

Neues aus Wissenschaft und Lehre

**Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf 2008/2009**

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2008/2009**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper**

**Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer
Titelbild: Leben auf dem Campus
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 978-3-940671-33-2

Inhalt

Vorwort des Rektors	13
Gedenken	15
Hochschulrat	17
ULRICH HADDING und ERNST THEODOR RIETSCHEL 18 Monate Hochschulrat der Heinrich-Heine-Universität: Sein Selbstverständnis bei konkreten, strategischen Entscheidungsvorgängen	19
Rektorat	25
H. MICHAEL PIPER Ein Jahr des Aufbruchs	27
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	33
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	35
JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bericht der Medizinischen Fakultät	41
MALTE KELM, MIRIAM CORTESE-KROTT, ULRIKE HENDGEN-COTTA und PATRICK HORN Stickstoffmonoxid und Nitrit als Mediatoren im kardiovaskulären System: Synthesewege, Speicherformen und Wirkmechanismen	49
JULIA SZENDRÖDI und MICHAEL RODEN Die Bedeutung der mitochondrialen Funktion für die Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes	63
BETTINA POLLOK, MARKUS BUTZ, MARTIN SÜDMEYER, LARS WOJTECKI und ALFONS SCHNITZLER Funktion und Dysfunktion motorischer Netzwerke	81
WOLFGANG JANNI, PHILIP HEPP und DIETER NIEDERACHER Der Nachweis von isolierten Tumorzellen in Knochenmark und Blut von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom – Standardisierte Methodik und klinische Relevanz	95
ROBERT RABENALT, VOLKER MÜLLER-MATTHEIS und PETER ALBERS Fortschritte in der operativen Behandlung des Prostatakarzinoms	111

MARCUS JÄGER, CHRISTOPH ZILKENS und RÜDIGER KRAUSPE Neue Materialien, neue Techniken: Hüftendoprothetik am Anfang des 21. Jahrhunderts	121
CHRISTIAN NAUJOKS, JÖRG HANDSCHEL und NORBERT KÜBLER Aktueller Stand des osteogenen Tissue-Engineerings.....	137
ULLA STUMPF und JOACHIM WINDOLF Alterstraumatologie: Herausforderung und Bestandteil der Zukunft in der Unfallchirurgie	153
ALFONS LABISCH Die säkularen Umbrüche der Lebens- und Wissenschaftswelten und die Medizin – Ärztliches Handeln im 21. Jahrhundert	161
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	175
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	177
ULRICH RÜTHER (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät im Jahr 2008/2009	181
FRITZ GRUNEWALD Primzahlen und Kryptographie	185
WILLIAM MARTIN Hydrothermalquellen und der Ursprung des Lebens	203
PETER WESTHOFF C4-Reis – Ein Turbolader für den Photosynthesemotor der Reispflanze	217
MICHAEL BOTT, STEPHANIE BRINGER-MEYER, MELANIE BROCKER, LOTHAR EGGELING, ROLAND FREUDL, JULIA FRUNZKE und TINO POLEN Systemische Mikrobiologie – Etablierung bakterieller Produktionsplattformen für die Weiße Biotechnologie	227
SUSANNE AILEEN FUNKE und DIETER WILLBOLD Frühdiagnose und Therapie der Alzheimerschen Demenz	243
ECKHARD LAMMERT Die Langerhanssche Insel und der Diabetes mellitus	251
THOMAS KLEIN Was kann man von der Fliegenborste lernen?	261
REINHARD PIETROWSKY und MELANIE SCHICHL Mittagsschlaf oder Entspannung fördern das Gedächtnis	275
PETER PROKSCH, SOFIA ORTLEPP und HORST WEBER Naturstoffe aus Schwämmen als Ideengeber für neue <i>Antifouling</i> -Wirkstoffe	281

STEPHAN RAUB, JENS ECKEL, REINHOLD EGGER und STEPHAN OLBRICH Fortschritte in der Forschung durch Hochleistungsrechnen – Kooperation von IT-Service, Informatik und Physik	291
Philosophische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	305
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	307
HANS T. SIEPE (Dekan) Die Philosophische Fakultät im Spiegel der Publikationen ihrer Mitglieder	309
BRUNO BLECKMANN Römische Politik im Ersten Punischen Krieg	315
RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG Minnesang zwischen Gesellschaftskunst und Selbstreflexion im Alter(n)sdiskurs – Walthers von der Vogelweide „Sumerlaten“-Lied	333
HENRIETTE HERWIG Altersliebe, Krankheit und Tod in Thomas Manns Novellen <i>Die Betrogene</i> und <i>Der Tod in Venedig</i>	345
ROGER LÜDEKE Die Gesellschaft der Literatur. Ästhetische Interaktion und soziale Praxis in Bram Stokers <i>Dracula</i>	361
SIMONE DIETZ Selbstdarstellungskultur in der massenmedialen Gesellschaft	383
MICHIKO MAE Integration durch „multikulturelle Koexistenz“, durch „Leitkultur“ oder durch eine „transkulturelle Partizipationsgesellschaft“?	393
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	411
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	413
GUIDO FÖRSTER (Dekan) und DIRK SCHMIDTMANN Auswirkungen des Bilanzrechtsmodernisierungsgesetzes auf die steuerliche Gewinnermittlung	415
HEINZ-DIETER SMEETS Finanzkrise – Schrecken ohne Ende?	433
PETER LORSCHIED Praxisorientierte Besonderheiten der Statistik im Düsseldorfer Bachelorstudiengang „Betriebswirtschaftslehre“	457

Juristische Fakultät

<i>Dekanat</i>	467
DIRK LOOSCHELDERS (Dekan)	
Neuregelung der Obliegenheiten des Versicherungsnehmers durch das Versicherungsvertragsgesetz 2008	469
HORST SCHLEHOFER	
Die hypothetische Einwilligung – Rechtfertigungs- oder Strafrechtsausschließungsgrund für einen ärztlichen Eingriff?	485
ANDREW HAMMEL	
Strategizing the Abolition of Capital Punishment in Three European Nations	497

Partnerschaften der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

JIŘÍ PEŠEK	
Die Partnerschaft zwischen der Karls-Universität Prag und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	513

**Gesellschaft von Freunden und Förderern der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.**

OTHMAR KALTHOFF	
Jahresbericht 2008	525
GERT KAISER und OTHMAR KALTHOFF	
Die wichtigsten Stiftungen der Freundesgesellschaft	527

Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

KLAUS PFEFFER	
Die Forschergruppe 729 „Anti-infektiöse Effektorprogramme: Signale und Mediatoren“	535
PETER WERNET und GESINE KÖGLER	
Die DFG-Forschergruppe 717 „Unrestricted Somatic Stem Cells from Hu- man Umbilical Cord Blood (USSC)“/„Unrestringierte somatische Stamm- zellen aus menschlichem Nabelschnurblut“	545

Beteiligungen an Forschungsgruppen

DIETER BIRNBACHER	
Kausalität von Unterlassungen – Dilemmata und offene Fragen	565

Sofja Kovalevskaja-Preisträger

KARL SEBASTIAN LANG	
Das lymphozytäre Choriomeningitisvirus – Untersucht mittels eines Mausmodells für virusinduzierte Immunpathologie in der Leber	583

Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- SONJA MEYER ZU BERSTENHORST, KARL-ERICH JAEGER und
JÖRG PIETRUSZKA
CLIB-Graduate Cluster Industrial Biotechnology:
Ein neuer Weg zur praxisnahen Doktorandenausbildung 597
- JOHANNES H. HEGEMANN und CHRISTIAN DUMPITAK
Strukturierte Promotionsförderung in der Infektionsforschung durch die
Manchot Graduiertenschule „Molecules of Infection“ 607

Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH HEIMESHOFF und HEINZ-DIETER SMEETS
Empirische Wettbewerbsanalyse 623
- WOLFGANG HOYER
Selektion und Charakterisierung von Bindeproteinen
für amyloidogene Peptide und Proteine 631

Interdisziplinäre Forscherverbände an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

- ULRICH VON ALEMANN und ANNIKA LAUX
Parteimitglieder in Deutschland.
Die Deutsche Parteimitgliederstudie 2009 641
- JULIA BEE, REINHOLD GÖRLING und SVEN SEIBEL
Wiederkehr der Folter? Aus den Arbeiten einer interdisziplinären Studie
über eine extreme Form der Gewalt, ihre mediale Darstellung und ihre
Ächtung 649
- KLAUS-DIETER DRÜEN und GUIDO FÖRSTER
Düsseldorfer Zentrum für
Unternehmensbesteuerung und -nachfolge 663
- KLAUS-DIETER DRÜEN
Der Weg zur gemeinnützigen (rechtsfähigen) Stiftung –
Stiftungszivilrechtliche Gestaltungsmöglichkeiten
und steuerrechtliche Vorgaben 665
- GUIDO FÖRSTER
Steuerliche Rahmenbedingungen für Stiftungsmaßnahmen 677

Kooperation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich

- ULRICH SCHURR, UWE RASCHER und ACHIM WALTER
Quantitative Pflanzenwissenschaften – Dynamik von Pflanzen
in einer dynamischen Umwelt am Beispiel der Schlüsselprozesse
Photosynthese und Wachstum 691

Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DETLEV RIESNER und HANS SÜSSMUTH

Die Gründung des Wissenschaftsverlags *düsseldorf university press
GmbH* 709

Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Zentrale Universitätsverwaltung

JAN GERKEN

Der Umstieg auf das kaufmännische Rechnungswesen:
Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nutzt als
Vorreiter die Chancen der Hochschulautonomie 729

Universitäts- und Landesbibliothek

IRMGARD SIEBERT

Sammelleidenschaft und Kulturförderung.
Die Schätze der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 737

GABRIELE DREIS

Das Kulturgut Buch für die Zukunft bewahren:
Bestandserhaltung in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ... 751

Zentrum für Informations- und Medientechnologie

MANFRED HEYDTHAUSEN und ROBERT MONSER

Die Entwicklung eines Portals für
die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 769

STEPHAN RAUB, INGO BREUER, CHRISTOPH GIERLING und STEPHAN
OLBRICH

Werkzeuge für Monitoring und Management von Rechenclustern –
Anforderungen und Entwicklung des Tools <myJAM/> 783

Sammlungen in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf

KATHRIN LUCHT-ROUSSEL

Die Düsseldorfer Malerschule in der
Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf 795

Ausstellungen

ANDREA VON HÜLSEN-ESCH

Jüdische Künstler aus Osteuropa und die
westliche Moderne zu Beginn des 20. Jahrhunderts 813

JENS METZDORF und STEFAN ROHRBACHER

„Geschichte in Gesichtern“ 827

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

SVENJA WESTER und MAX PLASSMANN

Die Aufnahme des klinischen Unterrichts an der
Akademie für praktische Medizin im Jahr 1919 853**Forum Kunst**

HANS KÖRNER

Frömmigkeit und Moderne.
Zu einem Schwerpunkt in Forschung und Lehre
am Seminar für Kunstgeschichte 865**Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

ROLF WILLHARDT

Chronik 2008/2009 897

Campus-Orientierungsplan 919**Daten und Abbildungen aus dem
Zahlenspiegel der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf** 925**Autorinnen und Autoren** 937

SUSANNE AILEEN FUNKE und DIETER WILLBOLD

Frühdiagnose und Therapie der Alzheimerschen Demenz

Die Alzheimersche Demenz

Die Alzheimersche Demenz (AD), lateinisch Morbus Alzheimer, ist eine neurodegenerative Erkrankung und die am meisten verbreitete Demenzform. Im Jahr 2006 waren weltweit geschätzte 27 Millionen Menschen betroffen.¹ Die Pathogenese ist von einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit geprägt, die meistens mit Verhaltensauffälligkeiten und neuropsychologischen Symptomen einhergeht. Im fortgeschrittenen Stadium verlieren die Patienten altbekannte Fähigkeiten und erkennen nahestehende Personen nicht wieder. Die Lebenserwartung nach der Diagnose beträgt statistisch betrachtet sieben bis zehn Jahre. Bis heute gibt es keine kausale Therapie der AD, es können lediglich die Symptome gelindert werden. Des Weiteren wird die Krankheit in der Regel zu spät diagnostiziert. Ein pathologisches Merkmal von Morbus Alzheimer, das schon lange vor den klinischen Symptomen der Krankheit bestimmbar ist, sind die so genannten *Amyloidplaques*, oder kurz *Plaques*, in den Gehirnen der Patienten (siehe Abb. 1). Diese bestehen hauptsächlich aus dem Amyloid- β -Peptid, kurz A β . A β besteht aus 39 bis 42 Aminosäuren, hat Sequenzbereiche mit überwiegendem Anteil an hydrophoben Aminosäuren und entsteht durch proteolytische Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP). Die Amyloid-Kaskadenhypothese weist A β eine zentrale Rolle in der Pathogenese der AD zu. In dieser Hypothese wurden die Aggregation des A β und die Ablagerung der Aggregate in Form von Plaques als Auslöser der Krankheitssymptome postuliert.² Heutzutage gibt es aber auch viele Beweise, dass vor allem kleine, lösliche A β -Aggregatspezies eine bedeutsame Rolle im Krankheitsprozess spielen.³

Die Frühdiagnose der Alzheimerschen Demenz ist von fundamentaler Bedeutung

Selbst nach dem Eintreten der symptomatischen Phase ist die Diagnose der AD nur mit maximal 90-prozentiger Sicherheit möglich. Das bedeutet, dass allein in Deutschland mit circa einer Million diagnostizierten AD-Fällen mehr als 100.000 Menschen falsch behandelt werden. Dieser Zustand ist völlig inakzeptabel. Die Pathogenese der AD beginnt bis zu 20 Jahre vor dem Eintreten der Symptome, und nach heutigem Wissen ist der entstandene Schaden im Gehirn irreversibel. Eine völlig sichere Diagnosemöglichkeit besteht erst nach dem Tod des Patienten durch den histopathologischen Nachweis unterschiedlicher Veränderungen im Gehirn. Somit sind neue Möglichkeiten, die AD früher und sicherer zu

¹ Vgl. Brookmeyer *et al.* (2007: 186).

² Vgl. Hardy und Higgins (1992: 184).

³ Vgl. Haass und Selkoe (2007: 101).

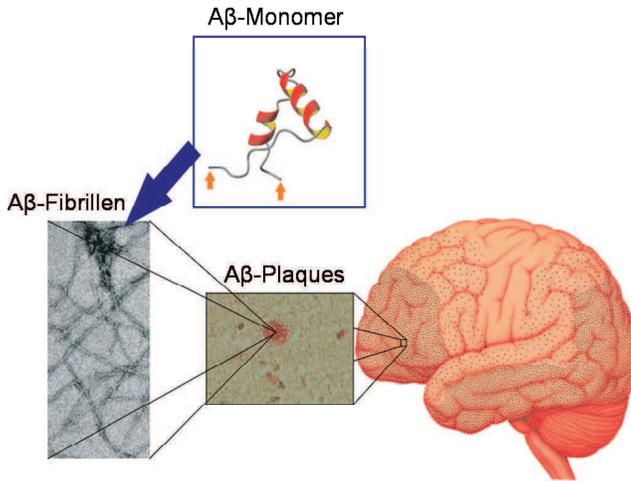


Abb. 1: Pathologie der Alzheimerschen Demenz. Monomeres A β aggregiert zu toxischen A β -Aggregaten und -Fibrillen (elektronenmikroskopische Aufnahme), wie sie in A β -Plaques (lichtmikroskopische Aufnahme) im Gehirn von Patienten zu finden sind.

diagnostizieren und gegebenenfalls zu therapieren, von größtmöglichem Interesse. Tendenziell gibt es momentan zwei Ansatzpunkte für die Frühdiagnose der AD. Bei der ersten wird ein so genannter Biomarker, der den Ausbruch der Krankheit anzeigen kann, in Körperflüssigkeiten der Patienten (wie Blut oder Rückenmarksflüssigkeit) nachgewiesen. Bei der zweiten werden die Plaques in den Gehirnen der Patienten mittels eines A β -spezifischen Stoffes (Sonde) markiert und durch *In-vivo-Imaging*-Methoden am lebenden Patienten nachgewiesen. In unserer Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns mit beiden Methoden.

Ein ultrasensitiver Test für den Nachweis von A β -Aggregaten in Körperflüssigkeiten

Wie bereits oben im Text beschrieben, sind aggregierte A β -Spezies ein fundamentales pathologisches Merkmal der AD. Pathologische Proteinaggregate können bisher nur mit eingeschränkter Präzision quantifiziert werden, so dass Verteilungsanalysen in Körperflüssigkeiten bisher schwer durchführbar sind. In unserer Arbeitsgruppe wurde ein von Dr. Eva Birkmann und Univ.-Prof. em. Dr. Detlev Riesner entwickeltes Verfahren zum Nachweis von pathologischen Prionproteinaggregaten⁴ auf die Alzheimersche Erkrankung angewendet. Mittels *Surface-FIDA* ist ein Einzelaggregatnachweis möglich, der die genaue Quantifizierung der Aggregatanzahl ermöglicht, aber auch Aussagen über Größe und Zusammensetzung der Aggregate zulässt. Diese Methode ist von der Fluoreszenzkorrelationspektroskopie (FCS) abgeleitet. Dafür werden die in Proben von Körperflüssigkeiten enthaltenden A β -Aggregate mittels eines spezifischen Fängers (*Capture*) auf einer Glasoberfläche immobilisiert. Anschließend werden die Aggregate durch zwei A β -spezifische

⁴ Vgl. Birkmann *et al.* (2006: 95) sowie Birkmann *et al.* (2007: 294).

Sonden (zum Beispiel Anti-A β -Antikörper), die verschiedene Fluoreszenzlabel tragen, markiert (Abb. 2). Mittels konfokaler Spektroskopie können anschließend die Aggregate detektiert werden, wobei die Detektion von A β -Monomeren ausgeschlossen werden kann. Das ist wichtig, da monomeres A β auch in gesunden Menschen vorkommt. Da beide fluoreszenzmarkierten Sonden zahlreich an ein Aggregat binden, können während der Messung hohe Fluoreszenzintensitäten auf beiden Kanälen detektiert werden, sobald sich ein Aggregat im Messfokus befindet. Die Kreuzkorrelation der eingehenden Signale beider Fluoreszenzfarbstoffe ermöglicht es, einzelne Aggregate zu zählen. Diese können deutlich von ungebundenem Fluoreszenzfarbstoff oder monomerem Protein unterschieden werden, da sie nur geringe und nicht gleichzeitig auftretende Fluoreszenzintensitäten verursachen. Die entsprechende Methode zur Auswertung heißt 2D-FIDA (zweidimensionale Fluoreszenzintensitätsdistributionsanalyse).

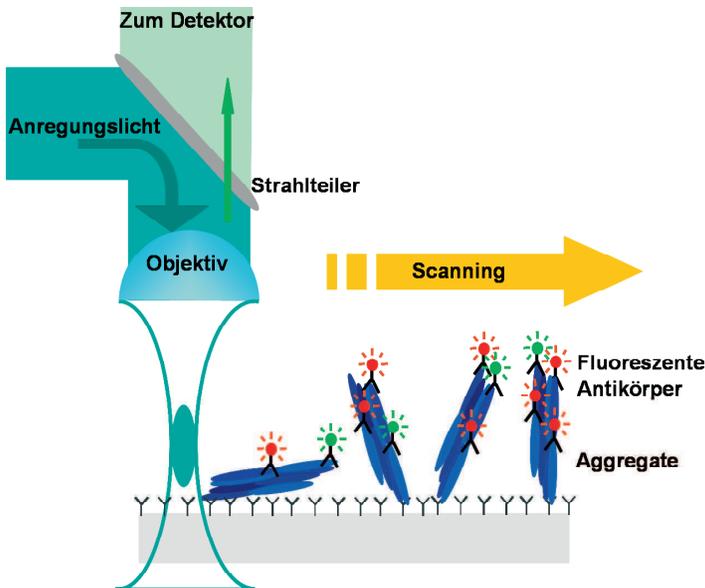


Abb. 2: Das Prinzip des Einzelaggregatnachweises (Surface-FIDA). A β -Aggregate aus einer Probe (Rückenmarksflüssigkeit, Blut) werden mittels eines A β -Antikörpers auf einer Glasoberfläche immobilisiert. Anschließend werden die Aggregate mittels unterschiedlicher Antikörper, die eine Fluoreszenzmarkierung tragen, markiert. Nach verschiedenen Waschschrritten erfolgt die Messung mittels Fluoreszenzkorrelationspektroskopie (FCS) oder Laserscanningmikroskopie.

Eine Validierung mit synthetischem A β zeigte, dass der Test in einem weiten Bereich von Aggregatkonzentrationen linear ist und A β -Mengen bis in den unteren Pikogrammereich detektiert werden können. Erste Studien ergaben, dass mittels Surface-FIDA Rückenmarksflüssigkeiten von gesunden Probanden und AD-Patienten unterschieden werden können.⁵

⁵ Vgl. Funke *et al.* (2007: 902) sowie Funke *et al.* (2008: 315).

Innerhalb der nächsten Jahre soll der eben beschriebene Test so weit entwickelt werden, dass er für die Frühdiagnose, vielleicht sogar für die Prognose der AD eingesetzt werden kann. Zusätzlich soll mit diesem Test ein Biomarker für die Begleitung von Therapieversuchen zur Verfügung stehen. Zurzeit optimieren wir die technische Durchführung des Testansatzes.

D-enantiomere Peptide für die Frühdiagnose der Alzheimerschen Demenz

Eine weitere Möglichkeit zur Frühdiagnose der AD ist der Nachweis der pathologischen Plaques im Gehirn eines Patienten zu Lebzeiten. Dafür sind Sonden nötig, die mit hoher Spezifität und Selektivität an A β -Plaques oder Oligomere binden. In unserer Arbeitsgruppe wurden dazu mittels Spiegelbildphagendisplay aus einer mehr als eine Milliarde verschiedener Peptide enthaltenden Bibliothek einige Peptide identifiziert, die aus D-enantiomeren Aminosäuren bestehen und mit hoher Spezifität an A β -Fibrillen binden. Für Peptide, die aus D-enantiomeren Aminosäuren bestehen, werden im Vergleich mit den jeweiligen L-Enantiomeren eine gesteigerte Proteaseresistenz und eine geringere Immunogenität erwartet.⁶ Das Peptid *D1* bindet sehr spezifisch und mit einer Bindungskonstante im submikromolaren Bereich an aggregiertes A β . In Hirnschnitten werden andere amyloide Ablagerungen, die nicht aus A β bestehen, nicht erkannt.⁷ Erste *In-vivo*-Experimente in transgenen Alzheimermäusen zeigten eine selektive Färbung von A β (1-42)-Ablagerungen in deren Gehirnen (Abb. 3).

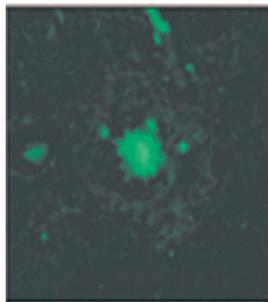


Abb. 3: Bindung von fluoreszenzmarkiertem D1-Peptid (D1-FITC) an Plaques in den Gehirnen transgener APP-PS Δ -Mäuse. Das Peptid wurde den Mäusen direkt in das Gehirn appliziert. Nach der Applikation wurden die Mäuse eingeschläfert und die Gehirne wurden auf Fluoreszenz untersucht.

Diffuse A β -Plaques, die fast ausschließlich A β (1-40) enthalten, werden nicht angefärbt.⁸ Das Peptid kann, zumindest zum Teil, die Blut-Hirn-Schranke überwinden und soll Basis für die Entwicklung eines Diagnoseverfahrens mittels *In-vivo*-Imaging zur präklinischen Diagnose und zum Online-Monitoring einer möglichen AD-Therapie sein.

⁶ Vgl. Schumacher *et al.* (1996: 1854) sowie van Regenmortel *et al.* (1998: 377).

⁷ Vgl. Wiesehan *et al.* (2003: 748) sowie Wiesehan und Willbold (2003: 811).

⁸ Vgl. van Groen *et al.* (2009: 276).

A β -Aggregation modulierende D-Peptide für die Therapie der Alzheimerschen Demenz

Die Inhibition der A β -Aggregation oder das Auflösen bestehender amyloider Plaques im Gehirn scheinen verschiedenen Studien zufolge ein bedeutendes Ziel für die Therapie der Krankheit. Ähnlich wie oben im Text für D1 beschrieben, wurde das D-Peptid D3 identifiziert. D3 hat hochinteressante Eigenschaften, die es für die Entwicklung eines Therapeutikums prädestinieren. *In vitro* moduliert das D3-Peptid die Aggregation von A β . Dabei wirkt es speziell auf lösliche, frei diffundierbare A β -Oligomere, die heute als extrem toxische und frühe pathologische Agenzien bei der Entstehung der AD gelten.⁹ Im Zellkulturtest wirkt sich das A β -Peptid negativ auf die Zellviabilität aus. Bei Inkubation von PC12-Zellen mit A β und D3 wird die Zellviabilität abhängig von der Konzentration von D3 auf bis zu 100 Prozent wiederhergestellt. *In vivo* reduziert D3 die amyloiden Plaques und die entzündlichen Begleiterscheinungen im Gehirn transgener AD-Mäuse (APP-PS Δ) signifikant. Diese Mäuse exprimieren das humane Amyloid-Precursor-Protein (APP) und entwickeln ab einem Alter von circa fünf Monaten amyloide Plaques. Die über einen Monat verabreichte Gesamtmenge an D3 betrug in dieser Studie nur 9 μ g pro Tag und Maus. Die Inspektion der Gehirnschnitte zeigte eine signifikante Reduktion der amyloiden Plaques bei der Gruppe von Mäusen, die mit D3 behandelt wurde¹⁰ (Abb. 4).

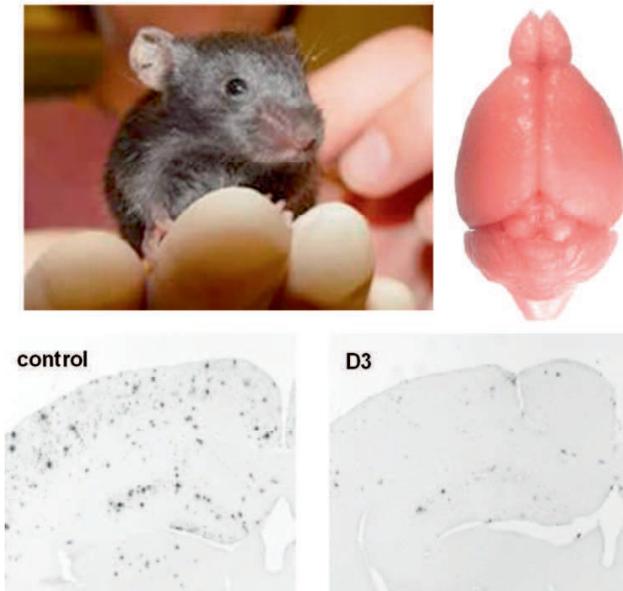


Abb. 4: Das D3-Peptid reduziert die Zahl der amyloiden Ablagerungen in den Gehirnen transgener APP-PS Δ -Mäuse. Acht Monate alte transgene Mäuse wurden ohne D3 („Control“) oder mit D3 (0,009 mg pro Tag) über einen Monat behandelt.

⁹ Vgl. Walsh und Selkoe (2007: 1172).

¹⁰ Vgl. van Groen *et al.* (2008: 1848).

Die gleiche Wirkung zeigt sich, wenn das Peptid oral (über das Trinkwasser) aufgenommen wird. Zusätzlich zeigen behandelte Mäuse eine Verbesserung ihrer kognitiven Fähigkeiten im *Morris-Water-Maze-Test* (Manuskript in Vorbereitung). Zurzeit kann über den Wirkmechanismus des D3-Peptids nur spekuliert werden. Da die Aufklärung des Wirkmechanismus möglicherweise auch fundamentale Informationen über die Entstehung und Bekämpfung der AD liefern kann, ist dies derzeit ein Hauptziel unserer Forschung.



Abb. 5: Die derzeitige Alzheimerforschungsgruppe um Dr. Susanne Aileen Funke und Univ.-Prof. Dr. Dieter Willbold.

Literatur

- BIRKMANN, E., O. SCHÄFER, N. WEINMANN, C. DUMPITAK, M. BEEKES, R. JACKMAN, L. THORNE und D. RIESNER (2006). „Detection of prion particles in samples of BSE and scrapie by fluorescence correlation spectroscopy without proteinase K digestion“, *Biological Chemistry* 387, 95–102.
- BIRKMANN, E., F. HENKE, N. WEINMANN, C. DUMPITAK, M. GROSCHUP, A. FUNKE, D. WILLBOLD und D. RIESNER (2007). „Counting of single prion particles bound to a capture-antibody surface (surface-FIDA)“, *Veterinary Microbiology* 123, 294–304.
- BROOKMEYER, R., E. JOHNSON, K. ZIEGLER-GRAHAM und H. M. ARRIGHI (2007). „Forecasting the global burden of Alzheimer’s disease“, *Alzheimers & Dementia* 3, 186–191.
- FUNKE, S. A., E. BIRKMANN, F. HENKE, P. GÖRTZ, C. LANGE-ASSCHENFELDT, D. RIESNER und D. WILLBOLD (2007). „Single particle detection of Abeta aggregates associated with Alzheimer’s disease“, *Biochemical Biophysical Research Communications* 364, 902–907.
- FUNKE, S. A., E. BIRKMANN, F. HENKE, P. GÖRTZ, C. LANGE-ASSCHENFELDT, D. RIESNER

- und D. WILLBOLD (2008). „An ultrasensitive assay for diagnosis of Alzheimer’s disease“, *Rejuvenation Research* 11, 315–318.
- HAASS, C. und D. J. SELKOE (2007). „Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer’s amyloid beta-peptide“, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 8, 101–112.
- HARDY, J. A. und G. A. HIGGINS (1992). „Alzheimer’s disease: the amyloid cascade hypothesis“, *Science* 256, 184–185.
- SCHUMACHER, T. N., L. M. MAYR, D. L. MINOR JR., M. A. MILHOLLEN, M. W. BURGESS und P. S. KIM (1996). „Identification of D-peptide ligands through mirror-image phage display“, *Science* 271, 1854–1857.
- VAN GROEN, T., K. WIESEHAN, S. A. FUNKE, I. KADISH, L. NAGEL-STEGER und D. WILLBOLD (2008). „Reduction of Alzheimer’s Disease Amyloid Plaque Load in Transgenic Mice by D3, a D-Enantiomeric Peptide Identified by Mirror Image Phage Display“, *ChemMedChem* 3, 1848–1852.
- VAN GROEN, T., I. KADISH, K. WIESEHAN, S. A. FUNKE und D. WILLBOLD (2009). „In vitro and in vivo staining characteristics of small, fluorescent, Abeta42-binding D-enantiomeric peptides in transgenic AD mouse models“, *ChemMedChem* 4, 276–284.
- VAN REGENMORTEL, M. H. und S. MULLER (1998). „D-peptides as immunogens and diagnostic reagents“, *Current Opinion in Biotechnology* 9, 377–382.
- WALSH, D. M. und D. J. SELKOE (2007). „A beta oligomers – a decade of discovery“, *Journal of Neurochemistry* 101, 1172–1184.
- WIESEHAN, K. und D. WILLBOLD (2003). „Mirror-image phage display: aiming at the mirror“, *ChemBioChem* 4, 811–815.
- WIESEHAN, K., K. BUDER, R. P. LINKE, S. PATT, M. STOLDT, E. UNGER, B. SCHMITT, E. BUCCI und D. WILLBOLD (2003). „Selection of D-amino-acid peptides that bind to Alzheimer’s disease amyloid peptide abeta1-42 by mirror image phage display“, *ChemBioChem* 4, 748–753.

ISBN 978-3-940671-33-2



9 783940 671332