

Diplomarbeit

**Immunmetabolismus und neurodegenerative
Erkrankungen
– ein neuer therapeutischer Ansatz?**

eingereicht von

Sebastian Themeßl-Huber

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von Betreuerin

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med.univ. Aitak Farzi, PhD

Graz, am 12.04.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 12.04.2023

Sebastian Themeßl-Huber eh

Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die mich nicht nur in der Erarbeitung dieser Diplomarbeit, sondern auch im Laufe des gesamten Studiums begleitet und unterstützt haben.

Allen voran möchte ich mich bei meiner Betreuerin Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med. univ. Aitak Farzi, PhD bedanken, die mich erst auf das spannende Thema gebracht hat und mit ihrer kompetenten Betreuung und Hilfsbereitschaft das Vollenden dieser Arbeit erst möglich gemacht hat.

Des Weiteren möchte ich meinen Eltern danken, die mir nicht nur als finanzielle Sponsoren, sondern noch viel wichtiger, vor allem als emotionale Stütze das Studium überhaupt erst ermöglicht haben.

Bei meinen Freunden sei es von meiner Heimat Kärnten, dem Studium oder dem Chor der Kärntner in Graz möchte ich mich ebenfalls bedanken. Ohne die schönen Tage, lustigen Abende, und langen Nächte würden mir die letzten Jahre bei weitem nicht in so schöner Erinnerung bleiben.

Danke!

Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	ii
Danksagung	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Zusammenfassung	x
Abstract	xii
1 Einleitung	1
1.1 Neurodegenerative Erkrankungen	1
1.1.1 Morbus Alzheimer	1
1.1.1.1 Definition	1
1.1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	2
1.1.1.3 Pathologie und Pathophysiologie	3
1.1.1.4 Therapie	4
1.1.2 Morbus Parkinson.....	6
1.1.2.1 Definition	6
1.1.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	7
1.1.2.3 Pathologie und Pathophysiologie	8
1.1.2.4 Therapie	8
2 Material und Methoden.....	12
3 Ergebnisse - Resultate	13
3.1 Neuroinflammation	13
3.1.1 Mikroglia	13
3.1.1.1 M1/M2	15
3.1.2 Astrozyten.....	17
3.1.3 Neuroinflammation in AD.....	20

3.1.3.1	Chronische Auswirkungen von A β	21
3.1.4	Neuroinflammation bei Morbus Parkinson	22
3.2	Neuroimmunmetabolismus	24
3.2.1	Energiestoffwechsel.....	24
3.2.2	Glukose	28
3.2.3	Ketonkörper	29
3.2.4	Glukosehypometabolismus.....	29
3.2.4.1	mTOR.....	31
3.2.4.2	PPAR	32
3.2.5	Lipide	33
3.2.5.1	TREM2.....	34
3.2.5.2	ApoE	35
3.2.6	Aminosäuren.....	38
3.3	Therapie.....	41
3.3.1	Ernährung und Nahrungsergänzungsmittel	41
3.3.1.1	Ketodiät.....	41
3.3.1.2	Cyclokreatin	43
3.3.1.3	DHA	44
3.3.1.4	Kaloriendefizit.....	45
3.3.2	Medikamentöse Therapieansätze.....	46
3.3.2.1	Metformin	46
3.3.2.2	Insulin.....	48
3.3.2.3	Rapamycin	48
3.3.2.4	IFN- γ	51
3.3.2.5	TREM2.....	51
3.3.2.6	Lipidmetabolismus	53
4	Diskussion.....	55

5 Literaturverzeichnis 59

Glossar und Abkürzungen

ABCA1	<i>ATP-Binding Cassette A1 Transporter</i>
Acetyl-CoA	<i>Acetyl Coenzym A</i>
AD	<i>Alzheimer-Demenz</i>
AIBP.....	<i>Apolipoprotein A-I Binding Protein</i>
AKT.....	<i>Proteinkinase B</i>
AMP	<i>Adenosinmonophosphat</i>
AMPK	<i>AMP-abhängige Kinase</i>
apoA-I	<i>Apolipoprotein A-I</i>
ApoE.....	<i>Apolipoprotein-E, Apolipoprotein</i>
APP.....	<i>Amyloid-Precursor-Protein</i>
Arg1.....	<i>Arginase 1</i>
A β	<i>β-Amyloid</i>
BBB.....	<i>Blut-Hirn-Schranke</i>
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BHB	<i>d-β-Hydroxybutyrat</i>
CBF	<i>Zerebraler Blutfluss</i>
Chi3l3	<i>Chitinase-3-Like-3</i>
COMT-Hemmer.....	<i>Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren</i>
DHA	<i>Docosahexaensäure</i>
DHA-lysoPC.....	<i>Lysophosphatidylcholine DHA</i>
EAAT1.....	<i>Exzitatorischer Aminosäuretransporter 1</i>
EAAT2.....	<i>Exzitatorischer Aminosäuretransporter 2</i>
eCBs	<i>Endocannabinoide</i>
FA	<i>Fettsäuren</i>
FDA.....	<i>Food And Drug Administration</i>
Fzd1.....	<i>Frizzled Class Receptor 1</i>
GABA.....	<i>γ-Aminobuttersäure</i>
GLUT	<i>Glukosetransporter</i>
HIF-1 α	<i>Hypoxie-Induzierter Faktor 1α</i>
IDO	<i>Indolamin-2,3-Dioxygenase</i>
IFN- γ	<i>Interferon-γ</i>
IGF-1.....	<i>Insulin-Like Growth Factor 1</i>
IL	<i>Interleukin</i>
INF- β	<i>Interferon- β</i>
iNOS	<i>induzierbare Stickoxid Synthase</i>
JAK	<i>Januskinase</i>
Jmjd3.....	<i>Jumonji Domain Containing 3</i>
KD.....	<i>Ketodiät</i>
KR.....	<i>Kalorienrestriktion</i>
LacCer	<i>Lactosylceramide</i>
LDL	<i>Low-Density-Lipoprotein</i>
L-Dopa.....	<i>Levodopa</i>
LPS.....	<i>Lipopolysaccharid</i>

MAO-B-Hemmer	<i>Monoaminoxidase-Hemmer</i>
MCT.....	<i>Monocarboxylat Transporter</i>
MP.....	<i>Morbus Parkinson</i>
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NADPH	<i>Nicotinamidadeninukleotidphosphat</i>
NF-κB.....	<i>Nuclear Factor „Kappa-Light-Chain-Enhancer“ of Activated B-Cells</i>
NLPR3.....	<i>NLR Family Pyrin Domain Containing 3</i>
NLR.....	<i>Nucleotide-binding Oligomerization Domain -Like Rezeptor</i>
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartat</i>
NO	<i>Stickstoffmonoxid</i>
NOX.....	<i>NADPH-Oxidase</i>
PFKFB3	<i>Phosphofruktokinase-2/Fruktose-2,6-bisphosphatase 3</i>
PPAR.....	<i>Paroxisom-Proliferator-Aktivierter Rezeptor</i>
PUFA	<i>mehrfach ungesättigte Fettsäure, mehrfach ungesättigte Fettsäure</i>
RA.....	<i>rheumatoiden Arthritis</i>
ROS.....	<i>reaktive Sauerstoffspezies</i>
SORT1.....	<i>Sortilin</i>
SR	<i>Scavenger Rezeptor</i>
STAT	<i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor-β</i>
TLR	<i>Toll-Like Rezeptor</i>
TNF-α	<i>Tumornekrosefaktor-Alpha</i>
TREM2.....	<i>Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2</i>
TrkB.....	<i>Tropomyosin Rezeptor Kinase B</i>
VLDL	<i>Very-Low-Density Lipoprotein</i>
ZNS.....	<i>zentrales Nervensystem</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Aktivierung und Interaktion der Mikroglia und Astrozyten, sowie deren pro- und antiinflammatorische Wirkung, eigene Abbildung nach Kwon, H.S., Koh, SH. (28)	20
Abbildung 2: Der Energiemetabolismus einer aktivierten Gliazelle, eigene Abbildung nach Bernier et al (49) und Devanney et al (50)	26
Abbildung 3: Akute vs. chronische Exposition von A β , eigene Abbildung nach Baik et al (41).....	27

Zusammenfassung

Hintergrund

Neurodegenerative Erkrankungen nehmen durch die steigende Lebenserwartung eine immer größer werdende Rolle in unserer Gesellschaft ein. Die häufigsten Vertreter, Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson, stellen eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Trotz der hohen Inzidenz und dem enormen psychosozialen Druck der Betroffenen und Angehörigen gibt es jedoch bisher keine kurativen Therapien. Die Rolle der Neuroinflammation, als Teil der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen, steht im Fokus der aktuellen Forschung. Die an der Neuroinflammation beteiligten Zellen, vor allem Mikroglia und Astrozyten, weisen dabei ein komplexes metabolisches Profil auf, welches einen Ansatzpunkt für eine potenzielle Therapie von Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson darstellt.

Methoden

Diese Arbeit stellt eine systematische Recherche und Aufarbeitung der aktuellen Literatur dar. Hierbei wurde vor allem die Datenbank „PubMed“ nach möglichst umfangreichen und differenzierten Studien und Reviews durchsucht. Verschiedene etablierte Lehrbücher, Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften und Berichte führender Gesundheitsorganisationen wurden zur Darstellung der aktuellen Lage ebenfalls eingebunden.

Ergebnisse

Neuroinflammatorische Prozesse können sowohl neuroprotektive als auch neurodegenerative Effekte nach sich ziehen. Aus metabolischer Sicht spielt dabei der Shift in der Energiegewinnung der aktivierten Zellen und der Glukosestoffwechsel eine große Rolle. Zudem wirken sich die Verstoffwechslung von Fetten und Aminosäuren auf die Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen aus. Diätische Maßnahmen wie die Ketodiät, Kalorienrestriktion und die Einnahme diverser Supplemente zeigen potenziell positive Effekte auf den Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen. Auch pharmakologische Wirkstoffe, wie Metformin und Insulin greifen über verschiedene Mechanismen in den Neuroimmunmetabolismus ein und zeigen vorwiegend protektive Effekte auf neurodegenerative Erkrankungen. Auch für weitere Wirkstoffe, wie Rapamycin,

IFN- γ und TREM2, konnten zwar in Studien positive Effekte nachgewiesen, müssen jedoch bezüglich Nebenwirkungen als auch des Zeitpunktes ihres Einsatzes näher untersucht werden.

Schlussfolgerung

Das komplexe Zusammenspiel zwischen neuroprotektiven und neurotoxischen Auswirkungen der Neuroinflammation muss weiter erforscht werden, um den richtigen Zeitpunkt, sowie den richtigen Angriffsort für Therapeutika zu ermitteln. Die Rolle verschiedener Genotypen, das Alter sowie weitere psychosoziale Faktoren wirken sich maßgeblich auf den Nutzen der Therapieansätze aus und müssen genau definiert werden.

Schlüsselwörter

Alzheimer; Parkinson; Neuroinflammation; Immunmetabolismus

Abstract

Background

Neurodegenerative diseases are taking an ever-increasing role in our society due to increased life expectancy. Especially Alzheimer's and Parkinson's disease, the most prevalent neurodegenerative diseases represent a major challenge for the health care system. However, despite the high incidence and the enormous psychosocial pressure of those affected and their relatives, there are no curative therapies to date. The role of neuroinflammation, as part of the pathogenesis of neurodegenerative diseases, represents a promising avenue of research and has potential implications for future therapeutic options. In this regard, the cells involved in neuroinflammation, especially microglia and astrocytes, exhibit a complex metabolic profile, which provides another target for potential therapies of Alzheimer's and Parkinson's disease.

Methods

This work represents a systematic search and review of the current literature. In particular, the database "PubMed" was searched for specific studies and comprehensive reviews. Various established textbooks, guidelines from relevant professional societies, and reports from leading health organizations were also included.

Results

Neuroinflammatory processes can induce both neuroprotective and neurodegenerative effects. Regarding metabolic processes, glucose metabolism and the shift in energy production by the activated cells play major roles. Furthermore, the metabolism of lipids and amino acids influence the pathogenesis of neurodegenerative diseases. On the one hand, dietary measures such as the ketogenic diet, calorie restriction and the intake of various supplements show potential positive effects on the course of neurodegenerative diseases. In addition, pharmaceutical drugs such as metformin and insulin influence neuroimmune metabolism via various pathways and exert mainly positive effects on neurodegenerative diseases. Furthermore, medicinal substances such as rapamycin, IFN- γ and TREM2 could induce certain positive effects in recent studies

but need to be investigated further with regards to their side effects as well as the timing of their use.

Conclusion

The complex interplay between neuroprotective and neurotoxic effects of neuroinflammation needs to be further explored to determine the right timing, as well as the right target site for therapeutics. The role of different genotypes, age, and other psychosocial factors significantly influence the benefit of therapeutic approaches and need to be well defined.

Keywords

Alzheimer's disease; Parkinson's disease; neuroinflammation; immune metabolism

1 Einleitung

1.1 Neurodegenerative Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankungen sind durch einen progressiven Verlust von Neuronen gekennzeichnet. Auf molekularer Ebene zeichnet sich der Großteil dieser Erkrankungen durch Anhäufungen verschiedener fehlgefalteter Proteine wie β -Amyloid ($A\beta$), Tau oder α -Synuclein aus (1, 2). Weiters unterscheiden sie sich hinsichtlich der betroffenen anatomischen Region und den daraus folgenden klinischen Bildern. So ergeben sich zwei große Hauptgruppen: die der motorischen Bewegungsstörungen und die der kognitiven und Verhaltensstörungen, wobei sich die Präsentation der Symptome im klinischen Alltag häufig überschneiden können (2, 3).

Epidemiologisch zeigt die Summe der neurodegenerativen Erkrankungen nicht nur eine hohe Prävalenz, sondern auch eine stetig steigende Inzidenz mit weitreichenden Folgen für das Individuum, sein soziales Umfeld und dem Gesundheitssystem als Ganzes (3).

Nachfolgend wird besonderes Augenmerk auf die zwei häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen, der Alzheimer-Demenz (AD), auch Morbus Alzheimer genannt, und dem Morbus Parkinson (MP), gelegt.

1.1.1 Morbus Alzheimer

1.1.1.1 Definition

AD, oder auch senile Demenz vom Alzheimer-Typ, ist eine kortikale Demenz, welche progredient innerhalb weniger Jahre voranschreitet. Als Vorstufe gilt die sogenannte „leichte kognitive Beeinträchtigung“, welche sich durch leichte kognitive Einschränkungen äußert, die nicht eindeutig einer Demenz zuordenbar sind und ebenso durch das physiologische Altern, Medikamentennebenwirkungen oder psychiatrischen Krankheitsbildern, wie der Depression, erklärbar sind (4).

Unter Demenz versteht man eine progressiv fortschreitende Beeinträchtigung kognitiver Hirnfunktionen. Darunter fallen neben dem Abbau des Gedächtnisses,

der Einschränkung in Sprache, Lernen und räumlich-visuellen Vorstellungsvermögen auch neuropsychologische Beeinträchtigungen in Affekt, Verhalten und dem Denken an sich. Das Auftreten der verschiedenen Symptome variiert zwischen den verschiedenen Ursachen der Demenz. Weiters kann der Morbus Alzheimer durch einen späten Ausfall neuromotorischer Funktionen wie Haltungsanomalien und extrapyramidale und pyramidale Symptome gekennzeichnet sein (4).

1.1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Aus Metaanalysen europäischer Länder ergibt sich eine Prävalenz des Morbus Alzheimer von 5.05% (95% CI, 4.73-5,39), wobei Frauen mit 7.13% (95% CI, 6.56-7.72) weitaus häufiger betroffen sind als Männer mit einer Prävalenz von 3.31% (95% CI, 2.85-3.80). Die Inzidenz, steigend mit fortschreitendem Alter, beträgt 11.08 Fälle je 1000 Personenjahren (95% CI, 10.30-11.89). Der Geschlechterunterschied wird auch hier deutlich durch die Inzidenz von 13.25 Fällen je 1000 Personenjahren (95% CI, 12.05-14.51) bei Frauen, im Vergleich zu 7.02 Fällen je 1000 Personenjahren (95% CI, 6.06-8.05) bei Männern (5). Das typische Erkrankungsalter beträgt über 65 Jahre, während ein früherer Beginn auch in selteneren Fällen vorkommen kann (4).

Die „Alzheimer’s Association“ spricht in ihrem Jahresbericht von 2020 von altersabhängigen Prävalenzen von 3% bei Menschen zwischen 65-74 und bis zu 32% bei Menschen über 85 Jahren in den USA. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Prävalenzen deutlichen Schwankungen unterliegen, abhängig davon ob die Erkrankung nur klinisch diagnostiziert, oder eine zusätzliche Biomarker-gestützte Diagnostik durchgeführt wurde (6).

Im Vergleich dazu zeigt sich bei der familiären Form häufig ein verfrühtes Erkrankungsalter. So führen Mutationen der Präsenilin-Gene (Präsenilin-1 und Präsenilin 2) bereits vor dem 60. Lebensjahr zu einer klinischen Manifestation. Aber auch weitere Gene, wie das Amyloid-Precursor-Protein (APP) Gen auf Chromosom 21q oder das Apolipoprotein-E (ApoE) Gen auf Chromosom 19q erhöhen das Erkrankungsrisiko, vor allem bei Homozygotie, um ein Vielfaches. Eine weitere Patient*innengruppe mit verfrühtem Auftreten sind Trisomie-21

Betroffene, was vermutlich durch das dritte APP Gen auf dem zusätzlichen Chromosom 21 begünstigt wird (4).

Neben den konstitutionellen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und familiäre Prädisposition werden auch modifizierbare Faktoren postuliert. So zeigt sich eine Reduktion des Risikos für demenzielle Erkrankungen durch ein adäquates Management kardiovaskulärer Risikofaktoren. Insbesondere Diabetes, Adipositas, Hypertension und Rauchen scheinen ein großes Risiko für kognitiven Abbau darzustellen. Ebenso wirken gesunde Ernährung, kognitives Training und lebenslanges Lernen protektiv gegenüber kognitiven Erkrankungen (6).

1.1.1.3 Pathologie und Pathophysiologie

Alzheimer Patient*innen zeigen häufig eine generelle Atrophie des Gehirnes. Vor allem temporoparietale Strukturen wie der Hippocampus und der Thalamus sind betroffen (7). Weiters ist eine gehäufte degenerative Veränderung des Nucleus basalis Meynert zu beobachten, dessen cholinerge Neurone in einem hohen Ausmaß zum frontalen Kortex ziehen (4). Der daraus resultierende Mangel an Acetylcholin ist momentan ein wichtiger Angriffspunkt in der Therapie von Alzheimer Patient*innen (8).

Histologisch zeichnet sich der Morbus Alzheimer durch abnorm konfiguriertes A β und hyperphosphorylierte Tau-Proteine aus, welche die Grundbausteine für die senilen Plaques und Alzheimerfibrillen darstellen. Außerdem tritt oft eine Amyloidangiopathie auf (2, 4). Bei dieser handelt es sich um eine Ablagerung von A β in zerebralen Gefäßen, die durch eine gestörte Gefäßwandintegrität sowie einem verminderten Blutfluss zu Gehirnschädigungen führen können. Die Entstehung der Amyloidangiopathie scheint durch eine verminderte A β -Clearance verursacht zu werden und ist mit einer Verstärkung des kognitiven Verfalls bei AD-Patient*innen assoziiert (9). Die Kombination aus diesen Veränderungen und dem bei Präsenilinmutationen erhöhtem Serum-A β legt eine zentrale Rolle des Amyloids nahe (2, 4).

Die frühesten Amyloid Ablagerungen werden dabei als diffus beschrieben, können aber auch in Abhängigkeit zur Lokalisation dichte Zentren bilden. Die Plaques

enthalten eine heterogene Gruppe an zellulären Komponenten, wobei vor allem die Makrophagen des Gehirns, Mikroglia, als Immunzellen eine zentrale Rolle in den dichteren Zentren einnehmen (2).

Die Hypothese, dass Amyloid-Plaques den Hauptfaktor in der Pathogenese von AD darstellen, wird jedoch von einigen Seiten kritisch betrachtet. So konnte festgestellt werden, dass Personen trotz des Vorhandenseins von A β -Plaques keine AD-Symptomatik aufweisen müssen (10). In einer weiteren Studie konnte mittels Immunisierung die Plaque-Last zwar verringert werden, jedoch der Krankheitsverlauf nicht gestoppt werden (11). A β -Plaques erhöhen jedoch das Risiko AD zu entwickeln, die Zeit bis zur Präsentation eines kognitiven Verfalles beträgt jedoch Jahre (12). Eine Problematik in der auf A β gezielten Therapie stellt somit der Zeitpunkt des Therapiebeginns dar. Neben dem Ansatz AD durch Eingreifen in die A β -Plaque-Entstehung zu bekämpfen, müssen somit auch andere AD-assoziierte pathologische Vorgänge, wie Infektionen und Neuroinflammation, bedacht werden.

1.1.1.4 Therapie

Da es noch keine kausale Therapie des Morbus Alzheimers gibt, fokussieren sich die aktuelle Therapieleitlinie auf eine symptomatische Behandlung. Die zugelassenen Substanzgruppen greifen dabei bei zwei verschiedenen Mechanismen ein. So erhöhen Acetylcholinesterase-Hemmer die Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Spalt, welche bei AD erniedrigt ist (8, 13).

Die zweite Substanzgruppe, die N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Blocker, beugen Kalzium-induziertem Zelltod vor, indem sie durch die Blockade der NMDA-Rezeptoren eine erhöhte Aktivität verhindern (8, 13).

- Acetylcholinesterase-Hemmer (Donezepil, Rivastigmin, Galantamin) können bereits im Anfangsstadium gegeben werden und sollten mit der höchstmöglichen Dosis, die vertragen wird, dosiert werden. Die Auswahl richtet sich nach den Nebenwirkungen des Wirkstoffes. Auch im fortgeschrittenen Stadium haben sie eine positive Auswirkung auf die Kognition und Lebensqualität und sollten nur bei sorgfältiger Nutzen-

Schadens-Abwägung abgesetzt werden (8, 13). Bei der Gabe von Donepezil und Galantamin muss deren Abbau über die Leber bedacht werden. So könnte deren Abbau durch das Zytochrom P450 durch Arzneimittelwechselwirkungen oder Schädigungen der Leber beeinträchtigt werden. Rivastigmin hingegen wird nicht durch das Zytochrom P450 metabolisiert und wird über die Niere ausgeschieden, was bei Patient*innen mit Nierenschädigungen bedacht werden muss (14).

- Als NMDA-Rezeptor-Blocker der Wahl gilt Memantin, welches vor allem bei moderaten- bis schwerwiegenden Symptomen als Add-on-Behandlung eingesetzt wird (8, 13). Die Blockade der NMDA-Rezeptoren führt zu einer reduzierten Wirkung von Glutamat, welches bei starker Erhöhung zu neuronalen Schädigungen führen kann. Bei einer Monotherapie mit Memantin konnte eine Verbesserung der kognitiven Funktion von AD-Patient*innen festgestellt werden, jedoch kommt es dabei zu einem erhöhten Vorkommen von Schwindel und Schläfrigkeit. Als Add-On zu Acetylcholinesterase-Hemmer Therapie konnte vor allem eine Besserung von Störungen des Verhaltens festgestellt werden. Die Rate des Therapieabbruchs aufgrund der Nebenwirkungen von Acetylcholinesterase-Hemmern änderte sich jedoch nicht signifikant (15, 16).
- Erst vor kurzem wurde ein weiterer Meilenstein in der Therapie von AD erreicht. Das Medikament Aducanumab, ein monoklonaler Antikörper, welche A β -Aggregate angreift, wurde von der Food And Drug Administration (FDA) in den USA zugelassen. In Studien konnte diese passive Immunisierung eine Reduktion der A β -Last, sowie eine Verbesserung des kognitiven Verfalls im Vergleich zu Placebogruppen festgestellt werden (17). Nicht jede Studie dieser Phase konnte jedoch ausreichende Ergebnisse liefern, weshalb die Entscheidung der FDA den Antikörper zuzulassen von einigen Seiten kritisch betrachtet wird (18). Weitere Studien zur Wirkung und der Sicherheit des Medikaments werden deshalb noch gefordert. Weitere Angriffspunkte, die durch eine aktive oder passive Immunisierung anvisiert werden können, sind das Tau-Protein, sowie die Mikroglia (19).

1.1.2 Morbus Parkinson

1.1.2.1 Definition

MP zählt zu den Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems und ist nach AD die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Durch Untergang von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra pars compacta kommt es zu typischen motorischen, kognitiven, autonomen und verhaltenspsychologischen Symptomen (4).

Als typische Symptomatik gelten die charakteristischen Bewegungsstörungen wie Ruhetremor, Bradykinesie, Rigor und posturale Instabilität. Im Vordergrund steht die Bradykinesie, welche im Laufe der Erkrankung bis zu einer Akinesie fortschreiten kann. Sie zeigt sich unter anderem durch eine starre Mimik, dem sogenannten Maskengesicht, den verlangsamten und starrereren Bewegungsabläufen und einer Mikrografie. Die motorischen Symptome führen ebenfalls zu einem auffälligen Stand- und Gangbild, welches durch einen vorgebeugten Oberkörper, einer verkürzten Schrittlänge, einem erschwerten Bewegungsstart und einem verminderten Mitschwingen der Arme gekennzeichnet ist. Der Tremor und der Rigor sind meist einseitig vorzufinden. Dabei lässt sich beim passiven Durchbewegen der betroffenen Extremität neben dem erhöhten Muskeltonus auch ein sogenanntes Zahnradphänomen beobachten (4, 20, 21).

Weniger im Vordergrund, doch ebenso die Lebensqualität stark einschränkend und psychisch belastend, sind weitere Krankheitserscheinungen wie Schlafstörungen, Depressionen, und kognitive Einschränkungen (4, 20, 21).

Die beschriebenen Symptome sind jedoch nicht nur beim idiopathischen und familiären Morbus Parkinson zu beobachten, sondern können auch Ausdruck diverser anderer Erkrankungen sein und müssen daher differenziert betrachtet werden. Darunter fallen neben weiteren neurodegenerativen Erkrankungen ebenfalls toxisch-metabolische Ursachen, Medikamentennebenwirkungen und physiologische Alterserscheinungen (4).

1.1.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Die Prävalenz des Morbus Parkinson variiert aufgrund unterschiedlicher Methodik vorhandener Studien. Da die genaue Diagnose erst durch eine Biopsie erfolgen kann, sind potenzielle Fehldiagnosen ebenfalls nicht auszuschließen (20).

Alle Studien weisen jedoch eine signifikante Steigerung der Prävalenz mit dem Alter nach. So liegt sie in der Altersgruppe von 40-49 noch bei 41 pro 100.000 Personen, bei 50-59-jährigen bei 107 pro 100.000 Personen und bei Personen im Alter von 70-79 bereits bei 1.087 pro 100.000 Personen (22). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 60 Jahren und die durchschnittliche Zeit zwischen Diagnosestellung und Tod liegt bei 15 Jahren (3).

Die jährlichen Inzidenzraten in Ländern mit hohem Einkommen betragen in der Gesamtpopulation 14 pro 100.000 und bei Personen über 65 Jahren 160 pro 100.000 Personen. Das Lebenszeitrisiko für Individuen ab dem 4. Lebensjahrzehnt wurde bei Männern und bei Frauen auf 2% geschätzt (23).

Neben dem Alter wird auch der Genetik eine Rolle zugeschrieben, wobei nur 15% der Betroffenen eine familiäre Häufung aufweisen. Neben den potenziell gemeinsamen Umweltfaktoren wurden auch mehrere Genloci (z.B. PARK 1-10) gefunden, die eine Rolle in der Entstehung familiärer Parkinson-Syndrome einnehmen. Aber auch andere monogenetische Mutationen konnten neben den PARK-Mutationen identifiziert werden. So scheinen die Gene SNCA, LRRK2, PIK1, DJ-1 und ATP13A2 bei familiären Parkinson-Erkrankten ebenfalls Mutationen aufzuweisen (4, 21).

Als weitere Risikofaktoren gilt ein erhöhter Konsum von Milchprodukten, vermehrte Exposition von Pestiziden und eine Krankengeschichte mit Melanomen. Während Individuen mit Melanomen ein erhöhtes Risiko haben an MP zu erkranken, ist die Wahrscheinlichkeit ein Melanom zu entwickeln für MP-Erkrankte ebenfalls erhöht. Protektiv hingegen scheinen unter anderem Nikotin- und Koffeinkonsum zu sein (4, 23).

1.1.2.3 Pathologie und Pathophysiologie

MP ist durch den Verlust dopaminerger Neuronen in der Substantia Nigra und deren Projektion zum Striatum definiert, welcher aus Putamen und Nucleus caudatus zusammengesetzt ist. Die Veränderungen im Gehirn können bereits Jahrzehnte vor dem Ausbruch typischer Symptome auftreten. Erst bei einem Verlust dopaminerger Neuronen von circa 80% im Striatum und 50% in der Substantia Nigra kommt es in der Regel zu einer klinischen Manifestation (20, 21).

Durch die Veränderungen in der Substantia Nigra kommt es anschließend ebenfalls zu einem Untergang dopaminerger Neurone und einer Zunahme der Astrozyten, einer Subgruppe der Gliazellen im Gehirn(4).

Ein weiteres obligates Merkmal des Morbus Parkinson sind intrazelluläre Ablagerungen, die sogenannten Lewy Körper. Diese setzen sich aus fehlgefalteten Proteinen zusammen, unter anderem aus α -Synuclein und Ubiquitin, welche eine optimale Funktion der Neuronen beeinträchtigen. Lewy Körper können ebenfalls Hirnareale außerhalb der Substantia Nigra befallen, und somit die nicht-motorischen Symptome des Morbus Parkinson erklären (20, 21).

Aktueller Forschungsgegenstand ist außerdem die Rolle der „Darm-Hirn-Achse“, welche einen Beginn der Erkrankung im enterischen Nervensystem sieht. Auftreten von Lewy Körpern im enteralen Nervensystem, genauer dem Meissner Plexus, und die postulierte Prion-ähnliche Verbreitung fehlgefalteter α -Synuclein Proteine unterstützen diese Theorie (24).

1.1.2.4 Therapie

Die Therapie des Morbus Parkinson ist bislang nicht kurativ und verfolgt neben der Milderung motorischer und psychologischer Symptome weitere biopsychosoziale Ziele. So steht auch der Erhalt der Autonomie und der Lebensqualität im Vordergrund. Weiters sind die Behandlung und Vermeidung von Komplikationen, Nebenwirkungen und internistischen Begleiterkrankungen Ziel der Therapie (21).

Bei der medikamentösen Therapie greift man primär auf verschiedene Substanzgruppen zurück, welche in das dopaminerge System eingreifen. Die

Auswahl der Medikamente richtet sich hierbei nach des Alters der Patient*innen, dem Nebenwirkungsprofil der gewählten Substanzgruppe sowie nach potenzielle Komorbiditäten (21).

- Levodopa (L-Dopa) wird bereits seit mehr als 30 Jahren für die Therapie von MP eingesetzt. Als Vorstufe von Dopamin wird es im Körper durch die Dopa-Decarboxylase umgewandelt und ersetzt so das fehlende Dopamin. Um die Passage der Blut-Hirn-Schranke (BBB) zu maximieren, wird zusätzlich ein peripherer Dopa-Decarboxylase-Hemmer hinzugegeben, um die Metabolisierung von L-Dopa in der Peripherie zu vermindern. Als Nachteil der Therapie gelten diverse motorische Komplikationen, die durch Fluktuationen des Plasmaspiegels, sowie durch „wearing-off“ oder „end of dose“ Phänomene verursacht werden. Die daraus entstehenden Dys- und Akinesien häufen sich mit Dauer der L-Dopa-Therapie und haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient*innen. Neben dem Einsatz von „modified-release“-L-Dopa, welches einen stabileren Plasmaspiegel, sowie eine schnellere gastrointestinale Resorption bewirkt, wird grundsätzlich versucht, vor allem bei jüngeren Betroffenen, den Einsatz von L-Dopa durch die Verwendung alternativer Therapeutika hinauszuzögern (21).
- Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-B-Hemmer) wie Rasagilin und Selegilin sorgen über die Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase B zu einem verlangsamten Abbau von Dopamin und somit zu einer erhöhten Dopaminkonzentration im Striatum. Neben dem symptomatischen Effekt werden den MAO-B-Hemmer ebenso neuroprotektive Eigenschaften zugeschrieben, welche den Einsatz bereits im Frühstadium rechtfertigen (21).
- Alternativ haben sich auch Dopaminagonisten als wirksame Therapie etabliert. Dabei werden vor allem nicht-ergoline Dopaminagonisten, also solche die nicht von Mutterkornalkaloiden abstammen, eingesetzt. Alternativ kann bei zu starken Nebenwirkungen oder schlechter Verträglichkeit auch auf ergoline Dopaminagonisten umgestiegen werden. Hier ist jedoch auf

potenziell fibrotische Veränderungen in verschiedenen Organen wie Lunge, Herz oder Retroperitoneum als Nebenwirkung zu achten und in Intervallen mittels diagnostischer Methoden wie der Echokardiographie zu überwachen (25). Ein Vorteil gegenüber den MAO-B-Hemmern ist zum einen das häufigere Ansprechen auf die Therapie und zum anderen die längere Dauer, bis ein Einsatz von L-Dopa notwendig ist. Kontraindiziert ist der Einsatz von Dopaminagonisten jedoch bei Patient*innen mit Demenz, Psychosen und kognitiven Leistungseinschränkungen (21).

- Als weitere Option kann Amantadin erwogen werden. Der NMDA-Antagonist sorgt neben einer erhöhten Dopaminfreisetzung in den synaptischen Spalt und einer Wiederaufnahmehemmung von Katecholaminen ebenso für eine Modulierung der Affinität postsynaptischer Dopaminrezeptoren. Vor allem bei geriatrischen Patient*innen ist jedoch, neben EKG-Kontrollen, auf ein umfassendes Monitoring der Nierenretentionsparameter sowie mögliche anticholinerge und halluzinogene Nebenwirkungen zu achten (21). Die EKG-Kontrollen dienen dem Ausschluss kardialer Vorerkrankungen wie einer bestehenden verlängerten QTc. Diese stellt eine Kontraindikation dar, da Amantadin selbst eine QTc-Verlängerung mit sich bringen kann (26).
- Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMT-Hemmer), wie Entacapon oder Tolcapon inhibieren den Metabolismus von Dopamin und L-Dopa und sorgen somit für eine gesteigerte Wirkung der genannten Substanzen. Als Nebenwirkung ist neben einer Lebertoxizität bei Tolcapone vor allem zu beachten, dass bei gleichzeitiger Gabe mit L-Dopa ebenfalls die Nebenwirkungen von L-Dopa verstärkt auftreten können, womit eine genaue Dosisanpassung nötig ist (27).

Im fortgeschrittenen Stadium wird meist auf eine Kombinationstherapie gesetzt. So kann zum Beispiel durch Einsatz von Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmern oder COMT-Hemmern, motorische Komplikationen verzögert und behandelt werden, sowie die Dosis von Levodopa reduziert werden (21).

Zusätzlich können Apomorphin-Injektionen einen positiven Effekt bei Patient*innen mit schweren motorischen Nebenwirkungen haben (21). Apomorphin ist ein Morphin-Derivat, welches als Dopaminagonist wirkt und subkutan appliziert wird.

Der Wirkeintritt von wenigen Minuten sowie die kurze Wirkdauer von bis zu 90 Minuten machen das Medikament zu einem geeigneten Bedarfsmedikament, bei Patient*innen die unter starken „Wearing-off“ Symptomen leiden, also Symptomen, die durch das Nachlassen der Basistherapie auftreten. Somit kann eine Apomorphin-Injektion eine Überbrückung bis zur nächsten Medikamenteneinnahme darstellen (27).

Bei medikamentös nicht-kontrollierbaren Symptomen ist der Einsatz einer uni- oder bilateralen elektrischen Stimulation abzuwägen. Diese tiefe Hirnstimulation fokussiert sich dabei auf vier verschiedene Zielbereiche im Gehirn. Abhängig von der Symptomatik wird dabei der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM), der Nucleus subthalamicus (STN), der Globus pallidus internus (GPI), oder der Pedunculopontine Kern (PPN) stimuliert (21).

2 Material und Methoden

Für diese Arbeit wurde eine systemische Literaturrecherche zum aktuellen Wissensstand der neurodegenerativen Erkrankungen AD und MP durchgeführt. Weiters wurde die Rolle der Neuroinflammation, dessen metabolischen Beeinflussung und mögliche therapeutische Optionen recherchiert. Für die Einleitungskapitel dienten hauptsächlich etablierte Lehrbücher sowie epidemiologische Zusammenfassungen als Grundlage.

Der Hauptteil der Arbeit befasst sich schließlich mit einer strukturierten Aufarbeitung der relevanten Literatur. Als Ausgangspunkt hierfür dient die medizinische Datenbank „PubMed“. Das Ziel hierbei ist eine geeignete Übersicht des aktuellen Wissensstandes, sowie potenzielle Ansätze für die zukünftigen Schwerpunkte in der Forschung zu neurodegenerativen Erkrankungen zu erheben.

3 Ergebnisse - Resultate

3.1 Neuroinflammation

Das zentrale Nervensystem (ZNS) gliedert sich in zwei Zellgruppen, den Neuronen und den Gliazellen. Letztere lassen sich in Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikrogliazellen gliedern. Diese spielen eine große Rolle für die Funktion des Immunsystems, die hier näher erörtert werden soll. Die Bedeutung und das Zusammenspiel der Gliazellen in Bezug auf den Mechanismus der Neuroinflammation als Teil der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen nimmt dabei einen immer größer werdenden Stellenwert ein und ist ein Ansatz zur Therapie dieser Krankheiten (28).

Neuroinflammation ist ein Abwehrmechanismus, welcher initial das Gehirn durch Beseitigung oder Inhibierung von Pathogenen schützt. Diese Entzündungsreaktion kann durch die Entfernung von Zelltrümmern und Förderung von Gewebereparatur positive Auswirkungen auf die Krankheitsabwehr und Heilung haben. Eine chronische Inflammation zeigt jedoch eine schädliche Wirkung und kann eine Regeneration inhibieren (28).

3.1.1 Mikroglia

Mikroglia gehören zu den angeborenen Immunzellen des ZNS und sind dort ubiquitär verbreitet. Deren Anteil der Gesamtzellpopulation beträgt zwischen 5-12% und sie präsentieren sich in diversen morphologischen Zustandsbildern. Die Aufgaben der Mikroglia teilen sich in drei essentielle Funktionen, welche für die Homöostase und deren Funktion bei der Abwehr pathologischer Reize zum Tragen kommen (28).

Sensorik

Mikroglia bilden ein Netzwerk, welches sich über das gesamte ZNS erstreckt. Die dünnen Fortsätze der Zellen sind dabei dynamisch und in ständiger Bewegung, sodass sie sich durch das Scannen ihrer Mikroumgebung, ihres Sensoms, bei fokalen Verletzungen in deren Richtung bewegen können (29). Die Fortsätze sind dabei ebenfalls im direkten Kontakt mit Astrozyten,

Neuronen und Blutgefäßen, und können somit schnell auf molekulare Veränderungen, sowie anfallende Abfallprodukte, reagieren (30). Die Wahrnehmung von Veränderungen in deren Sensor werden dabei durch zahlreiche Gene kodiert, deren Produkte in verschiedenen Bereichen des Gehirns gleichmäßig exprimiert werden. Daraus lässt sich ableiten, dass alle Mikroglia in der Lage sind diese Sensorfunktion auszuführen. Diese bildet auch das Grundgerüst für die Ausführung der weiteren Aufgaben der Mikroglia (29).

Housekeeping

Zu den physiologischen „Housekeeping“- Aufgaben gehört der Umbau von Synapsen, welche für die Entwicklung des ZNS, sowie für Homöostase und Neurodegeneration von Bedeutung sind, sowie die Migration zu Orten mit neuronalem Zelluntergang und die Phagozytose der dabei entstehenden Zelltrümmer (29).

Die Gene, die bei den genannten Funktionen involviert sind, kodieren Chemokine, eine Gruppe von Signalproteinen und Chemokin-Rezeptoren, sowie Gene, welche an der Phagozytose beteiligt sind, wie Scavenger-Rezeptoren ((SRs) und Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2) (29). Durch Sekretion von neurotropischen Faktoren wie Insulin-like Growth Faktor-1 (IGF-1), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) und dem Nervenwachstumsfaktor beeinflussen sie umliegende Zellen (31). Außerdem werden zum synaptischen „Pruning“, der gezielten Synapsen-Eliminierung zur Feinabstimmung neuronaler Prozesse, und an synaptischen Umbau beteiligte Gene wie C1q und Cx3cr1 exprimiert (29). Der Verlust von Cx3cr1 führt neben einer gestörten Reifung von Synapsen ebenso zu einem proinflammatorischen Phänotyp der Mikroglia (31).

Abwehr

Nach erfolgreichem Erkennen von infektiösen Krankheitserregern oder schädlichen Eigenproteinen wie A β oder α -Synuclein vermitteln Mikroglia die notwendigen Abwehrreaktionen. Zur Bewältigung dieser Funktion exprimieren diese Fc-Rezeptoren, virale Rezeptoren, sowie Toll-Like Rezeptoren (TLRs) und Nucleotide-binding Oligomerization Domain-Like

Rezeptoren (NLRs), welche in der Lage sind Pathogen-Associated Molecular Patterns von invasiven Pathogenen und Danger-Associated Molecular Patterns zu erkennen (28, 29). Bei Auftreten von pathologischen Reizen kommt es zu einer neuroinflammatorischen Reaktion, welche durch die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α), Interleukinen (IL-1 β , IL-6, IL-16, IL-18, IL-27), Chemokinen, wie CC-Chemokin-Ligand-2(CCL2), sowie Stickstoffmonoxid (NO) und Proteasen gekennzeichnet ist. In Folge kommt es zur Rekrutierung weiterer Zellen und zur Beseitigung schädlicher Substanzen (28, 29).

3.1.1.1 M1/M2

Neben dem Ruhezustand, in welchen die Mikroglia vor allem ihre Wahrnehmungs- und Housekeeping- Aufgaben erfüllen, werden die durch Signale aktivierten Mikroglia häufig in zwei Phänotypen eingeteilt. Dabei handelt es sich zum einen um die M1-Mikroglia (klassische Aktivierung) und die M2-Mikroglia (alternative Aktivierung) (28). Diese Einteilung folgt der, welche bei peripheren Makrophagen eingesetzt wird. Diese antworten auf Infektions- und Verletzungssignale des Körpers und reagieren mit morphologischen und funktionellen Änderungen, um eine neuroprotektive oder neurotoxische Rolle einzunehmen. Mikroglia zeigen viele phänotypische Gemeinsamkeiten mit peripheren Makrophagen, müssen jedoch aufgrund ihres speziellen Milieus differenziert betrachtet werden. Grundlegende Eigenschaften konnten jedoch auch in Mikroglia beobachtet werden. So präsentieren sie sich am Ort der Verletzung in verschiedenen Aktivierungszuständen und passen ihren Phänotyp den Erfordernissen der Inflammation an (32).

M1 Mikroglia

Durch Kontakt zu proinflammatorischen Zytokinen wie Interferon- γ (IFN- γ), Interferon- β (INF- β) und TNF- α sowie durch körpereigene oder bakterielle Zellrückstände, wie Lipopolysaccharid (LPS), werden Mikroglia über die Aktivierung von Nuclear Factor „Kappa-Light-Chain-Enhancer“ of Activated B-Cells (NF- κ B) und Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT1) zu klassisch aktivierten, proinflammatorischen Mikroglia polarisiert. Diese produzieren dann

selbst proinflammatorische Zytokine und Interleukine, wie IL-1 β , IL-6, IL-12 und IL-23, und exprimieren eine hohe Konzentration von induzierbarer Stickoxid Synthase (iNOS) zur Produktion von NO, sowie von Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH)-Oxidase (NOX) zur Herstellung von reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) (28, 32, 33) (Abbildung 1).

M2 Mikroglia

Im Gegensatz dazu kommt es bei Exposition von IL-4, IL-10, IL-13, und Transforming Growth Factor- β (TGF- β) zur alternativen Aktivierung der Mikroglia STAT3 und STAT6. Diese neuroprotektiven Gliazellen setzen verschiedene Faktoren frei, wie FIZZ1, Chitinase-3-Like-3 (Chi3l3), Arginase 1 (Arg1), Ym1, CD206, IGF-1, und Frizzled Class Receptor 1 (Fzd1), sowie die antiinflammatorischen Zytokine IL-4, IL-10, IL-13 und TGF- β (Abbildung 1). Diese Faktoren sind mit Gewebeheilung und Neuroprotektion assoziiert. So sorgt IL-4 zum Beispiel für eine Inhibierung des NF- κ B Signalweges. Die Zytokine IL-4 und IL-13 inhibieren außerdem die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-8, IL-6 und TNF- α und reduzieren die Sekretion von NO. IL-10 führt zu einer erhöhten Phagozytose abgestorbener Zellen (28, 32, 33).

Periphere M2-Makrophagen werden weiters in Subklassen unterteilt, die abhängig vom Stimulus aktiviert werden und bei Allergieantwort, Parasiteninfektion eine Rolle spielen und durch Unterdrückung von Inflammation, gesteigertem Gewebeumbau und Angiogenese, erhöhter Phagozytose und Regulation des Immunsystems zu agieren. Von dieser dichotomischen Klassifizierung distanziert man sich auch bei Mikroglia immer weiter, da es sich eher um ein Spektrum handelt, in welches reaktive Mikroglia abhängig von Art und Stadium neurodegenerativer Erkrankungen sowie der regionalen Lage fallen (32).

3.1.2 Astrozyten

Astrozyten bilden den größten Anteil der Gliazellen im Gehirn. Sie spielen eine aktive und essenzielle Rolle in der Homöostase des Gehirns und regulieren den Blutfluss, halten die BBB aufrecht und modulieren die Aktivität von Synapsen. Außerdem sind sie ebenfalls bei der Energieversorgung der Neuron von großer Bedeutung (28).

Neben dem direkten Transport von Glukose sorgen sie ebenso durch die Produktion von Laktat im Gehirn für eine alternative Energiequelle für die Neuronen. Durch Reduktion von Pyruvaten entstehen große Mengen an Laktat, welches über den Monocarboxylat Transporter 4 (MCT4) Neuronen zugeführt werden (32).

Die Rolle der Astrozyten in der primären Immunantwort ergibt sich durch ihre Anzahl und Nähe zu Neuronen. Durch Ausschüttung von Entzündungsfaktoren wie proinflammatorischen Chemokinen und Zytokinen kommt es zu einer Verstärkung der Entzündungsreaktion. Dieser Prozess erfordert den Einsatz von mitochondrialer Oxidation in Astrozyten (32). Proinflammatorische Mikroglia steuern die Aktivierung der Astrozyten durch die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen. Die aktivierten Astrozyten wiederum können, durch die Sekretion von den Faktoren CCL2, CX3CL1, CXCL10, GM-CSF, und IL-1, Mikroglia aktivieren (28) (Abbildung 1).

Astrozyten scheinen ähnlich wie Mikroglia verschiedene reaktive Phänotypen zu besitzen, welche entlang eines Spektrums eine große Heterogenität aufweisen. Die Rekrutierung von Astrozyten im Zuge der Inflammation scheint somit abhängig von Erkrankung und Erkrankungsstadium sowohl vorteilhafte als auch schädliche Effekte auf den Krankheitsverlauf zu haben und bedarf weiterer Forschung. Als Anlehnung an die Mikroglia können Astrozyten zur Überschaubarkeit und zum Verständnis in A1 und A2 eingeteilt werden (28).

A1 Astrozyten

Vor allem IL-1 α , TNF α und C1q, welche von aktivierten Mikroglia sezerniert werden, induzieren einen proinflammatorischen Phänotyp in Astrozyten (34). Proinflammatorische Astrozyten sorgen durch die Sekretion proinflammatorischer Faktoren (z.B.: IL-1 β , TNF- α , und NO) neben der bereits erwähnten Aktivierung von Mikroglia ebenfalls zu einer Dysregulation von Synapsen, der BBB, des Blutflusses sowie metabolischer Funktionen, und damit zu einem Voranschreiten neurodegenerativer Erkrankungen führen (28) (Abbildung 1). A1 Astrozyten zeigen dabei zwar die Fähigkeit Synapsen auszubilden, diese sind jedoch im Vergleich zu nicht-aktivierten Astrozyten sowohl schwächer als auch in geringerer Anzahl vorhanden. Der Verlust von Synapsen korreliert dabei mit dem kognitiven Verfall (35). Die phagozytische Funktion der Astrozyten zeigt sich ebenfalls herabgesetzt (34).

Bei chronischer Inflammation konnte ebenfalls eine vermehrte Produktion von Lactosylceramiden (LacCer), einer Klasse von Glycosphingolipiden, festgestellt werden, welche eine Inflammation und Neurodegeneration fördern. So konnte durch Inhibierung von LacCer eine Aktivierung von Astrozyten gehemmt werden und eine positive Auswirkung auf die Neurodegeneration bewirkt werden (36).

In Studien zur multiplen Sklerose, einer weiteren neurodegenerativen Erkrankung, konnte eine weitere proinflammatorische Funktion der Astrozyten gezeigt werden. Durch eine Hochregulierung der Transmembranrezeptoren für IL-17 und Tropomyosin Rezeptor Kinase B (TrkB) kommt es zu einer erhöhten Expression von *NF- κ B Activator 1* und der folgenden Produktion proinflammatorischer Zytokine. In einer Studie konnte bei Mäusen mit mangelnder TrkB-Expression eine Besserung der neurodegenerativen Veränderungen gezeigt werden, sowie eine Verschlimmerung durch Stimulierung von TrkB durch BDNF (37).

In post-mortem Analysen von AD und MP, sowie weiteren neurodegenerativen Erkrankungen, zeigen sich der Großteil der Astrozyten in den Gehirnbereichen, die durch Neurodegeneration geschädigt sind, in aktivierter Form, was für deren Rolle in der Pathogenese spricht (34).

A2 Astrozyten

Astrozyten können auch neuroprotektiv agieren. Durch antiinflammatorische Zytokine werden sie aktiviert und führen über verschiedene Signalwege zu einer Limitierung der Inflammation. Ein solcher Weg wird durch das Glykoprotein gp130 mediiert. Bei einem Mangel an gp130 kommt es zu einer Verschlimmerung neurodegenerativer Erkrankungen (38). Ein weiterer Weg führt durch TGF- β , welches vermutlich eine Inhibierung von NF- κ B bewirkt, zu einer Immunsuppression (28).

Ein weiterer protektiver Signalweg wird durch IFN- γ mediiert. Trotz der proinflammatorischen Wirkung von IFN- γ konnte in Tierstudien zu inflammatorischen Hirnerkrankungen festgestellt werden, dass eine Inhibierung von IFN- γ negative Auswirkungen auf die Mortalität zu haben scheint (39).

Der Januskinase (JAK)- STAT3 Signalweg scheint ebenfalls eine Bedeutung für die neuroprotektive Funktion von Astrozyten zu haben. So kommt es bei Ablation von STAT3 zu einer vermehrten Infiltration inflammatorischer Zellen, sowie neuronalen Zellverlust bei Rückenmarksverletzungen in Mäusen. Im Gegensatz zur negativen Beeinflussung von BDNF durch Stimulierung von TrkB wirkt BDNF jedoch durch STAT3 Aktivierung neuroprotektiv (28). Die Rolle von STAT3 ist jedoch komplex und dessen Aktivierung hängt sowohl von der Krankheit als auch von dessen Stadium ab (40).

Metabolisch wirken sich proinflammatorische Astrozyten außerdem auf die Glutamat Regulation aus. So wird durch eine Störung von den Exzitatorischer Aminosäuretransportern 1 (EAAT1) und Exzitatorischer Aminosäuretransportern 2 (EAAT2) der Astrozyten eine Exzitotoxizität und Übererregbarkeit von Synapsen ausgelöst (28).

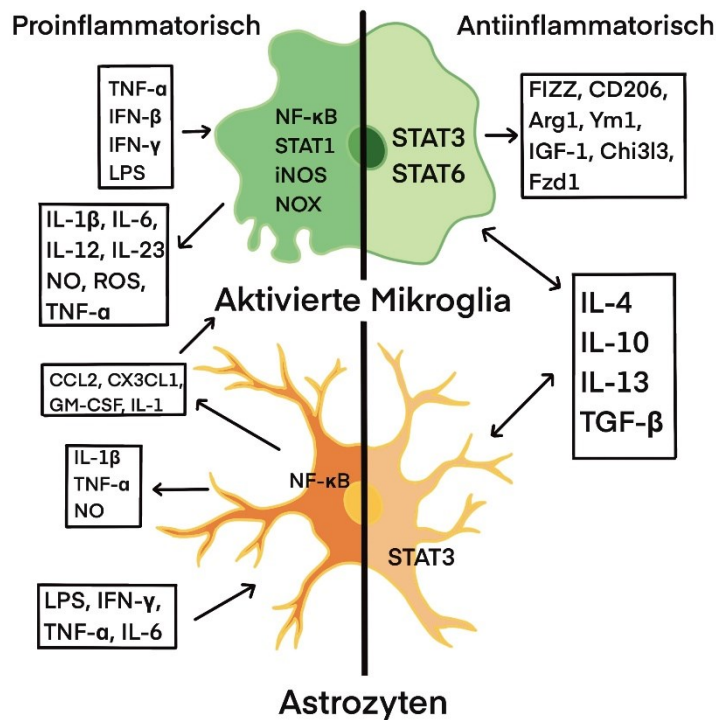


Abbildung 1: Die Aktivierung und Interaktion der Mikroglia und Astrozyten, sowie deren pro- und antiinflammatorische Wirkung, eigene Abbildung nach Kwon, H.S., Koh, SH. (28)

Die Mikroglia werden durch proinflammatorische Faktoren wie TNF- α , IFN- β , IFN- γ und LPS aktiviert. Dabei kommt es zu einer Aktivierung der NF- κ B, und STAT1 Signalwege, sowie der verstärkten iNOS- und NOX-Aktivität. Als Folge werden zahlreiche proinflammatorische Faktoren, wie IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, NO, ROS und TNF- α sezerniert. Auch Astrozyten werden durch LPS, IFN- γ , TNF- α und IL-6 aktiviert und sorgen durch Sekretion von IL-1 β , TNF- α und NO für eine proinflammatorische Reaktion. Durch Sekretion von CCL2, CX3CL1, GM-CSF, IL-1 durch Astrozyten werden wiederum Mikroglia aktiviert. Im Gegensatz dazu kommt es durch die Faktoren IL-4, IL-10, IL-13 und TGF- β zu einer alternativen Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten. Dies geschieht in Mikroglia über die Aktivierung von STAT3 und STAT6, und in Astrozyten über STAT3. Die antiinflammatorischen Gliazellen sezernieren wiederum selbst die Faktoren IL-4, IL-10, IL-13 und TGF- β . Mikroglia sezernieren außerdem FIZZ, CD206, Arg1, Ym1, IGF-1, Chi3l3 und Fzd1.

3.1.3 Neuroinflammation in AD

Neuroinflammation tritt bereits im Anfangsstadium der AD auf. Das Auftreten einer frühen Entzündungsreaktion zeigt sich durch die Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-1 β und IL-6 in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patient*innen mit milder kognitiver Einschränkung, die zu AD voranschreitet. Weitere Zytokine und Chemokine wie IL-18, Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1 und Interferon-Gamma Induced Protein 10 erreichen zu einem fortgeschritteneren Zeitpunkt ihren Höhepunkt (28).

Weiters präsentieren sich sowohl Mikroglia als auch Astrozyten morphologisch verändert rund um die senilen Plaques. Mikroglia wandeln sich von ihrer ramifizierten in eine amöboide Form um, welche der Morphologie aktivierter

Mikroglia entspricht. Die Plaque-umgebenen Zellen exprimieren ebenfalls Aktivierungsmarker und proinflammatorische Mediatoren. Gleichzeitig tritt eine Astrogliose auf, also eine Erhöhung der Anzahl, Größe und Beweglichkeit von Astrozyten, welche bei Zelluntergang von Neuronen auftritt (41). Mikroglia, welche von AD-Mäusen isoliert wurden zeigten dabei eine gestörte Phagozytose und chemotaktische Aktivität sowie eine erhöhte Glykolyse, welche auf einen veränderten Phänotyp in AD hinweisen (42).

Mikroglia agieren vorerst neuroprotektiv durch das Zersetzen und Entfernen von A β und Tau. Die A β -Clearance wird dabei teils durch Phagozytose und Endozytose mittels Mikroglia SR und teils durch extrazelluläre Zersetzung durch A β -abbauende Enzyme gesteuert (29).

Im späteren Verlauf kommt es jedoch zu einer Umwandlung in einen neurotoxischen Phänotyp. Ebenso kann eine gestörte metabolische Funktion von Mikroglia und Astrozyten zu einer Akkumulation von A β führen(28). Die Interaktion von Mikroglia und A β führt zu einer verstärkten Zerstörung von Synapsen, sowie durch Aktivierung der Mikroglia über deren TLRs zu dem Ausschütten von neuroinflammatorischen Mediatoren, wie den neurotoxischen reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies, und proinflammatorischer Zytokine (z.B.: TNF- α , IL-1 β , IL-6), Chemokine (z.B.: IL-18), und Prostaglandinen (z.B.: PGE2), (28, 29, 41). Die proinflammatorischen Mikroglia treiben zusätzlich die Phosphorylierung von Tau an und verstärken somit die Tau Pathologie bei AD (28).

3.1.3.1 Chronische Auswirkungen von A β

Bei chronischer Exposition von pathologischen Reizen reagieren angeborene Immunzellen entweder mit Toleranz oder Entwicklung eines immunologischen Gedächtnisses („Trained Immunity“). In einem Experiment wurden Mikroglia mit A β stimuliert und nach Kultivierung über mehrere Tage erneut stimuliert. Dabei zeigten sich bei chronischer Exposition von A β niedrigere mRNA und Protein-Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen IL-1 β und TNF- α als bei akuter A β -Exposition. Weiters präsentierten sich die chronisch A β -exponierten Zellen mit einer erniedrigten phagozytischen Aktivität (43). Eine Steigerung der Anzahl und Größe

der A β - Plaques weist vermutlich auf eine solche verminderte Clearance-Funktion der Mikroglia hin (28). Ein weiteres Zeichen, das auf eine verminderte Clearance hinweist, ist die in Mausmodellen mit A β -Ablagerungen verminderte Expression von A β -phagozytischen Rezeptoren und A β -abbauenden Enzymen. Diese Ergebnisse weisen auf eine entwickelte Immuntoleranz der Mikroglia hin (43).

3.1.4 Neuroinflammation bei Morbus Parkinson

Die Aktivierung von Gliazellen trägt wesentlich zur Pathogenese von MP bei. Viele Proteine, welche durch Gene kodiert werden, die mit der familiären Form von MP assoziiert sind, beteiligen sich an der Regulation der Mikroglia- und Astrozyten-Aktivierung. Dazu gehört α -Synuclein (durch PARK1 und PARK4 kodiert), sowie Parkin (PARK2), DJ-1 (PARK7) und ATPase 13A2 (ATP13A2) (28).

Die gesteigerte Aktivierung von Mikroglia konnte in der Substantia Nigra von MP-Patient*innen beobachtet werden und korreliert mit dem Verlust dopaminerger Zellen (28). Das vermehrte Vorkommen aktivierter Mikroglia und Astrozyten konnte auch in humanen post-mortem Analysen nachgewiesen werden (44).

Aktivierte Mikroglia, welche dopaminerge Neuronen umgeben, haben einen proinflammatorischen Phänotyp. Das von sterbenden Neuronen freigesetzte aggregierte α -Synuclein gilt als Aktivierungstrigger der Gliazellen. In den Gliazellen kommt es schließlich zur Aktivierung von NF- κ B, einer erhöhten Produktion von ROS sowie proinflammatorischer Faktoren, welche, neben einer direkten Schädigung dopaminerger Neuronen, ebenfalls Mikroglia aktivieren welche eine Inflammation antreiben und somit einen positiven Feedback-Loop erzeugen (41). Eine erhöhte Expression von α -Synuclein, sowie proinflammatorische Faktoren die von Mikroglia sezerniert werden tragen schließlich zur Neuroinflammation bei MP bei (28, 42).

Weitere Aktivatoren, die in der Pathogenese von MP keine Rolle spielen, in der Forschung jedoch eingesetzt werden, sind das Neurotoxin 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP), welches ebenfalls durch die Auslösung mitochondrialer Dysfunktion zum Verlust dopaminerger Neuronen führt, sowie LPS,

welches als Bestandteil der äußeren Membran gramnegativer Bakterien einen Liganden der TLRs darstellt (33).

In einer Studie konnte die Wichtigkeit des Enzyms Jumonji Domain Containing 3 (Jmjd3) zur alternativen Aktivierung von Mikroglia dargestellt werden. Jmjd3 zeigte sich hierbei verstärkt exprimiert unter IL-4 Behandlung. Durch Suppression von Jmjd3 durch das Lentivirus wurden Jmjd3-Knockout Zellen hergestellt, was nach Stimulierung mit MPTP eine Dämpfung der neuroprotektiven Polarisation und eine vermehrte proinflammatorische Antwort der Mikroglia zur Folge hatte. Ebenso wurde ein verstärkter Zelltod dopaminergener Neuronen unter der Suppression von Jmjd3 festgestellt. Daraus lässt sich die essenzielle Rolle von Jmjd3 bei der Expression vom neuroprotektiven Phänotyp ableiten (45).

Eine Dysfunktion von Astrozyten scheint ebenfalls eine Rolle in der Neurodegeneration bei MP zu spielen. Reaktive Astrozyten konnten in der Substantia nigra pars compacta von MP-Patient*innen festgestellt werden. Das DJ-1 Protein, welches durch das mit familiärem MP assoziiertem PARK7 Gen kodiert wird, reguliert zum Beispiel die Aktivierung der Astrozyten über IFN- γ und TLR4 Signale und ist bei MP erhöht. Ein weiteres Gen, welches mit MP assoziiert ist, ist das Park9 Gen. In einer Studie konnte durch Ausschaltung des Gens gezeigt werden, dass es dabei zu einer verminderten Konzentration von ATP13A2 kommt. Darauf folgend zeigte sich eine erhöhte Aktivierung des NLR Family Pyrin Domain Containing 3 (NLPR3) Inflammasoms, mit folgender Neuroinflammation. Somit kann eine Aufrechterhaltung der ATP13A2-Spiegel eine protektive Rolle einnehmen (46, 47). Studien mit Astrozyten von MP-Patient*innen zeigten eine Dysfunktion des α -Synuclein Abbaus und unterstreichen deren Rolle in der Pathogenese von MP (48).

Schließlich sind auch neuroimmunmetabolische Modulatoren zu beachten. So wird angenommen, dass MP assoziierte Risikofaktoren Einfluss auf metabolische Signalwege haben, welche durch Eingreifen in den Glukose- und Aminosäurenmetabolismus zur Neuroinflammation bei MP beitragen (42).

3.2 Neuroimmunmetabolismus

Der Begriff Neuroimmunmetabolismus beschreibt ein immer größer werdendes Forschungsgebiet, welches den Zusammenhang und die Möglichkeit des Eingreifens in den zellulären Metabolismus von Immunzellen und dessen Auswirkungen auf die Immunantwort im zentralen Nervensystem untersucht (42).

Das Hirn macht nur 2% der gesamten Körpermasse aus, benötigt jedoch bereits in Ruhe 20% der zugeführten Energie. Während Neuronen für den Großteil des Energiebedarfs verantwortlich sind, stellen die Gliazellen die Energielieferanten dar. Die nötige metabolische Flexibilität zur Energiebereitstellung der Gliazellen sowie die Aufrechterhaltung der Homöostase metabolischer und immunologischer Signalwege werden durch Regulation von metabolischen Sensoren geschaffen. Diese umfassen neben den Energiesubstraten Glucose, Aminosäuren und Lipide ebenfalls Transporter und Rezeptoren, welche Schwankungen in der Konzentration der genannten Substrate wahrnehmen, und folglich biosynthetische Kaskaden auslösen (42).

Die verschiedenen Zellen des ZNS weisen dabei in Abhängigkeit ihrer Funktion spezielle metabolische Profile auf. Das Umschalten des metabolischen Status einer Zelle führt zu einer Veränderung der strukturellen und funktionellen Eigenschaften und ist Gegenstand der aktuellen Forschung. (42).

3.2.1 Energiestoffwechsel

Die Energiebereitstellung der Zelle erfolgt hauptsächlich über die Oxidierung von Glukose. Über mehrere Schritte wird ein Glukosemolekül in einem Prozess, der Glykolyse genannt wird, zu zwei Molekülen Pyruvat umgewandelt. Dabei kommt es bereits zur Generation von zwei Molekülen Adenosintriphosphat (ATP), welche der Zelle als Energiequelle dienen. Das Pyruvat wandert daraufhin in die Mitochondrien, und gilt dort als ein Ausgangspunkt für den Krebszyklus. Der Krebszyklus, auch Citratzyklus genannt, generiert bei Vorhandensein von Sauerstoff zum einen Energie in Form von 15 Molekülen ATP pro Molekül Pyruvat. Zum anderen entstehen auch essenzielle Komponenten für die Biosynthese von Aminosäuren und Fettsäuren (38, 39).

In dem Prozess des Krebszyklus wird im Zuge der Oxidation Nikotinamidadenindinukleotid (NADH) gebildet, welches schließlich in der Atmungskette zur weiteren Energieherstellung genutzt wird. Die oxidative Phosphorylierung (OXPHOS) nutzt dabei das NADH, sowie das im Krebszyklus entstandene Succinat, und oxidiert diese. Dabei entsteht ein Energiegradient der inneren Membranwand der Mitochondrien, welche von der ATP-Synthase genutzt wird, um ATP zu erzeugen (40).

Immunzellen kontrollieren ihre Aktivierung und funktionelle Eigenschaften durch die Regulation ihrer Stoffwechselwege. Die Funktion der Mikroglia, Schädigungen oder Infektionen in ihrer Umgebung zu erkennen, wird durch OXPHOS angetrieben. Nach Aktivierung der Gliazellen durch Erkennung von pathologischen Reizen kommt es zu einer Konversion in einen proinflammatorischen Zustand. Begleitend kommt es zu einer erhöhten Synthese von Hexokinase und Phosphofruktokinase-2/Fruktose-2,6-bisphosphatase 3 (PFKFB3) und zur Aktivierung des Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) und Hypoxie-Induzierten Faktor 1 α (HIF-1 α) (42) (Abbildung 2).

Diese aktivierten Zellen verschieben ihren Metabolismus in Richtung aerobe Glykolyse. Dieser Prozess wandelt trotz genügend vorhandenen Sauerstoffs Glukose in Pyruvat und schließlich Laktat um. Dieses metabolische Prinzip ist ebenfalls als „Warburg Effekt“ bekannt, welcher primär in Krebszellen observiert wurde, jedoch auch in Immunzellen beobachtet werden konnte (49). Das Laktat dient zum einen als alternative Energiequelle für Neuronen, vor allem bei hoher Aktivität des Gehirns. Ein Überschuss führt jedoch zu einer Oxidierung von Laktat, welches zu einer erhöhten Produktion von ROS führt, welche zu Zellschäden führen. Laktat fügt dabei sowohl über pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften, welche sowohl bei akuter als auch chronischer Inflammation zum Tragen kommen (50).

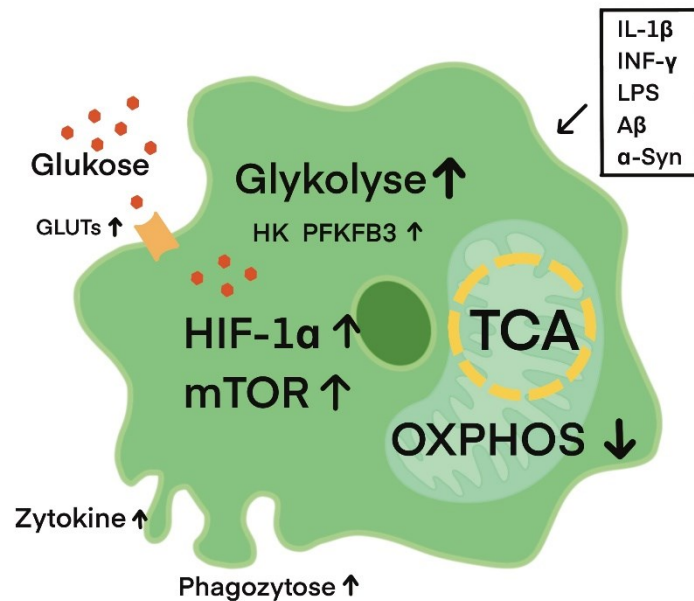


Abbildung 2: Der Energiemetabolismus einer aktivierten Gliazelle, eigene Abbildung nach Bernier et al (49) und Devanney et al (50)

Nach Aktivierung der Gliazelle durch IL-1 β , INF- γ , LPS, A β oder α -Syn kommt es zu einem Shift von OXPHOS zu Glykolyse. Dabei werden die Hexokinase (HK), und PFKFB3 verstärkt aktiviert. Außerdem sorgt die erhöhte Aktivität von HIF-1 α und mTOR zu einer verstärkten Zytokin-Ausschüttung und phagozytischen Funktion der Zelle. Um den vermehrten Bedarf an Glukose zu gewährleisten, werden die GLUTs ebenfalls verstärkt exprimiert.

Trotz der höheren ATP-Gewinnung von OXPHOS hat die aerobe Glykolyse zum einen den Vorteil, in weniger Schritten Energie zu gewinnen, so wie Ursprung von diversen Bausteinen wie Zytokinen zu sein. Aufgrund der niedrigeren ATP-Produktion von nur zwei Molekülen ATP im Rahmen der Glykolyse, ohne Einbeziehung der Atmungskette, ist ebenfalls eine erhöhte Glukoseaufnahme zur suffizienten Energiebereitstellung von Nöten. So kommt es zu einer Hochregulierung von Glukosetransporten, welche sich durch eine erhöhte GLUT1 Expression präsentieren (42, 51) (Abbildung 2). Im Rahmen des Warburg Effekts kommt es außerdem zu einer Steigerung des Pentosephosphatwegs, welcher als Quelle für die Produktion von Nukleotiden, Proteinen und Lipiden dient (49, 51).

Außerhalb des ZNS kommt es bei Entzündungen ebenfalls zu erhöhter Glykolyse. Diese ist bedeutend zur Aufrechterhaltung der inflammatorischen Aufgaben von Immunzellen wie Makrophagen und T-Zellen. Der Warburg Effekt zeigt sich zwar durch eine verminderte mitochondriale Respiration, einige Zwischenprodukte des

Krebszyklus treten jedoch in erhöhter Konzentration auf. Durch die Akkumulation von Citrat und Succinat wird zum Beispiel das Ausschütten proinflammatorischer Chemokine und Zytokine unterstützt. Succinat führt zu einer erhöhten Produktion von IL-6, IL-1 β und NO, während Citrat vor allem eine vermehrte ROS-Generation und Prostaglandin-Synthese mit sich bringt (42, 49).

Die Rolle des Energiemetabolismus bei chronischer A β -Exposition wurde ebenfalls betrachtet. Hierbei zeigte sich ein Herunterregulierung vom AKT-mTOR-HIF-1 α Signalweg, mit darauffolgender herabgesetzten Laktatproduktion, als Zeichen einer gestörten Glykolyse. Eine mitochondriale Dysfunktion zeigte sich nach wie vor, wie bei aktivierten Mikroglia. Daraus lässt sich neben einer gestörten Glykolyse ebenfalls eine weiterhin reduzierten Energiegewinnung durch OXPHOS ableiten, welche zu einer funktionellen Störung der Mikroglia führen (43) (Abbildung 3).

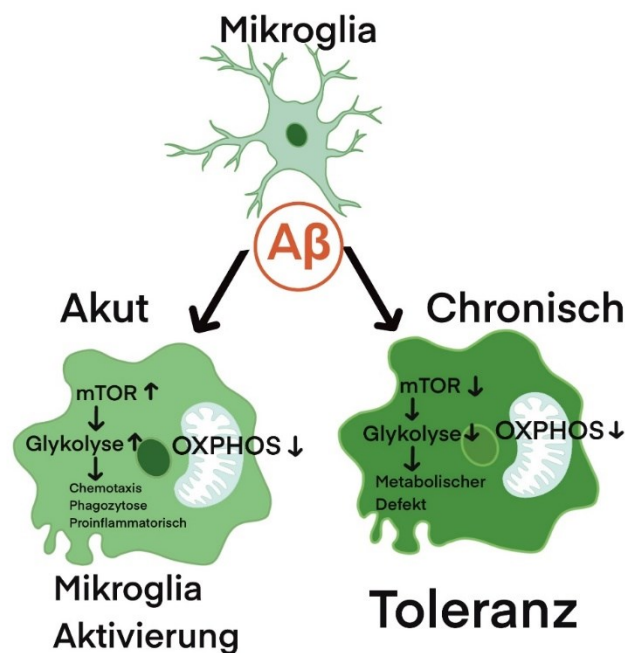


Abbildung 3: Akute vs. chronische Exposition von A β , eigene Abbildung nach Baik et al (41)

Eine A β -Exposition löst eine Aktivierung der Mikroglia aus. Der Shift zur aeroben Glykolyse zeigt sich durch eine verstärkte mTOR-Aktivierung sowie einer gestörten OXPHOS. Bei chronischer Exposition kommt es zu einer Toleranz der Gliazellen. Dabei zeigt sich neben einer weiterhin bestehenden gestörten OXPHOS ebenfalls eine gestörte Glykolyse mit daraus folgender Beeinträchtigung der Funktion der Mikroglia.

3.2.2 Glukose

Glukose stellt den wichtigsten Zucker als Energielieferant des Hirnes dar und spielt ebenfalls eine Rolle als Vorstufe zur Synthese von Neurotransmittern. Glukose wird durch verschiedene Glukosetransporter (GLUTs) durch die Zellmembranen transportiert. Die Transporter unterscheiden sich anhand ihrer Sequenz und weisen eine unterschiedliche Verteilung über die verschiedenen Zellen des ZNS auf. Während Neuronen primär GLUT3 Transporter exprimieren, verwenden Oligodendrozyten, Mikroglia und Astrozyten hauptsächlich GLUT1 und GLUT5 Transporter. GLUT2 ist hauptsächlich in Astrozyten zu finden (52). GLUT1, in stark glykosylierter Form, spielt ebenfalls eine große Rolle im Gefäßsystem des Gehirnes und dem Transport über die Blut-Hirn-Schranke (42). In Experimenten mit LPS Stimulierung konnte gezeigt werden, dass die Expression von GLUTs in Gliazellen erhöht sind und eine verstärkte Glykolyse zur Folge hatten (53). GLUT3 Transporter zeigen eine hohe Affinität für Glukose, trotzdem zeigen Neuronen ein geringes Maß an Glykolyse. Zur Ausübung ihrer Funktion hängen Neuronen von Glukosemetaboliten wie Laktaten ab, welche von Gliazellen freigegeben werden. Im Gegensatz dazu stehen Studien, die darauf hinweisen, dass die direkte Glykolyse von Neuronen einen höheren Stellenwert als Laktataufnahme zu haben scheint (54).

Diabetes

Typ 2 Diabetes und AD sind pathophysiologisch eng miteinander verbunden. Typ 2 Diabetiker weisen ein höheres Risiko auf AD zu entwickeln, und haben aufgrund ihrer hohen Blutglukosewerte eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einen kognitiven Verfall zu erleiden. Eine gestörte Insulintransduktion verstärkt dabei sowohl die Formation von A β -Plaques als auch die Hyperphosphorylierung von Tau. Dies ist einerseits der erhöhten Insulinresistenz, und andererseits der erniedrigten Insulinkonzentration im Gehirn geschuldet (55). Eine chronische Hyperinsulinämie führt nämlich durch Herunterregulierung von Insulintransportern zu einer niedrigeren Insulinkonzentration im Gehirn (56). Typ 2 Diabetes führt außerdem zu einer verstärkten proinflammatorischen Antwort, welche zu der Pathogenese von AD beiträgt (55). Langfristig erhöhte Blutglukosewerte von Diabetikern wirken sich dabei auf die mitochondriale Funktion von Neuronen aus, und führen weiters zu

einer Inhibierung der Adenosinmonophosphat (AMP) abhängigen Kinase (AMPK) und Störung des Lipidmetabolismus (57). Typ 2 Diabetes verdoppelt ebenso das Risiko MP zu entwickeln (58).

3.2.3 Ketonkörper

Ketonkörper werden durch Oxidation von Fettsäuren in der Leber produziert. Dies geschieht vor allem bei längeren Fastenperioden beziehungsweise reduzierter Kohlenhydrataufnahme. Glukosereserven im Gehirn können nur für wenige Minuten einen erhöhten Energiebedarf im Hirn decken. Als Energiealternativen stehen hauptsächlich Ketonkörper und Laktat zur Verfügung, die zum Großteil außerhalb des Gehirns entstehen und über Astrozyten zu den Neuronen transportiert werden. Die zwei Ketonkörper Acetoacetat und d- β -Hydroxybutyrat (BHB) gelten dabei als Hauptenergiequelle. Acetoacetat wird dabei zu Acetyl Coenzym A (Acetyl-CoA) umgewandelt und tritt dann in den Krebszyklus zur Produktion von ATP ein. Im Vergleich zu Glukose, welche anhand des Energiebedarfs mobilisiert wird, hängt die Aufnahmerate von Ketonkörper mit deren Plasmakonzentration ab. Ein weiterer Unterschied ergibt sich dadurch, dass Ketonkörper sich nicht an der aeroben Glykolyse beteiligen, und somit nicht zu Laktat metabolisiert werden können. Stattdessen steht hier OXPHOS im Vordergrund (58).

In neurodegenerativen Erkrankungen kommt es trotz des Glukosedefizites im Gehirn zu keiner kompensatorischen Energiebeziehung durch Ketonkörper. Dies ist durch das Fehlen der Stimulatoren einer endogenen Ketonkörperproduktion, wie eine niedrige Plasmaglukose- und Insulinkonzentration, geschuldet (58).

3.2.4 Glukosehypometabolismus

Eine Komponente der AD-Pathogenese stellt der Glukosehypometabolismus dar. Niedrige Glukoseverfügbarkeit kommt dabei durch verschiedene Mechanismen, wie vaskuläre Veränderungen, Insulinresistenz oder herabgesetzte GLUT-Expression zustande (59). Glukosehypometabolismus konnte auch in kognitiv beeinträchtigten MP-Patient*innen festgestellt werden und gilt als Risikofaktor für die Entwicklung

einer MP Demenz. Die gleichen Areale, die einen Hypometabolismus zeigten, präsentierten sich in Patient*innen mit Demenz als Atrophie (60).

Ein weiterer Faktor, der zum Hypometabolismus in AD beiträgt, ist die gestörte Homöostase der GLUTs. Das Vorkommen von GLUT1 und GLUT3 zeigen sich vor allem im zerebralen Kortex erniedrigt, und sind mit einer Hyperphosphorylierung von Tau assoziiert. Weiters korrelieren niedrige GLUT1 Werte mit der Ablagerung von A β . Die Regulation von GLUT1 und GLUT3 erfolgt durch HIF-1 α , somit wird dessen Herunterregulierung bei AD als Auslöser der verminderten GLUT-Expression vermutet. Im Gegensatz dazu steigt das Vorkommen von GLUT2 an, um die reduzierte ATP-Produktion zu kompensieren. Der Anstieg resultiert dabei vermutlich von der verstärkten Astrozyten-Aktivierung, welche im Rahmen der AD-Pathogenese erfolgt (52).

In einem Mausmodell der AD konnte gezeigt werden, dass es durch A β -Exposition zu einer Reduktion der GLUT1 Expression in Astrozyten und folgender verminderter glykolytischen Kapazität kommt. Diese beeinträchtigte Glukoseaufnahme zeigt sich durch die reduzierte Laktatproduktion der Astrozyten. Außerdem wird auch der Laktattransport durch eine herabgesetzte MCT1 Expression behindert. GLUT1 wird ebenfalls in Endothelzellen der BBB exprimiert, wo es für die Aufnahme von Glukose aus dem Körperkreislauf ermöglicht (61).

Das Strukturprotein β -catenin ist neben dessen Funktion in der Aufrechterhaltung der BBB auch für die Transkription von mehreren glykolytischen Enzymen wie GLUT, MCT1, MCT4, Pyruvate Dehydrogenase Kinase 1 (PDK1), LDH-A, und der Pyruvatkinase M2 verantwortlich. Eine Herunterregulierung des WNT/ β -catenin Signalweges führt somit zu einem hypometabolischen Zustand im Gehirn der MP - Patient*innen (62). Auch in AD konnte eine Suppression dieses Signalweges durch A β gezeigt werden (63).

Metabolische Dysregulationen zeigten sich nicht nur im Gehirn von AD-Betroffenen, sondern auch im alternden Gehirn. Sowohl eingeschränkter Blutfluss als auch reduzierte Glukoseverbrauch konnten sowohl in Mäuse- als auch Menschengehirnen festgestellt werden. Das Altern ist dabei mit einer Verschiebung der Mikroglia in Richtung ihres proinflammatorischen Zustandes assoziiert (59). Studien konnten zeigen, dass das Altern außerdem zu einer defekten Clearance

von Zellresten führt. Lipidtropfen beeinflussen dabei Makrophagen und sind potenzielle Vorstufen für inflammatorische Moleküle. Dies unterstreicht die Rolle von Alter auf den Immunmetabolismus der Gliazellen und als Risikofaktor für neurodegenerative Erkrankungen (59).

3.2.4.1 mTOR

Der Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signalweg reguliert unter anderem den Glukosemetabolismus. Proteinkinase B (AKT) reagiert dabei auf extrazelluläre Signale durch Phosphorylierung von mTOR. Als Gegenspieler wirkt die AMPK, welche durch AMP und Adenosindiphosphat als Indikator für Energiemangel, die Phosphorylierung von mTOR inhibiert (43). Phosphoryliertes mTOR steigert wiederum die Expression von HIF1 α , welcher einen bedeutenden Transkriptionsregulator für die Glykolyse, durch Hochregulation von Glukose Transportern und Glykolytischen Enzymen, darstellt (43, 64).

In einer Studie zur Auswirkung von A β auf kultivierte „Pure Primary Microglia“ von Mäusen konnte festgestellt werden, dass durch Behandlung mit A β eine Phosphorylierung von AKT und eine Dephosphorylierung von AMPK, mit folgender Phosphorylierung von mTOR, ausgelöst wird. Außerdem konnte ein starker Anstieg der HIF-1 α Expression nachgewiesen werden. Daraus lässt sich ableiten, dass der mTOR-HIF-1 α Signalweg und der folgende Anstieg der Glykolyse in den Mikroglia durch A β hochreguliert wird (43).

Ein weiterer Hinweis auf die Wichtigkeit von mTOR bei neurodegenerativen Erkrankungen sind post-mortem Untersuchungen von menschlichen AD-Gehirnen, welche erhöhte Werte von phosphoryliertem mTOR aufweisen, und somit auf eine erhöhte mTOR-Aktivität schließen lassen (65).

3.2.4.2 PPAR

Kernrezeptoren, die in der Regulation von Inflammation und Energiemetabolismus im Gehirn eine Rolle spielen, und mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sind, sind die Peroxisom-Proliferator-Aktivierte Rezeptoren (PPARs) (66). Durch Aktivierung von PPAR γ /PGC-1 α kommt es zur Transkription von Genen, die mitochondriale respiratorische Untereinheiten in der Substantia nigra kodieren, und dabei neben der Reduktion von oxidativem Stress ebenfalls den Glukosemetabolismus in dopaminergen Neuronen regulieren (67). Der Glukosehypometabolismus, der in vielen neurodegenerativen Erkrankungen zu finden ist, ist mit der Inhibierung von PPAR γ /PGC-1 α assoziiert, was die Bedeutung des Rezeptors in der Pathophysiologie von AD und MP unterstreicht (42). Außerdem wirkt PPAR dem Entzündungsprozess entgegen in dem es unter anderem proinflammatorische Wirkung von NF- κ B unterdrückt. Weiters inhibieren sie die Expression zahlreicher proinflammatorischer Gene und reduzieren so das Aufkommen von Zytokinen und zeigen somit eine neuroprotektive Wirkung (66, 68).

3.2.5 Lipide

Der Lipidmetabolismus im Gehirn ist sowohl von lokaler Synthese als auch vom Transport peripherer Lipide abhängig. Neben ihrer Aufgabe als Strukturbaustein für Neuronen spielen sie ebenfalls eine Rolle im Energiemetabolismus und als Lipidsensoren, welche die Entfernung von Zellresten durch Mikroglia beeinflussen (42).

Nach Glukose, sorgen vor allem Fettsäuren (FA) für bis zu 20% der Energiezufuhr im Gehirn. Die Energiegewinnung geschieht durch Oxidation von FA, welche hauptsächlich in Astrozyten vonstattengeht und Neuronen als Energiequelle bereitstehen. Bei der Oxidation kommt es zu einem zur Generierung von Flavin-Adenin-Dinucleotid und NADH, welche als Co-Enzyme in der Atmungskette bei der ATP-Bereitstellung agieren, und zum anderen Acetyl-CoA welches in den Krebszyklus einfließt (69). Lipidtropfen in Neuronen gelten als alternative Energieressource unter Stress, haben jedoch das Potential toxisch zu wirken. Aus diesem Grund enthalten Neuronen nur eine begrenzte Anzahl von Lipidtropfen. Unter konstanter Stimulation kommt es durch vermehrte ROS-Produktion jedoch zur Oxidation von FA und folgenden lipidinduzierter Toxizität. Die Homöostase der FA-Oxidation hat dabei auch Auswirkungen auf die Entzündungsreaktion der Mikroglia. Während gesättigte FA einen proinflammatorischen Phänotypen hervorrufen, haben mehrfach ungesättigte FA eine antiinflammatorische Wirkung (42).

Ein wichtiger Lipidsensor, der auf Mikroglia exprimiert wird, ist das Glykoprotein CD36, welches als SR unter anderem Low-Density-Lipoprotein (LDL) und A β erkennt (42). A β führt nach Bindung an CD36 zur Rekrutierung weiterer Mikroglia sowie zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und ROS (70).

Weitere Membranrezeptoren stellen LDL-Rezeptoren, very-LDL Rezeptoren, LDL-Receptor-Related Protein 1 und TREM2 dar. Diese Rezeptoren sorgen für die Endozytose von den verschiedenen Isoformen von Apolipoprotein (ApoE2, ApoE3, ApoE4), sowie A β , und spielen eine wesentliche Aufgabe in der Aufnahme und dem Abbau von A β , sowie, in Abhängigkeit von der ApoE-Isoform, eine pro- oder antiinflammatorische Rolle (71, 72).

Cholesterin ist ein weiteres wichtiges Lipid, welches einen Einfluss auf die Entstehung von Inflammation und neurodegenerativen Erkrankungen hat. Es wird von Astrozyten synthetisiert und in deren Membran eingebaut. Cholesterinreiche Membranen fördern durch Dimerisierung von TLR4 die Aktivierung von NF- κ B und der daraus resultierenden erhöhten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α (73). Weiters ist Cholesterin durch Modulierung der Sekretase-Aktivität mit der Generation von A β assoziiert (74).

3.2.5.1 TREM2

Der Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2) ist ein immunologischer Rezeptor, welcher von Mikroglia stark exprimiert wird. Seine Aufgabe im gesunden Gehirn umfasst unter anderem die Bindung von A β Oligomeren und die phagozytische Clearance von Amyloid Peptiden. Neben A β erkennt TREM2 als Lipidsensor ebenfalls ApoE, welches eine Rolle in der Pathogenese von AD zu spielen scheinen. Jedoch herrscht kein Konsens über die genaue Rolle von TREM2 während der inflammatorischen Antwort des Gehirns (42, 75-77).

Eine Mutation von TREM2 gilt als Risikofaktor für die AD-Pathogenese. Mikroglia mit TREM2 Mutationen sind nicht in der Lage den metabolischen Switch zur Glykolyse zu vollziehen und zeigen eine gestörte phagozytische Funktion (59, 76). Als Ursache wird ein defekter Signalweg für das Glykolyse aktivierende Gen PFKFB3 angenommen. Weiters kommt es zu einer gestörten mTOR-Funktion sowie einer verminderten HIF-1 α Akkumulierung und ATP-Produktion. Als Folge zeigt sich eine erhöhte Autophagie (59, 78). Autophagie beschreibt einen intrazellulären Vorgang, bei dem fehlgefaltete Proteine und beschädigte Organelle zersetzt werden, sowie durch Recycling der Zytosolkomponenten auf Nährstoffmangel reagiert wird, um diesem entgegenzuwirken. Studien konnten jedoch zeigen, dass die erhöhte Autophagie nicht ausreicht, um den anhaltenden Stress auf Mikroglia zu kompensieren (78). Die Störung des TREM2-mTOR Signalweges präsentiert sich mit einer geringeren Migration aktivierter Mikroglia zu den A β -Plaques (78). Außerdem konnte festgestellt werden, dass ein Mangel an TREM2 zu einer Erhöhung der Cholesterinesterkonzentration führt, welche eine Inflammation

verstärkt und eine erhöhte Belastung für den Phagozytoseprozess bedeutet (79). Durch die Akkumulation von Cholesterinester in TREM2-negativen Mikroglia kommt es durch Oxidation zu einer sekundären Erhöhung von oxidiertem Cholesterinester. Die Rolle von oxidiertem Cholesterinester wurde bereits bei der Pathogenese der Atherosklerose beobachtet, wo durch eine erhöhte Produktion von ROS, sowie inflammatorischer Zytokine und Aktivierung weiterer Makrophagen über TLR4 eine Inflammation angetrieben wird (80).

Widersprüchliche Auswirkungen von TREM2 Verlust konnten jedoch bei Studien mit Mausmodellen, welche humanes Tau-Protein stark exprimieren und in der AD-Forschung eingesetzt werden, ermittelt werden. So zeigte sich eine Milderung der Neuroinflammation, mit verminderter Mikroglia Aktivierung und niedrigerer Spiegel proinflammatorischer Zytokine bei TREM2 Verlust (81). Eine andere Studie wiederum konnten eine erhöhte Tau Phosphorylierung bei TREM2 Mangel feststellen, welche eine Aktivierung von Mikroglia zur Folge hat (82).

TREM2-Mutationen gelten ebenfalls als Risikofaktor für MP. Das genaue Verhältnis zwischen TREM2 und MP ist jedoch noch nicht vollständig geklärt und bedarf weiterer Forschung (42).

Die Rolle von sTREM2, also der löslichen Form und Spaltprodukt von TREM2, ist ebenfalls Gegenstand der aktuellen Forschung. So fungiert sTREM2 zum Beispiel als potenzieller Biomarker für eine Mikrogliaaktivierung (28). Außerdem wird eine eigenständig protektive Rolle von sTREM2 angenommen. So stimuliert es zum einen die Mikroglia rekrutierung und die Aktivierung der Phagozytose, zum anderen verhindert es durch Blockade und Umkehrung der A β -Aggregation die Krankheitsprogression (83). In einer Studie konnte durch Blockierung der sTREM2 Abspaltung eine Verstärkung der inflammatorischen Antwort, sowie einer Erhöhung der Plaqueablagerung beobachtet werden (84).

3.2.5.2 ApoE

Der Lipidmetabolismus in Mikroglia scheint eine wichtige Rolle für das Immunsystem des Gehirnes zu spielen. TREM2 gilt als ein wichtiger Regulator für ApoE, einem der wichtigsten Lipidtransportern im Gehirn (75). ApoE wird sowohl

von Astrozyten als auch von Mikroglia exprimiert, und transportiert essenzielle Lipide zu den Neuronen, welche diese über ApoE-Rezeptoren aufnehmen (85).

Fettsäuren werden in Neuronen bei erhöhter Aktivität durch ROS peroxidiert. Die dabei entstehenden Radikale wirken dabei zellschädigend. ApoE transportiert diese Lipide ebenfalls von Neuronen zu Astrozyten, wo die Lipidtropfen metabolisiert werden können. So wirkt ApoE einer Lipidtoxizität durch hyperaktive Neuronen entgegen, und wirken so einer Neurodegeneration entgegen (75, 86).

Neben der Lipidhomöostase stellt ApoE jedoch auch einen der wichtigsten genetischen Risikofaktoren für AD dar. So haben Träger der ApoE4 Genvariante ein signifikant höheres Risiko an AD zu erkranken (85). ApoE4 gilt außerdem als der häufigste Risikofaktor für persistierende Neuroinflammation bei kardiovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen (42).

Eine Folge der Strukturvarianz der Lipidtransporterproteine sind Unterschiede des Lipidmetabolismus. So binden ApoE4 Proteine eher große triglyceridreiche Very-Low-Density Lipoproteine (VLDL), welche an der Formation von neurotoxischen Komplexen beteiligt sind, während ApoE3 vor allem kleine phospholipidreiche High-Density Lipoproteine präferieren, welche zu einer verminderten Neuroinflammation führen (65). Einen weiteren Unterschied stellt das Recycling von ApoE dar. Während ApoE3 nach Aufnahme in die Zelle über die Zellmembran für eine erneute Sekretion bereitsteht, folgt ApoE4 diesem Weg nicht (85).

ApoE spielt ebenfalls eine Rolle in der Formation von A β -Peptiden im Gehirn. Durch Astrozyten exprimiertes ApoE nutzt Cholesterin zum Transport von APP in Neuronen. Dort kommt es zu einer gesteigerten Interaktion von APP mit β - and γ -Sekretasen in Lipidclustern und der folgenden Akkumulation von A β (87). APP bildet dabei den Ausgangspunkt für A β . Das membrangebundene Protein wird zuerst mittels β -Sekretase gespalten, wobei ein Teil des APP membrangebunden bleibt. Dieser wird anschließend durch die γ -Sekretase weiter gespalten, wobei A β als Produkt entsteht und in den extrazellulären Raum sezerniert wird (88).

Ein Schlüsselenzym für den Glukosemetabolismus, die Hexokinase, zeigte sich bei ApoE4-Träger*innen herunterreguliert. So zeigen Personen, welche die ApoE4 Allele tragen, jedoch keine kognitiven Einschränkungen zeigen, einen reduzierten

Glukosemetabolismus im zerebralen Kortex, welcher dem Muster bei AD-Patient*innen im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium gleicht (42, 89).

ApoE4 sorgt außerdem für eine Störung der mitochondrialen Funktion und bestärkt somit die Notwendigkeit der Neuronen auf aerobe Glykolyse umzusteigen (58).

ApoE scheint ebenfalls eine Rolle für die Plastizität von Synapsen zu spielen. So zeigen die unterschiedlichen Isoformen von ApoE unterschiedliche Raten der Synapseneliminierung, auch „Pruning“ genannt, durch Astrozyten. ApoE4 sorgt dabei für eine reduzierte Phagozytose mit folgender erhöhter Anfälligkeit an AD zu erkranken (90).

Sortilin

Der Lipoproteinrezeptor Sortilin (SORT1) spielt eine große Rolle im Lipidmetabolismus des Gehirnes. ApoE3 interagiert mit SORT1 und sorgt dabei für die Aufnahme antiinflammatorischer mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs). Dadurch ermöglicht es den neuroprotektiven Metabolismus von PUFAs. Diese gelten unter anderem als Vorstufe von Endocannabinoiden (eCBs), welche ein antiinflammatorisches Genexpressionsprofil im Gehirn signalisieren (85, 91). Ein Verlust von SORT1 führt zu einer verminderten ApoE3 Aufnahme, mit folgender Störung des Lipidmetabolismus und der neuroprotektiven Stoffwechselwege von PUFAs. Eine erhöhte Expression von proinflammatorischen Genen ist die Folge. Neben dem Verlust von SORT1, stört ApoE4 ebenfalls diesen Metabolismus. Als Hinweis wurde in Versuchen mit ApoE4 Mäusen und ApoE3 Mäusen mit SORT1 Verlust eine Erhöhung proinflammatorischer Marker nachgewiesen. (85).

Neben eCBs reguliert die ω -3 Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) als bioaktiver Metabolit ebenfalls die Gehirngesundheit. Dort wirkt sie vor allem gegen die Neuroinflammation. Niedriges DHA korreliert mit AD und weist auf den Zusammenhang von Inflammation und Neurodegeneration hin (92, 93). In AD kommt es außerdem zu erniedrigten Konzentrationen der eCBs Anandamid und Synaptamid, sowie zu einer Erhöhung von 2-Arachidonoylglycerol. Das gleiche konnte in Versuchen mit ApoE4 Mäusen, sowie bei ApoE3 Trägern mit SORT1 Verlust festgestellt werden, was auf die Rolle der Interaktion von SORT1 und des ApoE Genotyps bei der PUFA-Metabolisierung hinweist (85).

3.2.6 Aminosäuren

Aminosäuren spielen als Energiequelle zwar nur eine untergeordnete Rolle, ihr Metabolismus nimmt jedoch eine wichtige Rolle im Neuroimmunmetabolismus ein (42).

Tryptophan

Bei Tryptophan handelt es sich um eine essenzielle Aminosäure, welche fast ausschließlich über den Kynureninstoffwechselweg abgebaut wird. Dabei spielt die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) als Katalysator des Abbaus eine geschwindigkeitsbestimmende Rolle (94). A β triggert die Induktion der IDO in Mikroglia und aktiviert somit den Kynureninstoffwechselweg (95).

Die dabei entstehenden Metaboliten Chinolinsäure, Kynurein und 3-Hydroxykynurenine wirken ebenfalls im Gehirn und deren Konzentration ist mit einigen zentralnervösen Krankheiten assoziiert. Auch psychiatrische Erkrankungen, wie die Depression, steht mit dem Tryptophanstoffwechsel in Verbindung (96). Chinolinsäure und Kynurein wirken beide an NMDA-Rezeptoren. Chinolinsäure führt durch ihre agonistische Wirkung zu einer Aktivierung der NMDA-Rezeptoren und dessen neurotoxischen Folgen. Dazu gehören die Formation von freien Radikalen, NO und weiteren Proteasen, welche eine Zellschädigung zur Folge haben. Weiters kann Chinolinsäure zu einer mitochondrialen Dysfunktion führen, welche eine erhöhte ROS-Produktion mit sich bringt. Die physiologische Konzentration von Chinolinsäure reicht nicht aus, um neurologische Schäden zu verursachen, eine geringe Erhöhung kann jedoch bereits neurotoxische Folgen mit sich bringen. Im Gegensatz dazu wirkt Kynurein, nach dessen Umwandlung in Kynureinsäure durch deren antagonistische Wirkung am NMDA-Rezeptor neuroprotektiv (97). Weiters wirkt es antiinflammatorisch durch die Herunterregulierung der Produktion von TNF- α und IL-6 (95).

3-Hydroxykynurenine trägt durch die Produktion freier Radikale zu neuronalen Schäden bei (97). Dessen Inhibierung konnte eine kognitive Verbesserung in Mausmodellen zeigen, sowie eine verstärkte Produktion von der neuroprotektiven Kynureinsäure (98).

In AD stellt die Proteinase Neprilysin einen wichtigen Faktor für den Abbau und die Clearance von A β -Peptiden dar. Kynureinsäure sorgt durch die Induktion einer vermehrten Neprilysin-Expression dessen Funktion in der Beseitigung von A β -Peptiden in AD zu unterstützen und auch auf diesem Weg eine neuroprotektive Rolle einzunehmen (98). Tryptophan gilt außerdem als wichtige Vorläuferstufe in der Biosynthese des Coenzym NAD⁺, welches sowohl bei der Glykolyse als auch im Krebszyklus und OXPHOS von Bedeutung ist (42).

Glutamat

Eine nicht-essenzielle Aminosäure, welche für eine optimale metabolische Funktion für Neuronen und Gliazellen nötig ist, stellt die Glutaminsäure (Glutamat) dar. Glutamat, als wichtigster Neurotransmitter des ZNS, wird von Neuronen und Gliazellen durch Glukose und α -Ketoglutarat hergestellt. Außerdem bildet Glutamat die Vorstufe für die γ -Aminobuttersäure (GABA) einem weiteren Neurotransmitter, der in seiner Funktion gegensätzlich zu Glutamat wirkt (99). Im gesunden ZNS gilt Glutamat als wichtiger exzitatorischer Neurotransmitter und ist essenziell für das Lernen und Gedächtnis. In AD kommt durch Destruktion glutamaterger Neuronen zu Defiziten in diesen Bereichen. Andererseits führt eine pathologische Akkumulation von Glutamat durch einen verstärkten Einstrom von Kalzium zu neurotoxischen Folgen (100).

Glutamat wird von präsynaptischen Neuronen sezerniert und agiert über glutamaterge Rezeptoren postsynaptischer Neuronen. Im synaptischen Spalt anfallendes Glutamat wird jedoch zum größten Teil von Astrozyten über EAAT1 und EAAT2 wieder aufgenommen, um so eine niedrige Konzentration von Glutamat im synaptischen Spalt aufrechtzuerhalten. In Astrozyten wird Glutamat zu Glutamin metabolisiert, welches wiederum sezerniert, und Neuronen zur Verfügung gestellt wird. Diese wandeln das Glutamin wieder in Glutamat um, wo es selbst und dessen Metabolit GABA ihrer Funktion als Neurotransmitter nachgehen. Störungen dieses Glutamat-Glutamin-Kreislaufes führen zu einer Akkumulation von Glutamat. In dem Prozess, welcher Glutamat-Exzitotoxizität genannt wird, führt ein verstärkter Kalziumeinstrom über die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren zum Zelluntergang der Neuronen (99-101). Erhöhtes Kalzium ist ebenso mit der Hyperphosphorylierung von Tau assoziiert (100).

In Erkrankungen des ZNS kommt es durch Inflammation zu einer Aktivierung von Astrozyten, welche mit pathologischen Veränderungen ihrer Funktion assoziiert ist. Vor allem die Störung des Glutamat-Glutamin-Kreislaufes wird durch die Inaktivierung der EAAT ausgelöst und führt zu einer verminderten Glutamat-Aufnahme und folgender Glutamat-Akkumulation (99-101). Glutamat bindet außerdem an Mikroglia und fungiert als chemotaktisches Molekül zur Rekrutierung weiterer Mikroglia. Als Antwort auf Glutamat-Stimulation produzieren Mikroglia ROS durch erhöhte Aktivität von NOX und NADPH. Mikroglia können wiederum ebenfalls Glutamat freisetzen. (42).

Ein weiterer Aspekt, der im Metabolismus von Glutamat eine Rolle spielt, ist die Veränderung des Glukosemetabolismus im ZNS bei neurodegenerativen Erkrankungen. Die in AD bereits vor der Plaquebildung auftretende metabolische Veränderungen wie die verminderte Glukoseaufnahme und der gestörte Krebszyklus sorgen für eine verminderte ATP-Produktion. Die Glutamin-Synthetase, das Enzym, welches die Umwandlung von Glutamat zu Glutamin katalysiert, ist dabei zum Großteil von der ATP-Produktion durch die Oxidierung von Glukose abhängig. Die Einschränkung dieser führt zu Auswirkungen auf das Gedächtnis in den frühen Stadien von AD (100). Die Inhibierung der Glutamin-Synthetase in Mikroglia verstärkt deren Antwort auf proinflammatorische Reize, mit folgender Verstärkung des oxidativen Stresses und Schädigung der Neuronen. Die Inhibierung der Umwandlung von Glutamat zu Glutamin sorgt außerdem zu einer Beeinträchtigung der Glutamat-Aufnahme und somit zu einer erhöhten extrazellulären Glutamat-Konzentration. Eine weitere Funktion der Glutamat-Synthetase, welche bei AD gestört ist, stellt dessen Inhibierung des mTOR-Signalweges dar (102).

Umgekehrt sorgt die Umwandlung von Glutamin zu Glutamat (Glutaminolyse) in Mikrogliazellen zu einer Aktivierung von mTOR und folgender inflammatorische Reaktion mit erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Faktoren. Das Enzym, welches die Glutaminolyse katalysiert, ist die Glutaminase 1. Dessen Konzentration zeigt sich in aktivierten Mikroglia erhöht, und hat eine chronische Neuroinflammation zur Folge (103).

3.3 Therapie

3.3.1 Ernährung und Nahrungsergänzungsmittel

Einen Ansatz zur Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen bildet das Feld der Immuno-Nutraceuticals. Diese befassen sich mit dem Zusammenspiel von Ernährung und Sport mit dem Immunmetabolismus. So konnten bereits positive Effekte durch die Verwendung von Antioxidantien, Vitaminen und Aminosäuren wie Glutamin festgestellt werden, welche in Krankheiten wie Diabetes Mellitus und Hypertension bereits zum Einsatz kommen (104).

3.3.1.1 Ketodiät

In der Epilepsieforschung der 1920er konnte bereits eine ketogene Diät bei therapieresistenter Epilepsie als potenzielle Therapieoption erkannt werden. Ketogene Ernährung besteht hierbei aus einer stark kohlenhydratreduzierten und fettangereicherten Kost. Das Ziel dabei ist es den Körper durch eine Verschiebung von Glykolyse zum Krebszyklus in einen Ketosezustand zu versetzen, bei welchem hauptsächlich Fett als Energiequelle verwendet wird (42).

Der Ketonkörper BHB, welche durch Oxidation von Fettsäuren in der Leber entsteht, scheint außerdem eine direkte antiinflammatorische Wirkung durch Inhibierung des NLRP3 Inflammasoms zu haben, und somit die Ausschüttung und Aktivierung von den proinflammatorischen Zytokinen IL-1 β and IL-18 zu verhindern. BHB wirkt in experimentellen Schlaganfall- und Sepsismodellen neuroprotektiv. Hier scheint vor allem die Limitierung der peripheren und neuronalen Inflammation eine Rolle zu spielen. BHB lenkt außerdem Mikroglia in einen neuroprotektiven Phänotyp, der durch eine verstärkte Ramifikation und antiinflammatorischen Funktion gekennzeichnet ist (105).

Die Ketodiät (KD) konnte auch in AD- und MP -Studien einen antiinflammatorischen Effekt nachweisen. Es gibt Hinweise darauf, dass es durch eine ketogene Diät zu einer Suppression inflammatorischer Signalwege, wie PPAR γ und mTOR kommt (105). Die Rolle einer solchen Intervention, sowie deren Limitation bezüglich Krankheitsstadium, Nebenwirkungen und individueller Ansprechrate muss noch weiter erforscht werden, könnte jedoch als adjuvante oder Kombinationstherapie in Zukunft einen Platz in der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen einnehmen

(42). Die neuroprotektiven Eigenschaften einer KD zeichnen sich weiters durch eine Inhibierung der Glykolyse, einer erhöhten mitochondrialen Atmung, sowie einer Reduzierung der Produktion freier Radikale aus. Eine antioxidative Wirkung ergibt sich aus der Erhöhung von Glutathionen und der Glutathion-Peroxidase Aktivität. Weiters wird eine Verringerung der Zellapoptose, sowie eine Stabilisierung der Synapsenfunktion diskutiert. Zusätzlich kommt es zu einer Verringerung der Insulinkonzentration im Blut, was eine positive Auswirkung auf neurodegenerative Erkrankungen hat. Der Konsum von mehrfachungesättigten FS, die einen vermehrten Anteil bei einer KD einnehmen, wirken sich ebenfalls positiv auf neurodegenerative Erkrankungen aus (106).

KD in AD

In Tierstudien zu AD konnten bereits Hinweise auf den Nutzen einer KD beobachtet werden. So wurde ein reduziertes Vorkommen von A β , sowie phosphorylierten Tau-Proteinen nach langfristiger Ketonkörper-Administration beobachtet. Eine Verbesserung der neuronalen und vaskulären Funktion, sowie positive Auswirkung auf das Darmmikrobiom und verbesserte metabolische Profile sind weitere Folgen einer KD. Auch bei humanen Versuchen konnte eine Verbesserung der kognitiven Leistung beobachtet werden. Die Administration von Mittelkettigen Triglyceriden konnte jedoch bei Trägern des ApoE4 Genotyps keine Effekte erzielen (106).

KD in MP

In MP-Studien konnten ebenfalls vorteilhafte Effekte einer KD beobachtet werden. So zeigte BHB eine neuroprotektive Wirkung bei einer durch MPTP vermittelten Toxizität. Weitere positive Folgen zeigten sich durch eine Verbesserung der Zellatmung und ATP-Produktion. Eine Erholung der motorischen Dysfunktion sowie erhöhte Dopaminkonzentration traten ebenfalls nach Beginn einer KD auf. Die Wirkung dieser scheint sowohl durch Inhibierung einer Inflammation, Schutz von Synapsen und dopaminergen Neuronen sowie der verstärkten antioxidativen Wirkung zu entstehen (106). Eine KD konnte in MPTP Mäusen eine reduzierte Mikroglia Aktivierung und verminderte Konzentrationen von IL-1 β , IL-6 und TNF- α erreichen (105).

Nebenwirkungen der KD

Ein Problem der KD als Therapieoption bei neurodegenerativen Erkrankungen stellen die potenziellen Nebenwirkungen und die Adhärenz der Betroffenen dar. Durch fettreiche Ernährung kann es zu Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und verminderten Appetit kommen. Weitere zu bedenkende Konsequenzen stellen Folgen für die Leber, den Pankreas sowie eine mögliche Hypoglykämie, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie und weitere Stoffwechselfolgen dar. Eine langfristige KD ist ebenfalls mit einer reduzierten Knochendichte, Nierensteinen, Kardiomyopathien und Vitaminmangel assoziiert. Erkrankte haben außerdem ein erhöhtes Risiko an einer Malnutrition zu leiden. Dies wird durch Symptome ausgelöst, die einen Konsum von Nahrungsmittel erschweren. Weiters sorgt eine KD für eine erhöhte Glukoneogenese, und folgende Sekretion von Glukokortikoiden, Glukagon und Wachstumshormonen. Diese werden renal eliminiert, wodurch sich eine Relevanz für nierenkranke Personen ergibt. Eine Sarkopenie, die im Alter häufig vorkommt, schränkt das therapeutische Potenzial einer KD weiterhin ein. So sind bei einer KD besonders auf eine ausreichende Energie- und Proteinzufuhr zu achten (106).

3.3.1.2 Cyclokreatin

Kreatin, ein Produkt welches durch den Metabolismus von Aminosäuren vorwiegend in der Leber synthetisiert wird, spielt in Geweben, welche einen hohen und fluktuierenden Energiebedarf aufweisen, eine große Rolle. Neben der Skelettmuskulatur und dem Herzen zählt das Gehirn ebenfalls dazu. Die Aufgabe von Kreatin und dessen Metabolite liegt in der Unterstützung der ATP-Produktion bei hohem Energiebedarf (107). Im ZNS spielt Kreatin außerdem eine Rolle in der Freisetzung von Neurotransmittern, der Aufrechterhaltung des Membranpotenzials, sowie der Homöostase von Kalzium. Ein Kreatinmangel zeigt sich vor allem durch neurologische Symptome, wie epileptische Anfälle und kognitive Einschränkungen. Cyclokreatin, ein Kreatin-Analogon, kann die BBB sowie die Zellmembran von Neuronen überschreiten und konnte in Versuchen mit Mäusen, die an Kreatinmangel leiden eine Verbesserung der Kognition zeigen (108). Die Verabreichung von Cyclokreatin konnte außerdem in Experimenten mit TREM2

defizienten Mäusen einen positiven Effekt auf die Pathologie von AD erzielen. Nach Inkubation mit Cyclokreatin konnten Zellen mit metabolischen Störungen gerettet werden. Cyclokreatin wird durch Kreatinkinase phosphoryliert und kann durch ATP-Produktion den Energiebedarf der Zelle unabhängig vom TREM2-mTOR Signalweg decken. Durch diätetische Applikation konnte Cyclokreatin die Anzahl und Gruppierung von Mikroglia um A β Plaques erhöht werden. Die Verhinderung der Plaque-assoziierten Zerstörung von Neuronen durch Eingriff in den mikroglialen Energiemetabolismus stellt somit einen Ansatz zur Therapie neurodegenerativer Erkrankungen dar (78).

Kreatin konnte auch in weiteren neurodegenerativen Erkrankungen eine neuroprotektive Wirkung zeigen. So wirkt es in Studien mit MPTP einem Verlust dopaminerger Neuronen in der Substantia Nigra entgegen (109). Vor allem in Kombination mit dem Co-Enzym Q10 konnte durch Stabilisierung der mitochondrialen Kreatinkinase eine Verminderung der α -Synuclein Akkumulation festgestellt werden (110).

3.3.1.3 DHA

Diätische Aufnahme und Supplementierung der mehrfach ungesättigten ω -3 FA DHA reduzieren das Risiko an AD zu erkranken und wirkt sich positiv auf eine bestehende AD-Erkrankung aus. DHA-Supplementierung konnte dabei in Endothelzellen der neuronalen Gefäße eine gesteigerte GLUT1 Expression bewirken, und sorgt somit für eine gesteigerte Glukoseaufnahme des Gehirnes über die BBB (111). Studien konnten ebenfalls zeigen, dass sich DHA auf die Akkumulation von löslichem A β und Tau-Protein auswirkt und diese reduziert (112).

ApoE4 Träger zeigen jedoch nur bedingt eine Besserung durch DHA. So tragen sie einen Nutzen der diätischen Einnahme von DHA über Fisch, jedoch nicht von der Supplementierung durch Fischöl. Dies lässt sich durch die Form klären, in der die FA aufgenommen wird. Die Phospholipidform der DHA wird Lysophosphatidylcholine DHA (DHA-lysoPC) genannt und tritt im Vergleich zum Verzehr von Fischen in Supplementen nicht auf. ApoE4 Träger haben einen gestörten Transport für freie DHA, was zu einem erhöhten AD-Risiko durch

Akkumulation von A β -Plaques und Tau führt. Der Transport von DHA-lysoPC ist jedoch nicht eingeschränkt, weshalb vermutet wird, dass durch diätische Einnahme von DHA-lysoPC der gestörte Transport umgangen werden kann, und folglich das Risiko für AD reduziert wird (113).

3.3.1.4 Kaloriendefizit

Eine Kalorienrestriktion (KR) zeigt Auswirkungen auf verschiedene pathologische Prozesse, die sich in neurodegenerativen Erkrankungen abspielen. In AD konnte durch ein KR eine Verbesserung der Amyloid-Belastung und der Taupathologie beobachtet werden. Außerdem kommt es zu einer Verminderung von Inflammation, oxidativem Stress, und zu einer Stärkung der Neurogenese, sowie der synaptischen und der mitochondrialen Funktion in AD (114).

Durch Verbesserung der mitochondrialen Funktion kommt es zu einer verminderten Produktion von ROS. Eine Erhöhung von BDNF, eine Erniedrigung inflammatorischer Faktoren wie NF- κ B, eine Inhibierung der Aktivität von iNOS, sowie die gehemmte Synthese von IL1 β , IL2, IL4, IL6 und TNF α wird ebenfalls durch KR ausgelöst und sorgt für einen antiinflammatorischen Effekt (106).

Eine Reduktion der Glykolyse ist ein großer Bestandteil einer KR und ist mit einer verlängerten Lebenserwartung assoziiert. Genauso wie eine KD kommt es bei KR zu einer verminderten Blutglukosekonzentration (106).

Die positiven Folgen einer KR sind zwar gut dokumentiert, jedoch ist die praktische Ausführung wie bei der KD an die Adhärenz und den biopsychosozialen Zustand des Betroffenen geknüpft. Aus diesem Grund werden auch Medikamente untersucht, die die Wirkung einer KR imitieren, ohne dass eine diätische Umstellung nötig ist. Diese ahmen die Effekte einer KR durch Reduzierung einer Protein-Acetylierung und folgender Stimulierung einer Autophagie nach. Zu diesen Substanzen gehören der Pflanzenstoff Resveratrol, das Polyamin Spermidin und das nichtsteroidale Antirheumatikum Aspirin. Aber auch Rapamycin und Metformin, deren Rolle in der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen hier behandelt wird, zeigen eine Auswirkung auf die Autophagie, die einer KR gleichen (114).

3.3.2 Medikamentöse Therapieansätze

3.3.2.1 Metformin

Ein medikamentöser Ansatz verfolgt das Biguanid Metformin, welches bereits als Firstline Therapie bei Typ 2 Diabetes eingesetzt wird. Einige Studien berichten jedoch ebenfalls über die neuroprotektive Rolle in neurodegenerativen Erkrankungen wie AD und MP. Kombiniert mit der Fähigkeit die BBB zu überschreiten gilt es als potenzielle Therapieoption für neurodegenerative Erkrankungen (42, 57). Der antidiabetische Effekt von Metformin stammt von der Inhibierung der hepatischen Glukoneogenese, welche zu einer erniedrigten Glukosekonzentration führt (115). Folgend wird speziell auf die Wirkung von Metformin im Gehirn eingegangen.

In Tierversuchen konnte die antiinflammatorische Wirkung von Metformin festgestellt werden. So dämpft es LPS-induzierte Neuroinflammation durch Inhibierung von NF- κ B mit folgender Verbesserung der neurologischen Funktion. Durch Metformin kommt es schließlich zu einer Reduzierung proinflammatorischer Zytokine und iNOS, welche sich morphologisch durch erhöhte Ramifikation und erniedrigte Anzahl aktivierter Mikroglia präsentiert. Metformin ist außerdem mit der M1-M2 Polarisation von Makrophagen assoziiert. So verhindert es eine M1 Aktivierung durch Inhibierung proinflammatorischer Zytokine durch den Abbau von HIF-1 α . Im ZNS fördert Metformin außerdem eine Transformation von M1 in M2 Mikroglia, sowie eine Hemmung der A1 Astrozyten (57).

AMPK

Die Interaktion von Metformin mit AMPK gilt hierbei als eine der neuroprotektiven Wirkungsweisen des Medikaments. Durch Aktivierung von AMPK kommt es zu einer erhöhten Überlebensrate von Neuronen. Diese kommt durch die vielzähligen Folgen einer AMPK-Aktivierung zu Stande. Dazu zählen dessen positive Auswirkung auf die Insulinresistenz und die Inhibierung der Mikroglia-Aktivierung, der NLRP3 Inflammasomen, sowie des NF- κ B und mTOR-Signalweges. Außerdem konnte die durch A β ausgelöste verminderte Zelllebensfähigkeit aufgehoben werden. Förderung der BDNF-Produktion durch AMPK-Aktivierung ist ebenfalls mit der Applikation von Metformin assoziiert. Dem widersprechend konnte jedoch auch

eine Reduktion von BDNF, vor allem bei Langzeitgabe von Metformin beobachtet werden (57).

Die Rolle von Metformin scheint jedoch auch unabhängig von der AMPK-Aktivierung von Bedeutung zu sein. So konnte nach intravenöser Applikation auch ohne signifikante Änderungen der AMPK-Aktivierung eine verbesserte mitochondriale Funktion, sowie eine verminderte Aggregation von A β erreicht werden. Ebenso konnte eine Metformin eine durch MPTP induzierte Gliose in AMPK-KO Mäusen verringert werden. Diese Ergebnisse sprechen für AMPK-unabhängige Mechanismen, die durch Metformingabe einen protektiven Effekt auf neurodegenerative Erkrankungen haben (57).

Aminosäuren

Eine weitere Wirkungsweise von Metformin greift in den Glutamatmetabolismus ein. Dies geschieht durch die Inhibierung der Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase und der Phosphatidylinositol-3-Kinase Signalwege, welche mit der Glutamat-induzierten Neurotoxizität assoziiert sind. So beschützt es Neuronen, durch die Reduktion der intra- und extrazellulären Glutamat-Konzentration vor der neurotoxischen Wirkung der Aminosäure. Weiters sind ebenfalls die Konzentration von intrazellulärem Kalzium und ROS in A β behandelten Zellen erniedrigt (57). Außerdem reduziert Metformin den mitochondrialen Stress, welcher durch Branched-Chain Amino-Acid Transaminase 1 Mangel ausgelöst wird und wirkt sich somit positiv auf die motorische Funktion in MP Modellen aus (42).

Negative Effekte von Metformin

Entgegengesetzt der genannten neuroprotektiven Wirkungen von Metformin gibt es jedoch auch Literatur, die über negative Effekte berichtet. So sorgte Metformin in einer Studie zu einer Erhöhten A β Produktion, welche mit einer Akkumulation von Autophagosomen und erhöhter γ -Sekretase Aktivität verbunden war. Einige Hinweise sprechen von einer geschlechtsspezifischen Wirkung von Metformin, welche durch eine potenzielle Assoziation zwischen Metformin und dem Hormonhaushalt die inkonsistenten Ergebnisse erklären könnten. So zeigte eine Metformin Applikation eine erhöhte Gedächtnisstörung bei männlichen, aber eine protektive Wirkung bei weiblichen Versuchstieren. Eine weitere mögliche Erklärung

für die gegensätzlichen Ergebnisse zur Auswirkung von Metformin stellt die Höhe der Dosis dar. So konnten hohe Dosen von Metformin neurotoxische Effekte verursachen (57).

3.3.2.2 Insulin

Die mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziierte reduzierte Insulinsensitivität und der neuronale Insulinmangel stellen einen weiteren potenziellen Therapieansatz dar. Durch nasale Applikation von Insulin konnte eine Umgehung der BBB bewirkt werden. Das nasal applizierte Insulin konnte in Studien bei Patient*innen mit AD eine Verbesserung Gedächtnisses zeigen, sowie eine Erhaltung des Gehirnvolumens in den mit AD assoziierten Gehirnregionen (116, 117). In einer weiteren Studie konnten jedoch widersprüchliche Ergebnisse gezeigt werden. In dieser musste aufgrund von Problemen mit der Applikation das Applikationsgerät gewechselt werden, bei welchem sich schließlich keine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistung zeigte. Der mit dem ursprünglichen Applikator durchgeführte Teil der Studie zeigte jedoch sowohl eine Verbesserung der kognitiven Leistung der Patient*innen, als auch positive Auswirkungen auf die Morphologie des AD-Gehirnes. Diese Diskrepanz scheint aufgrund der unterschiedlichen Distribution des Insulins und dessen Passage ins ZNS durch die Applikatoren entstanden zu sein und Bedarf einer weiteren Untersuchung, um das Erreichen des Zielortes sowie die Wirkung von Insulin im ZNS zu beurteilen (118).

3.3.2.3 Rapamycin

Eine weitere Möglichkeit zur Inhibierung von mTOR stellt Rapamycin dar. Der Wirkstoff wird bereits in klinischen Studien zu inflammatorischen Erkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematosus getestet und zeigt vielversprechende Ergebnisse (42). Durch Inhibierung von mTOR durch Rapamycin konnte eine reduzierte Expression proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β und TNF- α festgestellt werden (43).

In einer Studie zur Auswirkung von Rapamycin wurden Mausmodelle untersucht, welche 5 AD-assoziierte Mutationen und humanes A β aufweisen (5xFAD-Mäuse). Außerdem wurde der Unterschied zwischen den häufiger vorkommenden risikoneutralen ApoE 3 Trägern (E3FAD-Mäuse), und den stark AD gefährdeten ApoE 4 Trägern (E4FAD-Mäuse) und deren Reaktion auf Rapamycin verglichen (65). Folgende Beobachtungen konnten gemacht werden:

Rapamycin verstärkt A β Clearance

Durch A β kommt es zu einer Dysfunktion der Astrozyten und einer folgenden Störung der BBB. Die physiologische Funktion der A β -Clearance über den Transport von A β in das Blut wird dabei behindert und die daraus folgende Akkumulation von A β führt wiederum zu einer weiteren Schädigung der BBB. A β führt dabei ebenfalls zu einer Zerstörung der BBB-Integrität durch dessen toxische Wirkung auf Astrozyten, Endothelzellen und Perizyten, sowie indirekt durch die Ankurbelung der Inflammation (119). Bei asymptomatischen E4FAD-Mäusen konnte Rapamycin die A β -Clearance über die BBB verstärken. Dabei konnte eine erhöhte Anzahl und Aktivität des P-Glykoprotein Transporters festgestellt werden, der bei der BBB die A β -Clearance erleichtert. Eine potenzielle weitere Wirkweise von Rapamycin auf die BBB stellt die Suppression einer Inflammation dar, und somit eine Aufrechterhaltung der BBB-Integrität. (65).

Rapamycin stellt einen normalen Zerebralen Blutfluss (CBF) wieder her

Der verminderte CBF bei Apoe4 Trägern ist lange vor kognitiven Störungen und A β Akkumulation präsent. Rapamycin konnte den CBF in E4FAD Mäusen wiederherstellen. Der ausschlaggebende Mechanismus wird über die Inhibierung von mTOR vermutet (65). Dabei steht vor allem die Auswirkung von mTOR auf die vaskuläre Integrität im Vordergrund. Die durch mTOR vermittelte Inhibierung der NO-Synthase hat eine reduzierte Produktion von NO zur Folge, welche für die Regulierung des CBF nötig ist. Die Inhibierung von mTOR führt schließlich zu einer ausreichenden NO-Produktion, und damit zu einer Wiederherstellung des CBF (120). Außerdem konnte in diesem Punkt ein Geschlechtsunterschied festgestellt werden. So reagieren weibliche Mäuse stärker auf A β Rapamycin. Eine mögliche Erklärung dafür stellt deren erhöhte Rapamycin Aufnahme im Vergleich zu männlichen Versuchstieren dar (65).

Eine Erhöhung der Metaboliten Glycerylphosphorylcholin und Phosphocholin, welche mit dem Lernen und Gedächtnis assoziiert sind, sowie N-Acetyl-Aspartat, welches als Indikator für neuronale Gesundheit gilt, konnten bei Rapamycin behandelten E4FAD Mäusen beobachtet werden (65).

Spezifische metabolische Auswirkungen auf E3FAD und E4FAD Mäuse

Rapamycin scheint sowohl bei E3FAD als auch bei E4FAD metabolische Auswirkungen zu haben. Dort sind große Unterschiede zwischen ApoE3 und ApoE4 Trägern zu beobachten. Während Rapamycin bei E4FAD eine Normalisierung des Fettstoffwechsels auslöst, greift es bei E3FAD in den Glukosemetabolismus ein (65). Der Grund dafür scheint in den verschiedenen mTOR Signalwegen zu liegen. Während mTOR über HIF-1 α für die Glykolyse von Bedeutung ist und bei E3FAD eine Rolle zu spielen scheint, wirkt es bei E4FAD über den SREBP1/PPAR γ Weg auf den Lipidmetabolismus (121).

In E4FAD reduziert Rapamycin FFA und normalisiert die Konzentrationen von mehrkettigen und mehrfachungesättigten FA. Durch die mTOR-Inhibierung kommt es außerdem zu einer verminderten Triglycerid Akkumulation sowie zu herabgesetzten VLDL-Werte, die mit ApoE4 interagieren und eine Neuroinflammation ankurbeln würden (65).

Bei E3FAD Mäusen sorgt Rapamycin für reduzierte Metaboliten des TCAs und der Glykolyse, greift jedoch nicht in den Fettstoffwechsel ein. In Studien konnte es ebenfalls die Lebenserwartung, sowie die Merkleistung verbessern (65).

Ausblick

Zusammenfassend stellt Rapamycin eine potenzielle Therapie zur Prävention von AD bei ApoE4 Trägern dar. Jedoch müssen noch weitere Versuche gemacht werden, um die Auswirkung des Medikaments auf Tau zu erfassen, welches einen wesentlichen Beitrag zum kognitiven Verfall leistet und in den untersuchten Mäusen nicht vorhanden war (65).

Weiters zu beachten sind die Folgen einer chronischen Behandlung mit Rapamycin. Dadurch das mTOR in zahlreichen Organen vorhanden ist, muss die Auswirkung auf eine chronische Inhibierung bedacht werden. So zeigen Studien eine reduzierte

Beta-Zellmasse im Pankreas, eine erhöhte hepatische Glukoneogenese, sowie eine gestörte Insulinsensitivität (121).

3.3.2.4 IFN- γ

Entgegengesetzt der Inhibierung von mTOR, setzt der Therapieansatz mit IFN- γ auf eine Stimulierung von mTOR. Dem Gedanken folgend, dass es bei chronischer Exposition von A β zu einem Toleranzzustand der Mikroglia und folgender eingeschränkter Funktion kommt, wird durch IFN- γ als metabolischer Booster eine Verbesserung der Mikrogliafunktion erwartet. In AD-Mäusen konnten niedrige Spiegel von IFN- γ festgestellt werden. Durch Applikation von IFN- γ konnte eine erhöhte Phosphorylierung von AKT-mTOR, eine folgende erhöhte Expression von HIF-1 α , sowie eine Verdoppelung der glykolytischen Kapazität der Mikroglia festgestellt werden. Als Folge zeigte sich eine verstärkte Immunantwort, welche sie durch erhöhte proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , wiederhergestellte Phagozytoseaktivität, sowie verstärkte Chemotaxis bemerkbar machte (43).

In Versuchen mit chronischer Gabe von IFN- γ wurde ebenfalls eine vermehrte Mikrogliaaktivierung, sowie eine erhöhte Rekrutierung um A β Plaques beobachtet. Außerdem zeigten die Mikroglia der IFN- γ therapierten Mäuse höhere Mengen an intrazellulärem A β , was für eine Verbesserung der Reaktivität und phagozytischen Funktion spricht. Schließlich konnte auch eine verminderte A β -Plaque Belastung sowie eine erhöhte neuronale Dichte gezeigt werden, welche eine Verbesserung der kognitiven Funktion zur Folge hatte. All diese Ergebnisse sprechen für einen positiven Einfluss von IFN- γ auf die Pathologie von AD, und die Therapiemöglichkeit durch IFN- γ (43).

3.3.2.5 TREM2

Eine weitere Therapiemöglichkeit ergibt sich durch den Einsatz von TREM2 Agonisten. Durch Erhöhung der Mikroglia Proliferation konnte eine verringerte Plaquelast und neuronaler Zelltod erreicht werden, was für die Bedeutung einer adäquaten Immunantwort in AD spricht. Dazu passend konnte bei Disease-

Associated Mikroglia (DAMs), die mit A β -Plaques assoziiert sind, eine Verbesserung der Clearance-Fähigkeit durch TREM2 gezeigt werden (76).

Obwohl eine TREM2-Aktivierung protektive Effekte zu haben scheint, stellt sich die Frage wie sich eine langfristige Stimulierung von TREM2 auswirkt. Die positive Wirkung auf A β -Plaques mag zwar in frühen Stadien von AD, wo diese bereits Jahre vor dem kognitiven Verfall auftreten, von Nutzen sein, die Auswirkungen auf die Tau-Pathologie ist jedoch ebenfalls zu bedenken. Studien, die zeigen wie ein TREM2 Mangel die Ausbreitung von Tau und die folgende Neurodegeneration ankurbeln lassen vorerst vermuten, dass eine kontinuierliche TREM2 Aktivierung einer Neurodegeneration entgegenwirken würde. Jedoch konnte das Gegenteil festgestellt werden, nachdem eine erhöhte Tau-Aggregation im Hippocampus und dem Kortex nach chronischer TREM2 Stimulierung festgestellt wurde. So zeigten diese Versuche, dass ein TREM2 Defizit entgegen der genannten Verstärkung der Tau bedingten Neurodegeneration, einen Schutz vor dieser zu gewähren scheint (84).

Weiters gilt in diesem Zusammenhang die Wahl der Agonisten zu beachten. So präsentieren einige Substanzen eine stärkere plaquereduzierende Wirkung, welche sich positiv auf die amyloidabhängige Tau-Ablagerung auswirken könnte. Eine weitere Variable stellt deren unterschiedliche Wirkung auf die Entstehung von sTREM2 dar. Der Antikörper AL002a scheint hierbei neben einer vermehrten TREM2 Expression, ebenfalls eine erhöhte Konzentration von sTREM2 zu bewirken. Die potenzielle antiinflammatorische, neuroprotektive Rolle von sTREM2 ist hierbei von großer Bedeutung (84).

Diese Ergebnisse zeigen erneut, die Wichtigkeit der Balance, die zwischen Immunsuppression und Immunstimulierung herrschen muss, um neurodegenerativen Erkrankungen entgegenzuwirken. Genauso ergibt sich die Bedeutung der zeitlichen Unterschiede in der Pathogenese der Erkrankungen und die Auswirkung immunregulierender Medikamente. Bis ein genaues Verständnis der zugrundeliegenden Signalwege herrscht, sollte demnach eine Therapie mit TREM2 Agonisten, und deren Konsequenzen in den verschiedenen Krankheitsstadien, mit Bedacht behandelt werden (84).

3.3.2.6 Lipidmetabolismus

Tofacitinib

Der Eingriff in den Lipidmetabolismus stellt eine weitere mögliche Angriffsfläche dar. Eine Dysregulation im JAK/STAT Signalweg und die resultierende Störung des Lipidstoffwechsels zeigt sich in einigen metabolischen Krankheiten. Tofacitinib, ein JAK-Inhibitor, wird bereits in der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) sowie weiteren Immunkrankheiten eingesetzt und verbessert dort makrophageninduzierte Inflammation durch Kontrolle der Verstoffwechslung von Cholesterinester (42). Tofacitinib bindet dabei kompetitiv an die ATP-bindende Stelle der JAK-Proteine und verhindert somit deren Aktivierung und der folgenden Aktivierung der STAT Proteine (122). Versuchen bei Tieren mit RA konnte eine Behandlung mit Tofacitinib zu einer Inhibierung des reversen Cholesterintransportes führen. Es wird angenommen, dass dies durch Hochregulierung des ATP-Binding Cassette A1 Transporters (ABCA1) zustande kommt, der genaue Mechanismus ist jedoch noch unklar. Die potenzielle Rolle in weiteren Erkrankungen, die mit einer Störung des Lipidstoffwechsels einhergehen, wie es bei AD und MP der Fall ist, muss jedoch noch weiter erforscht werden (42). Weiters müssen potenzielle Nebenwirkungen, wie eine erhöhte Anfälligkeit für Infekte bedacht werden (122).

Eine Studie konnte bereits zeigen, dass Tofacitinib sich positiv auf AD auswirkt. Der Mechanismus dahinter wird über eine Herunterregulierung von TNF- α and IL-6 sowie die Anregung antiinflammatorischer Signalwege vermutet (123). Außerdem konnte in Studien zu MP gezeigt werden, dass es durch Inhibierung des JAK/STAT Signalweges neben einer Suppression inflammatorischer Gene ebenso zu einer verminderten Aktivierung von Mikroglia sowie reduzierten Infiltration peripherer Makrophagen und T-Zellen kommt (124).

Apolipoprotein A-I Binding Protein (AIBP)

Eine weitere Substanz, welche für die Cholesterinhomöostase von Bedeutung ist, ist das Apolipoprotein A-I Binding Protein (AIBP), welches durch Entfernung von überschüssigem Cholesterin agiert. Der Cholesterinstoffwechsel reguliert unter anderem die Entstehung von sogenannten „Lipid Rafts“. Diese bezeichnen spezielle Anteile der Zellmembran und sind durch eine hohe Konzentration von Cholesterin und Sphingolipiden gekennzeichnet. Die Funktion dieser Rafts besteht in der Regulierung von Zellmembranrezeptoren wie TLR4. Durch die Entfernung von Cholesterin kommt es schließlich zu einer Destabilisierung der Rafts und daraus folgender gestörter Dimerisierung von TLR4. AIBP reguliert diesen Vorgang durch Bindung an TLR4 von aktivierten Mikroglia. Durch die Inhibierung der von TLR4 initiierten Signalkaskade kommt es schließlich zu einer verminderten Produktion inflammatorischer Zytokine (125). Das überschüssige Cholesterin wird schließlich von Apolipoprotein A-I (apoA-I) aufgenommen. ApoA-I nimmt dabei ebenfalls eine neuroprotektive Rolle ein. So konnte gezeigt werden, dass apoA-I durch Interaktion mit APP zu einer Inhibierung der A β -Plaque Formation führt, und so der neurotoxischen Wirkung von A β entgegenwirkt (126).

AIBP wurde in degenerativen Modellen, sowie dem Glaukom untersucht. Glaukome zeichnen sich durch die Apoptose retinaler Ganglienzellen, sowie Neuroinflammation aus. Bei AIBP-Mangel konnte eine erhöhte Expression von TLR4 und IL-1 β festgestellt werden und damit assoziierter oxidativer Stress und Zelltod. AIBP-Gabe hingegen konnte in Versuchen die retinalen Ganglienzellen vor der Neurodegeneration und der damit assoziierten inflammatorischen Antwort schützen (127).

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es mittels Literaturrecherche den aktuellen Wissensstand sowohl über die protektive als auch inflammatorische Rolle der Mikroglia zu erfassen und die Auswirkungen des Energiemetabolismus auf die Immunzelle im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen festzuhalten. Vor allem die Rolle der Mikroglia und deren Metabolismus im Zusammenhang mit neurodegenerativen Prozessen gilt als bisher unzureichend verstanden.

Die Rolle der Neuroinflammation stellt ein zweiseitiges Schwert dar. Zum einen sorgt sie für eine Bekämpfung von pathologischen Proteinen und deren neurodegenerativen Wirkung, zum anderen wirkt sie sich jedoch ebenfalls negativ auf die neuronale Gesundheit aus (28, 29, 41). Vor allem bei chronischen Inflammationszuständen kommt es durch Immuntoleranz zu einer gestörten Funktion der Immunzellen, bei welcher es zu einer verminderten Clearance pathologischer Proteine wie A β kommt (43). Somit zeigt sich die Wichtigkeit einer Balance inflammatorischer und neuroprotektiver Funktionen.

Die Einteilung der Gliazellen in eine pro- und eine inflammatorische Gruppe stellt einen weiteren Punkt dar, der in dieser simplifizierten Art nicht die Realität wiedergeben kann. Die Einteilung wird dabei durch deren aktivierenden Faktoren charakterisiert und gibt die komplexen funktionellen Phänotypen der Gliazellen in vivo nicht vollständig wieder. Die Einteilung, die an die Nomenklatur peripherer Makrophagen angelehnt ist, muss deshalb in dem speziellen Milieu, welches das Gehirn darstellt, überdacht werden (28, 32).

Der Metabolismus von Glukose, Lipiden und Aminosäuren ist komplex und von Faktoren wie Ernährung, Zelltyp und Genotyp abhängig. Ein Eingreifen in den Metabolismus bedarf somit einer gezielten und kontrollierten Vorgehensweise (42). Während sich der Energiemetabolismus im Gehirn Erkrankter durch einen Shift von OXPHOS zu aeroben Glykolyse auszeichnet, spielt vor allem auch ein Glukosehypometabolismus und eine gestörte Insulintransduktion eine tragende Rolle (55, 58). Genetisch relevante Mutationen, welche die Expression von TREM2 und verschiedener ApoE-Varianten beeinflussen, zeigen vor allem eine Auswirkung im Lipidstoffwechsel neurodegenerativer Erkrankungen, speziell bei AD (59, 71, 72, 75, 76). Die neuroprotektive Rolle von PUFAS, sowie die neuroinflammatorische

Wirkung von Cholesterin und dessen Estern, bilden einen weiteren Aspekt der lipidassoziierten Auswirkung auf neurodegenerative Erkrankungen (80, 85, 91). Einen weiteren Metabolismus, der in der Neuroinflammation von Bedeutung ist, stellt schließlich der Aminosäuren-Metabolismus dar. Dort zeigen sich vor allem Tryptophan und Glutamat als Mitspieler in der Pathogenese der Neurodegeneration. Chinolinsäure, ein Metabolit von Tryptophan, wirkt dabei durch dessen agonistische Wirkung auf NMDA-Rezeptoren, sowie durch eine erhöhte ROS-Produktion neurotoxisch. Ein weiterer Metabolit von Tryptophan, Kynurein, wirkt hingegen antagonistisch auf NMDA-Rezeptoren, und ist außerdem am Abbau von A β beteiligt und wirkt somit neuroprotektiv. Glutamat, welches bei neurodegenerativen Erkrankungen akkumuliert, sorgt durch Kalziumeinstrom für einen vermehrten Untergang von Neuronen. Durch Rekrutierung von Mikroglia, einer verstärkten ROS-Produktion, sowie eine Störung der Konzentration der Glutamin-Synthetase und der Glutaminase 1 fördern weiters eine inflammatorische Antwort im Gehirn (95, 97, 99-101).

Die Therapieoptionen reichen von Ernährungs- und Lifestyleänderungen bis zum Einsatz medikamentöser Therapien. Die Problematik des Ersteren ergibt sich durch die Schwierigkeit der Ausführung und der Compliance, vor allem bei Patient*innen, welche aufgrund ihrer Symptome sowohl physisch als auch psychisch eingeschränkt sind, (106, 114). Dies wird vor allem bei therapeutischen Maßnahmen relevant, welche einen Verzicht im alltäglichen Leben der Betroffenen mit sich bringen, wie es bei der KD und der KR der Fall ist. Bei Letzteren bieten vor allem medikamentöse Optionen, welche die Wirkung einer KR nachahmen, wie Resveratrol, Spermidin und Aspirin, einen Vorteil (114). Der Nahrung hinzugefügte Substanzen wie DHA und Cyclocreatine profitieren ebenfalls von einer erleichterten Compliance und sind potenzielle Ergänzungen in der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen (78, 108, 110-113).

Beispiele für medikamentöse Therapien, welche den Immunmetabolismus beeinflussen, stellen Metformin, Insulin und Rapamycin dar (42, 43, 57, 65, 116-118). Speziell den Lipidmetabolismus betreffend werden auch Tofacitinib und AIBP als potenzielle Therapeutika genannt (122, 123, 125-127). Außerdem werden weitere Substanzen wie IFN- γ und TREM2-Agonisten untersucht, welche neuroprotektive Wirkungen aufweisen (43, 76, 84).

Neben der Überschreitung der BBB, ist vor allem das Nebenwirkungsprofil dieser Wirkstoffe zu beachten. Speziell bei Eingriffen in Signalwege, die nicht nur im Gehirn vertreten sind, kann es zu unerwünschten Folgen kommen. Hier speziell erwähnt sei mTOR, welches auch außerhalb des Gehirnes vorhanden ist und bei chronischer medikamentöser Beeinflussung mögliche Auswirkungen auf Pankreas und Leber zeigen kann (121). Ein weiteres Problem stellt die zweiseitige Rolle der Neuroinflammation dar. Während Metformin und Rapamycin durch eine Inhibierung von mTOR einen neuroprotektiven Effekt anstreben, zeigt sich im Kontrast dazu bei einer INF- γ Gabe eine Besserung kognitiver Symptome durch Stimulierung von mTOR (43, 57, 65, 120). Wie die widersprüchlichen Ergebnisse der mTOR-Aktivierung/Inhibierungen zeigen, ist es von größter Bedeutung, den richtigen Zeitpunkt und das richtige Patient*innenkollektiv für eine spezifische Therapie zu ermitteln.

Schlussendlich müssen die genaue Pathogenese, die Auswirkung genetischer und individueller Faktoren, sowie die Rolle der Inflammation im Laufe der Erkrankungen erforscht werden, um passende Therapieoptionen für Betroffene zu entwickeln. Die Entwicklung und Verbesserung diagnostischer Möglichkeiten stehen dabei ebenfalls im Fokus, um eine frühzeitige Diagnose und ein frühes potenzielles Eingreifen zu ermöglichen. Meiner Meinung nach stellt nach derzeitigem Stand vor allem Metformin eine vielversprechende Therapieoption neurodegenerativer Erkrankungen dar. Zum einen gilt das Medikament als nebenwirkungsarm und ist aufgrund des bereits seit Jahren bestehenden Einsatzes bei Diabetes mellitus hinsichtlich Sicherheit erprobt. Zum anderen ergibt sich ein weiterer Pluspunkt durch dessen Wirkung über zahlreiche Mechanismen, nicht zuletzt dessen Auswirkung auf die mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziierten Glukosehypometabolismus und Insulinresistenz, zu sein.

Da neurodegenerativen Erkrankungen jedoch komplexe Pathogenesen aufweisen und sich immer mehr potenzielle therapeutische Angriffspunkte finden lassen, liegt die Zukunft der Therapie von AD und PD meiner Meinung nach in einer kombinierten Therapie, die individuell auf die Patient*innen, deren genetischem Risikoprofil und den Krankheitsverlauf abgestimmt werden muss. Dabei sehe ich vor allem Potential in den zahlreichen nicht medikamentösen Therapien, die den Betroffenen zusätzlich zur medikamentösen Behandlung eine Symptomlinderung

verschaffen können. Die Komplexität neurologischer Erkrankungen bedarf jedoch sicherlich noch weiterer Forschung, um neben symptomlindernder Ansätze ebenfalls eine kausale Therapie zu finden, die abhängig vom Krankheitsstadium am richtigen Ort zur Wirkung kommt und eine Neurodegeneration langfristig verhindern kann.

5 Literaturverzeichnis

1. Kovacs GG. Concepts and classification of neurodegenerative diseases. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:301-7.
2. Dugger BN, Dickson DW. *Pathology of Neurodegenerative Diseases.* Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(7).
3. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(4).
4. Mattle H, Mumenthaler M. *Neurologie: Georg Thieme Verlag;* 2012.
5. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia.* 2017;32(8):523-32.
6. Association As. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2020.
7. Štěpán-Buksakowska I, Szabó N, Hořínek D, Tóth E, Hort J, Warner J, et al. Cortical and subcortical atrophy in Alzheimer disease: parallel atrophy of thalamus and hippocampus. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(1):65-72.
8. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020;25(24).
9. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(1):30-42.
10. Villemagne VL, Pike KE, Chételat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, et al. Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2011;69(1):181-92.
11. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet.* 2008;372(9634):216-23.
12. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):357-67.
13. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(3):779-94.
14. Nordberg A, Svensson AL. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Saf.* 1998;19(6):465-80.
15. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(2):401-25.
16. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, et al. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(10):1053-61.
17. Haeberlein SB, von Hehn C, Tian Y, Chalkias S, Muralidharan KK, Chen T, et al. Emerge and engage topline results: phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease: developments in clinical trials and cognitive assessment. *Alzheimer's & Dementia.* 2020;16:e047259.

18. Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease: Scientific Evidence and Regulatory Review Involving Efficacy, Safety, and Futility. *Jama*. 2021;325(17):1717-8.
19. Song C, Shi J, Zhang P, Zhang Y, Xu J, Zhao L, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting β -amyloid and beyond. *Transl Neurodegener*. 2022;11(1):18.
20. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014;6:65-74.
21. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*. 2004;363(9423):1783-93.
22. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2014;29(13):1583-90.
23. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257-72.
24. Liddle RA. Parkinson's disease from the gut. *Brain Research*. 2018;1693:201-6.
25. Reichmann H, Bilsing A, Ehret R, Greulich W, Schulz JB, Schwartz A, et al. Ergoline and non-ergoline derivatives in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006;253 Suppl 4:lv36-8.
26. Heranval A, Lefaucheur R, Fetter D, Rouillé A, Le Goff F, Maltête D. Drugs with potential cardiac adverse effects: Retrospective study in a large cohort of parkinsonian patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(4-5):318-23.
27. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):337-50.
28. Kwon HS, Koh S-H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*. 2020;9(1):42.
29. Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci*. 2018;21(10):1359-69.
30. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*. 2005;308(5726):1314-8.
31. Kabba JA, Xu Y, Christian H, Ruan W, Chenai K, Xiang Y, et al. Microglia: Housekeeper of the Central Nervous System. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(1):53-71.
32. Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *British Journal of Pharmacology*. 2016;173(4):649-65.
33. Tang Y, Le W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*. 2016;53(2):1181-94.
34. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017;541(7638):481-7.
35. Oksanen M, Lehtonen S, Jaronen M, Goldsteins G, Hämäläinen RH, Koistinaho J. Astrocyte alterations in neurodegenerative pathologies and their modeling in human induced pluripotent stem cell platforms. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(14):2739-60.
36. Mayo L, Trauger SA, Blain M, Nadeau M, Patel B, Alvarez JI, et al. Regulation of astrocyte activation by glycolipids drives chronic CNS inflammation. *Nat Med*. 2014;20(10):1147-56.
37. Colombo E, Cordiglieri C, Melli G, Newcombe J, Krumbholz M, Parada LF, et al. Stimulation of the neurotrophin receptor TrkB on astrocytes drives nitric oxide production and neurodegeneration. *J Exp Med*. 2012;209(3):521-35.

38. Haroon F, Drögemüller K, Händel U, Brunn A, Reinhold D, Nishanth G, et al. Gp130-dependent astrocytic survival is critical for the control of autoimmune central nervous system inflammation. *J Immunol*. 2011;186(11):6521-31.
39. Hindinger C, Bergmann CC, Hinton DR, Phares TW, Parra GI, Hussain S, et al. IFN- γ signaling to astrocytes protects from autoimmune mediated neurological disability. *PLoS One*. 2012;7(7):e42088.
40. Ceyzériat K, Abjean L, Carrillo-de Sauvage MA, Ben Haim L, Escartin C. The complex STATes of astrocyte reactivity: How are they controlled by the JAK-STAT3 pathway? *Neuroscience*. 2016;330:205-18.
41. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*. 2010;140(6):918-34.
42. Mitra S, Banik A, Saurabh S, Maulik M, Khatri SN. Neuroimmunometabolism: A New Pathological Nexus Underlying Neurodegenerative Disorders. *The Journal of Neuroscience*. 2022;42(10):1888.
43. Baik SH, Kang S, Lee W, Choi H, Chung S, Kim JI, et al. A Breakdown in Metabolic Reprogramming Causes Microglia Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Cell Metab*. 2019;30(3):493-507.e6.
44. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology*. 1988;38(8):1285-91.
45. Tang Y, Li T, Li J, Yang J, Liu H, Zhang XJ, et al. Jmjd3 is essential for the epigenetic modulation of microglia phenotypes in the immune pathogenesis of Parkinson's disease. *Cell Death Differ*. 2014;21(3):369-80.
46. Qiao C, Yin N, Gu HY, Zhu JL, Ding JH, Lu M, et al. Atp13a2 Deficiency Aggravates Astrocyte-Mediated Neuroinflammation via NLRP3 Inflammasome Activation. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22(6):451-60.
47. Booth HDE, Hirst WD, Wade-Martins R. The Role of Astrocyte Dysfunction in Parkinson's Disease Pathogenesis. *Trends Neurosci*. 2017;40(6):358-70.
48. Sonninen T-M, Hämäläinen RH, Koskivi M, Oksanen M, Shakirzyanova A, Wojciechowski S, et al. Metabolic alterations in Parkinson's disease astrocytes. *Scientific Reports*. 2020;10(1):14474.
49. Palsson-McDermott EM, O'Neill LA. The Warburg effect then and now: from cancer to inflammatory diseases. *Bioessays*. 2013;35(11):965-73.
50. Li X, Yang Y, Zhang B, Lin X, Fu X, An Y, et al. Correction: Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):372.
51. Paolicelli RC, Angiari S. Microglia immunometabolism: From metabolic disorders to single cell metabolism. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;94:129-37.
52. Szablewski L. Glucose Transporters in Brain: In Health and in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;55:1307-20.
53. Afridi R, Kim JH, Rahman MH, Suk K. Metabolic Regulation of Glial Phenotypes: Implications in Neuron-Glia Interactions and Neurological Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:20.
54. Díaz-García CM, Yellen G. Neurons rely on glucose rather than astrocytic lactate during stimulation. *J Neurosci Res*. 2019;97(8):883-9.
55. Rad SK, Arya A, Karimian H, Madhavan P, Rizwan F, Koshy S, et al. Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of β -amyloid and neurofibrillary tangles:

link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3999-4021.

56. Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, Medic S, Sabale M, Rowles J, et al. Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation.* 2015;2015:105828.
57. Cao G, Gong T, Du Y, Wang Y, Ge T, Liu J. Mechanism of metformin regulation in central nervous system: Progression and future perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;156:113686.
58. Cunnane SC, Trushina E, Morland C, Prigione A, Casadesus G, Andrews ZB, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(9):609-33.
59. Bernier L-P, York EM, MacVicar BA. Immunometabolism in the Brain: How Metabolism Shapes Microglial Function. *Trends in Neurosciences.* 2020;43(11):854-69.
60. González-Redondo R, García-García D, Clavero P, Gasca-Salas C, García-Eulate R, Zubieta JL, et al. Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process. *Brain.* 2014;137(Pt 8):2356-67.
61. Merlini M, Meyer EP, Ulmann-Schuler A, Nitsch RM. Vascular β -amyloid and early astrocyte alterations impair cerebrovascular function and cerebral metabolism in transgenic arcA β mice. *Acta Neuropathol.* 2011;122(3):293-311.
62. Vallée A, Lecarpentier Y, Vallée JN. Circadian Rhythms and Energy Metabolism Reprogramming in Parkinson's Disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2019;31:21-44.
63. Wang Q, Huang X, Su Y, Yin G, Wang S, Yu B, et al. Activation of Wnt/ β -catenin pathway mitigates blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease. *Brain.* 2022;145(12):4474-88.
64. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol.* 2021;599(1):23-37.
65. Lin AL, Parikh I, Yanckello LM, White RS, Hartz AMS, Taylor CE, et al. APOE genotype-dependent pharmacogenetic responses to rapamycin for preventing Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2020;139:104834.
66. Behl T, Madaan P, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Bhatia S, et al. Elucidating the Neuroprotective Role of PPARs in Parkinson's Disease: A Neoteric and Prospective Target. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(18):10161.
67. Monsalve FA, Pyarasani RD, Delgado-Lopez F, Moore-Carrasco R. Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:549627.
68. Agarwal S, Yadav A, Chaturvedi RK. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) as therapeutic target in neurodegenerative disorders. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2017;483(4):1166-77.
69. Tracey TJ, Steyn FJ, Wolvetang EJ, Ngo ST. Neuronal Lipid Metabolism: Multiple Pathways Driving Functional Outcomes in Health and Disease. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:10.
70. El Khoury JB, Moore KJ, Means TK, Leung J, Terada K, Toft M, et al. CD36 Mediates the Innate Host Response to β -Amyloid. *Journal of Experimental Medicine.* 2003;197(12):1657-66.
71. Loving BA, Bruce KD. Lipid and Lipoprotein Metabolism in Microglia. *Front Physiol.* 2020;11:393.

72. Rebeck GW. The role of APOE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains: Thematic Review Series: ApoE and Lipid Homeostasis in Alzheimer's Disease. *Journal of Lipid Research*. 2017;58(8):1493-9.
73. Varshney P, Yadav V, Saini N. Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective. *Immunology*. 2016;149(1):13-24.
74. Di Paolo G, Kim TW. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(5):284-96.
75. Bartels T, De Schepper S, Hong S. Microglia modulate neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Science*. 2020;370(6512):66-9.
76. Woodburn SC, Bollinger JL, Wohleb ES. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18(1):258.
77. Lynch MA. Can the emerging field of immunometabolism provide insights into neuroinflammation? *Progress in Neurobiology*. 2020;184:101719.
78. Ulland TK, Song WM, Huang SC, Ulrich JD, Sergushichev A, Beatty WL, et al. TREM2 Maintains Microglial Metabolic Fitness in Alzheimer's Disease. *Cell*. 2017;170(4):649-63.e13.
79. Nugent AA, Lin K, van Lengerich B, Lianoglou S, Przybyla L, Davis SS, et al. TREM2 Regulates Microglial Cholesterol Metabolism upon Chronic Phagocytic Challenge. *Neuron*. 2020;105(5):837-54.e9.
80. Choi SH, Sviridov D, Miller YI. Oxidized cholesteryl esters and inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862(4):393-7.
81. Leyns CEG, Ulrich JD, Finn MB, Stewart FR, Koscal LJ, Remolina Serrano J, et al. TREM2 deficiency attenuates neuroinflammation and protects against neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(43):11524-9.
82. Audrain M, Haure-Mirande JV, Wang M, Kim SH, Fanutza T, Chakrabarty P, et al. Integrative approach to sporadic Alzheimer's disease: deficiency of TYROBP in a tauopathy mouse model reduces C1q and normalizes clinical phenotype while increasing spread and state of phosphorylation of tau. *Mol Psychiatry*. 2019;24(9):1383-97.
83. Brown GC, St George-Hyslop P. Does Soluble TREM2 Protect Against Alzheimer's Disease? *Front Aging Neurosci*. 2021;13:834697.
84. Carling G, Luo W, Gan L. Friend turned foe: TREM2 agonist in battles against tau. *J Exp Med*. 2023;220(1).
85. Asaro A, Carlo-Spiwok AS, Malik AR, Rothe M, Schipke CG, Peters O, et al. Apolipoprotein E4 disrupts the neuroprotective action of sortilin in neuronal lipid metabolism and endocannabinoid signaling. *Alzheimers Dement*. 2020;16(9):1248-58.
86. Ioannou MS, Jackson J, Sheu SH, Chang CL, Weigel AV, Liu H, et al. Neuron-Astrocyte Metabolic Coupling Protects against Activity-Induced Fatty Acid Toxicity. *Cell*. 2019;177(6):1522-35.e14.
87. Wang H, Kulas JA, Wang C, Holtzman DM, Ferris HA, Hansen SB. Regulation of beta-amyloid production in neurons by astrocyte-derived cholesterol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(33):e2102191118.
88. Hur JY. γ -Secretase in Alzheimer's disease. *Exp Mol Med*. 2022;54(4):433-46.
89. Reiman EM, Caselli RJ, Chen K, Alexander GE, Bandy D, Frost J. Declining brain activity in cognitively normal apolipoprotein E epsilon 4 heterozygotes: A foundation for using positron emission tomography to efficiently test treatments to prevent Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(6):3334-9.

90. Chung WS, Verghese PB, Chakraborty C, Joung J, Hyman BT, Ulrich JD, et al. Novel allele-dependent role for APOE in controlling the rate of synapse pruning by astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(36):10186-91.
91. Freitas HR, Isaac AR, Malcher-Lopes R, Diaz BL, Trevenzoli IH, De Melo Reis RA. Polyunsaturated fatty acids and endocannabinoids in health and disease. *Nutr Neurosci*. 2018;21(10):695-714.
92. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(12):771-85.
93. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006;63(11):1545-50.
94. Gostner JM, Geisler S, Stonig M, Mair L, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Tryptophan Metabolism and Related Pathways in Psychoneuroimmunology: The Impact of Nutrition and Lifestyle. *Neuropsychobiology*. 2020;79(1-2):89-99.
95. Zádori D, Veres G, Szalárdy L, Klivényi P, Vécsei L. Alzheimer's Disease: Recent Concepts on the Relation of Mitochondrial Disturbances, Excitotoxicity, Neuroinflammation, and Kynurenines. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62:523-47.
96. Tao X, Yan M, Wang L, Zhou Y, Wang Z, Xia T, et al. Homeostasis Imbalance of Microglia and Astrocytes Leads to Alteration in the Metabolites of the Kynurenine Pathway in LPS-Induced Depressive-Like Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4):1460.
97. Stone TW, Mackay GM, Forrest CM, Clark CJ, Darlington LG. Tryptophan metabolites and brain disorders. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(7):852-9.
98. Maitre M, Klein C, Patte-Mensah C, Mensah-Nyagan AG. Tryptophan metabolites modify brain A β peptide degradation: A role in Alzheimer's disease? *Prog Neurobiol*. 2020;190:101800.
99. Czapski GA, Strosznajder JB. Glutamate and GABA in Microglia-Neuron Cross-Talk in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21).
100. Bukke VN, Archana M, Villani R, Romano AD, Wawrzyniak A, Balawender K, et al. The Dual Role of Glutamatergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease: From Pathophysiology to Pharmacotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):7452.
101. Mahmoud S, Gharagozloo M, Simard C, Gris D. Astrocytes Maintain Glutamate Homeostasis in the CNS by Controlling the Balance between Glutamate Uptake and Release. *Cells*. 2019;8(2):184.
102. Blockade of Glutamine Synthetase Enhances Inflammatory Response in Microglial Cells. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017;26(8):351-63.
103. Gao G, Li C, Zhu J, Wang Y, Huang Y, Zhao S, et al. Glutaminase 1 Regulates Neuroinflammation After Cerebral Ischemia Through Enhancing Microglial Activation and Pro-Inflammatory Exosome Release. *Front Immunol*. 2020;11:161.
104. Gould RL, Pazdro R. Impact of Supplementary Amino Acids, Micronutrients, and Overall Diet on Glutathione Homeostasis. *Nutrients*. 2019;11(5).
105. Koh S, Dupuis N, Auvin S. Ketogenic diet and Neuroinflammation. *Epilepsy Res*. 2020;167:106454.
106. Włodarek D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients*. 2019;11(1).

107. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.* 2000;80(3):1107-213.
108. Kurosawa Y, Degrauw TJ, Lindquist DM, Blanco VM, Pyne-Geithman GJ, Daikoku T, et al. Cyclocreatine treatment improves cognition in mice with creatine transporter deficiency. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2837-46.
109. Matthews RT, Ferrante RJ, Klivenyi P, Yang L, Klein AM, Mueller G, et al. Creatine and cyclocreatine attenuate MPTP neurotoxicity. *Exp Neurol.* 1999;157(1):142-9.
110. Beal MF. Neuroprotective effects of creatine. *Amino Acids.* 2011;40(5):1305-13.
111. Pifferi F, Jouin M, Alessandri JM, Haedke U, Roux F, Perrière N, et al. n-3 Fatty acids modulate brain glucose transport in endothelial cells of the blood-brain barrier. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2007;77(5):279-86.
112. Green KN, Martinez-Coria H, Khashwji H, Hall EB, Yurko-Mauro KA, Ellis L, et al. Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. *J Neurosci.* 2007;27(16):4385-95.
113. Patrick RP. Role of phosphatidylcholine-DHA in preventing APOE4-associated Alzheimer's disease. *Faseb j.* 2019;33(2):1554-64.
114. Yang Y, Zhang L. The effects of caloric restriction and its mimetics in Alzheimer's disease through autophagy pathways. *Food Funct.* 2020;11(2):1211-24.
115. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev.* 2021;42(1):77-96.
116. Craft S, Claxton A, Baker LD, Hanson AJ, Cholerton B, Trittschuh EH, et al. Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1325-34.
117. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol.* 2012;69(1):29-38.
118. Craft S, Raman R, Chow TW, Rafii MS, Sun CK, Rissman RA, et al. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1099-109.
119. Cai Z, Qiao P-F, Wan C-Q, Cai M, Zhou N-K, Li Q. Role of Blood-Brain Barrier in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2018;63:1223-34.
120. Lin AL, Zheng W, Halloran JJ, Burbank RR, Hussong SA, Hart MJ, et al. Chronic rapamycin restores brain vascular integrity and function through NO synthase activation and improves memory in symptomatic mice modeling Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(9):1412-21.
121. Mao Z, Zhang W. Role of mTOR in Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7).
122. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *International Immunopharmacology.* 2020;80:106210.
123. Sui S, Lv H. Cognitive improving actions of tofacitinib in a mouse model of Alzheimer disease involving TNF- α , IL-6, PI3K-Akt and GSK-3 β signalling pathway. *Int J Neurosci.* 2022:1-9.

124. Qin H, Buckley JA, Li X, Liu Y, Fox TH, 3rd, Meares GP, et al. Inhibition of the JAK/STAT Pathway Protects Against α -Synuclein-Induced Neuroinflammation and Dopaminergic Neurodegeneration. *J Neurosci*. 2016;36(18):5144-59.
125. Woller SA, Choi SH, An EJ, Low H, Schneider DA, Ramachandran R, et al. Inhibition of Neuroinflammation by AIBP: Spinal Effects upon Facilitated Pain States. *Cell Rep*. 2018;23(9):2667-77.
126. Paula-Lima AC, Tricerri MA, Brito-Moreira J, Bomfim TR, Oliveira FF, Magdesian MH, et al. Human apolipoprotein A-I binds amyloid- β and prevents A β -induced neurotoxicity. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2009;41(6):1361-70.
127. Choi SH, Kim KY, Perkins GA, Phan S, Edwards G, Xia Y, et al. AIBP protects retinal ganglion cells against neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in glaucomatous neurodegeneration. *Redox Biol*. 2020;37:101703.