



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Thrombozytäre und inflammatorische Merkmale bei Alzheimer-Patienten und deren Beeinflussung durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren**

Autor: Isabella Catharina Wiest  
Institut / Klinik: Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie  
Doktorvater: Prof. Dr. P. Bugert

Als im Blut zirkulierende Zellen weisen Thrombozyten zahlreiche Ähnlichkeiten mit neuronalen Zellen auf. Da sie Amyloidvorläuferprotein, alle es spaltenden Enzyme und Amyloid  $\beta$  enthalten, sind Thrombozyten interessant für das bessere Verständnis der Alzheimer-Pathophysiologie, der Alzheimer-Diagnostik und der Studie von Alzheimer-Medikamenten. Vor Entstehen dieser Arbeit waren bereits diverse thrombozytäre Veränderungen bei Alzheimer-Patienten und im Tiermodell untersucht worden, blieben jedoch meist auf einzelne Marker beschränkt und erzeugten kontroverse Ergebnisse. Obwohl Thrombozyten zusätzlich Acetylcholin-Rezeptoren aufweisen, sodass ein Einfluss anticholinergischer Alzheimer-Medikation auf die Thrombozytenfunktion naheliegt, wurde dies bisher nicht umfassend untersucht. Deshalb wurde in dieser Dissertation der Frage nachgegangen, ob die Thrombozytenfunktion bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu der bei gesunden Kontrollpersonen Alterationen aufweist und wie sich die Thrombozytenfunktion unter Acetylcholinesterase-Inhibitor-Therapie verhält.

Dazu wurde die Thrombozytenaggregation mittels Multiplate-Impedanzaggregometrie unter Stimulation mit Arachidonsäure, Adenosindiphosphat und dem Thromboxanrezeptoragonisten U46619 gemessen. Durchflusszytometrisch wurden zusätzlich die Degranulationsmarker CD62P und CD63, sowie die Expression des aktivierten Fibrinogenrezeptors bestimmt. Mithilfe von ELISAs und Cytometric Bead Arrays wurde das inflammatorische Niveau anhand der Zytokine IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF $\alpha$  gemessen. Diese Analysen erfolgten zunächst bei unbehandelten Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollen, die in Alter und Umweltfaktoren zu den Alzheimer-Patienten passten, da sie aus ihren Lebenspartnern rekrutiert wurden. Nach Einnahme des Acetylcholinesterase-Inhibitors Rivastigmin für einen Zeitraum von einem, drei und sechs Monaten Therapie wurden die Messungen wiederholt.

Die Thrombozytenaggregation zeigte sich bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigt (unter Stimulation mit Arachidonsäure und Adenosindiphosphat). Ebenfalls war die Expression der Degranulationsmarker (CD62P) bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen erniedrigt und Alzheimer-Patienten wiesen geringere Thrombozytenzahlen auf als gesunde Kontrollen. Das IL-1 $\beta$ -Niveau war im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht. Unter Acetylcholinesterase-Inhibitor Therapie stieg die Aggregation im zeitlichen Verlauf zunächst an, dann fielen Aggregation und Degranulation wiederum ab.

Eine Einbettung dieser Ergebnisse in die Literatur legt eine verringerte Dichte an Granula in den Thrombozyten der Alzheimer-Patienten nahe, was eine erniedrigte Degranulationsrate erklären könnte. Dass die Thrombozytenaggregation unter Stimulation mit Arachidonsäure und ADP erniedrigt, unter Stimulation mit dem Thromboxan-Analogen jedoch unverändert war, deutet auf eine Veränderung im enzymatischen Spaltprozess der Arachidonsäure zu Thromboxan A<sub>2</sub> in Thrombozyten von Alzheimer-Patienten hin. Weiterhin wurde in dieser Arbeit nicht nur gezeigt, dass die Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren Einfluss auf die Thrombozytenfunktion hat, sondern auch ein geschlechterspezifischer Effekt besteht.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind durch die begrenzte Stichprobengröße (n=40) limitiert. Dies ist dem strikten Studiendesign geschuldet, in dem Patienten mit medikamentösen Einflussfaktoren auf die Thrombozytenfunktion ausgeschlossen wurden, was aufgrund des oft fortgeschrittenen Alters der potentiellen Studienpatienten häufig einem Studieneinschluss im Wege stand. Zusammenfassend stellen Thrombozyten für das Verständnis der Alzheimer- Pathophysiologie sowie die weitere Erforschung der symptomverbessernden Rolle der Acetylcholinesterase-Inhibitoren einen vielversprechenden Forschungsansatz dar.