



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Kalzium-Messungen an einzelnen T-Lymphozyten von Patienten mit Alzheimer-Demenz und gesunden Kontrollen**

Autor: Jutta Sulger  
Einrichtung: Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktorvater: Prof. Dr. J. B. Aldenhoff

Mit der Messung der intrazellulären Kalziumkonzentration ( $[Ca^{2+}]_i$ ) an PHA-stimulierten T-Lymphozyten als peripheres Modell für neuronale Erkrankungen wurden im Rahmen dieser Dissertation Ergebnisse erhalten, die auf eine Erhöhung der  $[Ca^{2+}]_i$  bei der Alzheimer-Demenz schließen lassen.

Bei den Alzheimer-Patienten (N=32), die an einer mittelschweren bis erheblichen Demenz litten, findet sich im Vergleich zu alters- und geschlechtsgleichen gesunden Kontrollpersonen (N=32) eine signifikante Erhöhung der gemessenen Kalziumparameter, was sich vor allem durch ein erhöhtes  $\Delta[Ca^{2+}]_i$ , eine größere Fläche unter der Kurve und einen höheren Anteil der reagierenden T-Zellen nach Stimulation mit dem Mitogen PHA ausdrückt. Alzheimer-Patienten, die Kalziumantagonisten eingenommen hatten (N=6), zeigten ein signifikant vermindertes Reaktionsmuster nach PHA-Stimulation.

Aus der Literatur ist bekannt, daß eine erhöhte  $[Ca^{2+}]_i$  eine Reihe von Ereignissen auslösen kann, die neurotoxisch wirken. Zum Beispiel hängen Alzheimer-spezifische Faktoren wie das  $\beta$ -Amyloid als Hauptbestandteil der Amyloidplaques, sowie die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins und die Verminderung  $Ca^{2+}$ -bindender Proteine mit der Akkumulation intrazellulären Kalziums zusammen. Eine erhöhte Produktion von  $\beta$ -Amyloid scheint dabei die Produktion von Zytokinen, wie Interleukine, zu fördern.

Der Vergleich der älteren gesunden Kontrollen (N=32) mit einer Gruppe junger Kontrollen (N=32) ergab, daß die T-Lymphozyten alter Menschen nach PHA-Stimulation eine signifikant niedrigere Kalziumantwort aufwiesen, wobei es sich hier vermutlich um einen normalen physiologischen Befund handelt. Innerhalb der Gesamtgruppe der gesunden Kontrollen wurde ebenfalls ein unterschiedliches Reaktionsmuster hinsichtlich des Geschlechts festgestellt. Dabei zeigten die jungen Frauen die höchste Reaktion nach PHA-Stimulation der T-Lymphozyten, was besonders im Vergleich zu den postmenopausalen Frauen deutlich und signifikant war. Nach 20minütiger Prä-Inkubation mit 17- $\beta$ -Östradiol zeigte sich bei den postmenopausalen Frauen ein signifikant höheres Reaktionsmuster, was vermutlich auf nongenomische Effekte zurückzuführen ist.

Als eine weitere Probandengruppe wurden „Memory Complainer“ (N=10) untersucht. Darunter versteht man Menschen, die aufgrund verschiedenster Ursachen ein schlechtes Gedächtnis beklagen, bei denen aber keine kognitiven Einbußen meßbar sind. Die Ergebnisse der „Memory Complainer“ stehen zwischen denen der Alzheimer-Patienten und denen der alten gesunden Menschen.

Des weiteren scheint bei den Alzheimer-Patienten eine Überaktivierung des HPA-Systems vorzuliegen. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen wiesen die Alzheimer-Patienten höhere absolute Plasmacortisolwerte auf, die mit der Zunahme des Lebensalters in Korrelation standen. Bei der Bestimmung der Interleukine IL-6 und IL-2-Rezeptor konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden werden.

Bei den „Memory Complainern“ könnte es ein besonders vielversprechendes Projekt sein, die Erforschung der peripheren Marker für die Alzheimer Demenz zu vertiefen. Durch diese Experimente konnte gezeigt werden, daß die  $[Ca^{2+}]_i$  für die Alzheimer Demenz ein geeigneter peripherer Marker ist.