



# ALZHEIMER FORSCHUNG DIREKT

## 10 JAHRE ALZHEIMER FORSCHUNG INITIATIVE E.V.

**In Deutschland leiden über eine Million Menschen an der Alzheimer-Krankheit, weltweit sind rund 18 Millionen erkrankt. Die Krankheit hat unsägliches Leid über Betroffene, Angehörige und Freunde gebracht, denn nicht nur der Erkrankte selbst, sondern auch sein Umfeld muss mit den Folgen leben.**



Professor Dr. med. K. Maurer,  
Facharzt für Psychiatrie und  
Neurologie, Direktor der Klinik  
für Psychiatrie und Psychothera-  
pie der Universität Frankfurt

Vor zehn Jahren wurde die Alzheimer Forschung Initiative e.V. in Düsseldorf gegründet mit dem Ziel, die Alzheimer-Forschung in Deutschland zu fördern, die Öffentlichkeit über die Krankheit aufzuklären und Informationsmaterialien für Betroffene und Interessierte bereitzustellen.

Viel ist inzwischen passiert. Vor zehn Jahren waren die Auswirkungen der Alzheimer-Krankheit nur wenigen Betroffenen bekannt und viele schämten sich wegen des seltsamen

Verhaltens ihrer Angehörigen. Es standen noch keine Medikamente zur Verfügung, die das Leiden hätten verzögern und den Krankheitsverlauf verlangsamen können. Die Bevölkerung kennt heute die

Krankheit und die Auswirkungen auf die Gesellschaft werden öffentlich diskutiert. Die Pflegeversicherung erstattet die Kosten für die Betreuung, auch wenn immer noch ein Großteil der Belastung bei den Familien verbleibt.

Drei Acetylcholinesterase-Hemmer, Medikamente zur Behandlung des frühen Stadiums der Alzheimer-Krankheit werden eingesetzt. Mit Memantine steht ein Wirkstoff zur Verfügung, der im mittleren und schweren Stadium der Krankheit die Alltagsfähigkeiten der Patienten verbessert.

Alein 47 Forschungsprojekte konnten mit Hilfe der AFI-Spendengelder an deutschen Universitäten und Instituten durchgeführt werden. Mehr als 200.000 Ratgeber der Alzheimer Forschung Initiative wurden angefordert. Uns erreichen eine Vielzahl von Anrufen und Anfragen nach Informationen, die wir täglich bearbeiten. Neun von der AFI geförderte Wissenschaftler stellten ihre Projekte in Pressegesprächen einem breiten Publikum vor. Besuche des Geburtshauses von Alois Alzheimer in Marktbreit wurden organisiert und Prof. Maurer und seine Frau beantworteten dort Fragen zur Geschichte und den Entdeckungen von Alois Alzheimer.

Obwohl die Krankheit bereits 1906 von Alois Alzheimer erstmalig beschrieben wurde, sind viele Fragen offen. Die AFI ruft dieses Jahr wieder auf, Forschungsprojekte einzureichen. Wir wissen, dass viele Wissenschaftler ihre Hoffnung darauf setzen, dass die Alzheimer Forschung Initiative ihre Arbeit fördert. Nur durch die Hilfe der vielen Spenderinnen und Spender, die auch in schwierigen Zeiten die AFI unterstützen, können weiterhin Erfolg versprechende Projekte durchgeführt werden und uns so einer wirkungsvollen Behandlungsmöglichkeit näher bringen.

## EDITORIAL

Liebe Leserin, lieber Leser,

heute möchte ich Ihnen als Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates im Namen der Alzheimer-Forscher für Ihre Unterstützung der Alzheimer Forschung Initiative e.V. (AFI) danken.

Die AFI blickt auf zehn Jahre erfolgreiche Arbeit zurück. Von Anfang an durfte ich mit meinen Kollegen im Wissenschaftlichen Beirat über die Vergabe der von Ihnen gespendeten Gelder entscheiden.

Es war nicht immer einfach, aus den vielen, oft sehr innovativen Forschungsarbeiten, die besten auszuwählen. Mein Dank gilt auch den Kollegen, die Gutachten erstellt haben und über die Projekte entscheiden mussten. Wir haben jungen Kollegen die Möglichkeit gegeben, neue Ideen einzubringen, um wichtige Erkenntnisse zu unserem Verständnis der Alzheimer-Krankheit zu fördern. Und Sie, liebe Spender und Spenderinnen, machten dies möglich.

Die sieben Projekte, die jetzt zur Förderung ausgewählt wurden, stellen wir Ihnen auf den folgenden Seiten vor.

Ich bitte Sie herzlich, auch weiterhin für die Alzheimer-Forschung zu spenden, denn es gibt noch so viel zu tun, das ohne Ihre Hilfe nicht in Angriff genommen werden kann.

Mit besten Grüßen,  
Ihr

Prof. Dr. med. Konrad Maurer  
Vorsitzender Wissenschaftlicher Beirat  
Alzheimer Forschung Initiative e.V.

## Rolle von Isoprenoiden bei Alzheimer-Demenz

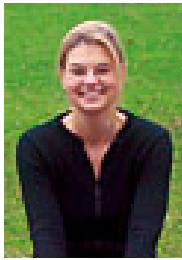
Erst kürzlich zeigten verschiedene Studien, dass cholesterinsenkende Medikamente („Statine“) bei der Verhütung oder sogar der Behandlung der Alzheimer-Demenz (AD) nützlich sein können.

In dem Projekt von Prof. Dr. Thomas Ohm, Charité Berlin, sollen die Auswirkungen eines erhöhten Cholesterinspiegels auf Neuronen unter besonderer Berücksichtigung des neuronalen Zytoskeletts und metabolischer Bahnen im Zusammenhang mit der Statin-Behandlung bewertet werden. In zellbiologischen und experimentellen Studien

werden bei dem Projekt die Signalbahnen untersucht, durch die Statine möglicherweise dazu beitragen, dass das neuronale Zytoskelett unverseht bleibt. Die Überlebensfähigkeit der Nervenzelle und die vermutlich günstige Wirkung der Statine bei der Verhinderung der Entstehung bzw. Weiterentwicklung der AD ist ein weiterer Forschungsschwerpunkt. Da Statine häufig als Medikamente verschrieben werden, könnte der Nachweis von positiven Auswirkungen auf die Neuronen dazu beitragen, dass schnell ein weiteres Hilfsmittel für die Behandlung der bedrohlichen AD gefunden werden kann.



Dr. Diana Dominguez/Dr. Karina Reiss  
Deutsch-belgisches Projekt  
Institut für Biochemie/Universität Kiel/  
Universität Leuven



## Analyse von BACE-defizienten Mäusen

Einen zentralen Schritt in der Entstehung der Alzheimer-Demenz (AD) stellt die Ablagerung des Amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ )-Peptides im Gehirn der Patienten dar. Das kleine  $A\beta$  wird aus einem großen Eiweiß, dem sogenannten Amyloid Precursor Protein (APP), durch zwei Enzyme (Proteasen) herausgeschnitten. Ein Ziel zur Entwicklung von AD-Medikamenten ist

es deshalb, die Freisetzung dieses Eiweißes zu verhindern. Dieses könnte man durch die Blockierung eines dieser Enzyme, des sogenannten BACE1, erreichen. Bevor diese BACE1-Hemmung als therapeutische Behandlung in Erwägung gezogen werden kann, muss untersucht werden, welche weiteren Funktionen dieses Enzym im Kör-

per erfüllt. Es gibt eine zweite BACE1-ähnliche Protease namens BACE2, die möglicherweise ebenfalls durch die Hemmung von BACE1 beeinträchtigt werden würde.

Um die Funktionen von BACE1- und BACE2 in vivo und mögliche Folgen einer chronischen BACE-Hemmung besser verstehen zu können, sind Mäuse gezüchtet worden, denen entweder ein oder beide Enzyme fehlen. Dr. Karina Reiß, Universität Kiel, und Dr. Diana Dominguez, Universität Leuven, möchten durch Untersuchungen an diesen Mäusen Hinweise auf mögliche Nebenwirkungen bei der Hemmung der BACE-Proteasen erlangen. In ihrer vorläufigen Analyse konnten Reiß und Dominguez bereits erkennen, dass Mäuse ohne BACE1 und/oder BACE2 kurz nach der Geburt eine hohe Sterberate aufweisen. Sie wollen die Ursache dieser neonatalen Mortalität herausfinden, um festzustellen, ob eine BACE1-Hemmung weiterhin als AD-Behandlungsansatz angesehen werden kann.

## Die Rolle der Glyoxalase bei der Hirnalterung und der Pathogenese von Alzheimer-Demenz



Dr. Björn Kuhla  
IZKF,  
Neuroimmunologische  
Zellbiologie/  
Universität Leipzig

Die Alzheimer-Demenz ist durch Ablagerungen, sogenannte Aggregate gekennzeichnet. Die Aggregatbildung kann durch kleine, aber hochreaktive Moleküle, sogenannte „Carbonylverbindungen“ beschleunigt werden. Carbonyle entstehen vorwiegend durch Stress und werden normalerweise durch körpereigene Mechanismen wieder entgiftet. Ein wichtiges Entgiftungssystem im Gehirn ist das sogenannte „Glyoxalase-System“, das die toxische Wirkung der Carbonylverbindung „Methylglyoxal“ aufhebt. Funktioniert dieses Entgiftungssystem nicht, kommt es zur Anreicherung von Methylglyoxal, das wiederum die Aggregatbildung im Gehirn unterstützt oder aber auch direkt zum Absterben von Nervenzellen führt.

Aus Studien über alternde Gewebe, z. B. Leber und Milz, weiß man, dass die Funktion des Entgiftungsenzyms Glyoxalase-I verringert ist. Daher vertritt Dr. Björn Kuhla, Universität Leipzig, die Hypothese, dass der Glyoxalase-I-Gehalt auch im alternden Gehirn niedrig ist und hierdurch Stress in Form von Methylglyoxal entsteht. Der Forscher wird altersabhängige Studien über die Glyoxalase I im Gehirn von Ratten sowie im Gehirn von gesunden und von an Alzheimer erkrankten Menschen durchführen.

## Proteomik in der Alzheimer-Demenz

Im Rahmen ihrer Forschungen zur Alzheimer-Demenz (AD), arbeiten Dr. Katrin Marcus, Ruhr-Universität Bochum, und Dr. Fred van Leeuwen, Universität Amsterdam, mit transgenen Mäusen.

1998 entdeckte van Leeuwen eine neue Mutation, bei der jeweils eine Aminosäure fehlt. Wenn die mutierten Proteine nicht erfolgreich abgebaut werden, lagern sie sich im Hirn ab: Allen neuropathologischen Aggregaten gemeinsam ist die Anwesenheit von Ubiquitin, das zur Markierung anomaler Proteine dient, die durch das so genannte Proteasom erkannt und abgebaut werden.

Die Forscher haben nachgewiesen, dass mutiertes Ubiquitin (UBB+1) das Proteasom hemmen kann, was zum Absterben der Neuronen führt. Die jetzt verfügbare UBB+1-transgene Mauslinie ist ein äußerst wertvolles Hilfsmittel für die weitere Erforschung der AD. Marcus und van Leeuwen wollen die Folgewirkungen des UBB+1-Proteins aufklären und die an transgenen Mäusen ermittelten Daten mit menschlichem, postmortal entnommenem Gehirnmateriale vergleichen.



Dr. Katrin Marcus/Dr. Fred van Leeuwen  
Deutsch-niederländisches Projekt  
Medizinisches Proteom-Center/Ruhr-Universität  
Bochum/Netherlands Institute for Brain Research,  
Amsterdam



Priv.-Doz. Thomas Bayer  
Priv.-Doz. Christoph Schmitz  
Deutsch-niederländisches Projekt  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie/Universitätskliniken des  
Saarlandes in Homburg/  
Universität Maastricht



### Mechanismus des Neuronenverlustes bei APP-transgenen Mäusen

Ein Charakteristikum der Alzheimer-Demenz (AD) ist die Ablagerung von  $\beta$ -Amyloid-haltigen Plaques und der Verlust von Synapsen und Neuronen. Kürzlich haben PD Dr. Thomas Bayer, Universitätskliniken des Saarlands, und PD Dr. Christoph Schmitz, Universität Maastricht, die Entwicklung eines neuen AD-Mausmodells mit Neuronen- und Synapsenverlust beschrieben, das es ihnen ermöglicht, die pathologische Grundlage genau zu untersuchen.

Die Forscher konnten nachweisen, dass eine intrazelluläre  $\beta$ -Amyloid-Ansammlung zum Tod der Nervenzellen im Hippokampus führt, dem für Lernen und Gedächtnis zuständigen Gehirn-

bereich, der bei AD früh betroffen ist. Bei Alzheimer-Patienten können Symptome auftreten, bevor ein offensichtlicher Neuronenverlust erkennbar ist. Daher ist es wichtig, den zeitlichen Verlauf und die Beteiligung verschiedener Prozesse in den Frühphasen aufzuklären. Bayer und Schmitz stellen die Hypothese auf, dass Störungen in den neuronalen Verbindungen, Änderungen des Energiemetabolismus, DNS-Schäden und die Aktivierung von Zelltod-Programmen dem Neuronenverlust auch bei ihren transgenen AD-Modell-Mäusen vorangehen.

Bayer und Schmitz möchten weiterhin die Unterschiede in den potenziell schädlichen Wirkungen von  $\beta$ -Amyloid innerhalb und außerhalb der Zellen ermitteln.

### Funktionale Analyse des Drosophila-APP-Homologs APPL

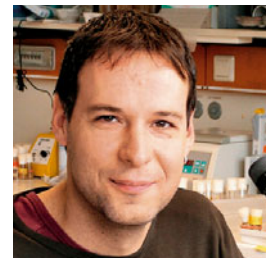
Das Hauptinteresse der Alzheimer-Forschung konzentrierte sich bislang auf die Entwicklung der Ablagerungen des als Beta-Amyloid ( $A\beta$ ) bekannten Proteinfragments im Gehirn. Die Forscher haben verschiedene Phasen der Amyloidplaquebildung ermittelt, beginnend mit der Herstellung von  $A\beta$  aus dem Amyloid-Vorläufer-Protein (APP). Es gibt mehr und mehr Hinweise darauf, dass APP und APP-verwandte Proteine zahlreiche Funktionen haben, bei denen offenbar dieselben Schritte durchlaufen werden, die auch bei der  $A\beta$ -Produktion von Bedeutung sind.

Dr. Gunter Merdes, Universität Heidelberg postuliert, dass APP und APP-verwandte Proteine bei der Wanderung von Nervenzellen und bei der Weitergabe der Informationen, wie Aussprossungen von Nervenzellen („axonale Wegfindung“), eine Rolle spielen. Zur Überprüfung ihrer Hypothese werden Merdes und seine Gruppe die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* als Modellsystem verwenden. Seit 1998 haben die Forscher umfangreiche Studien durchgeführt und mehrere Gene gefunden, welche mit dem *Drosophila*-APP-Äquivalent APPL interagieren und bei der axonalen Wegfindung eine Rolle spielen. In weiteren Untersu-

chungen wollen die Forscher nun die Wechselwirkungen zwischen diesen Proteinen mittels verschiedener Methoden genauer untersuchen. Mit den hieraus gewonnenen Daten erhofft sich Merdes neue Erkenntnisse zur Funktion des APPL im Allgemeinen und im Hinblick auf die axonale Wegfindung.

In weiteren Untersuchungen wollen sie nun die Wechselwirkungen zwischen diesen Proteinen genauer untersuchen.

Langfristiges Ziel ist es, die Folgen von Alzheimer-Therapien abzuschätzen, welche in die Funktion des APP und APP-verwandter Proteine im Gehirn der Patienten eingreifen.



Dr. rer. nat. Gunter Merdes  
Zentrum für  
Molekulare Biologie/  
Universität Heidelberg

### Therapeutische Nukleinsäuren in AD-Modellen

Im Gehirn von Alzheimer-Patienten entsteht Amyloid-beta-Peptid ( $A\beta$ ) infolge der vermehrten Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP) durch die Enzyme  $\beta$ -Sekretase und  $\gamma$ -Sekretase. Bis heute ist noch kein spezielles und wirksames Medikament zur Hemmung der  $A\beta$ -Synthese verfügbar. Außerdem sind die möglichen Nebenwirkungen noch weitgehend unbekannt. In dem Projekt von Priv.-Doz. Dr. Carsten Culmsee, Universität München, werden die  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase mit Hilfe von kleinen Nukleinsäuremolekülen (siRNA) gezielt ausgeschaltet, um nachzuweisen, dass die Hemmung einer oder bei-

der Sekretasen die Bildung von  $A\beta$  erheblich verringert und so Nervenzellen geschützt werden und um zu erforschen, ob eine langfristige Blockade einer oder beider Sekretasen toxisch für die Neuronen ist.

Eine große Herausforderung bei dieser Studie ist der Transfer der siRNA in die Nervenzellen, besonders der Transport in das Gehirngewebe. Bisher gelang der Transfer durch Viren, wobei es jedoch erhebliche Sicherheitsbedenken gibt. Daher entwickelten Culmsee et al. Nanopartikel für den nicht-viralen Transport von Nukleinsäuren.

Die Ergebnisse werden eine genaue Bewertung der untersuchten Sekretasen als therapeutisches Ziel bei AD ermöglichen. Außerdem sind die künstlich hergestellten siRNA-Partikel äußerst hilfreich für Langzeitstudien der AD an Tiermodellen sowie an Modellen für andere zerebrale Erkrankungen, z.B. Schlaganfall, Hirntrauma und Parkinson.



Priv.-Doz. Dr. Carsten Culmsee  
Biotechnologie - Pharmazeutische  
Biologie/Universität München

Redaktion:  
Dr. Ellen Wiese, AFI  
Frederike Elter, AFI  
Fotos: AFI

Gestaltung:  
Liebchen+Liebchen  
GmbH Frankfurt/M.

Herausgeber:



Alzheimer Forschung  
Initiative e.V.  
Grabenstraße 5  
40213 Düsseldorf  
Tel.: 08 00-2 00 40 01

## KOSTENLOSE INFORMATIONSMATERIALIEN



Das Wichtigste in Kürze

**Folgende Informationsmaterialien zur Alzheimer-Krankheit können Betroffene und Interessierte kostenlos bei der AFI bestellen:**

**Die Alzheimer-Krankheit verstehen:** In diesem Falblatt ist das Wichtigste zum Krankheitsbild und zur Betreuung zusammengefasst.

**Leben mit der Alzheimer-Krankheit:**

Der ausführliche Ratgeber wendet sich an die Betreuer. Neben detaillierten Erklärungen zur Krankheit und ihren Auswirkungen wird vor allem auf Fragen eingegangen, die mit der Pflege zu Hause und im Heim verbunden sind, sowie auf finanzielle und rechtliche Aspekte.

**Diagnose Alzheimer – Ehrliche Antworten für Patienten:** Dieser Ratgeber, speziell für Alzheimer-Patienten im frühen Stadium, möchte Mut machen die verbleibende Zeit optimal zu nutzen. Ausführliche Information über mögliche Ursachen, Diagnose- und Behandlungsmethoden sowie den Krankheitsverlauf hilft Betroffenen und Angehörigen im Umgang mit dieser Krankheit.

**Meine Oma Gisela:** Mit diesem Kinderbuch soll Erwachsenen der Einstieg in ein Gespräch mit den jüngsten Verwandten von Alzheimer-Patienten erleichtert werden. Aus Sicht der siebenjährigen Katja wird der Krankheitsverlauf in kindgerechter und einfühlsamer Sprache beschrieben.

**Ich bin für dich da:** Lernen Sie in unserem neuen, sehr persönlichen Buch „Ich bin für dich da“ Menschen der mittleren Generation kennen, die neben Kindern, Partnerschaft und Arbeit ihre schwer pflegebedürftigen Eltern betreuen. Teilen Sie ihre Gedanken und nutzen Sie die Erfahrungen der Betroffenen. Das Sachbuch enthält zudem Ratschläge und Hilfen von Experten.



Ratgeber für Betreuer



Ratgeber für Patienten



Kinder lernen die Krankheit zu verstehen



Erfahrungsberichte von Pflegenden

## AFI-INTERNETAUFTRITT JETZT GANZ NEU



**Mehr Service- und Pflegeinformationen:** Die Internetseite der Alzheimer Forschung Initiative wurde anlässlich des zehnjährigen Jubiläums vollständig neu überarbeitet. Man findet unter [www.alzheimer-forschung.de](http://www.alzheimer-forschung.de) ausführliche Informationen zur Alzheimer-Krankheit und ihrer Geschichte mit Illustrationen und umfangreichen medizinischen Darstellungen.

Die neuen Serviceseiten bieten für Betroffene, Angehörige und Pfleger Antworten auf die wichtigen Fragen rund um die Themen Behandlungsmöglichkeiten, Pflegeversicherung, Präventionsmaßnahmen und vieles mehr. Zudem gibt es unter dem Link „Institutionen“ umfangreiche Adresslisten mit Beratungsstellen, Gedächtnisprechstunden und Angehörigen-Selbsthilfegruppen. Eine Suchfunktion erleichtert die Navigation durch die Informationen.



**DANKE FÜR IHRE HILFE**



Wir bedanken uns sehr herzlich bei Herrn Professor Hans-Georg Dölker, Bad Dürkheim, der uns Anfang Dezember eine besonders großzügige Spende über 10.000 € übermittelt hat. Mit dieser Förderung kann die Alzheimer Forschung Initiative wichtige Forschungsvorhaben unterstützen.

Gerade im letzten Jahr wurden durch den wissenschaftlichen Beirat viel mehr förderungswürdige Projekte ausgewählt als finanziell unterstützt werden konnten. Aus diesem Grund wird Hilfe für die aktuelle Forschung dringend benötigt.

*Frederike Elter*

Frederike Elter

Alzheimer Forschung Initiative e.V.

## KRUPP-STIFTUNG FÖRDERT AFI-Projekt

**Wichtige Unterstützung für die Forschung:** In diesem Jahr unterstützt die Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung auf Anregung der Alzheimer Forschung Initiative ein zusätzliches Forschungsprojekt an der Frankfurter Universität mit 100.000 €.

Der Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirates Professor Dr. med. Konrad Maurer hatte dieses bedeutende Projekt besonders empfohlen. Prof. Dr. Johannes Pantel arbeitet an der Verbesserung der Frühdiagnostik der Alzheimer-Krankheit durch bildgebende Verfahren.

## DÜSSELDORFER WERBEAGENTUR TBWA PRODUZIERT KALENDER FÜR AFI!

Das Team gewann bereits Preise für seine Pro Bono-Kampagnen für die Alzheimer Forschung Initiative. Für den Kalender wurden die 10 Warnzeichen der Alzheimer-Krankheit graphisch so umge-

setzt, dass sie die Situation eines Erkrankten widerspiegeln. Er soll wachsam für die Veränderungen durch Alzheimer machen, um Krankheit so früh wie möglich behandeln zu können.