



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

Untersuchungen zur Bedeutung des Enzyms Phospholipase A₂ für die Alzheimer Demenz

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

Die Aufgabe von Herrn Maras in der vorliegenden Arbeit war es, mittels einer post mortem Untersuchung die Aktivitäten der membranassoziierten PLA₂ in Gehirnproben von AD-Patienten und altersgepaarten Kontrollen zu messen und Zusammenhänge zu klinischen und histomorphologischen Befunden darzustellen. Darüberhinaus sollte er in einer klinisch-experimentellen Pilotstudie an einer kleinen Stichprobe von AD-Patienten und Kontrollen die PLA₂-Aktivitäten in Thrombozyten messen. Zur Untersuchung der PLA₂-Aktivitäten wurde ein sensitiver Radioenzymassay eingesetzt, der von Herrn Maras für die jeweilig zu untersuchende Zell- und Gewebsprobe adaptiert wurde.

In den Untersuchungen ergaben sich folgende Hauptbefunde:

1. Die membranassoziierte PLA₂-Aktivität ist in den kortikalen Hirnregionen der AD-Patienten signifikant im Vergleich zu altersgepaarten, neuropsychiatrisch unauffälligen Kontrollen um ca. 40% erniedrigt. Die Enzymerniedrigung fand sich in den parietalen deutlicher als in den frontalen Bereichen ausgeprägt.
2. Eine niedrige PLA₂-Aktivität korrelierte bei den AD-Proben signifikant mit einer höheren Anzahl neurofibrillärer Bündel und amyloider Plaques. Ebenso zeigte sich, dass AD-Patienten mit niedrigen PLA₂-Aktivitäten in früherem Alter erkrankt waren und rascher verstarben als AD-Patienten mit höheren PLA₂-Aktivitäten. Die Zusammenhänge der PLA₂-Werte mit den klinischen und histomorphologischen Befunden deutet darauf hin, dass AD-Patienten mit einer niedrigen PLA₂-Aktivität einen besonders schweren und raschen Krankheitsverlauf erleiden.
3. Die Membranfluidität ist in den parietalen Hirnproben, die auch histomorphologisch in unserer Stichprobe am stärksten von degenerativen Prozessen betroffen war, von AD-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erniedrigt d.h. rigider. Es fanden sich für beide Regionen signifikante positive Korrelationen zwischen PLA₂-Aktivität und Membranfluidität.
4. In der klinisch-experimentellen Untersuchung an Thrombozyten von klinisch als "wahrscheinliche" AD diagnostizierten Patienten und gesunden Alterskontrollen konnten die im Gehirn gefundenen Unterschiede der PLA₂-Aktivitäten repliziert werden. Die thrombozytäre PLA₂-Aktivität der AD-Patienten war signifikant im Vergleich zu den Kontrollprobanden erniedrigt. Bei einem Medianvergleich zeigten sich niedrigere PLA₂-Aktivitäten bei Patienten mit einer schlechteren kognitiven Leistung.

Die Ergebnisse zeigen erstmalig eine Veränderung der membranassoziierten PLA₂-Aktivität bei der AD sowohl im Gehirn als auch in peripheren Zellen. Die gefundene Enzymerniedrigung zeigte signifikante Zusammenhänge mit klinischen und histomorphologischen Daten der AD-Patienten. Dass die PLA₂-Erniedrigung auch in peripheren Zellen zu finden war, lässt auf einen genetisch kontrollierten Mechanismus schließen.