
Demenzforschung: Die Biologie der Alzheimer-Krankheit

Norbert Arnold

Herausforderungen

Das Schicksal der Patientin Auguste D., deren Krankheitsbild der deutsche Neurologe Alois Alzheimer (1864–1915) im Jahr 1906 beschrieb, schien damals eine seltene Ausnahme zu sein. Dies hat sich in den vergangenen 100 Jahren radikal gewandelt: Rund eine Million Menschen leiden heute in Deutschland an der gleichen Krankheit wie Auguste D. – an „Alzheimer“. Jedes Jahr kommen 120.000 neue Fälle hinzu. Die Rate der Neuerkrankungen steigt jährlich um ca. 20.000. Für das Jahr 2050 wird mit zweieinhalb bis drei Millionen Alzheimer-Patienten gerechnet.¹ Auguste D. hat mittlerweile viele Leidensgenossen. Der Morbus Alzheimer ist die häufigste Demenz.

Hinter dem Begriff „Demenz“ stehen mehr als 50 verschiedene Erkrankungen. Allen gemeinsam ist das Nachlassen höherer Geistesfunktionen, wie Denkvermögen, Urteilsfähigkeit, Gedächtnis, Sprache, Wahrnehmung und Orientierung. Die Alzheimer-Krankheit macht 50 bis 60 Prozent aller Demenzen aus. Sie gehört zur Gruppe der so genannten „neurodegenerativen Demenzen“, genauso wie die selteneren Frontotemporale Demenz (FTD, Morbus Pick) und die Lewy-Körperchen-Demenz (LBD, Lewy Bodies Demenz). Diese Formen der Demenz entstehen durch Defekte in Nervenzellen und damit einhergehend durch Gewebeschädigungen des Gehirns. Die so genannten „vas-

kuläre Demenzen“ (VAD) entstehen dagegen durch Gefäßschäden, durch die die Durchblutung von Gehirnarealen – und dadurch die Leistungsfähigkeit der betroffenen Bereiche – vermindert wird. Eine dritte Gruppe von Demenzen entsteht als Folge anderer Erkrankungen, wie Infektionen oder Vergiftungen.

Im Gegensatz zu vaskulären Demenzen, die in vielen Fällen erfolgreich therapiert werden können, steht für die Alzheimer-Demenz keine sichere Therapie zur Verfügung. Bisher gelingt es nur, durch verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieformen den Krankheitsverlauf um etwa ein Jahr zu verlangsamen. Eine Heilung ist nicht möglich. Im Hinblick auf die wachsende Zahl Erkrankter und die geringen Therapiemöglichkeiten der Medizin muss die Demenzforschung mit Nachdruck vorangetrieben werden.²

Altern und Demenz

Von Demenzen betroffen sind fast ausschließlich Ältere. Während die Neuerkrankungsrate von unter 55-Jährigen bei nur 0,01 Prozent liegt, steigt sie bei älteren Menschen rapide und kontinuierlich an und liegt bei über 90-Jährigen bei über zehn Prozent. Der Anteil von Alzheimer-Patienten in den Altersgruppen von über 65-Jährigen verdoppelt sich jeweils im Abstand von fünf Lebensjahren. Insgesamt nimmt die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken, mit steigendem Lebensalter exponentiell zu. Wahrscheinlich erkrankt jeder Mensch an einer Demenz – unter der Voraussetzung, dass er lange genug lebt.

Alzheimer-Demenz hat für die Betroffenen tief greifende Veränderungen zur Folge. Sie führt zum Verlust kognitiver Fähigkeiten bis hin zur vollständigen Auslöschung persönlichen Wissens. Sie ist mit körperlichen Gebrechen verbun-

den, insbesondere mit abnehmender Mobilität und Wahrnehmungsfähigkeit. Außerdem ändert sich das soziale Verhalten dementer Menschen, ihre Emotionen und ihr „Wesen“ insgesamt, so dass sie sich selbst nahe stehenden Personen oftmals entfremden. Mit fortschreitender Alzheimer-Demenz geht ein Verlust an Autonomie einher. Ein selbstbestimmtes Leben wird zunehmend nicht mehr möglich.³ Im Verlaufe der Erkrankung – die durchschnittliche Krankheitsdauer liegt bei sechs bis zehn Jahren – verschlechtert sich der Zustand und führt schließlich zum Tod.

Demente Menschen benötigen eine intensive Betreuung und Pflege. Sie wird größtenteils von Familienangehörigen übernommen, nur 40 Prozent der Menschen mit mittelschweren und schweren Demenzen sind in Langzeitpflegeheimen untergebracht. Auch für die Angehörigen, die diese Aufgabe übernehmen, ist Demenz eine schwere Belastung. „Hilfe zur Hilfe“, etwa in Form von ambulanten Pflegediensten oder Tageskliniken, kann eine wirksame Entlastung bieten. In späten Stadien der Demenz ist eine Pflege zu Hause oft nicht mehr möglich, so dass eine Einweisung in ein Pflegeheim unumgänglich wird. In Deutschland gibt es rund 8.500 Altenheime mit 717.000 Bewohnern. 50 bis 60 Prozent der Heimbewohner leiden unter einer Demenzerkrankung. Rund 75 Prozent sind schwerpflegebedürftig.

Alzheimer ist eine teure Krankheit. Pro Patient und Jahr fallen durchschnittlich Kosten in Höhe von ca. 44.000 Euro an.

Das Leid der Patienten, für die keine wirkliche Heilung möglich ist, die Belastung für das soziale Umfeld des Kranken und auch die hohen Kosten sind wichtige Gründe, die Erforschung des Morbus Alzheimer voranzutreiben. Auch wenn bisher entscheidende Durchbrüche in der Forschung noch nicht zu verzeichnen sind, gibt es Fortschritte, die Anlass für Optimismus geben. Seit Alois Alzheimer gibt

es eine kontinuierliche Weiterentwicklung der Alzheimer-Forschung und einen steten Zuwachs an Erkenntnissen.

Neurodegenerative Prozesse und ihre molekular-biologischen Grundlagen

Zwischen dem normalen Nachlassen der Leistungsfähigkeit des Gehirns im Alter und einer Demenz mit Krankheitswert gibt es fließende Übergänge. Die Diagnose ist schwierig und oft nicht eindeutig. Erst postmortal lässt sich eine Alzheimer-Demenz anhand der morphologischen Veränderungen im Gehirn eindeutig diagnostizieren. Eine frühzeitige und eindeutige Diagnose ist jedoch eine wichtige Vorbedingung für eine wirksame Behandlung. Die Diagnosemöglichkeiten für Alzheimer und andere Demenzen zu verbessern, stellt daher ein wichtiges Forschungsziel dar. Neben psychologischen Tests wird mit Nachdruck versucht, Laborverfahren zu entwickeln, mit denen – durch den Nachweis von Marker-Proteinen im Blut oder Liquor – eine Alzheimer-Demenz schnell und eindeutig nachgewiesen werden kann.

Die Gehirne von Alzheimer-Patienten weisen typische Veränderungen auf. Besonders im parietalen, temporalen und entorhinalen Kortex und im Hippokampus treten Atrophien und Neuronenverluste auf, die letztlich zu den Alzheimer-typischen Symptomen führen. Jährlich verlieren die Patienten fünf Prozent ihrer gesamten Gehirnmasse; im Hippocampus gehen sogar rund 10 Prozent verloren.⁴ Postmortal durch Gewebeschnitte und zunehmend auch beim lebenden Patienten durch moderne bildgebende Verfahren wie SPECT (single photon emission computertomographie), PET (Positronenemissionscomputertomographie) und MRT (Magnetresonanztomographie) lassen sich immer besser diese neurodegenerative Veränderungen erkennen.

Auf zellulärer Ebene lassen sich im Gehirn von Alzheimer-Patienten charakteristische – extra- und intrazelluläre – Ablagerungen nachweisen. Besonders auffällig sind die amyloide Plaques, die aus Proteinfragmenten „A β “ (amyloid beta protein) bestehen, einem Abbauprodukt eines größeren Vorläuferproteins „APP“ (beta-amyloid peptid precursor protein), das als Membranprotein in Nervenzellen zu finden ist. Die Plaques wirken auf Neuronen toxisch und führen zu deren Absterben.

Auch innerhalb der Neurone lassen sich bei Alzheimer-Patienten Proteinablagerungen nachweisen, nämlich charakteristische fibrilläre Strukturen in den Axonen der Nervenzellen, die aus dem Protein „Tau“ gebildet werden. Tau ist unter normalen Bedingungen ein Mikrotubuli-assoziiertes Protein, das in den Axonen am Stofftransport beteiligt ist.⁵ Die normale Form des Tau unterscheidet sich von der pathogenen Form durch eine stärkere Phosphorylierung. Insbesondere das „Pospho-Tau-199“ (mit einer Phosphorylierung an der Aminosäure 199) scheint für Alzheimer spezifisch zu sein und scheint sich auch als Indikator für die Alzheimer-Diagnostik zu bewähren.

Sowohl die amyloiden Plaques aus A β als auch die fibrillären Tau-Ablagerungen behindern vermutlich die normalen interzellulären Kommunikationsprozesse, den Stoffwechsel sowie Reparaturmechanismen.

A β wird als Hauptursache für das Krankheitsbild der Alzheimer-Demenz diskutiert.⁶ Mitte der 1980er Jahre wurde die Aminosäure-Sequenz des 4 KD großen A β , das als Hauptbestandteil der amyloiden Plaques indentifiziert wurde, veröffentlicht.⁷ Das Gen für das Vorläuferprotein APP konnte auf Chromosom 21 identifiziert und charakterisiert werden.⁸ Im APP-Gen wurden Mutationen identifiziert, die offensichtlich für den Ausbruch der Alzheimer-Krankheit verantwortlich sein können. Bei 5 Prozent der Alzheimer-Erkrankungen sind sie die Krankheitsursache.

Sind diese Mutationen im APP-Gen vorhanden, dann kann mit Sicherheit von einer Manifestation der Erkrankung ausgegangen werden. Durch genetische Analysen wurden weitere Gene identifiziert, die zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko beitragen können.

Mittlerweile sind mehr als 16 Mutationen im APP-Gen, 140 Mutationen im Gen für Presenilin 1 (Chromosom 14) und 10 Mutationen im Gen für Presenilin 2 (Chromosom 1) identifiziert worden, die mit Alzheimer-Demenz in einem ursächlichen Zusammenhang stehen.⁹ Auch in weiteren Genen, u. a. im Gen für APO E auf Chromosom 19, konnten Mutationen identifiziert werden, durch die das Erkrankungsrisiko erhöht wird.¹⁰

Die zentrale Rolle der amyloiden Plaques für den Ausbruch der Alzheimer-Krankheit konnte sowohl im Tiermodell als auch in Zellkultur-Experimenten erhärtet werden. Offensichtlich entsteht ein Ungleichgewicht zwischen der Bildung und dem Abbau des A β , so dass es zur Plaque-Bildung kommt und gleichzeitig auf molekularer und zellulärer Ebene ein Prozess angestoßen wird, der zu allen übrigen Symptomen der Alzheimer-Krankheit führt. Genetische, molekularbiologische, biochemische und neuropathologische Befunden untermauern diese Annahme.¹¹

Zur verstärkten Bildung von amyloiden Plaques kommt es offensichtlich durch eine fehlerhaftes „Processing“ des APP, aus dem nicht normale A β -Proteinfragmente („A β 40“) hervorgehen, sondern eine besondere Form („A β 42“). Das fehlerhafte enzymatische Schneiden des APP wird durch so genannte Sekretasen verursacht. Der größte Teil des APP wird normalerweise in einem ersten Schritt durch eine alpha-Sekretase und eines der entstehenden Bruchstücke in einem zweiten Schritt durch die gamma-Sekretase gespalten. Alternativ kann APP aber auch zunächst durch eine beta-Sekretase und dann durch die gamma-Sekretase gespalten werden; A β ist das Produkt dieses alternativen Weges.

Ist das A β -Peptid entstanden, wird es für den Transport an ein Rezeptor-Protein „LRP“ (lipoprotein receptor-related protein) gebunden. Für den A β -Transport in Lysosomen, speziellen Zellorganellen, in denen A β normalerweise abgebaut wird, oder durch die Blut-Hirn-Schranke, in dessen späterem Verlauf dann ebenfalls ein Abbau von A β erfolgt, übernimmt LRP eine Schlüsselrolle. Defekte im LRP-Gen können daher ebenfalls das Risiko erhöhen, an Alzheimer zu erkranken.

Am Abbau von A β sind verschiedene Proteasen beteiligt, unter anderem Neprilysin, Plasminogen und das IDE (insulin-degrading enzym). Insbesondere für das IDE konnte man nachweisen, dass es auf die A β -Konzentration im Gehirn einen großen Einfluss hat.

Die Wirkung der A β -Plaques auf die Neuronen, ihre Toxizität, ist bisher nicht in allen Einzelheiten verstanden. Wie aus Tierversuchen und aus Experimenten mit Zellkulturen deutlich wird, entfaltet A β nur in einer oligomerisierten Form, aber nicht als Monomer eine zellschädigende Wirkung. Der genaue Mechanismus, wie A β zur Apoptose von Neuronen führt, ist nicht bekannt, es gibt jedoch Hinweise, dass das oligomerisierte A β wie ein Ionenkanal in den Zellmembranen der Neuronen wirkt und dadurch den programmierten Zelltod einleitet. Hinweise auf Wechselwirkungen mit Mitochondrien-Proteinen und mit Metall-Ionen deuten daraufhin, dass die Induktion der Apoptose durch A β jedoch sehr viel komplizierter sein könnte und Prozesse umfasst, die bisher noch unverstanden sind.

Amyloide Plaques aktivieren auch Mikroglia-Zellen, Immunabwehrzellen des Gehirns, und setzen daher Immunreaktionen und entzündliche Prozesse in Gang. Die Rolle der Cytokine und ihre Bedeutung für die Krankheitsentstehung im Kontext der übrigen molekularen und zellulären Prozesse ist noch nicht geklärt.

Amyloide Plaques aus A β finden sich nicht nur im Gehirn von Alzheimer-Patienten, sondern auch bei Patienten

mit Down Syndrom (Trisomie 21). Nachdem das APP-Gen auf Chromosom 21 lokalisiert werden konnte, erhöhte sich der Verdacht, dass Alzheimer und Down Syndrom eventuell auf die gleichen Gen-Produkte zurückzuführen sind.

Proteinablagerungen scheinen über die Alzheimer-Demenz hinaus ein zentrales Merkmal auch für viele andere neurodegenerative Erkrankungen zu sein. Bei Morbus Parkinson und der Lewy-Körperchen-Demenz findet man Ablagerungen aus Alpha-Synuklein, bei der Frontotemporalen Demenz Ablagerungen aus dem Tau-Protein und Ubiquitin; auch bei der Chorea Huntington und bei der Creutzfeld-Jacob-Krankheit spielen Proteinablagerungen eine zentrale Rolle bei der Krankheitsentstehung.

Neuronale Entwicklung – Neurodegeneration

Viele der Proteine, die bei der Entstehung von Alzheimer beteiligt sind, haben eine zentrale Funktion für die neuronale Entwicklung.¹²

Bei der neuronalen Entwicklung bilden sich corticale Neurone im Inneren des Gehirns und wandern dann auf festgelegten Bahnen entlang von Glia-Zellen nach außen. Als Signalmolekül, das die Wanderung steuert, dient ein Protein mit der Bezeichnung „Reelin“. Dabei bindet Reelin an Rezeptorprotein-Komplexe der wandernden Neurone, Cadherine (CNR), ApoE-Rezeptor 2 (ApoER2) und VLDL-Rezeptor (VLDLR). Durch diese Bindung wird ein intrazelluläres Protein „Dab“ durch die Tyrosin-Kinase CDK5 phosphoryliert. Diese Phosphorylierung bewirkt, dass das Neuron am Zielort im Gehirn die Wanderung einstellt und sich ausdifferenziert.

Die Tyrosin-Kinase CDK5, die bei diesem Vorgang eine zentrale Rolle spielt, scheint durch eine fehlerhafte Akti-

vierung mitverantwortlich für die Entstehung von Alzheimer zu sein. In betroffenen Gehirnen ist nämlich eine Untereinheit p35/p25 nachweisbar, die durch eine Überaktivierung der Kinase-Aktivität zur Phosphorylierung des Tau-Proteins führen könnte, das sich dann in dieser Form zu den für die Alzheimer-Krankheit typischen intrazellulären fibrillären Strukturen ablagert.

Auch das APP, aus dem bei Alzheimer die plaquebildenden Peptide entstehen, ist ein Membranprotein in Nervenzellen mit Rezeptorfunktion, das auch mit den Dab-Proteinen interagieren kann. Von anderen Membranproteinen, wie z. B. den so genannten Notch-Proteinen, weiß man, dass sie ähnlich wie APP durch Sekretasen prozessiert werden und dass die intrazellulär entstehenden Peptide wichtige Signalfunktionen übernehmen, nämlich indem sie sich mit einem bestimmten DNA-bindenden Protein verbinden und dann in den Zellkern wandern, wo sie als Transkriptionsfaktor an der Genregulierung mitwirken. Es gibt Hinweise, dass ähnlich wie das Notch-Protein auch das APP ein wichtiger Bestandteil intrazellulärer Regulationsmechanismen ist. Es wird vermutet, dass durch eine fehlerhafte Sekretase nicht nur extrazellulär Peptide entstehen, die die für Alzheimer typischen Plaques bilden, sondern dass außerdem, vielleicht sogar als der wichtigere krankheitsauslösende Mechanismus, intrazellulär eine fehlerhafte Singalübermittlung stattfindet. Unter anderem könnte die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins und in der Folge die interzellulären fibrillären Ablagerungen dadurch verursacht werden.

Durch diese komplizierten molekularen Mechanismen, die zunehmend identifiziert werden, beginnt man die Zusammenhänge zwischen den beiden für Alzheimer typischen Kennzeichen, nämlich der amyloiden Plaques aus A β -Proteinfragmenten außerhalb der Neuronen und der Bildung der fibrillären Tau-Ablagerungen innerhalb der

Neuronen zu verstehen. Beide Phänomene sind trotz ihrer „makroskopischen“ Verschiedenheit offensichtlich auf molekularer Ebene eng miteinander verknüpft.

Die Analyse dieser komplexen Zusammenhänge auf zellulärer und molekularer Ebene führt zu einem neuen Verständnis der Erkrankung und langfristig hoffentlich auch zu neuen Ansatzpunkten für therapeutische Maßnahmen.

Therapieorientierte Forschung

Obwohl die Krankheitsursachen der Alzheimer-Demenz noch lange nicht in ihren Zusammenhängen vollständig verstanden sind, wird aufgrund der vorhandenen Kenntnisse schon jetzt nach Möglichkeiten gesucht, für die Alzheimer-Krankheit neue Therapieformen zu entwickeln. Folgende wichtige Ansätze einer therapieorientierten Forschung werden verfolgt:¹³

- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), wie Acetylsalicylsäure und Ibuprofen, können nach einigen Studien zu urteilen, das Demenzrisiko vermindern, indem sie die Bildung der amyloiden Plaques verhindern. Der Wirkmechanismus ist bisher unbekannt, die entzündungshemmende Wirkung der NSAR spielt dabei offensichtlich keine Rolle.
- Ein viel versprechender Ansatz versucht mit Antikörpern die Proteinablagerung im Gehirn von Alzheimer-Patienten abzubauen. Mit einer solchen „Impfung gegen Alzheimer“ mit Plaque-Proteinen konnte erfolgreich die Antikörperbildung gegen die amyloiden Plaques induziert und dadurch der Krankheitsverlauf gemildert werden. Bei ersten klinischen Tests wurden jedoch bei manchen Probanden schwerwiegende Nebenwirkungen festgestellt. Deshalb wird jetzt anstelle einer aktiven auch eine passive Immunisierung getestet.

- In einem weiteren Ansatz wird die Möglichkeit verfolgt, die gamma-Sekretase, die bei der Bildung des A β aus dem APP-Vorläuferprotein eine entscheidende Rolle spielt, gezielt zu hemmen. Allerdings haben Sekretasen andere wichtige zelluläre Funktionen. Sekretase-Inhibitoren führen daher zu erheblichen Nebenwirkungen. Ziel der Forschung muss eine APP-Selektivität sein.
- Für eine Reduktion des A β -Levels im Gehirn könnten eventuell auch Proteasen wie IDE, Nephilysin und Plasmin eingesetzt werden.
- Für die Bildung der amyloiden Plaques ist Zink und Kupfer notwendig. Mit dem Einsatz von Chelatoren, die diese Metalle binden, soll versucht werden, die Bildung unlöslicher Plaques zu reduzieren. Als ein Kandidat für einen geeigneten Chelator wird das Antibiotikum Clioquinol getestet.
- Bei Alzheimer-Demenz wird – zumindest in der Anfangsphase – das so genannte cholinerge System besonders stark in Mitleidenschaft gezogen, so dass es offensichtlich zu einem Mangel an Acetylcholin, einem wichtigen Neurotransmitter, im Gehirn von Alzheimer-Patienten kommt. Eine gezielte Hemmung der Acetylcholinesterase, einem Enzym, das den Neurotransmitter abbaut, soll die Verfügbarkeit von Acetylcholin erhöhen und damit die Symptome der Alzheimer-Demenz lindern. Als Wirkstoffe stehen Donepezil, Rivastigmin und Galantamin zur Verfügung. In ersten Studien deuten sich eine Verlangsamung der Krankheit und damit ein „Zeitgewinn“ für die Patienten zwischen sechs Monaten und bis zu zwei Jahren an.
- Eine ähnliche Strategie wird mit dem NMDA-Rezeptor-antagonist Memantin verfolgt: L-Glutamat ist neben Acetylcholin ein weiterer wichtiger Neurotransmitter. Im Falle einer Alzheimer-Erkrankung kommt es zu einer Überaktivierung des Glutamat-Systems und da-

- durch zu Zellschädigungen. Mit Memantin wird versucht, eine solche Überaktivierung zu verhindern.
- Schließlich gibt es bereits heute Versuchsansätze, die eine Regeneration der geschädigten Hirnareale zum Ziel haben. Dazu setzt man den Wachstumsfaktor NGF (Nerve Growth Factor) ein, um die Regeneration von Neuronen zu stimulieren.

Alternde Gesellschaft und Demenzforschung

Demenzen sind keine neuartigen Erkrankungen unserer Zeit. In Einzelfällen wurden sie bereits seit dem Altertum beschrieben. Mit deutlich zunehmender Lebenserwartung der Menschen ab der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts werden sie jedoch zu einer Krankheit, von der sehr viele Menschen betroffen werden. In der heutigen modernen Gesellschaft, die im Hinblick auf den demographischen Wandel als „alternde Gesellschaft“ bezeichnet werden kann, werden Demenzen zur Volkskrankheit.

Die zunehmende Lebenserwartung kann als ein Erfolg des medizinischen Fortschritts gewertet werden. Die mit der längeren Lebensspanne verbundenen gesundheitlichen Probleme werden jedoch eine andauernde Herausforderung für den medizinischen Fortschritt bleiben.

Alt werden wollen alle, alt sein dagegen niemand. Besonders jene Erkrankungen, die mit dem Altern verbunden sind und die ein selbstbestimmtes Leben in dramatischer Weise einschränken und schließlich unmöglich machen, wie es bei der Alzheimer-Krankheit der Fall ist, lassen vielen das Alt-Sein als unerträgliche Last erscheinen. Hier hat die Medizin eine wichtige Aufgabe, den Menschen zu helfen. Jeder, der aus eigener Anschauung das Leid alter dementer Patienten kennt, wird dies bestätigen.

Damit Medizin ihren Auftrag erfüllen kann, muss biolo-

gisch-medizinische Forschung – als wichtigste Quelle neuer Optionen für Diagnostik und Therapie – gestärkt werden. Dies gilt besonders in einer „alternden Gesellschaft“, in der sich die „Grenzen der Gesundheit“ verschieben: Viele ältere Menschen leben mit gesundheitlichen Beschwerden, die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit lässt nach und chronische Erkrankungen werden fast zum Normalfall. Vor diesem Hintergrund muss der Gesundheitsforschung – und insbesondere der Demenzforschung – ein hoher Stellenwert zugemessen werden.

Anmerkungen

¹ Umfassende Informationsquelle im Internet zur Alzheimer-Krankheit: www.deutsche-alzheimer.de. Ferner: www.alzheimer.de.

² Als Einführung und Überblick in die Demenzforschung vgl. *Bundesministerium für Bildung und Forschung: Der Kampf gegen das Vergessen. Demenzforschung im Fokus*. Berlin/Bonn 2004. Vgl. auch: www.kompetenznetz-demenz.de/94.html.

³ Zur zentralen Bedeutung des Gehirns für die Persönlichkeit des Menschen vgl. *Roth, Patrick: Fühlen, Denken, Handeln*. Frankfurt a. M. 2003. Zum Stand der Hirnforschung vgl. *Albright, Thomas D. / Jessel, Thomas H. / Kandel, Eric R. / Posner, Michael I.: Neural Science. A Century of Progress and the Mysteries that Remain*. In: *Cell* 100 (2002), S. 1–55.

⁴ *Thompson, P. M. / Hayashi, K. M. / de Zubizaray, G. / Janke, A. L. / Rose, S. E. / Semple, J. / Hong, M. S. / Herman, D. / Gravano, D. / Dittmer, S. / Dodrell, D. M. / Toja, A. W.: Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer's Disease*. In: *Journal of Neuroscience* 23 (2003) 3, S. 994–1005. Eindrucksvolle Darstellung des dramatischen Neuronenverlusts in: <http://www.loni.ucla.edu/~thompson/MEDIA/AD/PressRelease.html>.

⁵ *Mandelkow, E. / Mandelkow E.-M.: Kinesin motors and disease*. In: *TrendsCellBio* 12 (2002), S. 585–591.

⁶ *Tanzi, Rudolph E. / Bertram, Lars: Twenty Years of the Alzheimer's Disease Amyloid Hypothesis. A Genetic Perspective*. In: *Cell* 120 (2005), S. 545–555.

⁷ *Glennner, G. G. / Wong, C. W.: Alzheimer's disease and Down's*

syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. In: *BiochemBiophysResCommun* 122 (1984), S. 1131–1135; Masters, C. L. / Slimms, G. / Weinman, N. A. / Multhaupt, G. / McDonald, B. L. / Beyreuther, K.: Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. In: *PNAS*, 82 (1985), S. 4245–4249.

⁸ Goldgaber, D. / Lerman, M. I. / McBride, O. W. / Saffiotti, U. / Gajdusek, D. C.: Characterization and chromosomal localization of cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. In: *Science* 235 (1987), S. 877–880; Kang, J. / Lemaire, H. G. / Unterbeck, A. / Salbaum, J. M. / Masters, C. L. / Grzeschik, K. H. / Multhaupt, G. / Beyreuther, K. / Müller-Hill, B.: The precursor of Alzheimer's disease amyloid A β protein resembles a cell-surface receptor. In: *Nature* 325 (1987), S. 733–736.

⁹ www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/

¹⁰ www.alzgene.org.

¹¹ Hard, J. / Selkoe, D. J.: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road of therapeutics. In: *Science* 297 (2002), S. 353–356.

¹² Bothwell, Mark / Giniger, Edward: Alzheimer's Disease: Neurodevelopment Converges with Neurodegeneration. In: *Cell* 102 (2000), S. 271–273.

¹³ *Bundesministerium für Bildung und Forschung: Der Kampf gegen das Vergessen. Demenzforschung im Fokus. Bonn/Berlin 2004.*