

### 3. ERGEBNISSE

Die Bestimmung der Ganglienvolumina, der Gesamtneuronenzahl und der Anzahl Calr-positiver Zellen sowie die morphologischen Untersuchungen im VG der untersuchten Wildtypen, der cerebellären und vestibulären Mutanten konnten zeigen, dass signifikante Unterschiede in Bezug auf Ganglienvolumen, Neuronendurchmesser sowie Anzahl und Relation Calr-positiver Neurone existieren. Diese Unterschiede treten v.a. beim Vergleich der vestibulären Mutanten mit den Wildtypen auf, während die Abweichungen beim Vergleich vestibulärer mit cerebellären Mutanten ein deutlich geringeres Ausmaß annehmen. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich beim Vergleich der Gesamtneuronenpopulationen der untersuchten Mäuse.

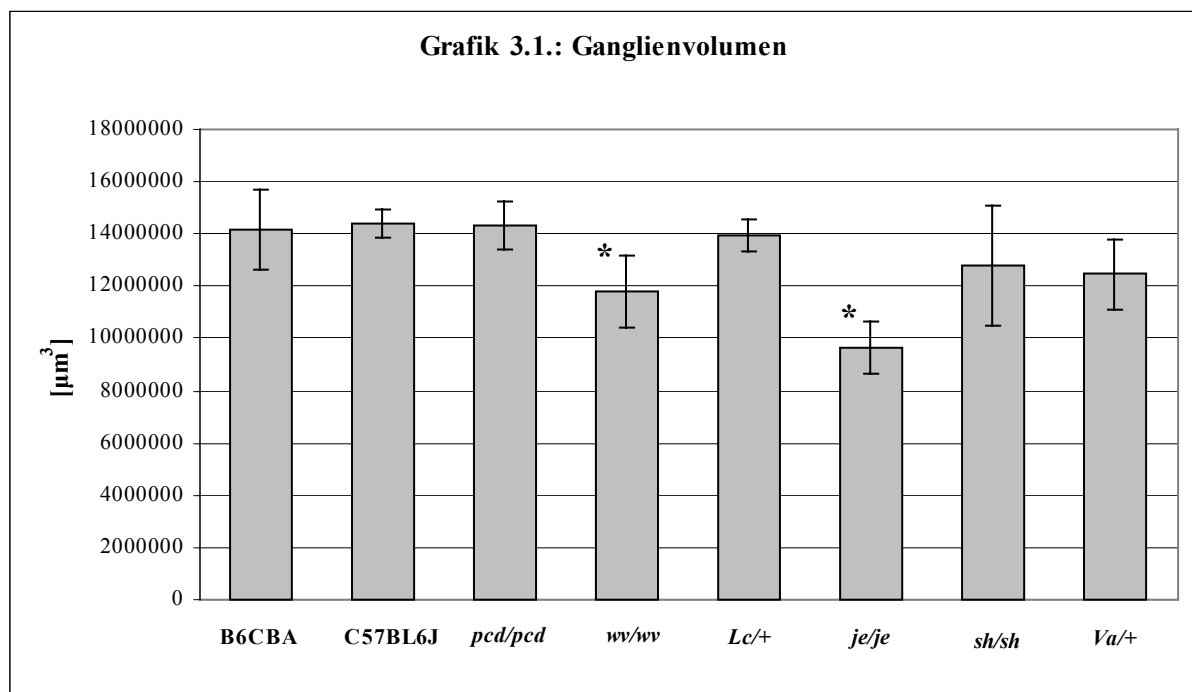
Die Ergebnisse sind in 3.6. zusammengefasst und werden im Folgenden mit Standardabweichung und Standardfehlern der Mittelwerte dargestellt.

#### 3.1. Ganglienvolumina

Die Ganglienvolumina und Neuronendurchmesser der hier aufgeführten Wildtypen und cerebellären Mutanten stammen aus einer früheren Studie von Bäurle und Guldin (1998b). Da die Bestimmung des Volumens des VG einer Definition der Ausdehnungsgrenzen unterliegt (siehe 2.4.) und daher individuellen Schwankungen unterworfen sein kann, wurde dieser Parameter noch einmal bei allen Wildtypen und cerebellären Mutanten gemessen. Die Außengrenzen der Ganglien wurden einheitlich und eindeutig als die kürzeste Verbindungslinie zweier benachbarter Zellen in der Peripherie des VG definiert. Die gewonnenen Daten unterscheiden sich, bis auf zwei Ausnahmen, gegenüber denen von Bäurle und Guldin (1998b) nur anhand der absoluten Zahlen, nicht in Bezug auf die Relation zwischen den untersuchten Wildtyp- und Mutantenstämmen.

Die *jerker* Mutante unterscheidet sich beim Vergleich der Ganglienvolumina signifikant von den beiden Wildtypstämmen B6CBA (Signifikanzniveau  $p = 0,013$ ) und C57BL6J ( $p = 0,002$ ) sowie den cerebellären und vestibulären Mutanten *pcd* ( $p = 0,004$ ), *Lurcher* ( $p = 0,003$ ) und *Varitint-waddler* ( $p = 0,044$ ). Aufgrund der großen Schwankung innerhalb der *shaker-1*

Mutanten ergibt sich im Vergleich zur *jerker* Mutante kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,093$ ). Die *weaver* Mutanten zeigen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zu den *jerker* Mutanten ( $p = 0,094$ ). Im Gegensatz zu den von Bäurle und Guldin (1998b) bestimmten Volumina ergibt sich in der vorliegenden Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen C57BL6J Wildtyp und *weaver* Mutante ( $p = 0,038$ ). Beim Vergleich von *pcd* mit *weaver* lässt sich ein Signifikanztrend von  $p = 0,056$  erkennen.

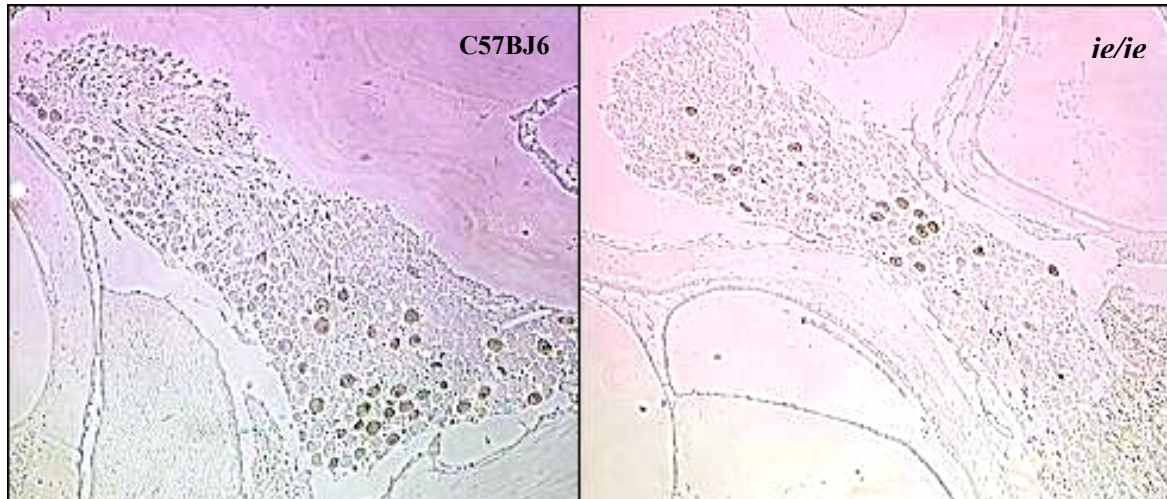


**Grafik 3.1.:** Eingefügte Sternchen (\*) markieren die von den Wildtypen signifikant abweichenden Mutanten.

**Tabelle 3.1.:** Mittelwerte (mean) mit den Standardabweichungen (SD), den Standardfehlern des Mittelwertes (SEM), dem coefficient of error (CE) und dem coefficient of variance (CV):

Maustyp	mean [µm³]	SD [µm³]	SEM [µm³]	CE	CV
<b>B6CBA</b>	14 178 970	± 1 555 966,55	898 337,7	0,63	0,11
<b>C57BL6J</b>	14 387 311	± 522 534,11	301 685,2	0,21	0,04
<i>pcd/pcd</i>	14 319 804	± 902 447,98	521 028,6	0,04	0,06
<i>ww/ww</i>	11 785 130	± 1 375 482,61	794 135,3	0,67	0,12
<i>Lc/+</i>	13 948 569	± 615 509,52	355 364,6	0,03	0,04
<i>je/je</i>	9 632 431	± 1 009 059,85	582 581,0	0,06	0,24
<i>sh/sh</i>	12 818 168	± 2 304 227,26	1 330 346,2	0,10	0,18
<i>Va/+</i>	12 462 798	± 1 347 380,77	777 910,6	0,06	0,11

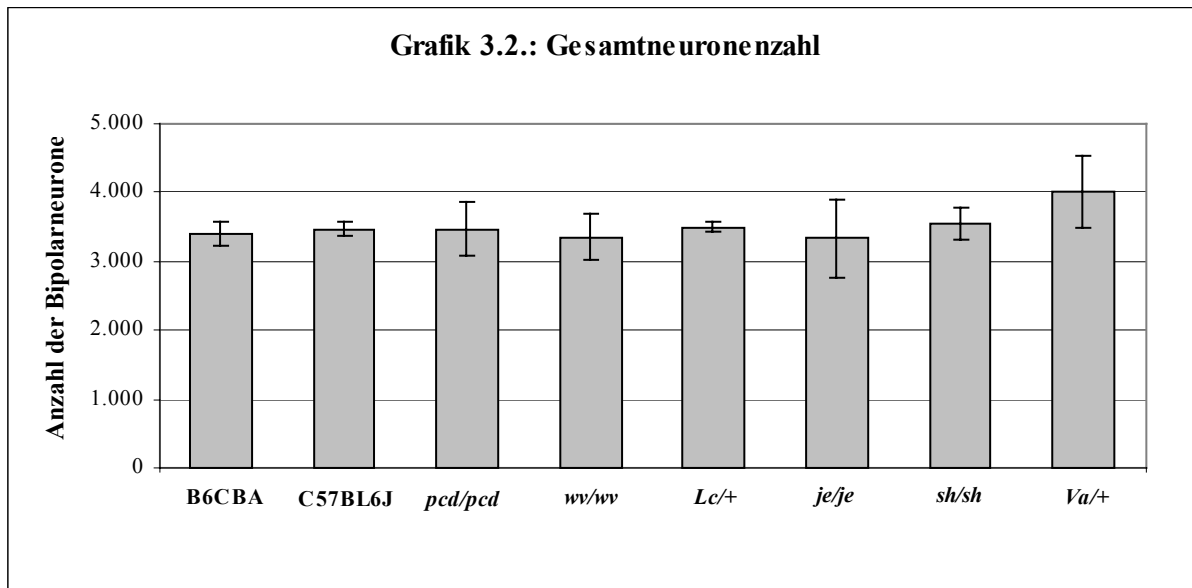
**Abbildung 3.1.:** Die *je/je* Mutante zeigt ein signifikant reduziertes Volumen des VG (Anm.: Die sich dunkel darstellenden Neurone sind Calr-positiv).



### 3.2. Gesamtneuronenzahl im Ganglion vestibulare

Die Gesamtneuronenzahl bei den Wildtypen B6CBA und C57BL6J sowie bei den cerebellären Mutanten *weaver*, *pcd* und *Lurcher* wurde ebenfalls bereits von Bäurle und Guldin (1998a,b) bestimmt. In der vorliegenden Untersuchung ergaben sich andere Gesamtneuronenzahlen, die sich aber ebenfalls nur absolut, nicht relativ von den Ergebnissen der beiden o.g. Autoren unterscheiden.

Die Bestimmung der Gesamtneuronenzahlen resultierte in durchschnittlichen Werten, die zwischen 3350 bei der *weaver* Mutante und 4023 bei der *Varitint-waddler* Mutante lagen. Im t-Test zeigten sich weder signifikante Unterschiede noch Signifikanztrends zwischen Wildtypen, cerebellären und vestibulären Mutanten ( $p > 0,08$ ).



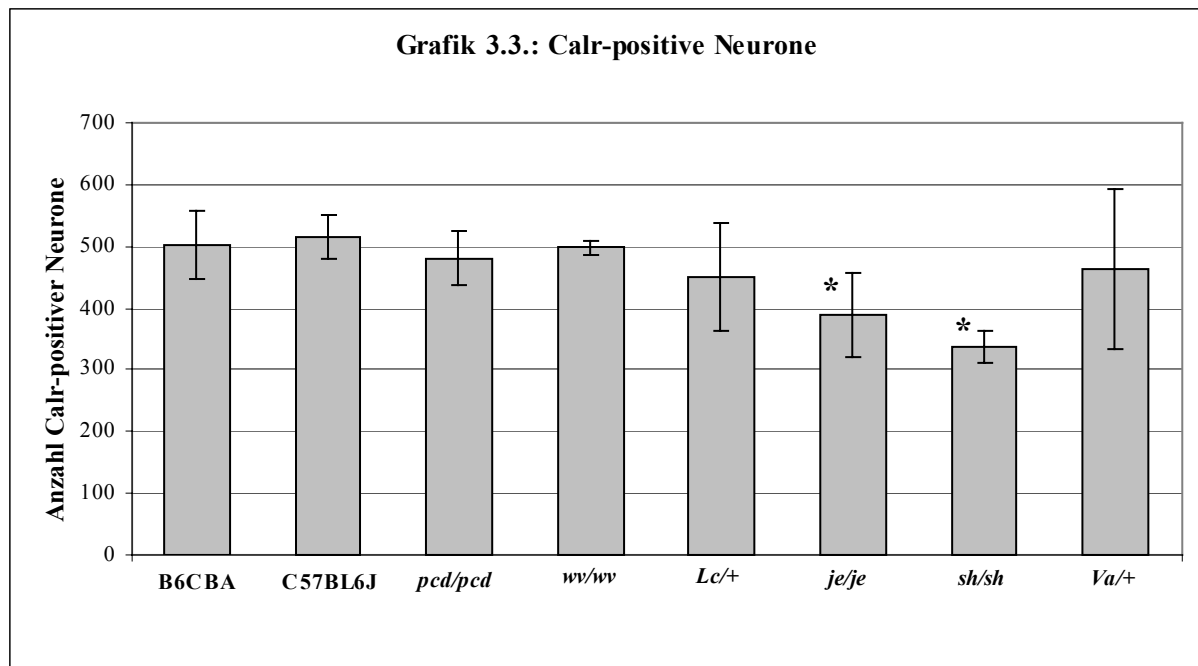
**Tabelle 3.2.:**

Maustyp	mean	SD	SEM	CE	CV
<b>B6CBA</b>	3393	± 178,85	103,26	0,30	0,05
<b>C57BL6J</b>	3470	± 103,04	59,49	0,02	0,03
<i>Pcd/pcd</i>	3472	± 380,06	219,43	0,06	0,11
<i>Wv/ww</i>	3350	± 340,35	196,50	0,06	0,10
<i>Lc/+</i>	3497	± 72,58	41,90	0,01	0,02
<i>Je/je</i>	3336	± 563,86	325,54	0,10	0,17
<i>Sh/sh</i>	3539	± 230,36	133,0	0,04	0,07
<i>Va/+</i>	4023	± 522,15	301,46	0,07	0,13

### 3.3. Calretinin-positive Neurone im Ganglion vestibulare

Im Gegensatz zur Gesamtneuronezahl war die Größe der Population Calr-positiver Neurone in folgenden Fällen signifikant unterschiedlich. Die *shaker-1* Mutante weist die geringste Zahl Calr-positiver Neurone auf und zeigt signifikante Unterschiede im Vergleich zu den beiden Wildtypen B6CBA ( $p = 0,009$ ) und C57BL6J ( $p = 0,002$ ) und den cerebellären Mutanten *weaver* ( $p = 0,001$ ) und *pcd* ( $p = 0,008$ ). Der Wildtyp C57BL6J besitzt deutlich mehr Calr-positiv Neurone als die *jerker* Mutante ( $p = 0,045$ ). Die anderen Mäuse zeigen eine annähernd identische Anzahl Calr-positiver Neurone.

Die qualitative Untersuchung der Cupulae und Maculae in Wildtypen und verschiedenen Mutanten deutet ebenfalls auf eine Reduktion Calr-positiver PVA und Calyces in *jerker* und *shaker-1* hin. Zudem weisen die Calyces der *jerker* Mutanten vakuoläre Veränderungen auf (s. Abb. 3.2.).

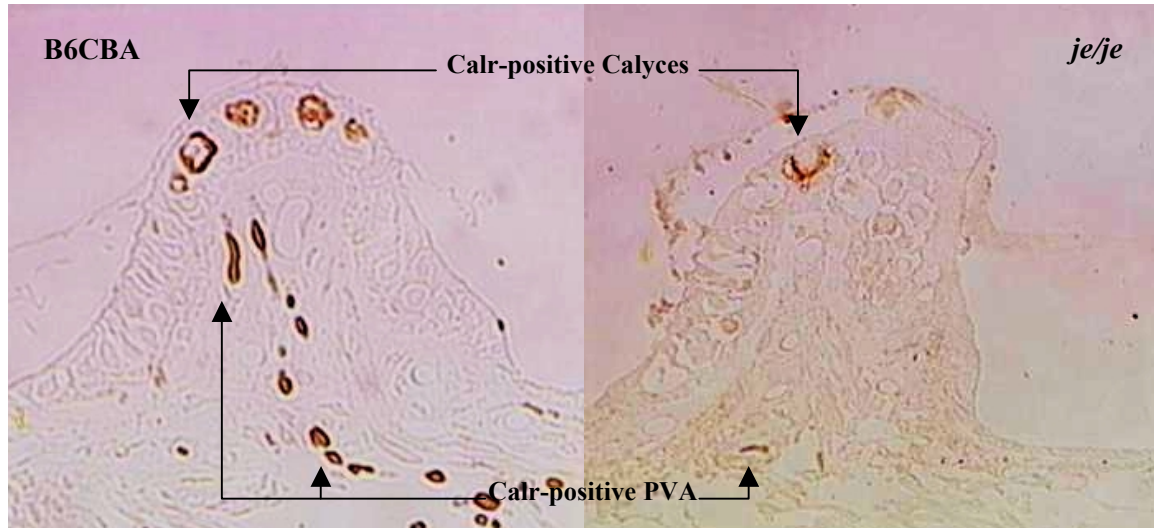


**Grafik 3.3.:** Eingefügte Sternchen (\*) markieren die von den Wildtypen signifikant abweichenden Mutanten.

**Tabelle 3.3.:**

Maustyp	mean	SD	SEM	CE	CV
<b>B6CBA</b>	501	± 55,33	31,94	0,06	0,11
<b>C57BL6J</b>	516	± 36,35	20,99	0,04	0,07
<i>pcd/pcd</i>	481	± 44,91	25,93	0,05	0,09
<i>ww/ww</i>	498	± 11,59	6,70	0,01	0,02
<i>Lc/+</i>	450	± 88,39	51,03	0,11	0,19
<i>je/je</i>	389	± 67,0	38,68	0,10	0,17
<i>sh/sh</i>	337	± 24,56	14,18	0,04	0,07
<i>Va/+</i>	464	± 129,95	75,03	0,16	0,28

**Abbildung 3.2.:** Cupula eines Wildtypen und einer *jerker* Mutante

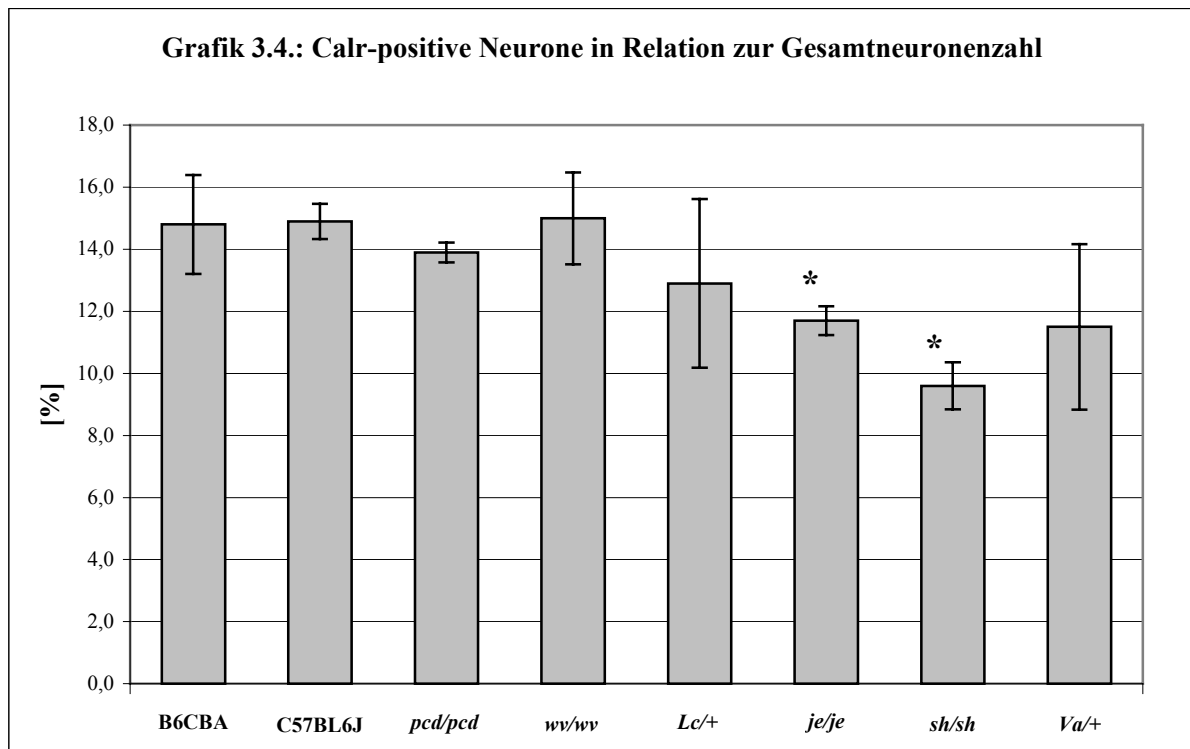


### 3.4. Relation Calretinin-positiver Neurone zur Gesamtneuronenzahl

Beim Vergleich des prozentualen Anteils Calr-positiver Neurone an der Gesamtneuronenzahl werden die in 3.3. beschriebenen Unterschiede noch deutlicher. Der Prozentsatz Calr-positiver Neurone erstreckt sich von 9,6% bei der *shaker-1* Mutante bis zu 15% bei der *weaver* Mutante.

Die beiden Wildtypen und die cerebellären Mutanten *pcd* und *weaver* unterscheiden sich bezüglich der Größe der Calr-positiven Fraktion signifikant von *jerker* und *shaker-1* Mutanten. Die höchste Signifikanz ergibt sich beim Vergleich von *jerker* Mutanten mit C57BL6J Wildtypen ( $p = 0,002$ ) und *pcd* Mutanten ( $p = 0,003$ ), es folgen Unterschiede zu *weaver* Mutanten ( $p = 0,022$ ) und B6CBA ( $p = 0,031$ ).

Die höchste Signifikanz bei *shaker-1* Mutanten besteht im Unterschied zum Wildtyp C57BL6J und zur *pcd* Mutante ( $p = 0,001$ ). Der Unterschied zu B6CBA liegt bei  $p = 0,007$  und zu *weaver* bei  $p = 0,005$ . Ebenfalls signifikant ist der Unterschied zwischen *jerker* und *shaker-1* ( $p = 0,014$ ). Ein Signifikanztrend ist beim Vergleich von C57BL6J mit *pcd* Mutanten erkennbar ( $p = 0,057$ ). Aufgrund der hohen Standardabweichung bei *Varitint-waddler* ergeben sich im Vergleich zu dieser Mutante keine signifikanten Unterschiede.



**Grafik 3.4.:** Eingefügten Sternchen (\*) markieren die von den Wildtypen signifikant abweichenden Mutanten

**Tabelle 3.4.:**

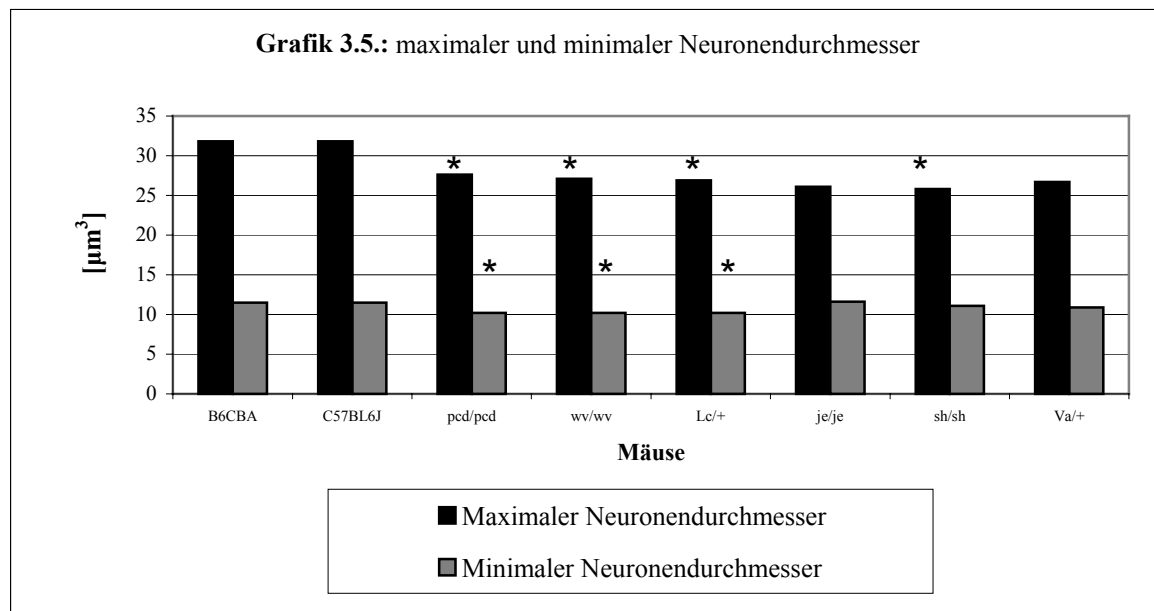
Maus	mean [%]	SD [%]	SEM [%]	CE	CV
<b>B6CBA</b>	14,8	± 1,59	0,92	0,06	0,11
<b>C57BL6J</b>	14,9	± 0,57	0,33	0,02	0,04
<i>pcd/pcd</i>	13,9	± 0,32	0,19	0,01	0,02
<i>wv/wv</i>	15,0	± 1,48	0,86	0,06	0,09
<i>Lc/+</i>	12,9	± 2,72	1,60	0,12	0,21
<i>je/je</i>	11,7	± 0,46	0,26	0,02	0,04
<i>sh/sh</i>	9,6	± 0,76	0,43	0,04	0,08
<i>Va/+</i>	11,5	± 2,67	1,54	0,13	0,23

### 3.5. Neuronendurchmesser im Ganglion vestibulare

Die Neuronendurchmesser der untersuchten Wildtypen und der cerebellären Mutanten wurden von Bäurle und Guldin (1998a, b) bestimmt. Dabei waren jeweils der maximale Durchmesser der größten Zelle und der minimale Durchmesser der kleinsten Zelle Grundlage für den Vergleich. Es ergaben sich Unterschiede zwischen Wildtypen und cerebellären Mutanten.

Zum Vergleich wurden in der vorliegenden Arbeit die maximalen und minimalen Zelldurchmesser der größten und kleinsten Neurone gemessen, indem 50 Zellen je Maus untersucht wurden. Die vestibuläre Mutante *shaker-1* wies beim maximalen Durchmesser signifikante Unterschiede im Vergleich zu Wildtypen auf ( $p = 0,015$ ), unterscheidet sich aber beim minimalen Durchmesser nicht von Wildtypen. Die *jerker* Mutante weist einen Signifikanztrend im Vergleich der maximalen Zelldurchmesser auf ( $p = 0,076$ ). Von den cerebellären Mutanten unterscheiden sich die vestibulären Mutanten aufgrund ähnlicher minimaler Zelldurchmesser der kleinsten Zellen wie bei den Wildtypen ( $p = 0,029$  bis  $0,086$ ), nicht aber in Bezug auf den maximalen Durchmesser der größten Zellen.

D.h. die maximalen Durchmesser der größten Neurone der cerebellären Mutanten und der vestibulären Mutante *shaker-1* unterscheiden sich signifikant von denen der Wildtypen.



**Grafik 3.5.:** Eingefügten Sternchen (\*) markieren die von den Wildtypen signifikant abweichenden Mutanten.



**Tabelle 3.5.:** Im Folgenden sind, soweit vorhanden, die einzelnen Mittelwerte (zuerst maximaler Neuronendurchmesser der größten Zellen, dann minimaler Neuronendurchmesser der kleinsten Zelle) mit SD, SEM, CE und CV aufgeführt:

<b>Maus</b>	<b>mean [<math>\mu\text{m}</math>]</b>	<b>SD [<math>\mu\text{m}</math>]</b>	<b>SEM [<math>\mu\text{m}</math>]</b>	<b>CE</b>	<b>CV</b>
<b>B6CBA</b>	31,8 / 11,5				
<b>C57BL6J</b>	31,8 / 11,5				
<i>pcd/pcd</i>	27,6 / 10,2				
<i>wv/wv</i>	27,1 / 10,2				
<i>Lc/+</i>	26,9 / 10,2				
<i>je/je</i>	26,1 / 11,6	$\pm 2,89 / \pm 0,71$	1,67 / 0,41	0,06 / 0,04	0,11 / 0,06
<i>sh/sh</i>	25,8 / 11,1	$\pm 1,28 / \pm 0,75$	0,74 / 0,43	0,03 / 0,04	0,05 / 0,07
<i>Va/+</i>	26,7 / 10,9	$\pm 4,77 / \pm 0,64$	2,75 / 0,37	0,10 / 0,03	0,18 / 0,06

### 3.6. Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse

Maus (Alter in Monaten)	Ganglienvolumen [ $\mu\text{m}^3$ ]	Anzahl Bipolarneurone	mean DMAX/DMIN	max DMAX/minDMIN	Anzahl Calr-pos. Neurone	Calr-pos. Neurone [%]
B6CBA 045 B (10)	14 881 593	3565		31,8/11,5	550	15,4
B6CBA 046 B (9)	15 259 711	3406		31,8/11,5	441	13,0
B6CBA 047 A (6)	12 395 607	3208		31,8/11,5	512	16,0
<b>Mean</b>	<b>14 178 970</b>	<b>3393</b>		<b>31,8/11,5</b>	<b>501</b>	<b>14,8</b>
C57BL6J 048 A (5)	14 257 483	3384		31,8/11,5	487	14,4
C57BL6J 048 D (5)	13 941 930	3584		31,8/11,5	557	15,5
C57BL6J049 B (11)	14 962 519	3441		31,8/11,5	505	14,7
<b>Mean</b>	<b>14 387 311</b>	<b>3470</b>		<b>31,8/11,5</b>	<b>516</b>	<b>14,9</b>
<i>pcd/pcd</i> 053 A (14)	13 302 744	3096		27,6/10,2	433	14,0
<i>pcd/pcd</i> 064 B (1)	15 024 814	3464		27,6/10,2	488	14,1
<i>pcd/pcd</i> 065 A (1)	14 631 853	3856		27,6/10,2	522	13,5
<b>Mean</b>	<b>14 319 804</b>	<b>3472</b>		<b>27,6/10,2</b>	<b>481</b>	<b>13,9</b>
<i>wv/wv</i> 057 A (5)	13 357 860	3503		27,1/10,2	511	14,6
<i>wv/wv</i> 070 B (1)	10 806 819	3587		27,1/10,2	492	13,7
<i>wv/wv</i> 071 B (1)	11 190 712	2960		27,1/10,2	490	16,6
<b>Mean</b>	<b>11 785 130</b>	<b>3350</b>		<b>27,1/10,2</b>	<b>498</b>	<b>15,0</b>
<i>Lc/+</i> 052 A (25)	13 315 866	3415		26,9/10,2	526	15,4
<i>Lc/+</i> 062 A (3)	13 984 533	3523		26,9/10,2	353	10,0
<i>Lc/+</i> 063 B (3)	14 545 308	3553		26,9/10,2	471	13,3
<b>Mean</b>	<b>13 948 569</b>	<b>3497</b>		<b>26,9/10,2</b>	<b>450</b>	<b>12,9</b>
<i>je/je</i> 125 A (3)	8 473 237	3772	24,0/14,9	29,4/11,7	426	11,3
<i>je/je</i> 128 B (3)	10 110 036	2699	23,1/12,5	24,9/10,8	312	11,6
<i>je/je</i> 130 A (3)	10 314 022	3536	21,1/15,4	24,0/12,2	430	12,2
<b>Mean</b>	<b>9 632 431</b>	<b>3336</b>	<b>22,7/14,3</b>	<b>26,1/11,6</b>	<b>389</b>	<b>11,7</b>
<i>sh/sh</i> 126 A (4)	10 158 245	3274	23,8/16,7	27,2/11,8	331	10,1
<i>sh/sh</i> 126 B (4)	14 203 553	3648	21,2/14,5	25,5/11,1	316	8,7
<i>sh/sh</i> 127 A (3)	14 092 705	3694	20,4/11,3	24,7/10,3	364	9,9
<b>Mean</b>	<b>12 818 168</b>	<b>3539</b>	<b>21,8/14,2</b>	<b>25,8/11,1</b>	<b>337</b>	<b>9,6</b>
<i>Va/+</i> 123 B (3)	11 041 434	3968	20,4/13,7	22,5/11,3	567	14,3
<i>Va/+</i> 124 B (3)	12 625 548	4570	23,8/15,3	31,9/11,3	507	11,1
<i>Va/+</i> 129 B (3)	13 721 411	3530	20,0/12,7	25,8/10,2	318	9,0
<b>Mean</b>	<b>12 462 798</b>	<b>4023</b>	<b>21,4/13,9</b>	<b>26,7/10,9</b>	<b>464</b>	<b>11,5</b>