



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

**Veränderungen des Phospho- und Sphingolipidstoffwechsels in
Alzheimer Demenz-Gehirnen**

Autor: Aniko Meyer
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. W. F. Gattaz

In der vorliegenden Arbeit sollte Frau Meyer mögliche Veränderungen in der Phospho- und Sphingolipidzusammensetzung in AD-Gehirnen und in Gehirnproben von neuropsychiatrisch unauffälligen Kontrollen mittels einer post mortem Untersuchung darstellen. Zusammenhänge zwischen den biologischen Untersuchungsergebnissen und den klinisch-demographischen Daten und histomorphologischen Befunden sollten geprüft werden. Frau Meyer adaptierte chromatographische Techniken zur Bestimmung der verschiedenen Membranlipid-subfraktionen.

In den Untersuchungen ergaben sich folgende Hauptbefunde:

1. Die untersuchten parietalen und frontalen Hirnproben zeigen innerhalb der Untersuchungsgruppen ein vergleichbares Membranlipidmuster. Allerdings weisen Kontrollgehirne im frontalen Kortex einen höheren Phosphatidylinositol-Gehalt als im parietalen Kortex auf. Ebenso sind die Konzentrationen der Sphingolipide Galactocerebroside 1 und 2 (GC1 und 2) im parietalen Kortex der Kontrollgehirne deutlich höher als in den frontalen Hirnregionen. Diese Unterschiede lassen sich nicht in den Alzheimer-Gehirnen finden, was auf eine gewisse Entdifferenzierung der kortikalen Neurone unter dem Prozeß der Neurodegeneration hindeuten könnte.
2. Ein wesentlicher Untersuchungsbefund ist eine hochsignifikante Erhöhung von Phosphatidylcholin (PC) im parietalen Kortex der Alzheimer-Gehirne im Vergleich zu den Kontrollgehirnen. Auch im frontalen Kortex findet sich ein deutlicher Trend zu einer erhöhten PC-Konzentration in den Alzheimer-Gehirnen.
3. Im Vergleich zu den Kontrollgehirnen findet sich in der parietalen Region der Alzheimer-Gehirne eine signifikant niedrigere GC1-Konzentration und tendenzielle Erniedrigung der GC2-Konzentration.
4. Bei der Korrelation von Lipiddaten mit den histomorphologischen Befunden ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen der erhöhten PC-Konzentration im parietalen Kortex von AD-Gehirnen und der Anzahl neurofibrillärer Bündel. Obwohl Sphingomyelin nicht bei den AD-Gehirnen erhöht war, findet sich auch hier eine positive Korrelation zu Amyloidplaques und neurofibrillären Bündeln im parietalen Kortex.

Diese Untersuchung an einer großen Stichprobe zeigt erstmals differenzierte Phospho- und Sphingolipidmuster in verschiedenen Kortexarealen von AD-Gehirnen. Insbesondere der Befund einer erhöhten PC-Konzentration bei AD-Gehirnen ist in Übereinstimmung mit unseren Befunden einer erniedrigten Enzymaktivität der Phospholipase A2 bei AD-Patienten, da das Membran-PC als wesentliches Enzymsubstrat dient. Eine reduzierte Metabolisierung von PC könnte zum diskutierten cholinergen Defizit in Gehirnen von AD-Patienten wesentlich beitragen, da dessen Abbauprodukte als Vorstufe zur Synthese von Acetylcholin Verwendung finden. Weiterhin kommt es durch die veränderte Membranzusammensetzung möglicherweise zu einer Funktionsstörung der Neurone, die in eine Degeneration einmündet, was sich durch den Zusammenhang mit einer erhöhten Zahl neurofibrillärer Bündel abzeichnet.