



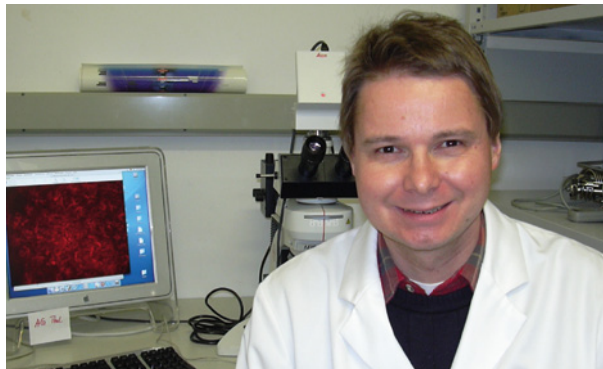
# ALZHEIMER FORSCHUNG DIREKT

## SECHS NEUE FORSCHUNGSPROJEKTE VON AFI GEFÖRDERT

Die Alzheimer-Krankheit ist durch zwei typische Veränderungen charakterisiert, die schon Alois Alzheimer beobachtet hat. An den Nervenzellen im Gehirn lagern sich Proteinansammlungen (Plaques) ab und in den Nervenzellen bündelt sich das sogenannte Tau-Protein zu Fibrillen. Beide krankhaften Veränderungen sind Ziele intensiver Forschung.

### 1 BILDUNG UND TOXIZITÄT VON A $\beta$

Die Alzheimer-typischen Plaques werden aus kurzen Eiweißketten, dem Amyloid-beta-Protein (A $\beta$ ), gebildet. Diese kurzen Ketten findet man sowohl in den Nervenzellen als auch außerhalb dieser Zellen im Extrazellularraum.



Prof. Dr. Dietmar Thal, Ulm

Es ist derzeit noch unklar, ob nur die extrazellulären A $\beta$ -Ansammlungen toxisch sind und zur Alzheimer-Krankheit führen, oder ob hier intrazelluläre Aggregate ebenfalls eine wichtige

Rolle spielen. Um mögliche Therapien optimal und nebenwirkungsarm zu gestalten, muss A $\beta$  dort bekämpft werden, wo es die Zelle schädigt und nicht dort, wo es möglicherweise normale Prozesse reguliert. Deshalb nutzt **Prof. Dr. Dietmar Thal** von der Universität Ulm transgene Mausmodelle für extra- und intrazelluläre A $\beta$ -Ablagerungen. Er will die Zellstrukturen ermitteln, die zuerst durch intra- oder extrazelluläres A $\beta$  angegriffen werden. In einem zweiten Schritt sollen die entsprechenden Proteine, die mit A $\beta$  interagieren, entschlüsselt werden. Darüber hinaus will die Arbeitsgruppe von Thal die Frage klären, welche A $\beta$ -Ansammlungen überhaupt toxisch sind, und welche auch im normalen Gehirn vorkommen. Dieser Punkt ist für eine gezielte nebenwirkungsarme Therapie entscheidend, da bei einer unspezifischen Therapie auch Proteinansammlungen geschädigt werden, denen normalerweise eine wichtige Aufgabe zukommt.

### 2 TAU UND DER NERVENZELLTOD

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist von einem massenhaften Absterben von Nervenzellen begleitet. Daten von **Dr. Lidia Bakota**, Universität Osnabrück

und von anderen Labors deuten darauf hin, dass das Tau-Protein für die letztlich zum Zelltod führenden Prozesse verantwortlich ist. Bei der AD bewirkt

### EDITORIAL



Liebe Leserin,  
lieber Leser,

es tut sich viel in der Alzheimer-Forschung und unser Verein hilft kräftig mit, die Grenzen unseres Wissens zu erweitern. Auch wenn es noch keine Heilung gibt, so werden neue Ansätze erforscht, die uns dem Ziel die Krankheit zu behandeln näher bringen und unser Verständnis für die komplexen Vorgänge ständig erweitert.

Die Bausteine der Alzheimer-typischen Plaques, die sich innerhalb und außerhalb der Nervenzellen befinden, sind Ziel intensiver Untersuchungen. Auch weitere Aspekte, wie die Schädigung des neuronalen Netzwerkes, das ebenfalls für Alzheimer typische Tau-Protein und die Rolle der Antikörper, stehen im Focus der Wissenschaft.

Sechs neue Forschungsprojekte kann die Alzheimer Forschung Initiative e.V. dieses Jahr fördern. Wir möchten Ihnen diese spannenden Arbeiten von der Front der Forschung vorstellen.

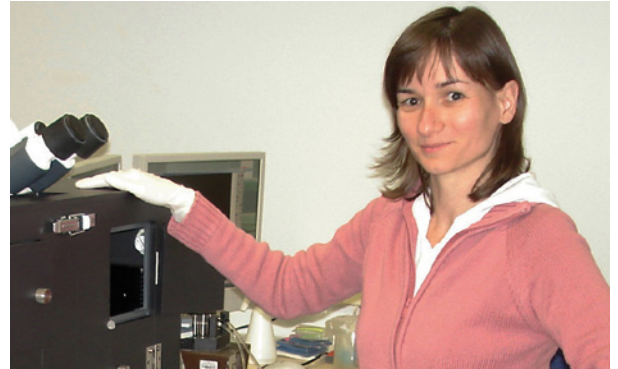
Bitte helfen Sie uns weiterhin. Ihre

Dr. phil. nat. Ellen Wiese  
Alzheimer Forschung Initiative e.V.



die Anwesenheit des Amyloid-beta-Peptids (A $\beta$ ), dass das Tau-Protein stark verändert wird und Fibrillen in den Nervenzellen ausbildet. Dr. Bakota vermutet, dass die durch A $\beta$  ausgelöste Phosphorylierung und andere Modifikationen von Tau dazu führen, dass Tau toxisch wird, wobei es grundlegende Unterschiede zwischen verschiedenen Isoformen von Tau gibt. Ziel der Studie von Dr. Bakota ist es, die entschei-

denden Modifikationen von Tau, die die degenerativen Prozesse auslösen, zu ermitteln, und die Mechanismen aufzuklären, nach denen Tau den Zelltod verursacht. Die Bestimmung von Eigenschaften, die das Tau-Protein für diese Veränderungen weniger anfällig machen, könnten mittel- und langfristig dazu dienen, neuroprotektive Strategien zu entwickeln.



Dr. Lidia Bakota, Osnabrück

## 3 VERÄNDERUNGEN IN DEN BLUTZELLEN



Dr. Bernd Fiebich, Freiburg

Bei der Alzheimer-Demenz (AD) liegt ein Ungleichgewicht zwischen der Entstehung und dem Abbau von

Eiweißstoffen vor, die letztendlich in den Plaques abgelagert werden. Zellen des körpereigenen zentralnervösen Immunsystems, die im Knochenmark gebildet werden, sind an diesem Prozess beteiligt, und werden als Mikroglia bezeichnet. Diese Knochenmarkszellen wandern bereits während der Gehirnentwicklung in das Gehirn ein. Nahe Verwandte dieser Zellen finden sich aber auch im Blut (Monozyten/Makrophagen).

**Dr. Bernd Fiebich**, Universität Freiburg, will die Blutzellen von Alzheimer-Patienten mit Kontrollpersonen vergleichen. Dabei werden neu entdeckte Steuerungselemente der Gen-

aktivierung, sogenannte MikroRNA in ihrer ganzen Bandbreite durch eine erst kürzlich entwickelte Technik gemessen. Differenzen in dem MikroRNA-Gehalt peripherer Blutzellen können auf eine spezifische Beeinträchtigung der Mikrogliazellen bei Alzheimer-Patienten hinweisen. Solche Unterschiede wurden bereits überraschenderweise bei verschiedenen Krebserkrankungen gefunden, wo ein Einsatz dieser MikroRNA-Muster für diagnostische Verfahren erwogen wird. Neben diagnostischen Zwecken können die Ergebnisse bei der Alzheimer-Demenz aber insbesondere zu der laufenden Entwicklung immuntherapeutischer Ansätze (z. B. Impfungen) beitragen.

## 4 STÖRUNG DES NEURONALEN NETZWERKES

Während man schon eine Menge über die Alzheimer-typischen Plaques und Fibrillen weiß, ist bisher ungeklärt, wie genau die Gedächtnisstörungen ausgelöst werden. Vor allem innerhalb der frühen Stadien der Krankheit ist ein ausgeprägter Untergang von Nervenzellen unwahrscheinlich. Vielmehr könnte eine Störung des neuronalen Netzwerks maßgeblich zu einer funktionellen Beeinträchtigung des Gehirns führen. **Dr. Raik Rönicke**, Leibniz Institut für Neurologie, Magdeburg, hat sich vorgenommen, diese Schädigung der neuronalen Funktion bei Alzheimer

zu untersuchen. Denn besonders die frühen Phasen der Krankheit bieten viel versprechende Ansätze für pharmakologische Interventionen. An Alzheimer-Mausmodellen wendet die Arbeitsgruppe eine neuartige Methode an, die es ermöglicht, neuronale Aktivitätsmuster in den Gehirnen darzustellen. Dadurch können sie Unterschiede zwischen der Netzwerkaktivität gesunder und kranker Tiere beschreiben. Darauf aufbauend soll versucht werden, die veränderte Hirnaktivität der Alzheimer-geschädigten Tiere mit Hilfe von Pharmaka wieder herzustellen. Darüber hinaus ist es auch mög-

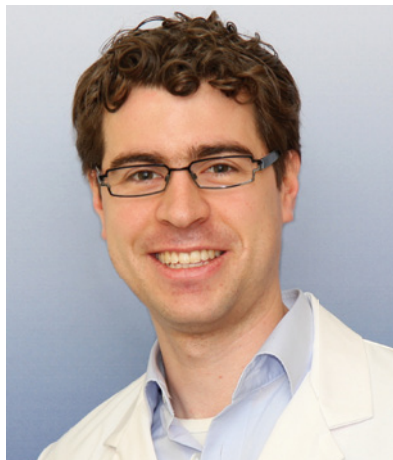
lich anhand dieser neuen Methode die Netzwerkaktivität mit Hilfe von SPECT darzustellen. Somit will Dr. Rönicke versuchen, krankhaft veränderte Netzwerkaktivität in Hinblick auf die Anwendbarkeit als Alzheimer-Diagnose zu untersuchen.



Dr. Raik Rönicke, Magdeburg



## 5 ANTIKÖRPER



Dr. Jan-Philipp Bach, Marburg

Beim Menschen sind ca. 2/3 der Antikörper sogenannte Autoantikörper, deren Funktion weitgehend noch nicht erforscht ist. Die Arbeitsgruppe von **Dr. Jan-Philipp Bach**, Universität

Marburg und andere Gruppen konnten bereits zeigen, dass natürlich vorkommende Autoantikörper gegen das Amyloid-beta-Protein (A $\beta$ ) existieren. Diese nehmen eine wichtige Funktion in der Verstoffwechslung des A $\beta$  ein. Dr. Bach will die Antikörper charakterisieren, die gegen A $\beta$  gerichtet sind. Anhand der geplanten Versuche sollen grundlegende Daten zu den natürlichen Funktionen dieser Antikörper erhoben werden. Es sollen erstmalig die B-Zellen isoliert werden, die diese Antikörper herstellen und es soll die genetische Expression der Antikörper untersucht werden. Weiter soll die wichtige B-Zell und T-Zell Interaktion untersucht werden. Basierend auf diesen Ergebnissen soll dann eine Herstellung von monoklonalen Autoantikörpern, die gegen A $\beta$  gerichtet sind, ermöglicht werden.

Es ist davon auszugehen, dass die Charakterisierung und Klonierung dieser natürlich vorkommenden Autoantikörper das Verständnis der immunologischen Vorgänge bei Alzheimer-Demenz weiter aufklären wird. Ziel ist es, den neuartigen immunologischen Ansatz weiter zu verfolgen und bei positiven Ergebnissen eine klinische Studie mit monoklonalen Antikörpern bei Alzheimer-Patienten anzugehen.

## 6 ENTZÜNDUNG

Bei der Alzheimer-Demenz (AD) kommt es neben Ablagerungen von verklumptem Amyloid-beta-Protein im Gehirn zu einer Aktivierung von hirneigenen Entzündungszellen, den sogenannten Mikroglia. Mikroglia scheinen bei der AD als eine Art zweischneidiges Schwert zu wirken: einerseits sind sie in der Lage, die Proteinablagerungen abzubauen, andererseits kann ihre Aktivierung über eine Entzündungsreaktion auch Nervenzellen zusätzlich schädigen. Welcher Mechanismus eher die Nervenzell-schützenden als die schädlichen Effekte der Mikroglia begünstigt, sozusagen als „molekularer Schalter“ zwischen zwei Funktionszuständen der Mikroglia fungiert, ist bislang unklar.

**Dr. Alex Yang Liu**, Universität des Saarlandes, Homburg, konnte in seinem letzten, durch AFI-Mittel geförderten Projekt zeigen, dass das Fehlen eines Rezeptors der angeborenen Immunität ("Sensor" an der Oberfläche der Mikrogliazellen) im Alzheimer-Mausmodell die Entzündungsreaktion deutlich vermindert und gleichzeitig durch mikro-



Dr. Alex Yang Liu, Homburg/Saar

gliale Aufnahme die Eiweißablagerungen deutlich reduziert. In der neuen Studie wollen die Forscher um Dr. Liu die Funktion von NF-k $\beta$  in einem Alzheimer-Mausmodell untersuchen. NF-k $\beta$  ist ein Botenstoff, der in Entzündungszellen Signale von Rezeptoren zum Zellkern transportiert. Dr. Liu erhofft sich von diesem Projekt weitere Erkenntnisse zur Entstehung der Alzheimer-Erkrankung und eventuell daraus resultierende Behandlungsmöglichkeiten.

## GLOSSAR

**Autoantikörper** = sind Antikörper, die ein körpereigenes Antigen binden. Autoantikörper sind ein charakteristisches Merkmal von Autoimmunerkrankungen, sind aber beispielsweise auch bei Krebs oder bei Krankheiten nachweisbar, die mit einem chronischen Verlust an Körperzellen verbunden sind.

**B-Zellen** = gehören zu den Leukozyten (weiße Blutkörperchen). Sie sind als einzige Zellen in der Lage, Antikörper zu bilden.

**Extrazellulär** = außerhalb der Zellen

**Intrazellulär** = innerhalb der Zellen, von einer Zellmembran umschlossen.

**Isoformen** = eine Version eines Proteins, die mit leichten bis größeren Unterschieden auftritt.

**Mikroglia Zellen** = körpereigene Entzündungszellen

**MikroRNA** = abgekürzt miRNA sind kurze Ribonukleinsäuren, die eine wichtige Rolle bei der Genregulation spielen.

**Modifikationen** = eine durch äußere Faktoren hervorgerufene Veränderung des Erscheinungsbildes. Eine Modifikation ist nicht vererbbar.

**Monoklonale Antikörper** = sind hochspezialisierte und zielgerichtete Antikörper, die mit Hilfe biotechnologischer Verfahren synthetisch hergestellt werden.

**Monozyten** = sind Teil des Immunsystems, sie werden im Knochenmark gebildet und zirkulieren im Blut.

**Neuroprotektiv** = Nervenzellen schützend

**Peptid** = kurze Eiweißkette

**Periphere Blutgefäße** = feine Äderchen unter der Haut an den Extremitäten

**Protein** = Eiweiß

**SPECT** = Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) ist ein diagnostisches Verfahren zur Herstellung von Schnittbildern lebender Organismen.

**T-Zellen** = bilden eine Gruppe von weißen Blutzellen, die der Immunabwehr dient.

**Toxisch** = giftig, schädlich

## AFI INFORMATIONSMATERIALIEN IM ÜBERBLICK

Für die Aufklärung von Erkrankten, betroffenen Familienangehörigen und Interessierten hat die AFI eine Reihe von hilfreichen Publikationen erstellt, die kostenlos bestellt werden können: Per Internet unter [www.alzheimer-forschung.de](http://www.alzheimer-forschung.de), telefonisch unter 0800-200 40 01, oder schriftlich bei der Alzheimer Forschung Initiative e.V. Kreuzstr. 34, 40210 Düsseldorf.

### DIE ALZHEIMER-KRANKHEIT VERSTEHEN

Das Faltblatt fasst das Wichtigste zum Krankheitsbild zusammen und gibt Antworten auf die häufigsten Fragen.

### ALZHEIMER VORBEUGEN – WAS IST MÖGLICH?

stellt die wichtigsten Studienergebnisse zum Thema Vorbeugen zusammen mit praktischen Tipps zur Umsetzung.

**DIAGNOSE-VERFAHREN BEI ALZHEIMER** gibt eine Übersicht der medizinischen Diagnosemethoden.

**SICHER AUTO FAHREN IM ALTER** mit Tipps für sicheres Fahren im Alter und Möglichkeiten, auch ohne Auto mobil zu bleiben.

### SICHER WOHNEN: WENN ALZHEIMER-PATIENTEN WEG-LAUFEN

Vorsichtsmaßnahmen, um ein Weglaufen zu verhindern und was zu tun ist, wenn ein Patient trotzdem vermisst wird, werden aufgezeigt.

### HILFE FÜR PFLEGENDE: STRESS BEWÄLTIGEN.

Angst und Schlaflosigkeit sind zwei der Warnzeichen für übermäßigen Stress, wie er oft bei Pflegenden auftritt. Tipps diesen Stress zu erkennen und abzubauen.

### DIE ALZHEIMER-KRANKHEIT UND ANDERE DEMENZEN

beschreibt die am häufigsten vorkommenden Formen von Demenzen sowie Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten.



### DIAGNOSE ALZHEIMER – EHRliche ANTWORTEN FÜR PATIENTEN

richtet sich direkt an Alzheimer-Patienten, die schon in einem frühen Stadium von ihrer Krankheit erfahren und ihr Leben neu ausrichten müssen.

### LEBEN MIT DER ALZHEIMER-KRANKHEIT

wendet sich an Angehörige. Er macht Mut und zeigt Möglichkeiten auf, die Betreuung von Alzheimer-Patienten auf mehrere Schultern zu verteilen.

### ICH BIN FÜR DICH DA

Interviews mit Menschen der mittleren Generation, die neben Kindern, Arbeit und Ehe plötzlich mit der Pflege ihrer Eltern konfrontiert werden. Ratschläge von Fachleuten ergänzen die Lebensgeschichten der Betroffenen.

**MEINE OMA GISELA** ist ein Kinderbuch, das Fünf- bis Neunjährigen die Alzheimer-Krankheit verständlich macht und es ermöglicht, in ein schwieriges Gespräch mit Kindern einzusteigen.

Die Broschüre **MENSCHEN HINTERLASSEN SPUREN** will Mut machen, sich mit dem Thema Testament und Vererben zu beschäftigen. Kurz und knapp werden Hinweise gegeben, welche anderen Möglichkeiten des Bedenkens es gibt und warum ein Testament wichtig ist.

Der **E-MAIL NEWSLETTER** der AFI erscheint alle sechs Wochen und informiert über aktuelle Themen aus der Forschung, Diagnostik, Therapie und Pflege. Der E-Mail Newsletter kann über die Webseite der AFI abonniert werden.

Alle Informationen über die AFI, über Publikationen und Aktivitäten sind auch über das **INTERNET** zugänglich: [www.alzheimer-forschung.de](http://www.alzheimer-forschung.de)

## DANKE FÜR IHRE HILFE

Engagement zeigte Annemarie Beine anlässlich Ihres runden Geburtstages. Sie bat Freunde und Verwandte, anstelle von Geschenken die Alzheimer Forschung zu unterstützen. So kam die stolze Summe von 2000 Euro zusammen.



Christiane Eichner,  
Alzheimer Forschung  
Initiative e.V.

**Machen sie mit! Feiern, Engagement zeigen, Gutes tun.**

Denn wir erhalten jährlich viel versprechende Forschungsanträge, die wir gerne gemeinsam mit Ihnen fördern wollen. **Wir danken, dass Sie uns dabei unterstützen und hoffen, dass Sie auch weiterhin an unserer Seite bleiben!**

Redaktion:  
Dr. Ellen Wiese, AFI  
Fotos: AFI

Gestaltung:  
Liebchen+Liebchen  
GmbH Frankfurt/M.

Herausgeber:



ALZHEIMER  
FORSCHUNG  
INITIATIVE e.V.

Alzheimer Forschung Initiative e.V.  
Kreuzstraße 34, 40210 Düsseldorf  
Tel.: 08 00-2 00 40 01