

# Alzheimer Forschung direkt

Mitteilungsblatt für Förderer und Interessierte

## Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

heute können wir Ihnen sieben neue Projekte vorstellen, die von der Alzheimer Forschung Initiative (AFI) im Winter zur Förderung ausgewählt wurden. Spannende Forschungsvorhaben können mit Ihren Spendengeldern verwirklicht werden. Das lässt uns auf neue vielversprechende Erkenntnisse hoffen. Gleichzeitig möchte ich mich mit dieser Ausgabe von Ihnen verabschieden, da ich aus dem aktiven Arbeitsleben ausscheiden werde. Meine Kollegin Christine Kerzel wird die Alzheimer Forschung Direkt ab jetzt betreuen. Seit der Gründung der Alzheimer Forschung Initiative e.V. im Jahr 1995 habe ich am Aufbau des Vereins mitgearbeitet. Auch wenn sich unser Traum, ein wirksames Alzheimer-Medikament auf den Weg zu bringen, noch nicht erfüllt hat, so kann ich mit meinen Kollegen doch auf erfolgreiche Jahre zurückblicken. Mit mehr als fünf Mio. Euro konnten Forschungsprojekte gefördert werden.

Ich werde nun, wie Sie, als Spenderin die Arbeit der AFI weiter verfolgen. Bitte bleiben Sie der AFI treu und spenden Sie auch weiterhin. Die Forscher in Deutschland sind auf Ihre Hilfe angewiesen.

Ihre



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

## Kaffee, Fadenwurm und extrazelluläre Matrix

### AFI fördert **sieben** neue Projekte

Verschiedene neurodegenerative Prozesse tragen zu einer Schädigung der Hirnfunktion bei, die sich in den Symptomen der Alzheimer-Krankheit äußert. Plaques lagern sich um Nervenzellen des Gehirns ab, abnormale Tau-Proteine finden sich in den Nervenzellen. Die Ursachen und Mechanismen dieser Prozesse sind Gegenstand aktueller Alzheimer-Forschung. Ende 2011 wählte der Wissenschaftliche Beirat der AFI aus 55 eingereichten Forschungsvorhaben die sieben besten Projekte zur Förderung aus. Insgesamt 360.000 € an Spendengeldern sollen den ausgewählten Arbeiten über die nächsten zwei Jahre zugutekommen.

## 1. Tasse oder Kännchen? Über Koffein und Gedächtnisleistung

**Koffein blockiert im Gehirn einen bestimmten Rezeptor. Im Projekt von Professor Christa Müller wird geprüft, ob die Blockade eines speziellen Rezeptor-Subtyps einen positiven Einfluss auf Gedächtnisleistung und die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit hat.**

Kaffee- und Tee-Trinker zeigen in höherem Alter bessere Gedächtnisleistungen und ein verringertes Risiko, an Alzheimer zu erkranken. Die Gruppe um Prof. Dr. Christa Müller vom Pharma-Zentrum der Universität Bonn und ihr Kollege Dr. David Blum vom INSERM U837 in Lille, Frankreich, möchten in ihrem Projekt „Untersuchung von Adenosin-A<sub>2A</sub>-Rezeptorantagonisten in einem transgenen Alzheimer-Tau-Mausmodell“ diesen Hinweisen nachgehen. Koffein ist ein unselektiver Adenosinrezeptor-Antagonist, das bedeutet, dass Koffein Rezeptoren im Gehirn blockiert, die von Adenosin aktiviert werden. In ersten Versuchen der beiden Forschergruppen konnte gezeigt werden, dass



Prof. Dr. Christa E. Müller, Bonn

die Blockade des Adenosinrezeptor-Subtyps A<sub>2A</sub> für die positiven Wirkungen von Koffein verantwortlich ist. Innerhalb der Projektlaufzeit von zwei Jahren soll sich zeigen, ob die Blockade des Adenosinrezeptor-Subtyps A<sub>2A</sub> einen positiven Einfluss auf Gedächtnisleistung und die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit hat. Professor Müller erhält für ihren Teil des Projekts 30.000 € von der AFI, der französische Part wird mit 50.000 € von LECMA, der französischen Schwesterorganisation der AFI, finanziert.

## 2. Nervenzellen durch Aktivierung vor schädlicher Erregung schützen

**Spezielle Kaliumkanäle schützen im gesunden Gehirn die Nervenzellen vor übermäßiger und schädigender Erregung. Professor Carsten Culmsee möchte untersuchen, ob eine gezielte Aktivierung dieser Kaliumkanäle nervenzell-schädigende Prozesse im Gehirn aufhalten kann.**

Spezielle Kaliumkanäle, so genannte Calcium-aktivierte KCa2-Kaliumkanäle, schützen im gesunden Gehirn die Nervenzellen vor schädigender Erregung. Dieser Schutz geht im Gehirn von Alzheimer-Patienten möglicherweise verloren. Prof. Dr. Carsten Culmsee am Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmazie der Philipps-Universität Marburg forscht unter dem Titel „KCa2 Kanäle als neue therapeutische Zielstrukturen in der

Alzheimer-Therapie“. Die Forschergruppe wird im Rahmen des Projekts untersuchen, ob die gezielte Aktivierung dieser Kalium-Ionenkanäle schädliche Prozesse im Gehirn aufhalten kann. Im ersten Teil des Projekts wird die Regulation der Kaliumkanäle untersucht. Der zweite Projektteil untersucht mit Hilfe von pharmakologischen und molekularbiologischen Methoden die nervenzell-schützende Funktion der KCa2-Ionenkanäle.



Prof. Dr. Carsten Culmsee, Marburg

Im Projekt soll sich zeigen, ob der neue therapeutische Ansatz der Aktivierung der KCa2-Ionenkanäle funktioniert und ob durch nervenzell-schützende und entzündungshemmende Effekte das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit aufgehalten werden kann. Dieses Vorhaben wird von der AFI bis Herbst 2013 mit insgesamt 70.000 € gefördert.

## Neuer Schutzfaktor soll schädliches Eiweiß im Zaum halten

**Plaques bestehen aus Beta-Amyloid. Die Produktion von Beta-Amyloid wird durch ein Protein namens SORLA reguliert, SORLA wiederum von einem Schutzfaktor namens BDNF. Die Entschlüsselung des genauen Mechanismus dieses Prozesses ist Thema des Forschungsprojekts von Professor Thomas Willnow.**

Das Protein SORLA blockiert die Produktion von Beta-Amyloid, welches die für die Alzheimer-Krankheit charakteristischen Ablagerungen im Gehirn bildet. Hohe SORLA Spiegel im Gehirn gelten

als schützend, geringe Spiegel dagegen erhöhen das Risiko einer Alzheimer-Erkrankung. Wodurch die Menge an SORLA im Gehirn kontrolliert wird, war bisher unklar.

Die Arbeitsgruppe um Professor Dr. Thomas Willnow am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin, konnte einen Schutzfaktor namens BDNF identifizieren, der die Menge an SORLA im Gehirn reguliert. Die Menge an BDNF ist im Gehirn von Alzheimer-Patienten reduziert. Der zu Grunde liegende Mechanismus ist jedoch noch weitgehend unverstanden. Jedoch scheint BDNF über die Regulierung von SORLA die Produktion von Beta-Amyloid zu steuern. Geringe Mengen an BDNF führen zu reduzierten Mengen an SORLA, wodurch wiederum vermehrt schädliches



Prof. Dr. Thomas E. Willnow, Berlin

Beta-Amyloid im Gehirn freigesetzt wird. Die Menge an SORLA durch geeignete Medikamente gezielt zu erhöhen, könnte ein vielversprechendes Konzept für die Therapie sein. Dafür ist es notwendig, zuerst den komplizierten Mechanismus auf molekularer Ebene zu verstehen. Das ist das Ziel dieses Forschungsprojekts mit dem Titel „SORLA-abhängige TrkB Funktion bei der Alzheimer-Krankheit“. Die AFI fördert das Vorhaben über zwei Jahre mit insgesamt 70.000 €.



Dr. Andreas Kern, Mainz

**Dr. Andreas Kern möchte Gene identifizieren und analysieren, die sich auf den Stoffwechsel und die Stabilität von toxischen Beta-Amyloid Anhäufungen auswirken.**

## 4. Forschungsansatz: Oligomere unter Kontrolle bringen

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass nicht nur Plaques aus Beta-Amyloid toxisch für die Neuronen sind, sondern vor allem deren kleinere Vorstufen, sogenannte Beta-Amyloid Oligomere. Der Forschungsansatz der

Forschergruppe um Dr. Andreas Kern am Institut für Pathobiochemie der Universitätsmedizin Mainz beruht darauf, die Lebensdauer der Beta-Amyloid-Oligomere zu kontrollieren. Dadurch soll deren Niveau in der Zelle möglichst gering

gehalten und der Funktionsverlust und das Absterben von Neuronen verhindert werden.

Im Rahmen des Vorhabens „Einfluss neuer Gene auf Amyloid-Beta-Metabolismus und -Stabilität“, das von der AFI für zwei Jahre mit 40.000 € gefördert wird, möchten die Forscher zunächst im

Fadenwurm *C. elegans* nahezu sämtliche Gene einzeln ausschalten. Auf diesem Weg sollen die Gene identifiziert werden, deren Produkte sich auf die Stabilität von Proteinen auswirken. Danach soll der Einfluss dieser Gene auf die Menge und die Lebensdauer von Beta-Amyloid-Oligomeren, das Auftreten von Beta-Amyloid-

Aggregaten und auf einfache Verhaltensweisen des Wurms analysiert werden. Anschließend sollen die wichtigsten Gene auf ihren Einfluss auf den Prozess der Eiweiß-Verklumpungen geprüft werden. Langfristig möchte die Gruppe um Dr. Kern mit diesem Ansatz neue therapeutische Optionen aufzeigen.

## 5.



PD Dr. Anja Schneider, Göttingen

**Die Gruppe um Dr. Anja Schneider erforscht in Zusammenarbeit mit Dr. Yvonne Eisele und Prof. Dr. Mathias Jucker die Übertragung der Alzheimer-Krankheit. Insbesondere möchte sie einen bisher unbekanntem Faktor identifizieren, der bei diesem Prozess eine maßgebliche Rolle spielt.**

## Übertragung der Alzheimer-Krankheit: Fehlender Faktor im Fokus

Vor einiger Zeit wurde die Alzheimer-Krankheit erstmals von Tier zu Tier übertragen. Angenommen wird, dass die mit Hirngewebe übertragenen Beta-Amyloid Aggregate eine Ablagerung der bis dahin löslichen und unschädlichen Beta-Amyloid Eiweiße ausgelöst und beschleunigt haben. Der Prozess der schnellen Verklumpung von Beta-Amyloid Eiweißen konnte jedoch nicht hervorgerufen werden, wenn synthetisch im Reagenzglas hergestellte Aggregate injiziert wurden. Diese Ergebnisse deuten auf einen weiteren Faktor hin, der notwendig ist, um den Krankheitsprozess auszulösen. Dieser zusätzliche Faktor konnte bislang nicht identifiziert werden.

Die Arbeitsgruppe um Dr. Anja Schneider von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen möchte zusammen mit Dr. Yvonne Eisele und Prof. Mathias Jucker vom Hertie Institut für Hirnforschung, Tübingen, den fehlenden Kofaktor und den Prozess der Übertragung der Alzheimer-Krankheit weiter erforschen. Die Forscher konzentrieren sich auf so genannte Gangliosid/Cholesterol-reiche Lipid-Membranen, um den Prozess der Übertragung zu entschlüsseln. Dieses Forschungsprojekt wird für zwei Jahre mit 70.000 € gefördert.



## Ein ehrliches Modell für die familiäre Form der Alzheimer-Krankheit

Die seltene familiäre Form von Alzheimer tritt oft vor dem 65. Lebensjahr auf und ist erblich bedingt. Die überwiegende Mehrheit der Fälle von familiärer Alzheimer-Krankheit wird durch Mutationen in einem Gen namens Presenilin-1 (PSEN1) verursacht. Die Mutationen stören den Amyloid-Stoffwechsel im Gehirn und bewirken eine verstärkte Bildung von schädlichen Beta-Amyloid Peptiden. Darüber hinaus wurde auch gezeigt, dass andere Funktionen des Presenilin-1 Proteins durch die Mutationen gestört werden und dies ebenfalls zur Entstehung der Krankheit beitragen könnte. Frühere Untersuchungen bezüglich der

beschriebenen Presenilin Mutationen wurden oft an Zellkultur- und tierexperimentellen Modellen durchgeführt, die der Situation bei der familiären Alzheimer-Krankheit nicht entsprechen. Die Forschergruppe um Prof. Dr. Sascha Weggen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf möchte daher ein neues Zellkulturmodell entwickeln, das den speziellen genetischen Hintergrund von Patienten mit familiärer Alzheimer-Krankheit berücksichtigt. Anhand dieses Modells sollen Krankheitsmechanismen und neue Substanzen erprobt werden. Dieses Vorhaben wird von der AFI für ein Jahr mit 40.000 € gefördert.

## 6.

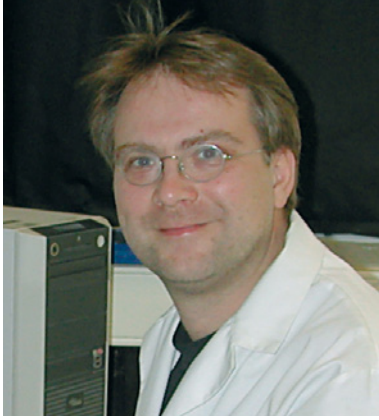


Prof. Dr. Sascha Weggen, Düsseldorf

**„Frühere Untersuchungen bezüglich dieser Mutationen wurden oft an Zellkultur- und tierexperimentellen Modellen durchgeführt, die der Situation bei der familiären Alzheimer-Krankheit nicht entsprechen“**

Prof. Dr. Sascha Weggen





Dr. Markus Morawski, Leipzig

## 7. Ummantelung von Nervenzellen bietet Schutz vor Alzheimer

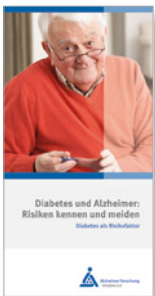
**Nervenzellen, die eine schützende, extrazelluläre Ummantelung besitzen, sind vor dem Zelltod bei der Alzheimer-Krankheit geschützt. Die Forschergruppe um Dr. Markus Morawski möchte die Mechanismen dieses Schutzes erforschen.**

Aggrecan findet sich hauptsächlich im Bindegewebe. Das Protein aus über 2000 Aminosäuren wurde kürzlich als Hauptkomponente der spezialisierten extrazellulären Matrix (ECM) im Gehirn identifiziert und bildet zusammen mit drei weiteren Elementen eine Ummantelung um bestimmte Nervenzellen, die als aggrecan-basierte perineuronale Netze (PNs) bezeichnet werden. Neuronen mit PNs werden von der Alzheimer-typischen Bildung der Tau-Fibrillen, Ablagerungen von Beta-Amyloid und Neurodegeneration praktisch verschont.

Dr. Markus Morawski vom Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung Leipzig konnte zeigen, dass der Schutz selbst in stark betroffenen Hirngebieten gilt. Überraschend war die Erkenntnis, dass beim Fehlen der Ummantelung gleiche Nervenzelltypen absterben – und zwar in unmittelbarer Nähe geschützter Neuronen. Unter dem Titel „Neuroprotektion bei der Alzheimer-Krankheit durch perineuronale Netze“ sollen Mechanismen, die der geringen Anfälligkeit der Neuronen zugrunde liegen, aufgeklärt werden. Die AFI fördert das Projekt mit 40.000 €.

### Diabetes als Risikofaktor

## Neue Broschüre „Diabetes und Alzheimer: Risiken kennen und meiden“



Mit dem Anstieg der Lebenserwartung steigt auch die Anzahl von Diabetes-Patienten mit der Alzheimer-Krankheit. Diabetiker haben ein erhöhtes Risiko, an Alzheimer zu erkranken. Bei Diabetes führt eine

mangelhafte Insulinausschüttung oder Insulinaktivität zu einem dauerhaft erhöhten Blutzuckerspiegel. Es mehren sich die Hinweise, dass ein gestörter Zuckerstoffwechsel im Gehirn einer der Gründe

für die kognitiven Defizite bei der Alzheimer-Krankheit ist. Die Broschüre „Diabetes und Alzheimer: Risiken kennen und meiden“ thematisiert den Zusammenhang beider Krankheiten nach dem aktuellen Stand der Forschung. Anschaulich wird aufgezeigt, wie Diabetes sich nachteilig auf die geistige Leistungsfähigkeit auswirken kann. Vor diesem Hintergrund wird erläutert, welche Verhaltensmaßnahmen Diabetiker ergreifen können, um ihr Alzheimer-Risiko zu minimieren. Die neue Broschüre kann ab sofort kostenlos bei der AFI angefordert werden.

### Neuaufgabe des Ratgebers

## „Die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzen“

„Auch wenn sie erst seit 30 Jahren wieder im Mittelpunkt größerer Aufmerksamkeit steht, gibt es die Demenz schon seit der Mensch denken kann“, sagt der Münchner Alzheimer-Forscher Prof. Dr. Hans Förstl. Heute kennt die neurologische Forschung über 50 Formen von Demenz. Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Form. Der neu aufgelegte Ratgeber „Die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzen“ bespricht die wichtigsten Demenzfor-

men. Thematisiert werden neben Alzheimer auch die Vaskuläre Demenz oder die Frontotemporale Demenz sowie Diagnose- und Behandlungsoptionen. Zusätzliche Informationen über die Funktionen des Gehirns und den Umgang mit Patienten geben Antworten auf Fragen, die Betroffene und Interessierte bewegen.



### Wussten Sie schon ...

Die AFI investiert in die Zukunft. Öffentliche Aufklärung und die Förderung qualifizierter Projekte in der Alzheimer-Grundlagenforschung bieten langfristige Perspektiven für eine Zukunft ohne Alzheimer. Langfristige Ziele erfordern vorausschauendes Handeln. Darum gründete die AFI vor zwei Jahren eine Stiftung. Die Stiftung Alzheimer Initiative bietet die Möglichkeit mittel- und langfristiger Kapitalanlage, beispielsweise in Form eines Stifterdarlehens. Die Ausschüttung der Zinserträge kommt der Forschungsförderung der AFI zugute. Informationen zu allen Möglichkeiten finden Sie auf [www.stiftung-alzheimer-initiative.de](http://www.stiftung-alzheimer-initiative.de).

## Impressum

### Redaktion:

Dr. Ellen Wiese, Christine Kerzel, AFI

**Fotos:** AFI, Shutterstock

### Gestaltung:

Liebchen+Liebchen GmbH  
Frankfurt am Main

### Herausgeber:

Alzheimer Forschung Initiative e. V.  
Kreuzstraße 34, 40210 Düsseldorf  
Tel.: 0800-200 4001 (gebührenfrei)