

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Expression von VGF bei CD14- und CD19-exprimierenden Zellen bei Patienten mit
Alzheimer-Demenz, vaskulärer Demenz und neuropsychiatrisch gesunden
Kontrollpersonen

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)
an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Eva Christina Meyer
aus Göttingen
Magdeburg, 19.05.2021

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Meyer, Eva Christina:

Expression von VGF bei CD14- und CD19-exprimierenden Zellen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, vaskulärer Demenz und neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen. – 2021, 95 Blatt, 15 Abbildungen, 4 Tabellen, 278 Literaturquellen

Kurzreferat:

Mit zunehmendem Alter auftretende Veränderungen des peripheren Immunsystems werden als Immunseneszenz bezeichnet und können ein chronisches Entzündungsgeschehen, das sogenannte „Inflammaging“, hervorrufen. Immunseneszenz und „Inflammaging“ beschränken sich nicht nur auf das periphere Immunsystem, sondern können Einfluss auf das zentrale Nervensystem und die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen wie die Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz nehmen. VGF ist ein Glykoprotein, das Funktionen der Neurogenese übernimmt und dessen Expression bei Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen verändert sein kann. In dieser Arbeit wurde die Verteilung von CD14⁺-Monozyten, als Bestandteil des erworbenen Immunsystems, und die Verteilung von CD19⁺-B-Lymphozyten, als Bestandteil des adaptiven Immunsystems, bei 38 Patienten mit Alzheimer-Demenz, fünf Patienten mit vaskulärer Demenz und 20 neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen untersucht. Es konnte kein Unterschied der prozentualen Verteilung festgestellt werden. Außerdem wurde die Anzahl VGF-exprimierender Monozyten und B-Lymphozyten analysiert. Es ergab sich eine signifikant höhere Anzahl VGF-exprimierender Monozyten bei Patienten mit vaskulärer Demenz im Vergleich zu Patienten mit einer Alzheimer-Demenz. Nach einer zwölfwöchigen medikamentösen Therapie mit Memantin oder Rivastigmin bei 17 Alzheimer-Demenz Patienten konnte keine veränderte Anzahl VGF-exprimierender Monozyten und B-Lymphozyten festgestellt werden. Eine erhöhte Anzahl VGF-exprimierender Monozyten könnte ein Charakteristikum einer vaskulären Demenz sein.

Schlüsselwörter: Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, B-Lymphozyten, Monozyten, VGF

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einführung.....	1
1.1 Immunologische Grundlagen.....	1
1.1.1 Das angeborene Immunsystem	1
1.1.1.1 Monozyten, Mikroglia und das Glykoprotein CD14.....	2
1.1.2 Das adaptive Immunsystem.....	4
1.1.2.1 B-Lymphozyten und das Glykoprotein CD19.....	4
1.2 Das alternde Immunsystem - Immunseneszenz.....	6
1.2.1 Immunseneszenz und das angeborene Immunsystem.....	7
1.2.2 Immunseneszenz und das adaptive Immunsystem	7
1.2.3 Die Folgen von Immunseneszenz und „Inflammaging“	8
1.3 Demenz.....	10
1.3.1 Allgemeines	10
1.3.2 Epidemiologie	11
1.4 Alzheimer-Demenz.....	11
1.4.1 Allgemeines	11
1.4.2 Pathophysiologie.....	12
1.4.3 Beta-Amyloid und Tau-Protein	12
1.4.4 Neuroinflammation und Mikroglia/Monozyten-Aktivierung	13
1.4.5 Diagnostik	14
1.4.6 Therapie.....	15
1.5 Vaskuläre Demenz	16
1.5.1 Pathophysiologie/Risikofaktoren	16
1.5.2 Diagnostik	17
1.5.3 Therapie.....	18
1.6 VGF	18
1.6.1 Struktur von VGF	18
1.6.2 VGF und Depression	19

1.6.3	VGF und Energiehomöostase/Schmerz.....	19
1.6.4	VGF und neuronale Veränderungen	20
1.7	Ziel der Arbeit	20
2	Material und Methoden	22
2.1	Material.....	22
2.1.1	Laborgeräte.....	22
2.1.2	Verbrauchsmaterialien	22
2.1.3	Material für die Fluoreszenzfärbung.....	23
2.1.3.1	Reagenzien	23
2.1.4	Leukozytenantikörper.....	23
2.1.5	Software.....	24
2.2	Patienten und Probanden	24
2.3	Methoden	33
2.3.1	Gewinnung peripherer mononukleärer Zellen aus EDTA-Blut und Färbeprotokoll für die Durchflusszytometrie	33
2.3.2	„Fluorescence Activated Cell Sorting“(FACS)	34
2.3.3	Statistische Auswertung.....	37
3	Ergebnisse	37
3.1	Verteilungsmuster CD14 ⁺ -Monozyten und CD19 ⁺ -B-Lymphozyten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD), vaskulärer Demenz (VaD) und neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (healthy elderly control, EC).....	37
3.2	Expression von VGF bei CD14 ⁺ -Monozyten und CD19 ⁺ -B-Lymphozyten bei Patienten mit AD, VaD und ED.....	39
3.3	Korrelation der VGF-Expression von CD14 ⁺ -Monozyten mit dem Alter, MMST und BMI	41
3.4	Korrelation der VGF-Expression von CD19 ⁺ -B-Lymphozyten mit dem Alter, MMST und BMI	42
3.5	Expression von VGF durch Monozyten und B-Lymphozyten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zum Diagnosezeitpunkt und nach zwölfwöchiger Behandlung mit Rivastigmin oder Memantin	43
4	Diskussion.....	46
4.1	Verteilungsmuster peripherer Immunzellen bei Patienten mit Alzheimer- Demenz und vaskulärer Demenz	46
4.2	Expression von VGF durch CD14 ⁺ -Monozyten bei Patienten mit Alzheimer- Demenz und vaskulärer Demenz	48

4.3	Expression von VGF durch CD19 ⁺ -B-Lymphozyten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz	52
4.4	Korrelation der VGF-Expression mit dem Alter, BMI und MMST	55
4.5	Einfluss von Antidementiva auf Zellen des peripheren Immunsystems	56
4.6	VGF als möglicher Biomarker für die Diagnose Demenz	58
4.7	Limitationen der Studie und Ausblick.....	60
5	Zusammenfassung.....	62
6	Literaturverzeichnis.....	63
	Danksagung	X
	Liste der Veröffentlichungen	XI
	Ehrenerklärung	XII
	Darstellung des Bildungsweges.....	XIII

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Setzen eines Fensters (Gating) für die Analyse peripherer mononukleärer Zellen und zum Ausschluss von Zelltrümmern.	35
Abbildung 2 Punktwolkendarstellung (Dot-Plot) peripherer mononukleärer Zellen nach Markierung mit den Antikörpern Anti-CD14-PerCP, VGF (D-20) und Donkey anti-goat IgG-FITC.	36
Abbildung 3 Punktwolkendarstellung (Dot-Plot) peripherer mononukleärer Zellen nach Markierung mit den Antikörpern Anti-CD19-VioBlue, VGF (D-20) und Donkey anti-goat IgG-FITC.	36
Abbildung 4 Prozentualer Anteil von CD14 ⁺ -Monozyten an peripheren mononukleären Zellen des Blutes bei neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (links) und Patienten mit Alzheimer-Demenz (Mitte) und vaskulärer Demenz (rechts).	38
Abbildung 5 Prozentualer Anteil von CD19 ⁺ -B-Lymphozyten an peripheren mononukleären Zellen des Blutes bei neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (links) und Patienten mit Alzheimer-Demenz (Mitte) und vaskulärer Demenz (rechts).	38
Abbildung 6 Prozentualer Anteil VGF-exprimierender CD14 ⁺ -Monozyten an CD14-exprimierenden Monozyten des Blutes bei neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (links) und Patienten mit Alzheimer-Demenz (Mitte) und vaskulärer Demenz (rechts).	40
Abbildung 7 Prozentualer Anteil VGF-exprimierender CD19 ⁺ -B-Lymphozyten an CD19-exprimierenden B-Lymphozyten des Blutes bei neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (links) und Patienten mit Alzheimer-Demenz (Mitte) und vaskulärer Demenz (rechts).	40
Abbildung 8 VGF-exprimierende CD14 ⁺ -Monozyten dargestellt gegenüber dem Alter der Probanden.	41
Abbildung 9 VGF-exprimierende CD14 ⁺ -Monozyten dargestellt gegenüber dem MMST der Probanden.	41
Abbildung 10 VGF-exprimierende CD14 ⁺ -Monozyten dargestellt gegenüber dem BMI der Probanden.	42
Abbildung 11 VGF-exprimierende CD19 ⁺ -B-Lymphozyten dargestellt gegenüber dem Alter der Probanden.	42
Abbildung 12 VGF-exprimierende CD19 ⁺ -B-Lymphozyten dargestellt gegenüber dem MMST der Probanden.	43
Abbildung 13 VGF-exprimierende CD19 ⁺ -B-Lymphozyten dargestellt gegenüber dem BMI der Probanden.	43

Abbildung 14 | Prozentualer Anteil VGF-exprimierender CD14⁺-Monozyten an CD14-exprimierenden Monozyten des Blutes bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zum Zeitpunkt der Diagnose (Woche 0, links) und nach zwölfwöchiger Therapie mit Rivastigmin oder Memantin (rechts). 44

Abbildung 15 | Prozentualer Anteil VGF-exprimierender CD19⁺-B-Lymphozyten an CD19-exprimierenden B-Lymphozyten des Blutes bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zum Zeitpunkt der Diagnose (Woche 0, links) und nach zwölfwöchiger Therapie mit Rivastigmin oder Memantin (rechts). 45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Leukozytenantikörper zur Markierung der PBMC Zellen.....	23
Tabelle 2 Demographische Daten der Patienten mit Alzheimer-Demenz.....	27
Tabelle 3 Demographische Daten der Patienten mit vaskulärer Demenz.....	31
Tabelle 4 Demographische Daten der neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen.	32

Abkürzungsverzeichnis

A β Beta-Amyloid

AChE Acetylcholinesterase

AD Alzheimer-Demenz

ApoE Apolipoprotein E

APP Amyloid-Precursor-Protein, Amyloidvorläuferprotein

ASS Acetylsalicylsäure

BBB blood brain barrier, Blut-Hirn-Schranke

BCR B-Zell-Rezeptor

B-Zelle bone marrow-derived lymphocyte

BMI Body-Mass-Index (kg/m²)

BDNF brain derived growth factor

CADASIL cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CCL Chemokinligand

CCR Chemokinrezeptor

cCT craniale Computertomographie

CD Cluster of Differentiation

cDNA complementary DNA

CERAD Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

CLP common lymphoid progenitor, lymphatische Vorläuferzelle

cMRT craniale Magnetresonanztomographie

CRP C-reaktives Protein, Entzündungswert

DAMP damage-associated molecular pattern, Pathogen-assoziierte molekulare Muster

DC Dendritische Zelle

DemTect Demenz-Detektions-Test

DNA Desoxyribonukleinsäure

EDTA Ethylenediaminetetraacetic acid, Ethylendiamintetraessigsäure

EOAD early onset Alzheimer's disease

FACS Fluorescence-Activated Cell Sorting, Durchflusszytometrie

FITC Fluorescein-Isothiocyanat

g Erdbeschleunigung
γ-GT Gamma-Glutamyltransferase
GDNF glial derived growth factor
GOT Glutamat Oxalat Transaminase
HIV Humanes-Immundefizienz-Virus
ICD International Statistical Classification of Diseases
IFN Interferon
Ig Immunglobulin
IL Interleukin
IRP immunologisches Risikoprofil
LOAD late onset Alzheimer's disease
LPS Lipopolysaccharid
M Männlich
MAP Mikrotubuli-assoziiertes Protein
MCI Mild Cognitive Impairment, leichte kognitive Beeinträchtigung
MHC Major Histocompatibility Complex, Haupthistokompatibilitätskomplex
MMST Mini-Mental-Status-Test
MoCa Montreal Cognitive Assessment
mRNA messenger Ribonukleinsäure
NFT Neurofibrilläre Tangles
NGF nerve growth factor
NIA-AA National Institute on Aging and Alzheimer's Association
NINCDS-ADRDA National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINDS-AIREN National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
NK natürliche Killerzelle
NMDA N-Methyl-D-Aspartat
NT3 Neurotrophin3
PAMP pathogen-associated molecular pattern
PBMC peripheral blood monocuclear cell, mononukleäre Zellen des peripheren Blutes
PBS Phosphate-Buffered Saline, Phosphatgepufferte Salzlösung
PRR Pattern recognition receptor, Mustererkennungsrezeptor
PSEN Presenilin Gen

PVM perivaskuläre Makrophagen

ROS reactive oxygen species, Sauerstoffradikale

sCD14 soluble CD14

TCR T-Zell-Rezeptor

TFDD Test zur Früherkennung von Demenzen und Depressionsabgrenzung

TGF transforming growth factor, transformierender Wachstumsfaktor

Th-Zelle T-Helferzelle

TLR Toll-like-Rezeptor

TNF Tumornekrosefaktor

TSH Thyroidea stimulierendes Hormon

T-Zelle thymus-derived-lymphocyte

VaD Vaskuläre Demenz

VGF (Eigenname) Polypeptid der 5. (V.) Platte von NGF

W Weiblich

WHO World Health Organization

ZNS Zentrales Nervensystem

1 Einführung

1.1 Immunologische Grundlagen

Das Immunsystem schützt den Menschen durch Interaktion lymphatischer Organe, zellulärer und humoraler Faktoren und Zytokinen vor dem Eindringen und der Ausbreitung infektiöser Organismen. Das Immunsystem wird unterteilt in angeborenes und adaptives Immunsystem. Beide Systeme hängen eng miteinander zusammen und ihr Wirken entscheidet, ob eine Immunantwort erfolgreich ist.

Gestörte Interaktionen innerhalb des Immunsystems begünstigen die Entstehung von Infektionen, Tumoren, Allergien und Autoimmunerkrankungen [1].

1.1.1 Das angeborene Immunsystem

Bevor Krankheitserreger Zellen des Immunsystems erreichen, können physikalische und biochemische äußere Schutzbarrieren ein Eindringen verhindern. Überwinden Mikroorganismen die äußeren Schutzbarrieren, folgt die Aktivierung des angeborenen Immunsystems. Dieses besteht aus zellulären Bestandteilen wie Granulozyten, Makrophagen, Monozyten, dendritischen Zellen (DC), natürlichen Killerzellen (NK) und aus löslichen Komponenten wie den Komplementproteinen, Zytokinen und Chemokinen [1]. Zur Erkennung extrazellulärer Pathogene dienen Mustererkennungsrezeptoren (Pattern recognition receptors, PRR) wie Toll-like-Rezeptoren und C-Typ-Lektin-Rezeptoren. Diese befinden sich auf Makrophagen und neutrophilen Granulozyten und erkennen PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) und DAMPs (damage-associated molecular patterns). PRR initiieren Endozytosevorgänge, Zellaktivierung und eine Antigenpräsentation an T-Zellen. Die Immunantwort ist unspezifisch, erfolgt sofort und kann Entzündungsreaktionen hervorrufen [1, 2]. Ein weiterer wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems bildet das Komplementsystem. Es unterteilt sich in seiner Aktivierung in den klassischen, den alternativen und den Lektin-Weg und erfüllt Funktionen der Phagozytose, der Induktion inflammatorischer Reaktionen, der Lyse von Pathogenen und verbindet das angeborene mit dem erworbenen Immunsystem. Der Komplementfaktor C3d kann über eine Bindung an CD21 des B-Zell-Co-

Rezeptorkomplexes (CD21, CD19, CD81) die Antikörperproduktion von B-Zellen stimulieren [3].

1.1.1.1 Monozyten, Mikroglia und das Glykoprotein CD14

Monozyten sind Bestandteil des angeborenen Immunsystems. Sie gehören zusammen mit den dendritischen Zellen und Makrophagen zum System der mononukleären phagozytierenden Zellen. Sie entstehen aus hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks und zirkulieren im Blut, bis sie in Gewebe einwandern und sich zu dendritischen Zellen und reifen Makrophagen wie zum Beispiel Kupffer-Zellen, Alveolarmakrophagen und Osteoklasten differenzieren [4, 5]. Monozyten lassen sich in Untergruppen einteilen, die mittels der Durchflusszytometrie identifiziert werden können. Beim Menschen existieren drei Untergruppen: Den größten Anteil machen mit circa 90% die sogenannten klassischen Monozyten (CD14⁺⁺CD16⁻) aus. Dazu gibt es als weitere Subpopulationen die intermediären (CD14⁺⁺CD16⁺) und die nicht-klassischen (CD14⁺CD16⁺⁺) Monozyten [6]. Weitere Untergruppen werden anhand von Protein- und Genexpressionsmustern unterteilt [7]. Die Migration der Monozyten wird durch Chemokinrezeptoren gesteuert, deren Expression sich je nach Subpopulation unterscheidet. Die klassischen Monozyten exprimieren vor allem den Chemokinrezeptor (CCR)-2 und gelangen so an Infektionsstellen. Die nicht-klassischen Monozyten exprimieren hingegen vor allem den CX₃C-Chemokinrezeptor-1 (CX₃CR-1) und patrouillieren entlang des Endothels, bevor sie in Gewebe einwandern [8]. Monozyten reagieren auf Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS) mit der Produktion von Zytokinen. So produzieren vor allem die klassischen Monozyten hohe Level an Interleukin (IL)-6, IL-10, Chemokinligand (CCL)-2 und Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) und die nicht-klassischen Monozyten hohe Konzentrationen an Tumornekrosefaktor (TNF)-α und IL-1β. Die intermediären Monozyten produzieren im Vergleich mit den anderen Subpopulationen geringere Mengen dieser Zytokine, jedoch mehr reaktive Sauerstoffradikale (ROS) [9, 10]. Die klassischen Monozyten erfüllen Aufgaben der Gewebereparatur, Inflammation und Phagozytose. Die intermediären Monozyten präsentieren Antigene über Haupthistokompatibilitätskomplex-II-Rezeptoren (Major Histocompatibility Complex,

MHC) und können eine Staphylokokkus-Enterotoxin-B (SEB)-induzierte T-Zell-Proliferation induzieren. Außerdem sind sie an der Angiogenese beteiligt [10]. Die nicht-klassischen Monozyten patrouillieren am Endothel und bewirken eine Gewebereparatur [11]. Je nach Subtyp der Monozyten werden unterschiedliche Einflüsse auf die Pathogenese der Alzheimer-Demenz (AD) angenommen. Monozyten können Beta-Amyloid (A β)-Plaques phagozytieren. Diese Funktion kann jedoch beim Vorliegen einer AD und mit zunehmendem Alter reduziert sein [12]. Nicht nur Monozyten, sondern auch Mikroglia sind an der Beseitigung von A β -Plaques von Bedeutung. Im zentralen Nervensystem (ZNS) existieren zahlreiche Makrophagen wie Mikroglia, perivaskuläre Makrophagen (PVM), meningeale Makrophagen und Makrophagen des Plexus choroideus. Mikroglia gilt als Schnittstelle zwischen peripherem Immunsystem und zentralem Nervensystem [13]. Sie stammen aus hämatopoetischen Stammzellen des Dottersacks, aber auch aus eingewanderten Monozyten des Knochenmarks. Sie regulieren die neuronale Apoptose, synaptische Plastizität und Immunüberwachung und tragen so zum Erhalt der Homöostase des ZNS bei [14].

Neben ihrem Einfluss auf neurodegenerative Erkrankungen sind Monozyten bedeutend für das Fortschreiten von Atherosklerose [15], von malignen Grunderkrankungen [16] und für die Pathogenese der Coronavirus-Krankheit-2019 [17]. Monozyten können einerseits die Pathogenese einer Erkrankung negativ beeinflussen. So verursachen die klassischen Monozyten bei einem Myokardinfarkt eine proinflammatorische Reaktion, die mit einem stärkeren Myokardschaden einhergeht [18]. Andererseits kann je nach Subtyp der Monozyten auch ein protektiver Einfluss vorliegen. Nach einem Myokardschaden verbessern die nicht-klassischen Monozyten durch Gewebereparatur und Immunmodulation das Therapieergebnis durch eine bessere linksventrikuläre Funktion [19]. Eine genaue Typisierung der Untergruppen ist somit von besonderem wissenschaftlichen Interesse, um in der Zukunft zielgerichtete immunmodulatorische Therapien ermöglichen zu können.

Cluster of Differentiation (CD)-Moleküle sind Proteine, die die Oberflächen von Zellen charakterisieren und als Rezeptoren und Liganden an der Zellfunktion beteiligt sind. Sie sind der Ansatz für Autoimmuntherapien, Krebstherapien und Diagnostik [20]. CD14 ist ein Glykoprotein, welches erstmalig während des 1. Leukozytenworkshops 1982 erwähnt und dessen genetische Struktur 1988 von Ferrero et al. beschrieben wurde [21, 22]. Es befindet sich auf Monozyten und Makrophagen und gilt als ihr

immunphänotypischer Marker. Außerdem zeigen Studien, dass es darüber hinaus auf diversen Epithelien exprimiert wird [22]. CD14 ist entweder über einen Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-Anker an die Zellmembran gebunden oder existiert als lösliches CD14 (sCD14) im Plasma. Wright et al. entdeckten 1990 die Funktion von CD14 als Rezeptor für LPS [23]. LPS ist eine Komponente der Zellwand gram-negativer Bakterien und bindet an den Toll-like-Rezeptor-4 (TLR-4)-MD2-Komplex [24]. LPS kann gemeinsam mit CD14 und dem LPS-bindendem Protein eine Sekretion inflammatorischer Zytokine initiieren [25].

1.1.2 Das adaptive Immunsystem

Die adaptive Immunantwort erfolgt spezifisch und reagiert verzögert. Sie besitzt die Fähigkeit, ein immunologisches Gedächtnis auszubilden und im Falle einer Re-Infektion schnell zu reagieren. Die zelluläre Komponente besteht aus T- und B-Lymphozyten, die humorale Komponente aus Antikörpern [1]. Aus der gemeinsamen lymphatischen Vorläuferzelle (common lymphoid progenitor, CLP) im Knochenmark erfolgt die Lymphopoese der T-Zellen (thymus-derived) im Thymus und für B-Zellen (bone marrow-derived) im Knochenmark [26].

1.1.2.1 B-Lymphozyten und das Glykoprotein CD19

Die Entwicklung der B-Lymphozyten erfolgt im Knochenmark und wird in den frühen Stadien durch eine Genumlagerung charakterisiert. Aus Pro-B-Zellen entstehen Prä-B-Zellen, welche bereits einen Prä-B-Zellrezeptor (Prä-BCR) auf ihrer Oberfläche tragen. Der B-Zell-Rezeptor (BCR) steuert durch Signaltransduktion via eines $Ig\alpha/Ig\beta$ -Heterodimers durch positive und negative Selektion die Entwicklung der B-Lymphozyten wie auch das Überleben in der Peripherie [27]. Die Lymphozyten verlassen als unreife B-Zellen, die IgM exprimieren, das Knochenmark und gelangen in die Blutbahn. Hier entwickeln sie sich zu naiven B-Zellen, die sowohl IgM als auch IgD exprimieren und in sekundäre lymphatische Organe einwandern oder in der Blutzirkulation verbleiben [28]. Die naiven B-Lymphozyten werden entweder T-Zell-abhängig oder T-Zell-unabhängig aktiviert. Die T-Zell-unabhängige Aktivierung erfolgt durch die Erkennung von Antigenen durch den BCR. Über Kreuzvernetzung von

Antigenen ermöglicht der BCR die Produktion von Plasmazellen und IgM-Antikörpern [1]. Gestörte Signalübertragungen am BCR können zur Entstehung von Erkrankungen führen, zum Beispiel von B-Zell Lymphomen [26].

Die T-Zell-abhängige Aktivierung erfolgt über Antigene, die von der B-Zelle aufgenommen, prozessiert und über MHC-II-Rezeptoren an den T-Zell-Rezeptor (TCR) der T-Helferzellen (Th) präsentiert werden. Daraufhin initiieren die Th-Zellen die Produktion von Zytokinen und bewirken einen Klassenwechsel der B-Zellen zu Plasmazellen bzw. Gedächtniszellen [29, 30]. Diese Plasmazellen produzieren die Antikörper IgG, IgA, IgE und IgD [31]. B-Zellen, die einen Klassenwechsel vollzogen haben, können in hoher Anzahl bei Autoimmunerkrankungen des ZNS vorkommen [32]. Wichtig für die Kommunikation zwischen T- und B-Zelle ist der von T-Zellen exprimierte CD40-Ligand, der an CD40 der B-Zelle bindet und die B-Zelle zum Klassenwechsel von IgM-Antikörpern und der Produktion von B-Gedächtniszellen anregt [33]. Die Interaktion zwischen Antigen-spezifischen T-Zellen und B-Zellen in Keimzentren ermöglicht die Bildung von B-Gedächtniszellen mit hoher Spezifität und Affinität zu einem Antigen [34]. CD27 ist der immunphänotypische Marker der B-Gedächtniszellen. Sie werden differenziert in naive B-Zellen ($\text{IgD}^+\text{CD27}^-$), „unswitched“ B-Gedächtniszellen ($\text{IgD}^+\text{CD27}^+$), „switched“ B-Gedächtniszellen ($\text{IgD}^-\text{CD27}^+$) und spät differenzierte B-Gedächtniszellen ($\text{IgD}^-\text{CD27}^-$) [35].

Umgekehrt tragen B-Zellen zur T-Zell-Regulation und -Differenzierung bei. Sie regulieren die Differenzierung von CD4^+ -Zellen in Th1- und Th2-Helferzellen durch die Produktion von Zytokinen wie Il-4 und Interferon- γ [36]. Gestörte Interaktionen der B- und T-Lymphozyten können zu einer gestörten T-Zell-Antwort und zu Autoimmunreaktionen führen [37]. Durch ihre Regulation der T-Zell-Antwort können B-Lymphozyten auch vor Autoimmunreaktionen schützen [38]. Neben ihrer Produktion von Antikörpern sind B-Lymphozyten Produzenten proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und Il-6 und antiinflammatorisch wirksamer Zytokine wie IL-10. Eine Hochregulation antiinflammatorischer Zytokine könnte vor autoimmunen Prozessen schützen [39]. Immunantworten von B-Lymphozyten sind für die Pathogenese verschiedener Erkrankungen nachgewiesen. Dies umfasst hämatologische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen wie z.B. multiple Sklerose, aber auch neurodegenerative Erkrankungen wie AD und Morbus-Parkinson. B-Lymphozyten sind das Ziel immunmodulatorischer Therapien. Rituximab gilt als Vorreiter der

Krebsimmuntherapie und setzt als monoklonaler Antikörper gegen CD20 an B-Lymphozyten an [28, 40].

CD19 ist ein Glykoprotein, welches zusammen mit CD21 (CR2) und CD81 den B-Zell-Korezeptorkomplex ausbildet und die B-Zell Reifung und Funktion beeinflusst [41]. Die genetische Struktur wurde 1988 von Stamenkovic et. al erstmalig beschrieben [42]. Es wird während der gesamten B-Zell Entwicklung exprimiert und befindet sich auf allen B-Zellen bis auf den hämatopoetischen Stammzellen. Seine Expression beginnt noch vor der CD20-Expression im Stadium der Pro-B-Zellen und wird im Stadium der Plasmazellen herunterreguliert, wohingegen eine Expression von CD20 fast vollständig sistiert. Es wird zudem auf follikulären Zellen und DC exprimiert [43]. Für CD19 als Bestandteil des CD19/CD21-Korezeptorkomplex werden Funktionen in der B-Zell Aktivierung und Regulation angenommen [41].

1.2 Das alternde Immunsystem - Immunseneszenz

Das Altern des Immunsystems wird auch als Immunseneszenz bezeichnet und kann mit dem vermehrten Auftreten von Infektionen, Neoplasien und Autoimmunerkrankungen einhergehen. Molekulare Prozesse wie Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Schäden, die Bildung freier Radikale und Telomerverkürzungen führen zur Apoptose und Wachstumsveränderungen von Zellen. Die Folgen der Immunseneszenz sind Impfversagen, das Entstehen maligner Erkrankungen und chronischer Entzündungen sowie das Fortschreiten neurodegenerativer Prozesse [44]. Sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem sind von Alterungsprozessen betroffen. Nicht nur die Erneuerung hämatopoetischer Stammzellen nimmt ab, sondern auch das zur Hämatopoese fähige Gewebe des Knochenmarks. Besonders die B-Zellen sind von diesen Veränderungen betroffen und es verlassen weniger ausdifferenzierte B-Lymphozyten das Knochenmark. Im Vergleich zu den B-Lymphozyten sind die T-Lymphozyten insbesondere durch die Involution des Thymus durch Alterung in ihrer Funktion betroffen [45].

1.2.1 Immunseneszenz und das angeborene Immunsystem

Mit zunehmendem Alter verändert sich die Struktur äußerer Barrieren. Dies betrifft Epithelien der Haut mit einer verringerten Produktion von Claudin-1 und Occludin und veränderter Funktion der tight junctions, die Blut-Gas-Schranke der Lunge mit einer gesteigerten Permeabilität und die Epithelien des Darms. Die Folgen sind eine schlechtere Wundheilung, eine gestörte Abwehr von Pathogenen und Verstärkung inflammatorischer Reaktionen [46]. Auf zellulärer Ebene setzt sich der Prozess der Immunseneszenz fort. Neutrophile Granulozyten zeigen mit zunehmendem Alter eine verringerte Aktivität sowie verringerte Phagozytosefähigkeit, obwohl sie in ihrer Anzahl nicht reduziert sind [47]. NK sind im Tierversuch bei zunehmendem Alter in ihrer Anzahl reduziert und zeigen eine eingeschränkte Funktion nach einer Infektion mit Influenzaviren [48]. Mit zunehmendem Alter verändert sich nicht die Gesamtzahl der Monozyten, jedoch das Verhältnis der Subpopulationen. Die Anzahl der nicht-klassischen Monozyten nimmt zu, die Anzahl klassischer Monozyten nimmt ab. Je nach Subpopulation ist die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 und TNF- α verringert. Als Ursache wird eine gestörte Funktion des TLR-1 angenommen [49]. Makrophagen exprimieren mit zunehmendem Alter eine reduzierte Anzahl MHC-II-Molekülen, was unter anderem als Ursache für eine reduzierte CD4⁺-T-Zell-Antwort angenommen wird. Sie produzieren weniger TLR und verlieren ihre Phagozytosefähigkeit [50]. Auch dendritische Zellen verlieren ihre Phagozytosefähigkeit und die Fähigkeit apoptotisches Material aufzunehmen. Die Folgen sind eine abnehmende Antigenpräsentation an T-Zellen und durch Zunahme apoptotischen Materials die Entstehung einer proinflammatorischen Umgebung [51].

1.2.2 Immunseneszenz und das adaptive Immunsystem

Mit zunehmendem Alter verändert sich die Zusammensetzung des B-Zell-Pools [52]. Die Anzahl peripherer B-Zellen nimmt mit zunehmendem Alter zwar nicht ab, jedoch nimmt die Subpopulation spät-differenzierter B-Gedächtniszellen zu und die Anzahl naiver B-Zellen ab. Dieses Ungleichgewicht und die Reduktion naiver B-Zellen führt dazu, dass schlechter auf neue Antigene reagiert werden kann. Nicht nur die Produktion spezifischer Antikörper nimmt ab, sondern auch deren Affinität [53].

Darüber hinaus ist die Interaktion zwischen B- und T-Lymphozyten gestört. T-Lymphozyten verlieren mit zunehmendem Alter die Fähigkeit, Oberflächenmoleküle wie CD28 und CD154 (CD40-Ligand) zu exprimieren. Die T-Zell-abhängige B-Zell-Aktivierung und -Proliferation wird dadurch reduziert [45].

Nicht nur die Interaktion der Zellen des adaptiven Immunsystems verändert sich. Der Thymus als Ort der T-Zell-Reifung und Differenzierung unterliegt mit zunehmendem Alter einer Umwandlung in Fettgewebe. Diese Involution des Thymus führt nicht zu einer Reduktion der Gesamtzahl der T-Lymphozyten, verändert jedoch die Zusammensetzung des T-Zell-Pools. Durch die Thymusinvolution und Abnahme pluripotenter hämatopoetischer Stammzellen kommt es zur Reduktion naiver T-Zellen sowie CD4⁺- und CD8⁺-Zellen. Der CD4⁺-Zell-Pool zeichnet sich durch eine Stabilität bis zum 70. Lebensjahr aus, wohingegen der CD8⁺-Zell-Pool vulnerabler ist und anfällig für eine durch TNF- α -induzierte Apoptose [54]. Veränderungen der Zusammensetzung des T-Zell-Pools und der Zytokinausschüttung verändern die von den T-Lymphozyten gesteuerte Immunantwort [53]. Das Verhältnis von CD4⁺/CD8⁺-Zellen bestimmt das immunologische Risikoprofil (IRP). Eine Verhältnismkehr zugunsten der CD8⁺-Zellen (Ratio<1) ist mit einem erhöhten Risiko für Infektionen verknüpft [55].

1.2.3 Die Folgen von Immunseneszenz und „Inflammaging“

Veränderungen des Immunsystems mit zunehmendem Alter haben Einfluss auf die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, neurodegenerativer Erkrankungen, maligner Erkrankungen, Infektionen und deren Behandlung sowie mögliches Therapieversagen. So ist vor allem in der Altersgruppe über 65 Jahre die Hospitalisierungsrate und Mortalität durch eine Infektion mit dem Influenza-Virus erhöht. Circa 90% der durch das Influenza-Virus verursachten Todesfälle betrifft diese Altersgruppe [56]. Was für Infektionen mit dem Influenza-Virus seit vielen Jahren bekannt ist, zeigt sich auch in der aktuellen Coronavirus-2019-Pandemie. Mit zunehmendem Alter der Patienten steigt die Mortalität in der Altersgruppe der 20- bis 54-Jährigen von unter 1% auf 10-27% in der Altersgruppe von 85 Jahren und älter [57]. Eine Impfung kann die Mortalität älterer Menschen bei einer Infektion mit Pneumokokken oder dem Influenza-Virus signifikant reduzieren [58]. Es wird jedoch

vor allem bei älteren Menschen eine nachlassende Immunantwort auf Impfungen beobachtet. Eine veränderte Zusammensetzung des B-Zell-Pools und verringerte Antikörperproduktion bewirken bei älteren Patienten (>60 Jahre) eine geringere humorale Immunreaktion auf die Influenza-Impfung [59]. Beträgt die Serokonversionsrate in der Altersgruppe von 18 bis 49 Jahren noch 50-75%, sinkt sie in der Altersgruppe der über 65-Jährigen auf 10-30% [60]. Auch die Prävalenz maligner Tumorerkrankungen nimmt mit steigendem Alter zu. Ein reduziertes T-Zell-Rezeptor-Repertoire verschlechtert die Erkennung von Tumorantigenen, eine fehlende Expression von CD28 führt zu einem schlechten Ansprechen auf Immuntherapien [61]. Trotz eines schlechteren Ansprechens auf Antigene nimmt die Autoimmunität mit steigendem Alter zu. Eine proinflammatorische Umgebung, epigenetische Veränderungen wie z.B. DNA-Methylierung, Telomerverkürzungen und viele weitere Veränderungen (z.B. eine vermehrte Autoantikörper-Produktion und eine gestörte T-Zellselektion) werden für das Entstehen autoimmuner Prozesse angenommen [62].

Eine Dysregulation des Immunsystems mit zunehmendem Alter begünstigt eine Umgebung, in der chronische Entzündungsreaktionen ablaufen können. Ein durch Franceschi et al. geprägter Begriff ist das „Inflammaging“ (Entzündungsaltern) [63]. Er beschreibt eine chronische und niedrigschwellige Entzündung im alternden Menschen. „Inflammaging“ ist ein Risikofaktor für eine zunehmende Mortalität und Morbidität. Als Auslöser dieses chronischen Entzündungsprozesses werden Faktoren wie geschädigte Zellen und Makromoleküle (z.B. Amyloid), Veränderungen des Mikrobioms, zelluläre Seneszenz, erhöhte Gerinnungsaktivität, Immunseneszenz und Defekte im Komplementsystem gesehen [63, 64]. Die lebenslange Exposition gegenüber Pathogenen, Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Cytomegalievirus (CMV), Veränderungen des angeborenen und adaptiven Immunsystems sowie genetische Prädispositionen bestimmen durch komplexe Interaktionen das Fortschreiten der Immunseneszenz [64]. Anders als eine akute Entzündungsreaktion, die den Organismus vor schädlichen Einflüssen schützen kann, ist die chronische Entzündung mit einer Schädigung von Gewebe und degenerativen Veränderungen assoziiert. Proinflammatorisch wirkende Zytokine wie IL-1, IL-6, TNF- α und C-reaktives Protein (CRP) sind bei älteren Menschen erhöht. Dieses Ungleichgewicht zugunsten einer dauerhaften Inflammation begünstigt die Entstehung

chronisch-entzündlicher Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Diabetes mellitus Typ II, Osteoporose und Atherosklerose [65].

Auch das zentrale Nervensystem reagiert auf Toxine, Ischämie, Infektionen und Trauma mit einer inflammatorischen Reaktion. Dieser Prozess der Neuroinflammation begünstigt die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie AD, vaskuläre Demenz (VaD) und Morbus Parkinson [61]. Die Fähigkeit zur Regeneration der grauen und weißen Substanz nimmt mit zunehmendem Alter ab [66]. Vor allem Mikroglia verändern mit zunehmendem Alter durch Infektionen und neurodegenerative Erkrankungen ihre Fähigkeiten zur Phagozytose und produzieren reaktive Sauerstoffmoleküle und verändern ihre Morphologie [67]. Sie verlieren ihre protektiven Funktionen für das ZNS und treiben degenerative Prozesse wie die Ablagerung von Tau-Proteinen voran [68]. Die Ablagerung von Tau- und Amyloid-Proteinen als Kennzeichen der AD kann zur Aktivierung von Astrozyten, Mikroglia und Neuronen beitragen. Einerseits erfüllen diese Zellen wichtige Funktionen zur Aufrechterhaltung der Homöostase des ZNS. Andererseits unterliegen sie seneszenzbedingten Veränderungen und können durch Produktion proinflammatorischer Zytokine das Voranschreiten einer AD beschleunigen [69]. Eine periphere Immunseneszenz hat direkten Einfluss auf das ZNS. So korreliert eine hohe Konzentration von CRP im Blutserum mit einer Abnahme kognitiver Funktionen [70].

1.3 Demenz

1.3.1 Allgemeines

Laut Definition der Internationalen statistischen Klassifikationen psychischer Störungen (ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) ist Demenz ein Syndrom. Dieses Syndrom ist die Folge einer Erkrankung des Gehirns, die chronisch und fortschreitend ist. Die Symptome müssen über mindestens sechs Monate bestehen und beinhalten Störungen des Gedächtnisses, des Denkens, der Orientierung, der Auffassung, des Rechnens, der Lernfähigkeit, der Sprache, des Sprechens und des Urteilsvermögens. Bewusstseinsstörungen liegen nicht vor [71]. Leitsymptom der Demenz ist eine Störung des Kurzzeitgedächtnisses, später auch des Langzeitgedächtnisses [71]. Die anfängliche Symptomatik kann bei vorliegender Apathie und sozialem Rückzug als

Depression fehlinterpretiert werden. Gleichzeitig ist eine Depression eine häufig vorkommende Komorbidität einer Demenz [72].

1.3.2 Epidemiologie

Laut des "World Alzheimer Report 2015" wird die Anzahl an älteren Menschen (60 Jahre und älter) in Ländern mit hohem Einkommen von 2015 bis 2050 um 56% steigen, in Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen sogar noch mehr, sodass weltweit zwischen 2015 bis 2050 mit einem Anstieg älterer Menschen von 126% ausgegangen werden kann. Im Jahr 2015 lebten laut World Health Organization (WHO) weltweit circa 46,8 Millionen Menschen mit Demenz. Diese Zahl könnte sich alle 20 Jahre verdoppeln, sodass 2030 von 74,7 Millionen und 2050 von 131,5 Millionen an Demenz erkrankten Menschen ausgegangen werden könne. Die Erkrankung Demenz ist somit von globaler Bedeutung [73]. AD ist die häufigste Form von Demenz (60%), gefolgt von vaskulärer Demenz (20%) [74]. In Deutschland sind circa 1,2 Millionen Menschen von Demenz-Erkrankungen betroffen [75]. Die Lebenserwartung beträgt ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung drei bis zwölf Jahre. Diese variiert je nach Schweregrad der Demenz. An vaskulärer Demenz (VaD) erkrankte Patienten haben eine geringere Lebenserwartung nach Diagnosestellung als AD-Patienten [76].

1.4 Alzheimer-Demenz

1.4.1 Allgemeines

Laut ICD-10 ist die AD eine neurodegenerative zerebrale Erkrankung, die schleichend beginnt und sich langsam und kontinuierlich über mehrere Jahre fortentwickelt. Die Ätiologie ist unklar, jedoch gibt es charakteristische neuropathologische und neurochemische Merkmale [71, 75].

Die bisher geltenden diagnostischen Kriterien des „National Institute on Aging and the Alzheimer's Association“ (NIA-AA-Kriterien) wurden durch die Kriterien des „National Institute of Neurological Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders“ (NINCDS-ADRDA) abgelöst. Klinische Kriterien in diesen neuen Leitlinien umfassen das Erfüllen allgemeiner Demenzkriterien, einen langsamen Symptombeginn über Monate bis Jahre und eine eindeutige anamnestische oder

beobachtete kognitive Verschlechterung. Darüber hinaus können kognitive Tests, neuropsychologische Tests, Labor- und bildgebende Diagnostik zur Diagnosefindung hinzugezogen werden [77].

1.4.2 Pathophysiologie

Charakteristische neuropathologische Veränderungen in Patienten mit AD umfassen die Ablagerung von A β -Plaques, neurofibrillärer Tangles (NFT) und neuritischer Plaques [78]. NFT bestehen aus abnormal phosphoryliertem Tau-Protein [79]. Diese Pathologien lassen sich sowohl in Patienten mit asymptomatischer AD als auch in Patienten mit symptomatischer AD finden [80]. Es gibt Hinweise, dass die Entstehung von Demenz nicht allein auf neuropathologische Veränderungen zurückzuführen ist, sondern die Entstehung weitaus komplexer und ein multikausaler Prozess sein muss [81]. So wird insbesondere im Zusammenhang mit einer nach dem 65. Lebensjahr, spät einsetzenden Alzheimer-Demenz (Late-Onset Alzheimer's Disease, LOAD) die Amyloid-Hypothese verlassen und ein komplexerer neuropathologischer Prozess vermutet [82]. Die Risikofaktoren für das Auftreten von AD sind zahlreich. Sie umfassen Alter [83], genetische Veränderungen im Amyloid-Precursor-Protein (APP), Presinilin-1 (PSEN-1) und Presinilin-2 (PSEN-2) Gen [84–88], vaskuläre Faktoren wie Hypertonus [89], Body-Mass-Index (BMI) [90], Hypercholesterinämie, Diabetes [91], Tabakkonsum [92], Alkoholkonsum [93], Depression [94], erhöhtes Plasma-Homocystein [95], das Epsilon-4-Allel des Apolipoprotein E (ApoE) [96] und psychosoziale Faktoren wie wenig physische Aktivität und niedriger sozio-ökonomischer Status [97, 98].

1.4.3 Beta-Amyloid und Tau-Protein

Die Amyloid-Hypothese besagt, dass das Beta-Amyloid (A β)-Protein als Ursprung der Pathogenese von Demenz, der Entstehung von NFT und neuronaler Schädigung anzusehen ist [99]. Das APP ist ein Protein, welches von Gamma-Sekretasen in Beta-Amyloid geschnitten wird. Die Gamma-Sekretasen werden durch PSEN-1 und PSEN-2 codiert. Mutationen von APP erhöhen die Produktion des A β 1-42-Peptids [100]. Bei Menschen mit Down-Syndrom konnte eine weitere APP-Kopie auf Chromosom 21

nachgewiesen werden. Diese weitere APP-Kopie wird als Ursache für vermehrte Ablagerungen von Amyloid und ein frühes Auftreten von AD in Zusammenhang mit dem Down-Syndrom angesehen [101]. Bei Patienten mit AD konnte ein verringerter Abbau von A β -Plaques im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden [102]. Der Amyloid-Hypothese widerspricht, dass das Auftreten von A β -Plaques im Frontalhirn zu beginnen scheint und nicht im Hippocampus [103]. Zudem kommen A β -Ablagerungen auch bei gesunden älteren Menschen vor, jedoch ohne eine AD zu verursachen [104]. Der Amyloid-Hypothese widerspricht außerdem, dass eine kognitive Verschlechterung besser mit der Ablagerung von Tau-Proteinen als mit einer Ansammlung von A β -Plaques korreliert [105]. Tau-Proteine sind Mikrotubuli-assoziierte Proteine (MAPS) [106]. Sie erfüllen eine wichtige Funktion beim axonalen Transport. Werden Tau-Proteine hyperphosphoryliert, führt dies zu einer gestörten Affinität zum Mikrotubulus mit gestörter Zytoskelett-Stabilität und folglich neuronaler Degeneration [107]. Auch im Bereich des Hippocampus als Ort der größten Schädigung bei AD-Patienten lagern sich Tau-Proteine ab [108].

1.4.4 Neuroinflammation und Mikroglia/Monozyten-Aktivierung

Mikroglia sind die Schnittstelle zwischen peripherem und zentralem Immunsystem und an der Neuroinflammation als Bestandteil der Pathogenese von AD von entscheidender Bedeutung. Bei den Mikroglia des ZNS handelt es sich um residente Makrophagen aus der Embryonalzeit und, anders als zunächst angenommen, nicht um eingewanderte Monozyten. Jedoch können periphere Monozyten bei einer gestörten Funktion der Blut-Hirn-Schranke (blood brain barrier, BBB) in das ZNS einwandern und Funktionen der Mikroglia übernehmen. Eine Beteiligung der Monozyten an neuroinflammatorischen Reaktionen und an der Pathogenese der AD wird deshalb angenommen [69]. Die Ablagerung von A β -Peptiden und Tau-Proteinen im ZNS könnte neuroinflammatorische Prozesse induzieren [109] und zu einer Aktivierung von Mikroglia führen, die daraufhin Zytokine wie IL-1 und TNF- α produzieren [110]. In Patienten mit AD konnte eine erhöhte Konzentration proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, TNF- α , IL-1 β und IL-12 im Blut nachgewiesen werden [111]. Eine Zunahme von TNF- α im Serum korreliert mit einer zunehmenden kognitiven Verschlechterung bei AD-Patienten [112]. Erhöhte Konzentrationen

proinflammatorischer Zytokine und mikrovaskuläre Schädigungen können die Permeabilität der BBB erhöhen und die Passage peripherer Immunzellen in das ZNS ermöglichen [113].

Mikroglia phagozytieren abnormale Proteine wie A β -Peptide und können nach Aktivierung eines Fc γ -Rezeptors mit Hilfe von Lysosomen auch Tau-Proteine aufnehmen [114, 115]. Mit zunehmendem Alter nimmt die Phagozytosefähigkeit der Mikroglia ab und ihre Morphologie verändert sich. Eine gestörte Mikrogliafunktion kann zur Aktivierung von Zytokinen, reaktiver Sauerstoffradikale (Reactive Oxygen Species, ROS) und zur AD-Pathogenese beitragen [69]. Vor allem im Bereich des Hippocampus, dem Ort mit einer hohen Tau-Ablagerung, konnte eine Degeneration der Mikroglia gezeigt werden [108]. Mikroglia agieren einerseits neuroprotektiv durch die Phagozytose von A β -Peptiden, andererseits setzen sie bei diesem Prozess proinflammatorische Zytokine frei, die wiederum ihre eigene Phagozytosefähigkeit herabsetzen [116]. Im Bereich des Hippocampus produzieren Mikroglia neurotoxisch wirkende Quinolinsäure. Auch im peripheren Immunsystem konnte eine erhöhte Produktion von Quinolinsäure durch Monozyten bei Patienten mit AD nachgewiesen werden. Mikroglia und Monozyten könnten demnach sowohl neuroprotektive wie auch neurotoxische Funktionen bei dementiellen Erkrankungen hervorrufen [117].

1.4.5 Diagnostik

Die Diagnose Demenz beruht auf der Zusammenschau verschiedener diagnostischer Mittel und darf, um eine Verwechslung mit reversiblen Ursachen zu vermeiden, erst nach einer Mindestdauer von sechs Monaten erfolgen [71]. Eine definitive Diagnosestellung kann erst post mortem erfolgen [75].

Eine vor dem 65. Lebensjahr diagnostizierte AD wird als so genannte „Early-Onset Alzheimer’s Disease“ (EOAD) definiert, eine nach dem 65. Lebensjahr als LOAD [118]. Wichtige Bestandteile für die korrekte Diagnostik umfassen die Anamnese, die Labordiagnostik und die Bildgebung. Ein weiteres Instrument zur Diagnosefindung stellt die körperliche und psychopathologische Untersuchung dar. Kognitive Kurztests wie z.B. Mini-Mental-Status-Test (MMST), die neuropsychologische Testbatterie (CERAD-Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease), Demenz-Detektion-Test (DemTect), Test zur Früherkennung von Demenzen mit

Depressionsabgrenzung (TFDD), Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA) und der Uhrentest sind fester Bestandteil der klinischen Praxis. Ein Demenz-Screening wird aktuell nicht empfohlen, da ein zu hohes Auftreten von Falschdiagnosen befürchtet wird [75, 119, 120]. Einer der kognitiven Tests ist der weit verbreitete MMST, der im Rahmen dieser Arbeit zur Anwendung kam. Mit seiner Hilfe kann man die AD in unterschiedliche Schweregrade einteilen: eine schwere AD mit weniger als 10 Punkten, eine mittelschwere AD mit 10 bis 19 Punkten und eine leichte AD mit 20 bis 26 Punkten [121]. Zur weiteren Vertiefung wird eine neuropsychologische Testung empfohlen, zum Beispiel mit der CERAD-Testbatterie [75, 122].

Die Labordiagnostik umfasst die Untersuchung von Blut und Liquor. Wichtige zu bestimmende Werte aus Blutserum und Blutplasma sind Blutbild, Elektrolyte, Nüchtern-Blutzucker, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Blutsenkung oder CRP, Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT), γ -Glutamyltransferase (γ -GT), Kreatinin, Harnstoff und Vitamin B12. Da die Ursachen eines Demenzsyndroms vielfältig sein können, werden bei Verdacht weitere labordiagnostische Untersuchungen empfohlen [75].

Die Liquordiagnostik hat initial das Ziel, ein akutes entzündliches Geschehen und eine Störung der BBB auszuschließen. Aus diesem Grund wird die Bestimmung der Zellzahl, des Gesamtproteins, der Laktatkonzentration, von Glukose, der Albumin-Quotient und der intrathekalen IgG-Produktion empfohlen. Wichtige Marker für ein neurodegeneratives Geschehen sind Beta-Amyloid-1-42, Gesamt-Tau und Phospho-Tau (pTau). Hinweisend auf eine AD wären eine Absenkung von A β -42 im Liquor und eine Erhöhung von Tau bzw. phosphoryliertem Tau im Liquor [123–125].

Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel ist die Bildgebung, z.B. eine craniale Computertomographie (cCT) oder eine craniale Magnetresonanztomographie (cMRT). Typische Veränderungen im cMRT sind eine Hippocampusatrophie, Gyrus parahippocampalis Atrophie und Erweiterung des Seitenventrikelunterhorns [75].

1.4.6 Therapie

Die Wirkstoffe Donezepil, Galantamin und Rivastigmin sind Antidementiva aus der Gruppe der Acetylcholinesterase (AChE)-Hemmer. Eine Behandlung mit ihnen wird aktuell bei leichter und mittelschwerer Demenz empfohlen [75]. Nebenwirkungen der

Therapie können Appetitlosigkeit, Angst, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Bradykardie sein. Diese Nebenwirkungen beruhen auf der cholinergen Wirkung der AChE-Hemmer [126].

Memantin ist ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonist. Es wird zur Therapie der mittelschweren bis schweren AD empfohlen [127]. Memantin hat im Vergleich zu den AChE-Hemmern das weniger ausgeprägte Nebenwirkungsprofil. Nebenwirkungen können Obstipation, Schwindel, Kopfschmerzen oder Somnolenz beinhalten. Diese treten jedoch nicht häufiger auf als bei einer Therapie durch ein Placebo [128]. Bei leichter Demenz wird die Gabe von Memantin nicht empfohlen, da eine Wirksamkeit durch Studien nicht belegt werden konnte [75, 129]. Für eine Wirksamkeit von Memantin als Add-On-Therapeutikum zu AChE-Hemmern fehlt eine evidente Studienlage [130].

1.5 Vaskuläre Demenz

Die VaD ist laut ICD-10 gekennzeichnet durch die Erfüllung der allgemeinen Demenzkriterien, der unterschiedlichen Ausprägung kognitiver Defizite, dem Nachweis einer fokalen Hirnschädigung und dem anamnestischen Nachweis einer kardiovaskulären Vorerkrankung. Eine Unterteilung erfolgt in vaskuläre Demenz mit akutem Beginn, Multiinfarkt-Demenz, subkortikale vaskuläre Demenz, gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz und sonstige vaskuläre Demenz [71].

Die Kriterien zur Diagnostik der vaskulären Demenz wurden vom "National Institute of Neurological Disorders and Stroke" (NINDS) und der "Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences" (AIREN) formuliert (NINDS-AIREN-Kriterien) [131]. Tritt eine kognitive Verschlechterung innerhalb von drei Monaten und in Kausalität zu einer zerebrovaskulären Erkrankung und deren neurologischer Zeichen bzw. cCT/cMRT Zeichen auf, kann dies zur Diagnose der VaD führen [131].

1.5.1 Pathophysiologie/Risikofaktoren

Endotheliale Schäden, Durchblutungsstörungen, Hypertonus und genetische Faktoren können zu einer Inflammation der BBB führen und das Übertreten

proinflammatorischer Zytokine zulassen. Es entsteht ein neuroinflammatorischer Prozess, der mit Aktivierung von Mikroglia, Angiogenese und Ödembildung einhergeht und zu einer neuronalen Degeneration und der Entstehung einer vaskulären Demenz führen kann [132]. Die Risikofaktoren für die VaD ähneln den Risikofaktoren für einen Schlaganfall [133]. Sie beinhalten demographische Faktoren wie Alter, männliches Geschlecht, niedriges Bildungsniveau und atherosklerotische Faktoren wie Hypertonie, Nikotinkonsum, Herzinfarkt, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie [134]. Auch genetische Faktoren wie z.B. Mutationen des NOTCH3-Gens können eine VaD, die zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie („Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy“, CADASIL) verursachen [135]. Außerdem wird eine Rolle von ApoE bei der Pathogenese der VaD diskutiert [136]. Das Auftreten einer Depression ab dem 50. Lebensjahr erhöht die Wahrscheinlichkeit, von einer vaskulären Demenz betroffen zu sein [137].

Die Wahrscheinlichkeit, eine VaD zu entwickeln, ist besonders nach dem Ereignis eines ischämischen Hirninfarkts groß. Bis zu einem Drittel der Patienten, die einen ischämischen Hirninfarkt erlitten haben, entwickeln eine Demenz [138]. Vaskuläre Veränderungen wie die Ablagerung atherosklerotischer Plaques, hyaliner Substanz und ein fibrotischer Umbau schädigen die Gefäßmorphologie [139]. Je nach Ausprägung der mikro- und makroangiopathischen Schäden entstehen kortikale, subkortikale oder lakunäre Infarkte, chronische Hypoperfusion und sklerotische Veränderungen [140].

1.5.2 Diagnostik

Die Diagnostik erfasst das Erkennen kardiovaskulärer Risikofaktoren und die Untersuchung hirnversorgender Gefäße und Erkennung von Stenosen. Sehr wichtig ist die bildgebende Diagnostik. Sie kann entscheidende Hinweise zur Subtyp-Form der VaD liefern. Die Bildgebung kann durch ein cCT oder cMRT erfolgen. Im cMRT lassen sich typischerweise lakunäre Infarkte, Marklagerläsionen und zerebrale Mikroblutungen finden [72, 75]. Eine Abgrenzung zur AD kann anhand der Hachinski-Skala erfolgen [141].

1.5.3 Therapie

Eine gute symptomatische Therapie der VaD ist bisher nicht möglich. Aktuell existieren nur wenig aussagekräftige Ergebnisse zur Behandlung der VaD und der Einsatz von Antidementiva ist umstritten. Die S3-Leitlinie „Demenzen“ rät von einem allgemeinen Einsatz von AChE-Hemmern sowie Memantin ab. In Einzelfällen könne der Einsatz dieser Medikamente jedoch erwogen werden (off-label) [75]. Einige Studien zeigen signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistung bei einer Behandlung mit Memantin und die Patienten profitierten zusätzlich von einem geringen Nebenwirkungsprofil [142].

1.6 VGF

VGF ist ein neuronales Polypeptid, welches 1985 zuerst von Levi et al. entdeckt wurde. Nach Stimulation durch den Nervenwachstumsfaktor „Nerve Growth Factor“ (NGF) konnte VGF als complementary-DNA (cDNA)-Klon von der 5. (V.) Western-Blot-Platte einer Phäochromozytom-Zelllinie von Ratten (PC12) isoliert werden. Seiner Entstehung entsprechend, leitet sich die Nomenklatur ab [143, 144]. Nicht nur NGF, sondern auch weitere Neurotrophine wie „Brain Derived Growth Factor“ (BDNF), Neurotrophin-3 (NT3) und „Glial Derived Growth Factor“ (GDNF) können die Expression von VGF hochregulieren [145]. Neurotrophine wie NGF, BDNF, NT3 und NT4 regulieren das Überleben und die Differenzierung von Neuronen im peripheren und zentralen Nervensystem [146]. VGF wird von Neuronen, neuroendokrinen Zellen und Inselzellen des Pankreas exprimiert [147].

1.6.1 Struktur von VGF

Nach der Isolierung von VGF aus Zellen von Ratten erfolgte 1997 und 1999 die Isolierung von VGF aus Zellen von Mäusen sowie von Menschen [148, 149]. Das VGF-Protein des Menschen besteht aus 615 Aminosäuren. Das molekulare Gewicht beträgt 68 kDa, wird in der Western-Blot-Analyse bei PC12-Zellen bei einer Bande von 80-90 kDa detektiert [150]. Das VGF-Gen befindet sich beim Menschen auf Chromosom 7q22 [151]. VGF wird in sekretorischen Vesikeln gelagert, die durch Stimuli eine

Depolarisation der Zellmembran und eine Ausschüttung bewirken [144]. Die spezifischen neuroendokrinen Prokonvertasen PC1/3 und PC2 prozessieren VGF [152]. VGF besitzt ein N-terminales und C-terminales Ende und es existieren zahlreiche von VGF stammende Peptide [153]. Ihre Benennung erfolgte zunächst entsprechend der molekularen Masse. Die aktuelle Nomenklatur richtet sich nach der Aminosäuresequenz der Peptide. Peptid-V (anderer Name AQEE-30) ist das erste aus VGF nachgewiesene Peptid und konnte 1994 aus einer Rinder-Hypophyse gewonnen werden [154]. Ein weiteres Peptid ist VGF-10 (TLQP-62), es wird durch 62 Aminosäuren am C-terminalen Ende von VGF codiert [155].

1.6.2 VGF und Depression

VGF könnte eine antidepressive Wirkung haben. Thakker-Varia et al. haben im Tierversuch mittels des erzwungenen Schwimmtests (Forced Swim Test, FST) bewiesen, dass eine Infusion von VGF in den Hippocampus einen antidepressiven Effekt auf die Versuchstiere hat [155]. Auch in aktuellen Versuchen bestätigt sich der Zusammenhang von VGF mit Depressionen. So konnten Jiang et al. zeigen, dass die VGF-messenger-Ribonukleinsäure (mRNA)-Werte in Patienten mit Depression post mortem erniedrigt sind sowie im Tierexperiment eine Infusion mit TLQP-62 antidepressive Effekte aufwies [156]. Nicht nur im Tierversuch treten Veränderungen beim Vorliegen einer Depression auf. Cattaneo et al. detektierten bei Patienten mit Depressionen erniedrigte VGF-mRNA-Werte in Leukozyten. Die VGF-Werte stiegen nach Behandlung mit einem Antidepressivum an [157].

1.6.3 VGF und Energiehomöostase/Schmerz

VGF wird nicht nur von Neuronen produziert, sondern auch von Zellen in der Hypophyse und im Hypothalamus, die wichtige endokrinologische Funktionen haben und an der Energiehomöostase beteiligt sind [158]. Im Versuch mit Hamstern zeigte sich nach Stimulation mit VGF ein höherer Energieumsatz [159]. Außerdem verzögert das Peptid TLQP-21 die Magenentleerung bei Mäusen und beeinflusst die Prostaglandin-Sekretion [160]. Die Expression von VGF könnte deshalb Einfluss auf

die Energiehomöostase haben. VGF-Defizite führen bei Mäusen zu sexuellen Störungen bis hin zur Infertilität [161].

Ein Zusammenhang von VGF und durch Neuroinflammation verursachte Schmerzen konnte im Versuch mit Mäusen gezeigt werden. VGF-mRNA ließ sich in sensorischen Neuronen nachweisen. Zudem zeigte das von VGF stammende Peptid TLQP-21 schmerzmodulierende Eigenschaften [162].

1.6.4 VGF und neuronale Veränderungen

Im Tierversuch können bei VGF-exprimierenden Mäusen Veränderungen im Gehirn sowie Störungen des Kurzzeitgedächtnisses festgestellt werden [163].

Im Tierversuch zeigt sich nach Lernprozessen eine erhöhte VGF-Expression. VGF kann außerdem im Hippocampus nachgewiesen werden und könnte an Prozessen neuronaler Modulation beteiligt sein [164]. Es gibt Hinweise, dass VGF am Prozess der Synaptogenese beteiligt ist [165]. Aktuelle Ergebnisse belegen, dass TLQP-62 das Dendritenwachstum sowie die Synapsendichte im Hippocampus fördert [166]. TLQP-62 steigert außerdem die Produktion neuronaler Vorläuferzellen [167].

VGF fördert im Thalamus das Wachstum von Dendriten und Überleben kortikaler Neurone [168]. Neben anderen Peptiden kommt VGF im Liquor vor [169]. 2015 konnten Busse et al. bei Patienten mit AD eine erhöhte Expression von VGF in T-Lymphozyten nachweisen. Das Vorkommen von VGF könnte ein Zeichen neuronaler Schädigung sein und VGF durch Prozesse der Neuroinflammation in seiner Expression verändert werden [170].

1.7 Ziel der Arbeit

Demenzielle Erkrankungen sind weltweit von großer sozialer und ökonomischer Bedeutung. Bei der AD und der VaD sind genetische, strukturelle und immunologische Veränderungen an der Krankheitspathogenese beteiligt. Immunologische Veränderungen betreffen das zentrale und das periphere Immunsystem. VGF kommt sowohl in Strukturen des zentralen Nervensystems als auch im Blut vor und wird als möglicher Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen diskutiert. Bereits 2015

konnten Busse et al. eine erhöhte VGF-Expression von T-Lymphozyten bei Patienten mit AD nachweisen.

Das erste Ziel der Arbeit ist die Untersuchung von Veränderungen des angeborenen und des adaptiven peripheren Immunsystems und die Fragestellung, ob auch Monozyten und B-Lymphozyten VGF exprimieren können. Dafür wurden die Blutproben von 38 Patienten mit AD, von fünf Patienten mit VaD und von 20 neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen analysiert. Spezifische Verteilungsmuster peripherer Immunzellen sowie die Expression von VGF könnten die Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen wie VaD und AD unterstützen und damit VGF als möglicher Biomarker dienen.

Nach erfolgreichem Nachweis VGF-exprimierender Monozyten und B-Lymphozyten wurde die Fragestellung bearbeitet, ob eine Korrelation zwischen VGF-Expression und Alter, MMST oder BMI besteht.

Aktuell existiert keine medikamentöse Therapie, die eine AD oder VaD heilen kann. Da inflammatorische Prozesse die Pathogenese der Demenz beeinflussen, wären immunmodulatorische Therapien für die Zukunft möglich. AChE-Hemmer sowie Memantin sind mögliche Medikamente zur Symptomlinderung der AD. Die dritte Fragestellung bearbeitete, ob eine zwölfwöchige Therapie mit Memantin oder Rivastigmin zu einer Veränderung der VGF-Expression bei AD-Patienten führt.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Laborgeräte

Durchflusszytometer Becton Dickinson LSRFortessa™ Cell Analyzer,	BD Biosciences, USA
Inverses Mikroskop - Axiovert 25	Carl Zeiss, Oberkochen
Multifuge® 3 S-R	Heraeus, Hanau
Neubauer-Improved Zählkammer (Tiefe 0,100 mm, 0,0025 qmm)	Marienfeld-Superior, Lauda-Königshofen
Pipet Controller accu-jet pro®	Brand, Wertheim
Pipetten	Eppendorf, Hamburg
Reagenzglas Schüttler	VWR International, Radnor, USA
Zentrifuge 5417 R	Eppendorf, Hamburg
Zentrifuge EBA 20	Hettich Zentrifugen, Tuttlingen

2.1.2 Verbrauchsmaterialien

Blutentnahmeröhrchen mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)	BD Vacutainer® BD Biosciences; Franklin Lakes, New Jersey, USA
Blutentnahmeset	BD Safety-Lok™ Becton Dickinson, Heidelberg
Deckgläser (22x22 mm)	Menzel-Gläser, Braunschweig
Eppendorf Tubes® 0,5 ml	Eppendorf, Hamburg
Eppendorf Tubes® 1,5 ml	Eppendorf, Hamburg
FACS-Röhrchen (Rundboden, 5 ml) Falcon®	Corning Incorporated, Corning, USA
MultiGuard™ Barrier Pipet Tips	Sorenson BioScience, Inc., Salt Lake City, USA
Pipettenspitzen	Eppendorf, Hamburg
Schutzhandschuhe Vasco	Braun, Melsungen
Verschlussfolie Parafilm® M	Bemis Flexible Packaging, Neenah, USA

Zentrifugenröhrchen (Spitzboden, 15 ml und 50 ml)	Cellstar™, Greiner Bio-One™, Frickenhausen
Pasteur Pipette 1 ml	Brand, Wertheim
Serologische Pipette in 1/10ml Cellstar	Greiner Bio-One™, Frickenhausen
Trypanblau	Serva Electrophoresis GmbH, Heidelberg
Kühlschrank, Temperatur 4°C	Liebherr Premium, Bulle FR, Schweiz

2.1.3 Material für die Fluoreszenzfärbung

2.1.3.1 Reagenzien

Albumin (aus Rinderserum)	Sigma-Aldrich, Buchs, Schweiz
FACS Puffer: 0,05 g Albumin und 50 ml PBS	Sigma-Aldrich/Biochrom AG
Phosphate Buffered Saline (PBS) w/o Ca ²⁺ , w/o Mg ²⁺	Biochrom AG, Berlin
Biocoll Separating Solution, isotonisch, Dichte 1,077g/ml	Biochrom AG, Berlin

2.1.4 Leukozytenantikörper

Tabelle 1 | Leukozytenantikörper zur Markierung der PBMC Zellen

Leukozytenantikörper Bezeichnung	Hersteller	Katalognummer	Zellklon	Menge pro Färbung
VGF (D-20)	Santa Cruz Bio Technology Inc., Dallas, Texas, USA	sc-10381	-	2 µl

Donkey anti-goat IgG-FITC	Santa Cruz Bio Technology Inc., Dallas, Texas, USA	sc-2024	-	2 µl
Anti-CD14-PerCP, human antibody	Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Deutschland	130-098-072	TÜK4	0,5 µl
Anti-CD19-VioBlue®, human antibody	Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Deutschland	130-098-606	LT19	0,5 µl

2.1.5 Software

FACS-Software	BD FACS DIVA	BD Biosciences, USA
Software Version	6.1.3, Firmware Version 1.9 (BDLSRII),	
Literaturverwaltung	Citavi Version 6.4.0.35	Swiss Academic Software GmbH, Schweiz
Statistik-Software	Graphpad Prism 9.0.1	Graphpad Software Inc., USA
Statistik Software	SPSS Version 26	IBM SPSS Statistics, USA
Microsoft Excel®	2016	Microsoft, Redmond, USA

2.2 Patienten und Probanden

Die experimentelle Studie erfolgte nach Einverständnis durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Magdeburg (Ethikantragsnummer 159/11) und unter Beachtung der Deklaration von Helsinki. An der Studie haben 38 AD-Patienten (21 weiblich, 17 männlich, Medianalter 80 Jahre, siehe Tabelle 2), fünf VaD-Patienten (drei weiblich,

zwei männlich, Medianalter 80 Jahre, siehe Tabelle 3) und 20 neuropsychiatrisch gesunde Probanden (14 weiblich, 6 männlich, Medianalter 74,5 Jahre, siehe Tabelle 4) teilgenommen. Die Altersangabe entspricht dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose sowie zum ersten Zeitpunkt der Messung.

Das Vorgehen sowie die anonymisierte und wissenschaftliche Verwendung der Daten wurden den Probanden mündlich und schriftlich erläutert. Alle Teilnehmer der Studie bzw. deren gesetzliche Vertreter unterzeichneten nach Zustimmung zur Teilnahme an der Studie eine Einverständniserklärung.

Einschlusskriterien waren eine gesicherte Diagnose einer AD oder VaD. Bei den neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen lag weder eine leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) noch eine sonstige neurodegenerative Erkrankung vor. Als Testinstrument wurde bei allen Kontrollpersonen ein MMST durchgeführt. Ausschlusskriterium war eine Ablehnung der Probanden zur Teilnahme an der Studie. Außerdem durften die Probanden nicht an immunologischen oder infektiösen Erkrankungen, Tumorleiden sowie schweren Erkrankungen von Herz, Lunge, Niere und Leber leiden. Die Vorerkrankungen wurden anamnestisch erfasst sowie ein Routinelabor zur weiteren Abklärung durchgeführt. Zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme durfte keine Therapie mit einem Antidementivum oder einer das Immunsystem modulierenden Substanz (z.B. Kortison) erfolgen.

Eine Zuordnung der Studienteilnehmer zur Gruppe der AD oder VaD -Patienten erfolgte nach Erfassung der kognitiven Defizite mittels MMST und neuropsychologischer Testung (CERAD). Außerdem wurde die Diagnose durch eine Bildgebung wie cMRT oder cCT gestützt, welche durch eine Fachärztin oder einen Facharzt beurteilt wurde. Im Routinelabor wurden Parameter wie Differentialblutbild, CRP, glykiertes Hämoglobin A (HbA1c), Leberenzyme, Lipide und Schilddrüsenhormone erfasst. Außerdem erfolgte bei 42 von 43 Demenz-Patienten gemäß der klinischen Standarddiagnostik die Entnahme von Liquor unter genauer Abwägung von Indikationen und Kontraindikationen. Als charakteristisch für eine AD galten p-tau >50pg/ml, Gesamt-tau >350pg/ml und eine A β -Ratio <0,8.

Nach Diagnosestellung wurden die AD-Patienten mit einem Antidementivum (zehn Probanden mit Rivastigmin und sieben Probanden mit Memantin) behandelt. Rivastigmin wurde als Pflaster aufgetragen und täglich gewechselt. Die Dosierung des Rivastigmin-Pflasters betrug 4,6 mg und ab der 7. Woche 9,5 mg. Die Memantin-

Tabletten wurden in der ersten Woche der Therapie mit einer Dosis von 10 mg einmal pro Tag eingenommen und die Gabe ab der zweiten Woche mit einer Dosierung von 20 mg pro Tag fortgesetzt.

Nach einer zwölfwöchigen Therapie mit einem Antidementivum wurde bei 17 Probanden mit AD eine weitere Blutentnahme durchgeführt und die medikamentöse Therapie gemäß aktuell geltenden Leitlinien fortgeführt.

Tabelle 2 | Demographische Daten der Patienten mit Alzheimer-Demenz

Proband/in	Geschlecht (M=Männlich/ W=Weiblich)	Alter (in Jahren)	MMST	BMI (kg/m ²)	P-Tau (pg/ml)	Gesamt- Tau (pg/ml)	Aβ- Ratio	Aβ1-42 (pg/ml)	MRT/CT Befund
1	M	62	18	24,7	47	278	0,7	448	Generalisierte Hirnparenchymatrophie
2	M	83	26	21	49	350	2,3	1407	Hippocampusatrophie
3	W	87	14	17,6	211	n.b.	0,2	n.b.	Hippocampusatrophie, temporale Atrophie
4	M	76	24	30,8	82	1037	0,4	374	Hippocampusatrophie
5	M	82	23	24,3	142	1080	0,3	293	Bitemporale Atrophie
6	W	87	24	20,2	61	373	0,3	503	Generalisierte Hirnparenchymatrophie
7	W	87	11	24,4	52	238	0,6	417	Temporale Atrophie Hippocampusatrophie
8	M	80	22	25,1	83	286	0,3	310	Temporale Atrophie
9	W	86	24	28,6	57	652	0,4	377	Hippocampusatrophie
10	W	83	22	22,5	165	1813	0,2	298	Hippocampusatrophie, bitemporale Atrophie
11	W	93	19	20,5	65	791	0,3	441	Hippocampusatrophie, bitemporale Atrophie

12	W	73	12	23,7	35	168	0,9	257	Hippocampusatrophie
13	M	76	18	25,7	86	426	0,5	330	Hippocampusatrophie
14	M	88	11	20,7	83	841	0,5	347	Nicht durchgeführt
15	W	77	13	22,2	46	312	0,9	405	Bitemporale Atrophie
16	M	82	15	28,8	84	1289	0,4	435	Bitemporale Atrophie
17	W	72	24	20,7	70	418	0,6	516	Hippocampusatrophie, bitemporale Atrophie
18	W	81	23	33,2	155	1504	0,5	634	Hippocampusatrophie, bitemporale Atrophie
19	M	82	17	30,7	116	987	0,5	692	Hippocampusatrophie
20	W	70	9	21,9	34	190	0,7	235	Hippocampusatrophie
21	W	78	13	22,2	115	1150	0,6	428	Hippocampusatrophie
22	M	74	25	25,7	72	394	0,9	1097	Generalisierte Hirnparenchymatrophie
23	M	67	18	35	83	598	0,9	633	Generalisierte Hirnparenchymatrophie
24	W	84	9	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	Generalisierte Hirnparenchymatrophie
25	M	68	19	30,6	90	589	0,6	305	Nicht durchgeführt
26	M	77	13	27,5	133	1006	0,5	603	Bitemporale Atrophie

27	W	77	7	21,9	79	374	0,6	463	Hippocampusatrophie
28	W	88	26	28,2	156	1664	0,3	556	Hippocampusatrophie
29	M	79	4	24,2	126	1115	0,6	583	Hippocampusatrophie
30	M	71	15	26,5	98	631	1	1444	Hippocampusatrophie, bitemporale Atrophie
31	M	86	10	28	28	182	1,5	433	Hippocampusatrophie
32	W	72	22	30	85	757	0,5	523	Hippocampusatrophie
33	W	77	20	18,7	88	629	0,6	561	Generalisierte Hirnparenchymatrophie
34	M	80	25	28,1	194	746	0,5	641	Hippocampusatrophie, bitemporale Atrophie
35	M	90	19	30,2	83	592	0,7	974	Hippocampusatrophie, bitemporale Atrophie
36	W	80	20	17,7	45	290	0,7	410	Hippocampusatrophie, generalisierte Hirnparenchymatrophie
37	W	88	14	25	74	533	0,4	258	Hippocampusatrophie, bitemporale Atrophie
38	W	74	24	20,6	76	522	0,6	589	Hippocampusatrophie, generalisierte Hirnparenchymatrophie

Zusammenfassung n= 38 21/17 W/M m=80 m=18,5 m=24,74 m=83,0 m=400,0 m=0,6 m=444,5

Anmerkung: m - Median, n – Anzahl, n.b. – nicht bestimmt

Tabelle 3 | Demographische Daten der Patienten mit vaskulärer Demenz

Proband/in	Geschlecht (M=Männlich/ W=Weiblich)	Alter (Jahre)	MMS T	BMI (kg/m ²)	P-Tau (pg/ml)	Gesamt- Tau (pg/ml)	Aβ- Ratio	Aβ1-42 (pg/ml)	MRT/CT	
1	M	84	11	24,67	46	157	1,6	684	Mikroangiopathie	
2	W	89	28	18,24	37	186	0,7	444	Marklagerläsionen	
3	W	79	15	21,2	42	303	0,7	659	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie	
4	W	80	25	26,5	35	179	0,5	501	Mikroangiopathie, Marklagerläsionen	
5	M	65	20	27,41	64	440	0,6	481	Mikroangiopathie	
Zusammen- fassung	n=5	3/2 W/M	m=80	m=20	m=24,7	m=42,0	m=186,0	m=0,7	m=501	

Anmerkung: m – Median, n - Anzahl

Tabelle 4 | Demographische Daten der neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen

	Proband/in	Geschlecht (M=Männlich/ W=Weiblich)	Alter (Jahre)	MMST	BMI (kg/m ²)
	1	M	67	30	22,89
	2	W	77	29	29,36
	3	W	63	28	30,76
	4	W	85	29	n.b.
	5	M	76	29	27,1
	6	W	76	30	24,8
	7	M	74	29	28,7
	8	W	76	30	n.b.
	9	W	73	30	25,34
	10	W	72	30	n.b.
	11	M	76	29	24,7
	12	W	77	28	n.b.
	13	W	69	29	34,59
	14	W	74	28	22,15
	15	W	67	26	26,04
	16	W	85	29	n.b.
	17	W	75	30	22,9
	18	M	75	30	23,1
	19	W	74	29	24,07
	20	M	57	29	25,2
Zusammenfassung	n=20	14/6 W/M	m= 74,5	m= 29	m=25,2

Anmerkung: m – Median, n – Anzahl, n.b. – nicht bestimmt

2.3 Methoden

2.3.1 Gewinnung peripherer mononukleärer Zellen aus EDTA-Blut und Färbeprotokoll für die Durchflusszytometrie

Für die Gewinnung mononukleärer Zellen des Blutes erfolgte zwischen sechs bis acht Uhr morgens in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Magdeburg eine Blutentnahme von 10 bis 15 ml EDTA-Blut. Direkt nach der Blutentnahme begann die Aufbereitung der Proben am Institut für Neuropathologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität. Für die Isolierung der mononukleären Zellen wurde zunächst 15 ml Blut 1:1 mit PBS in einem 50 ml Zentrifugenröhrchen gemischt. Das Gemisch aus Blut und PBS wurde vorsichtig auf zwei weitere 50 ml Zentrifugenröhrchen mit 13 ml Biocoll überschichtet. Danach erfolgte eine Zentrifugation mit 1800 Umdrehungen pro Minute für insgesamt 15 Minuten bei Raumtemperatur (20°C). Die durch das Verfahren der Dichtegradientenzentrifugation entstandene oberste Schicht aus Plasma wurde sorgfältig abpipettiert. Zwischen dem verbliebenen Plasma und der Biocoll-Schicht konnten die mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) in ein 15 ml Falcon-Röhrchen entnommen werden. Die gewonnenen Zellen wurden erneut mit PBS gelöst und es erfolgte eine weitere Zentrifugation mit 1500 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten und bei Raumtemperatur. Nach erfolgter Zentrifugation wurde die PBS-Lösung verworfen und das entstandene Zellpellet am Boden weitere zwei Mal der Lymphozytenwaschung unterzogen. Der zuletzt entstandene Überstand wurde verworfen und das Zellpellet mit 1 ml PBS suspendiert und in einem Verhältnis von 1:10 verdünnt. Aus der verdünnten Lösung erfolgte die Entnahme von 10 µl. Diese 10 µl der Zellsuspension wurden mit 10 µl Trypanblau gemischt. Es erfolgte eine Zellzählung mit der Neubauer-Zählkammer und dem inversen Mikroskop. Nach Mittelwertbildung der ermittelten Zellzahlen erfolgte eine Umrechnung zur Berechnung der Zellzahl pro µl. Je eine Million der Zellen wurden in zwei FACS-Röhrchen gefüllt und mit FACS-Puffer suspendiert. Es erfolgte eine Zentrifugation mit 320 g für fünf Minuten bei 4°C. Nach der Zentrifugation wurde der überschüssige FACS-Puffer verworfen und die Zellen für die Leerwertbestimmung mit 500 µl FACS-Puffer in Suspension gegeben. Das FACS-Röhrchen für die Leerwertbestimmung wurde mit Parafilm verschlossen und in den Kühlschrank (4°C) gegeben. Für die spätere Beurteilung der Zellen mittels Fluoreszenzmikroskopie wurden die Zellen mit den Antikörpern Anti-CD14-PerCP,

Anti-CD19-VioBlue und VGF (D-20) (siehe Tabelle 1) gefärbt. In dieser Arbeit kamen die Fluorochrome Peridinin-Chlorophyll-Protein (PerCP), VioBlue® und Fluorescein-Isothiocyanat (FITC) zum Einsatz. Es erfolgte eine Inkubation von 20 Minuten unter Aufbewahrung der Proben im Kühlschrank. Nach der Inkubationszeit wurden die Zellen mit 1 ml FACS-Puffer suspendiert und zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wurde der überschüssige FACS-Puffer verworfen und die Zellen mit 100 µl FACS-Puffer erneut suspendiert. Darauf erfolgte die Gabe von 2 µl Donkey anti-goat IgG-FITC-Antikörper zu den VGF-markierten Zellen. Das FACS-Röhrchen wurde für eine Inkubationszeit von 20 Minuten in den Kühlschrank gegeben. Nach der Inkubationszeit wurden die Zellen mit 1 ml FACS-Puffer suspendiert und es erfolgte eine weitere Zentrifugation. Zu den zentrifugierten Zellen wurden 500 µl FACS-Puffer gegeben und das FACS-Röhrchen mit Parafilm verschlossen.

2.3.2 „Fluorescence Activated Cell Sorting“(FACS)

Die weitere Bearbeitung der FACS-Probenröhrchen erfolgte unmittelbar nach dem Antikörperfärbeprozess am Institut für Molekulare und klinische Immunologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität.

Die Proben wurden mit dem Durchflusszytometer LSR Fortessa von Becton Dickinson analysiert. Die Konfiguration des Zytometers sowie Spannungs- und Lasereinstellungen erfolgte durch Dr. rer. nat. Hartig, den Leiter der Abteilung für „Mehrdimensionale Mikroskopie und zelluläre Diagnostik“ des "Zentrums für zelluläre Bildgebung und innovative Krankheitsmodelle“ am Institut für Molekulare und Klinische Immunologie. Die Konfigurationen wurden für die Versuche nicht verändert.

Die Darstellung der Daten erfolgte mit der FACS-DIVA-Software Version 6.1.3.

Die mit Fluoreszenzfarbstoff markierten Zellen passierten durch hydrodynamische Fokussierung eine Küvette und einen Laserstrahl. Der Laserstrahl initiiert Fluoreszenzsignale der markierten Zellen und über Photodetektoren konnte das von den Zellen emittierte Licht sowie das gestreute Licht gemessen werden und über ein Streudiagramm dargestellt werden. Je nach Lichtstreuung erfolgt eine Darstellung der Zellen nach Größe im Forward Scatter (FSC) auf der X-Achse und nach Granularität im Side Scatter (SSC) auf der Y-Achse. Abbildung 1 zeigt die Zellpopulation der CD14⁺ (CD14-positiven/exprimierenden) und CD19⁺ (CD19-positiven/exprimierenden)-Zellen

im Feld P1. Nach erfolgter Antikörpermarkierung erfolgt eine Aufteilung der peripheren mononukleären Zellen in verschiedene Subpopulationen und eine Darstellung der gemessenen Ereignisse in Form einer Punktwolkendarstellung. Durch einen Quadrantenmarker entstehen vier verschiedene Regionen. Die CD14⁺-Zellen befinden sich im Bereich Q1 und Q2, vgl. Abbildung 2. Die CD19⁺-Zellen befinden sich im Bereich Q1-1 und Q2-1, vgl. Abbildung 3 [171].

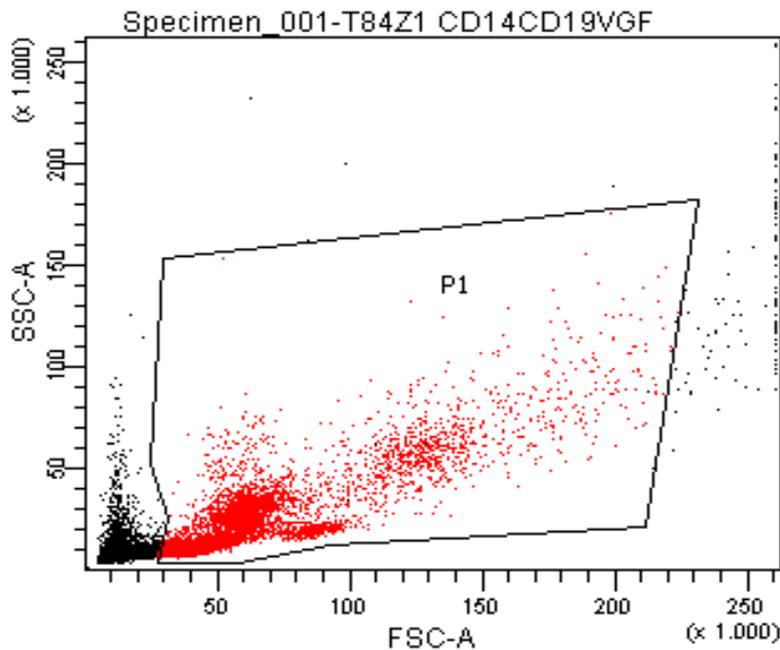


Abbildung 1 | Setzen eines Fensters (Gating) für die Analyse peripherer mononukleärer Zellen und zum Ausschluss von Zelltrümmern.

Darstellung von CD14 und CD19-exprimierenden Zellen nach Größe im Forward Scatter (FSC) auf der X-Achse und nach Granularität im Side Scatter (SSC) auf der Y-Achse.

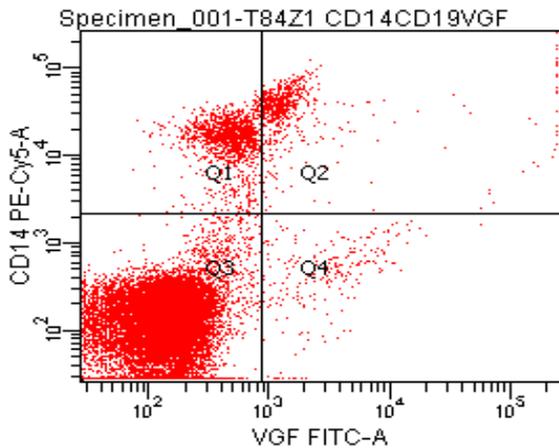


Abbildung 2 | Punktwolkendarstellung (Dot-Plot) peripherer mononukleärer Zellen nach Markierung mit den Antikörpern Anti-CD14-PerCP, VGF (D-20) und Donkey anti-goat IgG-FITC.

Durch einen Quadrantenmarker erfolgt die Aufteilung in Subpopulationen. Dargestellt werden CD14-exprimierende Zellen (Q1), CD14 und VGF-exprimierende Zellen (Q2), VGF-exprimierende Zellen (Q4) und Zellen, die nicht durch einen Antikörper markiert wurden (Q3).

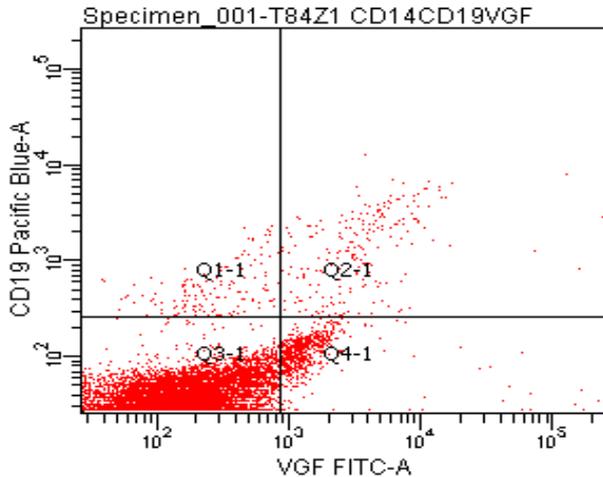


Abbildung 3 | Punktwolkendarstellung (Dot-Plot) peripherer mononukleärer Zellen nach Markierung mit den Antikörpern Anti-CD19-VioBlue, VGF (D-20) und Donkey anti-goat IgG-FITC.

Durch einen Quadrantenmarker erfolgt die Aufteilung in Subpopulationen. Dargestellt werden CD19-exprimierende Zellen (Q1-1), CD19 und VGF-exprimierende Zellen (Q2-1), VGF-exprimierende Zellen (Q4-1) und Zellen, die nicht durch einen Antikörper markiert wurden (Q3-1).

2.3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS 26 und GraphPad Prism 9.01. Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurde zunächst auf eine Normalverteilung getestet. Je nach Verteilung wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse oder der Kruskal-Wallis-Test für die weiteren Berechnungen verwendet und im Anschluss ein post-hoc Bonferroni-Test durchgeführt.

Für die Korrelationsanalyse wurde die Methode nach Spearman verwendet. Ein Ergebnis wurde als signifikant definiert bei $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Verteilungsmuster CD14⁺-Monozyten und CD19⁺-B-Lymphozyten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD), vaskulärer Demenz (VaD) und neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (healthy elderly control, EC)

Die statistische Analyse ergab bei Patienten mit AD und VaD zum Zeitpunkt der Diagnose keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung peripherer Monozyten im Vergleich zu neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen ($p = 0,579$). Der prozentuale Anteil von CD14⁺-Monozyten an peripheren mononukleären Zellen des Blutes (PBMC) betrug bei den neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen 18,7% (median: 18,5%), bei Patienten mit AD 21,3% (median: 19,3%) und bei Patienten mit VaD 17,8% (median: 13,2%), vgl. Abbildung 4.

Auch in der Verteilung peripherer CD19⁺-B-Lymphozyten konnten keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der drei Versuchsgruppen festgestellt werden ($p = 0,614$). Der Anteil CD19⁺-B-Lymphozyten an den PBMC betrug zum Zeitpunkt der Diagnose in der Gruppe der AD-Patienten 3,0% (median: 2,1%), bei Patienten mit VaD 2,0% (median: 1,7%) und bei den Kontrollpersonen 3,1% (median: 2,4%), vgl. Abbildung 5.

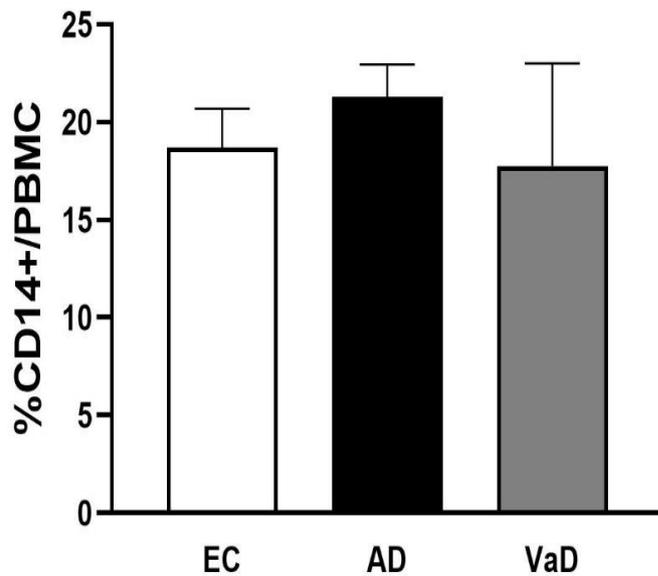


Abbildung 4 | Prozentualer Anteil von CD14⁺-Monozyten an peripheren mononukleären Zellen des Blutes bei neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (links) und Patienten mit Alzheimer-Demenz (Mitte) und vaskulärer Demenz (rechts). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Verteilungsmuster der CD14⁺-Monozyten.

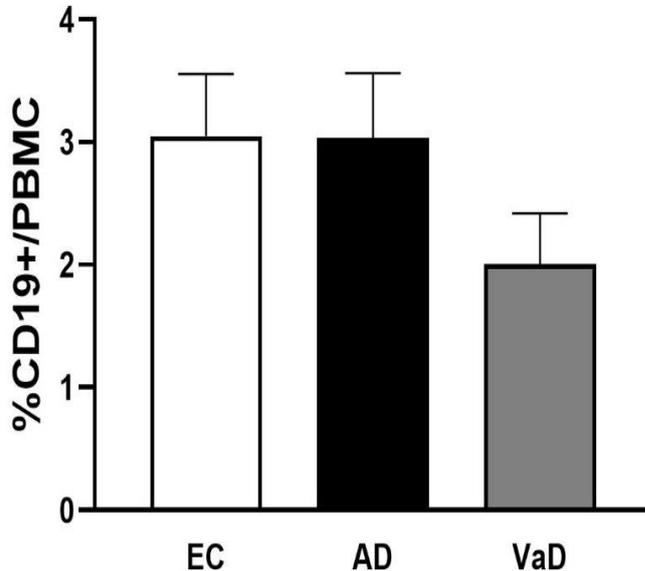


Abbildung 5 | Prozentualer Anteil von CD19⁺-B-Lymphozyten an peripheren mononukleären Zellen des Blutes bei neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (links) und Patienten mit Alzheimer-Demenz (Mitte) und vaskulärer Demenz (rechts). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Verteilungsmuster der CD19⁺-B-Lymphozyten.

3.2 Expression von VGF bei CD14⁺-Monozyten und CD19⁺-B-Lymphozyten bei Patienten mit AD, VaD und ED

Sowohl die CD14⁺-Monozyten als auch die CD19⁺-B-Lymphozyten wurden auf ihre Expression von VGF untersucht. Nachdem nachgewiesen werden konnte, dass beide Zellgruppen VGF exprimieren, wurde der Anteil VGF-exprimierender (VGF⁺) CD14⁺-Monozyten an der Gesamtzahl CD14-exprimierender Zellen und der Anteil VGF-exprimierender CD19⁺-B-Lymphozyten an der Gesamtzahl CD19-exprimierender Zellen untersucht. Die Zellzahlen wurden für alle drei Studiengruppen untersucht und miteinander verglichen. Die Anzahl VGF-exprimierender CD14⁺-Monozyten in der Gruppe der Kontrollpersonen betrug 24,2% (median: 21,3%). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war die Anzahl VGF-exprimierender CD14⁺-Monozyten in der Gruppe der VaD-Patienten mit 47,7 % (median: 36,5%) im Vergleich zur Gruppe der AD-Patienten mit 23,4% (median: 14,5%) signifikant erhöht ($p= 0,033$), vgl. Abbildung 6.

Bei Auswertung der Anzahl VGF-exprimierender CD19⁺-B-Lymphozyten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Versuchsgruppen ermittelt werden ($p= 0,515$). Die Anzahl VGF-exprimierender CD19⁺-B-Lymphozyten betrug in der Gruppe der Kontrollpersonen 63,8% (median: 63,7%), in der Gruppe der AD-Patienten 64,2% (median: 65,7%) und in der Gruppe der VaD-Patienten 73,5% (median: 69,7%), vgl. Abbildung 7.

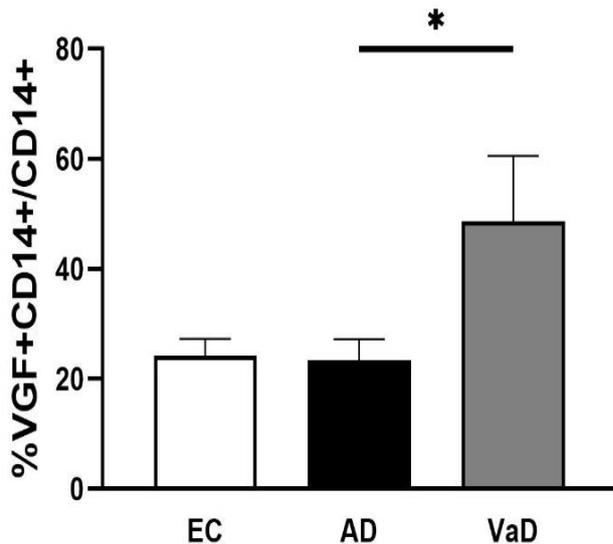


Abbildung 6 | Prozentualer Anteil VGF-exprimierender CD14⁺-Monozyten an CD14-exprimierenden Monozyten des Blutes bei neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (links) und Patienten mit Alzheimer-Demenz (Mitte) und vaskulärer Demenz (rechts). Der Anteil VGF-exprimierender CD14⁺-Monozyten betrug für Patienten mit Alzheimer-Demenz signifikant mehr als für Patienten mit vaskulärer Demenz (AD: 23,4%, VaD: 47,7%, $p=0,033$).

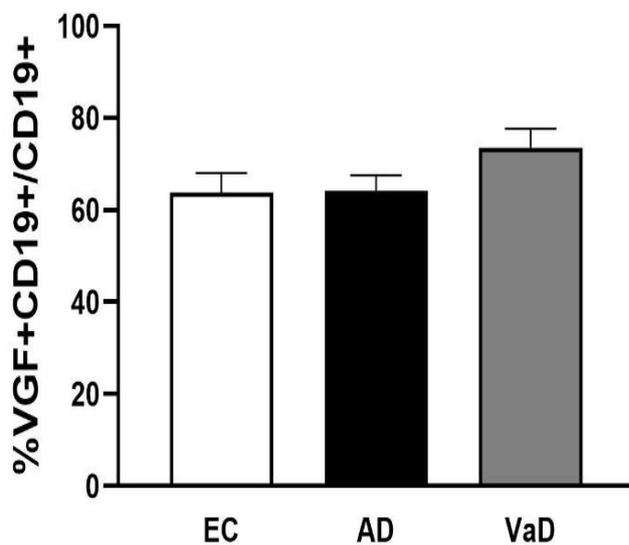


Abbildung 7 | Prozentualer Anteil VGF-exprimierender CD19⁺-B-Lymphozyten an CD19-exprimierenden B-Lymphozyten des Blutes bei neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen (links) und Patienten mit Alzheimer-Demenz (Mitte) und vaskulärer Demenz (rechts). Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Anteile VGF-exprimierender CD19⁺-B-Lymphozyten festgestellt werden.

3.3 Korrelation der VGF-Expression von CD14⁺-Monozyten mit dem Alter, MMST und BMI

Für die gesamte Studienkohorte von insgesamt 63 Probanden wurde ermittelt, ob eine Korrelation VGF-exprimierender CD14⁺-Monozyten mit dem Alter, dem MMST oder dem BMI vorliegt. Es zeigte sich weder eine Korrelation zwischen VGF⁺CD14⁺-Monozyten und dem Alter ($r = -0,01$, $p = 0,949$), noch eine Korrelation mit dem MMST ($r = 0,09$, $p = 0,503$) und dem BMI ($r = 0,03$, $p = 0,843$), vgl. Abbildung 8-10.

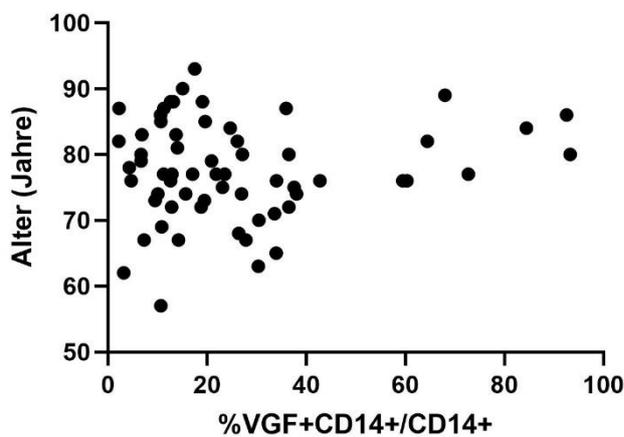


Abbildung 8 | VGF-exprimierende CD14⁺-Monozyten dargestellt gegenüber dem Alter der Probanden. Es zeigte sich keine Korrelation von Alter und Expression von VGF durch CD14⁺-Monozyten.

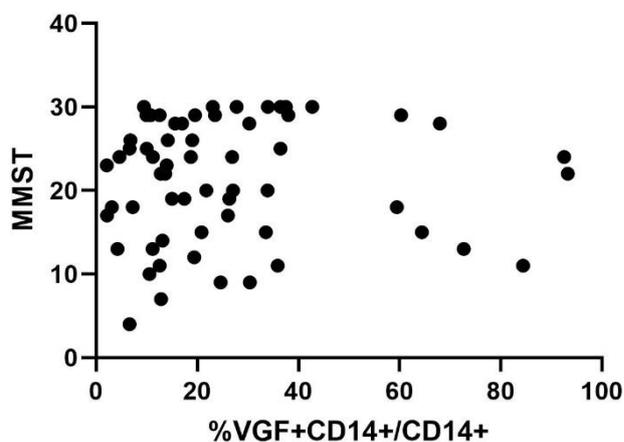


Abbildung 9 | VGF-exprimierende CD14⁺-Monozyten dargestellt gegenüber dem MMST der Probanden. Es zeigte sich keine Korrelation von MMST und Expression von VGF durch CD14⁺-Monozyten.

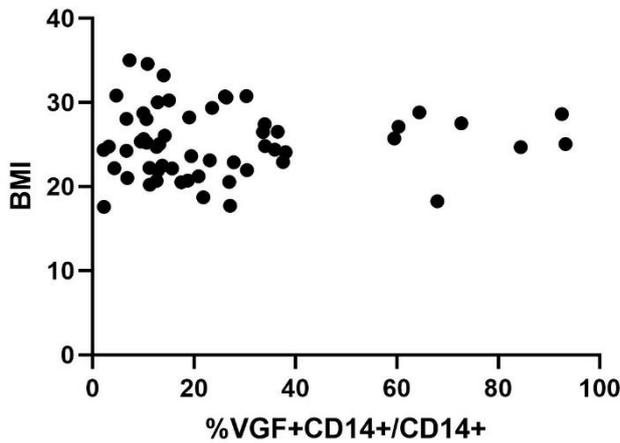


Abbildung 10 | VGF-exprimierende CD14⁺-Monozyten dargestellt gegenüber dem BMI der Probanden. Es zeigte sich keine Korrelation von BMI und Expression von VGF durch CD14⁺-Monozyten.

3.4 Korrelation der VGF-Expression von CD19⁺-B-Lymphozyten mit dem Alter, MMST und BMI

Die Anzahl VGF-exprimierender CD19⁺-B-Lymphozyten wurde für die gesamte Studienpopulation auf eine Korrelation zum Alter, MMST und BMI untersucht. Es konnte keine Korrelation zwischen der Anzahl VGF⁺CD19⁺-B-Lymphozyten und dem Alter ($r= 0,11$, $p= 0,39$), dem MMST ($r= -0,14$, $p= 0,26$) und dem BMI ($r= -0,06$, $p= 0,671$) hergestellt werden, vgl. Abbildung 11-13.

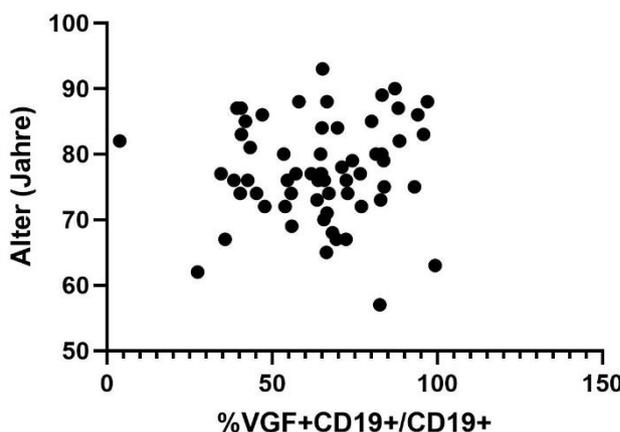


Abbildung 11 | VGF-exprimierende CD19⁺-B-Lymphozyten dargestellt gegenüber dem Alter der Probanden. Es zeigte sich keine Korrelation von Alter und Expression von VGF durch CD19⁺-B-Lymphozyten.

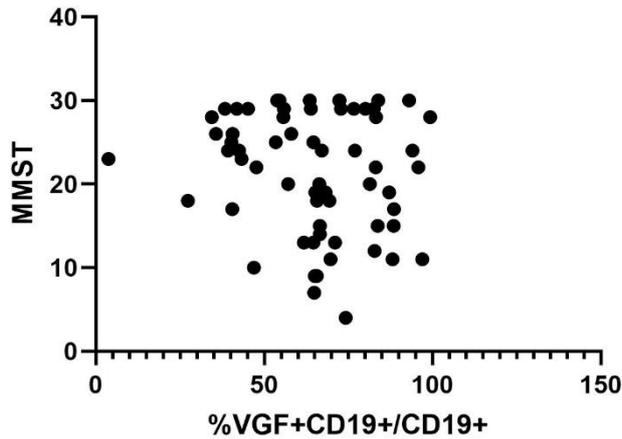


Abbildung 12 | VGF-exprimierende CD19⁺-B-Lymphozyten dargestellt gegenüber dem MMST der Probanden. Es zeigte sich keine Korrelation von MMST und Expression von VGF durch CD19⁺-B-Lymphozyten.

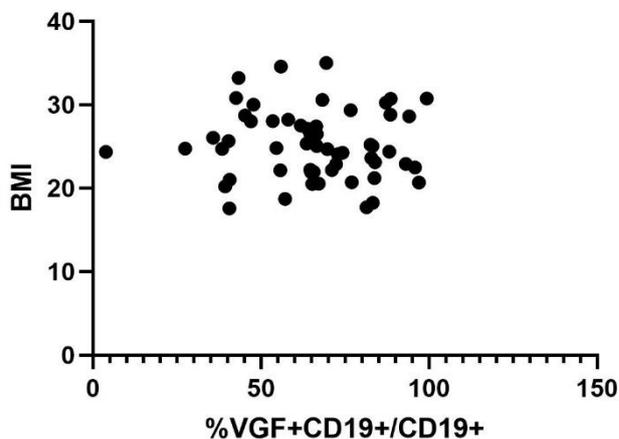


Abbildung 13 | VGF-exprimierende CD19⁺-B-Lymphozyten dargestellt gegenüber dem BMI der Probanden. Es zeigte sich keine Korrelation von BMI und Expression von VGF durch CD19⁺-B-Lymphozyten.

3.5 Expression von VGF durch Monozyten und B-Lymphozyten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zum Diagnosezeitpunkt und nach zwölfwöchiger Behandlung mit Rivastigmin oder Memantin

Nach Diagnosestellung wurden insgesamt 17 Probanden mit einer AD mit Rivastigmin oder Memantin behandelt. Sowohl zum Diagnosezeitpunkt (Woche 0) als auch nach einer zwölfwöchigen pharmakologischen Therapie (Woche 12) wurde die Anzahl VGF-exprimierender CD14⁺-Monozyten und CD19⁺-B-Lymphozyten bestimmt. Nach erfolgter pharmakologischer Therapie konnte eine leichte Abnahme der VGF⁺CD14⁺-Monozyten von im Durchschnitt 25,8% (median:18,8%) auf 21,9% (median: 17,8%) beobachtet werden, diese Veränderung war jedoch nicht signifikant ($p= 0,818$), vgl. Abbildung 14.

Auch für die Anzahl VGF-exprimierender CD19⁺-B-Lymphozyten konnte keine signifikante Abnahme VGF⁺CD19⁺-B-Lymphozyten beobachtet werden. So lag der prozentuale Anteil von VGF⁺CD19⁺-B-Lymphozyten zum Diagnosezeitpunkt bei 62,5% (median: 65,7%) und nach zwölfwöchiger pharmakologischer Therapie bei 57,1% (median: 56,7%). Diese Abnahme war nicht signifikant ($p=0,378$), vgl. Abbildung 15.

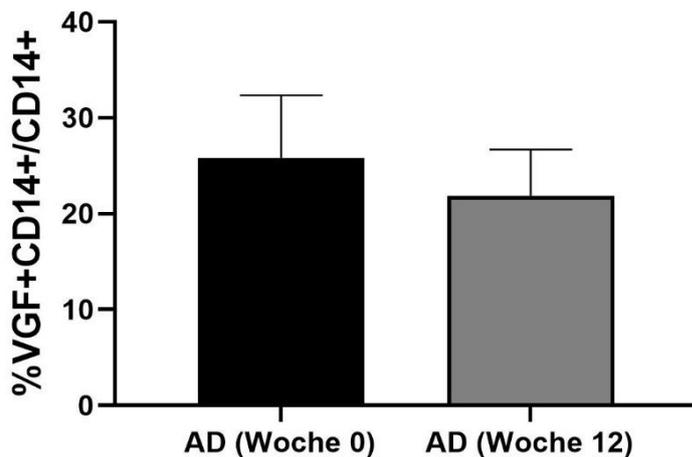


Abbildung 14 | Prozentualer Anteil VGF-exprimierender CD14⁺-Monozyten an CD14-exprimierenden Monozyten des Blutes bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zum Zeitpunkt der Diagnose (Woche 0, links) und nach zwölfwöchiger Therapie mit Rivastigmin oder Memantin (rechts). Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Anteile VGF-exprimierender CD14⁺-Monozyten festgestellt werden.

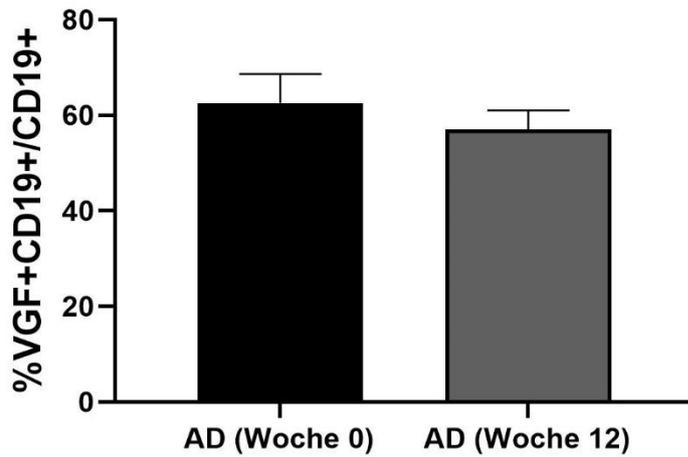


Abbildung 15 | Prozentualer Anteil VGF-exprimierender CD19⁺-B-Lymphozyten an CD19-exprimierenden B-Lymphozyten des Blutes bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zum Zeitpunkt der Diagnose (Woche 0, links) und nach zwölfwöchiger Therapie mit Rivastigmin oder Memantin (rechts). Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Anteile VGF-exprimierender CD19⁺-B-Lymphozyten festgestellt werden.

4 Diskussion

In dieser Arbeit erfolgte die Untersuchung der Verteilung CD14⁺-Monozyten und CD19⁺-B-Lymphozyten und deren VGF-Expression bei 38 Patienten mit Alzheimer-Demenz, fünf Patienten mit vaskulärer Demenz und von 20 neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen.

Außerdem wurden die Auswirkungen einer zwölfwöchigen Therapie mit Rivastigmin oder Memantin auf die Anzahl VGF-exprimierender Monozyten und B-Lymphozyten bei 17 Patienten mit Alzheimer-Demenz analysiert.

4.1 Verteilungsmuster peripherer Immunzellen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz

In der durchgeführten Studie wurde die Expression von CD14 und CD19 auf der Oberfläche von mononukleären Zellen bei Patienten mit AD und VaD im Vergleich zu neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen untersucht.

In der Gruppe der AD und VaD-Patienten konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe keine prozentuale Änderung der Expression CD14-exprimierender Zellen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stimmen mit Versuchen von Busse et al. aus dem Jahr 2015 überein, die keine veränderten Verteilungsmuster von CD14⁺-Zellen bei AD-Patienten feststellen konnten [172]. Eine Studie aus dem Jahr 2018 von Devrancesco et al. stützt diese Ergebnisse, auch diese Arbeitsgruppe fand bei Patienten mit AD im EDTA-Blut und nach FACS-Analyse keine veränderten Monozytenanzahlen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen [173]. Die Anzahl peripherer Immunzellen beim Vorliegen einer AD oder VaD kann jedoch durchaus verändert sein. Busse et al. wiesen 2017 eine reduzierte Anzahl CD14⁺-Monozyten bei Patienten mit einer VaD nach und gehen von Veränderungen des Verteilungsmusters peripherer Immunzellen in Abhängigkeit von dieser Unterform der Demenz aus [174]. Die Zusammenhänge zwischen veränderten Zellzahlen des peripheren Immunsystems und neurodegenerativen Erkrankungen wie AD und VaD ist bis heute nicht vollständig verstanden. So wiesen Lunnon et al. entgegen der Ergebnisse dieser Arbeit eine vermehrte Anzahl von Monozyten bei Patienten mit AD nach, Chen et al. wiederum eine unveränderte Monozytenanzahl bei Patienten mit einer AD [175, 176].

Auch die Verteilung peripherer Immunzellen des adaptiven Immunsystems kann verändert sein. Busse et al. konnten 2017 für die AD, VaD und die frontotemporale

Demenz (FTD) eine reduzierte Anzahl peripherer B-Lymphozyten im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen [174]. Auch in dieser Arbeit gelang der Nachweis einer reduzierten Expression peripherer CD19⁺-B-Lymphozyten von Patienten mit VaD im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Die Ergebnisse von Busse et al. decken sich mit Ergebnissen von Bulati et al., denen der Nachweis einer verringerten Anzahl von CD19⁺-B-Lymphozyten im peripheren Immunsystem bei AD-Patienten gelang. Genau wie in dieser Studie wurden die Zellen aus PBMC des venösen Blutes gewonnen. Bulati et al. untersuchten 2015 in ihrem Experiment nicht nur die Gesamtzahl der B-Lymphozyten, sondern auch die Anzahl naiver B-Zellen und B-Gedächtniszellen. Hierbei fanden sie unterschiedliche Verteilungsmuster der B-Lymphozyten in Abhängigkeit zum Schweregrad der AD. Bei Probanden mit einer schweren AD wiesen sie eine reduzierte Anzahl an CD19⁺-B-Lymphozyten und naiver B-Lymphozyten nach, jedoch eine erhöhte Anzahl an B-Gedächtniszellen. Sie vermuten, dass die unterschiedliche Verteilung der B-Lymphozyten Ausdruck einer inflammatorischen Antwort ist [177]. Auch Laurent et al. konnten 2017 in einem Tauopathie-Mausmodell die Wechselwirkungen des adaptiven peripheren Immunsystems mit dem ZNS nachweisen. Sie beobachteten die Infiltration von T-Lymphozyten in den Hippocampus. Diese Infiltration ging mit einer neuronalen Degeneration einher [178].

War man früher davon ausgegangen, dass das ZNS eine immunologisch privilegierte Region darstellt, weiß man mittlerweile, dass periphere Immunzellen das ZNS infiltrieren und neuroinflammatorische Prozesse ermöglichen können [179]. Die BBB stellt eine wichtige Barriere zwischen peripherem und zentralem Immunsystem dar und wird von Astrozytenfortsätzen, Tight junctions und Endothelzellen gebildet. Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Enzephalitis, VaD und AD verändern die Permeabilität der BBB und ermöglichen das Eindringen von Leukozyten und Zytokinen in das ZNS [180, 181]. Im Rahmen des normalen Alterungsprozesses beginnt die Degeneration der BBB im Bereich des Hippocampus, einer Gehirnregion, die für Gedächtnis und Lernen von entscheidender Bedeutung ist und die Pathogenese der AD bestimmt [182]. Im Hippocampus, am Ort der stärksten Schädigung des ZNS bei AD, konnte eine Häufung von T-Lymphozyten nachgewiesen werden [183]. Im Gegensatz zur AD ist die Pathogenese der VaD charakterisiert durch chronische Hypertonie, mikro- und makroangiopathische Veränderungen und einen gestörten zerebralen Blutfluss mit ischämischen Infarkten, welches alles Faktoren sind, die zur

Schädigung der BBB führen [184, 185]. Defekte der BBB ermöglichen einen Übertritt von Monozyten in das ZNS. Nach einem ischämischen Hirninfarkt infiltrieren Monozyten bereits innerhalb von 24 Stunden das Infarktareal und erreichen ein Maximum zwischen dem 3. bis 7. Tag nach Infarkt [186, 187]. Auch periphere B-Lymphozyten überwinden nach einem ischämischen Infarkt die BBB und können ischämische Gebiete sowie den Hippocampus infiltrieren. Sie können einerseits Prozesse der Neurogenese induzieren, andererseits auf Antigene des ZNS mit der Produktion von Autoantikörpern reagieren und eine Demenz induzieren [188]. Auch Antikörper können die BBB überwinden und inflammatorische Reaktionen im ZNS verursachen [189]. Es gibt zunehmend Hinweise, dass vaskuläre Schäden und Mikrozirkulationsstörungen nicht nur eine VaD verursachen, sondern pathophysiologische Einflüsse auf die AD nehmen [190]. Veränderungen der Expression peripherer Immunzellen, eine gestörte Funktion der BBB und Interaktionen zwischen peripherem Immunsystem und zentralem Immunsystem sind wichtige Gemeinsamkeiten der AD und VaD und ihre komplexen Zusammenhänge sind weiterhin Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten.

4.2 Expression von VGF durch CD14⁺-Monozyten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz

In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass VGF von Monozyten des peripheren Immunsystems bei Patienten mit AD, VaD und bei neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen exprimiert wird. Besonders hervorzuheben ist das Ergebnis, dass der Anteil VGF-exprimierender Monozyten bei Patienten mit VaD im Vergleich zur Gruppe der AD signifikant erhöht ist. Im Vergleich der AD-Patienten mit den neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen zeigte sich keine höhere VGF-Expression der Monozyten.

Das alternde Gehirn ist charakterisiert durch eine Hochregulation verschiedener Gene und einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems, vor allem von Mikroglia und perivaskulärer Makrophagen. Auch bei Patienten mit einer symptomatischen AD wird eine vermehrte Aktivierung des angeborenen Immunsystems beobachtet. Jedoch korreliert vor allem das Alter und nicht das Vorliegen einer AD mit einer stärkeren Aktivierung. Es wird vermutet, dass inflammatorische Prozesse, die bereits vor einer symptomatischen AD einsetzen, eine AD im präsymptomatischen Stadium anzeigen

könnten. Eine Erkennung und Therapie einer chronischen Aktivierung des angeborenen Immunsystems und Präventionsmaßnahmen gegen Demenz könnten somit schon ab einem Alter von 50 Jahren indiziert sein [191].

Ein entscheidender neuropathologischer Unterschied zwischen der AD und VaD ist die Ablagerung von A β -Plaques bei der AD. A β -Ablagerungen beeinflussen die Übertragung von Signalen an den Synapsen. Je nach Höhe der Konzentration der A β -Peptide können positive regulatorische Einflüsse vorliegen oder bei einer hohen Konzentration schwere Übertragungsstörungen an den Synapsen die Folge sein. Die Ablagerung von A β -Peptiden stört neuronale Netzwerke, die an der Gedächtnisbildung beteiligt sind und führt zur neuronalen Degeneration [192]. Mikroglia sind als residente Makrophagen in der Lage, A β -Plaques zu phagozytieren und die Progression der AD zu verlangsamen [193]. Mit zunehmendem Alter exprimieren Mikroglia weniger A β -bindender Scavenger-Rezeptoren und auch die Expression A β -metabolisierender Enzyme wie Insulysin und Nephilysin nimmt ab. Sie können A β -Peptide nicht mehr so gut phagozytieren und eliminieren. Die Folge ist eine Zunahme von A β -Ablagerungen und eine Progression der AD [194]. Die CD14-gesteuerte Aktivierung von Mikroglia trägt zur proinflammatorischen Aktivität der Mikroglia und zum chronischen Inflamationsprozess der AD bei. Der LPS-Rezeptor CD14 bindet A β -Fibrillen und fördert die Phagozytose von A β -Peptiden durch Mikrogliaaktivierung. CD14 ist entscheidend an der inflammatorischen Antwort von Mikroglia beteiligt [195]. Fassbender et al. konnten 2004 die Interaktion zwischen dem CD14-Rezeptor und A β -Peptiden belegen und vermuten einen Einfluss von CD14 auf Prozesse der Neuroinflammation und Neurodegeneration bei Patienten mit AD [196]. Ein Nachweis für den Zusammenhang zwischen einem CD14-Polymorphismus und Risiko für AD konnte bisher nicht erbracht werden [197].

Monozyten als Zellen des peripheren und angeborenen Immunsystems können über die BBB in das ZNS einwandern und genau wie die Mikroglia A β -Plaques phagozytieren. Durch A β -Peptide stimulierte Monozyten zeigen eine vermehrte Aktivierung und produzieren TLR-2, TLR-4, IL-6 und CCR2. Vor allem CCR2 ist ein Chemokin, das die Migration der Monozyten über die BBB steuert. Durch Stimulation der TLR setzen die Monozyten inflammatorische Zytokine frei [198]. Inflammatorische Zytokine wie IFN- γ und TNF- α können die Expression von β -Sekretasen hochregulieren und die Produktion von A β -Peptiden verstärken [199]. Mit zunehmendem Alter produzieren Monozyten vermehrt TNF- α und verursachen einen

chronischen Entzündungsprozess. Obwohl sie einen proinflammatorischen Zustand fördern, ist ihre Funktion in der Immunabwehr geschwächt und ihre Eliminierung bakterieller Erreger wie z.B. *Streptococcus pneumoniae* vermindert [200]. Die veränderte Zytokinproduktion der Monozyten und Mikroglia mit zunehmendem Alter und bei Patienten mit AD könnte wichtige regulatorische Funktionen in der Pathogenese der AD haben.

So ist bei Patienten mit AD die periphere Konzentration von TNF- α , IL-6, IL-1 β , transformierender Wachstumsfaktor (TGF)- β , IL-12 und IL-18 im Blut erhöht. Im Liquor ist eine Erhöhung von TGF- β zu finden [111]. Das Zytokin TNF- α , das proinflammatorisch wirkt und von Monozyten freigesetzt wird, konnte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bei Probanden mit einer EOAD wie auch einer LOAD in erhöhter Konzentration nachgewiesen werden [201]. Bereits kleine Veränderungen der Zytokinproduktion können gravierende Folgen haben. Die Anwesenheit bestimmter Zytokine, wie zum Beispiel IL-1 β , triggert die Produktion von A β -Peptiden bei Astrozyten [202], wohingegen die Abwesenheit von IL-12 zu weniger Amyloid-Ablagerungen im ZNS führt [203]. 2007 kamen Tan et al. zu dem Ergebnis, dass die spontane Produktion der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-1 durch PBMC bei älteren Menschen mit einem höheren Risiko einhergeht eine AD zu entwickeln. Das Zytokinprofil bei älteren Menschen könnte somit ein Risikomarker für die Entstehung einer AD sein [204].

Hauptmerkmal der Pathogenese der VaD ist ein chronischer arterieller Hypertonus und damit einhergehende ischämiebedingte Gehirnläsionen. Eine Ischämie und neuronale Degeneration können eine inflammatorische Antwort in der Peripherie stimulieren und eine Zytokinproduktion und Migration peripherer Immunzellen auslösen [205]. Nach einem durch Ischämie verursachten Hirninfarkt wandern Monozyten in das ischämische Gewebe ein und entwickeln sich zu Gewebemakrophagen [206]. Gemeinsam mit den residenten Mikroglia phagozytieren die aus der Peripherie eingewanderten Monozyten untergegangenes Gewebe [207]. Doch vor allem die Monozyten scheinen wichtige Funktionen der Gewebereparatur zu fördern und eine andere Funktion als die bereits vorhandenen Mikroglia einzunehmen [208]. Wattananit et al. kamen 2016 zu dem Ergebnis, dass Monozyten kritisch für die Langzeit-Rehabilitation nach einem ischämischen Gewebeschaden sind und antiinflammatorische Effekte haben könnten [209]. Ihre Aktivierung als Antwort auf

einen neuronalen Gewebeschaden beweist die Kommunikation zwischen dem ZNS und dem peripheren Immunsystem. Eine chronische Hypoperfusion von Gehirngewebe kann zu einer vermehrten Ablagerung von Amyloid-Proteinen führen und sich negativ auf das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, auswirken [210]. So ist zwar die Ablagerung von A β -Plaques ein Hauptmerkmal der AD, jedoch lässt sich eine vermehrte Ablagerung dieser Plaques auch bei Patienten mit einer VaD beobachten [211]. Bei Patienten mit einer VaD und nach einem Schlaganfall konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Plasma-Konzentration von A β -42 nachgewiesen werden [212]. Amyloid-Ablagerungen finden sich nicht nur im ZNS, sondern auch an Gefäßendothelien in der Peripherie. Monozyten patrouillieren entlang des Endothels und können die A β -Proteine am Endothel erkennen und phagozytieren. Periphere Monozyten könnten somit eine vermehrte Anhäufung von A β -Plaques im ZNS verhindern [213]. Ähnlich wie bei der AD wird für Monozyten und Mikroglia jedoch nicht nur ein protektiver Nutzen angenommen. Roth et al. zeigten 2018, dass die Aktivierung von Monozyten nach einem Schlaganfall verstärkt inflammatorische Prozesse an Gefäßen verursacht und zu einer Progression von Atherosklerose beiträgt [214].

VGF ist ein von Neuronen des zentralen und peripheren Immunsystems exprimiertes Neuropeptid, das an Prozessen der Neurogenese, synaptischen Plastizität und Gedächtnisfunktion beteiligt ist und in Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen und Neurogenese des Hippocampus nachgewiesen werden konnte [215]. In einer aktuellen Publikation bezeichnen die Autoren Beckmann et al. VGF sogar als Hauptakteur in der Pathogenese der AD. Sie weisen unter anderem nach, dass eine Überexpression von VGF vor kognitiven Defiziten schützen kann und zur Neurogenese beiträgt [216]. In der hier vorliegenden Studie gelang der erste Nachweis, dass VGF von Monozyten des peripheren Immunsystems exprimiert werden kann. Eine Expression von VGF durch T-Lymphozyten und NK konnte bereits durch Busse et al. gezeigt werden [217]. Die Expression von VGF durch Monozyten und Mikroglia könnte eine weitere Schnittstelle zwischen peripherem und zentralem Immunsystem darstellen. Da keine Unterschiede zwischen der VGF-Expression von Patienten mit einer AD und gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen wurden, könnte die VGF-Expression nicht charakteristisch für eine AD, jedoch charakteristisch für das durch Immunseneszenz veränderte alternde Immunsystem sein. Elmadany et al.

konnten 2020 zeigen, dass TLQP-21 als C-terminales Peptid von VGF und Modulator der Neurogenese des Hippocampus über die bei Mikroglia vorkommenden Rezeptoren C1qBP und C3aR1 die Phagozytose regulieren kann [167, 215]. Wechselwirkungen zwischen VGF und mononukleären phagozytierenden Zellen und Zellen des angeborenen Immunsystems können entsprechend angenommen werden. Ihr Einfluss auf die Pathogenese der AD ist aktuell jedoch nicht ausreichend erforscht.

In dieser Studie gelang der Nachweis, dass VGF bei Patienten mit einer VaD im Vergleich zu einer AD durch Monozyten vermehrt exprimiert wird. Dieser Unterschied der VGF-Expression könnte mit der unterschiedlichen Pathogenese der VaD und der AD zusammenhängen. Die VaD ist im Gegensatz zur AD durch eine chronische Hypoperfusion und Hirninfarkte gekennzeichnet. Sakamoto et al. gelang 2015 der Nachweis, dass die Expression von VGF vor allem in Ischämiegebieten, die nach einem ischämischen Hirninfarkt auftraten, erhöht ist. Seine Arbeitsgruppe vermutet eine Funktion von VGF bei der Erholung nervaler Strukturen nach einem Hirninfarkt und einen protektiven Einfluss von VGF auf die Entwicklung einer vaskulären Demenz [218]. Eine erhöhte Anzahl VGF-exprimierender Monozyten könnte ein Charakteristikum einer VaD darstellen.

4.3 Expression von VGF durch CD19⁺-B-Lymphozyten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz

2010 gelang Cattaneo et al. als erster Arbeitsgruppe der Nachweis, dass die Expression von VGF in peripheren Leukozyten durch eine neuropsychiatrische Grunderkrankung verändert sein kann [157]. 2014 konnten Busse et al. diese These stützen und darüber hinaus darstellen, dass die Anzahl VGF-exprimierender T-Lymphozyten mit steigendem Alter zunimmt [217]. B-Lymphozyten stellen wie die T-Lymphozyten eine Zellgruppe des adaptiven peripheren Immunsystems dar und können Neurotransmitter-Rezeptoren, die bei Neuronen des zentralen Nervensystems vorkommen, exprimieren [219]. Im Unterschied zu den B-Lymphozyten werden vor allem für T-Lymphozyten prokognitive Funktionen diskutiert [220]. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass B-Lymphozyten VGF exprimieren können. Es bestanden keine Unterschiede in der Anzahl VGF-exprimierender B-Lymphozyten zwischen Patienten mit AD, VaD und gesunden Kontrollpersonen. Die Expression von VGF

durch B-Lymphozyten könnte somit eine seneszenzbedingte Veränderung, jedoch kein Charakteristikum für eine AD oder VaD darstellen.

Die B-Lymphozyten sind im Vergleich zu den T-Lymphozyten und Mikroglia weitaus weniger im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wie AD und VaD erforscht. Dabei gibt es Hinweise, dass B-Lymphozyten durch ihre Produktion von Antikörpern gegen A β -Peptide durchaus an der Pathogenese der AD beteiligt und ein therapeutisches Angriffsziel sein könnten. 2015 zeigten Söllvander et al., dass B-Lymphozyten Autoantikörper gegen A β -42 produzieren und diese Reaktion bei Patienten mit einer AD stärker ausgeprägt ist als bei gesunden Kontrollpersonen. Eine spezifische Immunreaktion von B-Lymphozyten bei AD-Patienten wäre somit durchaus möglich [221]. Die Expression des Oberflächenproteins CD19 von B-Lymphozyten kann die Antikörperproduktion regulieren. Ein CD19-Defizit kann zur Produktion von weniger Antikörpern führen, eine erhöhte Expression von CD19 kann hingegen die Herstellung von Autoantikörpern hochregulieren [222, 223]. ApoE4, ein Gen, das als Risikofaktor für die Erkrankung an einer AD angenommen wird, kann die Expression von CD19 verändern. 2019 konnten Zhang et al. bei ApoE4-Mäusen eine geringere Expression von CD19 und IgG im Hippocampus aufzeigen. Diese korrelierten mit einer erhöhten Akkumulation von A β -Peptiden im Cortex der ApoE4-Mäuse [224]. Die Expression von CD19 in allen B-Zell-Stadien macht es zum Ziel B-Zell-spezifischer Antikörpertherapien [43]. CD19 ist aktuell der Ansatz der CD19-CAR (chimäre Antigen Rezeptor)-T-Zell-Therapie und wird bei der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie und des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms eingesetzt [225, 226].

Das 1990 von Gaskin et al. entdeckte natürliche Vorkommen von Autoantikörpern gegen A β -Peptide führte zum therapeutischen Ansatz der Immuntherapie [227]. Klinische Studien der Phase I von Dodel et al. (2004) und Relkin et al. (2009) demonstrierten, dass eine intravenöse Immunglobulin Therapie die A β -Plaques im Liquor bei Patienten mit AD verringern kann. Die klinische Studie konnte in Phase drei keinen ausreichenden Effekt der Immunglobulin-Therapie belegen, zeigte jedoch in der Sub-Gruppen-Analyse einen positiven Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten von ApoE4-Trägern [228]. Ein weiterer Ansatz der Immuntherapie ist die Impfung gegen AD. B-Lymphozyten Epitope von A β -42 sollen eine Antikörperproduktion bewirken und A β 1-42 abbauen [229]. Die Immuntherapie findet aktuell keine klinische Anwendung, zeigte im Mausversuch aber positive Effekte auf synaptische und kognitive Funktionen [230].

B-Lymphozyten könnten neben ihres Einflusses auf die Pathogenese der AD auch die Pathogenese der VaD steuern. B-Lymphozyten und T-Lymphozyten interagieren als Zellen der spezifischen Immunantwort über CD40 und den MHC-II-Komplex. Eine gestörte Interaktion dieser Zellen kann zur Progression einer Atherosklerose führen [231]. Atherosklerose verursacht mikro- und makroangiopathische Veränderungen und ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines ischämischen Hirninfarkts [232]. B-Lymphozyten können nach einem ischämischen Hirninfarkt in infarziertes Gewebe und den Hippocampus einwandern, ihren Antikörper-Isotyp wechseln und IgM-, IgG- und IgA-Antikörper produzieren. Die Infiltration der B-Lymphozyten ging im Tierversuch von Doyle et al. mit einer schlechteren kognitiven Funktion einher. Nach Behandlung mit einem CD20-Antikörper konnte die Infiltration der B-Lymphozyten verhindert werden und eine kognitive Verschlechterung trat nicht ein [233]. Ein weiteres Experiment von Silverberg et al. mit Mäusen kam zu ähnlichen Ergebnissen. Nach dem Ereignis eines ischämischen Hirninfarkts ließen sich im Bereich des Neocortex und Hippocampus sowohl B- als auch T-Lymphozyten finden. Die B-Lymphozyten infiltrierten im Versuch vor allem in Bereiche des Neocortex und die T-Lymphozyten in den Hippocampus [234]. Entgegen der Ergebnisse von Doyle und Silverberg kommen andere Studien zu dem Ergebnis, dass B-Lymphozyten keine signifikante Funktion in der Pathogenese eines ischämischen Hirninfarkts einnehmen [235]. Bisher gibt es keine Studien zum Einfluss von VGF auf die Funktion der B-Lymphozyten und die Entwicklung einer AD oder VaD. In dieser Studie konnte eine Expression von VGF durch B-Lymphozyten nachgewiesen werden. Das Ergebnis könnte Anhalt für den Einfluss immunseneszenzbedingter Veränderungen des adaptiven peripheren Immunsystems sein. Möglich wäre eine durch „Inflammaging“ verursachte Veränderung neuronaler Strukturen bei alternden Personen und konsekutiv vermehrte Expression von VGF bei älteren Menschen. Ein Vergleich zu neuropsychiatrisch gesunden jüngeren Kontrollpersonen könnte in Zukunft von Interesse sein. Außerdem könnte der Zeitpunkt und das Ausmaß der ischämischen Hirnläsion entscheidend für die Expression von VGF sein. Bei den getesteten Probanden lag kein akutes Ereignis eines ischämischen Hirninfarkts vor. Dies könnte sich in den Ergebnissen, die keine Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen aufwiesen, widerspiegeln.

4.4 Korrelation der VGF-Expression mit dem Alter, BMI und MMST

In einer Studie aus dem Jahr 2014 gelang Busse et al. der Nachweis, dass die Expression von VGF durch T-Lymphozyten in Abhängigkeit zum Alter bei neuropsychiatrisch gesunden Personen steht [217]. In dieser Studie konnte keine Korrelation zwischen dem Alter und der Expression von VGF durch Monozyten und B-Lymphozyten gefunden werden.

Die Rolle von VGF auf die Entwicklung neuropsychiatrischer Erkrankungen bleibt bislang unklar. Antidepressive Effekte von VGF durch die Induktion hippocampaler Neurogenese wurde in mehreren Studien nachgewiesen [155, 236]. Die Expression von VGF wird von schnell wirkenden Antidepressiva benötigt, um die Signalübertragung am NMDA-Rezeptor modulieren zu können [237]. Dies ist für die Pathogenese der AD von Interesse, da Dysregulationen des NMDA-Rezeptors zu einer reduzierten synaptischen Plastizität beitragen und die Entwicklung einer AD induzieren könnten [238]. In dieser Arbeit konnte keine Korrelation zwischen einem MMST und der VGF-Expression von Monozyten und B-Lymphozyten bewiesen werden. Neben Einflüssen von VGF auf die Pathogenese von Depressionen wird auch von einer Bedeutung für die Energiehomöostase und die Entwicklung von Adipositas ausgegangen [239]. Adipositas ist mit Erkrankungen wie Atherosklerose, Diabetes mellitus Typ 2 und ischämischer Herzkrankheit assoziiert. Das im Fettgewebe produzierte Adipokin Leptin kann Monozyten zur vermehrten Ausschüttung von Il-6, TNF- α und ROS anregen, eine proinflammatorische Reaktion auslösen und das „Inflammaging“ negativ beeinflussen [240]. Für VGF wird eine Funktion bei dem Erhalt der Energiehomöostase angenommen. Wird VGF inaktiviert, haben Mäuse eine erhöhte Insulinsensitivität und entwickeln bei einer fettreichen Diät seltener eine Hyperglykämie und seltener Adipositas [239]. Ein zunehmender BMI kann das periphere Immunsystem beeinflussen und mit einer vermehrten Anzahl VGF-exprimierender T-Lymphozyten korreliert sein [217]. Für die VGF-Peptide NAPPE und TLQP konnte eine Reduktion der VGF-Plasma-Konzentration in adipösen Personen nachgewiesen werden [241]. In dieser Studie erhobene Daten konnten keine Korrelation zwischen dem BMI und der Anzahl VGF-exprimierender Monozyten und B-Lymphozyten zeigen.

4.5 Einfluss von Antidementiva auf Zellen des peripheren Immunsystems

In den 1990er Jahren kam mit der Entdeckung neuroinflammatorischer Mechanismen als Teil der AD-Pathogenese vermehrt die Idee nach einer antiinflammatorischen medikamentösen Therapie der AD auf [242]. Ein potentieller Nutzen nicht-steroidaler Antirheumatika, von Steroiden und ASS wurde 2012 in mehreren Metaanalysen nicht bestätigt und ihr Einsatz in der Therapie der AD nicht empfohlen [243]. Aktuell sind nur die AChE-Hemmer und Memantin zum medikamentösen therapeutischen Einsatz bei der AD zugelassen. Der Einsatz dieser Medikamente hat vor allem einen Einfluss auf die Symptomatik der AD, weniger auf das Voranschreiten der Erkrankung [244].

Die Therapie mit AChE-Hemmern beruht auf der cholinergen Hypothese und der Annahme, dass eine Funktionseinschränkung des Enzyms Acetylcholinesterase zu einem Untergang cholinergener Neurone und zu kognitiven Defiziten führt. Ein AChE-Hemmer kann das Enzym blockieren und mehr Acetylcholin im synaptischen Spalt zur Verfügung stellen [245, 246]. Rivastigmin blockiert sowohl die Acetylcholinesterase wie auch die Butyrylcholinesterase [247]. Auch für die VaD wird ein Zusammenhang mit einem cholinergen Defizit vermutet und ein therapeutischer Nutzen durch den Einsatz von Rivastigmin angenommen. Moretti et al. konnten 2002 in mehreren Follow-Up Studien einen positiven Einfluss von Rivastigmin auf die kognitiven Funktionen von Patienten mit VaD feststellen [248]. Entgegen der Ergebnisse von Moretti et al. fanden die Autoren um Mok et al. 2007 keinen protektiven Einfluss von Rivastigmin auf Patienten mit VaD [249].

Die AD-Patienten dieser Studie erhielten Rivastigmin via transdermalem Pflaster appliziert. Die transdermale Applikation hat sich als sicherer und effizienter Weg der Rivastigmin-Applikation erwiesen [250]. Ein Cochrane Review von 2015 kommt zu dem Schluss, dass der Einsatz von Rivastigmin positive Effekte auf die Alltagsaktivität und kognitive Funktion von Patienten mit leichter und mittelschwerer AD habe [251]. Andere Studien kommen zu dem Schluss, dass der Einsatz von AChE-Hemmern nur wenig positive Auswirkungen auf die Symptomatik von AD-Patienten habe und es effektiverer Therapeutika bedarf [252]. Veränderungen des Zytokinprofils und eine proinflammatorische Umgebung werden als Bestandteil der AD-Pathogenese angenommen. AChE-Hemmer modulieren die Produktion proinflammatorischer (IL-1, IL-6 und TNF) und antiinflammatorischer (IL-4) Zytokine bei PBMC in AD-Patienten und können proinflammatorische Zytokine herunterregulieren. Entsprechend dieser

Ergebnisse von Reale et al. könnte Rivastigmin eine proinflammatorische Umgebung positiv beeinflussen [253]. B-Lymphozyten und Monozyten sind neben weiteren Immunzellen Träger nikotinerger Acetylcholinrezeptoren, und der Einsatz von Rivastigmin könnte über diese Rezeptoren einen direkten Einfluss auf periphere Immunzellen haben [254]. So kann der Einsatz von Rivastigmin die Expression neurotoxischer Quinolinsäure von Monozyten langsam senken [117]. Auch Ergebnisse von Busse et al. zeigten 2015 Veränderungen auf das periphere Immunsystem. Sie konnten eine Abnahme VGF-positiver T-Zellen unter einer Rivastigmin-Therapie nachweisen. Die Autoren nehmen an, dass VGF deshalb als therapeutischer Marker für das Ansprechen einer Rivastigmin-Therapie eingesetzt werden könnte [170]. In dieser Studie konnte keine signifikante Abnahme der Anzahl VGF-exprimierender Monozyten und B-Lymphozyten durch eine Therapie mit Rivastigmin oder Memantin in Patienten mit einer AD nachgewiesen werden.

Memantin ist ein NMDA-Rezeptor-Antagonist. Der NMDA-Rezeptor wird durch das exzitatorisch wirkende Glutamat gesteuert und übernimmt Funktionen bei Lernprozessen und Gedächtnisbildung. Eine übermäßige Aktivierung des extrasynaptischen NMDA-Rezeptors führt zum Funktionsverlust synaptischer Prozesse sowie zur Tau-Protein-Phosphorylierung. Der Einsatz von Memantin kann eine übermäßige Aktivierung des extrasynaptischen NMDA-Rezeptors verhindern und so neurotoxische Prozesse verringern [255]. Memantin zeigte in mehreren Studien positive Effekte auf Verhalten und Kognition [256, 257]. Diese Effekte waren zum Teil nur gering und der klinische Nutzen von Memantin wird von vielen Autoren und Fachgesellschaften weiterhin diskutiert [75]. Wang et al. wiesen 2017 protektive Effekte von Memantin gegen inflammatorische Einflüsse auf die BBB nach. Außerdem konnte Memantin das Einwandern von Monozyten in das ZNS verhindern. Es könnte somit vor Prozessen der Neuroinflammation im Gehirn schützen [258]. Diese Daten zu neuroprotektiven Effekten von Memantin unterstützen Ergebnisse von Wu et al., die eine Reduktion proinflammatorischer Zytokine wie ROS und TNF- α in Zellkulturen beobachteten [259]. Auch B-Lymphozyten könnten über den NMDA-Rezeptor Einfluss auf die Pathogenese der AD haben. So besitzen Patienten mit sich verschlechternder kognitiver Funktion autoreaktive IgG-Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor im Serum [260]. NMDA-Rezeptor-Antagonisten blockieren die B-Zell-Funktion und regulieren die Il-10 Produktion [261].

Für die VaD gibt es aktuell keine wirksamen Therapeutika, jedoch können Risikofaktoren für die Entwicklung und Progression einer vaskulären Demenz behandelt werden. Studien zur Prävention einer VaD zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Der Einsatz von Pravastatin zeigte keinen Effekt auf die kognitive Funktion [262]. Statine scheinen das Risiko für Demenz nicht zu verringern [263]. Es gibt Hinweise, dass die Inzidenz von Demenz unter antihypertensiver Therapie verringert werden kann [264]. Für die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure (ASS) bei VaD gibt es bisher keine Evidenz [265]. Ein multidimensionaler Ansatz aus kognitivem Training, der Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren und Ernährungstherapie bei älteren Menschen (60 bis 77 Jahre) mit vorhandenen Risikofaktoren führte über zwei Jahre zur keiner Verschlechterung der kognitiven Funktion [266]. Vor allem im Rahmen einer „Post-Stroke“-Demenz ist die Erkennung von Risikofaktoren eines Schlaganfalls (Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Vorhofflimmern, Karotis Stenose) und die Schlaganfallprophylaxe von Bedeutung [75, 210].

Weitere pharmakologische Maßnahmen in der Demenz-Behandlung konzentrieren sich auf die Therapie von Begleitsymptomen und beinhalten die Gabe von Antidepressiva und Antipsychotika. Diese sollten mit Vorsicht eingesetzt werden, da ernste Nebenwirkungen wie kardiovaskuläre Ereignisse und extrapyramidal-motorische Störungen auftreten können [267, 268].

4.6 VGF als möglicher Biomarker für die Diagnose Demenz

Aktuell existieren keine Biomarker, die eine AD bzw. VaD mit hoher Sensitivität und Spezifität über einen Bluttest oder in einem Frühstadium diagnostizieren können. Bereits etabliert in der Diagnostik der AD sind die Biomarker Beta-Amyloid und Tau-Protein, die im Liquor bestimmt werden. VGF wird als Biomarker neuropsychiatrischer Erkrankungen diskutiert, da bereits mehrere Studienergebnisse Veränderungen der VGF-Verteilung bei Erkrankungen wie Depression und Demenz nachweisen konnten. Vor allem bei Patienten mit einer schweren depressiven Episode und einer bipolaren Depression kann im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen weniger VGF im Plasma vorkommen und somit zur Abgrenzung der Depressionsformen beitragen [269]. Aber auch im Liquor lässt sich VGF nachweisen und kann bei Patienten mit einer AD geringer vorkommen als bei gesunden Kontrollpersonen [270]. VGF könnte zur Abgrenzung einer AD gegenüber einer Lewy-Body-Demenz dienen. 2019 zeigten van

Steenoven et al., dass VGF bei Patienten mit einer Lewy-Body-Demenz im Liquor weniger hohe Konzentrationen als bei einer AD erreicht. Sie bewiesen außerdem, dass bei weniger im Liquor nachweisbarem VGF die kognitive Beeinträchtigung zunahm [271].

Eine Korrelation der kognitiven Funktion der Patienten mit VaD und AD zur Anzahl VGF-exprimierender Monozyten und B-Lymphozyten konnte in dieser Studie nicht belegt werden. Von weiterem Interesse wäre in Zukunft die Fragestellung, ob bei Patienten mit einer AD oder VaD die VGF-Werte im Serum mit den VGF-Werten im Liquor korrelieren. Wünschenswert wäre ein Biomarker, der eine Demenz bereits in einem präsymptomatischen Stadium detektieren kann. Genau mit dieser Frage beschäftigte sich die Arbeitsgruppe um Duits et al. im Jahr 2018. Ihnen gelang der Nachweis erhöhter Werte von Chromogranin-A, Sekretogranin-II, Neurexin-3 und Neuropentraxin-1 im Liquor bei Probanden mit einer MCI, die sich im Verlauf zu einer AD entwickelte. Diese Proteine sind am vesikulären Transport und dem Erhalt von Synapsen beteiligt und könnten eine Funktion in der Pathogenese der AD haben. Duits et al. fanden außerdem erniedrigte Werte von VGF im Liquor bei Probanden mit AD im Vergleich zur Gruppe mit einer MCI [272]. Studienergebnisse von 2019 von Llano et al. stützen die Ergebnisse von Duits et al. Auch sie wiesen weniger VGF-Peptide im Liquor bei Patienten mit einer AD nach. Sie verglichen darüber hinaus, wie gut bisherige Marker (Hippokampales Volumen und Amyloid/Tau) die Konversion einer MCI zu einer AD vorhersagen können. Nach Hinzunahme von VGF als weiterem Biomarker gelang eine signifikant höhere Vorhersagewahrscheinlichkeit, ob sich eine MCI über einen Zeitraum von 36 Monaten zu einer AD entwickeln würde [273]. In dieser Studie wurde die Bestimmung VGF-exprimierender Immunzellen durch eine Blutentnahme durchgeführt, die weniger invasiv als eine Liquorpunktion ist. Aktuell stehen verschiedene Biomarker, die über einen Bluttest bestimmt werden könnten, zur Diskussion. Dazu gehören Beta-Amyloid, Tau-Protein und das leichte Neurofilament. Zur Bestimmung von Beta-Amyloid verwendet die Arbeitsgruppe von Schindler et al. ein Verfahren aus Immunpräzipitation und Massenspektrometrie und fand heraus, dass das Verhältnis von A β 42/A β 40 im Plasma eine Hirn-Amyloidose, als Kennzeichen einer AD, diagnostizieren und auch vorhersagen kann. Ein niedriges Verhältnis von A β 42/A β 40 korrelierte in der Studie mit dem Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie-Status. Aufgrund des hohen technischen Aufwands wird diese Methode aktuell nicht als Screening für eine AD eingesetzt [274, 275]. Ein

anderes Verfahren ist die Verwendung eines spezialisierten Immunassays zum Nachweis von A β 42 und A β 40 im Plasma. Aber auch diese Methode ist aktuell nicht präzise genug, um als Screening-Methode eingesetzt zu werden [275, 276]. Ein Test, der hingegen bereits in Entwicklung ist, ist ein Bluttest zum Nachweis von pTau181 [277]. Thijssen et al. konnten 2020 in ihrer Studie eine 3,5-fach höhere Konzentration für pTau181 im Plasma von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachweisen [275]. Die Ergebnisse würden Daten von Dage et al. stützen, die 2016 belegten, dass erhöhte Tau-Protein-Plasmakonzentrationen mit einer schlechteren Gedächtnisleistung korrelieren [278]. Abschließend kann zusammengefasst werden, dass aktuell weder der Nachweis von VGF in peripheren Immunzellen noch eine andere Biomarker-Bestimmung aus Blutanalysen die Funktion eines hoch sensitiven und spezifischen Screening-Tests erfüllen können.

4.7 Limitationen der Studie und Ausblick

Beim Studieren der aktuellen Literatur und bisheriger Studienergebnisse fiel auf, dass Daten zu Populationsverschiebungen peripherer Immunzellen sich teilweise widersprechen. Außerdem wurden für Monozyten und B-Lymphozyten protektive wie auch schädigende Einflüsse auf die Entwicklung einer AD und VaD beschrieben.

Dies lässt sich unter anderem auf verschiedene Methoden bei der Datenerfassung zurückführen. Einstellungen der Fluoreszenzspektroskopie, der Einsatz verschiedener Leukozytenantikörper und die Zellzahlbestimmung mittels automatisierter Zellzähler könnten zu unterschiedlichen Anzahlen peripherer Immunzellen führen. Bei dieser Studie handelte es sich um eine unizentrische Studie. Andere Studien waren wiederum als multizentrische Studien angelegt.

Außerdem weist die durchgeführte Studie aufgrund ihrer Anzahl an Probanden Limitationen auf. Weitere Studien könnten mit einer größeren Studienkohorte durchgeführt werden, um signifikantere Ergebnisse zu erhalten. Die Probanden mit einer VaD sind in einer geringen Anzahl in der durchgeführten Studie vertreten. In Zukunft sollte eine größere Anzahl an Probanden rekrutiert werden.

Darüber hinaus wurde die Therapie mit Rivastigmin über ein transdermales Pflaster appliziert. Während des Aufenthalts der Patienten außerhalb der Klinik kann es zu einer Ablösung und ungewollten Therapieunterbrechung gekommen sein. Außerdem

sollte für weitere Studien eine Differenzierung zwischen Memantin und Rivastigmin in Betracht gezogen werden, da sich deren pharmakologische Wirkung unterscheidet.

Die Erforschung dementieller Erkrankungen steht weiterhin vor großen Herausforderungen. Bislang kann eine dementielle Erkrankung nicht in einem präsymptomatischen Stadium diagnostiziert werden. Die Entwicklung neuer Biomarker, die dementielle Pathologien in einem präsymptomatischen Stadium detektieren können, und die Entwicklung neuer pharmakologischer Therapieansätze, die nicht nur symptomatisch orientiert, sondern ein Voranschreiten dementieller Erkrankungen verhindern können, sind auch in der Zukunft wichtige Elemente der Demenz-Forschung, denn bislang besteht keine Möglichkeit, eine Demenz zu heilen [244, 252]. Beim Literaturstudium fällt auf, dass in der Demenz-Forschung ein starker Fokus auf der AD liegt. Dabei gibt es durchaus Gemeinsamkeiten zwischen den unterschiedlichen Demenzunterformen. Sowohl bei der AD als auch bei der VaD kann es zur Ablagerung von Beta-Amyloid-Plaques kommen [211]. Außerdem sind vaskuläre Schäden nicht nur auf die VaD beschränkt, sondern können auch bei der AD auftreten [190]. Weitere Projekte in der Grundlagenforschung und neue Ergebnisse zur Pathogenese dementieller Erkrankungen scheinen von enormer Wichtigkeit, denn bislang sind viele Zusammenhänge nicht verstanden [69]. Vor allem in zukünftigen Arbeiten sollten die verschiedenen Demenzunterformen stärker berücksichtigt werden. So wird die VaD gemäß ICD-Klassifikation und der Pathogenese entsprechend in weitere Subgruppen unterteilt. Insbesondere eine Differenzierung zwischen dem Auftreten eines akuten ischämischen Ereignisses und chronischer mikroangiopathischer Veränderungen könnte neue Erkenntnisse über pathophysiologische Prozesse ergeben.

5 Zusammenfassung

Die Pathogenese der Alzheimer-Demenz wird bestimmt durch die Ablagerung von Beta-Amyloid-Plaques und Tau-Proteinen. Die vaskuläre Demenz hingegen ist charakterisiert durch mikro- und makroangiopathische Veränderungen und ischämische Hirninfarkte. Trotz der unterschiedlichen Neuropathologie haben neuroinflammatorische Mechanismen und Veränderungen peripherer Immunzellen und Zytokinprofile Einfluss sowohl auf Patienten mit einer Alzheimer- als auch solche mit einer vaskulären Demenz. In dieser Arbeit wurde die Anzahl VGF-exprimierender peripherer CD14⁺-Monozyten und CD19⁺-B-Lymphozyten mittels Immunfluoreszenzfärbung bei 38 Probanden mit Alzheimer-Demenz, 5 Probanden mit einer vaskulären Demenz und 20 neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen untersucht. Bei den Probanden mit Alzheimer-Demenz wurde nach der ersten Bestimmung der Zellzahlen eine Therapie mit Rivastigmin oder Memantin eingeleitet und nach einer zwölfwöchigen Therapie die Expression von VGF durch periphere Immunzellen untersucht.

In dieser Arbeit gelang der erste Nachweis, dass VGF von Monozyten und B-Lymphozyten des peripheren Immunsystems exprimiert wird. Zwischen den untersuchten Gruppen (AD, VaD und Kontrollgruppe) gab es keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Monozyten und B-Lymphozyten.

Die Anzahl VGF-exprimierender Monozyten war in der Gruppe der VaD-Patienten signifikant höher als in der Gruppe der AD-Patienten ($p=0,033$). Da sich keine Korrelation zwischen der Anzahl VGF-exprimierender Monozyten und dem Alter, MMST und BMI ergab, könnte dieses Ergebnis ein Charakteristikum für eine VaD darstellen.

Die transdermale Applikation von Rivastigmin und die orale Applikation von Memantin hatten keinen Einfluss auf die Entwicklung der Anzahl VGF-exprimierender Monozyten ($p=0,818$) und B-Lymphozyten ($p=0,378$). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Expression von VGF bei Patienten mit AD durch Antidementiva nicht beeinflusst wird.

6 Literaturverzeichnis

1. Parkin J, Cohen B (2001) An overview of the immune system. *Lancet* (London, England) 357(9270):1777–1789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
2. Degen SE, Thiel S (2013) Humoral pattern recognition and the complement system. *Scandinavian journal of immunology* 78(2):181–193. <https://doi.org/10.1111/sji.12070>
3. Killick J, Morisse G, Sieger D, Astier AL (2018) Complement as a regulator of adaptive immunity. *Seminars in immunopathology* 40(1):37–48. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0644-y>
4. Hettinger J, Richards DM, Hansson J, Barra MM, Joschko A-C, Krijgsveld J, Feuerer M (2013) Origin of monocytes and macrophages in a committed progenitor. *Nature immunology* 14(8):821–830. <https://doi.org/10.1038/ni.2638>
5. Murray PJ, Wynn TA (2011) Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature reviews. Immunology* 11(11):723–737. <https://doi.org/10.1038/nri3073>
6. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, Leenen PJM, Liu Y-J, MacPherson G, Randolph GJ, Scherberich J, Schmitz J, Shortman K, Sozzani S, Strobl H, Zembala M, Austyn JM, Lutz MB (2010) Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood* 116(16):e74-80. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-258558>
7. Hamers AAJ, Dinh HQ, Thomas GD, Marcovecchio P, Blatchley A, Nakao CS, Kim C, McSkimming C, Taylor AM, Nguyen AT, McNamara CA, Hedrick CC (2019) Human Monocyte Heterogeneity as Revealed by High-Dimensional Mass Cytometry. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 39(1):25–36. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311022>
8. Geissmann F, Jung S, Littman DR (2003) Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 19(1):71–82
9. Wong KL, Tai JJ-Y, Wong W-C, Han H, Sem X, Yeap W-H, Kourilsky P, Wong S-C (2011) Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood* 118(5):e16-31. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-326355>
10. Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, Winter P, Marell R-R, Fliser D, Heine GH (2011) SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset. *Blood* 118(12):e50-61. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-326827>

11. Sampath P, Moideen K, Ranganathan UD, Bethunaickan R (2018) Monocyte Subsets: Phenotypes and Function in Tuberculosis Infection. *Frontiers in immunology* 9:1726. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01726>
12. Chen S-H, Tian D-Y, Shen Y-Y, Cheng Y, Fan D-Y, Sun H-L, He C-Y, Sun P-Y, Bu X-L, Zeng F, Liu J, Deng J, Xu Z-Q, Chen Y, Wang Y-J (2020) Amyloid-beta uptake by blood monocytes is reduced with ageing and Alzheimer's disease. *Translational psychiatry* 10(1):423. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01113-9>
13. Sousa C, Biber K, Michelucci A (2017) Cellular and Molecular Characterization of Microglia. A Unique Immune Cell Population. *Frontiers in immunology* 8:198. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00198>
14. Baufeld C, O'Loughlin E, Calcagno N, Madore C, Butovsky O (2018) Differential contribution of microglia and monocytes in neurodegenerative diseases. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996) 125(5):809–826. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1795-7>
15. Xu L, Dai Perrard X, Perrard JL, Yang D, Xiao X, Teng B-B, Simon SI, Ballantyne CM, Wu H (2015) Foamy monocytes form early and contribute to nascent atherosclerosis in mice with hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 35(8):1787–1797. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305609>
16. Olingy CE, Dinh HQ, Hedrick CC (2019) Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *Journal of leukocyte biology* 106(2):309–322. <https://doi.org/10.1002/JLB.4RI0818-311R>
17. Pence BD (2020) Severe COVID-19 and aging: are monocytes the key? *GeroScience* 42(4):1051–1061. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00213-0>
18. van der Laan AM, Hirsch A, Robbers LFHJ, Nijveldt R, Lommerse I, Delewi R, van der Vleuten PA, Biemond BJ, Zwaginga JJ, van der Giessen WJ, Zijlstra F, van Rossum AC, Voermans C, van der Schoot CE, Piek JJ (2012) A proinflammatory monocyte response is associated with myocardial injury and impaired functional outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: monocytes and myocardial infarction. *American heart journal* 163(1):57-65.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.09.002>
19. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, Stangenberg L, Wurdinger T, Figueiredo J-L, Libby P, Weissleder R, Pittet MJ (2007) The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *The*

- Journal of experimental medicine 204(12):3037–3047.
<https://doi.org/10.1084/jem.20070885>
20. Zola H (2001) Human leukocyte differentiation antigens as therapeutic targets. The CD molecules and CD antibodies. *Expert opinion on biological therapy* 1(3):375–383. <https://doi.org/10.1517/14712598.1.3.375>
 21. Ferrero E, Goyert SM (1988) Nucleotide sequence of the gene encoding the monocyte differentiation antigen, CD14. *Nucleic acids research* 16(9):4173. <https://doi.org/10.1093/nar/16.9.4173>
 22. Jersmann HPA (2005) Time to abandon dogma. CD14 is expressed by non-myeloid lineage cells. *Immunology and cell biology* 83(5):462–467. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1711.2005.01370.x>
 23. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC (1990) CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 249(4975):1431–1433. <https://doi.org/10.1126/science.1698311>
 24. Tsukamoto H, Takeuchi S, Kubota K, Kobayashi Y, Kozakai S, Ukai I, Shichiku A, Okubo M, Numasaki M, Kanemitsu Y, Matsumoto Y, Nochi T, Watanabe K, Aso H, Tomioka Y (2018) Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein stimulates CD14-dependent Toll-like receptor 4 internalization and LPS-induced TBK1-IKK ϵ -IRF3 axis activation. *The Journal of biological chemistry* 293(26):10186–10201. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.796631>
 25. Plevin RE, Knoll M, McKay M, Arbabi S, Cuschieri J (2016) The Role of Lipopolysaccharide Structure in Monocyte Activation and Cytokine Secretion. *Shock (Augusta, Ga.)* 45(1):22–27. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000470>
 26. LeBien TW, Tedder TF (2008) B lymphocytes: how they develop and function. *Blood* 112(5):1570–1580. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-078071>
 27. Kraus M, Alimzhanov MB, Rajewsky N, Rajewsky K (2004) Survival of resting mature B lymphocytes depends on BCR signaling via the Igalpha/beta heterodimer. *Cell* 117(6):787–800. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.05.014>
 28. Sabatino JJ, Pröbstel A-K, Zamvil SS (2019) B cells in autoimmune and neurodegenerative central nervous system diseases. *Nat Rev Neurosci* 20(12):728–745. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0233-2>
 29. Mitchison NA (2004) T-cell-B-cell cooperation. *Nature reviews. Immunology* 4(4):308–312. <https://doi.org/10.1038/nri1334>

30. Seifert M, Küppers R (2016) Human memory B cells. *Leukemia* 30(12):2283–2292. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.226>
31. Panda S, Ding JL (2015) Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 194(1):13–20. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400844>
32. Thaler FS, Thaller AL, Biljecki M, Schuh E, Winklmeier S, Mahler CF, Gerhards R, Völk S, Schnorfeil F, Subklewe M, Hohlfeld R, Kümpfel T, Meinl E (2019) Abundant glutamic acid decarboxylase (GAD)-reactive B cells in gad-antibody-associated neurological disorders. *Annals of neurology* 85(3):448–454. <https://doi.org/10.1002/ana.25414>
33. Kawabe T, Naka T, Yoshida K, Tanaka T, Fujiwara H, Suematsu S, Yoshida N, Kishimoto T, Kikutani H (1994) The immune responses in CD40-deficient mice: impaired immunoglobulin class switching and germinal center formation. *Immunity* 1(3):167–178
34. Ahmed R, Gray D (1996) Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. *Science* 272(5258):54–60. <https://doi.org/10.1126/science.272.5258.54>
35. Tangye SG, Good KL (2007) Human IgM+CD27+ B cells: memory B cells or "memory" B cells? *The Journal of Immunology* 179(1):13–19. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.1.13>
36. Harris DP, Haynes L, Sayles PC, Duso DK, Eaton SM, Lepak NM, Johnson LL, Swain SL, Lund FE (2000) Reciprocal regulation of polarized cytokine production by effector B and T cells. *Nature immunology* 1(6):475–482. <https://doi.org/10.1038/82717>
37. Bouaziz J-D, Yanaba K, Venturi GM, Wang Y, Tisch RM, Poe JC, Tedder TF (2007) Therapeutic B cell depletion impairs adaptive and autoreactive CD4+ T cell activation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(52):20878–20883. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709205105>
38. Sun J-B, Czerkinsky C, Holmgren J (2012) B lymphocytes treated in vitro with antigen coupled to cholera toxin B subunit induce antigen-specific Foxp3(+) regulatory T cells and protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 188(4):1686–1697. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101771>

39. Duddy ME, Alter A, Bar-Or A (2004) Distinct profiles of human B cell effector cytokines: a role in immune regulation? *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 172(6):3422–3427
40. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M, Maloney DG (2017) Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Advances in therapy* 34(10):2232–2273. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0612-x>
41. Tedder TF, Zhou L-J, Engel P (1994) The CD19/CD21 signal transduction complex of B lymphocytes. *Immunology Today* 15(9):437–442. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90274-7](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90274-7)
42. Stamenkovic I, Seed B (1988) CD19, the earliest differentiation antigen of the B cell lineage, bears three extracellular immunoglobulin-like domains and an Epstein-Barr virus-related cytoplasmic tail. *The Journal of experimental medicine* 168(3):1205–1210. <https://doi.org/10.1084/jem.168.3.1205>
43. Mei HE, Schmidt S, Dörner T (2012) Rationale of anti-CD19 immunotherapy. An option to target autoreactive plasma cells in autoimmunity. *Arthritis research & therapy* 14 Suppl 5:S1. <https://doi.org/10.1186/ar3909>
44. Djukic M, Nau R, Sieber C (2014) Das alternde Immunsystem (The ageing immune system). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 139(40):1987–1990. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370283>
45. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B (2009) The aging of the immune system. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 22(11):1041–1050. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x>
46. Parrish AR (2017) The impact of aging on epithelial barriers. *Tissue barriers* 5(4):e1343172. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1343172>
47. Wensch C, Patruta S, Daxböck F, Krause R, Hörl W (2000) Effect of age on human neutrophil function. *Journal of leukocyte biology* 67(1):40–45
48. Beli E, Clinthorne JF, Duriancik DM, Hwang I, Kim S, Gardner EM (2011) Natural killer cell function is altered during the primary response of aged mice to influenza infection. *Mechanisms of ageing and development* 132(10):503–510. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.08.005>

49. Nyugen J, Agrawal S, Gollapudi S, Gupta S (2010) Impaired functions of peripheral blood monocyte subpopulations in aged humans. *Journal of clinical immunology* 30(6):806–813. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9448-8>
50. Lloberas J, Celada A (2002) Effect of aging on macrophage function. *Experimental gerontology* 37(12):1325–1331
51. Gupta S (2014) Role of dendritic cells in innate and adaptive immune response in human aging. *Experimental gerontology* 54:47–52. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.12.009>
52. Pinti M, Appay V, Campisi J, Frasca D, Fülöp T, Sauce D, Larbi A, Weinberger B, Cossarizza A (2016) Aging of the immune system – focus on inflammation and vaccination. *European journal of immunology* 46(10):2286–2301. <https://doi.org/10.1002/eji.201546178>
53. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB (2019) Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immunity & ageing : I & A* 16:25. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0164-9>
54. Arnold CR, Wolf J, Brunner S, Herndler-Brandstetter D, Grubeck-Loebenstien B (2011) Gain and loss of T cell subsets in old age--age-related reshaping of the T cell repertoire. *Journal of clinical immunology* 31(2):137–146. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9499-x>
55. Wikby A (2002) Expansions of peripheral blood CD8 T-lymphocyte subpopulations and an association with cytomegalovirus seropositivity in the elderly: the Swedish NONA immune study. *Experimental gerontology* 37(2-3):445–453. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(01\)00212-1](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(01)00212-1)
56. Gaillat J, Chidiac C, Fagnani F, Pecking M, Salom M, Veyssier P, Carrat F (2009) Morbidity and mortality associated with influenza exposure in long-term care facilities for dependent elderly people. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 28(9):1077–1086. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0751-3>
57. Sargiacomo C, Sotgia F, Lisanti MP (2020) COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Aging* 12(8):6511–6517. <https://doi.org/10.18632/aging.103001>
58. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Örtqvist Å (2001) Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged

- 65 years or older: a prospective study. *Lancet* (London, England) 357(9261):1008–1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04237-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04237-9)
59. Frasca D, Diaz A, Romero M, Blomberg BB (2016) The generation of memory B cells is maintained, but the antibody response is not, in the elderly after repeated influenza immunizations. *Vaccine* 34(25):2834–2840. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.023>
60. Nuñez IA, Carlock MA, Allen JD, Owino SO, Moehling KK, Nowalk P, Susick M, Diagle K, Sweeney K, Mundle S, Vogel TU, Delagrave S, Ramgopal M, Zimmerman RK, Kleanthous H, Ross TM (2017) Impact of age and pre-existing influenza immune responses in humans receiving split inactivated influenza vaccine on the induction of the breadth of antibodies to influenza A strains. *PloS one* 12(11):e0185666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185666>
61. Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, Maurmann RM, Bauer ME (2020) The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Seminars in immunopathology* 42(5):545–557. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00806-z>
62. Ray D, Yung R (2018) Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. *Clinical immunology* (Orlando, Fla.) 196:59–63. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.04.002>
63. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, Luca M de, Ottaviani E, Benedictis G de (2000) Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences* 908:244–254
64. Franceschi C, Campisi J (2014) Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 69 Suppl 1:S4-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
65. Frasca D, Blomberg BB (2015) Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. *Biogerontology* 17(1):7–19. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9578-8>
66. Rawji KS, Mishra MK, Michaels NJ, Rivest S, Stys PK, Yong VW (2016) Immunosenescence of microglia and macrophages: impact on the ageing central nervous system. *Brain : a journal of neurology* 139(Pt 3):653–661. <https://doi.org/10.1093/brain/awv395>

67. Deleidi M, Jäggle M, Rubino G (2015) Immune aging, dysmetabolism, and inflammation in neurological diseases. *Frontiers in neuroscience* 9:172. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00172>
68. Streit WJ, Braak H, Xue Q-S, Bechmann I (2009) Dystrophic (senescent) rather than activated microglial cells are associated with tau pathology and likely precede neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica* 118(4):475–485. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0556-6>
69. Leng F, Edison P (2020) Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nature reviews. Neurology*. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
70. Chen J-M, Cui G-H, Jiang G-X, Xu R-F, Tang H-D, Wang G, Chen S-D, Cheng Q (2014) Cognitive impairment among elderly individuals in Shanghai suburb, China: association of C-reactive protein and its interactions with other relevant factors. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 29(8):712–717. <https://doi.org/10.1177/1533317514534758>
71. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E (eds) (2016) Internationale Klassifikationen psychischer Störungen. ICD–10 Kapitel V (F) : diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis, 6., überarbeitete Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen gemäß ICD-10-GM (German Modification) 2016, S. 57- 67. Hogrefe, Bern
72. O'Brien JT, Thomas A (2015) Vascular dementia. *The Lancet* 386(10004):1698–1706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8)
73. Prince M, Wimo A, Guerche M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M (2015) World Alzheimer Report 2015. *Alzheimer disease international (ADI)*
74. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczufca M (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet* 366(9503):2112–2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
75. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016) S3-Leitlinie "Demenzen". https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf

76. Kua EH, Ho E, Tan HH, Tsoi C, Thng C, Mahendran R (2014) The natural history of dementia. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society* 14(3):196–201. <https://doi.org/10.1111/psyg.12053>
77. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 7(3):263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
78. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Thies B, Trojanowski JQ, Vinters HV, Montine TJ (2012) National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 8(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>
79. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI (1986) Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83(13):4913–4917
80. Thal DR, Arnim C von, Griffin WST, Yamaguchi H, Mrazek RE, Attems J, Upadhyaya AR (2013) Pathology of clinical and preclinical Alzheimer's disease. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 263 Suppl 2:S137-45. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0449-5>
81. Boyle PA, Wilson RS, Yu L, Barr AM, Honer WG, Schneider JA, Bennett DA (2013) Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies. *Annals of neurology* 74(3):478–489. <https://doi.org/10.1002/ana.23964>
82. Small SA, Duff K (2008) Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron* 60(4):534–542. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.007>
83. Lu T, Pan Y, Kao S-Y, Li C, Kohane I, Chan J, Yankner BA (2004) Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature* 429(6994):883–891. <https://doi.org/10.1038/nature02661>

84. Esch FS, Keim PS, Beattie EC, Blacher RW, Culwell AR, Oltersdorf T, McClure D, Ward PJ (1990) Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of its precursor. *Science (New York, N.Y.)* 248(4959):1122–1124
85. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Müller-Hill B (1987) The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325(6106):733–736. <https://doi.org/10.1038/325733a0>
86. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376(6543):775–778. <https://doi.org/10.1038/376775a0>
87. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, Tsuda T, Mar L, Foncin JF, Bruni AC, Montesi MP, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Nee L, Chumakov I, Pollen D, Brookes A, Sanseau P, Polinsky RJ, Wasco W, Da Silva HA, Haines JL, Pericak-Vance MA, Tanzi RE, Roses AD, Fraser PE, Rommens JM, St George-Hyslop PH (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375(6534):754–760. <https://doi.org/10.1038/375754a0>
88. Shoji M, Golde TE, Ghiso J, Cheung TT, Estus S, Shaffer LM, Cai XD, McKay DM, Tintner R, Frangione B (1992) Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science (New York, N.Y.)* 258(5079):126–129
89. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A (2001) Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life. Longitudinal, population based study. *BMJ (Clinical research ed.)* 322(7300):1447–1451
90. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, Helkala E-L, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A (2005) Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of neurology* 62(10):1556–1560. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.10.1556>
91. Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L (2009) Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia. A population-based twin study. *Diabetes* 58(1):71–77. <https://doi.org/10.2337/db08-0586>

92. Anstey KJ, Sanden C von, Salim A, O'Kearney R (2007) Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline. A meta-analysis of prospective studies. *American journal of epidemiology* 166(4):367–378. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm116>
93. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JCM, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MMB (2002) Alcohol consumption and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Lancet (London, England)* 359(9303):281–286. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07493-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07493-7)
94. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, Duara R, Kukull WA, Chui H, Edeki T, Griffith PA, Friedland RP, Bachman D, Farrer L (2003) Depression as a risk factor for Alzheimer disease. The MIRAGE Study. *Archives of neurology* 60(5):753–759. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.5.753>
95. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA (2002) Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 346(7):476–483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011613>
96. Roses AD, Strittmatter WJ, Pericak-Vance MA, Corder EH, Saunders AM, Schmechel DE (1994) Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)* 343(8912):1564–1565
97. Rovio S, Kåreholt I, Helkala E-L, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M (2005) Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology* 4(11):705–711. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70198-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70198-8)
98. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B (2000) Influence of social network on occurrence of dementia. A community-based longitudinal study. *Lancet (London, England)* 355(9212):1315–1319. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02113-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02113-9)
99. Musiek ES, Holtzman DM (2015) Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nature neuroscience* 18(6):800–806. <https://doi.org/10.1038/nn.4018>
100. Eckman CB, Mehta ND, Crook R, Perez-tur J, Prihar G, Pfeiffer E, Graff-Radford N, Hinder P, Yager D, Zenk B, Refolo LM, Prada CM, Younkin SG, Hutton M, Hardy J (1997) A new pathogenic mutation in the APP gene (I716V) increases the relative proportion of A beta 42(43). *Human molecular genetics* 6(12):2087–2089. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2087>

101. Prasher VP, Farrer MJ, Kessling AM, Fisher EM, West RJ, Barber PC, Butler AC (1998) Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome. *Annals of neurology* 43(3):380–383. <https://doi.org/10.1002/ana.410430316>
102. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, Yarasheski KE, Bateman RJ (2010) Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science (New York, N.Y.)* 330(6012):1774. <https://doi.org/10.1126/science.1197623>
103. Price JL, Davis PB, Morris JC, White DL (1991) The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 12(4):295–312
104. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Ziolko SK, James JA, Snitz BE, Houck PR, Bi W, Cohen AD, Lopresti BJ, DeKosky ST, Halligan EM, Klunk WE (2008) Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Archives of neurology* 65(11):1509–1517. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.11.1509>
105. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT (1992) Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42(3 Pt 1):631–639
106. Kempf M, Clement A, Faissner A, Lee G, Brandt R (1996) Tau binds to the distal axon early in development of polarity in a microtubule- and microfilament-dependent manner. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16(18):5583–5592
107. Wu X-L, Piña-Crespo J, Zhang Y-W, Chen X-C, Xu H-X (2017) Tau-mediated Neurodegeneration and Potential Implications in Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease. *Chinese medical journal* 130(24):2978–2990. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.220313>
108. Sanchez-Mejias E, Navarro V, Jimenez S, Sanchez-Mico M, Sanchez-Varo R, Nuñez-Diaz C, Trujillo-Estrada L, Davila JC, Vizuete M, Gutierrez A, Vitorica J (2016) Soluble phospho-tau from Alzheimer's disease hippocampus drives microglial degeneration. *Acta neuropathologica* 132(6):897–916. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1630-5>
109. Calderon-Garcidueñas AL, Duyckaerts C (2017) Alzheimer disease. *Handbook of clinical neurology* 145:325–337. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00023-7>

110. Hanisch U-K (2002) Microglia as a source and target of cytokines. *Glia* 40(2):140–155. <https://doi.org/10.1002/glia.10161>
111. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N (2010) A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry* 68(10):930–941. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.012>
112. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, Culliford D, Perry VH (2009) Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 73(10):768–774. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95>
113. Calabrò M, Rinaldi C, Santoro G, Crisafulli C (2021) The biological pathways of Alzheimer disease: a review. *AIMS neuroscience* 8(1):86–132. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021005>
114. Andersson CR, Falsig J, Stavenhagen JB, Christensen S, Kartberg F, Rosenqvist N, Finsen B, Pedersen JT (2019) Antibody-mediated clearance of tau in primary mouse microglial cultures requires Fcγ-receptor binding and functional lysosomes. *Scientific reports* 9(1):4658. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41105-4>
115. Floden AM, Combs CK (2011) Microglia demonstrate age-dependent interaction with amyloid-β fibrils. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 25(2):279–293. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101014>
116. Hanisch U-K, Kettenmann H (2007) Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature neuroscience* 10(11):1387–1394. <https://doi.org/10.1038/nn1997>
117. Busse M, Hettler V, Fischer V, Mawrin C, Hartig R, Dobrowolny H, Bogerts B, Frodl T, Busse S (2017) Increased quinolinic acid in peripheral mononuclear cells in Alzheimer's dementia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0785-y>
118. Wattmo C, Wallin ÅK (2017) Early- versus late-onset Alzheimer's disease in clinical practice: cognitive and global outcomes over 3 years. *Alzheimer's research & therapy* 9(1):70. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0294-2>
119. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R (2004) DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 19(2):136–143. <https://doi.org/10.1002/gps.1042>
120. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief

- screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53(4):695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
121. Mitchell AJ (2009) A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of psychiatric research* 43(4):411–431. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.04.014>
122. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39(9):1159–1165
123. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B, Bartko JJ, Cohen RM (2003) Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 289(16):2094–2103. <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2094>
124. Mitchell AJ (2009) CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80(9):966–975. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.167791>
125. Schneider F (2017) *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Springer, Berlin, Heidelberg, GERMANY
126. Gauthier S (2001) Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: epidemiology and management. *Drugs & aging* 18(11):853–862. <https://doi.org/10.2165/00002512-200118110-00006>
127. McKeage K (2010) Spotlight on memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Drugs & aging* 27(2):177–179. <https://doi.org/10.2165/11204670-000000000-00000>
128. Buckley JS, Salpeter SR (2015) A Risk-Benefit Assessment of Dementia Medications: Systematic Review of the Evidence. *Drugs & aging* 32(6):453–467. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0266-9>
129. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT, McShane R (2011) Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Archives of neurology* 68(8):991–998. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.69>
130. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT (2008) Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a

cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Alzheimer research* 5(1):83–89

131. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43(2):250–260

132. Rosenberg GA (2018) Binswanger's disease: biomarkers in the inflammatory form of vascular cognitive impairment and dementia. *Journal of Neurochemistry* 144(5):634–643. <https://doi.org/10.1111/jnc.14218>

133. Gorelick PB (1997) Status of Risk Factors for Dementia Associated With Stroke. *Stroke* 28(2):459–463. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.2.459>

134. Gorelick PB (2004) Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke* 35(11 Suppl 1):2620–2622. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000143318.70292.47>

135. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier M-G (2009) CADASIL. *The Lancet Neurology* 8(7):643–653. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70127-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70127-9)

136. Rohn TT, Day RJ, Sheffield CB, Rajic AJ, Poon WW (2014) Apolipoprotein E pathology in vascular dementia. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 7(3):938–947

137. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF (2013) Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 202(5):329–335. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.118307>

138. Pendlebury ST, Rothwell PM (2009) Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 8(11):1006–1018. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70236-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70236-4)

139. Iadecola C (2013) The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 80(4):844–866. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>

140. Elahi FM, Miller BL (2017) A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nature reviews. Neurology* 13(8):457–476. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.96>

141. HACHINSKI P (1992) Preventable senility: a call for action against the vascular dementias. *Lancet* (London, England) 340(8820):645–648. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92177-H](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92177-H)
142. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A (2002) A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *International clinical psychopharmacology* 17(6):297–305
143. Levi A, Eldridge J, Paterson B (1985) Molecular cloning of a gene sequence regulated by nerve growth factor. *Science* 229(4711):393–395. <https://doi.org/10.1126/science.3839317>
144. Possenti R, Eldridge JD, Paterson BM, Grasso A, Levi A (1989) A protein induced by NGF in PC12 cells is stored in secretory vesicles and released through the regulated pathway. *The EMBO Journal* 8(8):2217–2223
145. Ferri G-L, Noli B, Brancia C, D'Amato F, Cocco C (2011) VGF: an inducible gene product, precursor of a diverse array of neuro-endocrine peptides and tissue-specific disease biomarkers. *Journal of chemical neuroanatomy* 42(4):249–261. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2011.05.007>
146. Patapoutian A, Reichardt LF (2001) Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Current Opinion in Neurobiology* 11(3):272–280. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00208-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00208-7)
147. Fargali S, Garcia AL, Sadahiro M, Jiang C, Janssen WG, Lin W-J, Cogliani V, Elste A, Mortillo S, Cero C, Veitenheimer B, Graiani G, Pasinetti GM, Mahata SK, Osborn JW, Huntley GW, Phillips GR, Benson DL, Bartolomucci A, Salton SR (2014) The granin VGF promotes genesis of secretory vesicles, and regulates circulating catecholamine levels and blood pressure. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 28(5):2120–2133. <https://doi.org/10.1096/fj.13-239509>
148. Canu N, Possenti R, Rinaldi AM, Trani E, Levi A (1997) Molecular cloning and characterization of the human VGF promoter region. *Journal of Neurochemistry* 68(4):1390–1399
149. Hahm S, Mizuno TM, Wu TJ, Wisor JP, Priest CA, Kozak CA, Boozer CN, Peng B, McEvoy RC, Good P, Kelley KA, Takahashi JS, Pintar JE, Roberts JL, Mobbs CV, Salton SR (1999) Targeted deletion of the Vgf gene indicates that the encoded secretory peptide precursor plays a novel role in the regulation of energy balance. *Neuron* 23(3):537–548

150. Levi A, Ferri G-L, Watson E, Possenti R, Salton SRJ (2004) Processing, Distribution, and Function of VGF, a Neuronal and Endocrine Peptide Precursor. *Cell Mol Neurobiol* 24(4):517–533. <https://doi.org/10.1023/B:CEMN.0000023627.79947.22>
151. Canu N, Possenti R, Ricco AS, Rocchi M, Levi A (1997) Cloning, structural organization analysis, and chromosomal assignment of the human gene for the neurosecretory protein VGF. *Genomics* 45(2):443–446. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4945>
152. Trani E, Giorgi A, Canu N, Amadoro G, Rinaldi AM, Halban PA, Ferri L, Possenti R, Schininà† ME, Levi A (2002) Isolation and characterization of VGF peptides in rat brain. Role of PC1/3 and PC2 in the maturation of VGF precursor. *Journal of Neurochemistry* 81(3):565–574. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00842.x>
153. Trani E, Ciotti T, Rinaldi AM, Canu N, Ferri GL, Levi A, Possenti R (1995) Tissue-Specific Processing of the Neuroendocrine Protein VGF. *Journal of Neurochemistry* 65(6):2441–2449. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.65062441.x>
154. Liu JW, Andrews PC, Mershon JL, Yan C, Allen DL, Ben-Jonathan N (1994) Peptide V: a VGF-derived neuropeptide purified from bovine posterior pituitary. *Endocrinology* 135(6):2742–2748. <https://doi.org/10.1210/endo.135.6.7988466>
155. Thakker-Varia S, Krol JJ, Nettleton J, Bilimoria PM, Bangasser DA, Shors TJ, Black IB, Alder J (2007) The neuropeptide VGF produces antidepressant-like behavioral effects and enhances proliferation in the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27(45):12156–12167. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1898-07.2007>
156. Jiang C, Lin W-J, Labonté B, Tamminga CA, Turecki G, Nestler EJ, Russo SJ, Salton SR (2019) VGF and its C-terminal peptide TLQP-62 in ventromedial prefrontal cortex regulate depression-related behaviors and the response to ketamine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 44(5):971–981. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0277-4>
157. Cattaneo A, Sesta A, Calabrese F, Nielsen G, Riva MA, Gennarelli M (2010) The expression of VGF is reduced in leukocytes of depressed patients and it is restored by effective antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35(7):1423–1428. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.11>

158. Bartolomucci A, Possenti R, Levi A, Pavone F, Moles A (2007) The role of the *vgf* gene and VGF-derived peptides in nutrition and metabolism. *Genes & nutrition* 2(2):169–180. <https://doi.org/10.1007/s12263-007-0047-0>
159. Lewis JE, Brameld JM, Hill P, Cocco C, Noli B, Ferri G-L, Barrett P, Ebling FJP, Jethwa PH (2017) Hypothalamic over-expression of VGF in the Siberian hamster increases energy expenditure and reduces body weight gain. *PloS one* 12(2):e0172724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172724>
160. Severini C, La Corte G, Improta G, Broccardo M, Agostini S, Petrella C, Sibilina V, Pagani F, Guidobono F, Bulgarelli I, Ferri GL, Brancia C, Rinaldi AM, Levi A, Possenti R (2009) In vitro and in vivo pharmacological role of TLQP-21, a VGF-derived peptide, in the regulation of rat gastric motor functions. *British journal of pharmacology* 157(6):984–993. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00192.x>
161. Hahm S, Mizuno TM, Wu TJ, Wisor JP, Priest CA, Kozak CA, Boozer CN, Peng B, McEvoy RC, Good P, Kelley KA, Takahashi JS, Pintar JE, Roberts JL, Mobbs C v., Salton SRJ (1999) Targeted Deletion of the *Vgf* Gene Indicates that the Encoded Secretory Peptide Precursor Plays a Novel Role in the Regulation of Energy Balance. *Neuron* 23(3):537–548. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80806-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80806-5)
162. Rizzi R, Bartolomucci A, Moles A, D'Amato F, Sacerdote P, Levi A, La Corte G, Ciotti MT, Possenti R, Pavone F (2008) The VGF-derived peptide TLQP-21: a new modulatory peptide for inflammatory pain. *Neuroscience letters* 441(1):129–133. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.06.018>
163. Mizoguchi T, Minakuchi H, Ishisaka M, Tsuruma K, Shimazawa M, Hara H (2017) Behavioral abnormalities with disruption of brain structure in mice overexpressing VGF. *Scientific reports* 7(1):4691. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04132-7>
164. Alder J, Thakker-Varia S, Bangasser DA, Kuroiwa M, Plummer MR, Shors TJ, Black IB (2003) Brain-Derived Neurotrophic Factor-Induced Gene Expression Reveals Novel Actions of VGF in Hippocampal Synaptic Plasticity. *The Journal of Neuroscience* 23(34):10800–10808
165. Lombardo A, Rabacchi SA, Cremisi F, Pizzorusso T, Cenni MC, Possenti R, Barsacchi G, Maffei L (1995) A developmentally regulated nerve growth factor-induced gene, VGF, is expressed in geniculocortical afferents during synaptogenesis. *Neuroscience* 65(4):997–1008

166. Behnke J, Cheedalla A, Bhatt V, Bhat M, Teng S, Palmieri A, Windon CC, Thakker-Varia S, Alder J (2017) Neuropeptide VGF Promotes Maturation of Hippocampal Dendrites That Is Reduced by Single Nucleotide Polymorphisms. *International journal of molecular sciences* 18(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030612>
167. Lin W-J, Jiang C, Sadahiro M, Bozdagi O, Vulchanova L, Alberini CM, Salton SR (2015) VGF and Its C-Terminal Peptide TLQP-62 Regulate Memory Formation in Hippocampus via a BDNF-TrkB-Dependent Mechanism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35(28):10343–10356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0584-15.2015>
168. Sato H, Fukutani Y, Yamamoto Y, Tataru E, Takemoto M, Shimamura K, Yamamoto N (2012) Thalamus-derived molecules promote survival and dendritic growth of developing cortical neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32(44):15388–15402. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0293-12.2012>
169. Yuan X, Desiderio DM (2005) Human cerebrospinal fluid peptidomics. *Journal of mass spectrometry : JMS* 40(2):176–181. <https://doi.org/10.1002/jms.737>
170. Busse S, Steiner J, Glorius S, Dobrowolny H, Greiner-Bohl S, Mawrin C, Bommhardt U, Hartig R, Bogerts B, Busse M (2015) VGF expression by T lymphocytes in patients with Alzheimer's disease. *Oncotarget* 6(17):14843–14851. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3569>
171. Gross A, Schoendube J, Zimmermann S, Steeb M, Zengerle R, Koltay P (2015) Technologies for Single-Cell Isolation. *International journal of molecular sciences* 16(8):16897–16919. <https://doi.org/10.3390/ijms160816897>
172. Busse S, Steiner J, Alter J, Dobrowolny H, Mawrin C, Bogerts B, Hartig R, Busse M (2015) Expression of HLA-DR, CD80, and CD86 in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 47(1):177–184. <https://doi.org/10.3233/JAD-150217>
173. Defrancesco M, Marksteiner J, Humpel C (2018) Reduced beta-amyloid sensitivity for platelet-monocyte aggregates in EDTA blood of alzheimer patients. *International psychogeriatrics* 30(1):147–152. <https://doi.org/10.1017/S1041610217001612>

174. Busse M, Michler E, Hoff F von, Dobrowolny H, Hartig R, Frodl T, Busse S (2017) Alterations in the Peripheral Immune System in Dementia. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD 58(4):1303–1313. <https://doi.org/10.3233/JAD-161304>
175. Lunnon K, Ibrahim Z, Proitsi P, Lourdasamy A, Newhouse S, Sattlecker M, Furney S, Saleem M, Soininen H, Kłoszewska I, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Coppola G, Geschwind D, Simmons A, Lovestone S, Dobson R, Hodges A (2012) Mitochondrial dysfunction and immune activation are detectable in early Alzheimer's disease blood. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD 30(3):685–710. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111592>
176. Chen S-H, Bu X-L, Jin W-S, Shen L-L, Wang J, Zhuang Z-Q, Zhang T, Zeng F, Yao X-Q, Zhou H-D, Wang Y-J (2017) Altered peripheral profile of blood cells in Alzheimer disease: A hospital-based case-control study. *Medicine* 96(21):e6843. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006843>
177. Bulati M, Buffa S, Martorana A, Gervasi F, Camarda C, Azzarello DM, Monastero R, Caruso C, Colonna-Romano G (2015) Double negative (IgG+IgD-CD27-) B cells are increased in a cohort of moderate-severe Alzheimer's disease patients and show a pro-inflammatory trafficking receptor phenotype. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD 44(4):1241–1251. <https://doi.org/10.3233/JAD-142412>
178. Laurent C, Dorothée G, Hunot S, Martin E, Monnet Y, Duchamp M, Dong Y, Légeron F-P, Leboucher A, Burnouf S, Faivre E, Carvalho K, Caillierez R, Zommer N, Demeyer D, Jouy N, Sazdovitch V, Schraen-Maschke S, Delarasse C, Buée L, Blum D (2017) Hippocampal T cell infiltration promotes neuroinflammation and cognitive decline in a mouse model of tauopathy. *Brain : a journal of neurology* 140(1):184–200. <https://doi.org/10.1093/brain/aww270>
179. Rezai-Zadeh K, Gate D, Town T (2009) CNS infiltration of peripheral immune cells. D-Day for neurodegenerative disease? *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology* 4(4):462–475. <https://doi.org/10.1007/s11481-009-9166-2>
180. Ransohoff RM, Kivisäkk P, Kidd G (2003) Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nature reviews. Immunology* 3(7):569–581. <https://doi.org/10.1038/nri1130>
181. Algotsson A, Winblad B (2007) The integrity of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Acta neurologica Scandinavica* 115(6):403–408. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00823.x>

182. Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, Halliday MR, Sagare AP, Zhao Z, Toga AW, Jacobs RE, Liu CY, Amezcua L, Harrington MG, Chui HC, Law M, Zlokovic BV (2015) Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron* 85(2):296–302. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.032>
183. Togo T, Akiyama H, Iseki E, Kondo H, Ikeda K, Kato M, Oda T, Tsuchiya K, Kosaka K (2002) Occurrence of T cells in the brain of Alzheimer's disease and other neurological diseases. *Journal of neuroimmunology* 124(1-2):83–92
184. Faraco G, Sugiyama Y, Lane D, Garcia-Bonilla L, Chang H, Santisteban MM, Racchumi G, Murphy M, van Rooijen N, Anrather J, Iadecola C (2016) Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension. *The Journal of clinical investigation* 126(12):4674–4689. <https://doi.org/10.1172/JCI86950>
185. Ueno M, Chiba Y, Matsumoto K, Murakami R, Fujihara R, Kawauchi M, Miyanaka H, Nakagawa T (2016) Blood-brain barrier damage in vascular dementia. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology* 36(2):115–124. <https://doi.org/10.1111/neup.12262>
186. Gliem M, Mausberg AK, Lee J-I, Simiantonakis I, van Rooijen N, Hartung H-P, Jander S (2012) Macrophages prevent hemorrhagic infarct transformation in murine stroke models. *Annals of neurology* 71(6):743–752. <https://doi.org/10.1002/ana.23529>
187. Kim E, Yang J, Beltran CD, Cho S (2014) Role of spleen-derived monocytes/macrophages in acute ischemic brain injury. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 34(8):1411–1419. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.101>
188. Ortega SB, Torres VO, Latchney SE, Whoolery CW, Noorbhai IZ, Poinatte K, Selvaraj UM, Benson MA, Meeuwissen AJM, Plautz EJ, Kong X, Ramirez DM, Ajay AD, Meeks JP, Goldberg MP, Monson NL, Eisch AJ, Stowe AM (2020) B cells migrate into remote brain areas and support neurogenesis and functional recovery after focal stroke in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 117(9):4983–4993. <https://doi.org/10.1073/pnas.1913292117>
189. Poduslo JF, Curran GL, Berg CT (1994) Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91(12):5705–5709. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.12.5705>

190. Park L, Uekawa K, Garcia-Bonilla L, Koizumi K, Murphy M, Pistik R, Younkin L, Younkin S, Zhou P, Carlson G, Anrather J, Iadecola C (2017) Brain Perivascular Macrophages Initiate the Neurovascular Dysfunction of Alzheimer A β Peptides. *Circulation research* 121(3):258–269. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311054>
191. Cribbs DH, Berchtold NC, Perreau V, Coleman PD, Rogers J, Tenner AJ, Cotman CW (2012) Extensive innate immune gene activation accompanies brain aging, increasing vulnerability to cognitive decline and neurodegeneration: a microarray study. *Journal of neuroinflammation* 9:179. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-179>
192. Palop JJ, Mucke L (2010) Amyloid- β Induced Neuronal Dysfunction in Alzheimer's Disease: From Synapses toward Neural Networks. *Nature neuroscience* 13(7):812–818. <https://doi.org/10.1038/nn.2583>
193. Frenkel D, Wilkinson K, Zhao L, Hickman SE, Means TK, Puckett L, Farfara D, Kingery ND, Weiner HL, El Khoury J (2013) Scara1 deficiency impairs clearance of soluble amyloid- β by mononuclear phagocytes and accelerates Alzheimer's-like disease progression. *Nature communications* 4:2030. <https://doi.org/10.1038/ncomms3030>
194. Hickman SE, Allison EK, El Khoury J (2008) Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *The Journal of Neuroscience* 28(33):8354–8360. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0616-08.2008>
195. Reed-Geaghan EG, Reed QW, Cramer PE, Landreth GE (2010) Deletion of CD14 attenuates Alzheimer's disease pathology by influencing the brain's inflammatory milieu. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30(46):15369–15373. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2637-10.2010>
196. Fassbender K, Walter S, Kühl S, Landmann R, Ishii K, Bertsch T, Stalder AK, Muehlhauser F, Liu Y, Ulmer AJ, Rivest S, Lentschat A, Gulbins E, Jucker M, Staufenbiel M, Brechtel K, Walter J, Multhaup G, Penke B, Adachi Y, Hartmann T, Beyreuther K (2004) The LPS receptor (CD14) links innate immunity with Alzheimer's disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 18(1):203–205. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0364fje>

197. Combarros O, Infante J, Rodríguez E, Llorca J, Peña N, Fernández-Viadero C, Berciano J (2005) CD14 receptor polymorphism and Alzheimer's disease risk. *Neuroscience letters* 380(1-2):193–196. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.01.082>
198. Saresella M, Marventano I, Calabrese E, Piancone F, Rainone V, Gatti A, Alberoni M, Nemni R, Clerici M (2014) A complex proinflammatory role for peripheral monocytes in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 38(2):403–413. <https://doi.org/10.3233/JAD-131160>
199. Yamamoto M, Kiyota T, Horiba M, Buescher JL, Walsh SM, Gendelman HE, Ikezu T (2007) Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha regulate amyloid-beta plaque deposition and beta-secretase expression in Swedish mutant APP transgenic mice. *The American journal of pathology* 170(2):680–692. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060378>
200. Puchta A, Naidoo A, Verschoor CP, Loukov D, Thevaranjan N, Mandur TS, Nguyen P-S, Jordana M, Loeb M, Xing Z, Kobzik L, Larché MJ, Bowdish DME (2016) TNF Drives Monocyte Dysfunction with Age and Results in Impaired Anti-pneumococcal Immunity. *PLoS pathogens* 12(1):e1005368. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005368>
201. Gezen-Ak D, Dursun E, Hanağası H, Bilgiç B, Lohman E, Araz ÖS, Atasoy IL, Alaylıoğlu M, Önal B, Gürvit H, Yilmazer S (2013) BDNF, TNF α , HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 37(1):185–195. <https://doi.org/10.3233/JAD-130497>
202. Blasko I, Veerhuis R, Stampfer-Kountchev M, Saurwein-Teissl M, Eikelenboom P, Grubeck-Loebenstein B (2000) Costimulatory effects of interferon-gamma and interleukin-1beta or tumor necrosis factor alpha on the synthesis of Abeta1-40 and Abeta1-42 by human astrocytes. *Neurobiology of disease* 7(6 Pt B):682–689. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2000.0321>
203. vom Berg J, Prokop S, Miller KR, Obst J, Kälin RE, Lopategui-Cabezas I, Wegner A, Mair F, Schipke CG, Peters O, Winter Y, Becher B, Heppner FL (2012) Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Nature medicine* 18(12):1812–1819. <https://doi.org/10.1038/nm.2965>
204. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, Benjamin EJ, Au R, Kiel DP, Wolf PA, Seshadri S (2007) Inflammatory markers and the risk of

Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology* 68(22):1902–1908. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000263217.36439.da>

205. Schmitz M, Hermann P, Oikonomou P, Stoeck K, Ebert E, Poliakova T, Schmidt C, Llorens F, Zafar S, Zerr I (2015) Cytokine profiles and the role of cellular prion protein in patients with vascular dementia and vascular encephalopathy. *Neurobiology of aging* 36(9):2597–2606. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.013>

206. Miró-Mur F, Pérez-de-Puig I, Ferrer-Ferrer M, Urra X, Justicia C, Chamorro A, Planas AM (2016) Immature monocytes recruited to the ischemic mouse brain differentiate into macrophages with features of alternative activation. *Brain, behavior, and immunity* 53:18–33. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.08.010>

207. van Ham TJ, Brady CA, Kalicharan RD, Oosterhof N, Kuipers J, Veenstra-Algra A, Sjollem KA, Peterson RT, Kampinga HH, Giepmans BNG (2014) Intravital correlated microscopy reveals differential macrophage and microglial dynamics during resolution of neuroinflammation. *Disease models & mechanisms* 7(7):857–869. <https://doi.org/10.1242/dmm.014886>

208. Shechter R, London A, Varol C, Raposo C, Cusimano M, Yovel G, Rolls A, Mack M, Pluchino S, Martino G, Jung S, Schwartz M (2009) Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. *PLoS medicine* 6(7):e1000113. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000113>

209. Wattananit S, Tornero D, Graubardt N, Memanishvili T, Monni E, Tatarishvili J, Miskinyte G, Ge R, Ahlenius H, Lindvall O, Schwartz M, Kokaia Z (2016) Monocyte-Derived Macrophages Contribute to Spontaneous Long-Term Functional Recovery after Stroke in Mice. *The Journal of Neuroscience* 36(15):4182–4195. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4317-15.2016>

210. Back DB, Kwon KJ, Choi D-H, Shin CY, Lee J, Han S-H, Kim HY (2017) Chronic cerebral hypoperfusion induces post-stroke dementia following acute ischemic stroke in rats. *Journal of neuroinflammation* 14(1):216. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0992-5>

211. Burgmans S, van de Haar HJ, Verhey FRJ, Backes WH (2013) Amyloid- β interacts with blood-brain barrier function in dementia: a systematic review. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 35(4):859–873. <https://doi.org/10.3233/JAD-122155>

212. Tang S-C, Yang K-C, Chen C-H, Yang S-Y, Chiu M-J, Wu C-C, Jeng J-S (2018) Plasma β -Amyloids and Tau Proteins in Patients with Vascular Cognitive Impairment. *Neuromolecular medicine* 20(4):498–503. <https://doi.org/10.1007/s12017-018-8513-y>
213. Michaud J-P, Bellavance M-A, Préfontaine P, Rivest S (2013) Real-time in vivo imaging reveals the ability of monocytes to clear vascular amyloid beta. *Cell reports* 5(3):646–653. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.10.010>
214. Roth S, Singh V, Tiedt S, Schindler L, Huber G, Geerlof A, Antoine DJ, Anfray A, Orset C, Gauberti M, Fournier A, Holdt LM, Harris HE, Engelhardt B, Bianchi ME, Vivien D, Haffner C, Bernhagen J, Dichgans M, Liesz A (2018) Brain-released alarmins and stress response synergize in accelerating atherosclerosis progression after stroke. *Science translational medicine* 10(432). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao1313>
215. Elmadany N, Almeida Sassi F de, Wendt S, Loggiacco F, Visser J, Haage V, Hernandez DP, Mertins P, Hambardzumyan D, Wolf S, Kettenmann H, Semtner M (2020) The VGF-derived Peptide TLQP21 Impairs Purinergic Control of Chemotaxis and Phagocytosis in Mouse Microglia. *The Journal of Neuroscience* 40(17):3320–3331. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1458-19.2020>
216. Beckmann ND, Lin W-J, Wang M, Cohain AT, Charney AW, Wang P, Ma W, Wang Y-C, Jiang C, Audrain M, Comella PH, Fakira AK, Hariharan SP, Belbin GM, Girdhar K, Levey AI, Seyfried NT, Dammer EB, Duong D, Lah JJ, Haure-Mirande J-V, Shackleton B, Fanutza T, Blitzer R, Kenny E, Zhu J, Haroutunian V, Katsel P, Gandy S, Tu Z, Ehrlich ME, Zhang B, Salton SR, Schadt EE (2020) Multiscale causal networks identify VGF as a key regulator of Alzheimer's disease. *Nature communications* 11(1):3942. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17405-z>
217. Busse S, Steiner J, Micheel J, Dobrowolny H, Mawrin C, Krause TJ, Adamaszek M, Bogerts B, Bommhardt U, Hartig R, Busse M (2014) Age-related increase of VGF-expression in T lymphocytes. *Aging* 6(6):440–453. <https://doi.org/10.18632/aging.100656>
218. Sakamoto M, Miyazaki Y, Kitajo K, Yamaguchi A (2015) VGF, Which Is Induced Transcriptionally in Stroke Brain, Enhances Neurite Extension and Confers Protection Against Ischemia In Vitro. *Translational stroke research* 6(4):301–308. <https://doi.org/10.1007/s12975-015-0401-2>
219. Tracey KJ (2009) Reflex control of immunity. *Nature reviews. Immunology* 9(6):418–428. <https://doi.org/10.1038/nri2566>

220. Kipnis J, Gadani S, Derecki NC (2012) Pro-cognitive properties of T cells. *Nature reviews. Immunology* 12(9):663–669. <https://doi.org/10.1038/nri3280>
221. Söllvander S, Ekholm-Pettersson F, Brundin R-M, Westman G, Kilander L, Paulie S, Lannfelt L, Sehlin D (2015) Increased Number of Plasma B Cells Producing Autoantibodies Against A β 42 Protofibrils in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 48(1):63–72. <https://doi.org/10.3233/JAD-150236>
222. Engel P, Zhou LJ, Ord DC, Sato S, Koller B, Tedder TF (1995) Abnormal B lymphocyte development, activation, and differentiation in mice that lack or overexpress the CD19 signal transduction molecule. *Immunity* 3(1):39–50
223. Inaoki M, Sato S, Weintraub BC, Goodnow CC, Tedder TF (1997) CD19-regulated signaling thresholds control peripheral tolerance and autoantibody production in B lymphocytes. *The Journal of experimental medicine* 186(11):1923–1931
224. Zhang L, Xu J, Gao J, Chen P, Yin M, Zhao W (2019) Decreased immunoglobulin G in brain regions of elder female APOE4-TR mice accompany with A β accumulation. *Immunity & ageing : I & A* 16:2. <https://doi.org/10.1186/s12979-018-0142-7>
225. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, Sauter C, Wang Y, Santomasso B, Mead E, Roshal M, Maslak P, Davila M, Brentjens RJ, Sadelain M (2018) Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine* 378(5):449–459. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709919>
226. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, Hill BT, Smith MR, Deol A, Farooq U, McSweeney P, Munoz J, Avivi I, Castro JE, Westin JR, Chavez JC, Ghobadi A, Komanduri KV, Levy R, Jacobsen ED, Witzig TE, Reagan P, Bot A, Rossi J, Navale L, Jiang Y, Aycock J, Elias M, Chang D, Wiecek J, Go WY (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine* 377(26):2531–2544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>
227. Gaskin F, Finley J, Fang Q, Xu S, Fu SM (1993) Human antibodies reactive with beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *The Journal of experimental medicine* 177(4):1181–1186. <https://doi.org/10.1084/jem.177.4.1181>

228. Relkin N (2014) Clinical trials of intravenous immunoglobulin for Alzheimer's disease. *Journal of clinical immunology* 34 Suppl 1:S74-9. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0041-4>
229. Yu Y-Z, Xu Q (2016) Prophylactic immunotherapy of Alzheimer's disease using recombinant amyloid- β B-cell epitope chimeric protein as subunit vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics* 12(11):2801–2804. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1197456>
230. Yu Y-Z, Liu S, Wang H-C, Shi D, Xu Q, Zhou X-W, Sun Z-W, Huang P-T (2016) A Novel A β B-Cell Epitope Vaccine (rCV01) for Alzheimer's Disease Improved Synaptic and Cognitive Functions in 3 \times Tg-AD Mice. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology* 11(4):657–668. <https://doi.org/10.1007/s11481-016-9678-5>
231. Tay C, Kanellakis P, Hosseini H, Cao A, Toh B-H, Bobik A, Kyaw T (2019) B Cell and CD4 T Cell Interactions Promote Development of Atherosclerosis. *Frontiers in immunology* 10:3046. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03046>
232. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Ferranti S de, Després J-P, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB (2015) Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 131(4):e29-322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
233. Doyle KP, Quach LN, Solé M, Axtell RC, Nguyen T-VV, Soler-Llavina GJ, Jurado S, Han J, Steinman L, Longo FM, Schneider JA, Malenka RC, Buckwalter MS (2015) B-lymphocyte-mediated delayed cognitive impairment following stroke. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35(5):2133–2145. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4098-14.2015>
234. Silverberg J, Ginsburg D, Orman R, Amassian V, Durkin HG, Stewart M (2010) Lymphocyte infiltration of neocortex and hippocampus after a single brief seizure in mice. *Brain, behavior, and immunity* 24(2):263–272. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.10.006>

235. Schuhmann MK, Langhauser F, Kraft P, Kleinschnitz C (2017) B cells do not have a major pathophysiologic role in acute ischemic stroke in mice. *Journal of neuroinflammation* 14(1):112. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0890-x>
236. Hunsberger JG, Newton SS, Bennett AH, Duman CH, Russell DS, Salton SR, Duman RS (2007) Antidepressant actions of the exercise-regulated gene VGF. *Nature medicine* 13(12):1476–1482. <https://doi.org/10.1038/nm1669>
237. Jiang C, Lin W-J, Salton SR (2019) Role of a VGF/BDNF/TrkB Autoregulatory Feedback Loop in Rapid-Acting Antidepressant Efficacy. *Journal of molecular neuroscience : MN* 68(3):504–509. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1124-0>
238. Foster TC, Kyritsopoulos C, Kumar A (2017) Central role for NMDA receptors in redox mediated impairment of synaptic function during aging and Alzheimer's disease. *Behavioural brain research* 322(Pt B):223–232. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.012>
239. Watson E, Hahm S, Mizuno TM, Windsor J, Montgomery C, Scherer PE, Mobbs C v., Salton SRJ (2005) VGF ablation blocks the development of hyperinsulinemia and hyperglycemia in several mouse models of obesity. *Endocrinology* 146(12):5151–5163. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0588>
240. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K (2011) Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews. Immunology* 11(2):85–97. <https://doi.org/10.1038/nri2921>
241. D'Amato F, Noli B, Angioni L, Cossu E, Incani M, Messana I, Manconi B, Solinas P, Isola R, Mariotti S, Ferri G-L, Cocco C (2015) VGF Peptide Profiles in Type 2 Diabetic Patients' Plasma and in Obese Mice. *PloS one* 10(11):e0142333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142333>
242. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG (1996) Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease. A review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 47(2):425–432
243. Jaturapatporn D, Isaac MGEKN, McCleery J, Tabet N (2012) Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*(2):CD006378. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006378.pub2>
244. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D (2016) Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical Medicine* 16(3):247–253. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-247>

245. Davies P, Maloney AJ (1976) Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* (London, England) 2(8000):1403. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)91936-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)91936-x)
246. Nordberg A, Ballard C, Bullock R, Darreh-Shori T, Somogyi M (2013) A review of butyrylcholinesterase as a therapeutic target in the treatment of Alzheimer's disease. *The primary care companion for CNS disorders* 15(2). <https://doi.org/10.4088/PCC.12r01412>
247. Weinstock M (1999) Selectivity of Cholinesterase Inhibition. *CNS Drugs* 12(4):307–323. <https://doi.org/10.2165/00023210-199912040-00005>
248. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A (2002) Rivastigmine in subcortical vascular dementia. *Journal of the neurological sciences* 203-204:141–146. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00280-0](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00280-0)
249. Mok V, Wong A, Ho S, Leung T, Lam WWM, Wong KS (2007) Rivastigmine in Chinese patients with subcortical vascular dementia. *Neuropsychiatric disease and treatment* 3(6):943–948. <https://doi.org/10.2147/ndt.s2221>
250. Winblad B, Machado JC (2008) Use of rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert opinion on drug delivery* 5(12):1377–1386. <https://doi.org/10.1517/17425240802542690>
251. Birks JS, Grimley Evans J (2015) Rivastigmine for Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*(4):CD001191. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub3>
252. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, Edwards S, Hardyman W, Raftery J, Crome P, Lendon C, Shaw H, Bentham P (2004) Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* (London, England) 363(9427):2105–2115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16499-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16499-4)
253. Reale M, Iarlori C, Gambi F, Feliciani C, Salone A, Toma L, DeLuca G, Salvatore M, Conti P, Gambi D (2004) Treatment with an acetylcholinesterase inhibitor in Alzheimer patients modulates the expression and production of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Journal of neuroimmunology* 148(1-2):162–171. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.11.003>
254. St-Pierre S, Jiang W, Roy P, Champigny C, LeBlanc É, Morley BJ, Hao J, Simard AR (2016) Nicotinic Acetylcholine Receptors Modulate Bone Marrow-Derived

- Pro-Inflammatory Monocyte Production and Survival. *PloS one* 11(2).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150230>
255. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, Garcia ML, Olloquequi J, Casadesús G, Beas-Zarate C, Pelegri C, Vilaplana J, Auladell C, Camins A (2018) Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 62(3):1223–1240. <https://doi.org/10.3233/JAD-170672>
256. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ (2003) Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine* 348(14):1333–1341. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013128>
257. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N (2006) Memantine for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*(2):CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub5>
258. Wang F, Zou Z, Gong Y, Yuan D, Chen X, Sun T (2017) Regulation of Human Brain Microvascular Endothelial Cell Adhesion and Barrier Functions by Memantine. *Journal of molecular neuroscience : MN* 62(1):123–129. <https://doi.org/10.1007/s12031-017-0917-x>
259. Wu H-M, Tzeng N-S, Qian L, Wei S-J, Hu X, Chen S-H, Rawls SM, Flood P, Hong J-S, Lu R-B (2009) Novel neuroprotective mechanisms of memantine: increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34(10):2344–2357. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.64>
260. Prüss H, Höltje M, Maier N, Gomez A, Buchert R, Harms L, Ahnert-Hilger G, Schmitz D, Terborg C, Kopp U, Klingbeil C, Probst C, Kohler S, Schwab JM, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP (2012) IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. *Neurology* 78(22):1743–1753. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318258300d>
261. Simma N, Bose T, Kahlfuss S, Mankiewicz J, Lowinus T, Lühder F, Schüler T, Schraven B, Heine M, Bommhardt U (2014) NMDA-receptor antagonists block B-cell function but foster IL-10 production in BCR/CD40-activated B cells. *Cell communication and signaling : CCS* 12:75. <https://doi.org/10.1186/s12964-014-0075-5>

262. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey G, Westendorp RGJ (2002) Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 360(9346):1623–1630. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11600-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-X)
263. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB, Hazzard WR, Zandi PP, Burke GL, Lyketsos CG, Bernick C, Kuller LH (2005) Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Archives of neurology* 62(7):1047–1051. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.7.1047>
264. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene M-R, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhäger WH (2002) The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Archives of internal medicine* 162(18):2046–2052
265. Williams PS, Rands G, Orrel M, Spector A (2000) Aspirin for vascular dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*(4):CD001296. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001296>
266. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M (2015) A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 385(9984):2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)
267. Bains J, Birks J, Denning T (2002) Antidepressants for treating depression in dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*(4):CD003944. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003944>
268. Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu J-H, Ewing B, Wang Z, Timmer M, Sultzer D, Shekelle PG (2011) Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 306(12):1359–1369. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1360>
269. Chen S, Jiang H, Hou Z, Yue Y, Zhang Y, Zhao F, Xu Z, Li Y, Mou X, Li L, Wang T, Zhao J, Han C, Sui Y, Wang M, Yang Z, Lu Y, Zhu Y, Li J, Shen X, Sun F, Chen Q,

- Yuan Y (2019) Higher serum VGF protein levels discriminate bipolar depression from major depressive disorder. *Journal of neuroscience research* 97(5):597–606. <https://doi.org/10.1002/jnr.24377>
270. Sathe G, Na CH, Renuse S, Madugundu AK, Albert M, Moghekar A, Pandey A (2019) Quantitative Proteomic Profiling of Cerebrospinal Fluid to Identify Candidate Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Proteomics. Clinical applications* 13(4):e1800105. <https://doi.org/10.1002/prca.201800105>
271. van Steenoven I, Noli B, Cocco C, Ferri G-L, Oeckl P, Otto M, Koel-Simmelink MJA, Bridel C, van der Flier WM, Lemstra AW, Teunissen CE (2019) VGF Peptides in Cerebrospinal Fluid of Patients with Dementia with Lewy Bodies. *International journal of molecular sciences* 20(19). <https://doi.org/10.3390/ijms20194674>
272. Duits FH, Brinkmalm G, Teunissen CE, Brinkmalm A, Scheltens P, van der Flier WM, Zetterberg H, Blennow K (2018) Synaptic proteins in CSF as potential novel biomarkers for prognosis in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy* 10(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0335-x>
273. Llano DA, Devanarayan P, Devanarayan V (2019) VGF in Cerebrospinal Fluid Combined With Conventional Biomarkers Enhances Prediction of Conversion From MCI to AD. *Alzheimer disease and associated disorders* 33(4):307–314
274. Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, Holtzman DM, Morris JC, Benzinger TLS, Xiong C, Fagan AM, Bateman RJ (2019) High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008081>
275. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, Bourakova V, Cobigo Y, Heuer H, Spina S, VandeVrede L, Chai X, Proctor NK, Airey DC, Shcherbinin S, Duggan Evans C, Sims JR, Zetterberg H, Blennow K, Karydas AM, Teunissen CE, Kramer JH, Grinberg LT, Seeley WW, Rosen H, Boeve BF, Miller BL, Rabinovici GD, Dage JL, Rojas JC, Boxer AL (2020) Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nature medicine* 26(3):387–397. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0762-2>
276. Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, Zetterberg H, van Westen D, Jeromin A, Song L, Hanlon D, Tan Hehir CA, Baker D, Blennow K, Hansson O (2016) Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Scientific reports* 6:26801. <https://doi.org/10.1038/srep26801>

277. Abbasi J (2020) Alzheimer Blood Test Using Tau Biomarker Is in Development. *JAMA* 323(14):1336. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4542>
278. Dage JL, Wennberg AMV, Airey DC, Hagen CE, Knopman DS, Machulda MM, Roberts RO, Jack CR, Petersen RC, Mielke MM (2016) Levels of tau protein in plasma are associated with neurodegeneration and cognitive function in a population-based elderly cohort. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 12(12):1226–1234. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.001>

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Liste der Veröffentlichungen

- 1) Busse S, Meyer E, Dobrowolny H, Mawrin C, Hartig R, Bogerts B, Busse M (2021) VGF Expression by Monocytes in Patients with Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *GeroPsych*:1–7. <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000263>

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Expression von VGF bei CD14- und CD19-exprimierenden Zellen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, vaskulärer Demenz und neuropsychiatrisch gesunden Kontrollpersonen“

in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn PD Dr. med. S. Busse und ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 19.05.2021

Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.