Zeitschrift: Intercura : eine Publikation des Geriatrischen Dienstes, des Stadtärztlichen Dienstes und der Psychiatrisch-Psychologischen Poliklinik der Stadt Zürich

Herausgeber: Geriatrischer Dienst, Stadtärztlicher Dienst und Psychiatrisch-Psychologische Poliklinik der Stadt Zürich

Band: - (1989-1990)

Heft: 26

Artikel: Auf der Suche nach Therapiemöglichkeiten der Alzheimerschen Erkrankung

Autor: Chan-Palay, V.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-790188

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 15.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Auf der Suche nach Therapiemöglichkeiten der Alzheimerschen Erkrankung

* **Prof. Dr. med. Dr. V. Chan-Palay,**
Neurologische Klinik Universitätsspital Zürich

Die Überalterung der Bevölkerung mit starker Zunahme der über 65-jährigen ist in allen westlichen Industrieländern erkennbar. Da ein hohes Alter der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz ist, nimmt auch die Zahl der Demenzkranken ständig zu, zumal andere Faktoren, die dementielle Entwicklungen begünstigen (genetische Veranlagung, Drogenmissbrauch und anderes), im Hintergrund stehen. Man bezeichnet die Entwicklungen im höheren oder auch schon mittlerem Alter, die mit charakteristischen morphologischen Veränderungen des Gehirnes einhergehen, nach ihrem Erstbeschreiber Alzheimer'sche Erkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine zunehmende Merkschwäche mit im Endzustand völliger Desorientiertheit und einer progressiven Einschränkung der kognitiven Funktionen, inklusive der Sprache, bis zur völligen Kommunikationsunfähigkeit. Das Korrelat der dementiellen Entwicklung ist der Verlust oder eine Funktionsstörung von Nervenzellen in der Hirnrinde, dem Hippocampus im Schläfenlappen und dem Meynertschen Kern, einem zentral gelegenen Areal innerhalb des Gehirns. Ferner sind auch die katecholaminergen Kerne des Hirnstammes, d.h. Anhäufungen von Nervenzellen mit spezifischen Überträgersubstanzen verändert. Überträger- oder Transmitterstoffe sind bestimmte Moleküle, die die

---

* **Prof. Dr. med. V. Chan-Palay, Leiterin des Neurotransmitter-Demenz-Forschungsprogramms an der Abteilung für Neurologie des Universitätsspitals Zürich dankt allen beteiligten Organisationen und Personen herzlich für ihre Bereitschaft zur Mitwirkung an der vorliegenden Studie. Besonderer Dank gilt dem Forschungsteam der Neurologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich.**
Frau Chan-Palay erhielt den Doktor der Naturwissenschaften der Tufts University Medical School und den Doktor der Medizin der Harvard Medical School in Boston, USA. Sie war in der Neurologie des Massachusetts General Hospital und des National Queen Square Hospital (London) tätig und führte von 1970-1986 ein neurohistochemisches Labor an der Harvard Medical School mit Lehraufträgen an der Harvard Medical School und am Massachusetts Institute of Technology.

Übertragung von Signalen von Nervenzelle zu Nervenzelle ermöglichen. Bei der Alzheimerschen Erkrankung scheint der Stoffwechsel bestimmter Zellsysteme in diesen Strukturen gestört und die Synthese von Transmittersubstanzen durch Anhäufung fehlerhafter Proteine nicht mehr möglich zu sein. Die Ursache dieser Störung ist im Einzelnen noch unbekannt, eine Therapie bis heute deshalb nicht möglich.

Wir haben daher in Zürich eine Demenz-Studie in Form eines interdisziplinären Langzeit-Programmes begonnen, um den klinischen Verlauf einer Gruppe von Patienten mit Demenz gegenüber einer altersentsprechenden Kontrollgruppe zu verfolgen und die Gehirne nach dem Tode neuropathologisch und immunhistochemisch zu untersuchen. Die Patienten wurden nach klinischer Symptomatik und neurologischem Befund ausgewählt. Ihr Alter lag überwiegend zwischen 70 und 100 Jahren, wobei Frauen entsprechend ihrer höheren Lebenserwartung zahlenmässig überwiegen. Die Untersuchungsgruppen wurden aufgeteilt (1) in senile Demenzen vom Alzheimertyp (SDAT); (2) in Parkinsonsche Erkrankungen ohne Demenz (P); (3) in Parkinsonsche Erkrankungen mit Demenz (P+D); (4) in parkinsonähnliche Erkrankungen mit Demenz, die durch die übliche Parkinsontherapie nicht kontrolliert werden konnten; (5) in altersentsprechende Kontrollen und schliesslich (6) in junge Kontrollen zwischen 40 und 60 Jahren.

Die Patienten dieser Gruppen wurden während der gesamten Hospitalisationsdauer einem genauen Untersuchungsprotokoll unterzogen. Sie wurden alle 6 Monate psychometrisch kontrolliert, wobei das Gedächnis, die Aktivität im täglichen Leben, die allgemeine Hirnleistung, die Stimmung geprüft und eine komplette neurologische Untersuchung durchgeführt wurde. Dieser klinische Teil wurde von den Ärzten des Stadtärztlichen Dienstes (Chefarzt: Dr. A. Wettstein) betreut. Nach dem Tode wurde mit möglichst kurzer Latenz zur Vermeidung autolytischer Veränderungen eine Autopsie durchgeführt und in der neuropathologischen Abteilung des Universitätsspitals Zürich (Dr. W. Lang) eine komplette makroskopische und mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Parallel dazu wurden Transmitteruntersuchungen mit immunhistochemischen Techniken und quantitativer Autoradiographie im Bereich des Nucleus basalis Meynert, des Locus coeruleus, einem Kern des Mittelhirnes, und des Hippocampus durchgeführt.

Hykopa

Ihr Spezialist für die Bereiche

Hygiene – Pflege – Reinigung – Tisch

Lieferant aller Tela-Produkte

Mollena-Tupfer aus Zellstoffwatte

Hykopa

Hykopa AG, 4710 Balsthal,
Telefon 062 / 71 55 56

A. Nucleus Basalis Meynert: Interaktionen zwischen Galanin und Acetylcholin

Man weiss seit mehr als zehn Jahren, dass das Ausmass des Ausfalls cholinerger Zellen im Meynertschen Kern bei der Alzheimer Erkrankung mit der Demenz korreliert ist. Je stärker der Zellschwund, desto ausgeprägter ist die Demenz. Dies hat zu Therapieversuchen durch Substitution des Acetylcholins oder durch Zufuhr von cholinergen Synergisten geführt, die bisher alle erfolglos blieben. Wir konnten kürzlich zeigen, dass der Meynertsche Kern auch Zellen mit verschiedenen Peptiden, vor allem Galanin, enthält. Galanin wirkt in anderen Geweben, z.B. in der glatten Muskulatur als Acetylcholin-Antagonist, d.h. als Hemmstoff. Beim Morbus Alzheimer fand sich überraschenderweise parallel zum Untergang der cholinergen Zellen eine Hypertrophie der galaninergen Axone mit Überinnervation der noch verbliebenen cholinergen Neurone. Nimmt man an, dass auch im ZNS Galanin die cholinerge Übertragung negativ beeinflusst, d.h. hemmt, und so wird das Versagen der cholinergen Therapie verständlich. Denn unter dieser Annahme ist aufgrund unserer Befunde eine dominante Galaninhemmung der wenigen noch existierenden cholinergen Zellen zu erwarten, gegen die sich die Substitution von Acetylcholin nicht durchsetzen kann. Wir haben daher vorgeschlagen, nach Substanzen zu suchen, die den inhibitorischen Effekt des Galanins blockieren. Das kann durch eine Begrenzung der Galaninproduktion, durch eine Beschränkung der Freisetzungsmechanismen, durch reversible oder irreversible Galanin-Antagonisten oder auch durch kleine Moleküle, die die Galaninrezeptoren besetzen, geschehen. Nach solchen Substanzen wird gesucht. Liegen sie erst vor, und ist die Hypothese richtig, dann ist die Alzheimersche Erkrankung natürlich noch immer nicht zu heilen. Es sollte sich dann aber die Auswirkung des cholinergen Defizites über längere Zeit kompensieren und die Manifestation der Demenz zeitlich verzögern lassen.

Bei der Gruppe von Parkinsonkranken mit Demenz fanden sich im Nucleus Meynert die gleichen Befunde wie bei der Alzheimerschen Erkrankung, bei Parkinsonerkrankung ohne Demenz war der Meynertsche Kern dagegen nicht auffällig verändert. Bei parkinsonoiden Erkrankungen mit Demenz dagegen war der Meynertsche Kern wieder stark betroffen, während bei diesen Patienten die Hirnrinde pathologisch anatomisch nicht wesentlich verändert war.

B. Das Katecholaminsystem im Locus coeruleus

Die detaillierte qualitative und quantitative Untersuchung der Morphologie und Verteilung noradrenerger (NA) Neurone im menschlichen Locus coeruleus bei der SDAT und der Parkinsonschen Erkrankung ergab nach Darstellung der Noradrenalin produzierenden Neurone mit Hilfe von Antikörpern gegen Tyrosinhydroxylase (TH), einem Enzym, das für die Noradrenalinsynthese wichtig ist deutliche quantitative Unterschiede. Einzelne Neurone und der gesamte Locus coeruleus wurden mit Hilfe eines computergestützten Morphometriesystems untersucht und rekonstruiert. Dabei wurden die Zellzahl und die Morphologie der Zellen beurteilt und der gesamte Kern 3-dimensional reproduziert. Abhängig von der Schwere der Erkrankung fanden sich auch im Locus coeruleus bei SDAT eine Reduktion der Gesamtzellzahl von über 80% und eine Schrumpfung der rostrocaudalen Ausdehnung des Kernes von 15 auf 13 mm. Bei Parkinsonpatienten mit und ohne Demenz war der Zellausfall ausgeprägter als bei den Alzheimerpatienten und betrug bis zu 95%. Entsprechend war auch die durchschnittliche rostrocaudale Länge des Locus coeruleus stärker verkürzt (bis 12,5 mm) als beim SDAT. Wir können daher aufgrund der morphologischen Veränderungen der TH-immunreaktiven Neurone im Locus coeruleus, Kontrollen, Alzheimer und Parkinsonpatienten diagnostisch unterscheiden.

C. Der Hippocampus: Peptide und Gedächnisstörungen

Der Hippocampus ist eine für die Gedächnisbildung wichtige Struktur. Es ist bekannt, dass er bei der Überführung von Informationen ins Langzeitgedächnis eine Rolle spielt. Sofern wir bisher feststellen konnten, sind die Gedächnisstörungen beim M. Alzheimer und M. Parkinson unterschiedlich. Der Alzheimerkranke zeigt im fortgeschrittenen Stadium einen globalen Zerfall der Gedächnisfunktionen, während beim Parkinsonkranken ein Recall von Gedächnisinhalten bei externer Anregung in der Regel noch möglich ist. Die Aufklärung von chemischen Veränderungen im Hippocampus können daher möglicherweise Rückschlüsse auf die Grundmechanismen der dementiellen Gedächnisstörungen erlauben.

Wir untersuchen daher in diesem Zusammenhang:

(a) Peptidinteraktionen, d.h. die demenzgebundenen Veränderungen der Peptidverteilung

Was tun, wenn jemand von uns krank wird oder verunfallt und zuhause das Bett hüten muss? Es kann jeden treffen. Hier hilft Embru Spitex.

Wir orientieren Sie über «Spitex – Für die Pflege zuhause» und was wir dazu beitragen können. Ihre Anfrage ist für Sie unverbindlich, ein Besuch erfolgt nur auf Wunsch.

embru SPITEX

Embru-Werke, Spitex
8630 Rüti ZH
Telefon 055 / 31 28 44
Für die Pflege zuhause

Gutschein

In

Senden Sie mir bitte Ihre Broschüre «Spitex – Für die Pflege zuhause».

Name: _____

Strasse: _____

PLZ/Ort: _____

Auf Karte geklebt oder in Couvert an obige Adresse senden. Oder einfach anrufen.

ES 1/86

(b) die Genexpression und die Peptidspeicherung zum Nachweis der spezifischen Peptidsynthesen in verschiedenen Neuronen oder Neuronengruppen mittels in situ Hybridisierung

(c) durch Rezeptorbindungsstudien mit quantitativer Rezeptorautoradiographie die Voraussetzungen für Peptideffekte

(d) mit elektrophysiologischen Methoden Peptid-spezifische Aktivitätsveränderungen an den verschiedenen Nervenzellen

Die wichtigsten Ergebnisse bisher sind, dass der Hippocampus und der temporale Cortex ein System von Somatostatin und Neuropetid Y (NPY)-Zellen und Fasern mit charakteristischer regionalen Verteilung enthalten. Beim Alzheimerkranken bestehen ausgeprägte quantitative und qualitative Störungen von NPY und Somatostatin. Auch selektive Verminderung des Somatostatins und des NPY verläuft parallel zur Schwere der Erkrankung. Da lokale Interneurone die Hauptkomponenten beider Peptidsysteme bilden, müssen sie bei der Beschreibung der Demenzentwicklung mit berücksichtigt werden. Zusätzlich fanden wir Neurone, in denen verschiedene Peptide koexistieren. Durch eine Zusammenarbeit mit dem Labor von J. Polak (London) wurde eine Methode entwickelt, die eine simultane Darstellung sowohl der Genexpression als auch der Darstellung der Speicherung von NPY ermöglicht.

Wir hoffen, dass wir in naher Zukunft

1. das Verständnis der Grundmechanismen der Neurotransmitterveränderungen bei der Alzheimerschen und Parkinsonschen Demenz verbessern können.
2. auf der Basis dieses Verständnisses neue Therapiekonzepte für die Behandlung neurogeriatrischer Patienten vorzuschlagen in der Lage sind.
3. damit die Notwendigkeit der Grundlagenforschung zur Aufklärung neurologischer und neurodegenerativer Krankheiten belegen können.