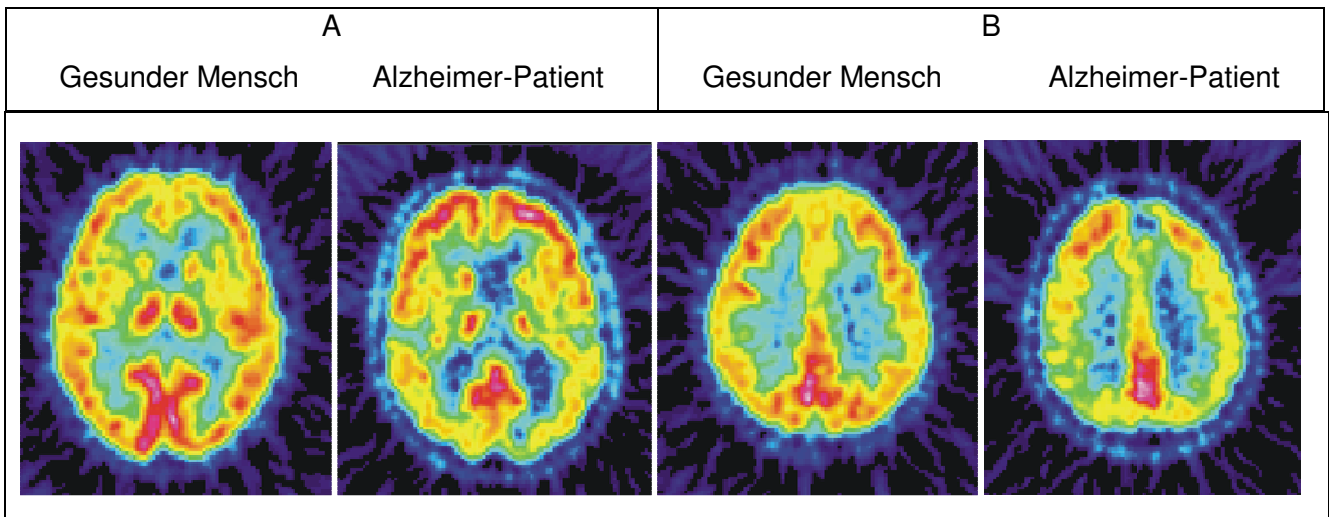


# Über die Pathologie von Morbus Alzheimer

## Material 1

**Abbildung:**

Positronen-Emissions-Tomographische Untersuchungen an den Gehirnen lebender Personen. Messungen wurden an zwei verschiedenen Schnittebenen der Gehirne durchgeführt.



Abbildungen mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr.-Ing. Hans Herzog; Institut für Neurowissenschaften und Medizin-4, Physik der medizinischen Bildgebung, Forschungszentrum Jülich

# Über die Pathologie von Morbus Alzheimer

## Material 2

### Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (von altgr. τομή, tome, „Schnitt“ und γράφειν, graphein, „schreiben“), Abkürzung PET, ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das Schnittbilder von lebenden Organismen erzeugt, indem es die Verteilung einer schwach radioaktiv markierten Substanz (Radiopharmakon) im Organismus sichtbar macht und damit biochemische und physiologische Funktionen abbildet (funktionelle Bildgebung). Zunächst wird dem Patienten zu Beginn einer PET-Untersuchung ein Radiopharmakon verabreicht, meist durch Injektion in eine Armvene. Die PET verwendet Radionuklide, die Positronen emittieren ( $\beta^+$ -Strahlung). Das meist verwendete Nuklid in der PET ist das radioaktive  $^{18}\text{F}$ -Isotop des Fluors. Es kann aufgrund seiner Halbwertszeit von etwa 110 Minuten über weite Strecken transportiert werden. Es kommt aus diesem Grund bei über 90 % aller PET-Untersuchungen zum Einsatz.  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose (FDG) wird von stoffwechselaktiven Zellen genauso aufgenommen wie Glukose, obwohl an einer Stelle des Moleküls eine Hydroxylgruppe durch das Radionuklid  $^{18}\text{F}$  ersetzt ist. Da FDG-6-Phosphat nach der Phosphorylierung nicht weiter verstoffwechselt wird, findet eine Anreicherung statt („metabolic trapping“). Dies ist besonders für die frühe Diagnose von Krebserkrankungen von Vorteil. Die Verteilung von FDG im Körper erlaubt neben dem Auffinden von Tumoren und Metastasen aber auch generell Rückschlüsse auf den Glukosestoffwechsel von Geweben. Das Anreicherungsprinzip anderer Radiopharmaka gehorcht demselben Mechanismus: wo immer der Körper eine dem Radiopharmakon ähnliche Substanz verstoffwechselt, wird die Substanz metabolisiert, das Radiopharmakon jedoch angereichert und damit im PET-Bild sichtbar.

Bei der Wechselwirkung eines Positrons mit einem Elektron im Körper werden zwei hochenergetische Photonen in genau entgegengesetzte Richtungen, also mit dem Winkel 180 Grad zueinander, ausgesandt (Vernichtungsstrahlung). Das PET-Gerät enthält viele ringförmig um den Patienten angeordnete Detektoren für die Photonen. Das Prinzip der PET-Untersuchung besteht darin, Koinzidenzen zwischen je zwei gegenüberliegenden Detektoren aufzuzeichnen. Aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung dieser registrierten Zerfallsereignisse wird auf die räumliche Verteilung des Radiopharmakons im Körperinneren geschlossen und eine Serie von Schnittbildern errechnet. Häufige Anwendung findet die PET bei stoffwechselbezogenen Fragestellungen in der Onkologie, Neurologie sowie Kardiologie.

<http://de.wikipedia.org/wiki/Positronen-Emissions-Tomographie>, 22.05.2010

**Abbildung 1**

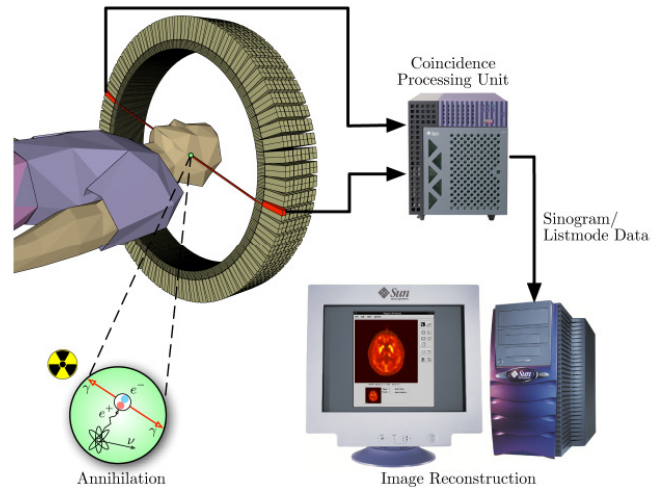
PET-Scanner



<http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:ECAT-Exact-HR--PET-Scanner.jpg&filetimestamp=20051107100336>, 22.05.2010

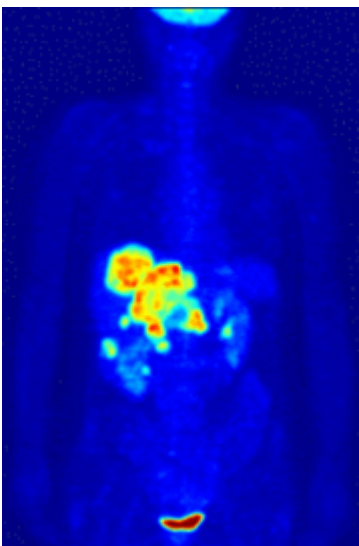
**Abbildung 2**

Prinzipielles Verarbeitungsschema der PET



<http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:PET-schema.png&filetimestamp=20051117152558>, 22.05.2010

**Abbildung 3**



Darstellung (Maximum-Intensity-Projektion) einer  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Ganzkörperaufnahme. Die roten Bereiche zeigen eine hohe, die blauen eine sehr niedrige Aufnahme von FDG an.

<http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:PET-MIPS-anim.gif&filetimestamp=20060522112920>  
22.05.2010

Alle Abbildungen dieser Seite beruhen auf frei verfügbaren Materialien von Jens Langner (<http://www.jens-langner.de/>)

# Über die Pathologie von Morbus Alzheimer

## Material 3

Abbildung 1 stellt einen Mediosagittalschnitt durch ein gesundes menschliches Gehirn dar. Die blaue Linie zeigt die Schnittebene für die Herstellung des Originalschnittes (Transversalschnitt) aus Abbildung 2 an.

**Abbildung 1**

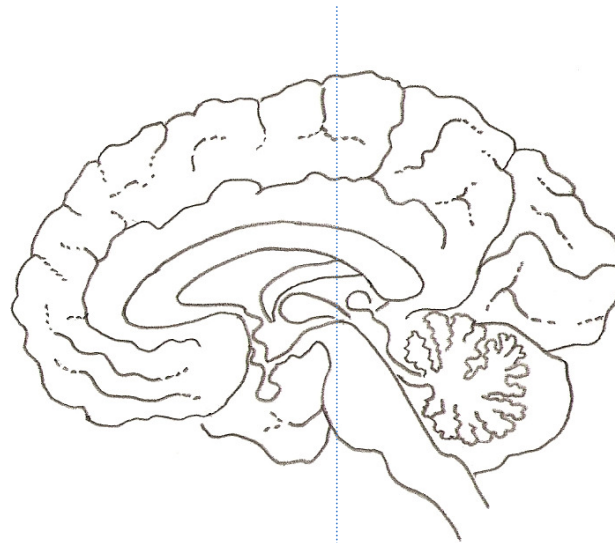
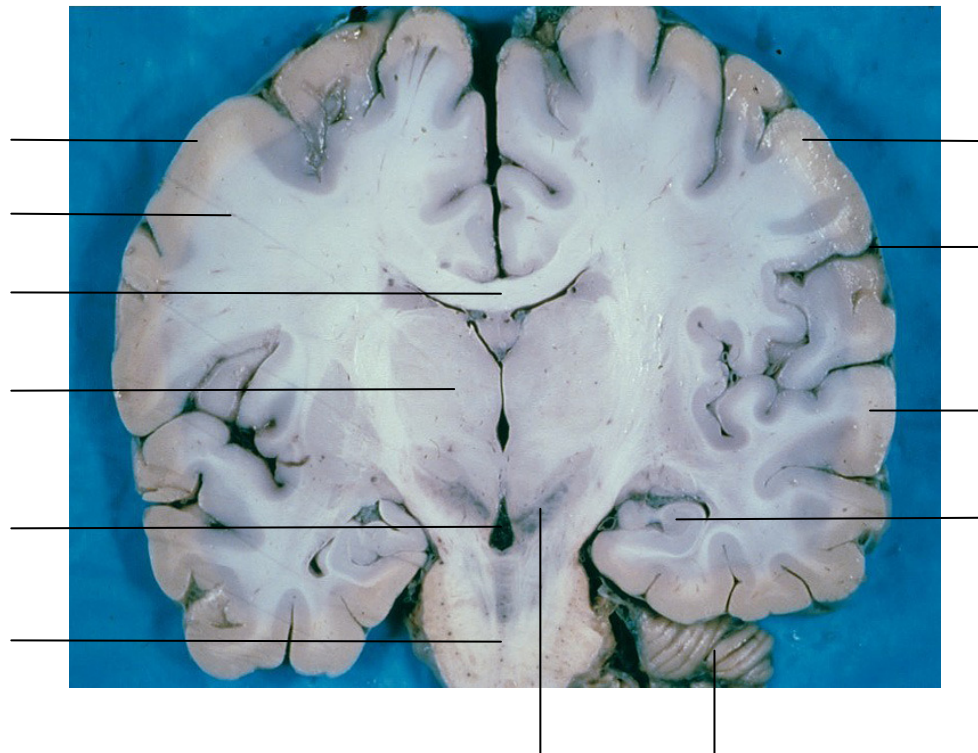


Abbildung selber erstellt

**Abbildung 2**

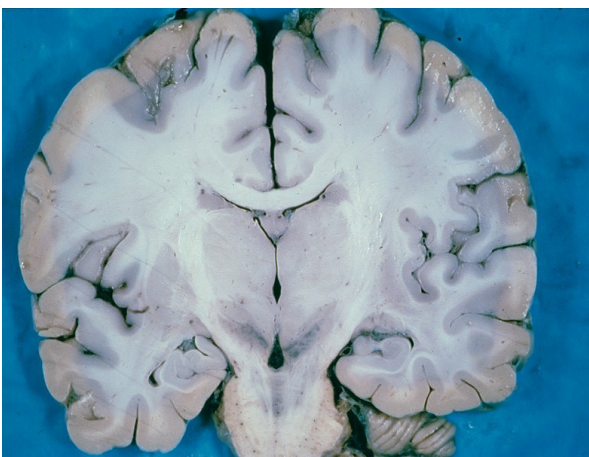


Mit freundlicher Genehmigung: BrainFair Zürich 2003 (ETH Life)

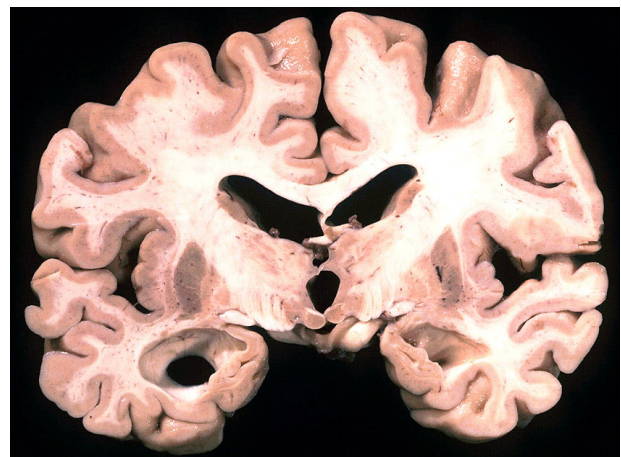
### Textquelle

Bei der Abbildung 2 handelt es sich um einen Transversalschnitt, bei dem auf der rechten Seite der Abbildung die linke Hemisphäre und auf der linken Seite die rechte Hemisphäre des Gehirns zu sehen ist. Auffällig ist die beidseitig starke Auffaltung im Bereich des Großhirns. Die Rillen oder Furchen im Gehirn werden als Sulci (Plural von Sulcus) bezeichnet, die Falten als Gyri (Plural von Gyrus). Ebenfalls auffällig ist die farbliche Strukturierung des Gehirns, was besonders am Großhirn zu beobachten ist, aber auch in anderen Regionen des Gehirns zu sehen ist. Die dunkleren Strukturen werden als graue Substanz bezeichnet, sie enthalten vor allem die Kerne der Neuronen und bilden im Bereich des Großhirns die Großhirnrinde. Die helleren Strukturen werden als weiße Substanz bezeichnet, sie enthalten vor allem die Zellausläufer (Axone) der Neuronen. Ganz unten im Schnitt ist als Übergang vom Rückenmark noch die Brücke (Pons) zu sehen, neben der Reste des extrem stark aufgefalteten Kleinhirns erkennbar sind. Direkt oberhalb des Kleinhirns befindet sich eine auffällig gefaltete Struktur, die aufgrund ihrer Form als Hippocampus bezeichnet wird. Oberhalb der Brücke finden sich in einer aufsteigenden Linie zwei angeschnittene Ventrikel. Die Ventrikel bilden ein Kammersystem in Gehirn und Rückenmark, in welchem sich die Hirnflüssigkeit (Liquor cereбрalis) befindet. Je nach Schnittebene im Gehirn, können die Ventrikel größer oder kleiner erscheinen, oder sogar an ganz anderen Stellen erscheinen (Vergleichbar den Präparaten pflanzlicher Zellen, die in Abhängigkeit von der Schnittebene unterschiedlich große Vakuolen zu besitzen scheinen). Der untere der beiden angeschnittenen Ventrikel ist seitlich von zwei dunklen Streifen flankiert, welche als Substantia nigra bezeichnet werden. Zwischen dieser Struktur und dem (die beiden Gehirnhälften verbindenden) Balken befindet sich in jeder der beiden Hemisphären der Thalamus.

### Abbildung 3



BrainFair Zürich 2003 (ETH Life)



BrainFair Zürich 2004 (ETH Life)

Mit freundlicher Genehmigung:

# Über die Pathologie von Morbus Alzheimer

## Material 4

### Textquelle

Alzheimer, Alois

### Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde

[Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin. 64:146-8, 1907]

... . Die Sektion ergab ein gleichmäßig *atrophisches* Gehirn ohne makroskopische Herde. Die größeren Hirngefäße sind arteriosklerotisch verändert. An Präparaten, die mit der Bielschowskyschen Silbermethode angefertigt sind, zeigen sich sehr merkwürdige Veränderungen der Neurofibrillen. Im Innern einer im Übrigen noch normal erscheinenden Zelle treten zunächst eine oder einige Fibrillen durch ihre besondere Dicke und besondere Imprägnierbarkeit stark hervor. Im weiteren Verlauf zeigen sich dann viele nebeneinander verlaufende Fibrillen in der gleichen Weise verändert. Dann legen sie sich zu dichten Bündeln zusammen und treten allmählich an die Oberfläche der Zelle. Schließlich zerfällt der Kern und die Zelle, und nur ein aufgeknäueltes Bündel von Fibrillen zeigt den Ort, an dem früher eine Ganglienzelle gelegen hat. Da sich diese Fibrillen mit anderen Farbstoffen färben lassen als normale Neurofibrillen, muss eine chemische Umwandlung der Fibrillensubstanz stattgefunden haben. Diese dürfte wohl die Ursache sein, dass die Fibrillen den Untergang der Zelle überdauern. Die Umwandlung der Fibrillen scheint Hand in Hand zu gehen mit der Einlagerung eines noch nicht näher erforschten pathologischen Stoffwechselproduktes in die Ganglienzelle. Etwa 1/4 bis 1/3 aller Ganglienzellen der Hirnrinde zeigt solche Veränderungen. Zahlreiche Ganglienzellen, besonders in den oberen Zellschichten, sind ganz verschwunden. Über die ganze Rinde zerstreut, besonders zahlreich in den oberen Schichten, findet man *miliare* Herdchen, welche durch Einlagerung eines eigenartigen Stoffes in die Hirnrinde bedingt sind. Er lässt sich schon ohne Färbung erkennen, ist aber Färbungen gegenüber sehr *refraktär*. Die Glia hat reichlich Fasern gebildet, daneben zeigen viele Gliazellen große Fettsäcke. Eine Infiltration der Gefäße fehlt völlig. Dagegen sieht man an den Endothelien (Anmerkung: zum Gefäßlumen hin gerichtete Zellen der innersten Wandschicht von Lymph- und Blutgefäßen) Wucherungserscheinungen, stellenweise auch eine Gefäßneubildung. Alles in allem genommen haben wir hier offenbar einen eigenartigen Krankheitsprozess vor uns. Solche eigenartigen Krankheitsprozesse haben sich in den letzten Jahren in größerer Anzahl feststellen lassen. Diese Beobachtung wird uns nahe legen müssen, dass wir uns nicht damit zufrieden geben sollen, irgendeinen klinisch unklaren Krankheitsfall in eine der uns bekannten

Krankheitsgruppen unter Aufwendung von allerlei Mühe unterzubringen. Es gibt ganz zweifellos viel mehr psychische Krankheiten, als sie unsere Lehrbücher aufführen. In manchen solchen Fällen wird dann eine spätere histologische Untersuchung die Besonderheit des Falles feststellen lassen. Dann werden wir aber auch allmählich dazu kommen, von den großen Krankheitsgruppen unserer Lehrbücher einzelne Krankheiten klinisch abzuscheiden und jene selbst klinisch schärfer zu umgrenzen.

**Glossar:**

Atrophisch: verkümmert, schwindend

Miliar: [lat. Miliium] Hirsekorn, hirsekorngroß

Refraktär: unempfindlich, bzw. nicht beeinflussbar

**Abbildung:**

Original-Zeichnungen von Alois Alzheimer



Mit freundlicher Genehmigung der Nachlassverwaltung von Alois Alzheimer  
[Geburtshaus und Museum Marktbreit am Main, Verwaltung: Ulrike Maurer]

## Über die Pathologie von Morbus Alzheimer

### Gruppe 1 / Aufgabe 1 [Materialien 1 und 2]



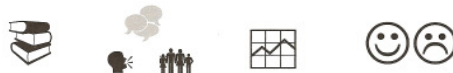
- Lesen Sie zunächst die Informationen zur Funktionsweise der Positronen-Emissions-Tomographie (Material 2).
- Beschreiben und erläutern Sie dann die Ergebnisse der Positronen-Emissions-Tomographie der Gehirne (Material 1). Machen Sie deutlich, worauf die unterschiedlichen Färbungen grundsätzlich zurück zu führen sind.
- In der Quelle zu Material 1 ist als Bildunterschrift angegeben, dass es sich um Bilder von Durchblutungsmustern handelt. Inwiefern ist auch diese Interpretation zulässig?

### Gruppe 2 / Aufgabe 2 [Material 3]



- Beschriften Sie die Strukturen in Abbildung 1 anhand der Informationen aus Ihrem Lehrbuch.
- Beschriften Sie die Abbildung 2 anhand der Angaben der Textquelle
- Beschreiben Sie anhand der in den Aufgaben a und b erlernten Fachbegriffe die Veränderungen, die das Gehirn eines an Alzheimer erkrankten Menschen gegenüber einem Gehirn eines gesunden Menschen aufweist.

### Gruppe 3 / Aufgabe 3 [Material 4]



- Lesen Sie den Originaltext aus Alois Alzheimers Artikel. Fassen Sie die Kernaussagen bezüglich der pathologischen Veränderungen in **nicht mehr als drei** Sätzen zusammen. Gehen Sie nur auf die Fibrillen, die miliaren Herdchen und das Gesamtbild des Gehirns ein.
- Was ist in den Originalzeichnungen von Alzheimer abgebildet. Erläutern Sie anhand einer oder mehrerer Strukturen.
- Recherchieren Sie Im Internet, um welche Strukturen es sich bei den von Alzheimer entdeckten „Fibrillen“ und den „miliaren Herdchen“ handelt. Angaben zu ihrer Funktion sind nicht notwendig, da sie im weiteren Verlauf erarbeitet werden. Recherchieren Sie desweiteren, wo die Atrophierung des Gehirns im Frühstadium der Erkrankung beginnt.

### Bilanz-Aufgabe 4



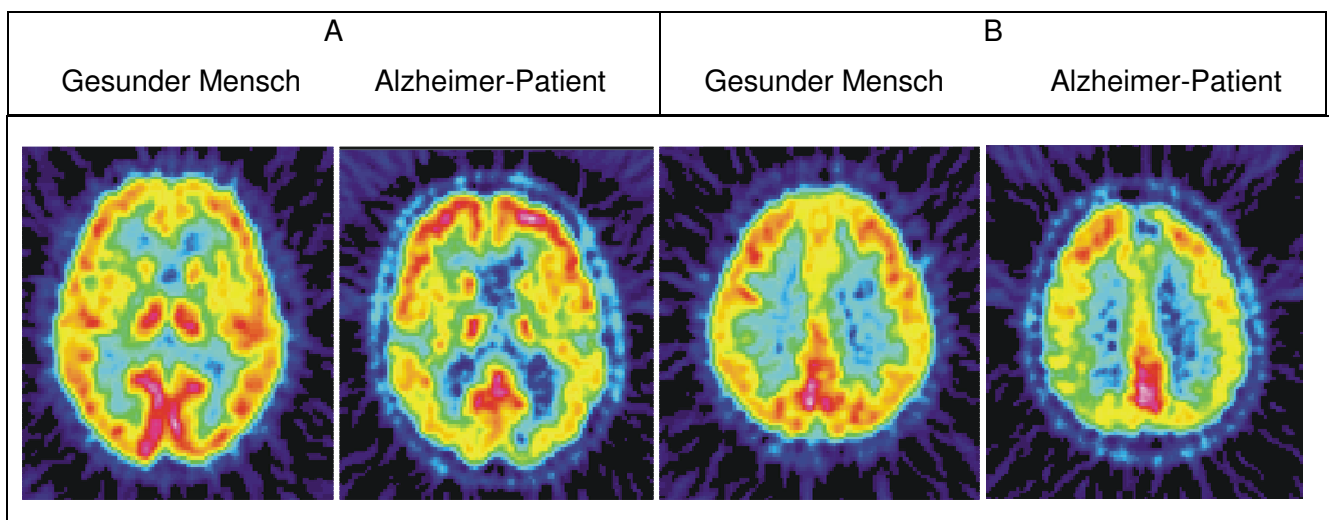
Fassen Sie die pathologischen Veränderungen, die Sie sich in den Aufgaben 1-3 erarbeitet haben, in einem kurzen Text zusammen. Stellen Sie einen Bezug zu der von Ihnen zu Beginn der Einheit erarbeiteten Symptomatik her.



## Über die Pathologie von Morbus Alzheimer

### Lösungsvorschlag zu Aufgabe 1b

Beschreiben und erläutern Sie die Ergebnisse der Positronen-Emissions-Tomographie der Gehirne (Material 1). Machen Sie deutlich, worauf die unterschiedlichen Färbungen grundsätzlich zurück zu führen sind.



Die Färbungen zeigen die Stoffwechselaktivität der jeweiligen Gehirnbereiche an. An rot gefärbten Stellen liegen Bereiche mit hoher SW-Aktivität vor. Gelb gefärbte Stellen sind etwas weniger aktiv, blau gefärbte gar nicht.

Die Aktivitätsmuster werden durch Wechselwirkungen von  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose mit den zellulären Bestandteilen hervorgerufen. Die Intensität der abgegebenen Signale hängt von der Menge der aufgenommenen  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose ab. Die Signale werden detektiert und im Computer in Färbungsmuster umgewandelt.

Das Aktivitätsmuster gesunder Menschen scheint sich im Alter nicht zu verändern. Eine sehr hohe Stoffwechselaktivität der Neuronen ist v. a. im Bereich der Hirnrinde (v.a des Stirnhirns) und an einigen tiefer liegenden Zentren zu beobachten. Bei Alzheimer-Patienten ist die neuronale Aktivität grundsätzlich, besonders stark aber im Bereich der Großhirnrinde, zurück gegangen.

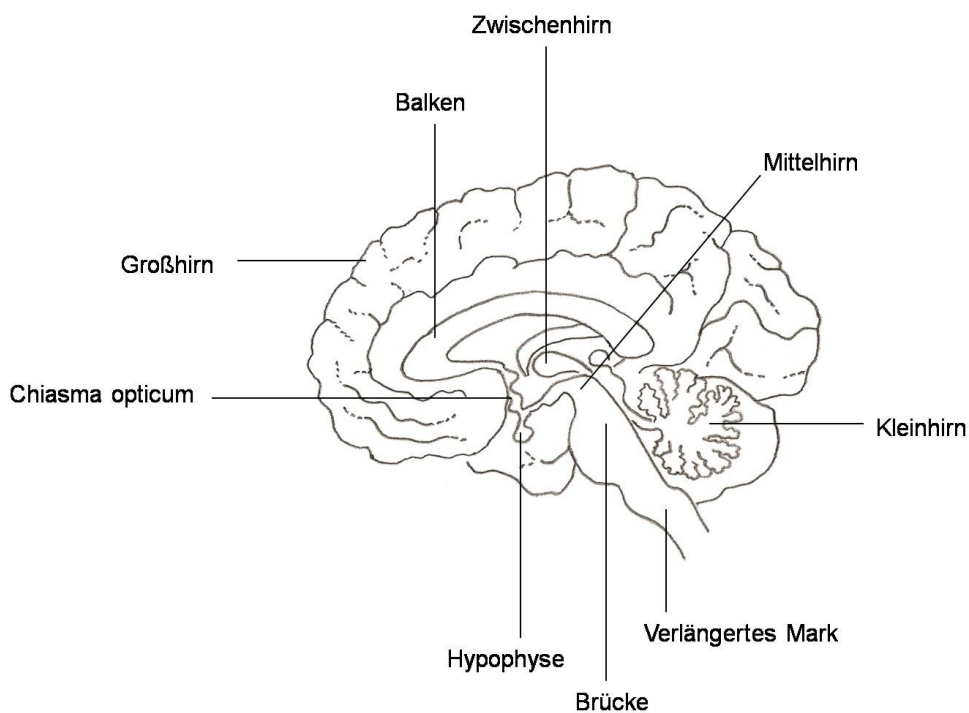
### Lösungsvorschlag zu Aufgabe 1c

In der Quelle ist als Bildunterschrift angegeben, dass es sich um Bilder von Durchblutungsmustern handelt. Inwiefern ist auch diese Interpretation zulässig?

*Eine hohe Stoffwechselaktivität ist abhängig von einer guten Sauerstoffversorgung, da die aufgenommene Glukose mittels Sauerstoff im Rahmen der Zellatmung oxidiert werden muss. Daher werden hochaktive Gewebe auch besonders gut durchblutet.*

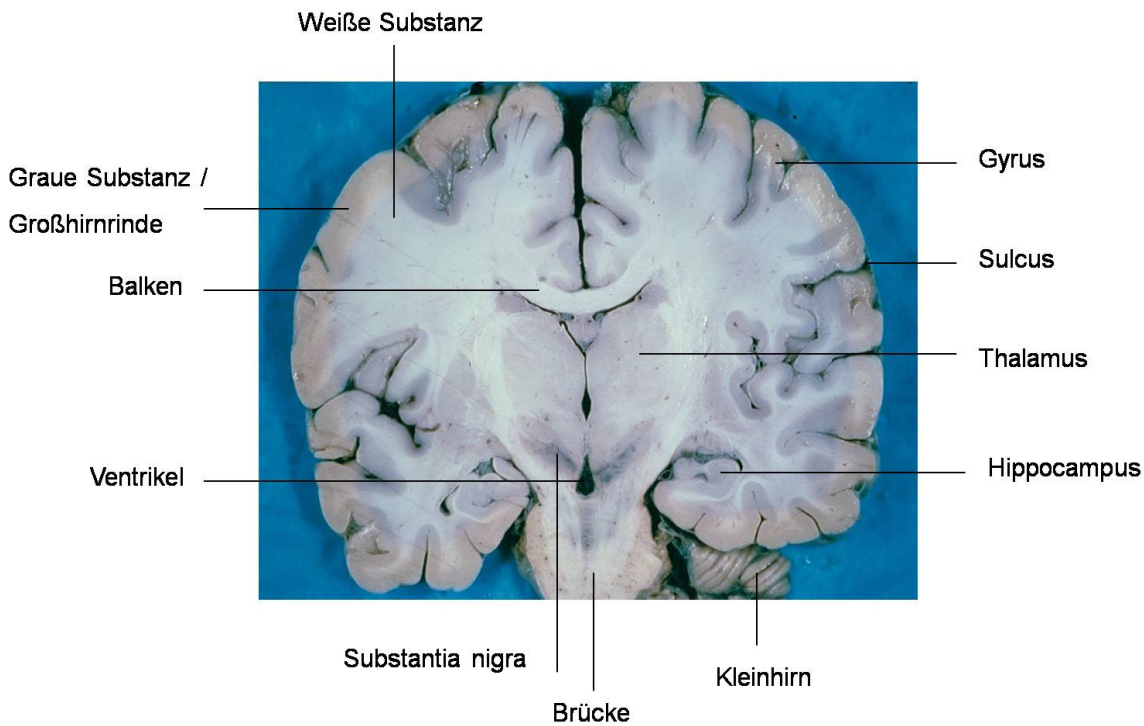
### Lösungsvorschlag zu Aufgabe 2a

Beschriften Sie die Strukturen in Abbildung 1 anhand der Informationen aus Ihrem Lehrbuch.



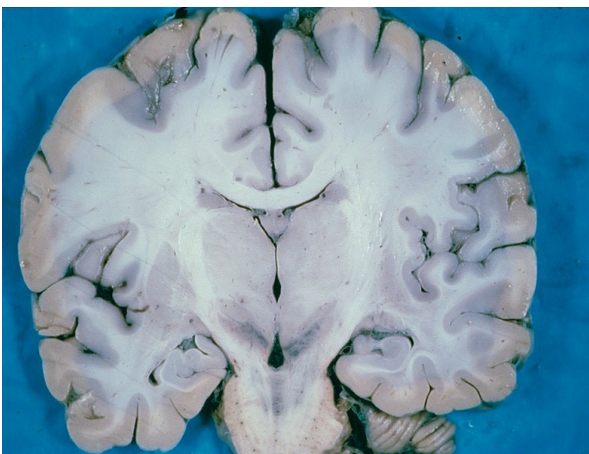
**Lösungsvorschlag zu Aufgabe 2b**

Beschriften Sie die Abbildung 2 anhand der Angaben der Textquelle



**Lösungsvorschlag zu Aufgabe 2c**

Beschreiben Sie anhand der in den Aufgaben a und b erlernten Fachbegriffe die Veränderungen, die das Gehirn eines an Alzheimer erkrankten Menschen gegenüber einem Gehirn eines gesunden Menschen aufweist.



BrainFair Zürich 2003 (ETH Life)



BrainFair Zürich 2004 (ETH Life)

Mit freundlicher Genehmigung:

Das Gehirn eines an Alzheimer erkrankten Menschen weist insgesamt einen enormen Verlust an weißer und grauer Substanz auf. Im Bereich der Großhirnrinde werden dadurch die Sulci tiefer und die Gyri kleiner. Der Hippocampus (zumindest in der linken Gehirnhälfte) und die Substantia nigra sind nicht mehr erkennbar. Gleichzeitig haben sich die Ventrikel auf Kosten neuronalen Gewebes (weißer Substanz) stark vergrößert.

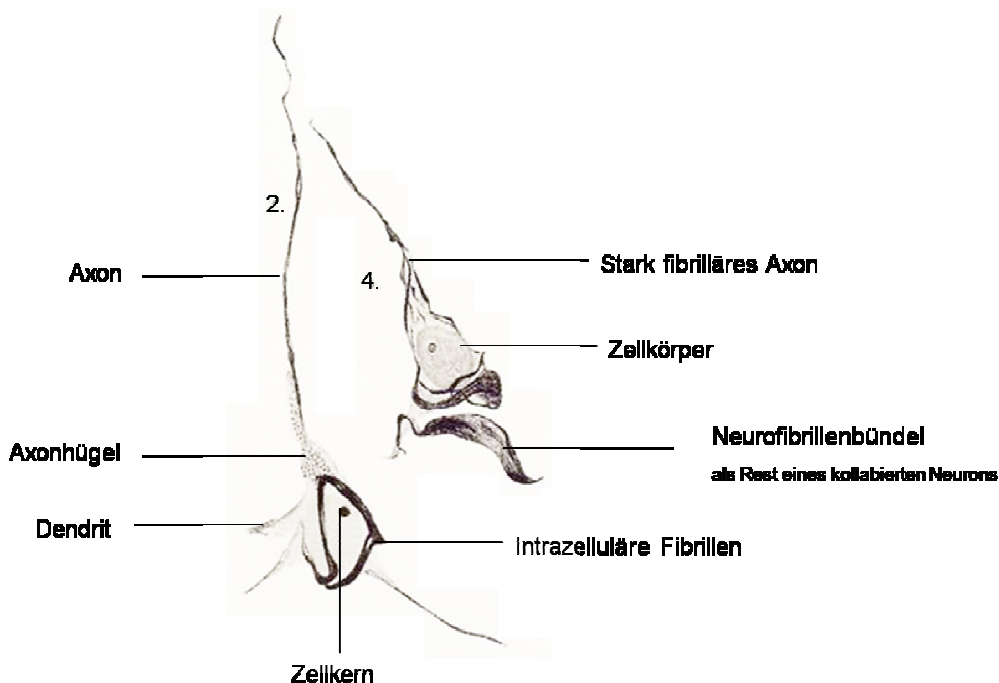
### Lösungsvorschlag zu Aufgabe 3a

Lesen Sie den Originaltext aus Alois Alzheimers Artikel. Fassen Sie die Kernaussagen bezüglich der pathologischen Veränderungen in **nicht mehr als drei** Sätzen zusammen. Gehen Sie nur auf die Fibrillen, die miliaren Herdchen und das Gesamtbild des Gehirns ein.

*In den Neuronen des Gehirns verändern sich die intrazellulären Fibrillen in einer Weise, die auf schnell fortschreitende Weise zu ihrer Verklumpung und damit zum Tod und zur Zerstörung der Zelle führt, wobei die Fibrillen optisch sichtbar zurück bleiben. Parallel dazu scheinen sich in Form miliarer Herdchen weit über das Gehirn verstreut Ablagerungen zu bilden. Das Neuronensterben führt zum Eindruck eines verkümmerten Gehirns.*

### Lösungsvorschlag zu Aufgabe 3b

Was ist in den Originalzeichnungen von Alzheimer abgebildet. Erläutern Sie anhand einer oder mehrerer Strukturen.



### **Lösungsvorschlag zu Aufgabe 3c**

Recherchieren Sie im Internet, um welche Strukturen es sich bei den von Alzheimer entdeckten „Fibrillen“ und den „miliaren Herdchen“ handelt. Angaben zu ihrer Funktion sind nicht notwendig, da sie im weiteren Verlauf erarbeitet werden.

*Die Fibrillen bestehen aus dem Mikrotubuli-assoziierten Tau-Protein. Sie werden in der Literatur als „neurofibrilläre tangles“ (NFTs) bezeichnet. Die miliaren Herdchen nennt man heute (wie auch schon Alois Alzheimer) Amyloid-Plaques. Sie bestehen aus einer Aggregation von Proteinfragmenten (Proteinabbauprodukten), die man A $\beta$ 42 nennt.*

### **Lösungsvorschlag zu Aufgabe 4**

Fassen Sie die pathologischen Veränderungen, die Sie sich in den Aufgaben 1-3 erarbeitet haben, in einem kurzen Text zusammen.

*Anhand verschiedener Untersuchungsmethoden konnte gezeigt werden, dass bei fortschreitender Erkrankung aufgrund der Bildung von Tau-Aggregaten (neurofibrillären Tangles) und amyloiden Plaques (A $\beta$ 42) ein massives Neuronensterben stattfindet, welches zunächst den Hippocampus betrifft, und damit die langfristige Speicherung von Informationen behindert, sich später aber auf weite Teile der Großhirnrinde ausbreitet. Dies führt zum Verlust vieler weiterer kognitiver Fähigkeiten, sowie schleichend zum Verlust der Persönlichkeit.*