungen notwendig, um die Rolle der Veränderungen der NTF im Gyrus cinguli bei der Alzheimer Demenz zu erkennen.

Im Hippocampus sahen wir eine Erniedrigung des NT 3-Gehaltes mit ansteigendem Alter. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Befunden von Murase et al. (1994) und Narisawa-Saito und Nawa (1996). Sie sahen im Hippocampus von Ratten ein Absinken der NT 3-Konzentration bei adulten Tieren während des physiologischen Alterungsprozesses.

Im Hippocampus war die totale und relative NT 3-Konzentration bei Patienten mit DAT niedriger als bei den entsprechenden neuropsychiatrisch unauffälligen Personen, ohne jedoch statistisch signifikantes Niveau zu erreichen. Dies wird von Murase et al. (1993) und Narisawa-Saito et al. (1996) ebenfalls beschrieben.

Wir sahen eine höhere Konzentration des Nervenwachstumsfaktors BDNF bei Patienten mit DAT im Hippocampus. Die totale durchschnittliche Konzentration des BDNF im Hippocampus von Patienten mit DAT (DAT-Indexgruppe 1 und 2) war statistisch signifikant höher als bei neuropsychiatrisch unauffälligen Personen. Die relative BDNF-Konzentration im Hippocampus erwies sich in der DAT-Indexgruppe 1 als signifikant und in der DAT-Indexgruppe 2 tendenziell höher als bei normalen Kontrollen.

Da es im Rahmen der DAT zu einer deutlichen Verringerung von Glutamat, Glutamatrezeptoren und cholinergen Neuronen im Hippocampus kommt, eine Blockade der glutamatergen Neuronen und/oder eine Stimulation des GABA-ergen Systems zu einer Reduktion von BDNF-mRNA im Hippocampus führt (Zafra et al., 1991; Berzaghi

et al., 1993) und die Transmitter Acetylcholin und Glutamat die Transkription von BDNF beeinflussen (Lindefors et al., 1992; Berzaghi et al., 1993; Knipper et al., 1994a, b), wäre eher mit einer Erniedrigung der BDNF-Konzentration zu rechnen gewesen. So fanden auch Phillips und Mitarbeiter im Hippocampus von Patienten mit DAT niedrigere BDNF-mRNA-Werte als bei neuropsychiatrisch unauffälligen Personen (Phillips et al., 1991; Connor et al., 1997). Es wurde weiterhin eine Reduktion sowohl der Anzahl der BDNF-immunpositiven Neuronen als auch der Intensität der Immunfärbung innerhalb der Zellkörper gefunden. Darüber hinaus wurde auch eine weitgehende Beschränkung BDNF-positiver Zellen auf die Schicht CA2 im Hippocampus von Patienten mit einer DAT festgestellt (Phillips et al., 1991; Murray et al., 1994; Connor et al., 1997). Widersprüchlich sind diese Daten im Vergleich zu den Befunden von Dugich-Djordjevic, denen zufolge sich eine Verteilung des BDNF-Proteins in der gesamten zellulären Subpopulation hippocampaler Neuronen findet. Es wurde geschlußfolgert, daß BDNF sowohl im Zytoplasma als auch in den Dendriten der Neuronen im Hippocampus vorkommt (Dugich-Djordjevic et al., 1995). Unsere Daten, die eine Erhöhung der BDNF-Konzentration im Hippocampus von Alzheimer Patienten zeigen, könnten sich dadurch erklären lassen, daß im menschlichen Gehirn eine Reduktion der BDNF-mRNA nicht notwendigerweise mit einer Erniedrigung der Proteinkonzentration einhergehen muß (Nawa et al., 1995). Die Erhöhung der BDNF-Konzentration, die wir in unserer Arbeit gesehen hatten, könnte darüber hinaus als kompensatorisch gesteigerte Neurotrophinproduktion interpretiert werden, wie sie nach zerebralen Ischämien stattfindet (Takeda et al., 1993; Cheng et al., 1994; Kokaia et al., 1994; Tsukahara et al., 1994; Arendt et al., 1995c, d) und auch nach traumatischen Ereignissen beschrieben wird (Ballarin et al., 1991). Durch die Degeneration cholinergischer Neuronen könnten derartige Reparaturmechanismen induziert werden (Kromer, 1987; Kromer und Cornbrooks, 1987), was zu einer erhöhten Konzentration des BDNF führen könnte (Alderson et al., 1990; Knusel et al., 1991; Collazo et al., 1992; Knusel et al., 1994). Da im adulten Hippocampus NTF, v.a. BDNF, zu einer Verstärkung der synaptischen Transmission führen, könnte eine Hochregulierung der BDNF-Konzentration ein neuronaler Versuch zum Ausgleich des cholinergen Defizits im Rahmen der DAT sein (Kang und Schuhman, 1996). Somit könnte eine kompensatorische Erhöhung der BDNF-Konzentration erklärt werden. In diese Befunde reißen sich auch tendenzielle Verminderungen der NT 3-Konzentration bei Patienten mit DAT ein, da ischämische und hypoglykämische Ereignisse im Hippocampus zwar

eine Erhöhung der BDNF-, aber eine Erniedrigung der NT 3-Konzentration hervorrufen (Lindvall et al., 1992; Yang et al., 1996).

Wir konnten zeigen, daß im Putamen die Konzentration des Nervenwachstumsfaktors NT 3, nicht jedoch des BDNF, mit steigendem Alter statistisch signifikant linear abnimmt. In der Gehirnregion werden altersspezifische Veränderungen beobachtet. Diese Alterationen sind funktioneller und morphologisch-struktureller Natur, sie können in verschiedenen Spezies beobachtet werden. Es wird eine negative Korrelation zwischen dem Volumen des Putamen und zunehmendem Alter im MRT erkannt (Dhenain et al., 1997; Matochik et al., 2000). Es kommt im Rahmen des Alterungsprozesses zu einer sinkenden Rezeptorbindungsfähigkeit, welche stark mit gestörten kognitiven Funktionen einhergeht. Sowohl Dopamin-D2-Rezeptoren als auch NMDA- und AMPA-Rezeptoren sind von einer Veränderung der Bindungsfähigkeit betroffen (Wardas et al., 1997; Backman et al., 2000). Im Putamen nimmt die Expression der mRNA des trkA-Rezeptors im Verlauf des Lebens ab (Hasenohrl et al., 1997).

Über die Abnahme des NT 3 während des natürlichen Alterungsprozesses hinaus zeigte sich auch für Patienten mit einer DAT, im Vergleich zu neuropsychiatrisch unauffälligen Kontrollpersonen, eine statistisch signifikante Erniedrigung der NT 3-Konzentration. Die degenerativen Veränderungen im Rahmen physiologischer Alterungsprozesse, aber auch bei Patienten mit DAT, könnten auf einen Mangel an NTF zurückzuführen sein, da ein NT 3-Mangel, wie wir ihn gemessen haben, zu einer Atrophie neuronaler cholinergischer Zellen in dieser Region beitragen könnte (Sofroniew et al., 1993; Parsey und Krishnan, 1998). In der Region des Putamen werden vor allem Projektionen aus dem motorischen Cortex empfangen. In der Literatur wird von einem erniedrigten Gehalt an NT 3 im motorischen Cortex bei Patienten mit DAT berichtet (Narisawa-Saito et al., 1996). Die BDNF-Konzentration war bei Patienten mit DAT weder im motorischen Kortex noch im Putamen signifikant verändert. In diesen Regionen findet sich auch keine signifikante Korrelation der Konzentration mit dem Alter, dies wird von Narisawa-Saito et al. (1996) bestätigt.

In der Substantia innominata fanden wir eine statistisch signifikante, höhere totale NT 3-Konzentration in der DAT-Indexgruppe 2 verglichen mit der entsprechenden Kontrollgruppe. Physiologischerweise weist diese Hirnregion eine besonders hohe Dichte an NT 3-Rezeptoren auf (Boissiere et al., 1994). Im Rahmen der DAT wird eine Verminderung von Neurotrophinrezeptoren auf cholinergen Neuronen beschrieben, was als kausaler Faktor für morphologische Veränderungen dieser Nervenzellen diskutiert

wird (Mufson et al., 1989a-c; Boissiere et al., 1997a, b; Mufson und Benzing, 1994). Diese Verminderung könnte im Sinne einer *down-regulation* Folge erhöhter Neurotrophinkonzentrationen sein, wie wir sie in unserer Untersuchung für NT 3 und teilweise BDNF nachweisen konnten. Die gemessene Erhöhung der NT 3-Konzentration könnte auch durch eine reduzierte *NTF-Response* bei reduzierter Rezeptordichte, wie dies für DAT beschrieben wird, induziert sein (Reylett und Williams, 1994).

Für den Wachstumsfaktor NGF wird eine verminderte Konzentration in der Region des Nucleus basalis Meynert (NbM) bei Patienten mit DAT beschrieben (Scott et al., 1995). Im Rahmen der DAT kommt es in der Region der Substantia innominata zu einer signifikanten Atrophie v.a. cholinergischer Neuronen, die mit kognitiven Einbußen bei Patienten korreliert (Sasaki et al., 1995). Es wird eine verminderte ChAT-Aktivität im NbM in den Gehirnen von Patienten mit DAT berichtet (Strada et al., 1992). Eine Konzentrationserhöhung der NTF könnte eine kompensatorische Reaktion auf das cholinerge Defizit im Rahmen der DAT sein. Die Vulnerabilität der cholinergen Nervenzellen wird entscheidend von NTF beeinflusst (Boissiere et al., 1997a, b). Das Degenerieren cholinergischer Neuronen wird durch die therapeutische Gabe von NTF vermindert (Martinez-Serrano et al., 1995; Martinez-Serrano und Björklund, 1998).

Weitere spezifische Veränderungen der DAT, wie neurofibrilläre Bündel, sind in Neuronen lokalisiert, die in Hirnareale mit hoher Dichte an senilen Plaques projizieren, wie in das basale Vorderhirn, in welchem die Substantia innominata mit dem NbM lokalisiert ist. Ein weiterer charakteristischer Befund der DAT ist ein hochgradiger Zellverlust in dieser Region (Muir, 1997), von der 90% der cholinergen Projektionen des Neocortex ausgehen. In dieser Struktur wird eine Korrelation zwischen neurofibrillären Tangels und kognitiven Einbußen gefunden. In geringerem Ausmaß zeigt sich eine derartige Beziehung auch zwischen mnestischen Störungen und der Synapsendichte (Samuel et al., 1994a, b; Iraizoz et al., 1999).

Auch während des normalen Alterungsprozesses kommt es zu ähnlichen Veränderungen. In den Gehirnen gealterter Ratten zeigt sich eine signifikante Erniedrigung der cholinergen und der totalen Neuronenzahl um 30%. Die Anzahl der GABA-ergen Neuronen bleibt hingegen unverändert (Smith und Booze, 1995). Der altersassoziierte Neuronenverlust im Primatengehirn ist durch Genterapie mit Wachstumsfaktoren reversibel (Smith et al., 1999). In einer anderen Studie wird berichtet, daß nur die großen cholinergen Neuronen, im Gegensatz zu mittelgroßen und kleinen, auch im Alter

funktionstüchtig und vollzählig bleiben (Baloyannis et al., 1994). Defizite in kognitiven und mnestischen Prozessen im Rahmen der natürlichen Alterung werden einer Degeneration cholinerg magnozellularer Neuronen zugeschrieben (Muir, 1997). NTF spielen eine wichtige Rolle bei der Regeneration cholinerg Neuronen bei alternden Individuen (Casamenti et al., 1994). Folglich könnte man einen kausalen Zusammenhang zwischen der Degeneration von Neuronen und einer Veränderung der NTF herstellen und daraus therapeutischen Nutzen ziehen (Williams, 1985). Die Befunde der Literatur werden durch unsere Befunde um Konzentrationsprofile der NTF ergänzt, welche in Wechselwirkung mit altersassoziierten Veränderungen cholinerg Neuronen stehen. Besonders das Gehirngebiet der Substantia innominata weist eine hohe Dichte an Rezeptoren für die Nervenwachstumsfaktoren NGF und NT 3 auf (Boissiere et al., 1994). Eine Betrachtung des Konzentrationsprofils für den Wachstumsfaktor NT 3 wurde in dieser Region deshalb detaillierter durchgeführt (Siehe Abbildungen 12-21 im Anhang) als die des Wachstumsfaktors BDNF. Im Gehirngebiet der Substantia innominata wurde die Konzentration des Wachstumsfaktors NT 3 in den Gehirnen von jungen Erwachsenen und Menschen im frühen bis späten Senium gemessen. Vergleicht man die drei Gruppen miteinander, so fällt auf, daß der niedrigste Gehalt in der Substantia innominata im frühen bis mittleren Senium gemessen wurde. Im Personenkollektiv der Individuen, die im späten Senium starben, ist eine höhere Konzentration des Wachstumsfaktors zu erkennen verglichen mit der Menge, die in den Gehirnen von Personen des mittleren und frühen Senium detektiert wurden. Die Konzentrationsdifferenzen sind jedoch statistisch nicht signifikant, es kommt nicht zu einer linearen Abnahme des Wachstumsfaktors NT 3 mit zunehmendem Alter. Für den Nervenwachstumsfaktor BDNF wird die Konzentration des frühen und mittleren mit dem späten Senium verglichen und eine Erhöhung des Nervenwachstumsfaktors im späten Senium festgestellt. Diese Befunde ergänzen unsere Resultate für die DAT und sind im Anhang aufgeführt (Siehe: Abbildungen 12-21 im Anhang).

Es werden neben den Veränderungen im cholinergen System andere Neurotransmittersystemstörungen, wie solche des Glutamat und GABA in der Ätiopathogenese der DAT diskutiert. Gehirnregionen, die glutamaterge Afferenzen enthalten, reagieren auf Noxen, wie Ischämien, besonders empfindlich, da Glutamat im Überschuß freigesetzt neurotoxisch wirkt (Procter et al., 1986; Schmidt, 1990). Die Freisetzung von Glutamat durch degenerierte glutamaterge Neuronen oder eine erhöhte Glutamat-Sensitivität beim eintretenden Neuronenverlust der Alzheimer-Demenz werden für weitere Degenera-

tionen von Nervenzellen als verantwortliche Faktoren diskutiert (Baloyannis et al., 1994; Smith et al., 1995, Smith und Booze, 1995). Darüber hinaus könnte eine Freisetzung von Glutamat über einen positiven Feedback-Mechanismus die BDNF-Erhöhung sekundär induzieren (Lindholm et al., 1994). Diese Neurotransmitter sind sehr stark im Gehirnnareal des Striatums, aber auch in der Substantia innominata vorhanden. In diesem Bereich sind Neuronen stark von strukturellen Veränderungen im Rahmen einer DAT betroffen. Die neurotrophen Faktoren BDNF, NT 3 und NT 4/5 zeigen *in vitro* einen starken Effekt auf striatale GABA-positive Zellen. BDNF veranlaßt eine Verdopplung der Anzahl der Neuritenverzweigungen und eine verstärkte Arborisierung sowie eine Vergrößerung des Perykaryon. Des weiteren wird durch Neurotrophine eine Erhöhung der GABA-Aufnahme erreicht (Ventimiglia et al., 1995). Andererseits ist eine Veränderung der GABA-ergen Neuronen im Rahmen einer Demenz umstritten (Baloyannis et al., 1994). Eine Erhöhung der GABA-Ausschüttung könnte eine kompensatorische Vermehrung der Wachstumsfaktoren BDNF und NT 3 hervorrufen, um die GABA-Aufnahme zu fördern, was durch unsere Befunde gestützt würde. NTF können die Schädigung cholinergischer Neuronen durch oxidativen Stress fördern (Park, 1998). Auf diese Weise könnte die Erhöhung des BDNF und NT 3 in der Region der Substantia innominata entweder über einen *circulus vitiosus* erneut zu einer Verstärkung der Zelldegeneration führen, oder aber auch kausal an dieser mitbeteiligt sein. Derartige Überlegungen sind vom derzeitigen Wissensstand aus jedoch spekulativ und machen weitere detaillierte Untersuchungen notwendig, um einen tieferen Einblick in die komplexen Wechselwirkungen der NTF zu erhalten und mögliche therapeutische Konsequenzen bei der Behandlung altersassoziierter und dementiere Veränderung abzuleiten.

Neben einer Beteiligung der NTF an der Entstehung einer DAT wurden diese für eine kausale Therapie des Morbus Alzheimer in Erwägung gezogen (Hefti et al., 1989; Perry et al., 1990; Lindsay, 1994). Sowohl die modulierende Wirkung auf zelluläre Kompensations- und Reparaturmechanismen als auch die trophischen Effekte der NTF auf cholinerge und adrenerge Neuronen könnten durch den Einsatz der NTF bei der DAT therapeutisch genutzt werden (Arenas und Persson, 1994; Boissiere et al., 1994; Hefti, 1994a, b; Hellweg und Jockers-Scherubl, 1994).

Mit dem ersten entdeckten Nervenwachstumsfaktor NGF wurden 1992 erste klinische Therapiestudien bei der Demenz vom Alzheimer Typ (Olson et al., 1992) durchgeführt. Im ersten Versuch, NGF therapeutisch zu verwenden, wurde einer Patientin über drei

Monate NGF in den lateralen Ventrikel transfundiert. Nach dieser Zeit wurde eine um 25% erhöhte Nikotinbindung festgestellt, was den Schluß nahelegte, eine erhöhte Zahl cholinergere Nervenenden induziert zu haben. Des Weiteren war eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses (rCBF, SPECT) sowie eine Verminderung langsamer EEG-Wellen und eine kognitive Verbesserung des Wortgedächtnisses zu erkennen (Olson et al., 1992). Alternativ zu der intrathekalen Gabe wäre die Stimulation von endogener NTF-Produktion und -Freisetzung, eine Verbesserung der NTF-Responsivität, die Entwicklung spezifischer NTF-Rezeptor-Liganden oder eine gezielte Beeinflussung der Transduktionskaskade der NTF denkbar (Persson und Ibanez, 1993; Koliatsos et al., 1993; Gurwitz et al., 1995). Trotz der erheblichen Forschungsbemühungen steht der Einsatz der NTF erst am Anfang, so daß weitere Untersuchungen notwendig sind, um die vielversprechenden NTF bei der Therapie des Morbus Alzheimer wirkungsvoll einsetzen zu können.

4.2.2 BDNF und NT 3 bei Patienten mit schizophrenen Psychosen (SCH-Indexgruppe)

Unsere Ergebnisse zeigen, daß es im Rahmen schizophrener Psychosen zu auffälligen Alterationen im System der neurotrophen Faktoren kommt. Die Veränderungen folgen unterschiedlichen anatomischen Verteilungsmustern. Dies deckt sich mit den Berichten der Literatur, aus denen hervorgeht, daß Verteilung und Funktion von BDNF und NT 3 im Gehirn vermutlich aufgrund funktioneller Erfordernisse unterschiedlich sind (Phillips et al., 1990; Lindvall et al., 1992; Lohof et al., 1993). So wird NT 3 vor allem während der Ausreifung des Nervensystems in hoher Quantität exprimiert. Seine Hauptaufgabe liegt in der Steuerung von Proliferation, Migration und Differenzierung der neuronalen Vorläuferzellen. In ausgereiften Gehirnarealen finden sich dann eher niedrigere Konzentrationen des NT 3 (Maisonpierre et al., 1990a).

Wir sahen ein interessantes entgegengesetztes Konzentrationsmuster des BDNF und des NT 3 im zerebralen Cortex in den Gehirnen schizophrener Patienten im Vergleich zu unauffälligen Kontrollen. Im Cortex fanden wir eine erhöhte BDNF-Konzentration, während die Konzentration des NT 3 im Cortex erniedrigt war. Im Gyrus cinguli und im Thalamus waren beide Neurotrophine in der Indexgruppe (SCH) erhöht.

Die signifikanten Konzentrationsveränderungen der NTF zeigten sich besonders in Gehirnregionen, die charakteristischerweise im Rahmen von schizophrenen Psychosen alteriert sind (kortikale Areale und Teile des limbischen Systems: Dom et al., 1981; Bogerts et al., 1985, 1986; Barta, 1990; Jernigan et al., 1991; Degreef et al., 1992; Klausner et al., 1992; Scheltens, 1992; Shenton et al., 1992; Shapiro, 1993; Berman et al., 1995; Popken et al., 2000).

Die totale BDNF-Konzentration im Cortex frontalis war in der Gruppe der Patienten (Schizophrenie) tendenziell, die relative Konzentration statistisch signifikant höher als bei altersentsprechenden neuropsychiatrisch unauffälligen Personen. Im Rahmen der Schizophrenie kommt es zu zahlreichen neurochemischen Veränderungen in dieser Gehirnregion. Bei schizophrenen Patienten wurde eine frontale Minderaktivität mittels PET (Positronenemissionstomogramm) nachgewiesen (Hypofrontalität: Weinberger et al., 1986; Weinberger, 1995; Berman et al., 1992; Wolkin et al., 1994). Diese Hypothese wird jedoch nicht einhellig vertreten (Szymanski et al., 1991; Berman et al., 1995; Gur, 1995), so gibt es auch Berichte von verstärkter Durchblutung in dieser Region (Ebmeier et al., 1993; Catafau et al., 1994; Sabri et al., 1997). Häufig allerdings werden morphologische Veränderungen im Cortex frontalis von Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis gesehen. Es werden Volumenminderungen im Sinne einer neuromorphologischen Hypoplasie bzw. Atrophie beschrieben. Es kommt zu Reifungs- und Migrationsstörungen, die sich als zytoarchitektonische Alterationen manifestieren (Scheibel und Kovelman, 1981; Akbarian et al., 1993). An dieser Reifungsstörung könnten NTF maßgeblich beteiligt sein. Dieser Mangel könnte zunächst durch eine BDNF-Konzentrationserhöhung kompensiert sein, durch weitere Noxen könnten sich diese Störungen in der NTF-Homöostase auf die Morphologie dieser Gehirnregion auswirken. Da der frontale Cortex eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Kognition, Persönlichkeit und Antrieb spielt, könnten Veränderungen im frontalen Cortex zu Veränderungen der Persönlichkeitsstruktur und des Affektes führen, wie sie im Rahmen von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis gesehen werden. Es wird ein hoher Gehalt der BDNF-mRNA und eine vergleichsweise niedrige NT 3-Konzentration in der Region des cholinergen basalen Vorderhirns beschrieben (Phillips et al., 1990). Zerebrale Neuronen reagieren *in vitro* auf eine Erhöhung der Proteinkonzentration des BDNF mit einer Erniedrigung der NT 3-Konzentration (Condorelli et al., 1998).

Die gemessenen Konzentrationsunterschiede der Nervenwachstumsfaktoren könnten allerdings auch neuroleptikainduziert sein, was ein tierexperimentelles Modell vermuten läßt, in dem gezeigt wird, daß die Expression des *trkC*-Rezeptors durch Fluphenazin im Cerebellum verändert wird. Es wird in dieser Studie jedoch auch deutlich, daß eine Reduktion der *trkC*-mRNA im frontalen Cortex medikamentenunabhängig ist (Schramm et al., 1998). Weitere psychopharmakologische Untersuchungen sind erforderlich, um eine sichere Einordnung unserer Befunde zu ermöglichen.

Im Bereich des Cortex parietalis kam es bei SCH-Indexpatienten zu einer signifikanten Erhöhung des Nervenwachstumsfaktors BDNF und einer signifikanten Erniedrigung der (totalen) NT 3-Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe. Als Teil des motorischen Supplementärfeldes übernimmt der Cortex parietalis (Brodmann-Area 5 und 7) die Funktion der räumlichen Koordination und wirkt bei der Vorbereitung und der Kontrolle von Bewegungen mit (Zilles und Rehkämpfer, 1994). Eine Unterform der Schizophrenie, die Katatonie, geht mit motorischen Hauptsymptomen einher. Bei den schizophrenen Erkrankungen kann es unter anderem zu motorischen Störungen kommen, die im weiteren Sinne auch mit einer Veränderung des Lagegefühls und einer Störung der räumlichen Koordination einher gehen können. Die starke Erhöhung des Nervenwachstumsfaktors BDNF könnte über einen positiven Feedback-Mechanismus über das Glutamat ausgelöst sein, aber auch für eine vermehrte Aktivität in dieser Gehirnregion sprechen, da BDNF abhängig von der neuronalen Aktivität sezerniert wird (Lindholm et al., 1994). In der Literatur gibt es wenig Hinweise auf Veränderungen im Cortex parietalis bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung. Interessant wären differenzierte Untersuchungen, in denen NTF-Konzentrationen korreliert werden mit Unterformen der Schizophrenie bzw. dem psychopathologischen Syndrom. In unseren Versuchen konnte aus methodologischen Gründen eine solche Differenzierung leider nicht durchgeführt werden (siehe hierzu auch 4.3.)

Wir fanden eine BDNF-Konzentrationserhöhung im temporalen Kortex in der SCH-Indexgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe, wohingegen die Erniedrigung des NT 3 kein statistisches Signifikanzniveau erreichte. Diese Ergebnisse decken sich mit Befunden, die eine Veränderung des temporalen Cortex bei Patienten mit Schizophrenie beschreiben. Diese Alterationen sind Atrophien, wie Volumenminderungen, die mit negativen Symptomen korrelieren (Gur, 1998; Sigmundsson, 2001), eine Verminderung der grauen Substanz (Mathalon et al., 2001) und eine verringerte zerebrale Perfusion (Min, 1999). Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad

akustischer Halluzinationen und einer kernspintomografisch (MRT) nachweisbaren Volumenreduktion des linken Gyrus temporalis superior (Barta, 1990; Shenton et al., 1992) sowie ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß produktiver Symptome und einer Erweiterung des linken Temporalhorns des Ventrikelsystems bei Krankheitsbeginn (Degreef et al., 1992). Diese Untersuchungen wurden an unmedizierten Patienten durchgeführt, was darauf hindeutet, daß die gefundenen Veränderungen direkt krankheitsbedingt und nicht medikamenteninduziert sind. Derartige Alterationen in der Gehirnstruktur und zytoarchitektonische Veränderungen im Cortex temporalis könnten durch eine Fehlentwicklung, z.B. bedingt durch mangelnde Neurotrophine wie das NT 3 verursacht sein, da dieses Protein eine tragende Rolle bei der Entwicklung dieser Strukturen spielt (Maisonpierre et al., 1990a). Eine Veränderung in der neuronalen Struktur rezeptiver Gehirnregionen, wie des temporalen Cortex, könnte eine ursächliche Bedeutung bei der Entstehung akustischer Halluzinationen haben, wie sie bei schizophrenen Psychosen beschrieben werden (WHO, 1992). Eine Schädigung des akustischen Assoziationscortex (Cortex temporalis) kann zu einer Veränderung der gnostischen Bewertung von Gehörtem sowie zu einer sensorischen Aphasie führen, bei der ein Verständnis von Gehörtem und der sinnvolle Wortgebrauch beim Sprechen nicht mehr möglich sind (Zilles und Rehkämpfer, 1994). Störungen dieser kognitiven Funktionen bzw. ähnliche Symptombilder werden ebenfalls manchmal bei bestimmten Unterformen der Schizophrenie beobachtet (Leonhard, 1968). Veränderungen des temporalen Cortex könnten sich sowohl auf molekularer Ebene als auch in einer Umstellung neurochemischer Stoffwechsel- oder Transmittervorgänge manifestieren. Eine Erhöhung trophischer Substanzen wie BDNF könnte hierbei eine Rolle spielen. So könnte auch eine erhöhte Aktivität dieser Neuronen, z.B. im Rahmen einer floriden Psychose, die vermehrte Ausschüttung von BDNF induzieren, wie wir sie in unserer Studie gemessen haben. Eine BDNF-Konzentrationserhöhung, die aus derartigen Vorgängen resultiert, ist aber bei unseren Ergebnissen weitgehend auszuschließen, da die Patienten nach einem längeren Krankheitsverlauf zu Tode kamen und der Tod vermutlich nicht während einer akuten psychotischen Phase aufgetreten war. Die signifikante BDNF-Erhöhung in der Indexgruppe (SCH) könnte jedoch auch durch eine Interaktion mit dem NT 3 bedingt sein oder als Kompensationsmechanismus wegen des strukturellen Abbaus aufgetreten sein (Maisonpierre et al., 1990b).

Im Bereich des occipitalen Cortex erkannten wir eine erhöhte BDNF-Konzentration in Gehirnen von Patienten (SCH-Indexgruppe) verglichen mit neuropsychiatrisch unauf-

fälligen Kontrollen. Der Unterschied der totalen BDNF-Konzentrationen erreicht statistisches Signifikanzniveau. Die Durchschnittskonzentration des Nervenwachstumsfaktors NT 3 lag in der Kontroll- und Erkrankungsgruppe in ähnlicher Größenordnung. Takahashi beschreibt keine signifikanten Veränderungen der BDNF- und NT 3-Konzentration im Cortex occipitalis von Patienten, die an einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis litten (Takahashi et al., 2000). Es ist nur eine geringe Erniedrigung des Wachstumsfaktors NT 3 in der Patientengruppe, verglichen mit dem Kollektiv unauffälliger Personen, zu erkennen. Die detaillierte Bewertung dieser Ergebnisse im Zusammenhang mit schizophrenen Symptomen ist sehr schwierig. Es finden sich auch in der Literatur wenig Hinweise auf eine Veränderung des occipitalen Cortex bei schizophrenen Patienten. Aus diesem Grund wären weitere Untersuchungen hilfreich, um zu erkennen, wie diese Gehirnregion eine mögliche Rolle bei der Entstehung schizophrener Symptome spielen könnte und wie diese therapeutisch durch Veränderungen der NTF beeinflussbar wären. Neurotrophine dienen als selektive retrograde Botenstoffe, die aktivitätsgebundene, langzeitfunktionelle Veränderungen im visuellen Cortex regeln (Knowles und Kosik, 1997). Eine besondere Rolle spielen NTF in der Entwicklung der Zytoarchitektur des visuellen Cortex, wie dies unter anderem in organotypischen Zellkulturen nachgewiesen wurde (Obst und Whale, 1997; McAllister et al., 1995). Der occipitale Cortex hat vielfältige Funktionen, wie beispielsweise die Erzeugung von Richtungs-, Orientierungs- und Farbselektivität, Analyse der Form visueller Stimuli und von Informationen, die für die Wahrnehmung von Farbempfindung wichtig sind, sowie die Analyse der Bewegungsrichtung visueller Stimuli. Die neuronale Population, die für die Farbempfindlichkeit zuständig ist, weist eine sehr hohe Zytochromoxidase- und hohe Acetylcholinesterase-, Succinodehydrogenase- und Lactatdehydrogenaseaktivität auf. Darüber hinaus wird eine hohe Dichte an myelinisierten Nervenfasern, Axonen und Axonterminalen, die den Transmitter GABA enthalten, beschrieben (Zilles und Rehkämpfer, 1994). Optische Halluzinationen, die ebenfalls ein (wenn auch eher zweitrangiges) Symptom schizophrener Erkrankung sein können, sind möglicherweise durch Störungen und fehlerhafte Interaktion der Neurotransmitter in diesem System bedingt. Eine Aktivierung der Neuronen im Cortex occipitalis könnte während optischer Halluzinationen eine Rolle spielen. Diese wiederum könnten kausal mit einem Ungleichgewicht neurotropher Substanzen in Verbindung stehen, da insbesondere im Cortex occipitalis eine aktivitätsabhängige Exprimierung der mRNA des BDNF erfolgt (Bozzi et al., 1995).

Andererseits könnte die BDNF-Konzentrationserhöhung durch die Aktivierung der Neuronen und durch eine Wechselwirkung mit der Ausschüttung von Neurotransmittern, wie dem Glutamat, induziert sein.

Unsere Messungen zeigen eine signifikant höhere durchschnittliche totale und relative NT 3-Konzentration im Thalamus von schizophrenen Patienten, verglichen mit normalen Kontrollen. Die relativen und totalen BDNF-Konzentrationen im Thalamus sind bei Patienten mit schizophrenen Psychosen vergleichsweise leicht erhöht. Eine solche Veränderung der Neurotrophine in dieser Region steht im Einklang mit der Literatur, die Veränderungen im Thalamus, v.a. bei verschiedenen Unterformen schizophrener Erkrankungen, beschreibt. In verschiedenen post-mortem-Arbeiten wurden strukturelle Alterationen im Thalamus schizophrener Patienten gefunden, wie eine reduzierte Dichte thalamischer Mikro-Neuronen im Pulvinar katatoner Patienten (Dom et al., 1981), eine Zellreduktion im mediodorsalen Thalamuskern (Pakkenberg, 1990), bei jedoch unveränderten Volumina aller großen thalamischen Kerngebiete (Lesch und Bogerts, 1984). Eine Erhöhung von BDNF-codierender mRNA wird in einzelnen Zellen der Mittellinienkerne des Thalamus unter Einfluß von MK-801 festgestellt, einer hoch psychotomimetischen Substanz, die im Tierversuch benutzt wird, um „Modellpsychosen“ zu studieren. Bekannte Hypoaktivität im dorsolateralen, präfrontalen Cortex in den Gehirnen schizophrener Patienten könnte durch defekte kortiko-kortikale oder thalamo-kortikale Verbindungen mit begründet sein. Jüngste Studien mittels bildgebender Verfahren zeigten, daß eine Reduktion des Volumens des gesamten Thalamus und eine verminderte Aktivität der medialen Thalamuskern auf einen verminderten funktionalen *input* hinweisen könnten. Es ist eine signifikante Reduktion der gesamten Neuronenzahl im mediodorsalen Nucleus zu erkennen, besonders deutlich wird dieser Effekt in den subnuclei parvocellularis und densocellularis. Dies könnte einen Effekt auf funktionale Defizite, die bei schizophrenen Patienten beobachtet werden, haben (Popken et al., 2000). Die Erhöhung beider Neurotrophine könnte für eine kompensatorische Ausschüttung auf Grund des substantiellen Defizits (Reparaturmechanismus) sprechen. Andererseits sind die komplexen Interaktionen, die NTF in dieser Region ausüben, z.B. mit Parametern des oxidativen Stresses (Park et al., 1998), noch nicht vollständig verstanden, so daß weitere Untersuchungen notwendig sind, um die genaue Rolle der NTF bei der Entstehung schizophrener Erkrankungen im Thalamus besser zu verstehen.

Wir fanden keinen signifikanten, jedoch einen tendenziell erhöhten relativen und totalen NT 3-Gehalt im Gyrus cinguli von Patienten mit Schizophrenie, verglichen mit Kontrollen. Im Gyrus cinguli aus Gehirnen von Patienten, bei denen zu Lebzeiten eine Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis diagnostiziert wurde, war eine annähernd doppelt so hohe relative und totale Durchschnittskonzentration an BDNF zu erkennen wie bei Kontrollpersonen. Diese Unterschiede erreichen kein statistisch signifikantes Niveau.

Dennoch ist der Gyrus cinguli eine Gehirnstruktur, die bei Patienten mit schizophrenen Psychosen verändert ist. Es werden bei diesen Patienten strukturelle und funktionelle Abnormalitäten des anterioren Gyrus cinguli, wie vermindertes Volumen und erniedrigte Metabolisationsraten, beschrieben. (Carter et al., 1997; Haznedar et al., 1997; Benes, 1998). Ein reduziertes Volumen des anterioren Anteils des Gyrus cinguli zeigt, in der ersten Episode bei schizophrenen Männern, eine signifikante Korrelation mit Störungen in exekutiven Funktionen, die in neuropsychologischen Testbatterien nachgewiesen werden können (Szenczko et al., 2000). Bei schizophrenen Patienten wird eine gestörte zytoarchitektonische Anordnung, d.h. eine Störung des normalen histologischen Bauplanes von Nervenzellgruppen und Nervenfasern, als Indikator für eine vorgeburtliche, zerebrale Entwicklungsstörung gesehen (Jakob und Beckmann, 1986). Eine derartige Entwicklungsstörung könnte auf einer Veränderung der NTF-Homöostase beruhen, die evtl. im adulten Gehirn nicht mehr als entsprechende, signifikante Konzentrationsveränderung meßbar sein könnte, da sie durch Neurotrophinveränderungen ausgeglichen worden sein könnte. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen finden Takahashi et al. (2000) im Gyrus cinguli ebenfalls eine tendenzielle BDNF-Erhöhung, die kein statistisch signifikantes Niveau erreicht. Keine Befunde können Takahashi et al. (2000) für die NT 3-Konzentration vorlegen, da durch die angewandte Methode (EIA) keine Konzentrationsbestimmung des NT 3 in diesen Bereichen wegen zu niedriger Konzentration möglich war. Dennoch könnte eine Erhöhung des BDNF und des NT 3 im Gyrus cinguli von Patienten mit schizophrener Psychose eine Rolle bei der Entstehung von krankheitsbedingten Veränderungen in dieser Region spielen.

Die Pathogenese der Schizophrenie involviert eine Abnormalität der Anatomie und Funktion des Hippocampus (Bogerts, 1984; Bogerts et al., 1986, 1990; Csernansky et al., 1991; Bogerts, 1997; Heckers et al., 1998).

Der Hippocampus wies in unserer Messung die höchste durchschnittliche BDNF-Konzentration im menschlichen Gehirn auf. Dies stimmt mit verschiedenen Ergebnissen

der Literatur überein, die von einer maximalen Konzentration an mRNA, die für BDNF codiert, im Hippocampus berichtet (Conner et al., 1997). Die BDNF-Konzentration war in unserer Arbeit bei Patienten, die unter schizophrenen Psychosen gelitten hatten, um fast das Doppelte erniedrigt im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe. Die Konzentration, die in diesem Areal bei Gehirnen schizophrener Patienten gemessen wurde, ist im Vergleich zu den kortikalen Durchschnittskonzentrationen an BDNF nicht erhöht. In der Literatur wird eine sehr hohe Konzentration beider Nervenwachstumsfaktoren (NT 3, BDNF) im Hippocampus von Säugetieren beschrieben (Ernfors et al., 1990; Maisonpierre et al., 1990a; Phillips et al., 1990; Ceccatelli et al., 1991). Dies stimmt mit unseren Befunden für BDNF, nicht aber für NT 3 überein. Bei unseren Messungen fand sich die niedrigste NT 3-Konzentration verglichen mit den anderen Gehirnarealen im Bereich des Hippocampus. Dies zeigte sich sowohl in den Gehirnen schizophrener Patienten als auch in den Gehirnen neuropsychiatrisch unauffälliger Kontrollpersonen und könnte sich durch die partiell entgegengesetzte Verteilung von BDNF und NT 3 im Gehirngewebe erklären lassen (Phillips et al., 1990; Lindvall et al., 1992; Lohof et al., 1993; Durany et al., 2000).

Wir fanden, unserer Hypothese entsprechend, signifikante Veränderungen der Neurotrophine BDNF und NT 3 im Hippocampus. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen bildgebender und neuropathologischer Untersuchungen, die multiple Veränderungen im Hippocampus von Patienten mit schizophrener Psychose aufzeigen. Post-mortem-Studien zeigten eine verringerte Dichte hippocampaler Pyramidenzellen, eine abnormale neuronale Anordnung sowie eine stark verringerte Neuronengröße in den Gehirnen schizophrener Patienten (Benes et al., 1991; Conrad et al., 1991; Arnold et al., 1995; Zaidel et al., 1997a, b).

Weitere Arbeiten haben mittels qualitativer MRT signifikante Reduktionen des Hippocampusvolumens bei schizophrenen Patienten gefunden (Shenton et al., 1992; Rossi et al., 1994; Nelson et al., 1998; Harrison, 1999). Andere Studien zeigen eine signifikante linksseitige Volumenveränderung (Breier et al., 1992; Bogerts, 1997), Negativbefunde sind selten (Swayze et al., 1992; Zipursky et al., 1994).

Die Varianz der Befunde wird durch eine hohe interindividuelle Variabilität des hippocampalen Volumens, durch einen geringen Volumenverlust bei schizophrenen Psychosen sowie durch technische Schwierigkeiten auf Grund der geringen Größe des Hippocampus erklärt (Jack et al., 1989; Bartzokis et al., 1993). Eine Zwillingsstudie zeigt, daß der erkrankte monozygote Zwilling eine schmalere Struktur des Pes anterioris

des Hippocampus als der Gesunde aufweist (Weinberger et al., 1992). Unsere Befunde stehen in vollem Übereinklang damit, daß es im Hippocampus zu morphologischen und zytoarchitektonischen Veränderungen kommt, die durch embryonale Fehlentwicklung verursacht werden könnten (Jakob und Beckmann, 1986; Arnold et al., 1991; Conrad et al., 1991; Heckers et al., 1991). Auf Grund der Rolle, die NTF sowohl als Modulatoren der neuronalen Plastizität durch Beeinflussung des Axonwachstums, der Kollateralisation, der Arborisation und der Apoptoseinhibition als auch bei der Differenzierung der Nervenzellen während der embryonalen Entwicklung spielen, könnten die Neurotrophine in einem kausalen Zusammenhang mit diesen Entwicklungsstörungen stehen (Maisonpierre et al., 1990a; Wagner und Kostyk, 1990; Jones et al., 1994; Segal et al., 1995; Prakash et al., 1996).

Ein Mangel der Neurotrophine könnte folglich neuronale Veränderungen hervorrufen, die zu einer Vulnerabilität führen, die sich letztlich, wahrscheinlich zusammen mit anderen Risikofaktoren, im Ausbruch einer schizophrenen Psychose zeigen könnte. Dementsprechend fanden wir im Hippocampus von schizophrenen Patienten beide Neurotrophin-Konzentrationen erniedrigt. Die BDNF-Konzentration ist statistisch signifikant niedriger als bei entsprechenden neuropsychiatrisch unauffälligen Personen. Die Erniedrigung der NT 3-Konzentration in der SCH-Indexgruppe erreicht kein statistisch signifikantes Niveau.

Unsere Befunde sowie morphologisch-zytoarchitektonische Vorbefunde, die auf eine Erniedrigung der NTF hindeuten, stimmen in Kontrast zu den Ergebnissen von Takahashi et al. (2000), die von einer statistisch signifikanten Erhöhung von BDNF im Hippocampus schizophrener Patienten und einer Erniedrigung der trkB-Rezeptoren berichten. In genannter Studie wies das NGF ebenfalls eine signifikant erhöhte Konzentration in der Schizophreniegruppe auf (Takahashi et al., 2000). Keine Ergebnisse konnte Takahashi für NT 3 auf Grund methodischer Schwierigkeiten in dieser Region finden. Wir stellten eine Erniedrigung des NT 3 fest. Im Vergleich mit unseren Ergebnissen bleibt allerdings die Differenz in der Methode zu bedenken (EIA vs. ELISA).

Es zeigt sich in der Zusammenschau eine signifikante Veränderung der NTF in den Gehirnen von Patienten, die an einer schizophrenen Psychose litten. Insbesondere die Gehirnregionen, die im Rahmen von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis verändert sind, zeigen Alterationen im NTF-System. Somit unterstützen

unsere Ergebnisse die Hypothese, daß Neurotrophine in kausalem Zusammenhang mit schizophrenen Psychosen stehen (Thome et al., 1998).

Die Frage, in wieweit eine Veränderung der NTF eine Rolle bei der Entstehung einer zerebralen Vulnerabilität spielt, welche für die Entstehung einer schizophrenen Psychose mitverantwortlich sein könnte (ob im Rahmen einer Migrationsstörung *in utero* oder im adulten ZNS) kann durch unsere Ergebnisse nicht beantwortet werden. Dennoch weisen die vorliegenden Ergebnisse auf einen Zusammenhang zwischen einer Störung des NTF-Gleichgewichtes und schizophrenen Psychosen hin. Der genaue Pathomechanismus des NTF-Systems bei der Entstehung oder dem Ausbruch einer schizophrenen Psychose muß in weiteren Untersuchungen geklärt werden, da eine Reihe von Interaktionsmodellen denkbar wären.

Die Alteration im System der NTF *in utero* könnte ursächlich an einer Fehlentwicklung des Gehirns, wie sie bei schizophrenen Patienten beschrieben wird, beteiligt sein oder sekundär durch Noxen induziert sein (Jakob und Beckmann, 1986; Maisonpierre et al., 1990a; Wagner und Kostyk, 1990; Jakob und Beckmann, 1994; Jones et al., 1994; Segal et al., 1995; Prakash et al., 1996; Ueyama et al., 1997).

Die Veränderung der NTF könnte zu einer Störung der Transmittersysteme führen, da die Neurotrophine BDNF und NT 3 trophische und protektive Effekte auf dopaminerge Neuronen ausüben und die Dopaminausschüttung stimulieren (Hyman et al., 1991; Beck et al., 1992; Gall et al., 1992; Altar et al., 1994; Hyman et al., 1994; Ventimiglia et al., 1995).

Darüber hinaus zeigt sich, daß Neurotrophine sowohl während der Entwicklung als auch zur Erhaltung der neuronalen Plastizität auf komplexe Weise mit dem Glutamat-/GABA-System interagieren (Zafra et al., 1991; Lauterborn et al., 1993; Berninger et al., 1995; Marty et al., 2000). Eine Veränderung im NTF-Gleichgewicht könnte zu Störungen der verschiedenen Neurotransmittersysteme (z.B. Glutamat und Dopamin) führen.

Zusammenfassend zeigt sich durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weitere Evidenz für die Neurotrophinhypothese (Thome et al., 1998).

4.2.3 Vergleich beider Erkrankungsgruppen hinsichtlich der NTF-Konzentrationen

Auf einen direkten statistischen Vergleich der beiden Indexgruppen miteinander ist aus methodischen Gründen verzichtet worden. Dennoch werden die Unterschiede in den Indexgruppen verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe explorativ gegenüber gestellt.

Im Kortex fanden wir in beiden Erkrankungsgruppen (DAT und SCH) signifikant niedrigere Konzentrationen des NT 3 verglichen mit der jeweiligen Kontrollgruppe. Es zeigten sich niedrigere Konzentrationen in den DAT-Gruppen verglichen mit der SCH-Gruppe, jedoch sind auch die Konzentrationen in der entsprechenden Kontrollgruppe niedriger. Die Konzentrationen des BDNF im Kortex waren in der SCH-Indexgruppe größer als in der Kontrollgruppe und größer als in den beiden DAT-Indexgruppen. Dort waren die Konzentrationen geringer als in der entsprechenden Kontrollgruppe (bis auf Cortex temporalis in der DAT 2), doch größer als in der SCH-Kontrollgruppe.

In den subkortikalen Arealen fanden wir folgende Konzentrationsverteilungen:

Im Gyrus cinguli war die NT 3-Konzentration signifikant geringer bei Patienten mit DAT, im Verhältnis zu den entsprechenden Kontrollen, und die totale NT 3-Konzentration in der SCH-Gruppe vergleichsweise erhöht.

Die höchste BDNF-Konzentration in den untersuchten Regionen der humanen Gehirne fand sich bei Patienten mit schizophrenen Psychosen im Gyrus cinguli. Es zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede verglichen mit der entsprechenden Kontrollgruppe. Die Konzentrationen, welche in der Kontrollgruppe, die Patienten mit Schizophrenie zugeordnet sind, gemessen wurden, entsprechen der Größenordnung der BDNF-Konzentration, die sowohl bei DAT-Patienten als auch den entsprechenden Kontrollen gemessen wurde.

Im Thalamus war die NT 3-Konzentration in der SCH-Indexgruppe signifikant höher als in der entsprechenden Kontrollgruppe und dreifach höher als in der DAT-Indexgruppe 2, die höhere durchschnittliche NT 3-Konzentrationen aufweist als die entsprechende Kontrollgruppe. In der DAT-Indexgruppe 1 fand sich ungefähr die Hälfte der NT 3-Konzentration, die in der DAT-Indexgruppe 2 gemessen wurde, und eine etwa zehnfach niedrigere Konzentration als in der SCH-Indexgruppe. Die Konzentration in der DAT-Indexgruppe 1 war niedriger als in der entsprechenden Kontrollgruppe. Es stellt sich in beiden DAT-Indexgruppen keine signifikante NT 3-Veränderung verglichen mit den entsprechenden Kontrollen, dar.

Weniger stark ausgeprägt waren die Unterschiede der BDNF-Konzentrationen in den verschiedenen Index- und Kontrollgruppen im Thalamus. Die höchste durchschnittliche BDNF-Konzentration zeigte sich im Thalamus von Patienten mit schizophrener Psychose und bei den zugeordneten Kontrollen. In den beiden DAT-Indexgruppen wurden höhere Konzentration als in den entsprechenden Kontrollgruppen, jedoch niedrigere als in der SCH-Indexgruppe, gemessen.

Im Hippocampus, der Struktur, die in beiden Erkrankungsgruppen besonders von spezifischen neuropathologischen Veränderungen betroffen ist, sahen wir in beiden Erkrankungsgruppen eine niedrigere NT 3-Konzentration als in den entsprechenden Kontrollgruppen. Die Unterschiede erreichen jedoch kein statistisches Signifikanzniveau. In der SCH-Indexgruppe war die Konzentration geringer als in den beiden DAT-Indexgruppen, aber auch diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Im Gegensatz dazu fand sich ein starker und signifikanter Konzentrationsunterschied sowohl im Vergleich von Erkrankungs- und Kontrollgruppen als auch im Vergleich zwischen den beiden Erkrankungsgruppen. Die BDNF-Konzentration war in der SCH-Indexgruppe am geringsten und am höchsten in den DAT-Indexgruppen. Es zeigte sich eine signifikante Erniedrigung in der SCH-Indexgruppe und eine signifikante Erhöhung in den beiden DAT-Indexgruppen im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollgruppen.

Die gefundenen unterschiedlichen NTF-Konzentrationen könnten altersbedingt sein; da jedoch lediglich ein geringer Altersunterschied in beiden Index-/Kontrollgruppen vorliegt, erscheint dies unwahrscheinlich. Darüber hinaus fanden wir in den kortikalen Arealen keine signifikante Korrelation des NT 3 mit dem Alter. Die unterschiedlichen NT 3- bzw. BDNF-Konzentrationen der verschiedenen Index- bzw. Kontrollgruppen könnten vielmehr auf methodische Ursachen zurückzuführen sein (z.B. leichte Veränderung der Laborbedingungen wie Luftfeuchtigkeit, Umgebungstemperatur). Aus diesem Grunde haben wir auf eine genaue statistische Untersuchung der Korrelation der verschiedenen Indexgruppen miteinander verzichtet und hier nur die verschiedenen Index-/Kontrollgruppenrelationen einander explorativ gegenüber gestellt.

Einer eingehenden Diskussion bedürfen folgende relevanten Ergebnisse unserer Arbeit:

1. unterschiedliches Signifikanzniveau der totalen und relativen Konzentrationen innerhalb der beiden Erkrankungsgruppen
2. unterschiedliche Erhöhungen/Erniedrigungen von BDNF- und NT 3-Konzentrationen im Vergleich der Erkrankungsgruppen mit den entsprechenden Kontrollgruppen und auch miteinander (teilweise gegensätzlich)
3. unterschiedliche Konzentrationsveränderungen der Neurotrophine im Vergleich der unterschiedlichen Erkrankungsgruppen

Ad 1.:

Es kommt zu unterschiedlichem Signifikanzniveau der relativen bzw. der totalen Konzentration der beiden Indexgruppen (DAT und SCH) verglichen mit der entsprechenden Kontrollgruppe. Dies könnte durch multiple Interaktion der NTF sowohl miteinander als auch mit anderen Proteinen bedingt sein (Lindvall et al., 1992; Maisonpierre et al., 1990a). Eine Alteration der Konzentration eines NTF könnte eine Reihe von kompensatorischen Reaktionen sowohl weiterer NTF als auch anderer Proteine bedingen und somit eine Veränderung der Gesamtproteine induzieren, wie dies beispielsweise nach zerebralen Ischämien oder traumatischen Ereignissen der Fall ist (Ballarin et al., 1991; Takeda et al., 1993; Cheng et al., 1994; Kokaia et al., 1994; Tsukahara et al., 1994; Arendt et al., 1995c, d). Eine derartige Veränderung wirkt sich auf die relative (bezogen auf die Gesamtproteinmenge), nicht aber auf die totale Neurotrophin-Konzentration (bezogen auf das Gesamtgewebe) aus. Folglich könnte sich durch eine derartige Veränderung der Gesamtproteine auch das Signifikanzniveau der relativen Konzentration von dem der totalen NTF-Konzentration unterscheiden (Maisonpierre et al., 1990a, b; Lindholm et al., 1994).

Ad 2.:

Die unterschiedlichen Konzentrationsveränderungen beider Wachstumsfaktoren in den Index-/Kontrollgruppen könnten zum einen durch die Pleiotropie (der einzelne Nervenwachstumsfaktor übt eine Reihe verschiedener Effekte auf einen speziellen Neuronentyp aus) und zum anderen durch die Redundanz der NTF (verschiedene NTF üben überlappende Effekte auf die Neuronen aus) bedingt sein (Korsching, 1993). Des weiteren wäre auch denkbar, daß durch Interaktionen von BDNF und NT 3 miteinander

sowie eine unterschiedliche Induktion bzw. Hemmung der einzelnen NTF durch andere Proteine, die im Rahmen von neuro-psychiatrischen Erkrankungen verändert sind, eine unterschiedliche Alteration der beiden Wachstumsfaktoren hervorgerufen wird (Lindholm et al., 1994). Darüber hinaus werden den beiden Nervenwachstumsfaktoren BDNF und NT 3 unterschiedliche Aufgaben während der Entwicklung des ZNS, aber auch zur Erhaltung der neuronalen Plastizität im adulten Organismus, zugeschrieben (Maisonpierre et al., 1990a). So wäre es denkbar, daß ein Nervenwachstumsfaktor, der vor allem in der Embryonalentwicklung des ZNS eine wesentliche Rolle spielt, wie beispielsweise NT 3, bei einer Erkrankung verändert ist, deren Ätiopathogenese mit dieser Zeitperiode verbunden ist, wohingegen ein anderer Nervenwachstumsfaktor, dessen vorrangige Aufgabe die Erhaltung der Plastizität im adulten Organismus ist, bei dieser Erkrankung nicht verändert ist (Maisonpierre et al., 1990a; Lindholm et al., 1994). Diese Theorie wird teilweise durch unsere Befunde unterschiedlicher NTF-Konzentrationen bei verschiedenen Erkrankungen gestützt. Durch die Pleiotropie, d.h. die bestimmten Wirkungen bestimmter NTF auf bestimmte neuronale Populationen, wäre es auch möglich, daß ein Nervenwachstumsfaktor verändert ist und es dadurch zu Störungen einer bestimmten neuronalen Population kommt, was sich, ggf. in Verbindung mit weiteren pathogenetischen Faktoren, als eine besondere neuro-psychiatrische Erkrankung manifestiert. Auf diese Weise könnte ein Nervenwachstumsfaktor verändert und ein anderer nicht, oder durch Wechselwirkungen sekundär verändert sein.

Ad 3.:

Als Ursachen für die Entstehung der untersuchten Erkrankungen, Morbus Alzheimer und Schizophrenie, werden teilweise ähnliche (wie beispielsweise Ventrikelerweiterungen), aber v.a. auch unterschiedliche pathogenetische Alterationen gesehen (Alzheimer, 1907; Karczmar und Scudder, 1967; Karczmar, 1976; Poirer und Sourkes, 1976; Wisniewski et al., 1976; Karczmar, 1978; Buell und Coleman, 1979; Brun und Englund, 1981; Hubbard und Anderson, 1981; Karczmar und Kindel, 1981; Terry et al., 1981; Whitehouse et al., 1981; Bondareff et al., 1982; Brun, 1983; Iqbal und Wisniewski, 1983; Terry und Katzmann, 1983; Wisniewski, 1983; Karczmar, 1984; Mann et al., 1984; Bogerts et al., 1985; Brun, 1985; Mucjkle und Roy, 1985; Bogerts et al., 1986; Wisniewski et al., 1986; Coleman und Flood, 1987; Pakkenberg, 1987; Mahley, 1988; Najlerahim und Bowen, 1988; Masliah et al., 1989; Alderson et al., 1990; Bogerts et al., 1990; Flament-Durant und Brion, 1990; Jellinger, 1990; Jernigan et al., 1991; Knusel et

al., 1991; Masliah et al., 1991; Collazo et al., 1992; Shenton et al., 1992; Shapiro, 1993; Knusel et al., 1994; Berman et al., 1995; Rainer et al., 1995; Rapoport, 1995; Popken et al., 2000)

Ebenso fanden wir vereinzelt gleiche, vor allem aber unterschiedliche Konzentrationen der beiden Wachstumsfaktoren bei diesen beiden neuro-psychiatrischen Erkrankungen. Im Rahmen der DAT werden degenerativ bedingte quantitative und qualitative pathomonische Veränderungen, wie Hirnatrophie, senile Plaques und neurofibrilläre Bündel etc., vor allem im temporo-parietalen Cortex, aber auch in limbischen Arealen, wie dem Hippocampus, beschrieben (Brun und Englund, 1981; Hubbard und Anderson, 1981; Brun, 1983, 1985; Najlerahim und Bowen, 1988; Jellinger, 1990; Zola-Morgan und Squire, 1993). Hirnmorphologische Untersuchungen im Rahmen von schizophrenen Psychosen zeigen besonders im fronto-temporalen Kortex sowie in limbischen Gebieten Auffälligkeiten (Hippocampus, Thalamus, Pallidum, Gyrus parahippocampalis, Nucleus amygdalae, Nucleus lenticularis: Bogerts et al., 1985, 1986; Jernigan et al., 1991; Berman et al., 1995).

Darüber hinaus werden Alterationen in gleichen, aber v.a. unterschiedlichen Neurotransmittersystemen bei den beiden Erkrankungen beobachtet. Bei der DAT zeigen sich vor allem Hinweise für Degenerationen bzw. verminderte Aktivität von Transmittern glutamaterger, v.a. cholinergischer Neuronenverbände (Davies und Maloney, 1976; Perry et al., 1977; Bowen et al., 1979; Whitehouse et al., 1982; Perry et al., 1984; Terry, 1994), wohingegen bei schizophrenen Psychosen auch Alterationen im glutamatergen, besonders aber Überaktivität im dopaminergen System v.a. in mesolimbischen Bahnen beschrieben wird (Weinberger et al., 1992; Weinberger, 1995; Seeman, 1993; Carlson, 1994; Reynolds, 1994; Seeman und Van Tol, 1994; Snyder, 1994). Diese gleichen bzw. unterschiedlichen Veränderungen bei den beiden Erkrankungen könnten sich auch aufgrund der Pleiotropie bzw. der Redundanz der NTF in unterschiedlichen Veränderungen der verschiedenen NTF widerspiegeln, oder darüber hinaus durch unterschiedliche Alterationen im NTF-System bedingt sein.

Im Rahmen von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis werden zytoarchitektonische Veränderungen besonders in fronto-temporalen Arealen, im Hippocampus v.a. in der Regio entorhinalis, gesehen, was mehr auf eine embryonale Fehlentwicklung im Sinne einer Migrationsstörung als auf degenerative Erscheinungen hindeutet (Fehlentwicklungshypothese der Schizophrenie: Jakob und Beckmann, 1986; Akbarian

et al., 1993; Arnold et al., 1995). Dies würde zunächst auch für eine besonders frühe Störung im NTF-System sprechen (Thome et al., 1998).

Für die Entstehung der DAT werden im Gegensatz dazu vor allem degenerative Erscheinungen, die relativ spät im Verlauf des Lebens zum Tragen kommen, verantwortlich gemacht. Im Rahmen pathogenetischer Prozesse einer DAT könnte die Hauptaufgabe, die den NTF im adulten ZNS zugeschrieben wird, die Erhaltung der neuronalen Plastizität durch Apoptoseinhibition, gestört sein und somit auch Kompensations- und Reparaturmechanismen, was letztlich zu dem klinischen Vollbild der Demenz führen könnte (Thome et al., 1997b). Weitere Befunde deuten darauf hin, daß es bei der DAT reaktiv zu einer Aufregulierung des NTF-Systems bei gleichzeitig verringerter Empfindlichkeit gegenüber NTF kommt (Thome et al., 1997b). Dies wird auch durch unsere Befunde gestützt. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse unserer Untersuchungen darauf hin, daß es im Rahmen einer DAT relativ spät zu Veränderungen des NTF-Systems kommt, im Gegensatz zu dem Pathomechanismus, der wesentlich für die Entstehung der Schizophrenie verantwortlich gemacht wird. Folglich würde man unterschiedliche Veränderungen im NTF-System vermuten, was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vereinbaren läßt.

In der Zusammenschau lassen sich folgende signifikante Ergebnisse feststellen: einerseits sind bei Patienten mit schizophrenen Psychosen die BDNF-Konzentrationen im zerebralen Cortex erhöht und im Hippocampus erniedrigt, die NT 3-Konzentrationen lediglich im Cortex parietalis erniedrigt und im Thalamus erhöht. Andererseits sind bei Patienten mit DAT die BDNF-Konzentrationen im Cortex parietalis niedriger, im Hippocampus (Indexgruppe 1 und 2) und in der Substantia innominata (Indexgruppe 1) höher, die NT 3-Konzentrationen in Putamen und Gyrus cinguli höher (Indexgruppe 1), bzw. im Cortex frontalis niedriger und in der Substantia innominata höher (Indexgruppe 2), verglichen mit den jeweiligen neuropsychiatrisch unauffälligen Kontrollen. Zudem sind weitere Versuche notwendig, um den genauen Wirkungsmechanismus, den NTF bei der Entstehung schizophrener Psychosen und der DAT spielen, zu erkennen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß sich v.a. in den Gehirnregionen, die für die beiden Krankheitsprozesse relevant sind, Veränderungen im NTF-System finden, die bei den verglichenen Krankheiten (SCH und DAT) unterschiedlich sind (Siehe Tabelle 1-6 im Anhang). Dies deutet darauf hin, daß NTF bei den beiden Erkrankungen eine unterschiedliche Rolle spielen. Darüber hinaus ist davon auszu-

gehen, daß DAT und schizophrene Psychosen auf unterschiedliche Pathomechanismen zurückzuführen sind. Somit ergänzen und stützen die vorliegenden Befunde die Ergebnisse der Literatur, in der immer mehr Anhaltspunkte dafür gefunden werden, daß es sich bei der Schizophrenie im Gegensatz zu einer Demenz vom Alzheimer-Typ nicht um eine degenerative Erkrankung handelt, etwa im Sinne einer „dementia praecox“ (Krapelin, 1899, 1913), sondern vielmehr um eine entwicklungsbedingte Erkrankung (Jakob und Beckmann, 1986).

4.3 Methodenkritik

Die gemessenen durchschnittlichen Konzentrationswerte liegen für BDNF in einer Größenordnung von 500–2000 ng/g und für NT 3 zwischen 20–100 ng/g Gehirngewebe. Es existieren wenig Arbeiten, in denen die Quantität der NTF mit ELISA oder vergleichbaren Techniken in verschiedenen Gehirnregionen gemessen wurde. Mittels ELISA ergab sich in einer Studie im Putamen von Mäusen (postnatal) eine durchschnittliche BDNF-Konzentration (\pm SD) von 296 ± 17 ng/g (Altar et al., 1997). Diese Konzentration läßt sich durchaus mit der in dieser Arbeit gezeigten Durchschnittskonzentration von 356 ng/g im Gehirngewebe von Säuglingen vereinbaren (siehe Anhang). Es ist sicherlich eine gewisse Variation zwischen den Spezies zu beachten.

Andere Ergebnisse jedoch weichen davon ab:

Die Arbeitsgruppe um Narisawa-Saito ermittelt eine Konzentration (\pm SD) von $15,78 \pm 3,16$ ng/g für BDNF im Hippocampus von gealterten Patienten (Narisawa-Saito und Nawa, 1996). Die in dieser japanischen Studie verwendete Technik zeigt jedoch lediglich eine 10–30% Ausbeute der NTF, die nicht in die Konzentrationsberechnung einberechnet wurde, folglich wäre hier auch von wesentlich höheren Konzentrationen auszugehen, die in etwa mit den in der vorliegenden Arbeit gemessenen Durchschnittskonzentrationen übereinstimmen.

Ähnlich verhält es sich mit den ermittelten Durchschnittskonzentrationen des NT 3. Auch hier mangelt es an entsprechenden Veröffentlichungen, welche die Proteinkonzentration im humanen Gehirn quantitativ ermittelt hätten. Die Arbeit von Narisawa-Saito und Mitarbeitern gibt eine durchschnittliche NT 3-Konzentration (\pm SD) von $7,57 \pm 1,35$ ng/g im motorischen Cortex an (Narisawa-Saito et al., 1996). In der vorliegenden Studie wurden in den kortikalen Arealen durchschnittliche NT 3-Konzentrationen von 100 ng/g gemessen. Die in der Studie von Narisawa-Saito et al. (1996) verwendete Methode zur Konzentrationsbestimmung zeigte ähnlich wie im Falle von BDNF eine durchschnittliche NT 3-Ausbeute von 10–30%, auch hier ergeben sich durch Einberechnung dieses Faktors ähnliche NT 3-Konzentrationen, wie wir sie in der vorliegenden Studie ermittelten.

In die vorliegende Arbeit gingen sämtliche erzielten Meßwerte ein. Teilweise wurden leicht unterschiedliche Konzentrationen publiziert, da unsere Arbeit weitere Versuche einschließt, die nicht in frühere Publikationen eingegangen sind (Thome et al., 1997a; Durany et al., 2000; Durany et al., 2001; Michel et al., 2001).

Die NTF-Konzentrationen könnten auch durch unterschiedliche Agoniedauer aufgrund von Proteolyse beeinflusst sein. Allerdings führt die post-mortem-Zeit per se nicht zu einer signifikanten Veränderung der NTF. Mit letzter Sicherheit kann dieser Faktor jedoch nicht ausgeschlossen werden. Verfahren zu einer Konzentrationsbestimmung der NTF im Gehirn *in vivo* sind noch nicht entwickelt, würden jedoch weiteren Aufschluß über die komplexen Wirkungen der NTF geben.

Bei unserer Arbeit handelt es sich um eine Pilotstudie. Unsere Ergebnisse haben hinweisenden Charakter und machen weitere Untersuchungen notwendig. Dies liegt in der geringen Zahl verfügbarer Gehirne bzw. Gehirnregionen begründet, welche die Aussagekraft statistischer Interpretationen verändert. Somit wurde auf eine Korrektur für multiples Testen (Bonferoni) verzichtet. Dieser methodische Umstand kann in Zukunft durch eine optimale Ausnutzung des Gewebes mit Hilfe professionell geführter Gehirnbanken verbessert werden (Gsell et al., 1993). Eine Zusammenfassung der Kritikpunkte und Schwierigkeiten bei der Erstellung von „Normwerten“ in der Neuropathologie wurde von Peters (1967) diskutiert.

Die Diagnosestellung erfolgt nach ICD 10 (WHO, 1992). Eine Auftrennung in verschiedene Unterformen bzw. Symptomgruppen vor allem bei den schizophrenen Erkrankungen ist retrospektiv nicht möglich.

Da in unserer Arbeit Hinweise dafür gefunden wurden, daß es im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses zu Veränderungen der NTF kommt, wurde sorgfältig auf eine genaue Zuordnung von Patient zu alters- und geschlechtsentsprechender Kontrolle geachtet. Aus diesem Grunde können auch die Meßergebnisse beider Erkrankungsgruppen, DAT und Schizophrenie, nicht direkt statistisch miteinander verglichen werden. Wir haben in der Diskussion explorativ die Unterschiede der verschiedenen Erkrankungs- vs. Kontrollgruppe miteinander verglichen.

4.4 Folgerungen und Ausblick

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, daß die beiden NTF, BDNF und NT 3, unterschiedliche und teilweise reziproke Konzentrationen im menschlichen Gehirn, vor allem im zerebralen Kortex, zeigen. Diese Befunde finden sich sowohl in den neuropsychiatrischen Indexgruppen als auch in den entsprechenden Kontrollgruppen. Dies kann im Sinne von komplexen gegenseitigen Wechselwirkungen und unterschiedlichen Funktionen und Wirkungen auf das neuronale Netzwerk interpretiert werden (Lindvall et al., 1992; Lindholm et al., 1994; Lodovichi et al., 2000).

Unsere Untersuchungen zeigen, daß es bei der DAT zu Alterationen verschiedener neurotropher Faktoren, vor allem des BDNF, kommt. Ein verbessertes Verständnis von Verteilung, Interaktion und komplexer Wirkungsweise der NTF werden notwendige weitere Studien erbringen. Gleiches gilt für die Möglichkeit, Alterationen der NTF, v.a. des BDNF, wirkungsvoll in die Therapie mit einzubeziehen, besonders in Anbetracht der Tatsache, daß vorhergegangene Versuche, NTF in der Therapie der DAT einzusetzen, um die Degeneration cholinergischer Neuronen zu verringern, keine bahnbrechenden Erfolge lieferten (Koliatsos et al., 1991; Tuszynski et al., 1991; Hefti et al., 1989).

Wir konnten zeigen, daß es im Rahmen von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis zu Alterationen der NTF, v.a. des BDNF, kommt. Somit findet sich weitere Evidenz für die „Neurotrophin-Hypothese“ schizophrener Erkrankungen, d.h., daß Veränderungen der NTF eine Rolle in der Ätiopathogenese dieser Erkrankungen besonders im Hinblick auf mögliche embryonale Fehlentwicklungen spielen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um NTF in therapeutische Überlegungen einzubeziehen.

Aus unserer Arbeit geht hervor, daß es bei der DAT und bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis zu teilweise entgegengesetzten Veränderungen der NTF, v.a. des BDNF, kommt. Wir möchten dies als weiteren Hinweis dafür interpretieren, daß bei der Schizophrenie wahrscheinlich nicht die gleichen Pathomechanismen wie bei der DAT eine kausale Rolle spielen.

Die Veränderungen der NTF, v.a. des BDNF, die wir in verschiedenen Gehirnarealen bei schizophrenen Patienten gesehen haben, decken sich teilweise mit den Befunden der Arbeitsgruppen von Takahashi et al. (2000). Auffällig ist, daß in der Literatur teilweise gegensätzliche Ergebnisse, was morphologische und molekulargenetische Veränderungen bei den heterogenen Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis

betrifft, berichtet werden (Hattori und Nanko, 1995; Thome et al., 1996a, b; Thome et al., 1998). Unterschiedliche Alterationen korrelieren mit produktiver oder nicht-produktiver Symptomatik der Erkrankung (Heckers et al., 1998; Spence et al., 1998; Min et al., 1999; Mathalon et al., 2001; Sigmundsson, 2001). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, Alterationen im Gehirn schizophrener Patienten in Relation zu den verschiedenen Unterformen und Symptomgruppen der „Schizophrenie“ zu betrachten. Obgleich verschiedene Klassifikationssysteme (ICD 10 und DSM IV) versuchen, die Diagnosestellung zu vereinheitlichen, deuten u.a. widersprüchliche neurobiologische Befunde darauf hin, daß eine differenzierte Psychopathologie hilfreich sein könnte (Klassifikation nach Leonhard: Leonhard, 1964a, b, 1968), um dem Verständnis dieses komplexen Krankheitsbildes, das „allgemein als Schizophrenie bezeichnet wird“ (Schneider, 1957, 1967), und seinen Ursachen näher zu kommen.

5 Zusammenfassung

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, um die Bedeutung der NTF in der Pathogenese der Alzheimer Demenz besser zu verstehen (Hefti und Weiner, 1986; Crutcher et al., 1993; Murase et al., 1993; Narisawa-Saito et al., 1996) und daraus therapeutische Schlüsse zu ziehen (Koliatsos et al., 1991; Tuszynski et al., 1991). Es stand zur Diskussion, ob es zu Veränderung der BDNF- und NT 3-Konzentrationen in verschiedenen Gehirnregionen von Patienten mit DAT verglichen mit neuro-psychiatrisch unauffälligen Personen kommt, und darüber hinaus, ob diese ursächlich an der Entstehung der DAT beteiligt sein könnten.

Wir fanden Veränderungen der Neurotrophinkonzentrationen u.a. im zerebralen Cortex bei Patienten mit DAT. Die Hypothese, daß ein Mangel Neurotropher Faktoren zu einer fortschreitenden Atrophie cholinergischer Strukturen des basalen Vorderhirns und einer Degeneration hippocampaler Neuronen führt, wird somit durch unsere Ergebnisse bezüglich des zerebralen Cortex teilweise gestützt (Conner et al., 1997). Darüber hinaus zeigen sich Hinweise für eine kompensatorische Produktion bestimmter NTF, wie BDNF, in den Prädilektionsstellen der degenerativen Veränderungen, wie dem Hippocampus und der Substantia innominata. Dies wird durch Befunde anderer Arbeitsgruppen gestützt, die nach chronischer Degeneration und Apoptose cholinergischer Vorderhirnzellen reaktives Dendritenwachstum erkennen konnten. Weitere Untersuchungen zeigen, daß Neuronen, die auf degenerative Veränderungen in der DAT empfindlich reagierten, ein hohes Maß an struktureller Plastizität zeigten, was als Teil einer kompensatorischen Reaktion bei der DAT interpretiert wird (Arendt et al., 1995c-d). Diese Vorgänge werden durch BDNF und NT 3 induziert und beeinflußt (Lindholm et al., 1994; Bonhoeffer et al., 1996; Cellierino und Maffei, 1996; Kang und Schumann, 1996; Bartrup et al., 1997; Canossa et al., 1997). Therapeutisch bewirkt beispielsweise die Infusion von NT 3 und NGF, nicht aber BDNF, eine Verbesserung der Gedächtnisleistung von gealterten Ratten (Fischer et al., 1994). Nach zerebralen hypoglykämischen, traumatischen und ischämischen Geschehnissen im Gehirn findet sich eine kompensatorisch erhöhte Produktion neurotropher Faktoren (Lindvall et al., 1992).

In der Zusammenschau ist zu erkennen, daß die BDNF-Konzentration im zerebralen Kortex von Patienten mit schizophrener Psychose, verglichen mit neuro-psychiatrisch unauffälligen Kontrollpersonen, signifikant erhöht und die NT 3-Konzentration erniedrigt ist. Das spricht für eine unterschiedliche Verteilung und Funktionsweise

beider Neurotrophine im ZNS, v.a. im zerebralen Cortex. Dies wird durch weitere Befunde der Literatur gestützt (Narisawa-Saito et al., 1996) sowie durch unsere Befunde bei der DAT und während des natürlichen Alterungsprozesses bestätigt.

In unserer Arbeit zeigen sich Veränderungen der NTF-Konzentrationen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen in Kortex und im limbischen System (Hippocampus: signifikante Erniedrigung der BDNF-Konzentration, Thalamus: signifikante Erhöhung der NT 3-Konzentration), für das in der Literatur makroskopische, mikroskopische und funktionelle Alterationen im Rahmen schizophrener Psychosen beschrieben sind (Benes et al., 1991; Shenton et al., 1992). In bildgebenden Verfahren sind strukturelle und funktionelle Veränderungen wie eine Verminderung der grauen Substanz und der zerebralen Perfusion in diesen Regionen, teilweise stark mit negativen Symptomen einer Schizophrenie korrelierend, festgestellt worden. Die meisten dieser Studien wurden an unmedizierten Patienten durchgeführt. Veränderungen im Gehirn schizophrener Patienten können damit direkt mit der Psychose und mit Vulnerabilitätsfaktoren, wie einer embryonalen Entwicklungsstörung, in Verbindung gebracht werden und sind eher nicht als Folge einer medikamentösen Therapie zu sehen (Gur, 1998). In einer anderen Studie wird gezeigt, daß sich keine Veränderungen der NTF-Konzentration von schizophrenen Patienten mit und ohne neuroleptische Therapie zeigen (Schramm et al., 1998; Takahashi et al., 2000). Darüber hinaus gibt es im Tiermodell keinen Anhaltspunkt für eine Veränderung der NTF-Konzentration in den von uns gemessenen Gehirnarealen durch chronische Neuroleptikagabe (Schramm et al., 1998; Takahashi et al., 2000). Dies spricht dafür, daß die in unserer Arbeit gefundenen Veränderungen der NTF-Konzentration bei Patienten mit Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis in Zusammenhang mit der Psychose selbst bzw. deren Ätiopathogenese stehen und kein Epiphänomen oder psychopharmakologisches Artefakt darstellen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die Neurotrophinhypothese schizophrener Psychosen, da sie eine Veränderung der NTF in verschiedenen, für die Pathogenese der Schizophrenie relevanten, Gehirnarealen aufzeigt.

Die vorliegenden Befunde deuten darauf hin, daß eine weitere Erforschung der Neurotrophin Faktoren sowohl in Bezug auf die Ätiopathogenese der Schizophrenie, als auch letztlich im Hinblick auf therapeutische Implikationen, evtl. auch mit der Hilfe von Tiermodellen, vielversprechend ist.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß sich v.a. in den Gehirnregionen, die für die Krankheitsprozesse relevant sind, Veränderungen im NTF-System finden, die krankheitsspezifisch

sind und sich entsprechend bei verschiedenen Krankheiten (SCH und DAT) unterscheiden. Dies deutet darauf hin, daß NTF bei den beiden Erkrankungen jeweils eine ganz unterschiedliche Rolle spielen. Folglich läßt sich daraus ableiten, daß DAT und schizophrene Psychosen auf grundsätzlich unterschiedliche Pathomechanismen zurückzuführen sind. Somit ergänzen die vorliegenden Befunde die Ergebnisse der Literatur, daß es sich bei der Schizophrenie, im Gegensatz zur Demenz vom Alzheimer-Typ, nicht um eine degenerative Erkrankung handelt (etwa im Sinne einer „dementia praecox“ (Krapelin 1899; 1913)), sondern vielmehr um eine entwicklungsbedingte Erkrankung (Jakob und Beckmann, 1986).

6 Literaturverzeichnis

Acheson A, Barker A, Alderson RF, Miller FD, Murphy RA (1991) Detection of Brain-derived Neurotrophic Factor – like Activity in Fibroblasts and Schwann Cells: Inhibition by Antibodies to NGF. *Neuron* 7:265-75

Aizenman Y, de Vellis J (1987) Brain neurons develop in a serum and glial free environment: effects of transferrin, insulin, insulin like growth factor I and thyroid hormone on neuronal survival, growth and differentiation. *Brain Res* 4006:32-34

Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandmann CA, Jones EG (1993) Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenic implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 50:169-177.

Alderson RF, Alterman AL, Barde YA, Lindsay RM (1990) Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurones in culture. *Neuron* 5:297-306

Allen SJ, MacGowan SH, Treanor JJS, Freeney R, Wilcock GK, Dawbarn D (1991) Normal β -NGF content in Alzheimer's disease cerebral cortex and hippocampus. *Neurosci Lett* 131:135-139

Altar CA, Boylan CB, Fritsche M, Jackson C, Hyman C, Lindsay RM (1994) The neurotrophins NT-4/5 and BDNF augment serotonin, dopamine, and GABAergic systems during behaviorally effective infusions to the substantia nigra. *Exp Neurol* 130:31-40

Altar CA, Cai N, Bliven T, Juhasz M, Conner JM, Acheson AL, Lindsay RM, Wiegand SJ (1997) Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. *Nature* 389:856-60

Altar CA, Criden MR, Lindsay RM, Distefano PS (1993) Characterization and topography of high-affinity 125 I –neurotrophin-3 binding to mammalian brain. *J Neurosci* 13:733-743

Alzheimer A (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat* 64:146-48

Angrist B, Sathananthan G, Gershon S (1973) Behavioral effect in schizophrenic patients. *Psychopharm* 31:507

Apfel SC, Wright DE, Wiideman AM, Dormia C, Snider WD, Kessler JA (1996) Nerve growth factor regulates the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the peripheral nervous system. *Mol Cel Neurosci* 7:134-42

Appel, SH (1981) A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 10:499-505

Arai H, Kosaka K, Iizuka R (1984) Changes of biogenic amines and their metabolites in postmortem brains from patients with Alzheimer-type dementia. *J Neurochem* 17:388-393

Arenas E, Persson H (1994) Neurotrophin-3 prevents the death of adult central noradrenergic neurons in vivo. *Nature* 367:368-371

Arendt T, Bigl V, Tennstedt A, Arendt A (1985) Neuronal loss in different parts of the nucleus basalis is related to the neuritic plaque formation in cortical target areas in Alzheimer's disease. *Neurosci* 14:1-14

Arendt T, Brückner MK, Bigl V, Marcova L (1995a) Dendritic reorganisation in the basal forebrain under degenerative conditions and its defects in Alzheimer's disease. II. Ageing, Korsakoff's disease, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 351:189-222

Arendt T, Brückner MK, Bigl V, Marcova L (1995b) Dendritic reorganisation in the basal forebrain under degenerative conditions and its defects in Alzheimer's disease. III. The basal forebrain compared with other subcortical areas. *J Comp Neurol* 351:223-346

Arendt T, Brückner MY, Krell T, Pagliusi S, Kruska L, Heumann R (1995c) Degeneration of rat cholinergic basal forebrain neurons and reactive changes in nerve

growth factor expression after chronic neurotoxic injury-II. Reactive expression of the nerve growth factor gene in astrocytes. *Neurosci* 65:647-459

Arendt T, Brückner A, Pagliusi S, Krell T (1995) Degeneration of rat cholinergic basal forebrain neurons and reactive changes in nerve growth factor expression after chronic neurotoxic injury-I Degeneration and plastic response of basal forebrain neurons. *Neurosci* 65:633-645

Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, Trojanowski JQ (1995) Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry* 152:738-748

Arnold SE, Hyman BT, van Hoesen GW, Damasio AR (1991) Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48:625-632

Backman L, Ginovart N, Dixon RA, Wahlin TB, Wahlin A, Halldin C, Farde L (2000) Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. *Am J Psychiatry* 157:635-7

Ball MJ (1984) The morphological basis of dementia in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 11:180-184

Ballarin M, Ernfors P, Lindfors P, Persson H (1991) Hippocampal damage and kainic acid injection induce a rapid increase in mRNA for BDNF and NGF in the rat brain. *Exp Neurol* 114:35-43

Baloyannis SJ, Costa V, Psaroulis D, Arzoglou L, Papatiriu M (1994) The nucleus basalis of Meynert of the human brain: a Golgi and electron microscope study. *Int J Neurosci*, Sep, 78(1-2):33-41

Barbacid M (1995) Neurotrophic factors and their receptors. *Curr Opin Cell Biol* 7:148-155

Barde YA, Edgar D, Thoenen H (1982) Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1:549-553

Barta K (1990) Reduced volume of superior temporal gyrus in schizophrenia; relationship to auditory hallucinations. *Am J Psychiatry* 147:1457-1462

Bartrup JT, Moorman FM, Newberry NR (1997) BDNF enhances neuronal growth and synaptic activity in hippocampal cell cultures. *NeuroReport* 8:3791-3794

Bartzokis G, Mintz J, Marx P, Osborn D, Gutkind D, Chiang F, Phelan CK, Marder SR (1993) Reliability of in vivo volume measures of hippocampus and other brain structures using MRI. *Magn Reson Imaging* 11:993-1006

Bassett AS (1992) Chromosomal aberrations and schizophrenia: Autosomes. *Brit J Psych* 161:323-334

Bazan JF (1991) Neurotrophic cytokines in the hematopoietic fold *Neuron* 7:197-208

Beck KD, Knusel B, Winslow JW (1992) Pre-treatment of dopaminergic neurons in culture with BDNF attenuates toxicity of 1-methyl-4-phenylpyridinium. *Neurodeg* 1:27-36

Beck M, Karch C, Wiese S, Sendtner M (1996) Neurotrophic factors for experimental treatment of motoneuron disease. *Prog Brain Res* 109:365-71

Beckmann H, Franzek E, (1992) Deficits of birthrate in winter and spring months in distinct subgroups of mainly genetically determined schizophrenia *25:57-64*

Beckmann H, Jakob H (1986) Prenatal development disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 65:303-326

Beckmann H, Jakob H (1991) Prenatal disturbances of nerve cell migration in the entorhinal region: a common vulnerability factor in functional psychosis? *J Neural Transm [Gen Sect]* 84:155-164

Beckmann H, Jakob H (1994) Pränatale Entwicklungsstörungen von Hirnstrukturen bei schizophrenen Psychosen. *Nervenarzt* 65:454-463

Bendheim PE, Barry RA, DeArmand SJ, Stites DP, Prusiner SB (1984) Antibodies to a scrapie prion protein. *Nature* 310:418-421

Benes FM (1998) Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophr Bull* 24:219-30

Benes FM, Sorensen I, Bird DE (1991) Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 17:597-608

Bergem ALM, Engedal K, Kringlen E (1997) The role of heredity in late-onset Alzheimer disease and vascular dementia: A twin study. *Arch Gen Psychiatry* 54:264-270

Berkemeier LR, Winslow JW, Kaplan DR (1991) Neurotrophin-5: a novel neurotrophic factor that activates trkA and trkB. *Neuron* 7:857-866

Berman KF, Daniel DG, Weinberger DR (1995) Schizophrenia: Brain structure and function. In: Kaplan HI, Sadock BJ (Hrsg.) *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6. Aufl., Baltimore: Williams & Wilkins, 910-927

Berman KF, Torrey EF, Daniel DG, Weinberger DR (1992) Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant und concordant for schizophrenia. *Arch of Gen Psychiatry* 49:927-934

Berninger B, Marty S, Zafra F, Berzaghi MP, Thoenen H, Lindholm D (1995) GABAergic stimulation switches from rat hippocampal neurons during maturation in vitro. *Development* 121:2327-2335

Berzaghi MDP, Cooper J, Castren E, Zafra F, Sofroniew M, Thoenen H, Lindholm D (1993), Cholinergic regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) but not neurotrophin-3 (NT-3) mRNA levels in the developing rat hippocampus. *J Neurosci* 13:3818-3826

Black MM, Aletta JM, Greene LA (1986) Regulation of microtubule composition and stability during nerve growth factor promoted neurite outgrowth. *J Cell Biol* 103:547-557

Blessed G, Tomlinson BE, Roth M (1968) The association between quantitative measures of dementia and of senile changes in the cerebral gray matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 114:797-811

Bleuler E (1911) *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. In: *Handbuch der Psychiatrie*. Spez. Teil, 4. Abtlg, Aschaffenburg G (Hrsg.), Leipzig, Wien: Deuticke

Blum-Degen D, Frölich D, Hoyer S, Riederer P (1995) Altered regulation of brain glucose metabolism as a cause of neurodegenerative disorders. *J Neural Transm (Suppl)* 139-147

Bogerts B (1984) Zur Neuropathologie der Schizophrenien. *Fortschr Neurol Psychiatr* 52:428-437

Bogerts B (1997) The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 23:423-435

Bogerts B, Falkai P, Haupts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, Heinzmann U (1990) Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. Initial results from a new brain collection. *Schizophr Res* 3:295-301

Bogerts B, Falkai P, Tutsch J (1986) Cell numbers in the pallidum and hippocampus of schizophrenics. In: Shagass C, Josiassen RC, Bridger WH, Weiss KJ, Stoff D, Simpson GM (Hrsg.) *Biological psychiatry*. New York: Elsevier, 1178-80

Bogerts B, Meertz E, Schönfeldt-Bausch R (1985) Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia: a morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry* 42:784-791

Boissiere F, Hunot S, Faucheux B, Hersh LB, Agid Y, Hirsch EC (1997a) Trk neurotrophin receptors in cholinergic neurons of patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 8:1-8

Boissiere F, Hunot S, Faucheux B, Mouatt-Prigent A, Agid Y, Hirsch EC (1994) High affinity neurotrophin receptors in cholinergic neurons in the human brain. *C R Acad Sci* 317:997-1003

Boissiere F, Hunot S, Faucheux B, Mouatt-Prigent A, Agid Y, Hirsch EC (1997b) High affinity neurotrophin receptors in cholinergic neurons in the human brain *CR Acad Sci III* 317:997-1003

Bondareff N, Mountjoy CQ, Roth M (1982) Loss of neurons of origin of the adrenergic projections to the cerebral cortex (nucleus locus coeruleus) in senile dementia. *Neurology* 32:165-168

Bonhoeffer T (1996) Neurotrophins and activity dependent development of the neocortex. *Curr Opin Neurobiol* 6:119-126

Bowen DM, White P, Spillane JA, Goodhardt MJ, Curzon G, Iwangoff P, Meier Ruge W, Davison AN (1979) Accelerated aging or selective neuronal loss as an important cause of dementia? *Lancet* 1(8106): 11-4

Bozzi Y, Pizzorusso T, Cremisi F (1995) Monocular deprivation decreases the expression of messenger RNA for brain-derived neurotrophic factor in the rat visual cortex. *Neurosci* 69:1133-44

Braak H, Braak E (1996) Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathol* 92:197-201

Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F (1992) Brain morphology and schizophrenia-a magnetic-resonance-imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry* 49:921-926

Brun A (1983) An overview in light and electron microscopic changes. In: Reisberg B (Hrsg.) Alzheimer's disease. The standard reference. New York: Free Press, 37-47

Brun A (1985) The structural development of Alzheimer's disease. Dan Med Bull 32:25-27

Brun A, Englund E (1981) Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading. Histopathology 5:549-564

Bueker ED (1948) Implantation of tumors in the hind limb field of the embryonic chick and the developmental response of the lumbosacral nervous system. Anat Record 102:369-390

Buell SJ, Coleman PD (1979) Dendritic growth in aged human brain and failure of growth in senile dementia. Science 206:854-856

Burgess WH, Maciag T (1989) The heparin binding (FGF) growth factor family of proteins. Biochem 58:575-606

Canossa M, Griesbeck O, Berninger B (1997) Neurotrophin release by neurotrophins: implications for activity-dependent neuronal plasticity. Proc Natl Acad Sci 94:13279-86

Carlson NR (1994) Physiology of behaviour. 5. Aufl., New York: Allyn and Bacon

Carter CS, Minutun M, Nichols T, Cohen JD (1997) Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia (15 Q) H2O PET study during single-trial Stroop task performance. Am J Psychiatry 54:1670-5

Casamenti F, Scali C, Giovannelli L (1994) Effect of nerve growth factor and GM1 ganglioside on the recovery of cholinergic neurons after a lesion of the nucleus basalis in aging rats. J Neural Transm Park Dis Dement Sect 7:177-93

Casoli T, Spagna C, Fattoretti P (1996) Neuronal plasticity in aging: a quantitative immunohistochemical study of GAP-43 distribution in discrete regions of the rat brain. Brain Res (Netherlands), Apr 1, 714:111

Castle DJ, Wessly S, Murray RM (1993) Sex and schizophrenia: effects of diagnostic stringency, and associations with and premorbid variables. *Br J Psychiatry* 162:658-664

Catafau AM, Parellada E, Lomena FJ, Bernardo M, Pavia J, Ros D, Setoain J, Gonzalez-Monclus E (1994) Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: Resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nuc Med* 35:935-941

Ceccatelli S, Ernfors P, Villar MJ, Perrsson H, Hökfelt T (1991) Expanded distribution of mRNA for nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin 3 in the rat brain after colchicine treatment. *Proc Natl Acad Sci* 88:10352-10356

Cellerino A, Maffei L (1996) The action of neurotrophins in the development and plasticity of the visual cortex. *Prog Neurobiol* 1:53-71

Chase TN, Foster NL, Fedico P, Brooks R, Mansi L, DiChiro G (1984) Regional cortical dysfunction in Alzheimer's disease as determined by positron emissions tomography. *Ann Neurol (Suppl)* 15:170-174

Cheng B, Mattson MP (1994) NT-3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insults. *Brain Research* 640:856-67

Cohen RA, Kaplan RF, Moser DJ, Jenkins MA, Wilkinson H (1999) Impairments of attention after cingulotomy. *Neurology* 53:819

Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V (1954) A nerve growth stimulating factor isolated from sarcomas 37 and 180. *Proc Natl Acad Sci* 40:1014-1018

Coleman PD, Flood DG (1987) Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 8:521-545

Collazo D, Takahashi H, McKay A (1992) Cellular targets and trophic functions of neurotrophin 3 in the developing rat hippocampus. *Neuron* 9:643-656

- Condorelli DF, Dell'Albani P, Timmusk T (1998) Differential regulation of BDNF and NT-3 mRNA levels in primary cultures of rat cerebellar neurons. *Neurochem Int* 32:87-91
- Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q, Gall CM, Varon S (1997) Distribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein and mRNA in the Normal Adult Rat CNS: Evidence for Anterograde Axonal Transport. *J Neurosci* 17:2295
- Connor B, Young D, Yan Q, Faull RLM, Synek B, Dragunow M (1997) Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Mol Brain Res* 49:71-81
- Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB (1991) Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch of Gen Psych* 48:413-417
- Crow TJ, DeLisi LE, Johnstone EC (1989) Concordance by sex in siblings pairs with schizophrenia is paternally inherited. *Br J Psych* 155:92-97
- Crutcher KA, Brothers L (1979) Sprouting of sympathetic nerves in the absence of afferent input. *Exp Neurol* 66:778-783
- Crutcher KA, Scott SA, Liang S, Everson WV, Weingartner J (1993) Detection of NGF-like activity in human brain tissue: increased levels in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 13:2540-2550.
- Csernansky JG, Murphy GM, Faustman WO (1991) Limbic/mesolimbic connections and the pathogenesis of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 30:383-400
- Davies P (1979) Neurotransmitter-related enzymes in senile dementia of the Alzheimer type. *Brain Res* 171:319-327
- Davies, AM (1994) Tracking neurotrophic function. *Nature* 368:193-194
- Davies P, Maloney AJ (1976) Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 2:1403

Davies AM, Lumsden AG, Rohrer H (1987) Neural crest derived proprioceptive neurons express nerve growth factor receptors but are not supported by nerve growth factor in culture 20:37-46

Degreef G, Ashtari M, Bogerts B (1992) Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 49:531-7

Dhenain M, Michot JL, Volk A, Picq JL, Boller F (1997) T2-weighted MRI studies of mouse lemurs: a primate model of brain aging. Neurobiol Aging 18:517-21

DiStefano P, Friedman B, Radziejewski C (1992) The neurotrophins BDNF, NT 3 and NGF display distinct patterns of retrograde axonal transport in peripheral and central neurons. Nature 76:1001-1011

Dom R, Saedeler J, Bogerts B, Hopf A (1981) Quantitative cytometric analysis of basal ganglia in catatonic schizophrenics. In: Perris C, Struwe G, Janson B (Hrsg.) Biological psychiatry. Amsterdam: Elsevier, 723-726

Drubin DG, Feinstein SC, Shooter EM, Kirschner MW (1985) Nerve growth factor induced neurite outgrowth in PC12 cells involves the coordinate induction of microtubule assembly and assembly promoting factors. J Cell Biol 101:1799-1807

Dugich-Djordjevic MM, Peterson C, Isono F, Ohsawa F, Widmer HR, Denton TL, Benett GL, Hefti F (1995) Immunohistochemical visualization of BDNF in the rat brain. Eur J Neurosci 7:18231-9

Durany N, Michel T, Jellinger K, Cruz-Sanchez FF, Cervos-Navarro J, Riederer P (2000) Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 levels in Alzheimer's disease brains. Int J Devl Neurosci 18:807-81

Durany N, Michel T, Zochling R, Boissl KW, Cruz-Sanchez FF, Riederer P, Thome J (2001) Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. Schizophr Res 52:79-86

Durany N, Münch G, Michel T, Riederer P (1999) Investigations on oxidative stress and therapeutical implications in dementia Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (Suppl) 249: 68-73

Duyckaerts C, Brion JP, Hauw JJ, Flament-Durant J (1987) Comparison of immunocyto-chemistry with a specific antibody and Bodian's protargol method. Quantitative assessment of the density of neurofibrillary tangles and senile plaques in senile dementia of the Alzheimer type. Acta Neuropathol (Berlin) 73:167-170

Ebmeier KP, Blackwood DHR, Murray C, Souza V, Walker M, Dougall N, Moffoot APR, O'Carroll RE, Goodwin GM (1993) Single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc-exametazime in unmedicated schizophrenic patients. Biological Psychiatry 33:487-495

Ernfors P, Ibanez CF, Ebendal T, Olson L, Persson H (1990) Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. Proc Natl Acad Sci 87:5454-5458

Fahnestock M, Scott SA, Jette N (1996) Nerve growth factor mRNA and protein levels measured in the same tissue from normal and Alzheimer's disease parietal cortex. Brain Res: Mol Brain Res (Netherlands) 42:175-8

Farinas I, Jones KR, Backus C, Wong XY, Reichardt LF (1994) Severe sensory and sympathetic deficits in mice lacking neurotrophin-3. Nature 369:658-661

Farinas I, Yoshida CK, Backus C, Reichardt LF (1996) Lack of neurotrophin 3 results in death of spinal sensory neurons and premature differentiation of their precursors. Neuron 17:1065-1078

Fawcett JP, Bamji SX, Causing CG, Aloyz R, Ase A, Reader TA, Miller FD (1998) Functional evidence that BDNF is an anterograd neuronal trophic factor in the CNS. J Neurosci 18:2806-2821

- Fischer W, Sirevaag A, SJ Wiegand, Lindsay RM, Bjorklund (1994) A Reversal of spatial memory impairments in aged rats by nerve growth factor and neurotrophin 3 and 4/5 but not BDNF. *Proc of Natl Acad Sci* 91:8607-11
- Flament S, Delacourte A (1989) Abnormal Tau species are produced during Alzheimer's disease neurodegenerating process. *FEBS Lett* 247:213-216
- Flament-Durand J, Brion JP (1990) Morphology of neurofibrillary tangles and senile plaques. In: Mauerer K, Riederer P, Beckmann H (Hrsg.) *Alzheimer's disease: Epidemiology, Neuropathology, Neurochemistry and Clinics*. Wien; New York: Springer-Verlag, 105-122
- Flament-Durand J, Cock AM (1979) Spongiform alteration in brain biopsies of presenile dementia. *Acta Neuropathol* 46:159-162
- Franzek E, Beckmann H (1993) Schizophrenie und jahreszeitliche Geburtenverteilung – Konträre Ergebnisse in Abhängigkeit von der genetischen Belastung. *Fortschr Neurol Psychiat* 61:22-26
- Franzek E, Beckmann H (1996) Gene-environment interaction in schizophrenia: season-of-birth effect reveals etiologically different subgroups. *Psychopath* 29:14-26
- Friedland RP (1993) Epidemiology, education, and the ecology of Alzheimer's disease. *Neurology* 43:246-9
- Friedland RP, Koss E, Lerner A (1993) Functional imaging, the frontal lobes and dementia. *Dementia* 4:192-203
- Gall CM, Gold SJ, Isackson PJ, Seroogy KB (1992) Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs are expressed in ventral midbrain regions containing dopaminergic neurons. *Mol Cell Neurosci* 3:56-63
- Garofalo G, Ragusa RM, Barletta C, Spina E (1992) Schizophrenia and chromosomal fragile sites. *Am J Psych* 149:1116

- Gaspar P, Gray F (1984) Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol* 64:43-52
- Giannakopoulos P, Hof PR, Giannakopoulos AS, Herrmann FR, Michel JP, Bouras C (1995) Regional distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of very old patients. *Arch Neurol* 52:1150-9
- Giess R, Mäurer M, Linker R, Gold R, Warmuth-Metz M, Toyka KV, Sendtner M, Rieckmann P (2002) Association of a null-mutation in the CNTF-gene with early onset of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 59:407-9
- Gimenez-Gallego G, Conn G, Hatcher VB, Thomas KY (1986) Human brain derived acidic and basic fibroblast growth factors: amino terminal sequences and specific mitogenic activities. *Biochem Biophys Res Commun* 135:541-548
- Gnahn H, Hefti F, Heumann R, Schwab ME, Thoenen H (1983) NGF mediated increase of choline acetyltransferase (ChAT) in the neonatal rat forebrain: evidence for physiological role of NGF in the brain? *Dev Brain Res* 9:45-52
- Gödert M (1993) Tau-Protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 16:460-465
- Gottesman I (1993; amerikan Originalausgabe 1991) Schizophrenie. Heidelberg: Spektrum
- Götz R, Koster R, Winkler C (1994) Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. *Nature* 372:266-269
- Gough NM, Williams RL (1989) The pleiotropic actions of leukemia inhibitory factor. *Cancer cells* 1:77-80
- Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, Berg G, Rapoport SI (1987) Neurophysiological and cerebral metabolic function in early vs late onset dementia of the Alzheimer Typ. *Neuropsych* 25: 807-16

- Greene LA, Tischler AS (1976) Establishment of a noradrenergic clonal line of pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci* 73:2424-2428
- Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI (1986) Abnormal phosphorylation of the microtubel-association protein τ (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci* 83:4913-4917
- Gsell W, Lange KW, Pfeuffer R, Heckers S, Heinsen H, Senitz D, Jellinger K, Ransmayr G, Wichart I, Vock R, Riederer P (1993) How to run a brain bank. A report from the Austro-German brain bank. *J Neurotransm* 39:31-70
- Gur RE (1995) Functional brain-imaging studies in schizophrenia. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1185-1192
- Gur RE (1998) A follow up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry* 55:145-152
- Gurwitz D, Haring R, Pinkas-Kramarski R, Stein R, Heldman E, Karton Y, Fisher A (1995) NGF-dependent neurotrophin-like effects of AF102B, an M1 muscarinic agonist, in PC12M1 cells. *NeuroRep* 6:485-488
- Guthrie KM, Gall CM (1991) Differential expression of mRNAs for the NGF family of neurotrophic factors in the adult rat central olfactory system. *J Comp Neurol* 313:95-102
- Hallbook F, Ibanez CF, Persson H (1991) Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. *Neuron* 6:845-858
- Hamburger V (1934) The effects of wing bud extirpation on the development of the central nervous system in chick embryos. *J Exp Zool* 68:449-494

Hamburger V, Brunso-Bechtold JK, Yip JW (1981) Neuronal death in the spinal ganglia of the chick embryo and its reduction by NGF. *J Neurosci* 1:60-71

Hardy J (1996) New insights into the genetics of Alzheimer's Disease. *Ann Med* 28: 255-258

Harrison PJ (1999) The neuropathology of schizophrenia – A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122:593-624

Hasenohrl RU, Soderstrom S, Mohammed AH (1997) Reciprocal changes in expression of mRNA for nerve growth factor and its receptors trkA and LNGFR in brain of aged rats in relation to maze learning deficits. *Exp Brain Res (Germany)* 114:205-13

Hattori M, Nanko S (1995) Association of neurotrophin-3 gene variant with severe forms of schizophrenia. *Biochem Biophys Res Comm* 209:513-518

Haznedar MM, Buchsbaum MS, Luu C, Hazlett EA, Siegel BV Jr, Lohr J, Wu J, Haier RJ, Bunney WE Jr (1997) Decreased anterior cingulate gyrus metabolic rate in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154:682-4

Heckers S, Heinsen H, Geiger B, Beckmann H (1991) Hippocampal neuron number in schizophrenia *Arch Gen Psychiatry* 48:1001-1008

Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM (1998) Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1:318-23

Hefti F (1983) Is Alzheimer's disease caused by lack of nerve growth factor? *Ann Neurol* 13:109-110

Hefti F (1994a) Development of effective therapy for Alzheimer's disease based on neurotrophic factors. *Neurobiol Aging* 15: 193-194

Hefti F (1994b) Neurotrophic factor therapy for nervous system degenerative diseases. *J Neurobiol* 25: 1418-1435

- Hefti F, David A, Hartikka J (1984) Chronic intraventricular injections of nerve growth factor elevate hippocampal choline acetyltransferase activity in adult rats with partial septo-hippocampal lesions. *Brain Res* 293:305-311
- Hefti F, Hartikka J, Knusel B (1989) Function of neurotrophic factors in the adult and aging brain and their possible use in the treatment of neurodegenerative disease. *Neurobiol Aging* 10:515-33
- Hellweg R, Jockers-Scherubl M (1994) Neurotrophic factors in memory disorders. *Life Sci* 55:2165-2169
- Heston LL, Mastri AR, Anderson VE, White J (1981) Dementia of the Alzheimer's type: clinical, genetics, natural history and associated conditions. *Arch Gen Psychiatry* 38:1085-1090
- Heumann R (1994) Neurotrophin signalling. *Curr Opin Neurobiol* 4:668
- Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, Schmechel D, Sigmon AH, Weinberg T, Helms MJ, Swift M (1983) Alzheimer's disease: genetic aspects and associated clinical disorders. *Ann Neurol* 14:507-515
- Hirono N, Mori E, Ishii K (1998a) Alteration of regional cerebral glucose utilization with delusions in Alzheimer disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10:433-9
- Hirono N, Mori E, Ishii K (1998b) Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 50:380-3
- Hirono N, Mori E, Ishii K (1998c) Hypofunction in the posterior cingulate gyrus correlates with disorientation for time and place in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:552-4
- Hirono N, Mori E, Ishii K (1998d) Regional hypometabolism related to language disturbance in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9:63-7

- Hirono N, Mori E, Ishii K (1998e) Regional metabolism: association with dyscalculia in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 55:1547-52
- Hof PR, Glannakopoulos P, Bouras C (1996) The neuropathological changes associated with normal brain aging. *Histol Histopathol* 11:1075-88
- Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde Y-A (1990) Regional distribution of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 9:2459-2464
- Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA (1990) Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain derived growth factor family. *Nature* 344:339-341
- Hollis C (1995) Child and adolescent (juvenile onset) schizophrenia. A case control study of premorbid developmental impairments. *Br J Psychiatry* 166:489-495
- Holzman PS, Matthyse SW (1990) The genetics of schizophrenia: A review. *Psychological Science* 1:279-286
- Honnegar P, Lenoir D (1982) Nerve growth factor stimulation of cholinergic telecephalic neurons in aggregating cell cultures. *Dev Brain Res* 3:229-238
- Hoyer S (1993) Abnormalities in brain glucose utilization and its impact on cellular and molecular mechanisms in sporadic dementia of Alzheimers Type. *Ann NY Acad Sci* 695:77-80
- Hubbard BM, Anderson JM (1981) A quantitative study of cerebral atrophy in old age and senile dementia. *J Neurol Sci* 50:135-145
- Hyman C, Hofer M, Barde Y (1991) BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature* 350:230-232

- Hyman C, Juhasz M, Jackson S, Wright P, Ip NY, Lindsay RM (1994) Overlapping and distinct actions of the neurotrophins BDNF, NT 3 and NT 4/5 on cultured dopaminergic and GABA-ergic neurons of the ventral mesencephalon. *J Neurosci* 14:335-347
- Iqbal K, Wisniewski HM (1983) Neurofibrillary tangles. In: Reisberg B (Hrsg.) *Alzheimer's disease. The standard reference.* New York: Free Press, 48-56
- Iraizoz I, Guijarro, Gonzalo LM, de Lacalle S (1999) Neuropathological changes in the nucleus basalis correlate with clinical measures of dementia. *Acta Neuropathol* 98:186-96
- Jack CR, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Peterson RC, Cascino GD (1989) Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MRI images in normal young adults. *Radiology* 172:549-554
- Jakob H, Beckmann H (1986) Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics *J Neurol Transm* 65:303-326
- Jakob H, Beckmann H (1994) Circumscribed malformation and nerve cell alterations in the entorhinal cortex of schizophrenics *J Neural Transm* 98:83-106
- Jellinger K (1990) Morphology of Alzheimer's disease and related disorders. In: Mauerer K, Riederer P, Beckmann H (Hrsg.) *Alzheimer's disease: Epidemiology, Neuropathology, Neurochemistry and Clinics.* Wien; New York: Springer-Verlag, 61-77
- Jernigan TL, Zisook S, Heaton RK, Moranville JT, Hesselink JR, Braff DL (1991) Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48:881-90
- Jones KR, Farinas I, Backus C, Reichardt LF (1994) Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. *Cell* 76:989-999
- Jones KR, Reichardt LF (1990) Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family. *Proc Natl Acad Sci* 87:8060-8064

Jones P, Murray RM (1991) The genetics of schizophrenia is the genetics of neuro-development. *Br J Psychiatry* 158:615-623

Kaisho Y, Yoshiura K, Nakahama K (1990) Cloning and expression of cDNA encoding a novel human neurotrophic factor. *FEBS Lett* 299:187-191

Kandel ER (1991) Disorders of thought: Schizophrenia. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Hrsg.) *Principles of neural science*. New Jersey:Prentice Hall, 854-868

Kang H, Schuman EM (1996) A Requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity. *Science* 273:1402-6

Karczmar AG (1976) Central actions of acetylcholine, cholinomimetics and related drugs. In: Goldberg AM, Hanin I (Hrsg.) *Biology of Cholinergic Function*. New York: Raven Press, 395-449

Karczmar AG (1978) Multitransmitter mechanism underlying selected function, particularly aggression, learning and sexual behavior. In: Deniker P, Radouco-Thomas C, Villeneuve A (Hrsg.) *Neuropsychopharmacology*. Oxford: Pergamon Press, 581-608

Karczmar AG (1984) Acute and long lasting central actions of organophosphorus agents. *Fund Appl Toxicol* 2:1-17

Karczmar AG, Kindel GH (1981) Acetylcholine turnover and aggression in related three strains of mice. *Prog Neuropsychopharmacol* 5:35-48

Karczmar AG, Scudder CL (1967) Behavioral responses to drugs and brain catecholamine levels in mice of different genera and strains. In: Cafruny EJ (Hrsg.) *Proceedings of an International Symposium on Comparative Pharmacology*. *Fed Proc* 26:1186-91

Karlinsky H, Madrick E, Ridgley J (1991) A family with multiple instances of definite, probable and possible early-onset Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 159:524-30

Kendler KS, Diehl SR (1993) The genetics of schizophrenia. *Schiz Bull* 16:635-86

- Kennedy JL, Giuffra LA, Moises HW, Cavalli-Sforza, Pakstis LL, Kidd JR, Castiglione DM, Sjogren B, Wetterberg L, Kidd KK (1988) Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree. *Nature* 336:167-170
- Klausner JD, Sweeney JA, Deck MD, Haas GL, Kelly AB (1992) Clinical correlates of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia: Further evidence for frontal lobe disease. *J Nervous and Mental Dis* 180:407-412
- Klein R, Martin-Zanca D, Barbacid M, Parada LF (1990) Expression of the tyrosine kinase receptor gene *trkB* is confined to the murine embryonic and adult nervous system. *Development* 109:845-850
- Knipper M, da Penha Berzaghi M, Blochl A (1994a) Positive feedback between acetylcholine and the neurotrophins nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 6:668-71
- Knipper M, Leung LS, Zhao D (1994b) Short-term modulation of glutamatergic synapses in adult rat hippocampus by NGF. *Neuroreport* 5:2433-6
- Knowles R, Kosik K (1997) Neurotrophin-3 signals redistribute RNA in Neuron. *Proc Natl Acad Sci* 94:148045-14808
- Knusel B, Winslow JW, Rosenthal A, Burton LE, Seid DP, Nikolics K, Hefti F (1991) Promotion of central cholinergic and dopaminergic neuron differentiation by brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin 3. *Proc Natl Acad Sci* 88:961-965
- Knusel B, Rabin SJ, Hefti F, Kaplan DR (1994) Regulated neurotrophin receptor responsiveness during neuronal migration and early differentiation. *J Neurosci* 14:1542-54
- Knusel B und Gao H (1996) Neurotrophins and Alzheimer's disease: Beyond the cholinergic Neurons. *Life Sci* 58:2019-2027

- Kokaia Z, Metsis M, Kokaia M, Bengzon J, Elmer E, Smith M-L, Timusk T, Siesjo JK, Persson H, Lindvall O (1994) Brain insults in rats induce increased expression of the BDNF gene through differential use of multiple promoters. *Eur J Neurosci* 6:587-596
- Koliatsos VE, Clatterbuck RE, Nauta HJW, Knusel B, Burton LE, Hefti FF, Mobley WC, Price DL (1991) Human nerve growth factor prevents degeneration of basal forebrain cholinergic neurons in primates. *Ann Neurol* 30:831-40
- Koliatsos VE, Price DL, Clatterbuck RE, Markowska AL, Olton DS, Wilcox BJ (1993) Neurotrophic strategies for treating Alzheimer's disease: lessons from basic neurobiology and animal models. *Ann NY Acad Sci* 695:292-299
- Kornhuber J, Mack-Burkardt F, Riederer P, Hebenstreit GF, Reynolds GP, Andrews HB, Beckmann H (1989) MK-801 binding sites in postmortem brain regions of schizophrenic patients. *J Neural Transm (PD-Sect)* 77:231-236
- Kornhuber J, Weller M (1994) Aktueller Stand der biochemischen Hypothesen zur Pathogenese der Schizophrenien. *Nervenarzt* 65:741-754
- Korsching S (1993) The neurotrophic factor concept: a re-examination. *J Neurosci* 13:2739-2748
- Korsching S, Auburger G, Heumann R (1985) Levels of nerve growth factor and its mRNA in the central nervous system of the rat correlate with cholinergic innervation. *EMBO J* 4:1389-1393
- Kosik KS, Duffy LK, Dowling MM, Abraham C, McCluskey A, Selkoe DJ (1984) Microtubule-associated protein 2: monoclonal antibodies demonstrate the selective incorporation of certain epitopes in Alzheimer neurofibrillary tangles. *Proc Natl Acad Sci* 81:7941-7945
- Kräpelin E (1899) *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* BD 1-4, 6. Aufl. Leipzig: Barth JA

- Kräpelin E (1913) *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* 8. Aufl. Leipzig: Barth JA S 1183-1395
- Kromer L (1987) Nerve growth factor treatment after brain injury prevents neuronal death. *Science* 235:214-6
- Kromer LF, Cornbrooks CJ (1987) Identification of trophic factors and transplanted cellular environments that promote CNS axonal regeneration. *Ann N Y Acad Sci* 495:207-24
- Kunugi H, Nanko S, Takei N, Saito K, Hayashi N, Kazamatsuri H (1995) Schizophrenia following in utero exposure to the 1957 influenza epidemics in Japan. *Am J Psychiatry* 152:450-452
- Lapchak PA, Araujo DM, Hefti F (1993) Systemic interleukin-1 beta decreases brain-derived neurotrophic factor messenger RNA expression in the rat hippocampal formation. *Neurosci* 53:297-301
- Lauterborn JC, Bizon JL, Tran TM, Gall CM (1995) Nerve growth factor mRNA is expressed by GABA-ergic but not cholinergic neurons in the basal forebrain. *J Comp Neurol* 360:454-462
- Lauterborn JC, Isackson PJ, Gall CM (1991) Nerve growth factor messenger RNA-containing cells are distributed within regions of cholinergic neurons in the rat basal forebrain. *J Comp Neurol* 306:439-446
- Lauterborn JC, Tran TMD, Isackson PJ, Gall CM (1993) Nerve growth factor mRNA is expressed by GABA-ergic neurons in rat hippocampus. *Neurorep* 5:273-276
- Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A (1989) Molecular cloning and expression of brain derived neurotrophic factor. *Nature* 341:149-152
- Leonhard K (1964a) *Prognostische Diagnostik der endogenen Psychosen.* Stuttgart: Fischer

- Leonhard K (1964b) Differenzierte Diagnostik der endogenen Psychosen, abnormen Persönlichkeitsstrukturen und neurotischen Entwicklungen. Berlin: VEB Volk und Gesundheit
- Leonhard K (1968) Aufteilung der endogenen Psychosen. Berlin: Akademie
- LeRoith D, Adamo ML, Werner H, Roberts CT Jr (1991) Insulin like growth factors and their receptors in normal physiology and in pathological states. *Trends Endocrin Metab* 2:134-139
- Lesch A, Bogerts B (1984) The diencephalon in schizophrenia: evidence for reduced thickness of the periventricular grey matter. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 234:212-219
- Levi-Montalcini R, Booker B (1960) Destruction of the sympathetic ganglia in mammals by an antiserum to the nerve growth promoting factor. *Proc Natl Acad Sci* 46:384-391
- Levi-Montalcini R, Hamburger V (1951) Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool* 116:321-362
- Li T, Vallada H, Bell R, Liu X, Xie T, Collier DA (1996) CNTF and psychiatric disorders. *Nat Gen* 13:143-144
- Lindfors N, Ernfors P, Falkenberg T, Persson H (1992) Septal cholinergic afferents regulate expression of brain-derived neurotrophic factor and β -nerve growth factor mRNA in rat hippocampus. *Exp Brain Res* 88:78-90
- Lindholm LD, Castren E, Berzaghi M, Blochl A, Thoenen H (1994) Activity-dependent and hormonal regulation of neurotrophin mRNA levels in the brain implications for neuronal plasticity. *J Neurobiol* 25:1362-72

- Lindsay RM (1994) Neurotrophic growth factors and neurodegenerative diseases: Therapeutic potential of the neurotrophins and ciliary neurotrophic factor. *Neurobiol Aging* 15:249-251
- Lindsay RM, Harmar AJ (1989) Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. *Nature* 337:362-364
- Lindsay RM; Thoenen H, Barde YA (1985) Placode and neural crest derived sensory neurons are responsive at early developmental stages to brain derived neurotrophic factor. *Dev Biol* 112:319-328
- Lindsay RM, Wiegand SJ, Altar CA, DiStefano PS (1994) NTF's: from molecule to man. *TiNS* 17:182-190
- Lindvall O, Ernfors P, Bengzon J, Kokaia Z, Smith ML, Siesjo BK, Persson H (1992) Differential regulation of mRNAs for nerve growth factor, brain derived neurotrophic factor, and neurotrophin 3 in the adult rat brain following cerebral ischemia and hypoglycaemic coma. *Proc Natl Acad Sci* 89:648-652
- Lodovichi C, Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L (2000) Effects of Neurotrophins on cortical plasticity: same or different? *J Neurosci* 20:2155-2165
- Lohof AM, Ip NY, Poo MM (1993) Potentiation of developing neuromuscular synapses by the neurotrophins NT-3 and BDNF. *Nature* 363:350-353
- Lowry OH, Rosebraough NJ, Farr AL, Randell RJ (1951) Protein measurement with folio phenol reagent. *J Biol Chem* 193:266-275
- Loy R, Moore RY (1977) Anomalous innervation of the hippocampal formation by peripheral sympathetic axons following mechanical injury. *Exp Neurol* 57:645-650
- Macciardi F, Kennedy JL, Ruocco L, Guiffra L, Carrera P, Marino C, Rinaldi V, Smerladi E, Ferrari M (1992) A genetic linkage study of schizophrenia to chromosome 5 markers in a northern Italian population. *Biol Psychiatry* 31:720-728

- Mahley RW (1988) Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 240:622-630
- Maisonpierre PC, Belluscio L, Friedman B, Alderson RF, Wiegand SJ, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD (1990a) NT-3, BDNF and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron* 5:501-509
- Maisonpierre PC, Belluscio L, Squinto S, Ip NY, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD (1990b) Neurotrophin-3: A neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science* 247:1446-1451
- Mann DMA, Tuckey CM, Yates PO (1987) The topographic distribution of senile plaques and neurofibrillary tangles in the brains of non-demented persons of different ages. *Neuropathol Appl Neurobiol* 13:123-139
- Mann DMA, Yates PI, Marcyniuk B (1984a) Presenile Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome of middle age, all form on age-related-continuum of pathological changes. *Neuropathol Appl Neurobiol* 10:187-205
- Mann DMA, Yates PO, Hawkes J (1982) The noradrenergic system in Alzheimer and multiinfarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 45:113-119
- Mann DMA, Yates PO, Marcyniuk B (1984b) A comparison of changes in the nucleus basalis and locus coeruleus in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 47:201-203
- Marsh HN, Palfrey HC (1993) Neurotrophin 3 and brain-derived neurotrophic factor activate multiple signal transduction events but are not survival factors for hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci* 13:4281
- Martinez-Serrano A, Fischer W, Söderström S, Ebendal T, Björklund A (1986) Long-term functional recovery from age-induced spatial memory impairments by nerve growth factor gene transfer to the rat basal forebrain. *Neurobiol* 93: 6355-6360

- Martinez-Serrano A, Björklund A (1998) Ex vivo nerve growth factor gene transfer to the basal forebrain in presymptomatic middle-aged rats prevents the development of cholinergic neuron atrophy and cognitive impairment during aging. *Proc Natl Acad Sci* 95:1858-1863.
- Martinez-Serrano A, Fischer W, Björklund A (1995) Reversal of age-dependent cognitive impairments and cholinergic neuron atrophy by NGF-secreting neural progenitors grafted to the basal forebrain. *Neuron* 15:45723-84
- Marty S, Wehrle R, Sotelo C (2000) Neuronal Activity and Brain-Derived Neurotrophic Factor regulate the density of inhibitory synapses in organotypic slice cultures of postnatal hippocampus *J Neurosci* 20: 8087-8095
- Masliah E, Hansen LA, Albright T, Mallory M, Terry RD (1991) Immunoelectron microscopic study of synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 81:428-433
- Masliah E, Terry RD, DeTeresa R, Hansen LA (1989) Immunohistochemical quantification of the synapse-related protein synaptophysin in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 103:234-239
- Masliah E, Terry RD (1993) The role of synaptic proteins in the pathogenesis of disorders of the central nervous system. *Brain Pathol* 3:77-85
- Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CR Jr (1981) Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain* 104:535-8
- Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. (2001) Progressive brain volume changes and clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 58:148-57

- Matochik JA, Chefer SI, Lane MA, Woolf RI, Morris ED, Ingram DK, Roth GS, London ED (2000) Age-related decline in striatal volume in monkeys as measured by magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging* 21:591-8
- Mayor S (2002) New treatment improves symptoms of Parkinson's disease. *BMJ* 324:997
- McAllister AK, Lo DC, Katz LC (1995) Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. *Neuron* 15:791-803
- McGeer PL, Akiyama H, McGeer EG (1986a) Brain imaging in Alzheimer's disease. *Br Med Bull* 42:24-28
- McGeer PL, Kamo H, Harrop R, McGeer EG, Martin WRW, Pate BD, Li DKB (1986b) Comparison of PET, MRI and CT with pathology in a proven case of Alzheimer's disease. *Neurology* 36:1569-1574
- McGlashan TH, Fenton WS (1992) The positive-negative distinction in schizophrenia. *Arch of Gen Psychiatry* 49:63-72
- McGrath JJ, Pemberton MR, Welham JL, Murray RM (1994) Schizophrenia and the influenza epidemics of 1954, 1957 and 1959: a southern hemisphere study. *Schizophr Res* 14:1-8
- McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE (1995) Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 346:678-682
- Mednick SA, Huttunen MO, Machon RA (1994) Prenatal influenza infections and adult schizophrenia. *Schizophr Bull* 20:263-267
- Michel TM, Durany N, Nara K, Thome J, Riederer P (2001) Neurotrophic factors, BDNF and NT 3 and their role in the pathogenesis of schizophrenic psychoses. *World J Biol Psych* 2: 289

- Min SK, An SK, Jon DI, Lee JD (1999) Positive and negative symptoms and regional cerebral perfusion in antipsychotic-naive schizophrenic patients: high-resolution SPECT study. *Psych Res* 90:159-168
- Möll G, Gsell W, Wichart I, Jellinger K, Riederer P (1990) Cholinergic and monoaminergic neuromediator systems in DAT. Neuropathological and neurochemical findings. In: Maurer K, Riederer P, Beckmann H (Hrsg.) *Alzheimer's disease. Epidemiology, Neuropathology, Neurochemistry and Clinics*. Wien; New York: Springer-Verlag, 235-252
- Möller HJ, Laux G, Deister A (Hrsg.) (1996) *Psychiatrie*. 1. Aufl., Stuttgart: Hippokrates
- Mölsae PK, Martilla RJ, Rinne UK (1982) Epidemiology of dementia in Finnish population. *Acta Neurol Scand* 65:541-552
- Mucjkle TJ, Roy JR (1985) High density lipoprotein cholesterol in differential diagnosis of senile dementia. *Lancet* 1(8439):1191-1192
- Münch G, Thome J, Schinzel R, Rösler M, Retz W, Riederer P (1997) Advanced Glycation Endproducts in der pathogenetischen Kaskade des Alzheimer Syndrom. In: Rösler M, Retz W, Thome J (Hrsg.) *Alzheimer-Krankheit Abgrenzung normalen Alterns - Epidemiologie-Ätiologie-Pathogenese-Klinik-Behandlung Ethik*. Weinheim: Berlitz Deutscher Studien Verlag, 170-177
- Mufson EJ, Benzing WC (1994) Lack of neocortical nerve cell loss in Alzheimer's disease: reality or methodological artefact. *Neurobiol Aging* 15:361-2; discussion 379-380
- Mufson EJ, Bothwell M, Hersh LB (1989) Nerve growth factor receptor immunoreactive profiles in the normal, aged human basal forebrain: colocalization with cholinergic neurons. *J Comp Neurol* 285:196-217

- Mufson EJ, Bothwell M, Kordower JH (1989) Loss of nerve growth factor receptor-containing neurons in Alzheimer's disease: a quantitative analysis across subregions of the basal forebrain. *Exp Neurol* 105:221-32
- Mufson EJ, Kordower JH (1989) Nerve growth factor receptor expressing human basal forebrain neurons: pathologic alterations in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Prog Clin Biol Res* 317:401-14
- Muir JL (1997) Acetylcholine, aging and Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 56:687-96
- Mullan M, Houlden H, Windelspecht MA (1992) Locus for familial early-onset Alzheimer's disease on the long arm of chromosome 14, proximal to the 1-antichymotrypsin gene. *Nature Genet* 2:340-342
- Mummenthaler M (1987) Behebbarer und vermeidbarer Demenzen. *Schweiz Med Wschr* 117:964-967
- Muragaki Y, Timothy N, Leight S, Hempstead BL, Chao MV, Trojanowski JQ, Lee VM (1995) Expression of trk receptors in the developing and adult human central and peripheral nervous system. *J Compr Neurol* 356:387-397
- Murakami M, Hibi M, Naoko N (1993) IL-6 induced homodimerization of gp 130 and associated activation of a tyrosine kinase. *Science* 260:1808-18109
- Murase K, Igarashi K, Hayashi K (1994) Neurotrophin-3 (NT-3) levels in the developing rat nervous system and in human samples. *Clin Chim Acta* 227:23-36
- Murase K, Nabeshima T, Tobitaille Y, Quirion R, Ogawa M, Hayashi K (1993) NGF level is not decreased in the serum, brain-spinal fluid, hippocampus, or parietal cortex of individuals with Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 193:198-203
- Murray KD, Gall CM, Jones EG, Isacson PJ (1994) Differential regulation brain-derived neurotrophic factor and type II calcium/calmodulin dependent protein kinase messenger RNA expression in Alzheimer's disease. *Neurosci* 60:237-458

- Najlerahim A, Bowen DM (1988) Regional weight loss of the cerebral cortex and some subcortical nuclei in senile dementia of Alzheimer's type. *Acta Neuropathol* 75:509-512
- Nanko S, Hattori M, Kuwata S, Sasaki T, Fukuda R, Dai XY, Yamaguchi Y, Shibata Y, Kazamatsuri H (1994) Neurotrophin-3 gene polymorphism associated with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 89:390-392
- Narisawa-Saito M, Nawa H (1996) Differential regulation of hippocampal neurotrophins during aging in rats. *J Neurochem* 67:1124-1131
- Narisawa-Saito M, Wakabayashi K, Tsuji S, Takahashi H, Nawa H (1996) Regional specificity of alterations in NGF, BDNF and NT3 levels in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 7:2925-2928
- Nawa HJ, Carnahan J, Gall C (1995) BDNF protein measured by a novel enzyme immunoassay in normal brain und after seizure: Partial disagreement with mRNA levels. *Eur J Neurosci* 7: 1527-1535.
- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HF (1998) Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging - A meta-analytic study. *Arch of Gen Psy* 55:433-440
- Nielsen FC, Wang E, Gammeltoft S (1991) Receptor binding, endocytosis, and mitogenesis of insulin like growth factors I and II in fetal rat brain neurons. *J Neurochem* 56:12-21
- Nöthen MM, Cichon S, Eggermann K, Propping P, Knapp M, Maier W, Rietschel M (1996) CNTF and psychiatric disorder. *Nat Gen* 13:142-143
- Nyberg P, Adolfsson R, Hardy JA, Nordberg P, Wester P, Winblad B (1985) Catecholamine topochemistry in human basal ganglia. Comparison between normal and Alzheimer brains. *Brain Res* 333:139-142
- O'Callaghan E, Sham P, Takei N, Glover G, Murray RM (1991) Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet* 337:1248-1250

- Obst K, Wahle P (1997) Phenotype specification of cortical neurons during a period of molecular plasticity. *Eur J Neurosci* 9:2571-2580
- Ockel M, Barde Y-A (1995) Neurotrophine: Überlebensfaktoren für Nervenzellen. *Neuroforum* 3:31-35
- Olson L, Nordberg A, Holst H (1992) Nerve growth factor affects ¹⁴C-nicotine binding, blood flow, EEG and verbal episodic memory in an Alzheimer patient (case report). *J Neural Transm [P-D Sect]* 4:79-95
- Pakkenberg B (1987) A post mortem study of chronic schizophrenic brains. *Br J Psychiatry* 151:744-752
- Pakkenberg B (1990) Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 47:1023-1028
- Park EC, Jou I, Gwang BJ (1998) Nerve growth factor potentiates the oxidative necrosis of striatal cholinergic neurons. *NeuroReport* 9, 687-690
- Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME (1990) The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci* 87:256-259
- Parsey RV, Krishnan KR (1998) Quantitative analysis of T2 signal intensities in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res* 82:181-5
- Perry BD, Southwick SM, Yehuda R, Giller EL (1990) Adrenergic regulation in posttraumatic stress disorder. In: Giller EL (Hrsg.) *Biological assessment and treatment of posttraumatic stress disorder*. Washington (D.C.): American Psychiatric Press, 89-114

- Perry EK, Atack JR, Perry RH, Hardy JA, Dodd PE, Edwardson JA, Blessed G, Tomlinson BE, Fairbairn AF (1984) Intralaminar neurochemical distribution in human midtemporal cortex: comparison between Alzheimer's disease and the normal. *J Neurochem* 42:1402-1410
- Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA, Blessed G, Fairbairn AF, Tomlinson BE, Perry RH (1985) Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 48:413-421
- Perry EK, Gibson PH, Blessed G, Perry RH, Tomlinson BE (1977) Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. *J Neurol Sci* 34:247-265
- Perry EK, Perry RH, Blessed G, Tomlinson BE (1978a) Changes in brain cholinesterase in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathol Appl Neurobiol* 4:273-277
- Perry EK, Perry RH, Tomlinson BE, Blessed G, Gibson PH (1980) Coenzyme A acetylating enzymes in Alzheimer's disease. Possible cholinergic compartment of pyruvate dehydrogenase. *Neurosci Lett* 18:105-110
- Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH (1978b) Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 2:1457-1459
- Perry G, Friedmann R, Shaw G, Chan V (1987) Ubiquitin is detected in neurofibrillary tangles and senile plaque neurites of Alzheimer disease brains. *Proc Natl Acad Sci* 84:3033-3036
- Persson H, Ibanez CF (1993) Role and expression of neurotrophins and the trk family of tyrosine kinase receptors in neuronal growth and rescue after injury. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 6:11-18
- Peters G (1967) Neuropathologie und Psychiatrie in: Gruhle HW, Jung R, Mayer-Groß W (Hrsg.) *Psychiatrie der Gegenwart, Forschung und Praxis*. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, Bd I/1A, 286-324

- Phillips HS, Hains JM, Armanini M, Laramée GR, Johnson SA, Winslow JW (1991) BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron* 7:695-702
- Phillips HS, Hains JM, Laramée GR, Rosenthal A, Winslow JW (1990) Widespread expression of BDNF but not NT-3 by target areas of basal forebrain cholinergic neurons. *Science* 250: 290-294
- Plata-Salaman CR (1991) Epidermal growth factor and the nervous system. *Peptides* 12:653-663
- Poirer L, Sourkes TL (1976) Monkeys with nigrostriatal lesions: tremor induced by harmaline and other drugs. *Pharmacol Therap* 2:105-12
- Poirier J, Davignon J, Bouthilier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S (1993) Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 342:697-699
- Popken GJ, Bunney WE Jr, Potkin SG, Jones EG (2000) Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proc Natl Acad Sci* 97:9276-80
- Prakash N, Cohen-Cory S, Frostig RD (1996) Rapid and opposite effects of BDNF and NGF on the functional organization of the adult cortex in vivo. *Nature* 381:702-706
- Prentice HM, Moore SE, Dickson JG, Doherty P, Walsh FS (1987) Nerve growth factor induced changes in neural cell adhesion molecule (N-CAM) in PC12 cells. *EMBO J* 6:1859-1863
- Probst A, Brunnschweiler H, Lautenschlager C, Ulrich J (1987) A special type of senile plaque, possibly an initial stage. *Acta Neuropathol* 74:133-141
- Procter AW, Palmer AM, Stratmann GC, Bowen DM (1986) Glutamate/ aspartate-realising neurones in Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 314:1711-12
- Propping P (1989) *Psychiatrische Genetik - Befunde und Konzepte*. Berlin: Springer-Verlag

Purves D (1996) The trophic theory of neural connections TINS: 486-489

Rainer M, Janoch P, Mucke H, Haushofer M, Hraby W (1995) Besteht eine Korrelation zwischen dem klinischen Schweregrad und dem makromorpho-logischen Befund im CCT bei Patienten mit DAT? In: Günther V, Meise U, Kalousek ME, Hinterhuber H (Hrsg.) Dementielle Syndrome. Innsbruck: Integrierte Psychiatrie, 42-52

Rapoport SI (1995) Anatomic and functional brain imaging in Alzheimer's disease. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) Psychopharmacology: The fourth generation of progress. New York: Raven Press, 1401-1415

Reichardt LF, Farinas I (1997) Neurotrophic factors and their receptors: roles in neuronal development and function. In: Cowan WM, Jessell TM, Zipursky SL (Hrsg.) Molecular and cellular approaches to neuronal development. New York: Oxford Univ. Press, 220-2363

Reinikainen KJ, Paljarvi L, Huuskonen M, Soininen H, Laakso M, Riekkeinen PJ (1988) A post-mortem study of noradrenergic, serotonergic and GABA-ergic neurons in Alzheimer's disease. J Neurol Sci 84:101-116

Rey ER, Thurn I (1994) Schizophrenien. In: Reinecker H (Hrsg.) Lehrbuch der klinischen Psychologie. 2. Aufl., Göttingen: Hofgreffe, 423-426

Reylett RJ, Williams LR (1994) Role of neurotrophins in cholinergic-neuron function in the adult and aged CNS. Trends Neurosci 17:486-490

Reynolds GP (1994) Antipsychotic drug mechanisms and neurotransmitter systems in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand (Suppl) 380:36-40

Richard S, Brion JP, Couck AM, Flament-Durand J (1989) Accumulation of smooth endoplasmic reticulum in Alzheimer's disease: New morphological evidence of axoplasmic flow disturbances. J Submicrosc Cytol 21:461-467

Riederer P, Sofic E, Moll G, Freyberger A, Wichart I, Gsell W, Jellinger K, Hebenstreit G, Youdim MBH (1990) Senile dementia of Alzheimer's type and Parkinson's disease:

neurochemical overlaps and specific differences. In: Dostert P, Riederer P, Strolin-Benedetti M, Ronucci R (Hrsg.) Early markers in Parkinson's and Alzheimer's disease. Wien; New York: Springer-Verlag, 221-232

Rifkin L, Lewis S, Jones P, Toone B, Murray R (1994) Low birth weight and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 165:357-362

Rogaev EL, Sherrington R, Rogaev E (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376:775-778

Rosenthal A (1991) Primary structure and biological activity of human brain-derived neurotrophic factor. *Endocrinology* 129:1289-94

Rosenthal A, Goeddel DV, Lewis NM (1990) Primary structure and biological activity of a novel human neurotrophic factor. *Neuron* 4:767-773

Rossi A, Stratta P, Nancini F, Gallucci M, Mattei P, Core L, DiMichele V, Casacchia M (1994) Magnetic resonance imaging findings of amygdala-anterior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 52:43-53

Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Saß H, Buell U (1997) Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 349:1735-1739

Saltiel AR, Decker SJ (1994) Cellular mechanisms of signal transduction for neurotrophin. *Bioessays* 16: 405-411

Samuel W, Masliah E, Hill LR, Butters N, Terry R (1994a) Hippocampal connectivity and Alzheimer's dementia: effects of synapse loss and tangle frequency in a two-component model. *Neurology* 44:2081-2088

Samuel W, Terry RD, De Teresa R, Butters N, Masliah E (1994b) Clinical correlates of cortical and nucleus basalis pathology in Alzheimer dementia. *Arch Neurol* 51:772-8

- Sasaki M, Ehara S, Tamakawa Y, Takahashi S, Tohgi H, Sakai A, Mita T (1995) MR anatomy of the substantia innominata and findings in Alzheimer disease: a preliminary report. *AJNR Am J Neuroradiol* 16:2001-7
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, ST. George-Hyslop PH, Pericak-Vance M, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF (1993) Association of apolipoprotein E allele E4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43:1467-1472
- Scheibel AB, Kovelman JA (1981) Disorientation of the hippocampal pyramidal cell and its processes in the schizophrenic patient. *Biol Psychiatry* 16:101-102
- Schellenberg GD, Payami H, Wijisman EM, Orr HAT, Goddard GAB, Anderson L, Nemens E, White JA, Alonso ME, Ball MJ, Kaye J (1993) Chromosome 14 and late-onset familial Alzheimer's disease (FAD). *Am J Hum Genet* 53:619-628
- Scheltens (1992) Atrophy of medial temporal lobes on MRI in „probable“ Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:967-972
- Schlessinger J, Ullrich A (1992) Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* 9:383-391
- Schneider K (1957) Primäre und sekundäre Symptome bei der Schizophrenie. *Fortschr Neurol Psychiat* 25:487
- Schneider K (1967) *Klinische Psychopathologie*. 8. Aufl., Stuttgart; New York: Thieme
- Schramm M, Falkai P, Feldmann N (1998) Reduced tyrosine kinase receptor C mRNA levels in the frontal cortex of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 257:65-8
- Schwab ME, Otten U, Agid Y, Thoenen H (1979) Nerve growth factor (NGF) in the rat CNS: absence of specific retrograde axonal transport on tyrosine hydroxylase induction in locus ceruleus and substantia nigra. *Brain Res* 168:473-483

Schwartz JP, Pearson J, Jonson EM (1982) Effect of exposure to anti-NGF on sensory neurons of adult rats and guinea-pigs. *Brain Res* 244:378-381

Scott SA, Mufson EJ, Weingartner JA, Skau KA, Crutcher KA (1995) Nerve growth factor in Alzheimer's disease: increased levels throughout the brain coupled with declines in nucleus basalis. *J Neurosci* 15:6213-21

Seeman P (1993) Schizophrenia as a brain disease. The dopamine receptor story. *Arch Neurol* 50:1093-95

Seeman P, Van Tol HHM (1994) Dopamine receptor pharmacology. *Trends in Pharm Sci* 15:264-70

Segal RA, Pomeroy SL, Stiles CD (1995) Axonal growth and fasciculation linked to differential expression of BDNF and NT-3 in developing cerebellar granule cells. *J Neurosci* 15:4970-4981

Sensenbrenner M (1993) The neurotrophic activity of fibroblast growth factors. *Prog Neurobiol* 41:683-704

Shapiro RM (1993) Regional neuropathology in schizophrenia: Where are we? Where are we going? *Schiz Res* 10:187-239

Shaw G, Chau V (1988) Ubiquitin and microtubule-associated protein tau immunoreactivity each define distinct structures with differing distributions and solubility properties in Alzheimer brain. *Proc Natl Acad Sci* 85:2854-2858

Seiler M, Schwab ME (1984) Specific retrograde transport of nerve growth factor (NGF) from neocortex to nucleus basalis in the rat. *Brain Res* 300:33-39

Sendtner M, Dittrio F, Hughes P, Thoenen H (1994) Actions of CNTF and neurotrophins on degenerating motoneurons, preclinical studies and clinical implications. *J Neurol Sci* 124:77-83

Sendtner M (1995) Molecular biology of neurotrophic factors. *Baillieres clin Neurol* 4:575-91

Sendtner M (1997) Gene therapy for motorneuron disease. *Nat Med* 3:380-1

Shelton DL, Reichardt LF (1986): Studies on the expression of the β nerve growth factor (NGF) gene in the central nervous system: level and regional distribution of NGF mRNA suggest that NGF functions as a tropic factor for several distinct populations of neurons. *Proc Natl Acad Sci* 83:2714-2718.

Shenton ME, Kikins R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, McCarley RW (1992) Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 327:604-612

Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough B, Wasmuth J, Dobbs M, Gurlin H (1988) Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 336:164-167

Sigmundsson S (2001) Structural abnormalities in frontal, temporal and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry* 158:234-243

Schmidt WJ (1990) Memory loss by glutamate agonists: an animal model of Alzheimer's disease? In: Maurer K, Riederer P, Beckmann H (Hrsg.) *Alzheimer's disease. Epidemiology, Neuropathology, Neurochemistry and Clinics*. Wien; New York: Springer-Verlag, S295-299

Smith DE, Roberts J, Gage FH, Tuszynski H (1999) Age-associated neuronal atrophy occurs in the primate brain and is reversible by growth factor gene therapy. *Proc Natl Acad Sci* 96:10893-10898

Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM (1995) Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 15:1768-1777

Smith ML, Booze RM (1995) Cholinergic and GABA-ergic neurons in the nucleus basalis regions of young and aged rats. *Neurosci* 67:679-88

Snider WD (1994) Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us. *Cell* 77:627-638

Snyder SH (1994; amerikan. Originalausgabe 1986) *Chemie der Psyche. Drogenwirkungen im Gehirn*. Heidelberg: Spektrum

Sofroniew MV, Cooper JD, Svendsen CN, Crossmann P, Ip NY, Lindsay M, Zafra F (1993) Atrophy but not death of adult septal cholinergic neurons after ablation of target capacity to produce mRNAs for NGF, BDNF and NT 3. *J Neurosci* 13:5263-5276

Spence SA, Hirsch SR, Brooks DJ, Grasby PM (1998) Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of 'hypofrontality' with recovery from acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 172:316-323

Spillantini MG, Aloe L, Alleva E, de Simone R, Goedert M, Levi-Montalcini R (1989) Nerve growth factor mRNA and protein increase in hypothalamus in a mouse model of aggression. *Proc Natl Acad Sci* 86:8555-8559

Springer JE, Loy R (1985) Intrahippocampal injection of antiserum to nerve growth factor inhibit sympathohippocampal sprouting. *Brain Res Bull* 15:629-634

St. George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, Haines JL, Nee L, Watkins PC, Myers RH, Feldmann RG, Pollen D, Drachmann D, Growdon J, Bruni A, Foncin JF, Salmon D, Frommelt P, Amaducci L, Sorbi S, Piacentini S, Stewart GD, Hobbs WJ, Conneally PM, Gusella JF (1987a) The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235:885-890

St. George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, Neve RL, Pollen D, Drachmann D, Growdon J, Cupples A, Nee L, Myers RH, O'Sullivan D, Watkins PC, Amos JA, Deutsch CK, Bodfish JM, Kinsbourne M, Feldmann RG, Bruni A, Amaducci L, Foncin

JF, Gusella JF (1987b) Absence of duplication of chromosome 21 genes in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Science* 238:664-666

Stevani U, Björklund A (1978) Growth of a vascular sympathetic axons into the hippocampus after lesions of the septohippocampal pathway: a pitfall in brain lesion studies. *Neurosci Lett* 7:219-224

Stöber G, Franzek E, Beckmann H (1993) Schwangerschafts- und Geburtskomplifikationen – die Bedeutung für die Entwicklung schizophrener Psychosen *Fortschr Neurol Psychiatr* 61:329-337

Stöber G, Franzek E, Beckmann H (1994) Schwangerschaftsinfektionen bei Müttern von chronisch Schizophrenen. Die Bedeutung einer differenzierten Nosologie. *Nervenarzt* 65:175-182

Stöber G, Franzek E, Lesch KP, Beckmann H (1995) Periodic catatonia: a schizophrenic subtype with dominant inheritance and anticipation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245:135-41

Strada O, Hirsch EC, Javoy-Agid F (1992) Does loss of nerve growth factor receptors precede loss of cholinergic neurons in Alzheimer's disease? An autoradiographic study in the human striatum and basal forebrain. *J Neurosci* 12:4766-4774

Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD (1993) Apolipoprotein E: High-avidity binding to β -Amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* 90:1977-1981

Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC (1992) Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 32:221-40

Szenszko PR, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Goldman RS, Reiter G, Wu H, Lieberman JA (2000) Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 43:97-108

- Szymanski S, Kane JM, Liebermann JA (1991) A selective review of biological markers in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 17:99-111
- Takahashi R, Yokoji H, Misawa H, Hayashi M, Hu J, Deguchi T (1994) A null mutation in the human CNTF gene is not causally related to neurological diseases. *Nature Genet* 7:79-845
- Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura N, Hashimoto T, Maeda K, Koizumi S, Wakabayashi K, Takahashi H, Someya T, Nawa H (2000) Abnormal expression of BDNF and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Biol Psych* 5:293-300
- Takeda A, Onodera H, Sugimoto A, Kogure K, Obinata M, Shibahara S (1993) Coordinated expression of messenger RNA's for nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in the rat hippocampus following transient forebrain ischemia. *Neurosci* 55:23-31
- Tam WC, Sewell KW (1995) Seasonality of birth in schizophrenia in Taiwan. *Schizophr Bull* 21:117-127
- Terry RD (1994) Neuropathological changes in Alzheimer disease. *Prog Brain Res* 101:383-90
- Terry RD, Katzmann R (1983) Senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 14:497-506
- Terry RD, Peck A, DeTeresa R, Schechter R, Horoupian DS (1981) Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 10:184-192
- Thoenen CO, Haas CA, Angus RD et al. (1995) Evaluation of a potassium chloride extract of *Brucella abortus* in an ELISA for detecting *Brucella* antibodies in bulk tank milk samples from cows. *Vet Microbiol* 45:185-9

Thome J, Durany N, Harsányi A, Foley P, Palomo A, Kornhuber J, Weijers H-G, Baumer A, Rösler M, Cruz-Sánchez FF, Beckmann H, Riederer P (1996a) A null mutation allele in the CNTF gene and schizophrenic psychoses. *Neurorep* 7:1413-1416

Thome J, Baumer A, Harsányi A, Foley P, Kornhuber J, Wiesbeck GA, Rösler M, Riederer P, (1996b) The Gly/Glu bi-allele polymorphism of the neurotrophin 3 (NT3) gene: allele frequencies in a Caucasian population and relevance for psychiatric disorders. *Neurorep* 7:2123-2126

Thome J, Nara K, Foley P, Michel T, Gsell W, Retz W, Rösler M, Riederer P (1997a) CNTF genotypes: influence on choline acetyltransferase (ChAT) and acetylcholine esterase (AChE) activities and neurotrophin 3 (NT3) concentration in human post mortem brain tissue. *J Brain Res* 38:443-451

Thome J, Kornhuber J, Münch G, Foley P, Retz W, Riederer P, Rösler M (1997b) Neurotrophe Faktoren und Alzheimer Demenz. In: Rösler M, Retz W, Thome J, (Hrsg.): *Alzheimer-Krankheit Abgrenzung normalen Alterns- Epidemiologie-Ätiologie-Pathogenese-Klinik-Behandlung Ethik*. Weinheim: Bertelsmann Deutscher Studien Verlag, 178-184

Thome J, Foley P, Riederer P (1998) Neurotrophic factors and the maldevelopment hypothesis of schizophrenic psychosis. *J Neuronal Transm* 105:85-100

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M (1970) Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 11:205-242

Torrey EF, Taylor EH, Bracha HS, Bowler AE, McNeil TF, Rawlings RR, Quinn PO, Bigelow LB, Rickler K, Sjostrom K, Higgins ES, Gottesman II (1994) Prenatal origin of schizophrenia in a subgroup of discordant monozygotic twins. *Schizophr Bull* 20:423-432

Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, Coyle JT (1995) Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 52:829-836

- Tsukahara T, Yonekawa Y, Tanaka K, Ohara O, Watanabe S, Kimura T, Nishijima T, Taniguchi T (1994) The role of brain-derived neurotrophic factor in transient forebrain ischemia in the rat brain. *Neurosurgery* 34:323-331
- Tuszynski MH, Sang H, Yoshida K, Gage FH (1991) Recombinant human nerve growth factor infusion prevent cholinergic neuronal degeneration in the adult primate brain. *Ann Neurol* 30:625-36
- Ueyama T, Kawai Y, Nemoto K, Sekimoto M, Tone S, Senba E (1997) Immobilization stress reduced the expression of neurotrophins and their receptors in the rat brain. *Neurosci Res* 238:1023-10
- Ventimiglia R, Mather PE, Jones BE, Lindsay RM (1995) The neurotrophins BDNF, NT-3 and NT 4/5 promote survival and morphological and biochemical differentiation of striatal neurons in vitro. *Eur J Neurosci* 7:213-222
- Vetter ML, Martin-Zance C, Parada LF, Bishop M, Kaplan DR (1991) Nerve growth factor rapidly stimulates tyrosine phosphorylation of phospholipase C by a kinase activity associated with the product of the trk proto-oncogene. *Proc Natl Acad Sci* 88:5650-5654
- Wakabayashi K, Honer WG, Masliah E (1994) Synapse alterations in the hippocampal-entorhinal formation in Alzheimer's disease with and without Levy-body disease. *Brain Res* 667:24-32
- Wagner JA, Kostyk SK (1990) Regulation of neural cell survival and differentiation by peptide growth factors. *Curr Opin Cell Biol* 2:1050-1057
- Wang S, Sun C, Walczak CA, Ziegler JS, Kopp BR, Goldin LR, Diehl SR (1995) Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6pter-p22. *Nat Gen* 10:41-46
- Wardas J, Pietraszek M, Schulze G (1997) Age-related changes in glutamate receptors: an autoradiographic analysis. *Pol J Pharmacol* 49:401-10

Weinberger DR (1995) Schizophrenia. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 346:552-557

Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF (1992) Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 149:890-7

Weinberger DR, Berman KF, Zec RF (1986) Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch of General Psychiatry* 43:114-124

Wetmore C, Ernfors P, Persson H, Olson L (1990) Localization of brain derived neurotrophic factor mRNA to neurons in the brain by in situ hybridization. *Exp Neurol* 109:141-152

Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR (1981) Alzheimer disease: Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 10:122-126

Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark A, Coyle W, DeLong MR (1982) Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215:1237-1239

Whittemore SR, Ebendal T, Larkfors L (1986) Developmental and regional expression of β -nerve growth factor messenger RNA and protein in the rat central nervous system. *Proc Natl Acad Sci* 83:817-821

WHO (1992) Internationale Klassifikation psychischer Störungen.-Klinisch-diagnostische Leitlinien. Kapitel V. Dilling H, Mombour WH, Schmidt MH (Hrsg.) 4. korr. Aufl. (2000), Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Verlag Hans Huber

Williams LR, Varon S, Peterson GM, Wictorin K, Fischer W, Bjorklund A, Gage FH (1986) Continuous infusion of nerve growth factor prevents basal forebrain neuronal death after fimbria-fornix transection. *Proc Natl Acad Sci* 83:9231-9235

- Williams LR (1985) Oxidative stress, age-related neurodegeneration, and the potential for neurotrophic treatment. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 7:55-73
- Wisniewski HM (1983) Neuritic (senile) and amyloid plaques. In: Reisberg B (Hrsg.) *Alzheimer's disease*. New York: Free Press, 57-61
- Wisniewski HM, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Rubinstein R, Wen GY, Merz PA, Kascsak R, Kristensson K (1986) Amyloid in Alzheimer's disease and unconventional virus infections. *Neuropathology, Suppl* 3:87-94
- Wisniewski HM, Narong HK, Terry RD (1976) Neurofibrillary tangles of paired helical filaments. *J Neurol Sci* 27:173-181
- Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY (1985) Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol* 17:278-282
- Wolkin A, Sanfilippo M, Angrist B, Wolf AP, Brodie JD, Rotrosen JP (1994) Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psych* 49:959-965
- Wright AF, Carothers AD (1994) CNTF in the embryo. *Nat Genet* 7:79-84 Published erratum: *Nat Genet* 7:460
- Wright P, Takei N, Rifkin L, Murray RM (1995) Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia. *Am J Psych* 152:1714-20
- Yang K, Perez-Polo JR, Mu XU, Yan HQ, Xue JJ, Iwamoto Y, Liu SJ, Dixon CE, Hayes RL (1996) Increased expression of brain-derived neurotrophic factor but not Neurotrophin-3 mRNA in rat brain after cortical impact injury. *J Neurosci Res* 44:157-164
- Yip HK, Rich KM, Lampe PA, Johnson EM (1984) The effects of NGF on the postnatal development and survival after injury of sensory neurons in rat dorsal root ganglia. *J Neurosci* 4:2986-2992

Zafra F, Hengerer B, Leibrock J, Thoenen H, Lindholm D (1990) Activity dependent regulation of BDNF and NGF mRNAs in the rat hippocampus is mediated by non-NMDA glutamate receptors. *EMBO J* 9:3545-3550

Zafra F, Castren E, Thoenen H, Lindholm D (1991) Interplay Between Glutamate and -Aminobutyric Acid Transmitter Systems in the Physiological Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Synthesis in Hippocampal Neurons. *Proc Natl Acad Sci* 88:1037-41

Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ (1997a) Size, shape and orientation of neurons in the left and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 154:812-8

Zaidel DW, Esiri MM, Harrison PJ (1997b) The hippocampus in schizophrenia: lateralized increase in neuronal density and altered cytoarchitectural asymmetry. *Psychol Med* 27:703-13

Zilles K, Rehkämpfer G (1994) Funktionelle Neuroanatomie – Lehrbuch und Atlas, 2. Aufl., Berlin, Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo; Hong Kong; Barcelona; Budapest: Springer-Verlag

Zipursky RB, Marsh L, Lim KO, DeMent S, Shear PK, Sullivan EV, Murphy GM, Zsernansky JG, Pfefferbaum A (1994) Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 35:501-16

Zola-Morgan S, Squire LR (1993) Neuroanatomy of memory. *An Rev Neurosci* 16:547-563

7 Anhang

7.1 Tabellen

7.2 BDNF- und NT 3-Konzentrationsprofile in verschiedenen Altersstufen

7.3 ICD-10-Kriterien

	BDNF-Konzentration SCH-Indexgruppe (Schizophrene Patienten)						BDNF-Konzentration Kontrollgruppe (neuro-psychiatrisch unauffällige Individuen)						P (tot.)	P (rel.)	
	n	Total (ng / g Gewebe)	SD	SEM	Relativ (ng/mg Protein)	SD	SEM	Total (ng/g Gewebe)	SD	SEM	Relativ (ng/mg Protein)	SD			SEM
Cortex frontalis	11	898,8 (264,8-1786)	429,6	129,5	2,60 (0,7-5,14)	1,5	0,14	654,6 (278-1233)	310,2	93,53	1,59 (0,73-2,65)	0,73	0,22	0,09	0,02
Cortex parietalis	11	957 (413-2174)	517	155,7	2,93 (1,14-6,4)	1,78	0,53	607,0 (246-1350)	324	97,7	1,59 (0,77-2,9)	0,71	0,21	0,04	0,03
Cortex temporalis	11	1011 (403-1755)	349,8	105,5	3,02 (1,3-5,57)	1,34	0,40	645,5 (294,8-1387)	325,5	98,15	1,68 (0,6-4,6)	1,13	0,34	0,001	0,02
Cortex occipitalis	11	1014 (254,8-2117)	573,3	173	2,71 (0,67-7,02)	1,95	0,6	581,0 (366-1133)	227,6	71,99	1,40 (0,7-2,18)	0,48	0,15	0,05	0,06
Hippo- campus	5	1045 (540-1580)	399	179,5	2,70 (1,63-3,7)	0,96	0,43	2280 (1460-4530)	1330	594	4,84 (3,8-6,4)	1,3	0,6	0,045	0,001
Gyrus cinguli	7	1517 (514-3190)	897	366	4,25 (1,32-7,9)	2,42	0,98	816,8 (265,4-1491)	454,3	171,7	2,14 (0,71-3,86)	1,54	0,44	0,23	0,21
Thalamus	7	948,3 (309,8-1759)	607,3	229,5	2,46 (0,84-4,8)	1,8	0,68	922,0 (407-1610)	540,0	204,0	2,39 (0,89-4,7)	1,6	0,6	0,90	0,90

Tabelle 1: Brain derived neurotrophic – factor (BDNF) Konzentrationen in verschiedenen Gehirnregionen – Vergleich SCH-Indexgruppe (Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophhren Formenkreis) und Kontrollgruppe (neuro-psychiatrisch unauffällige Personen)

	NT 3-Konzentration SCH-Indexgruppe (Schizophrene Patienten)						NT 3-Konzentration Kontrollgruppe (neuro-psychiatrisch unauffällige Individuen)						P (tot.)	P (rel.)
	Total (ng / g Gewebe)	SD	SEM	Relativ (ng / mg Protein)	SD	SEM	Total (ng / g Gewebe)	SD	SEM	Relativ (ng / mg Protein)	SD	SEM		
Cortex frontalis	171,4 (127-293)	62,6	25,5	0,58 (0,27-1,25)	0,36	0,15	212,9 (133,6-282,6)	60,6	24,7	0,63 (0,49-0,76)	0,13	0,05	0,13	0,71
Cortex parietalis	155,1 (64,6-256,4)	59,2	22,3	0,42 (0,09-0,75)	0,24	0,09	212,5 (120,6-303)	76,7	29,0	0,48 (0,13-0,76)	0,18	0,07	0,04	0,70
Cortex temporalis	156,5 (40,0-273)	83,89	29,6	0,53 (0,1-1,08)	0,34	0,12	197 (86-296,8)	85,4	32,3	0,57 (0,23-1,2)	0,37	0,14	0,20	0,96
Cortex occipitalis	186,3 (108,8-270,6)	62,7	23,7	0,47 (0,29-0,78)	0,16	0,06	199 (121-290,4)	70,7	26,7	0,63 (0,29-1,1)	0,33	0,12	0,50	0,16
Hippo – campus	28,3 (15,2-35,2)	7,6	3,4	0,10 (0,07-0,17)	0,03	0,01	38,9 (31,1-51,0)	6,2	2,4	0,1 (0,05-0,14)	0,04	0,01	0,17	0,85
Gyrus cinguli	101,8 (35,4-199,6)	66,6	23,5	0,29 (0,06-3,5)	0,68	0,41	87,0 (33,8-264)	79,3	28,0	0,25 (0,07-0,9)	0,27	0,09	0,46	0,31
Thalamus	111,1 (29,6-303,4)	93,3	38,1	0,44 (0,16-0,83)	0,21	0,08	72,6 (25,2-284,8)	96,1	39,2	0,32 (0,14-0,75)	0,22	0,09	0,02	0,001

Tabelle 2: Neutrophin 3 (NT 3)-Konzentrationen in verschiedenen Gehirnregionen – Vergleich SCH-Indexgruppe (Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis) und Kontrollgruppe (neuro-psychiatrisch unauffällige Personen)

	NT 3-Konzentration DAT-Indexgruppe 1 (klinische Diagnose der DAT)						NT 3-Konzentration Kontrollgruppe (neuro-psychiatrisch unauffällige Individuen)						P (tot.)	P (rel.)	
	n	Total (ng / g Gewebe)	SD	SEM	Relativ (ng / mg Protein)	SD	SEM	Total (ng / g Gewebe)	SD	SEM	Relativ (ng / mg Protein)	SD			SEM
Cortex frontalis	11	107,0 (15-202,0)	67,0	20,0	0,2 (0,01-0,6)	0,1	0,05	128,0 (39,0-212,0)	61,0	18,0	0,2 (0,1-0,4)	0,1	0,03	0,27	0,92
Cortex parietalis	12	141,0 (68,0-225,0)	51,0	14,0	0,3 (0,1-1,0)	0,2	0,07	151,0 (43,0-232,0)	51,0	14,0	0,3 (0,1-0,9)	0,1	0,05	0,5	0,76
Cortex temporalis	12	127,0 (24,0-273,0)	77,0	22,0	0,3 (0,1-0,7)	0,2	0,6	135,0 (40,0-226,0)	58,0	16,9	0,3 (0,1-0,8)	0,1	0,05	0,56	0,73
Cortex occipitalis	8	124,0 (64,0-267,0)	69,0	24,0	0,3 (0,1-1,0)	0,2	0,1	154,0 (60,0-238,0)	58,0	19,0	0,5 (0,1-1,2)	0,3	0,1	0,34	0,33
Nucleus caudatus	4	13,5 (10,1-17,3)	3,3	1,7	0,05 (0,04-0,08)	0,01	0,009	12,8 (12,3-20,1)	4,8	2,4	0,05 (0,04-0,09)	0,02	0,01	0,79	0,78
Putamen	6	24,4 (6,0-39,0)	14,0	5,7	0,05 (0,02-0,08)	0,02	0,01	31,9 (8,8-43,7)	14,3	5,8	0,07 (0,04-0,09)	0,01	0,007	0,02	0,03
Hippo- campus	5	32,7 (2,6-39,4)	6,2	2,8	0,06 (0,05-0,08)	0,01	0,006	38,6 (35,8-43,2)	3,1	1,4	0,07 (0,04-0,09)	0,02	0,009	0,06	0,53
Gyrus cinguli	9	31,9 (16,4-44,0)	8,5	2,8	0,08 (0,03-0,1)	0,01	0,006	37,6 (17,4-57,0)	12,7	4,2	0,1 (0,04-0,15)	0,03	0,01	0,03	0,04
Substantia innominata	9	43,60 (17,8-93,0)	30,11	10,64	0,05 (0,03-6,1)	0,02	0,008	36,6 (17,4-52,5)	12,76	4,5	3,05 (0,03-0,14)	0,04	0,02	0,62	0,84
Thalamus	10	13,7 (4,0-21,2)	5,6	1,78	0,02 (0,01-0,04)	0,011	0,003	18,2 (7,5-30,0)	7,0	2,2	0,05 (0,03-0,12)	0,003	0,01	0,61	0,3

Tabelle 3: Totale (ng/g Gewebe) und relative (ng/mg Protein) Neurotrophin 3 (NT 3)-Konzentrationen in post-mortem-Gehirngewebe – Vergleich zwischen DAT-Indexgruppe 1 (Patienten mit klinisch diagnostizierter Demenz vom Alzheimer Typ) und Kontrollpersonen

	NT 3-Konzentration DAT-Indexgruppe 2 (klinische und neurohistologische Diagnose der DAT)					NT 3-Konzentration Kontrollgruppe (neuro-psychiatrisch unauffällige Individuen)					P (tot.)	P (rel.)			
	n	Total (ng / g Gewebe)	SD	SEM	Relativ (ng / mg Protein)	SD	SEM	Total (ng / g Gewebe)	SD	SEM			Relativ (ng / mg Protein)	SD	SEM
Cortex frontalis	9	106,0 (1,5-202,0)	73,0	24,3	0,2 (0,01-0,6)	0,2	0,06	143,9 (3,9-212)	55,8	18,0	0,3 (0,2-0,41)	0,1	0,03	0,17	0,04
Cortex parietalis	10	131,0 (68,0-215,3)	47,8	15,0	0,3 (0,1-1,0)	0,2	0,06	135,0 (43,0-170,0)	40,2	13,0	0,3 (0,1-0,3)	0,1	0,02	0,71	0,8
Cortex temporalis	10	133,0 (24,0-273,0)	84,0	26,0	0,3 (0,1-0,7)	0,2	0,06	133,0 (40,0-226,0)	60,0	23,0	0,3 (0,1-0,8)	0,1	0,05	0,67	0,97
Cortex occipitalis	7	103,3 (64,0-185,0)	41,2	15,6	0,3 (0,1-0,6)	0,2	0,1	157,0 (60,0-238,0)	60,0	22,7	0,5 (0,1-1,2)	0,3	0,1	0,07	0,06
Nucleus caudatus	3	12,2 (10,1-15,3)	2,7	2,7	0,04 (0,04-0,05)	0,006	0,003	13,57 (10,3-20,1)	5,7	3,2	0,06 (0,05-0,09)	0,02	0,01	0,18	0,51
Putamen	4	27,04 (6,0-27,06)	14,74	7,37	0,08 (0,02-1,3)	0,05	0,02	34,73 (20,0-43,70)	10,23	5,1	0,12 (0,07-0,12)	0,04	0,03	0,08	0,057
Hippo- campus	4	31,8 (25,6-39,4)	6,86	3,4	0,06 (0,05-0,08)	0,01	0,008	33,54 (17,7-40,6)	9,0	4,0	0,08 (0,05-0,12)	0,03	0,01	0,45	0,15
Gyrus cinguli	8	32,86 (16,4-44,0)	8,64	3,06	0,08 (0,03-0,1)	0,02	0,007	38,6 (17,4-57,0)	14,47	5,46	0,10 (0,04-0,15)	0,04	0,01	0,06	0,07
Substantia innominata	8	86,62 (25,0-224,0)	68,1	22,71	0,05 (0,03-0,1)	0,02	0,007	31,29 (17,4-48,0)	10,1	3,6	0,035 (0,02-0,04)	0,01	0,003	0,22	0,03
Thalamus	9	37,65 (8,0-199,8)	61,14	20,38	0,05 (0,01-0,16)	0,04	0,02	23,4 (7,5-84,0)	23,28	7,7	0,06 (0,03-0,24)	0,06	0,02	0,7	0,54

Tabelle 4: Totale (bzgl. Gewebe ng/g) und relative (bzgl. Gesamtproteine ng/mg Protein) Neurotrophin 3 (NT 3)-Konzentration – Vergleich zwischen DAT-Indexgruppe 2 (klinische und neurohistologische DAT) und Kontrollpersonen

	BDNF-Konzentration DAT-Indexgruppe 1 (klinische Diagnose der DAT)						BDNF-Konzentration Kontrollgruppe (neuro-psychiatrisch unauffällige Individuen)						P (rel.)	P (tot.)	
	n	Total (ng / g Gewebe)	SD	SEM	Relativ (ng/mg Protein)	SD	SEM	Total (ng/g Gewebe)	SD	SEM	Relativ (ng/mg Protein)	SD			SEM
Cortex frontalis	14	838 (268-1780)	469	125	1,73 (0,69-3,4)	0,97	0,26	871,6 (496-1218)	279	74,6	2,13 (1,07-3,3)	0,70	0,19	0,71	0,09
Cortex parietalis	15	727 (242-1430)	386	99,8	1,48 (0,44-3,9)	0,88	0,22	950 (446-1660)	398	103	2,42 (1,02-5,1)	1,15	0,29	0,004	0,008
Cortex temporalis	16	965 (301-1950)	320	96,5	1,96 (0,7-4,4)	1,04	0,26	956 (433-1620)	341	85,2	2,39 (1,2-7,0)	1,4	0,35	0,9	0,24
Cortex occipitalis	11	662 (214-1170)	320	96,5	1,48 (0,52-3,01)	0,85	0,25	882,0 (441-1620)	365	105	2,12 (0,75-4,6)	1,34	0,38	0,19	0,18
Hippo- campus	10	4205 (1240-9120)	2840	857,6	7,63 (2,6-18,9)	5,67	1,71	2238 (1372-3910)	856,8	271,0	4,132 (2,07-9,8)	2,07	0,66	0,03	0,04
Gyrus cinguli	8	954 (633-1750)	371	131	2,07 (1,27-3,2)	0,65	0,2	831 (462-2000)	508	180	2,04 (1,0-5,8)	1,58	0,55	0,59	0,96
Putamen	12	911,1 (411-1889)	428	123,8	1,62 (0,7-2,30)	0,6	0,7	861,2 (284-1721)	499	144	1,77 (1,2-2,9)	0,88	0,25	0,77	0,42
Substantia innominata	10	3401 (630,8-5977)	1771	559,9	2,15 (0,9-5,45)	1,46	0,46	1715 (420-4980)	1350	426,9	2,12 (0,8-5,68)	1,64	0,46	0,003	0,94
Thalamus	7	812,2 (337-1354)	371,6	140,4	1,75 (0,9-2,8)	0,8	0,31	692,5 (364-1148)	249,6	94,35	1,64 (0,83-3,1)	0,72	0,27	0,52	0,80

Tabelle 5: Brain derived neurotrophic – factor (BDNF-) Konzentrationen in verschiedenen Gehirnregionen - Vergleich DAT -Indexgruppe 1 (klinische DAT-Diagnose) und Kontrollgruppe (neuro-psychiatrisch unauffällige Personen)

	BDNF-Konzentration DAT-Indexgruppe 2 (klinische Diagnose der DAT)					BDNF-Konzentration Kontrollgruppe (neuro-psychiatrisch unauffällige Individuen)					P (tot.)	P (rel.)			
	n	Total (ng/gGewebe)	SD	SEM	Relativ (ng/mg Pr.)	SD	SEM	Total (ng/gGewebe)	SD	SEM			Relativ (ng/mg Pr.)	SD	SEM
Cortex frontalis	11	844 (268-1782)	506	152	1,69 (0,69-3,4)	1,0	0,3	890 (510-1218)	280	84,6	2,19 (1,21-3,3)	0,71	0,21	0,7	0,07
Cortex parietalis	11	701 (242-1400)	382,6	115,4	1,48 (0,44-3,9)	1,0	0,30	896 (446-1660)	441	133,3	2,51 (1,02-5,1)	1,35	0,41	0,03	0,03
Cortex temporalis	12	1047 (301-1950)	512,5	148	2,12, (0,7-4,4)	1,13	0,33	1021 (433-1620)	369	106,7	2,49 (1,2-7,0)	1,6	0,40	0,84	0,44
Cortex occipitalis	8	629,4 (214-1139)	197,5	105,2	1,33 (0,52-3,01)	0,76	0,27	850,8 (441-1620)	406,4	135,5	2,10 (0,75-4,6)	1,51	0,50	0,19	0,18
Hippo – campus	9	3844 (1241-7370)	2569	856,3	6,55 (2,7-14,4)	4,76	1,59	1951 (1372-2900)	629	222,4	3,35 (2,07-4,17)	0,55	0,20	0,05	0,12
Gyrus cinguli	6	912,1 (633-1750)	423	127,7	1,92 (1,27-3,2)	0,68	0,3	625,1 (462-920)	190,9	77,94	1,44 (1,0-2,14)	0,44	0,18	0,26	0,26
Putamen	9	963 (470-1889)	449,4	149,8	1,66 (0,9-2,30)	0,68	0,3	804,7 (284-1721)	480,1	160	1,77 (0,9-3,0)	0,87	0,29	0,46	0,65
Substantia innominata	9	3381 (630,8-5977)	1901	633,6	2,48 (0,9-5,45)	1,53	0,51	2149 (420-4980)	1760	586,8	2,5 (0,8-5,68)	1,89	0,63	0,103	0,95
Thalamus	6	873,9 (337-1354)	365,6	149,3	1,86 (0,9-2,8)	0,86	0,35	616,5 (364-877)	162,2	66,22	1,4 (0,83-1,7)	0,32	0,13	0,09	0,14

Tabelle 6: Brain derived neurotrophic – factor (BDNF-) Konzentrationen in verschiedenen Gehirnregionen-Vergleich DAT - Indexgruppe 2 (klinische und neurohistologische DAT-Diagnose) und Kontrollgruppe (neuro-psychiatrisch unauffällige Personen)

Gehirnregion	BDNF Konzentration		Neurotrophin 3	
	Total	Relativ	Total	Relativ
	(ng/g Gewebe)	(ng/mg Protein)	(ng/g Gewebe)	(ng/mg Protein)
Cortex frontalis (n=24)	-0,68 **	-0,58 **	0,03	-0,17
C.parietalis (n=26)	-0,18	0,03	-0,11	-0,23
C.temporalis (n=23)	-0,40 *	-0,21	-0,002	0,03
C.occipitalis (n=18)	-0,16	0,09	-0,33	-0,04
Putamen (n=19)	0,27	0,34	-0,57 **	-0,48 *
Hippocampus (n=9)	-0,07	0,19	-0,84 **	-0,83 **
Gyrus cinguli (n=22)	-0,20	0,09	-0,59 **	-0,38
Thalamus (n=12)	0,17	0,01	-0,25	-0,19

Tabelle 7: Korrelation von BDNF und Neurotrophin 3 mit dem Alter in verschiedenen Gehirnregionen neuro-psychiatrisch unauffälliger Individuen (r: Pearson Produkt-Moment Korrelation, n = Anzahl, *: $p \leq 0,5$, **: $p \leq 0,01$)

	DAT1-Index	Kontrolle	DAT2-Index	Kontrolle	SCH- Index	Kontrolle
Anzahl (n)	14	14	11	11	11	11
Alter (\pm SEM)	79,6 \pm 1,7	79,7 \pm 1,6	79,45 \pm 2,0	78 \pm 2,5	77,6 \pm 4,0	77,2 \pm 2,5
Minimum- Maximum	64-88	71-90	64-88	69-90	51-91	62-90
Post-mortem (h \pm SEM)	25,9 \pm 4,7	29,4 \pm 4,5	24, \pm 4,9	28,8 \pm 5	28,7 \pm 8,8	24,6 \pm 5,1
Geschlecht(m/w)	7/7	7/7	6/5	6/5	8/3	7/4

Tabelle 8: Keine signifikanten Unterschiede von Alter, Geschlecht und post-mortem-Zeit zwischen Index- (DAT und SCH) und entsprechenden Kontrollgruppen

Tabellen 9 Neuropathologische und Epidemiologische Daten der untersuchten Personen

Tabelle 9.1: Neuropsychiatrisch unauffällige Personen

<p>Sektionsnummer: 04/333/89</p> <p>Alter: 21 Jahre</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: 24 h</p> <p>Todesursache: Suizid</p> <p>Besonderheiten: ausgeprägtes Frontalhirn</p>
<p>Sektionsnummer: 04/083/92</p> <p>Alter: 17 Jahre</p> <p>Geschlecht: ?</p> <p>Postmortem-Zeit: 44 h</p> <p>Todesursache: Tod durch Ersticken</p> <p>Besonderheiten:</p>
<p>Sektionsnummer: 04/245/92</p> <p>Alter: 24 Jahre</p> <p>Geschlecht: m</p> <p>Postmortem-Zeit: 24 h</p> <p>Todesursache: zentrales HKV / Heroinintox.?</p> <p>Besonderheiten:</p>
<p>Sektionsnummer: 04/262/92</p> <p>Alter: 42 Jahre</p> <p>Geschlecht: m</p> <p>Postmortem-Zeit: 38 h</p> <p>Todesursache: Koronarsklerose</p> <p>Besonderheiten:</p>
<p>Sektionsnummer: 04/342/92</p> <p>Alter: 26 Jahre</p> <p>Geschlecht: m</p> <p>Postmortem-Zeit: 26 h</p> <p>Todesursache: Verbluten im Rahmen eines Polytraumas</p> <p>Besonderheiten: -</p>

<p>Sektionsnummer: 04/30/93</p> <p>Alter: 25 Tage</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: 29,15 h</p> <p>Todesursache: Plötzlicher Kindstod (SIDS= sudden infant death syndrom, eitrige Rhinitis</p> <p>Besonderheiten: -</p>
<p>Sektionsnummer: 04/112/93</p> <p>Alter: 54 Jahre</p> <p>Geschlecht: m</p> <p>Postmortem-Zeit: 47 h</p> <p>Todesursache: Stenosierende Koronarsklerose, Cor hypertonicum</p> <p>Besonderheiten: -</p>
<p>Sektionsnummer: 04/139/93</p> <p>Alter: 62 Jahre</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: 53,25 h</p> <p>Todesursache: Stenosierender Myokardinfarkt</p> <p>Besonderheiten: ausgeprägtes</p>
<p>Sektionsnummer: 04/321/93</p> <p>Alter: 6 Monate</p> <p>Geschlecht:?</p> <p>Postmortem-Zeit: 30 h</p> <p>Todesursache: SIDS</p> <p>Besonderheiten:</p>
<p>Sektionsnummer: 13/003/98</p> <p>Alter: 80 Jahre</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: h</p> <p>Todesursache: Myelodysplastisches Syndrom</p> <p>Nebendiagnosen: Generalisierte Osteoporose höheren Grades, Coxarthrose und Gonarthrose bds., chronische Obstipation</p>

Sektionsnummer: 13/006/93

Alter: 90 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 26 h

Todesursache: Beinvenenthrombose bds. und hämorrhagischer Lungeninfarkt und terminaler zentraler Pulmonalembolie

Nebendiagnosen: generalisierte Arteriosklerose mit stenosierender Coronarsklerose, kleiner Vorderwandinfarkt mehrere Dekubitusläsionen, Lungenemphysem, eitrige ascendierende Zystitis,

Medikation: Digitoxin, Levopromazin, Triamteren-Hydrochlorthiazid, Kalium, Furosemid, Haloperidol 2mg,

Sektionsnummer: 13/005/95

Alter: 74 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 21 h

Todesursache: Kammerflimmern,

Nebendiagnosen: Arteriosklerose, Myokardschwelen, Lungenembolie, Hypertrophie der linken Herzkammer, Mitralklappenvitium, Diabetes mellitus, Postendocardiales kombiniertes Mitralklappenvitium, frischer Niereninfarkt li.,

Medikation: Digoxin, Hydrergot, Verapamil, N-Acetylcystein, Ranitidin,

Sektionsnummer: 13/003/97

Alter: 73 Jahre

Geschlecht: m

Postmortem-Zeit: h

Todesursache: Kardiale Dekompensation

Nebendiagnosen: S. p. aorto – femoralem Bypass re. AVK III - IV, KHK, S. p.

Innenschichtinfarkt, card. Dekompensation, generalisierte, schwere Arteriosklerose, stenosierende Coronarsklerose, eitrige Bronchitis, chronisches und akutes linksexzetrisch-hypertrophes Herz,

Medikation: Lexotamil 3 mg (0/0/1)

Sektionsnummer: 13/015/97

Alter: 77 Jahre

Geschlecht: m

Postmortem-Zeit: h

Todesursache: TBVT

Nebendiagnosen: Generalisierte Arteriosklerose, Koronarsklerose, Myokardschwiele, alte zentrale Lungenembolie li., frische periphere Pulmonalembolie re., Pleuraerguß re., totale mantelförmige bindegewebige Pleuraadhäsion li., höhergradiges Lungenemphysem, ausgeprägter chron. Lungenstau, links- und rechtsherzhypertrophie, transmurale Vorderwandschwiele mit parietaler Thrombose, Innenschichtige Hinterwandschwiele, Herzohrthrombose li., Ausgeprägte abdominelle Stauungsorgane mit chron. Stauungsleber und Stauungsmilz, erosiver gering blutender Stauungsgastritis, Refluxösophagitis, kleines Inguinalhernienrezidiv re., Kräftige noduläre und adenomatöse Prostatahyperplasie, Zustand nach alter AE, Zustand nach alter Herniotomie bds., Zustand nach OS- Amputation li.

Medikation: Dytide H 1 x 1, Lasix 40 mg : (1/1/0), Digimerck 0,07 mg 1 x 1, Thrombo Ass 100 mg 1 x 1 , Urosin 300 mg (1 x 1), Theospirex 300 mg 1 x 1, Permixon 300 mg 2 x 1, Nootropil 3,33%-Lösung 2 x 1, b.B. Seractil 300 mg, Nitrolingual 0,8 mg,

Sektionsnummer: 04/009/95

Alter: 25 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 4 Tage

Todesursache: Schädel-Hirntrauma

Besonderheiten:

Tabelle 9.2. Patienten mit Demenz vom Alzheimer – Typ (Indexgruppen DAT 1 und 2)

<p>Sektionsnummer: 09/361/92</p> <p>Alter: 64 Jahre</p> <p>Geschlecht: m</p> <p>Postmortem-Zeit: ? h</p> <p>Todesursache: Herz-Kreislaufversagen</p> <p>Nebendiagnosen: Cerebrales Krampfleiden, Hydrocele bds., Herdpneumonie</p> <p>Besonderheiten: Frontal betonte Hirnatrophie</p> <p>Braak und Braak: V</p>
<p>Sektionsnummer: 09/311/923</p> <p>Alter: 85 Jahre</p> <p>Geschlecht: m</p> <p>Postmortem-Zeit: 46 h</p> <p>Todesursache:</p> <p>Nebendiagnosen: Demenz vom vaskulären Typ (DVT)</p> <p>Besonderheiten:</p> <p>Braak und Braak: II – III</p>
<p>Sektionsnummer: 09/344/93</p> <p>Alter: 86 Jahre</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: 31 h</p> <p>Todesursache:</p> <p>Nebendiagnosen: Altersadaptierte Alzheimer-Kriterien nach Khachaturian, Tierney et al., A1-3 CERAD positiv</p> <p>Besonderheiten:</p> <p>Braak und Braak: V</p>

Sektionsnummer: 09/442/93

Alter: 72 Jahre

Geschlecht: m

Postmortem-Zeit: ? h

Todesursache:

Nebendiagnosen:

Besonderheiten:

Braak und Braak:

Sektionsnummer: 09/024/94

Alter: 83 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 50 h

Todesursache:

Nebendiagnosen:

CERAD, Tierney et al.,: A1-3, positiv:

Braak und Braak: V

Sektionsnummer: 09/066/94

Alter: 95 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 19 h

Todesursache:

Nebendiagnosen: neurohistologisch nicht bestätigter Morbus Parkinson

CERAD fragl. Positiv, Tierney et al., A1-A3 positiv

Braak und Braak: V

Sektionsnummer: 09/217/94

Alter: 83 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 38 h

Todesursache: Herz-Kreislaufversagen mit Lungenödem

Nebendiagnosen: KHK, Vaskuläre Demenz (St. P. mehreren beidhemisphärischen Insulten), Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Hypertonie

Besonderheiten: keine senilen Plaques = Neurofibrillen-Form der senilen Demenz vom Alzheimer-Typ, neurohistologisch keine Multiinfarkt- oder Mischtyp Demenz

Tierney und CERAD negativ,

Braak und Braak: III – IV (limbische Form)

Sektionsnummer: 09/067/95

Alter: 64 Jahre

Geschlecht: m

Postmortem-Zeit: 14 h

Todesursache: Leberzirrhose

Nebendiagnosen:

Braak und Braak:

Sektionsnummer: 09/084/95

Alter: 77 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 36 h

Todesursache:

Nebendiagnosen:

Besonderheiten:

Braak und Braak:

<p>Sektionsnummer: 09/205/95</p> <p>Alter: 87 Jahre</p> <p>Geschlecht:</p> <p>Postmortem-Zeit: 43 h</p> <p>Todesursache:</p> <p>Nebendiagnosen:</p> <p>Besonderheiten:</p> <p>Braak und Braak:</p>
<p>Sektionsnummer: 09/025/98</p> <p>Alter: 91 Jahre</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: 36 h</p> <p>Todesursache:</p> <p>Besonderheiten: sehr reichlich Amyloidplaques im cerebralen Cortex</p> <p>Tierney et al., A2 ,CERAD positiv</p> <p>Braak und Braak: IV</p>
<p>Sektionsnummer: 09/029/97</p> <p>Alter: 72 Jahre</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: 10 h</p> <p>Todesursache:</p> <p>Nebendiagnosen: Koma ; Zn. Nach ACVB</p>
<p>Sektionsnummer: 09/036/97</p> <p>Alter: 71 Jahre</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: 17 h</p> <p>Todesursache: Aspiration</p> <p>Nebendiagnosen: Z.n. Sepsis, PNET der Leber</p> <p>Tierney und CERAD</p> <p>Braak und Braak:</p>

Sektionsnummer: 09/050/97

Alter: 88 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 58 h

Todesursache:

Nebendiagnosen:

Besonderheiten:

Tierney et al., A1 und CERAD B (Möglicher Morbus Alzheimer),

Braak und Braak: neuritisches Alzheimer-Stadium IV

Sektionsnummer: 09/108/97

Alter: 66 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 16 h

Todesursache:

Nebendiagnosen:

Besonderheiten: keine Amyloidablagerungen

Tierney et al. und CERAD negativ,

Braak und Braak: II

Sektionsnummer: 09/169/97

Alter: 83 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 30 h

Todesursache:

Nebendiagnosen:

Besonderheiten:

Tierney und CERAD

Braak und Braak:

Sektionsnummer: 09/279/97

Alter: 79 Jahre

Geschlecht: m

Postmortem-Zeit: 14 h

Todesursache:

Nebendiagnosen:

Besonderheiten:

Tierney und CERAD

Braak und Braak:

Sektionsnummer: 33/450/93

Alter: 86 Jahre

Geschlecht: m

Postmortem-Zeit: 2 h

Todesursache: Multiorganversagen bei Bronchial-Ca

Tierney et al. A1 und CERAD negativ,

Braak und Braak: III – IV (neuritische Form)

Sektionsnummer: 33/004/93

Alter: 67 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 10 h

Todesursache:

Tierney und CERAD negativ,

Braak und Braak:

Sektionsnummer: 33/138/94

Alter: 86 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 2,1 h

Todesursache:

Tierney A1 und CERAD negativ,

Braak und Braak: III – IV (neuritische Form)

Sektionsnummer: 33/139/94

Alter: 83 Jahre

Geschlecht:m

Postmortem-Zeit: 2,5 h

Todesursache: Plötzliches Herz-Kreislaufversagen

Nebendiagnosen: St. p. mehreren Insulten, Z.n. Herzschrittmacherimplantation,
Koronarinfarkt, Hypertonie, Pankreasresektion

Besonderheiten:

Tierney et al., A1 pos. und Khachaturian und CERAD negativ,

Braak und Braak: IV (neuritische Form)

Sektionsnummer: 33/202/94

Alter: 78 Jahre

Geschlecht:m

Postmortem-Zeit: 2 h

Todesursache: Herzversagen

Nebendiagnosen: Pneumonie, Aortenklappenstenose, Herzhypertrophie, Pleuraerguß

Tierney et al., und Khachaturian und CERAD negativ,

Braak und Braak:

Sektionsnummer: 33/353/94

Alter: 87 Jahre

Geschlecht:m

Postmortem-Zeit: 4 h

Todesursache: Herzversagen

Nebendiagnosen: Schwielenherz, Kachexie, Lungenödem,

Tierney,

Braak und Braak:

Sektionsnummer: 33/356/94

Alter: 72 Jahre

Geschlecht:m

Postmortem-Zeit: 8 h

Todesursache: Sepsis

Nebendiagnosen: Herzversagen, Lungenödem, Stauungsorgane, chron.

Lungenemphysem, Kachexie, eitrige Bronchitis, Tetraspastik

Besonderheiten:

Tierney et al., Khachaturian und CERAD A,

Braak und Braak: -

Sektionsnummer: 33/287/96

Alter: 74 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 2,5 h

Todesursache: Plötzliches Herz-Kreislaufversagen

Nebendiagnosen: St. p. mehreren Insulten, Z.n. Herzschrittmacherimplantation,

Koronarinfarkt, Hypertonie, Pankreasresektion

Besonderheiten:

Tierney et al., Khachaturian und CERAD negativ,

Braak und Braak: 0

Tabelle 9.3: Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (SCH-Indexgruppe)

<p>Sektionsnummer: 13/038/91 Alter: 83 Jahre Geschlecht: w Postmortem-Zeit: 17,5 h Todesursache: Sepsis, Aspiration Nebendiagnosen: Defektzustand der Schizophrenie, stenosierende Koronarsklerose, Z. p. Septuminfarkt, Herzdilatation, Bronchopneumonie, verkalktes Meningeom li. parieto-temporal, Hämangiom des oberen re. Leberlappens, Medikation: Lanitop 3 x 1, Melleril 100 mg, Madopar 62,5 x 3,</p>
<p>Sektionsnummer: 13/041/91 Alter: 57 Jahre Geschlecht: m Postmortem-Zeit: 10,5 h Todesursache: Sepsis, Nebendiagnosen: chronisches Lungenemphysem, Cor pulmonale, Herzdilatation, Hirnödem und Hirneinklemmungszeichen, Bronchopneumonie Medikation: nicht bekannt</p>
<p>Sektionsnummer: 13/045/92 Alter: 51 Jahre Geschlecht: w Postmortem-Zeit: 4 h Todesursache: Pankreaskopf-Tu, Lungenembolie, Nebendiagnosen: frische Pneumonie, Herzdilatation Medikation: nicht bekannt</p>

Sektionsnummer: 13/012/93

Alter: 69 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 14,5 h

Todesursache: kardioaspiratorische Insuffizienz mit rezidivierender Lungenembolie

Nebendiagnosen: terminale hämorrhagische Dünn- und Dickdarminfarzierung mit paralyt. Ileus und Durchwanderungsperitonitis, Herzdilatation, Cholezystolithiasis, Marasmus senilis, chron. Obstruktives Lungenemphysem, Cor pulmonale, Stauungsorgane,

Medikation: Furosemid, Captopril, Haloperidol (2/2/2), Spironolacton,

Besonderheiten: Zerebrovaskuläre Gewebsveränderungen. Morphologische Hinweise einer SDAT

Sektionsnummer: 13/025/93

Alter: 85 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 6 h

Todesursache: Herzversagen bei zugrundeliegendem metastasierendem

Bronchialkarzinom und rezidivierender Bronchopneumonie sowie Endokarditis, septischer Milztumor und allgemeine Sepsis,

Nebendiagnosen: stenosierende Koronar-, Arterio und Cerebralsklerose, terminalem Hirnödem, Lungödem, Emphysebronchitis, Herzhypertrophie, Cor pulmonale chronicum, Pankreatitis, Schrumpfniere re.,

Medikation: Thioridazin (25/25/50 mg), Isosorbitdinitrat, Hexoprenalin, Dibenzepin 80 mg 1/0/0

Sektionsnummer: 13/004/914

Alter: 81 Jahre

Geschlecht: m

Postmortem-Zeit: 30,30 h

Todesursache: Pneumonie, Herz-Kreislaufversagen, terminale Rechtsherzdilatation bei ausgedehnter beidseitiger Bronchopneumonie, Marasmus senilis

Nebendiagnosen: Defektschizophrenie, stenosierende Koronar-, Arteriosklerose, fibrosierende Myokardiopathie, Lungenödem, Lungenemphysem, Dekubitusläsionen, Cholezystolithiasis,

Medikation: Biperiden, Ranitidinsulfat, Prepulisid, Dihydrergit, Eisensulfat, Chlorprothixen, Lorazepam

Sektionsnummer: 13/011/94

Alter: 80 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 97 h

Todesursache: Herz-Kreislaufversagen, frischer ausgedehnter Vorderwandinfarkt, beidseitige periphere und perizentrale Lungenembolie bei Beinvenenthrombose,

Nebendiagnosen: dilatiertes Cor pulmonale, Arteriosklerose, Bronchopneumonie bds., Cholezystolithiasis, vaskuläre Schrumpfniere, invasives Uteruscarcinom, Nierenbeckenstein re. Z.p. Hüft-Op li.,

Medikation: Diazepam 7,5 mg, Dihydrergot, Haloperidol (3/2/3 mg), Tramadol, Panitinsaft, Biperiden 4 mg (1/0/1), Morphin 30 mg (1/0/1), Pethidin 100 mg ½ Amp.,

Sektionsnummer: 13/007/94

Alter: 86 Jahre

Geschlecht: w

Postmortem-Zeit: 41 h

Todesursache: Bronchopneumonie (bds),

Nebendiagnosen: stenosierende Koronar-Arteriosklerose, fibrosierende Myokardiopathie, terminale Rechtsherzdilatation, seniler Marasmus

Medikation: Phenytoin(100 mg 1/1/1), Carbamazepin (400 mg 1/2/0/1), Thioridazin (50 mg 0/0/1), Tramadol, Dihydrergot, Oxazepam (50 mg 0/0/1/2), Morphin (10 mg 1/1/1)

<p>Sektionsnummer: 13/011/96</p> <p>Alter: 91 Jahre</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: 52,50 h</p> <p>Todesursache: Sepsis bei Oberlappenpneumonie bds. und eitiriger Bronchitis,</p> <p>Nebendiagnosen: generalisierte Arteriosklerose,</p> <p>Medikation: Lanitop o,1: 1 x 1, Hypodyn 3 x1, Lioresal 10 mg: 3 x 1, Recormon 5000 Einheiten subc. Einmal pro Woche</p>
<p>Sektionsnummer: 13/007/97</p> <p>Alter: 86 Jahre</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: ? h</p> <p>Todesursache: Kardiale Dekompensation</p> <p>Nebendiagnosen: Cardiomyopathie</p> <p>Medikation: Haldol 20 mg , Delpral 300 mg, Akineton ret., Dominal</p>
<p>Sektionsnummer: 13/011/97</p> <p>Alter: 88 Jahre</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: h</p> <p>Todesursache: metastasierendes Colon-Ca in Leber und Lunge, Pneumonie</p> <p>Nebendiagnosen: HOPS, insulinabhängiger Diabetes mellitus,</p> <p>Medikation: Akineton 2 mg (1/0/1), Lanitop 0,1 (1/0/0), Cisordinoltropfen (0/0/10), Truxal 15 mg (0/0/1), Anxiolit 10 mg (0/0/1), Insuman Hoechst Conv. Typ 25 36 E morgens</p>
<p>Sektionsnummer: 13/014/97</p> <p>Alter: 55 Jahre</p> <p>Geschlecht: w</p> <p>Postmortem-Zeit: ? h</p> <p>Todesursache: Lungenembolie bds. fulminant bei S. p. TBVT</p> <p>Nebendiagnosen: Linksherzhypertrophie</p> <p>Medikation: Bezaplip ret. 400 mg (0/0/1), Temesta 1,0 mg (1/2/ 0/1/2), Akineton ret. 4 mg (1/0/1), Thrombo ASS 100 mg (0/1/0), Truxal 50 mg (1/0/2), Urosin 300 mg (0/0/1), Renitec 5mg (1/0/0), Dominal forte (0/0/1/2), Gewacalm 10 mg (1/1/1), Psychopax Tropfen bei Bedarf 3 x 20 Tropfen, Haldol Decanoat 150 mg</p>

7.2 BDNF- und NT 3-Konzentrationsprofile in verschiedenen Altersstufen

7.2.1 BDNF-Konzentrationsprofil in verschiedenen Altersstufen

7.2.1.1 BDNF-Konzentrationsprofil im Säuglingsalter

In den verschiedenen Gehirnregionen wurden unterschiedliche BDNF-Konzentrationen gemessen. Am höchsten ist die BDNF-Konzentration im temporalen Cortex ($M=1470 \pm 591,50$ ng/g, $n=3$). Die geringste BDNF-Konzentration wird mit $M=356,60$ ng/g im Putamen gemessen (vgl. Abb. 12). Detaillierte statistische Aussagen sind wegen der geringen Stichprobenumfänge nicht möglich.

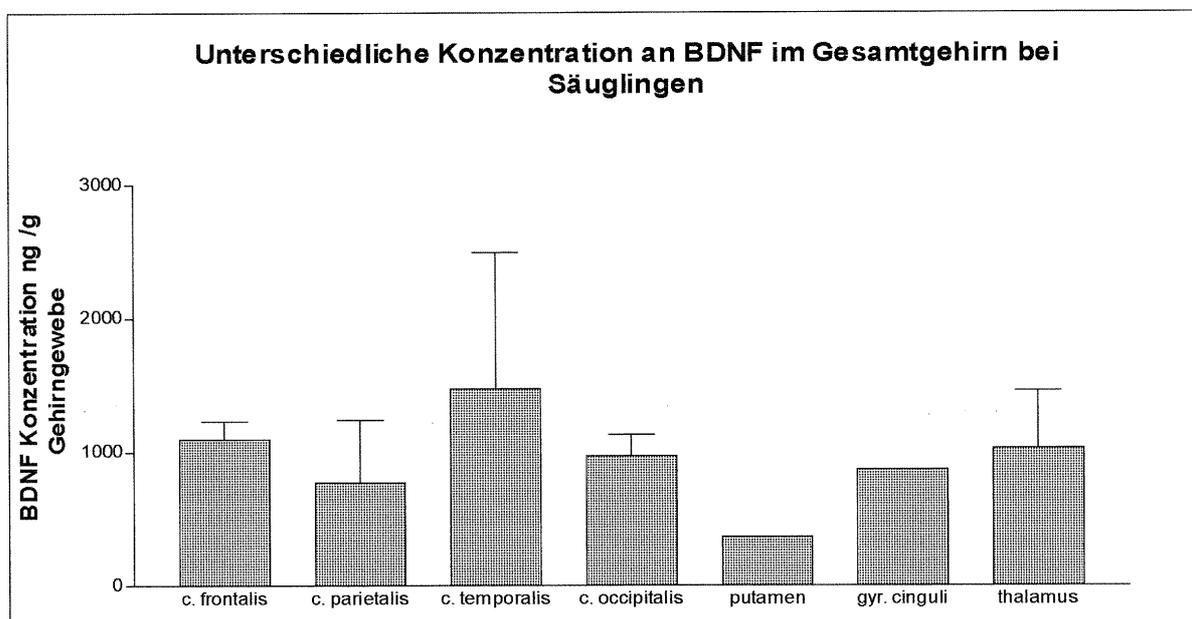


Abbildung 12. BDNF-Konzentrationsprofil ($M \pm SEM$) im Säuglingsalter (0–1 Jahr) in verschiedenen Hirnregionen (von links: Cortex frontalis, Cortex parietalis, Cortex temporalis, Cortex occipitalis, Putamen, Gyrus cinguli, Thalamus)

7.2.1.2 BDNF-Konzentrationsprofil im Jugend- und frühen Erwachsenenalter (17-30 Jahre)

Im Cortex cerebri werden im Alter von 17 bis 39 Jahren in der temporalen ($M=1362 \pm 323,40$ ng/g, $n=6$) und frontalen ($M=1326 \pm 54,10$ ng/g, $n=6$) Region die höchsten BDNF-Konzentrationen gemessen. Niedrigere Werte finden sich im parietalen ($M=1137 \pm 239,80$ ng/g, $n=6$) und occipitalen ($M=1124 \pm 377,40$ ng/g, $n=6$) Cortex.

Im Putamen wird die niedrigste ($M=558 \pm 457,31$ ng/g, $n=1$) und im Hippocampus die höchste ($2290 \pm 591,80$ ng/g, $n=2$) BDNF-Konzentration aller Gehirnregionen in dieser Entwicklungsphase gemessen. Der mittlere BDNF-Gehalt im Gyrus cinguli

($M=1254\pm 145,90$ ng/g, $n=5$) liegt im Meßbereich der cortikalen Areale, niedriger ist der Meßwert im Thalamus ($M=662,80\pm 160$ ng/g, $n=2$) (vgl. Abb. 13).

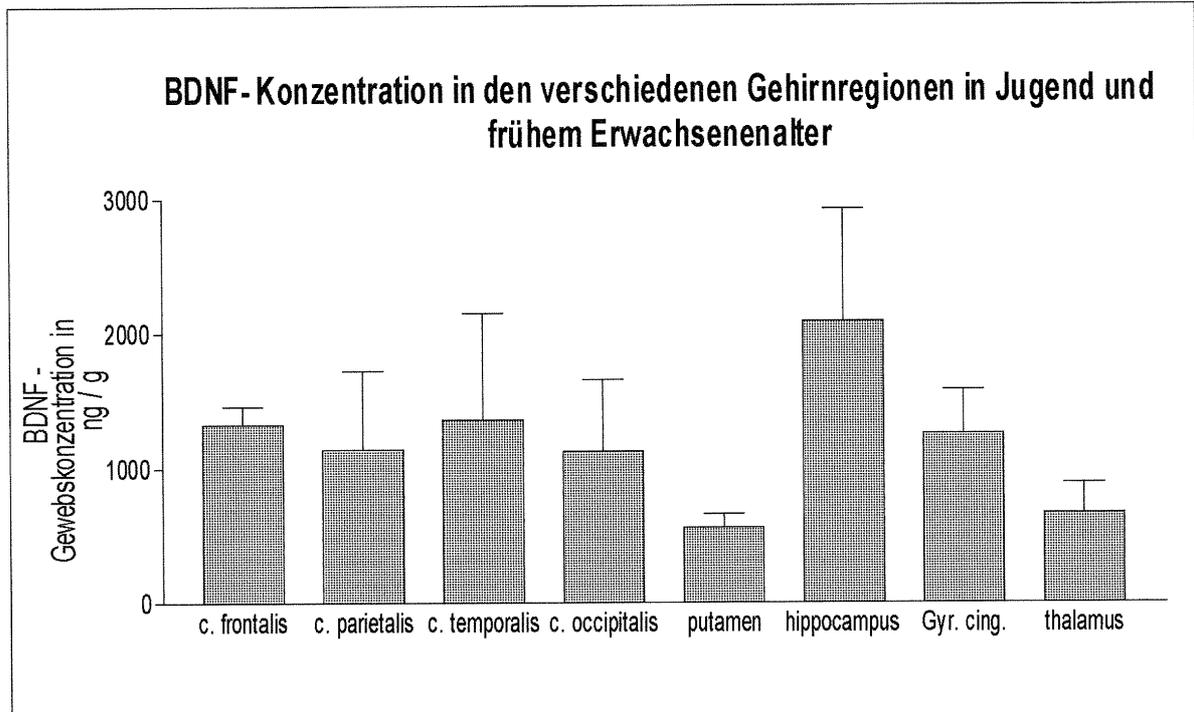


Abbildung 13. Durchschnittskonzentration im Jugend- und frühen Erwachsenenalter (17-30 Jahre) in verschiedenen Gehirnregionen (von links: Cortex frontalis, Cortex parietalis, Cortex temporalis, Cortex occipitalis, Putamen, Hippocampus, Gyrus cinguli, Thalamus)

7.2.1.3 BDNF-Konzentrationsprofil im Erwachsenenalter (35-54 Jahre)

Aus Grafik und Tabelle für die vier gemessenen Gehirnareale (Cortex frontalis und parietalis, Putamen und Gyrus cinguli) im Erwachsenenalter wird ersichtlich, daß die höchste BDNF-Konzentration, im Erwachsenenalter im Frontalhirn ($M=1378\pm 343,30$ ng/g, $n=2$) und die niedrigste im Cortex parietalis ($M=571,20\pm 112,40$ ng/g, $n=2$) zu finden ist. In den subcorticalen Regionen werden durchschnittliche BDNF-Konzentration von $M=1254\pm 467,10$ ng/g im Putamen ($n=2$) und $M=822,80$ ng/g im Gyrus cinguli gemessen ($n=1$). (vgl. Abb. 14)

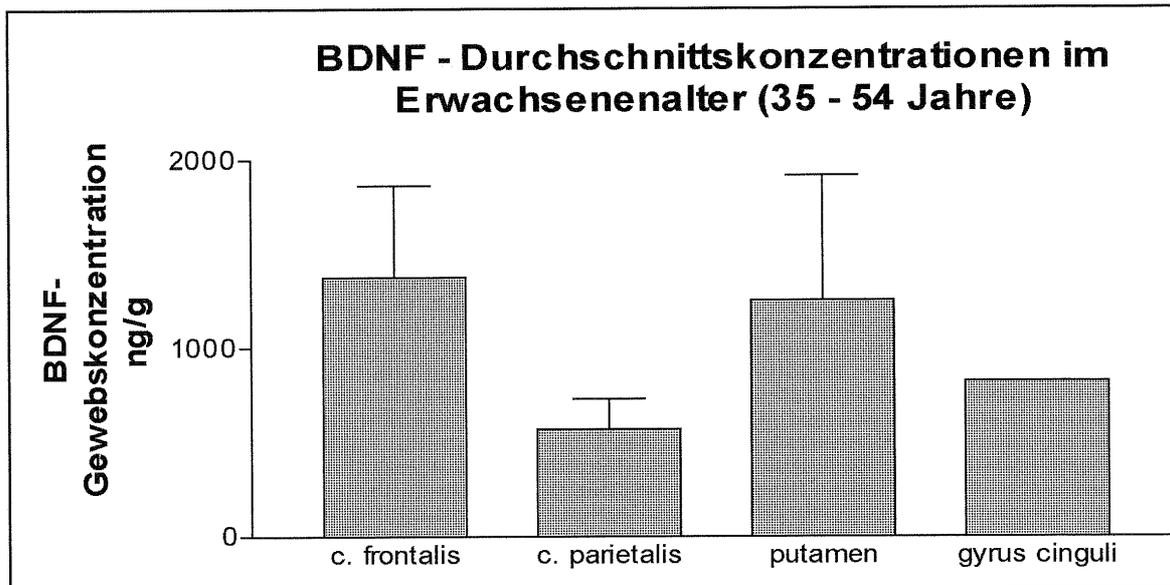


Abbildung 14. Durchschnittskonzentration im Erwachsenenalter (35-54 Jahre) in verschiedenen Gehirnregionen (von links: Cortex frontalis (CF), Cortex parietalis (CP), Putamen (PUT), Gyrus cinguli (CIN))

7.2.1.4 BDNF-Konzentrationsprofil im frühen und mittleren Senium (71–76 Jahre)

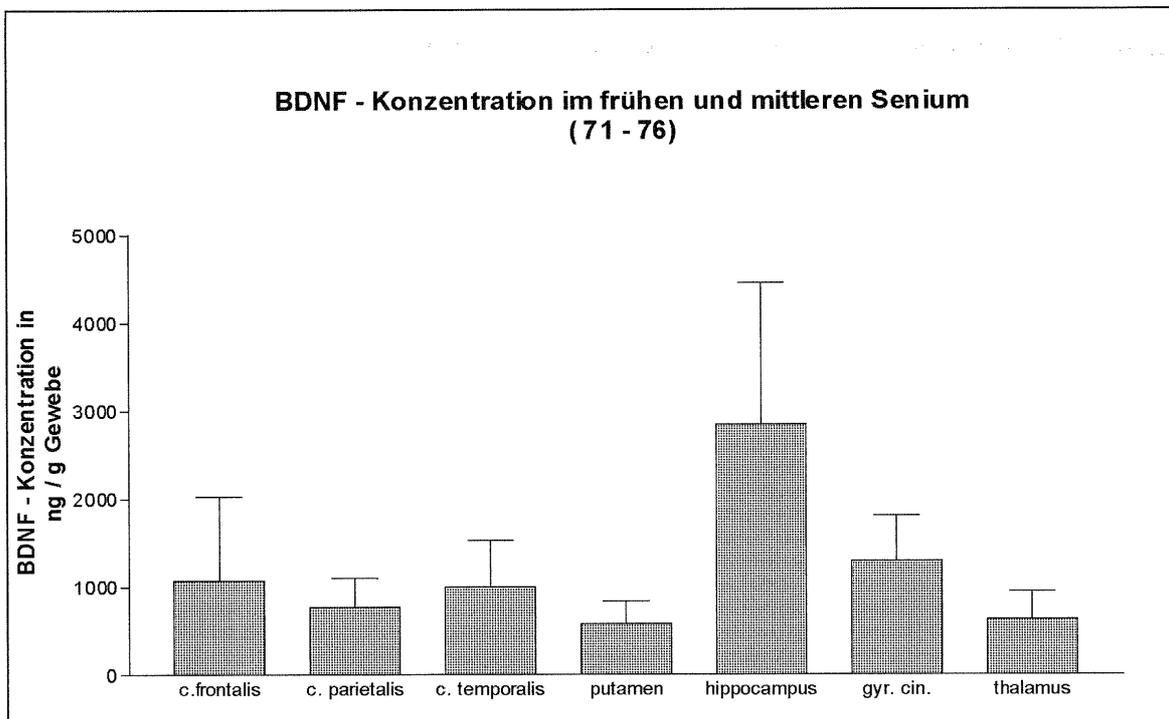
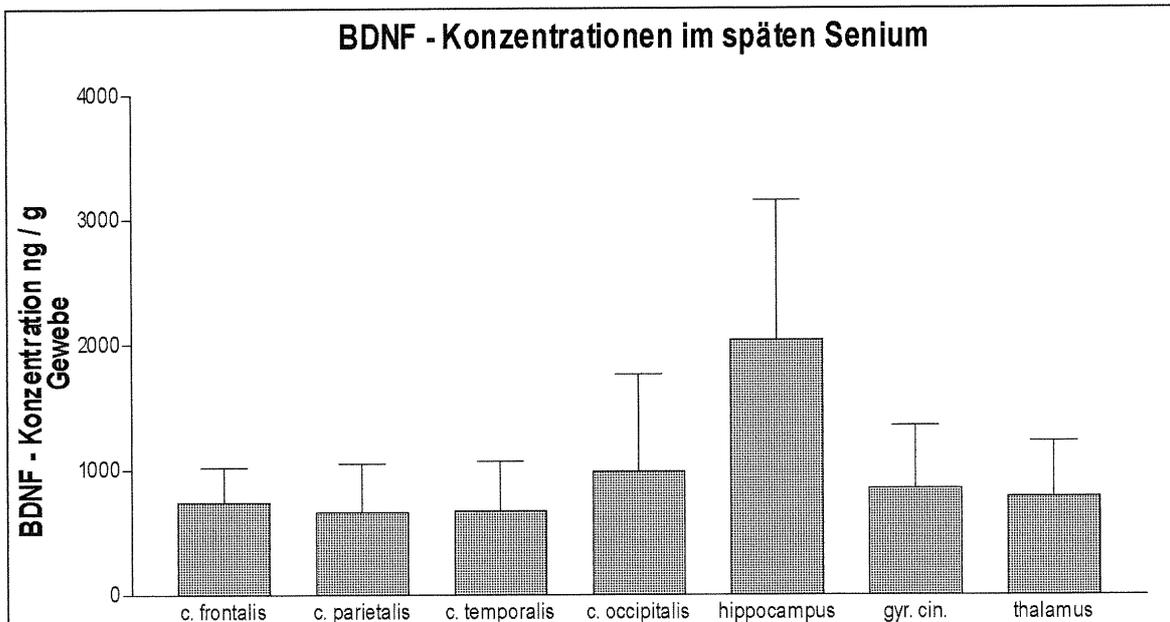


Abbildung 15. BDNF-Durchschnittskonzentration im frühen und mittleren Senium (71-76 Jahre) in verschiedenen Gehirnregionen (von links: Cortex frontalis (c.), Cortex parietalis, Cortex temporalis, Putamen, Hippocampus, Gyrus cinguli, Thalamus)

Im frühen und mittleren Senium werden durchschnittliche BDNF-Konzentrationen von $M = 2840 \pm 808,10$ ng/g im Hippocampus ($n=4$) und $M=577,70 \pm 129,70$ ng/g im Putamen ($n=4$) gemessen. In den subcorticalen Arealen Hippocampus, Gyrus cinguli und Substantia innominata werden im frühen und mittleren Senium eine höhere BDNF-Durchschnittskonzentration als im Cortex gemessen, dort liegen die gemessenen Konzentrationswerte zwischen $M=765,70 \pm 106,20$ ng/g im parietalen ($n=9$) und $M=1072 \pm 276,00$ ng/g im frontalen Bereich ($n=12$). Niedriger BDNF Durchschnittskonzentrationen werden in den subcorticalen Regionen des Thalamus $M=626,30 \pm 129,80$ ng/g, ($n=6$) und des Putamen $M=577,70 \pm 129,70$ ng/g ($n=4$) gemessen (Abb. 15).

7.2.1.5 BDNF-Konzentrationsprofil im späten Senium (76-93 Jahre)

Die Konzentrationen des Nervenwachstumsfaktors BDNF bewegen sich in den kortikalen Regionen im Meßbereich zwischen $M=663,10 \pm 158,40$ ng/g im cortex parietalis ($n=6$) und $M=987,50 \pm 294,20$ ng/g ($n=7$) im cortex occipitalis. Die Maximalkonzentration des BDNF $M=2040 \pm 420,70$ ng/g ($n=7$) zeigt sich im späten Seniorenalter in der Region des Hippocampus. In Gyrus cinguli und Thalamus werden



Konzentrationen von $M=855,70 \pm 166,20$ ng/g ($n=9$) und $M=784,90 \pm 169,40$ ng/g ($n=7$) gemessen (vgl. Abb. 16)

Abbildung 16. *BDNF-Durchschnittskonzentration im späten Senium (76-93) in verschiedenen Gehirnregionen (von links: Cortex (c.) frontalis, Cortex parietalis, Cortex temporalis, Cortex occipitalis, Hippocampus, Gyrus cinguli (gyr.cin.), Thalamus)*

7.2.2 Neurotrophin 3-Konzentrationsprofil in verschiedenen Altersstufen des menschlichen Lebens

7.2.2.1 Neurotrophin 3-Konzentrationsprofil im Säuglingsalter

Die durchschnittlichen NT 3-Konzentrationen in den unterschiedlichen Gehirnarealen liegen im Säuglingsalter zwischen $M=57,27\pm 6,89$ ng/g im Cortex frontalis (n=3) und $M=99,90\pm 8,50$ ng/g im Cortex occipitalis (n=3) (vgl. Abbildung 17).

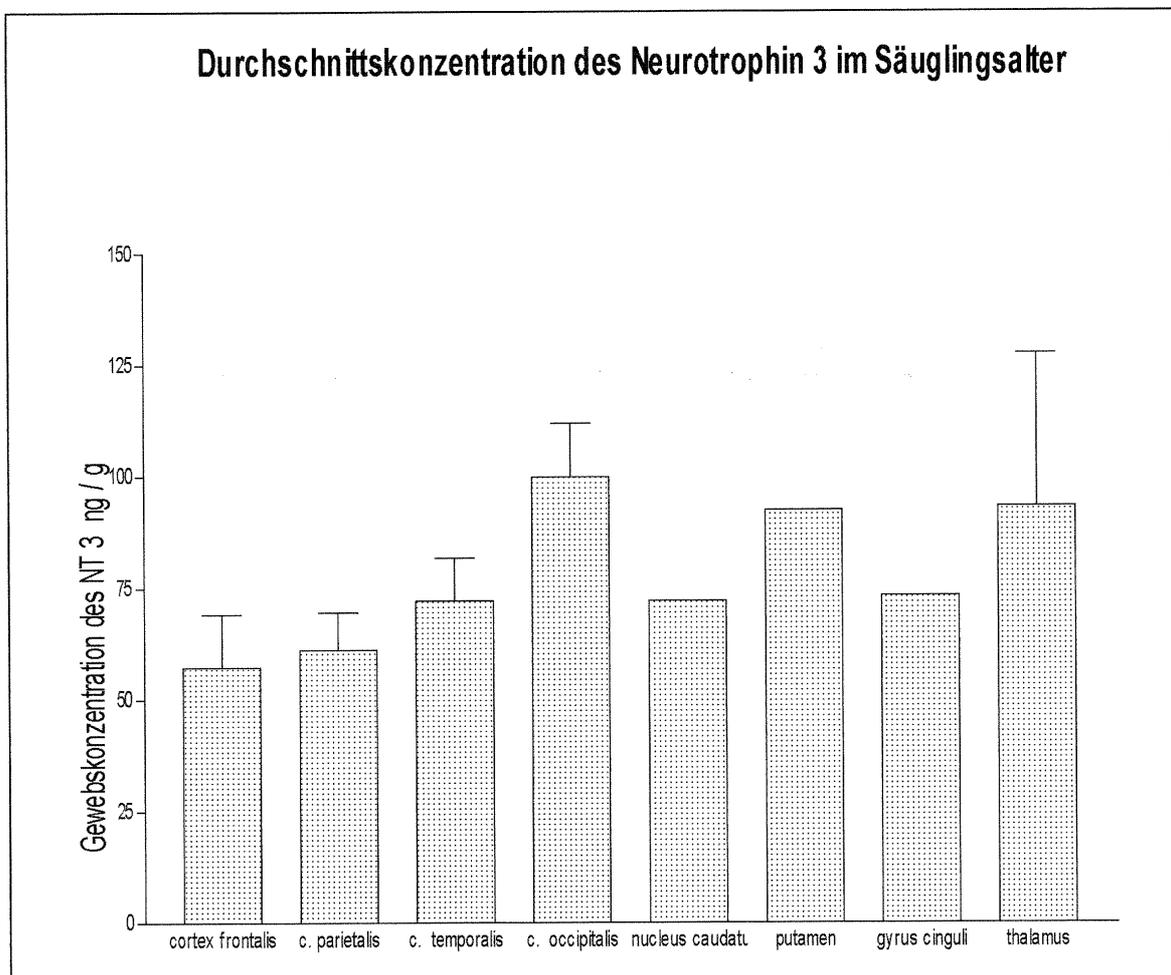


Abbildung 17. *Konzentrationsprofil des Neurotrophin-3 im Säuglingsalter in den Regionen: Cortex frontalis (c.), Cortex parietalis, Cortex temporalis, Cortex occipitalis, Nucleus caudatus, Putamen, Gyrus cinguli (gyr.cinguli), Thalamus*

7.2.2.2 Neurotrophin 3-Konzentrationsprofil im Jugend- und jungen Erwachsenenalter (17-30 Jahre)

Aus der Abbildung geht hervor, daß im cerebralen Cortex die geringste durchschnittliche Konzentration des Neurotrophin 3 in der Jugend im Bereich des Cortex frontalis ($M=85,20\pm 10,69$ ng/g, $n=6$) und die höchste im Cortex occipitalis ($M=98,91\pm 16,72$ ng/g, $n=6$) gefunden wird. Die höchste Durchschnittskonzentration an Neurotrophin 3 im Gehirn befindet sich im Hippocampus ($M=151,10\pm 20,10$ ng/g, $n=2$), die niedrigste zeigt sich in der Region der Substantia innominata ($M=33,10$ ng/g, $n=1$). Die mittleren Konzentrationen von Putamen ($M=102,60\pm 30,93$ ng/g, $n=5$) und Gyrus cinguli ($M=95,94\pm 20,80$ ng/g, $n=5$) liegen im Konzentrationsbereich der Cortexareale (Cortex parietalis $M=90,89\pm 8,00$ ng/g, $n=6$; Cortex temporalis $M=96,77\pm 7,30$ ng/g, $n=6$). In den Regionen des Nucleus caudatus ($M=62\pm 26$ ng/g, $n=6$), der Substantia innominata ($M=33,10$ ng/g, $n=1$) und des Thalamus ($M=54,36\pm 24,60$ ng/g, $n=5$) mißt man einen niedrigeren Gehalt des Nervenwachstumsfaktor NT 3. (vgl. Abbildung 18).

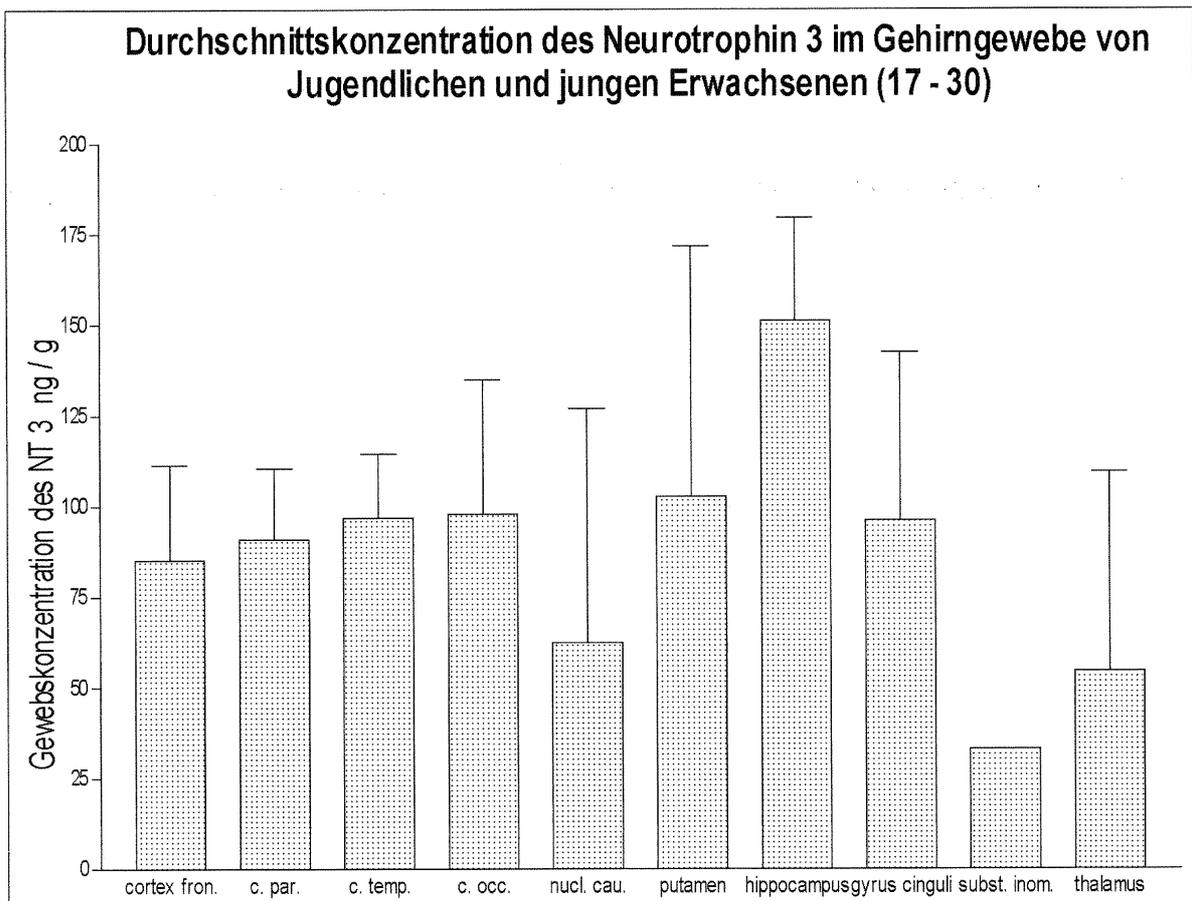


Abbildung 18. NT 3-Konzentrationsprofil ($M \pm SEM$) im Jugend- und jungen Erwachsenenalter (17–30 Jahre) in verschiedenen Hirnregionen (von links: Cortex frontalis, Cortex parietalis, Cortex temporalis, Cortex occipitalis, Nucleus caudatus, Putamen, Hippocampus, Gyrus cinguli, Substantia innominata, Thalamus)

7.2.2.3 Neurotrophin 3-Durchschnittskonzentration in verschiedenen Gehirnregionen im Erwachsenenalter (35-54 Jahre)

Die höchste Konzentration des NT3 der kortikalen Region findet sich im frontalen Cortex, mit $M=109,45\pm 25,57$ ng/g ($n=4$), die niedrigste im Bereich des parietalen Cortex $M=88,05\pm 6,63$ ng/g ($n=4$). Im Nucleus caudatus wird der niedrigste Konzentrationswert im Erwachsenenalter mit $M=58,35\pm 38,25$ ng/g gemessen. Im Gyrus cinguli beträgt die mittlere Konzentration des NT3 $M=117,00\pm 24,80$ ng/g ($n=2$), im Thalamus durchschnittlich $60,08\pm 26,86$ ng/g ($n=4$). Die durchschnittliche Konzentration des Neurotrophin 3 im Putamen beträgt $M=96,80$ ng/g und liegt damit im mittleren Bereich der in kortikalen Bereichen gemessenen Werte. (vgl. Abb. 19).

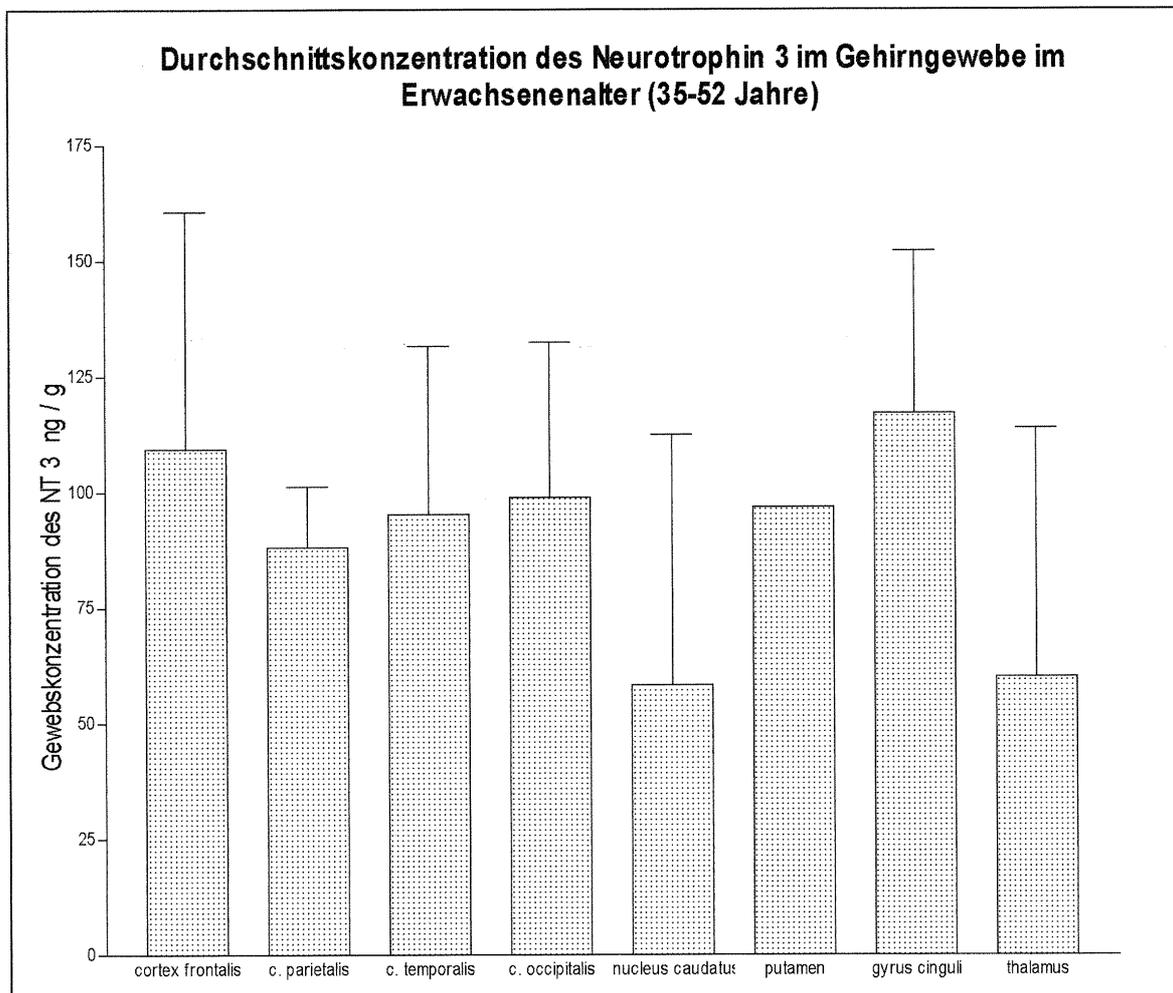


Abbildung 19. NT 3-Konzentrationsprofil ($M \pm SEM$) im Erwachsenenalter (35–52 Jahre) in verschiedenen Hirnregionen (von links: Cortex frontalis, Cortex parietalis, Cortex temporalis, Cortex occipitalis, Nucleus caudatus, Putamen, Gyrus cinguli, Thalamus)

7.2.2.4 Neurotrophin 3-Durchschnittskonzentration im frühen und mittleren Senium

Die höchste Durchschnittskonzentration im frühen und mittleren Senium im cortikalen Cerebrum ist im Bereich des temporalen $M=95,20\pm 18,18$ ng/g ($n=4$) und die niedrigste im parietalen Cortex $M=88,05\pm 6,63$ ng/g ($n=4$) zu messen. Im Gyrus cinguli $M=57,70\pm 16,57$ ng/g ($n=6$) wird die höchste und die niedrigste Konzentration des Neurotrophin 3 aller Gehirnregionen in der Substantia innominata $M=20,47\pm 1,85$ ng/g gemessen. Anschaulich und ausführlich werden die Konzentrationen in folgender Abbildung 20 dargestellt.

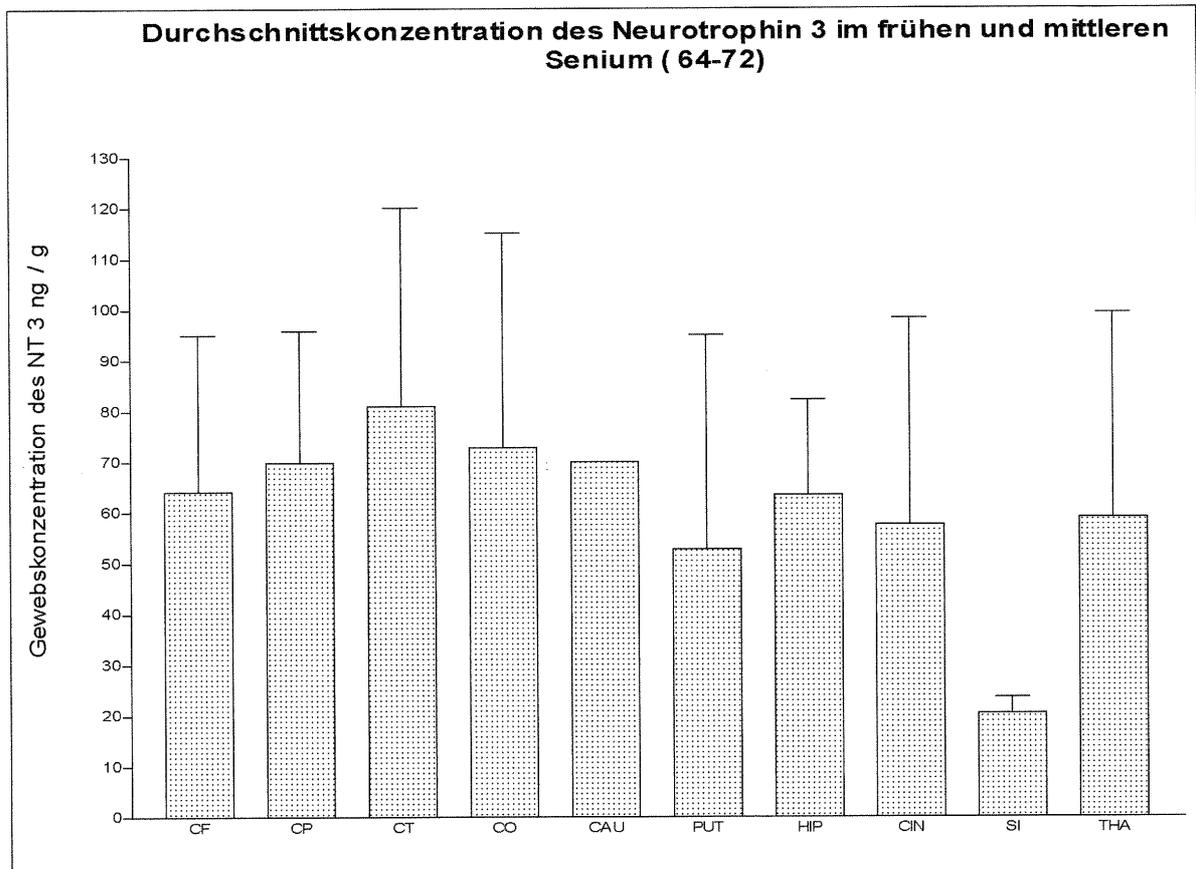


Abbildung 20. NT 3-Konzentrationsprofil ($M \pm SEM$) im frühen und mittleren Senium (64–72 Jahre) in verschiedenen Hirnregionen (von links: Cortex frontalis (CF), Cortex parietalis (CP), Cortex temporalis (CT), Cortex occipitalis (CO), Nucleus caudatus (CAU), Putamen (PUT), Hippocampus (HIP) Gyrus cinguli (CIN), Substantia innominata (SI), Thalamus (THA))

7.2.2.5 Durchschnittskonzentration des Neurotrophin 3 im Gehirn im späten Senium (77-90 Jahre)

Im späten Senium werden die höchsten Konzentrationen des Nervenwachstumsfaktors Neurotrophin 3 in der Region des occipitalen Cortex $M=97,87\pm 15,08$ ng/g und die niedrigste Durchschnittskonzentration des cerebralen Cortex in der frontalen Region $M=85,20\pm 10,69$ ng/g gemessen. Die durchschnittlichen Neurotrophinwerte in den anderen Gehirnregionen sind deutlich niedriger. Im Hippocampus werden Konzentrationswerte, die im Bereich der Meßwerte des parietalen Kortex, bei einem durchschnittlichen Neurotrophin-3-Gehalt von $M=71,60\pm 21,15$ ng/g liegen. Dies ist die höchste Konzentration der subkortikalen Areale. Deutlich geringere Mengen werden in den anderen subkortikalen Regionen, Gyrus cinguli $M=51,78\pm 12,64$ ng/g, im Thalamus $M=45,51\pm 12,66$ ng/g, im Putamen $M=36,84\pm 20,03$ ng/g und in der Substantia innominata $M=24,65\pm 1,94$ ng/g gemessen. Im Nucleus caudatus $M=11,50$ ng/g wird die geringste durchschnittliche Neurotrophin 3-Konzentration des gesamten Gehirnes im späten Senium gemessen. (Abb. 21)

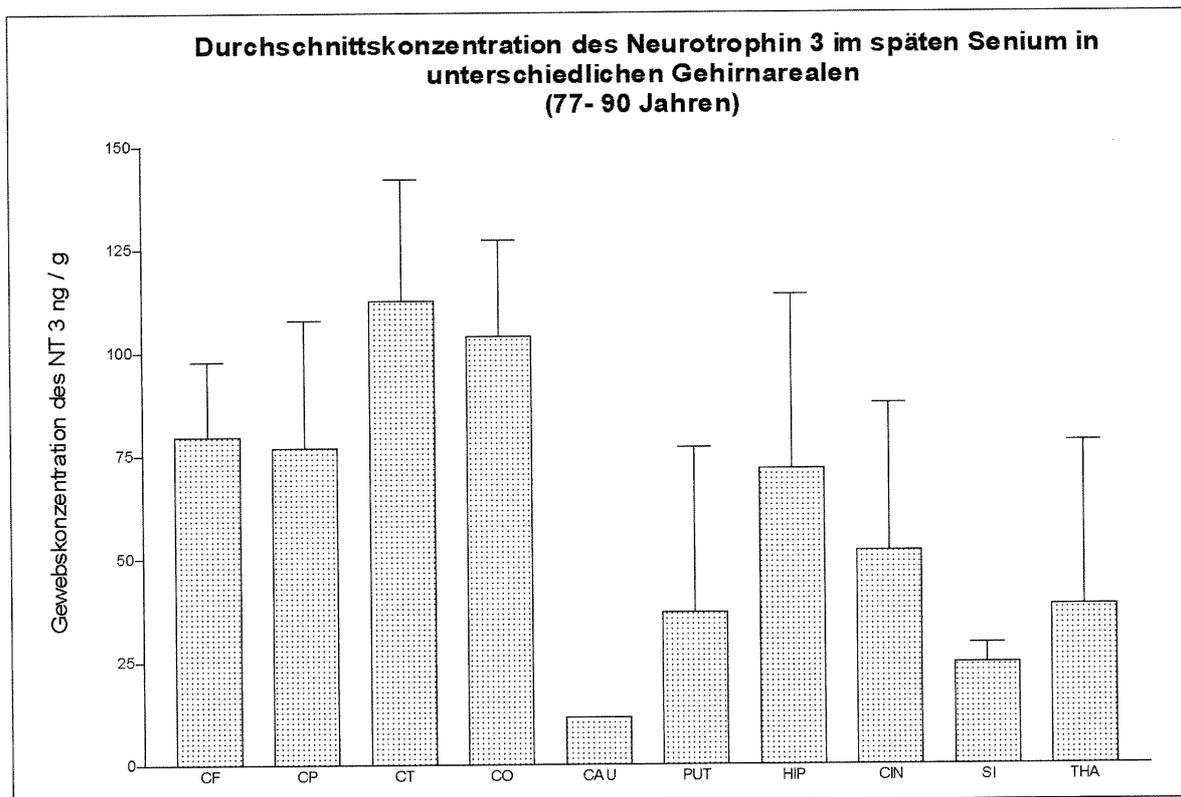


Abbildung 21. NT 3-Konzentrationsprofil ($M \pm SEM$) im späten Senium (77–90 Jahre) in verschiedenen Hirnregionen (von links: Cortex frontalis (CF), Cortex parietalis (CP), Cortex temporalis (CT), Cortex occipitalis (CO), Nucleus caudatus (CAU), Putamen (PUT), Hippocampus (HIP) Gyrus cinguli (CIN), Substantia innominata (SI), Thalamus (THA))

7.3 ICD-10-Kriterien

F00 Demenz bei Alzheimer-Krankheit (DAT)

Diagnostische Leitlinien:

Für eine endgültige Diagnose sind folgende Merkmale notwendig:

Vorliegen einer Demenz

1. Schleichender Beginn mit langsamer Verschlechterung. Während der Beginn gewöhnlich nur schwer genau festzustellen ist, kann die Erkenntnis, daß Defizite vorliegen, bei Dritten plötzlich auftreten. Im weiteren Verlauf kann ein Plateau erreicht werden.
2. Fehlen klinischer Hinweise oder spezieller Untersuchungsbefunde, die auf eine System- oder Hirnerkrankung hinweisen, welche eine Demenz verursachen kann (z.B. Hypothyreose, Hyperkalzämie, Vitamin-B-12-Mangel, Niazin-Mangel, Neurosyphilis, Normaldruck-Hydrozephalus, subdurales Hämatom).
3. Fehlen eines plötzlichen, apoplektischen Beginns oder neurologischer Herdzeichen, wie Hemiparese, Sensibilitätsverlust, Gesichtsfeldausfälle und Koordinationsstörungen in der Frühphase der Krankheit (solche Phänomene können jedoch später hinzukommen).

Bei einem Teil der Fälle können sowohl Merkmale der Alzheimer-Krankheit als auch der vaskulären Demenz vorhanden sein. Dann sollten beide Diagnosen (und Kodierungen) gegeben werden. Wenn die vaskuläre Demenz einer Alzheimer-Krankheit vorangeht, kann die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit nicht allein aufgrund einer klinischen Beurteilung gestellt werden.

F00.0 Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn

Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Beginn vor dem 65. Lebensjahr. Der Verlauf weist eine eher rasche Verschlechterung auf; es bestehen deutliche und vielfältige Störungen der höheren kortikalen Funktionen. In den meisten Fällen treten Aphasie, Agraphie, Alexie und Apraxie relativ früh im Verlauf der Demenz auf.

Diagnostische Leitlinien:

Die gleichen wie für Demenz, wie oben beschrieben, mit Beginn vor dem 65. Lebensjahr, gewöhnlich mit rascher Progredienz der Symptome. Eine Alzheimer-Krankheit in der Familienanamnese ist ein zusätzlicher, aber nicht notwendiger Hinweis auf die Diagnose, ebenso ein Down-Syndrom oder Lymphome in der Familienanamnese.

F00.1 Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn

Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit klinisch feststellbarem Beginn nach dem 65. Lebensjahr, gewöhnlich in den späten siebziger Jahren oder danach, mit langsamer Progredienz und meist mit Gedächtnisstörungen als Hauptmerkmal.

Diagnostische Leitlinien:

Die gleichen wie für Demenz, wie oben beschrieben, unter Beobachtung von Merkmalen, die eine Unterscheidung vom Typ mit frühem Beginn (F00.0) ermöglichen.

F20 Schizophrenie

Obwohl keine eindeutig pathognomonischen Symptome zu benennen sind, ist es aus praktischen Überlegungen sinnvoll, die ...Symptome in Gruppen zu unterteilen, die besondere Bedeutung für die Diagnose haben und oft gemeinsam auftreten:

1. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung oder Gedankenentzug, Gedankenausbreitung.
2. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, deutlich bezogen auf Körper- oder Gliederbewegungen oder bestimmte Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen.
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten und sein Verhalten sprechen, oder andere Stimmen, die aus einem Teil des Körpers kommen.
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer (bizarrer) Wahn, wie der, eine religiöse oder politische Persönlichkeit zu sein, übermenschliche Kräfte und Fähigkeiten zu besitzen (z.B. das Wetter kontrollieren zu können oder im Kontakt mit Außerirdischen zu sein).
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, begleitet entweder von flüchtigen oder undeutlich ausgebildeten Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung, oder begleitet von anhaltenden überwertigen Ideen, täglich über Wochen oder Monate auftretend.
6. Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluß, was zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen führt.
7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypien oder wächserne Biagsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus und Stupor.

8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte, zumeist mit sozialem Rückzug und verminderter sozialer Leistungsfähigkeit. Diese Symptome dürfen nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht sein.
9. Eine eindeutige und durchgängige Veränderung bestimmter umfassender Aspekte des Verhaltens der betreffenden Person, die sich in Ziellosigkeit, Trägheit, einer in sich selbst verlorenen Haltung oder sozialem Rückzug manifestiert.

Diagnostische Leitlinien:

Erforderlich für die Diagnose Schizophrenie ist mindestens ein eindeutiges Symptom (zwei oder mehr, wenn weniger eindeutig) der obengenannten Gruppen 1-4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5-8. Diese Symptome müssen fast ständig während eines Monats oder länger deutlich vorhanden gewesen sein.

Danksagung

Ein besonderes Bedürfnis ist es mir Herrn Univ.-Prof. Dr. P. F. Riederer für die freundliche Überlassung des Themas, die Betreuung, jahrelange Förderung und Bereicherung der Arbeit herzlich zu danken, sowie Herrn Univ. –Prof. Dr. J. Böning für die Übernahme des Koreferates.

Eine angenehme Pflicht ist es mir auch Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. J. Thome, der durch unermüdliche Anregungen und konstruktive Kritik einen wesentlichen Anteil zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat, meinen Dank auszusprechen.

Darüber hinaus möchte ich noch Frau Prof. Dr. N. Durany (Institut für Neurologische und Geriatrische Wissenschaft, Internationale Universität von Katalonien, Barcelona, Spanien) für die Betreuung und Zusammenarbeit danken.

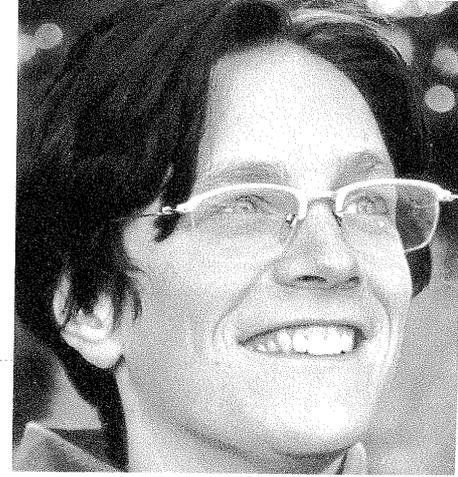
Für die engagierte Unterstützung und die weiterführende Zusammenarbeit gilt meine Dankbarkeit ebenso Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Nara (Pharmakologische Abteilung der Showa-Universität Tokyo, Japan).

Gedankt sei auch den Mitarbeitern des Neurochemischen Labors, Hr. Dr. J. Mayer, Fr. Dr. A. Schmidt (u.v.a.) für die anregende Zusammenarbeit und praktische Hilfe. Mein Dank gilt auch Hr. PD. Dr. G. Münch und Hr. Dr. G. Weijers die mir stets mit Rat zur Seite standen.

Für die intensiven Korrekturen und Ermunterungen möchte ich zahlreichen Freunden und Freundinnen herzlich danken, insbesondere Fr. Dr. M. Souladaki und für das Korrekturlesen der letzten Fassung Fr. Dr. E-K. Bald.

Meine besondere Dankbarkeit gilt meinen Eltern, die mir stets Kraft gaben, Ermunterung zukommen ließen und mir durch ihre fortwährende und liebevolle Unterstützung Studium und Promotion ermöglichten.

LEBENS LAUF



PERSÖNLICHE ANGABEN:

Geburtsdatum: 06. September, 1973
Geburtsort: Würzburg
Eltern: Walter und Karola Michel, geb Krämer

SCHULBILDUNG

1980 – 1984 Steinbachtal-Schule, Würzburg, Grundschule
1984 – 1986 Walter-Schule, Würzburg, Hauptschule
1986 – 1990 Staatliche Realschule Höchberg, Würzburg,
1990 – 1994 Gymnasium Wiesentheid, Wiesentheid, Abitur

STUDIUM

1994 - 2000 Julius-Maximilians-Universität, Würzburg,
1996 Ärztliche Vorprüfung
1998 Erstes Staatsexamen
1999 Zweites Staatsexamen
2000 Drittes Staatsexamen

PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN

1998 – 1999 Famulaturen:
Psychiatrie, Neurologie, Gynäkologie, Universität Würzburg
Psychiatrie, Showa-Universität, Tokyo, Japan
1999 - 2000 Praktisches Jahr
Universitätsklinik Würzburg, Royal North Shore Hospital Sydney,
Australien

2001 - 2002 Ärztin im Praktikum
01.Juli 2002 Approbation, Assistenzärztin
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der
Universität Würzburg

Würzburg, 29.08.2002

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.