Übersichtsartikel

Steffen E. Storck* und Claus U. Pietrzik*

Die Blut-Hirn-Schranke und ihre Rolle in der Alzheimer – Krankheit

<https://doi.org/10.1515/nf-2018-0014>

Zusammenfassung: Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) wird durch die Interaktion verschiedener Zelltypen in zerebralen Gefäßen gebildet und übernimmt eine zentrale Rolle in der Homöostase des Gehirns. Als Pfortner des Zentralen Nervensystems (ZNS) kontrolliert sie ständig den Austausch von Stoffen zwischen Blut und Gehirn. In vielen neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise der Alzheimer-Demenz (AD), weist die BHS Veränderungen auf, welche die Funktion des Gehirns stören und eine Degeneration dessen fördern. Die BHS ist somit essenziell für das gesunde Gehirn. Durch Abtransport potenziell toxischer Amyloid-beta Peptide (A β) reguliert die BHS die Konzentration von löslichem A β in der interstitiellen Flüssigkeit (ISF) des Gehirns und ist somit ein wichtiger Beseitigungsmechanismus, um diese loszuwerden. In diesem Artikel sollen sowohl Aufbau als auch die physiologischen Besonderheiten der zerebralen Gefäße besprochen werden, sowie auf die pathologischen Veränderungen eingegangen werden, die bei der AD auftreten und somit die Funktion der BHS stören.

Schlüsselwörter: A β ; Endothelzellen; LRP1; Neurodegeneration; Neurovaskuläre Einheit

Einleitung

Das Gehirn ist das zentrale Organ unseres Nervensystems. Es empfängt, reflektiert und verarbeitet Reize unserer Umgebung und kontrolliert dabei zugleich alle nötigen Körperfunktionen. Selbst im Ruhezustand werden 20–25 % unseres Blutes ins Gehirn geleitet und dabei 20 % des

gesamten Sauerstoffs und der Glukose unseres Organismus verbraucht. Beachtlich, wenn man bedenkt, dass unser Gehirn nur zwei Prozent unseres gesamten Körpergewichts ausmacht (Mergenthaler, Lindauer et al., 2013). Die Durchblutung und Sauerstoffversorgung der aktivierten Hirnareale kann unser Gehirn durch einen Prozess, der neurovaskuläre Kopplung genannt wird, sehr schnell regulieren (Zlokovic, 2005). Die Energieversorgung in die verschiedenen Bereiche des Gehirns wird durch ein dichtes Geäst von großen und kleinen Arterien, Arteriolen und kleinsten Kapillaren gewährleistet, die sich bis in jede Ecke unseres Gehirns verzweigen. Die kleinsten Gefäße, die Kapillaren, machen dabei 85 % der Gefäße aus. Insgesamt durchdringen etwa 644 Kilometer von Gefäßen unser Gehirn (Pardridge, 2003). Dabei ist jede zerebrale Zelle nicht mehr als ca. 10 μ m vom nächsten Gefäß entfernt (Bovetti, Hsieh et al., 2007). Über solch geringe Entfernungen geschieht Diffusion sehr schnell, selbst bei größeren Molekülen. Somit ist quasi jedes Neuron mit seiner eigenen Kapillare ausgestattet, welche die Energie- und Sauerstoffversorgung und den Abtransport von Stoffwechselprodukten übernimmt (Pardridge, 2002; Pardridge, 2003; Meyer, Ulmann-Schuler et al., 2008).

Als zentrales Kontrollorgan des Organismus ist unser Gehirn vor internen und externen Gefahren besonders geschützt. Dicke Schädelknochen und eine das Gehirn umgebende Flüssigkeit (Zerospinalflüssigkeit, ZSF), schützen unser Gehirn vor mechanischen Einwirkungen von außen (Oldendorf, 1972; Pardridge, 2002; Pardridge, 2003). Doch auch vor internen Gefahren aus dem Blut ist das Gehirn abgesichert. Durch die Kommunikation verschiedener Zellen innerhalb der neurovaskulären Einheit (Abbildung 1A) wird die sogenannte Blut-Hirn-Schranke gebildet, ein Begriff der benutzt wird, um die einzigartigen Eigenschaften der zerebralen Gefäße zu beschreiben (Daneman und Prat, 2015). Das Zusammenspiel dieser verschiedenen Zelltypen um die Gefäße sorgt dafür, dass Kapillaren im Gehirn den Molekülaustausch zwischen Gehirn und Blut stark regulieren und dadurch die Homöostase des Gehirns aufrechterhalten. Im gesunden Gehirn verhindern die Gehirnkapillaren den Eintritt ungewünschter Substanzen, wie etwa Xenobiotika, Pathogene oder Immunzellen, aus dem

*Korrespondenzautoren: Claus. U. Pietrzik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Pathobiochemie, Molekulare Neurodegeneration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Deutschland, E-mail: pietrzik@uni-mainz.de

Steffen E. Storck, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Pathobiochemie, Molekulare Neurodegeneration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz, Deutschland, E-mail: storck@uni-mainz.de

Abb. 1: (A) Hirnkapillaren weisen aufgrund des Zusammenspiels verschiedener Zelltypen innerhalb der neurovaskulären Einheit besondere Eigenschaften auf. Endothelzellen bilden die Grundstruktur dieser Kapillaren; Perizyten sitzen auf den Endothelzellen und kontrollieren deren Barriereigenschaften. Astrozyten umschließen die Kapillaren und tragen zu den Barriereigenschaften der Kapillaren bei. (B) Endothelzellen des zentralen Nervensystems weisen sowohl geringe Pinozytoseraten als auch geringe Leukozytenadhäsion auf. Als polarisierte Zellen besitzen sie unterschiedliche Transporter- und Rezeptorprofile an der luminalen und abluminalen Membran. Der Eintritt von Substanzen aus dem Blut wird durch *Tight Junction* Komplexe verhindert, welche zwei Endothelzellen miteinander verbinden. Efflux-Transporter an der luminalen Seite verhindern, dass lipophile Substanzen die Zellmembran passieren können.

Blut. Diese stellen nämlich potenzielle interne Gefahren dar, da sie bei Eintritt ins Gehirn Entzündungsreaktionen und Antworten des Immunsystems auslösen und somit eine Schädigung des Gehirns bewirken können (Pardridge, 2003). Die Barriereigenschaften der Hirngefäße sind jedoch nicht überall gleich. Kleine Kapillaren scheinen stärkere biochemische und physiologische Barriereigenschaften zu besitzen als Größere. Des Weiteren gibt es sensorische Organe oder solche, die an der Sekretion von Neurohormonen beteiligt sind, die die passive Diffusion von Molekülen erlauben und somit durchlässig für Substanzen sind. Hierzu gehören zum Beispiel die *area postrema*, das Subfornikalorgan, das *organum vasculosum laminae terminalis*, die Zirbeldrüse, die *posterior pituitary*, der intermediäre Lappen der Hypophyse, *median eminence* und das *organum subcommissurale* (Wilhelm, Nyul-Toth et al., 2016, Noubissi, Galasso et al., 2018). Abhängig von ihrer Funktion ist somit der Durchtritt von Substanzen durch Gefäße der verschiedenen Hirnareale möglich.

Die einzigartige Zusammensetzung und Physiologie der Hirnkapillaren, welche durch das Zusammenspiel verschiedener Zelltypen bestimmt wird, erhalten ein Milieu, welches für die Funktion des Gehirns essenziell ist. Bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen, wie etwa der Alzheimer-Demenz (AD), Multiplen Sklerose, der Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington, sind Veränderungen an der Hirngefäßen zu erkennen, welche dazu führen, dass das Milieu gestört und somit die Funktion des Gehirns

beeinflusst wird (Iadecola, 2004; Zlokovic, 2011). In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass man den Einfluss, welcher das Gefäßsystems des Gehirns auf die Entstehung und den Verlauf vieler Krankheiten hat, viel zu lange unterschätzt hat (Bell und Zlokovic 2009; Zlokovic, 2011; Campos-Bedolla, Walter et al., 2014; Daneman und Prat, 2015). Um den Einfluss der Hirngefäße auf den Verlauf von Krankheiten besser verstehen zu können, muss man sich erst den Besonderheiten der BHS bewusst machen.

Zusammensetzung der Blut Hirn-Schranke

Die besondere Funktion der Hirngefäße ist essenziell für die Hirnhomöostase und somit auch für die Funktion von Synapsen und neuronaler Konnektivität. Die Gefäße im ZNS besitzen dabei besondere Eigenschaften und eine andere Physiologie als die Gefäße im Rest unseres Körpers. Hirngefäße sind zumeist undurchlässig für den passiven Durchtritt von Molekülen, wobei Gefäße in der Peripherie, also außerhalb des ZNS, Diffusion von Substanzen zwischen Blut und dem angrenzenden Gewebe erlauben (Daneman und Prat, 2015). Durch die Barrierefunktion der Hirngefäße wird somit der Eintritt unerwünschter Zellen oder Substanzen aus dem Blut, wie etwa Gifte oder Xenobiotica, verhindert und dadurch das ZNS geschützt.

Der zentrale Zelltyp der neurovaskulären Einheit sind die Endothelzellen, welche die Grundstruktur der Gefäße bilden (Abbildung 1A). Diese Zellen stehen mit einer Seite im direkten Kontakt zum Blut und viele der Barriereigenschaften der BHS sind auf die Eigenschaften dieses Zelltyps zurückzuführen. Endothelzellen sind polarisierte Zellen und weisen ein unterschiedliches Muster von Transportern und Rezeptoren an ihren jeweiligen Seiten auf (Abbildung 1B). Diese unterschiedlichen Membrankompartimente, einmal zum Gehirn gewandt, einmal zum Blut gerichtet, übernehmen somit den kontrollierten Transport von Molekülen ins Gehirn oder dort heraus. Durch Interaktion und Kommunikation von benachbarten Perizyten und Astrozyten sind Endothelzellen im ZNS, besonders dicht, da Perizyten und Astrozyten viele Barriereigenschaften in Endothelzellen induzieren. Im ZNS sind benachbarte Endothelzellen zudem durch *Tight Junctions* verbunden (Abbildung 1B). Diese mit einander verflochtenen Proteinnetzwerke zweier Endothelzellen verschließen den Raum zwischen den Zellen und begrenzen somit die passive Diffusion durch diesen (Reese und Karnovsky, 1967; Brightman und Reese, 1969; Westergaard und Brightman, 1973). *Tight Junction* Komplexe bestehen aus verschiedenen Claudinen, Occludinen, Zona Occludens Proteinen und Verbindungsadhäsionsmolekülen (Huber, Egleton et al., 2001). Daneben gibt es noch Zellverbindungen, welche *Adherens Junctions* genannt werden und essenziell für die Entstehung neuer und das Überleben bereits gebildeter Blutgefäße sind (Carmeliet und Collen, 1999).

Die physiologische Barriere in ZNS-Endothelzellen wird außerdem von sehr geringen Pinozytoseraten verstärkt (Abbildung 1B). Dadurch wird der Transport von Molekülen durch die Zelle verringert. Diese Eigenschaft wird vor allem von Perizyten bestimmt, welche auf den Endothelzellen sitzen (Daneman und Prat, 2015). Doch auch Astrozyten tragen zu diesem Phänotyp bei (Abbott, 2002). Im Vergleich zu Endothelzellen aus der Peripherie sind ZNS-Endothelzellen sehr dünn (110–300 nm) und ermöglichen den schnellen und effizienten Transport von Molekülen (z. B. Glukose, Aminosäuren, etc.) welche die Schranke passieren müssen (Coomber und Stewart, 1985; Pardridge, 2003; Wilhelm, Nyul-Toth et al., 2016). Um Energie für die ATP-abhängigen Transportprozesse bereitzustellen, sind Hirnendothelzellen mit einer Vielzahl von Mitochondrien ausgestattet. Große Moleküle und Hormone wie Insulin, Leptin oder Transferrin werden über rezeptorvermittelte Transzytose in beide Richtungen über das Endothel transportiert (Pardridge, 2005).

Auf der luminalen Seite der Endothelzellen beschränken die dort lokalisierten Efflux-Transporter den Eintritt von Substanzen aus dem Blut ins Gehirn (Daneman und

Prat, 2015). Diese Transmembranproteine transportieren lipophile Moleküle, welche die Zellmembran passieren können, zurück ins Blut (Abbildung 1B). Der Funktion dieser Efflux-Transporter ist es geschuldet, dass viele potenzielle ZNS aktive Medikamente nicht die BHS passieren können und nicht an ihren Wirkungsort gelangen.

Endothelzellen übernehmen auch die Immunüberwachung, in dem sie im ZNS nur geringe Mengen von Leukozytenadhäsionsmoleküle besitzen (Abbildung 1B), wodurch die Bindung von Leukozyten und deren Eintritt ins Gehirn begrenzt wird (Henninger, Panes et al., 1997). Bei Alterungsprozessen, sowie bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen wie AD, Amyotrophe Lateralsklerose oder der Parkinson-Krankheit kommt es zu Veränderungen an den Gefäßsystemen des Gehirns. Dazu gehören die veränderte Expression von Rezeptoren, Transporter und *Tight Junction* Proteinen oder auch die Zunahme transzellulärer Transportprozesse, welche die BHS permeabel machen und das Eindringen von Molekülen und Immunzellen aus der Peripherie ermöglichen (Silverberg, Messier et al., 2010; Garbuzova-Davis, Hernandez-Ontiveros et al., 2012; Elahy, Jackaman et al., 2015; Montagne, Barnes et al., 2015; Osgood, Miller et al., 2017).

Die Alzheimer-Krankheit als neurovaskuläre Erkrankung

AD ist eine neurodegenerative Erkrankung und die häufigste Form von Demenz (Prince, Bryce et al., 2013). Seit der erstmaligen Beschreibung 1906 wurde ein großer Forschungsaufwand betrieben, um die Entstehung der Krankheit zu verstehen. Trotzdem verstehen wir noch immer sehr wenig von den pathophysiologischen Mechanismen dieser Erkrankung. Bisher gibt es keine Möglichkeit, die Krankheit zu heilen oder deren Verlauf zu beeinflussen (Iadecola, 2016). Bei AD-Patienten kommt es im Gehirn zu Ablagerungen von intrazellulären hyper-phosphoryliertem Tau-Proteinen und extrazellulären Aggregaten von potenziell neurotoxischen Amyloid-beta (A β) Proteinen (Selkoe, 2001; Bloom, 2014). Viele Studien weisen darauf hin, dass beide Proteine eine zentrale Rolle in der Pathogenese von AD einnehmen. Da im Krankheitsverlauf A β oberhalb von Tau zu wirken scheint (Bloom, 2014), wird die Rolle von A β im Krankheitsverlauf bevorzugt untersucht. Verschiedene epidemiologische Studien zeigen zudem, dass kardiovaskuläre Faktoren eng mit AD assoziiert sind (Iadecola, 2004). Vaskuläre Veränderungen scheinen zudem eines der ersten Auffälligkeiten der AD zu sein, viel früher als etwa A β -Ablagerungen (Iturria-Medina,

Sotero et al., 2016). Es gibt keine allgemein anerkannte Hypothese, wie es zur Entwicklung von AD kommt oder wie die Krankheit fortschreitet. Da aber vaskuläre Veränderungen oft mit A β - und Tau-Pathologie einhergehen, wurde eine sogenannte Vaskuläre-Zwei-Hit-Hypothese erstellt, welche besagt, dass es zur zerebrale Ablagerung von A β -Peptiden (Hit 2) nach einer initialen vaskulären Veränderung (Hit 1) kommt (Zlokovic, 2011). Es scheint, als würde diese Hypothese auch die Ergebnisse einer kürzlich erschienenen klinischen Studie widerzuspiegeln (Iturria-Medina, Sotero et al., 2016). Humanstudien belegen, dass es bei den meisten Fällen von AD nicht zu einer Überproduktion von A β kommt, sondern, dass die Anreicherung von A β im Gehirn das Resultat eines verminderten Abbaus oder Abtransports der A β -Peptide ist (Bateman, Munsell et al., 2006; Mawuenyega, Sigurdson et al., 2010). In den letzten Jahren wurde mehrfach gezeigt, dass die BHS eine wichtige Rolle in der AD-Pathologie einnimmt, da sie nicht nur die Beseitigung von A β – Peptiden übernimmt, sondern auch Entzündungsreaktionen vermittelt und das Eindringen von Makrophagen aus dem Blut ins Gehirn ermöglichen kann (Zlokovic, 2005).

Abb. 2: Verschiedene Carrier für Amyloid-beta (A β) wurden bisher in Hirnendothelzellen beschrieben. Sowohl Organo-Anion-Transporter (OATPs), als auch der *Receptor for advanced glycosylation end products* (RAGE) wurden als Carrier beschrieben, die A β vom Blut ins Gehirn transportieren können. Low-Density Lipoprotein Rezeptoren wie LRP1 und ABC Transporter wie P-Glykoprotein (P-gp) oder *Breast cancer-resistant protein* (BCRP) sind am Efflux von A β aus dem Gehirn beteiligt.

Transport von Amyloid-beta Peptiden über die Blut-Hirn-Schranke

Mit einer Fläche von ca. 20 Quadratmeter nimmt die BHS eine große Fläche ein, über die ein schneller Abtransport von neurotoxischen A β geschehen kann. Studien in Mäusen zeigen, dass die BHS bis zu 75 % des gesamten A β im Gehirn beseitigt (Tarasoff-Conway, Carare et al., 2015). Bisher wurden zahlreiche Transporter und Rezeptoren beschrieben, welche die Translokation von A β aus dem Gehirn ins Blut bewerkstelligen (Abbildung 2).

Viele dieser Rezeptoren und Transporter scheinen im Alter oder in AD-Mausmodellen dysreguliert zu sein (Hartz, Miller et al., 2010; Silverberg, Messier et al., 2010; Osgood, Miller et al., 2017). Sobald A β im Blutstrom angekommen ist, kann es von dort über Leber, Nieren und Milz schnell beseitigt werden (Shibata, Yamada et al., 2000). Eine zentrale Rolle im Transport von A β über die BHS scheinen Rezeptoren der Low-Density Lipoprotein-Rezeptor-Familie (LDLR) zu spielen (Shibata, Yamada et al., 2000; Storck, Meister et al., 2016). Low-Density Receptor-Related Protein 1 (LRP1) transportiert etwa rasch lösliches A β vom Gehirn ins Blut (Shibata, Yamada et al., 2000; Storck, Meister et al., 2016). In Mäusen, die eine hir-

nendothelspezifische Inaktivierung von LRP1 aufweisen, ist der Efflux von injiziertem A β aus dem Gehirn deutlich vermindert. Außerdem wurde gezeigt, dass eine hirnendotheliale Inaktivierung von LRP1 in einem AD – Mausmodell zwar keinen Effekt auf die Plaquepathologie hat, wohl aber das lösliche A β in der interstitiellen Flüssigkeit (ISF) anstiegen lies und dadurch die Lern- und Gedächtnisleistung der Mäuse verschlechterte (Storck, Meister et al., 2016). Dies steht im Einklang mit humanen Studien, die wiederum zeigten, dass Plaquepathologie nicht mit AD korrelierte, die Konzentration löslicher A β – Oligomere aber den Verlauf der Krankheit widerspiegelte (McLean, Cherny et al., 1999; Bao, Wicklund et al., 2012; Ferreira, Lourenco et al., 2015). Da die Expression von LRP1 im Alter und bei AD abnimmt (Kang, Pietrzik et al., 2000; Shibata, Yamada et al., 2000; Silverberg, Messier et al., 2010), ist somit LRP1 im Endothel der BHS ein möglicher therapeutischer Parameter, um die Ablagerung von A β in AD zu verhindern (Storck und Pietrzik, 2017). Sobald A β an Apolipoprotein J gebunden ist, wird der Komplex von LRP2 aus dem Gehirn transportiert (Bell, Sagare et al., 2007). Der neonatale Fc-Rezeptor (FcRn) ist ebenfalls am Transport von A β über die BHS beteiligt, indem er an A β gebundene Immunglobuline über die BHS transportiert (Deane, Sagare et al., 2005). Neben rezeptorvermittelter

Abb. 3: Die Blut-Hirn-Schranke bei der Alzheimer-Erkrankung besitzt deutliche Veränderungen. Eine geringere Expression von *Tight Junction* Proteinen und Efflux-Transportern, also auch ein Funktionsverlust dieser Transporter, ermöglicht die passive Diffusion von Substanzen aus dem Blut, welche, zusammen mit einer Anhäufung von Aβ-Peptiden im Gehirn, Neurodegeneration fördern. Der Verlust und die Degeneration von Perizyten fördern – durch eine Zunahme transzellulärer Transportprozesse – zusätzlich die Aufnahme von Bluts-substanzen ins Gehirn.

Transzytose kann Aβ auch über Transmembrankanäle transportiert werden. So wurde zum Beispiel gezeigt, dass viele ABC-Transporter am Efflux von Aβ aus dem Gehirn beteiligt sind (Hartz, Miller et al., 2010; Dodacki, Wortman et al., 2017). Der wohl bekannteste Vertreter dieser Proteinfamilie stellt vermutlich P-Glykoprotein (P-gp) dar. P-gp ist an der luminalen Seite der Endothelzellen lokalisiert und lange wurde spekuliert, wie P-gp Zugang zu Aβ hat, welches vor allem im Gehirn gebildet wird. Eine mögliche Verbindung zu LRP1 wurde diskutiert, aber bisher fehlen eindeutige Studien, die diese Verbindung belegen (Hartz, Miller et al., 2010).

Neben Efflux-Transportern und -Rezeptoren wurden andere Carrier beschrieben, welche am Import von Aβ aus dem Blut beteiligt sind. So wurde zum Beispiel in Mäusen gezeigt, dass der Rezeptor für *Advanced Glycation Endproducts* (RAGE) von Endothelzellen exprimiert und Aβ aus dem Blut ins Gehirn aufnehmen kann. Zudem konnten spezifische RAGE-Inhibitoren in einem AD-Mausmodell die Aβ-Pathologie deutlich reduzieren (Deane, Du Yan et al., 2003). Des Weiteren wurden Organo-Anion-Transporter (OATPs) beschrieben, die Aβ aus der Peripherie ins Gehirn transportieren können (Do, Bedussi et al., 2013). Bei Alterungsprozessen und in Krankheitsmodellen kommt es oft zu einer Dysregulation vieler dieser Transporter, was dafür spricht, dass bei AD der BHS-vermittelter Transport von Aβ betroffen ist. Doch wie beeinflusst die Akkumulation von Aβ das Gefäßsystem des Gehirns? Aβ löst neurovaskulären Stress aus (Deane, Singh et al., 2012), vermindert die Expression von *Tight Junction* Proteinen (Park, Kim et

al., 2014; Keaney, Walsh et al., 2015), welche den parazellulären Raum zwischen den Endothelzellen verschließen. Die Öffnung dieser *Tight Junction* Komplexe wiederum, ermöglicht es, dass Substanzen aus dem Blut ins Gehirn eindringen und dort das kontrollierte Milieu des Gehirns stören können.

In Mausmodellen wurde zudem gezeigt, dass Aβ-Ablagerungen an Hirngefäßen, dazu führen, dass diese absterben, somit der Blutfluss gestört wird und es zu strukturellen Veränderungen des Gefäßsystems im Gehirn kommt (Meyer, Ulmann-Schuler et al., 2008). Dadurch hat also die Ansammlung von Aβ im Gehirn aufgrund eines verminderten Abtransports über die BHS eine enorme Wirkung auf die Funktion und Verteilung der zerebralen Gefäße.

Der Plexus choroideus bei AD

Eine weitere Grenzfläche, zwischen Peripherie und Gehirn, welche Veränderungen während des Alterns und bei Krankheit aufweist, ist der *Plexus choroideus* (englisch: choroid plexus, CP). Der CP, der Hauptproduktionsort von ZSF, ist ein vaskuläres Gewebe, welches in allen Hirnventrikeln vorkommt. Im gesunden menschlichen Gehirn ist der Umsatz von ZSF sehr hoch. 140 ml ZSF füllen alle vier Ventrikel (20 ml), den spinalen Subarachnoidalraum (30 ml) und den kranialen Subarachnoidalraum (90 ml). 20 ml ZSF werden pro Stunde produziert (Oldendorf, 1972; Pardridge, 2011). Im Vergleich zur BHS erscheint der CP relativ klein: Mit einer Fläche von etwa 210 Quadratzenti-

metern nimmt der CP nur etwa 0,1 % der Fläche der Hirnkapillaren ein (Dohrmann und Bucy, 1970; Damkier, Brown et al., 2013). Anders als in der Blut-Hirn-Schranke wird die Blut-Liquor-Schranke am CP durch Epithelzellen und ihre epithelialen Tight Junctions gebildet. Um die Oberfläche der apikalen Membran zu vergrößern, sind Mikrovilli vorhanden, welche die der ZSF zugewandten Oberfläche der CP-Epithelzellen vergrößern. Diese Mikrovilli regulieren nicht nur die Zusammensetzung des ZSF, sondern sind auch an der Flüssigkeitssekretion beteiligt. Die Kapillaren des CP bilden keine Diffusionsbarriere; ihnen fehlen endotheliale Tight Junctions und sie sind stark fenestriert. Das Hirnendothel und das CP-Epithel sind sowohl anatomisch unterschiedlich als auch Membranbarrieren mit unterschiedlicher Permeabilität. Im Vergleich zu Hirngefäßen ist der CP hinsichtlich des elektrischen Widerstands und des Eintritts von Plasmaproteinen in das ZNS mehr durchlässig (Pardridge, 2016). Der CP spielt allerdings auch eine wichtige Rolle bei der Homöostase des Gehirns, z. B. durch Regulierung der Zusammensetzung des ZSF. Zudem ist er an Immunantworten beteiligt, übernimmt Signalfunktionen und die Beseitigung von Abfallprodukten (Oldendorf, 1972; Deane, Zheng et al., 2004; Crossgrove, Li et al., 2005; Fujiyoshi, Tachikawa et al., 2011; Damkier, Brown et al., 2013; Balusu, Van Wonterghem et al., 2016; Gorle, Blaecher et al.; 2018). Es wird vermutet, dass A β , ähnlich wie an der BHS, über Rezeptor- und transportervermittelte Prozesse auch über die Blut-ZSF-Schranke beseitigt werden kann (Fujiyoshi, Tachikawa et al., 2011). Man weiß jedoch nur sehr wenig über exakte Beseitigungsmechanismen oder die Menge an A β , die über die Blut-ZSF-Schranke des CP beseitigt wird. Ein Grund dafür ist, dass genetische Knockout-Studien, die sich mit der Blut-ZSF-Schrankevermittelten A β -Beseitigung befassen, bislang fehlen. Ähnlich wie das Gefäßsystem des Gehirns, weist der CP Veränderungen während des Alterns und bei Krankheiten auf (Pascale, Miller et al., 2011). Diese Veränderungen beeinflussen die korrekte Funktion des CP, beispielsweise den Fluss von Molekülen, dessen metabolische Aktivitäten oder die Produktion von ZSF. Obwohl physiologische und ultrastrukturelle Unterschiede in Blut-Barrieren im ZNS bestehen, sind beide für die Homöostase des Gehirns enorm wichtig und können einen entscheidenden Einfluss auf das Fortschreiten oder den Beginn pathophysiologischer Erkrankungen wie AD haben.

Pathologische Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke in der Alzheimer-Erkrankung

Eine gestörter Abtransport von A β ist nicht die einzige pathologische Veränderung, die man bei AD-Patienten und in Tiermodellen finden kann. Klinische Studien zeigen, dass eine verminderte Funktion von P-gp (Deo, Borson et al., 2014) nicht nur eine Reduktion des A β -Efflux aus dem Gehirn bewirkt, sondern auch die Passage von Xenobiotika aus Plasma ins Gehirn erlaubt. In Humanstudien wurde zudem gezeigt, dass die BHS durchlässig wird, noch bevor eine hippocampale Atrophie, also eine typische Veränderung zu einem frühen Stadium von AD, zu beobachten ist (Montagne, Barnes et al., 2015). Dies spricht dafür, dass bei Neurodegeneration in AD-Patienten eine vaskuläre Veränderung vorausgeht. Oft treten Mikroblutungen an den Gefäßen im Gehirn von AD-Patienten auf. Durch das Eindringen von Substanzen aus dem Blut ins Gehirn werden Entzündungsprozesse und Immunreaktionen ausgelöst, welche das Gehirn schädigen können (Cullen, Kocsi et al., 2005). Zusätzlich konnte bei AD-Patienten eine verminderte Aufnahme von Glukose, dem wichtigsten Energielieferanten des Gehirns, festgestellt werden. Grund dafür scheint ein verminderter Blutfluss und eine geringere Expression von Glukose-Transportern im Endothel zu sein (Kalara und Harik, 1989). Auch eine Degeneration von Perizyten wurden bei AD-Patienten festgestellt (Sengillo, Winkler et al., 2013; Halliday, Rege et al., 2016). Da diese unter anderem wichtig für die Barriereigenschaften der Endothelzellen sind, ist die BHS unter solchen Umständen auch stark beeinträchtigt.

Therapeutische Ansätze bei AD

Trotz umfangreicher Forschung zu den pathologischen Veränderungen bei AD in den letzten Jahrzehnten, wurde bislang bei der Entwicklung von wirksamen Behandlungsstrategien wenig erreicht. Der Hauptgrund dafür ist, dass unsere Forschung auf Hypothesen basiert (Hardy, 2006). Bisher kennen wir die Ursachen von AD nicht. Um effiziente Behandlungsstrategien zu entwickeln, sollte es unser Ziel sein, die pathophysiologischen Wege und Zusammenhänge während des Krankheitsverlaufs besser zu verstehen. AD ist eine vielschichtige Erkrankung und die Komplexität und die verschiedenen zellulären Veränderungen, die während des Fortschreitens der Krankheit auftreten, liegen bisher außerhalb unseres derzeitigen Verständnis-

ses. Da vor einigen Jahrzehnten AD verursachende Mutationen in den Stoffwechselwegen der A β -Produktion gefunden wurden, versuchte die Industrie lange, Strategien zu entwickeln, um die Produktion von A β zu senken – leider mit wenig Erfolg (Abbott und Dolgin, 2016). In den letzten Jahren wurde nicht nur gezeigt, dass in den meisten Fällen von AD-Erkrankungen nicht die Produktion, sondern die Beseitigung von A β vermindert ist, es wurden zudem viele neue AD-Risikofaktoren beschrieben, die Beseitigung von A β , einschließlich des Transports über die BHS, beeinflussen (Jun, Naj et al., 2010; Kamboh, Minster et al., 2012; Apostolova, Risacher et al., 2018).

Es bleibt ungewiss, ob die Regulierung der BHS zur Behandlung, zur Vorbeugung oder zur Verlangsamung der Pathologie bei AD beitragen wird. Die Funktion der Barrieren des ZNS ist jedoch entscheidend für eine korrekte Funktion unseres Gehirns. Daher wäre es vermutlich sowohl für unsere Gesundheit als auch die kognitive Leistung von Vorteil, wenn wir den Veränderungen der Blut-Hirn-Barrieren, die während des Alterns und bei Krankheit auftreten, entgegen wirken.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die BHS als Pförtner der Homöostase des Gehirns fungiert und essenziell für die Informationsverarbeitung, die neuronale Konnektivität und die Funktion der Synapsen unseres Gehirns ist. Auch wenn wir heutzutage noch nicht im Detail verstanden haben, ob der Zusammenbruch der BHS der Grund oder eine Begleiterscheinung von AD ist, so weisen viele Indizien darauf hin, dass bei Neurodegeneration vaskuläre Veränderungen vorausgehen. Deswegen ist es umso wichtiger, Strategien zu entwickeln, die in Kombination mit anderen Therapiemöglichkeiten, auch das Ziel haben, die Veränderungen der BHS zu behandeln, damit zukünftig Ansatzpunkte entwickelt werden können, die Neurodegeneration bei AD vermindern, behandeln und vielleicht sogar umkehren können.

Danksagungen: Wir danken Michael Plenikowski und Dr. Sabrina Meister für ihre Hilfe bei der Erstellung der Abbildungen. Dieser Artikel wurde gefördert von der DFG (PI 379/8-1), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (01ED1605), weiterhin wurden C.U.P., S.E.S. vom inneruniversitären Förderungsprogramm der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gefördert.

Literatur

- Abbott, A. and E. Dolgin (2016). Failed Alzheimer's trial does not kill leading theory of disease. *Nature* 540 7631, 15–16.
- Abbott, N. J. (2002). Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J. Anat.* 200 (6), 629–638.
- Apostolova, L. G., S. L. Risacher, T. Duran, E. C. Stage, N. Goukasian, J. D. West, T. M. Do, J. Grotts, H. Wilhalme, K. Nho, M. Phillips, D. Elashoff, A. J. Saykin and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2018). Associations of the Top 20 Alzheimer Disease Risk Variants With Brain Amyloidosis. *JAMA Neurol.*
- Balusu, S., E. Van Wonterghem, R. De Rycke, K. Raemdonck, S. Stremersch, K. Gevaert, M. Brkic, D. Demeestere, V. Vanhooren, A. Hendrix, C. Libert and R. E. Vandenbroucke (2016). Identification of a novel mechanism of blood-brain communication during peripheral inflammation via choroid plexus-derived extracellular vesicles. *EMBO Mol. Med.* 8 (10), 1162–1183.
- Bao, F., L. Wicklund, P. N. Lacor, W. L. Klein, A. Nordberg and A. Marutle (2012). Different beta-amyloid oligomer assemblies in Alzheimer brains correlate with age of disease onset and impaired cholinergic activity. *Neurobiol. Aging* 33 (4), 825 e821–813.
- Bateman, R. J., L. Y. Munsell, J. C. Morris, R. Swarm, K. E. Yarasheski and D. M. Holtzman (2006). Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat. Med.* 12 (7), 856–861.
- Bell, R. D., A. P. Sagare, A. E. Friedman, G. S. Bedi, D. M. Holtzman, R. Deane and B. V. Zlokovic (2007). Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid beta-peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27 (5), 909–918.
- Bell, R. D. and B. V. Zlokovic (2009). Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 118 (1), 103–113.
- Bloom, G. S. (2014). Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* 71 (4), 505–508.
- Bovetti, S., Y. C. Hsieh, P. Bovolin, I. Perroteau, T. Kazunori and A. C. Puche (2007). Blood vessels form a scaffold for neuroblast migration in the adult olfactory bulb. *J. Neurosci.* 27 (22), 5976–5980.
- Brightman, M. W. and T. S. Reese (1969). Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J. Cell Biol.* 40 (3), 648–677.
- Campos-Bedolla, P., F. R. Walter, S. Veszelka and M. A. Deli (2014). Role of the Blood-Brain Barrier in the Nutrition of the Central Nervous System. *Arch. Med. Res.*
- Carmeliet, P. and D. Collen (1999). Role of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptors in vascular development. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 237, 133–158.
- Coomber, B. L. and P. A. Stewart (1985). Morphometric analysis of CNS microvascular endothelium. *Microvasc. Res.* 30 (1), 99–115.
- Crossgrove, J. S., G. J. Li and W. Zheng (2005). The choroid plexus removes beta-amyloid from brain cerebrospinal fluid. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 230 (10), 771–776.
- Cullen, K. M., Z. Kocsi and J. Stone (2005). Pericapillary haem-rich deposits: evidence for microhaemorrhages in aging human cerebral cortex. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 25 (12), 1656–1667.

- Damkier, H. H., P. D. Brown and J. Praetorius (2013). Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol. Rev.* 93 (4), 1847–1892.
- Daneman, R. and A. Prat (2015). The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7 (1), a020412.
- Deane, R., S. Du Yan, R. K. Subramanyam, B. LaRue, S. Jovanovic, E. Hogg, D. Welch, L. Manness, C. Lin, J. Yu, H. Zhu, J. Ghiso, B. Frangione, A. Stern, A. M. Schmidt, D. L. Armstrong, B. Arnold, B. Liliensiek, P. Nawroth, F. Hofman, M. Kindy, D. Stern and B. Zlokovic (2003). RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat. Med.* 9 (7), 907–913.
- Deane, R., A. Sagare, K. Hamm, M. Parisi, B. LaRue, H. Guo, Z. Wu, D. M. Holtzman and B. V. Zlokovic (2005). IgG-assisted age-dependent clearance of Alzheimer's amyloid beta peptide by the blood-brain barrier neonatal Fc receptor. *J. Neurosci.* 25 (50), 11495–11503.
- Deane, R., I. Singh, A. P. Sagare, R. D. Bell, N. T. Ross, B. LaRue, R. Love, S. Perry, N. Paquette, R. J. Deane, M. Thiyagarajan, T. Zarcone, G. Fritz, A. E. Friedman, B. L. Miller and B. V. Zlokovic (2012). A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid beta-mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.* 122 (4), 1377–1392.
- Deane, R., W. Zheng and B. V. Zlokovic (2004). Brain capillary endothelium and choroid plexus epithelium regulate transport of transferrin-bound and free iron into the rat brain. *J. Neurochem.* 88 (4), 813–820.
- Deo, A. K., S. Borson, J. M. Link, K. Domino, J. F. Eary, B. Ke, T. L. Richards, D. A. Mankoff, S. Minoshima, F. O'Sullivan, S. Eyal, P. Hsiao, K. Maravilla and J. D. Unadkat (2014). Activity of P-Glycoprotein, a beta-Amyloid Transporter at the Blood-Brain Barrier, Is Compromised in Patients with Mild Alzheimer Disease. *J. Nucl. Med.* 55 (7), 1106–1111.
- Do, T. M., B. Bedussi, S. Chasseigneaux, A. Dodacki, C. Yap, H. Chacun, J. M. Scherrmann, R. Farinotti and F. Bourasset (2013). Oatp1a4 and an L-thyroxine-sensitive transporter mediate the mouse blood-brain barrier transport of amyloid-beta peptide. *J. Alzheimers Dis.* 36 (3), 555–561.
- Dodacki, A., M. Wortman, B. Saubamea, S. Chasseigneaux, S. Nolic, N. Prince, M. Lochus, A. L. Raveu, X. Declèves, J. M. Scherrmann, S. B. Patel and F. Bourasset (2017). Expression and function of Abcg4 in the mouse blood-brain barrier: role in restricting the brain entry of amyloid-beta peptide. *Sci. Rep.* 7 (1), 13393.
- Dohrmann, G. J. and P. C. Bucy (1970). Human choroid plexus: a light and electron microscopic study. *J. Neurosurg.* 33 (5), 506–516.
- Elahy, M., C. Jackaman, J. C. Mamo, V. Lam, S. S. Dhaliwal, C. Giles, D. Nelson and R. Takechi (2015). Blood-brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment. *Immun. Ageing* 12, 2.
- Ferreira, S. T., M. V. Lourenco, M. M. Oliveira and F. G. De Felice (2015). Soluble amyloid-beta oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Front. Cell. Neurosci.* 9, 191.
- Fujiyoshi, M., M. Tachikawa, S. Ohtsuki, S. Ito, Y. Uchida, S. Akanuma, J. Kamiie, T. Hashimoto, K. Hosoya, T. Iwatsubo and T. Terasaki (2011). Amyloid-beta peptide(1–40) elimination from cerebrospinal fluid involves low-density lipoprotein receptor-related protein 1 at the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J. Neurochem.* 118 (3), 407–415.
- Garbuzova-Davis, S., D. G. Hernandez-Ontiveros, M. C. Rodrigues, E. Haller, A. Frisina-Deyo, S. Mirtyl, S. Sallot, S. Saporta, C. V. Borlongan and P. R. Sanberg (2012). Impaired blood-brain/spinal cord barrier in ALS patients. *Brain Res.* 1469, 114–128.
- Gorle, N., C. Blaecher, E. Bauwens, C. Vandendriessche, S. Balusu, J. Vandewalle, C. Van Cauwenberghe, E. Van Wonterghem, G. Van Imschoot, C. Liu, R. Ducatelle, C. Libert, F. Haesebrouck, A. Smet and R. E. Vandenbroucke (2018). The choroid plexus epithelium as a novel player in the stomach-brain axis during *Helicobacter* infection. *Brain Behav. Immun.* 69, 35–47.
- Halliday, M. R., S. V. Rege, Q. Ma, Z. Zhao, C. A. Miller, E. A. Winkler and B. V. Zlokovic (2016). Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 36 (1), 216–227.
- Hardy, J. (2006). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *J. Alzheimers Dis.* 9 (3 Suppl), 151–153.
- Hartz, A. M., D. S. Miller and B. Bauer (2010). Restoring blood-brain barrier P-glycoprotein reduces brain amyloid-beta in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Pharmacol.* 77 (5), 715–723.
- Henninger, D. D., J. Panes, M. Eppihimer, J. Russell, M. Gerritsen, D. C. Anderson and D. N. Granger (1997). Cytokine-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in different organs of the mouse. *J. Immunol.* 158 (4), 1825–1832.
- Huber, J. D., R. D. Egleton and T. P. Davis (2001). Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier. *Trends Neurosci.* 24 (12), 719–725.
- Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 5 (5), 347–360.
- Iadecola, C. (2016). Vascular and Metabolic Factors in Alzheimer's Disease and Related Dementias: Introduction. *Cell Mol. Neurobiol.*
- Iturria-Medina, Y., R. C. Sotero, P. J. Toussaint, J. M. Mateos-Perez, A. C. Evans and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat. Commun.* 7, 11934.
- Jun, G., A. C. Naj, G. W. Beecham, L. S. Wang, J. Buross, P. J. Gallins, J. D. Buxbaum, N. Ertekin-Taner, M. D. Fallin, R. Friedland, R. Inzelberg, P. Kramer, E. Rogaeva, P. St George-Hyslop, C. Alzheimer's Disease Genetics, L. B. Cantwell, B. A. Dombroski, A. J. Saykin, E. M. Reiman, D. A. Bennett, J. C. Morris, K. L. Lunetta, E. R. Martin, T. J. Montine, A. M. Goate, D. Blacker, D. W. Tsuang, D. Beekly, L. A. Cupples, H. Hakonarson, W. Kukull, T. M. Foroud, J. Haines, R. Mayeux, L. A. Farrer, M. A. Pericak-Vance and G. D. Schellenberg (2010). Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as Alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes. *Arch. Neurol.* 67 (12), 1473–1484.
- Kalaria, R. N. and S. I. Harik (1989). Reduced glucose transporter at the blood-brain barrier and in cerebral cortex in Alzheimer disease. *J. Neurochem.* 53 (4), 1083–1088.
- Kamboh, M. I., R. L. Minster, F. Y. Demirci, M. Ganguli, S. T. Dekosky, O. L. Lopez and M. M. Barmada (2012). Association of CLU and PICALM variants with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 33 (3), 518–521.

- Kang, D. E., C. U. Pietrzik, L. Baum, N. Chevallier, D. E. Merriam, M. Z. Kounnas, S. L. Wagner, J. C. Troncoso, C. H. Kawas, R. Katzman and E. H. Koo (2000). Modulation of amyloid beta-protein clearance and Alzheimer's disease susceptibility by the LDL receptor-related protein pathway. *J. Clin. Invest.* 106 (9), 1159–1166.
- Keaney, J., D. M. Walsh, T. O'Malley, N. Hudson, D. E. Crossbie, T. Loftus, F. Sheehan, J. McDaid, M. M. Humphries, J. J. Callanan, F. M. Brett, M. A. Farrell, P. Humphries and M. Campbell (2015). Autoregulated paracellular clearance of amyloid-beta across the blood-brain barrier. *Sci. Adv.* 1 (8), e1500472.
- Mawuenyega, K. G., W. Sigurdson, V. Ovod, L. Munsell, T. Kasten, J. C. Morris, K. E. Yarasheski and R. J. Bateman (2010). Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science* 330 (6012), 1774.
- McLean, C. A., R. A. Cherny, F. W. Fraser, S. J. Fuller, M. J. Smith, K. Beyreuther, A. I. Bush and C. L. Masters (1999). Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 46 (6), 860–866.
- Mergenthaler, P., U. Lindauer, G. A. Dienel and A. Meisel (2013). Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci.* 36 (10), 587–597.
- Meyer, E. P., A. Ulmann-Schuler, M. Staufenbiel and T. Krucker (2008). Altered morphology and 3D architecture of brain vasculature in a mouse model for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105 (9), 3587–3592.
- Montagne, A., S. R. Barnes, M. D. Sweeney, M. R. Halliday, A. P. Sagare, Z. Zhao, A. W. Toga, R. E. Jacobs, C. Y. Liu, L. Amezcua, M. G. Harrington, H. C. Chui, M. Law and B. V. Zlokovic (2015). Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron* 85 (2) 296–302.
- Noombissi, M. E., B. Galasso and M. F. Stins (2018). Brain vascular heterogeneity: implications for disease pathogenesis and design of in vitro blood-brain barrier models. *Fluids Barriers CNS* 15 (1), 12.
- Oldendorf, W. H. (1972). Cerebrospinal fluid formation and circulation. *Prog. Nucl. Med.* 1, 336–358.
- Osgood, D., M. C. Miller, A. A. Messier, L. Gonzalez and G. D. Silverberg (2017). Aging alters mRNA expression of amyloid transporter genes at the blood-brain barrier. *Neurobiol. Aging* 57: 178–185.
- Pardridge, W. M. (2002). Drug and gene delivery to the brain: the vascular route. *Neuron* 36 (4), 555–558.
- Pardridge, W. M. (2003). Molecular biology of the blood-brain barrier. *Methods Mol. Med.* 89, 385–399.
- Pardridge, W. M. (2005). The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx*. 2 (1), 3–14.
- Pardridge, W. M. (2011). Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid. *Fluids Barriers CNS* 8 (1), 7.
- Pardridge, W. M. (2016). CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. *Expert. Opin. Drug. Deliv.*
- Park, S. W., J. H. Kim, I. Mook-Jung, K. W. Kim, W. J. Park, K. H. Park and J. H. Kim (2014). Intracellular amyloid beta alters the tight junction of retinal pigment epithelium in 5XFAD mice. *Neurobiol. Aging* 35 (9), 2013–2020.
- Pascale, C. L., M. C. Miller, C. Chiu, M. Boylan, I. N. Caralopoulos, L. Gonzalez, C. E. Johanson and G. D. Silverberg (2011). Amyloid-beta transporter expression at the blood-CSF barrier is age-dependent. *Fluids Barriers CNS* 8, 21.
- Prince, M., R. Bryce, E. Albanese, A. Wimo, W. Ribeiro and C. P. Ferri (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dementia* 9 (1), 63–75 e62.
- Reese, T. S. and M. J. Karnovsky (1967). Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J. Cell Biol.* 34 (1), 207–217.
- Selkoe, D. J. (2001). Clearing the brain's amyloid cobwebs. *Neuron* 32 (2), 177–180.
- Sengillo, J. D., E. A. Winkler, C. T. Walker, J. S. Sullivan, M. Johnson and B. V. Zlokovic (2013). Deficiency in mural vascular cells coincides with blood-brain barrier disruption in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 23 (3), 303–310.
- Shibata, M., S. Yamada, S. R. Kumar, M. Calero, J. Bading, B. Frangione, D. M. Holtzman, C. A. Miller, D. K. Strickland, J. Ghiso and B. V. Zlokovic (2000). Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1–40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J. Clin. Invest.* 106 (12), 1489–1499.
- Silverberg, G. D., A. A. Messier, M. C. Miller, J. T. Machan, S. S. Majmudar, E. G. Stopa, J. E. Donahue and C. E. Johanson (2010). Amyloid efflux transporter expression at the blood-brain barrier declines in normal aging. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 69 (10), 1034–1043.
- Storck, S. E., S. Meister, J. Nahrath, J. N. Meissner, N. Schubert, A. Di Spiezio, S. Baches, R. E. Vandenbroucke, Y. Bouter, I. Prikulis, C. Korth, S. Weggen, A. Heilmann, M. Schwaninger, T. A. Bayer and C. U. Pietrzik (2016). Endothelial LRP1 transports amyloid-beta1–42 across the blood-brain barrier. *J. Clin. Invest.* 126 (1), 123–136.
- Storck, S. E. and C. U. Pietrzik (2017). Endothelial LRP1 – A Potential Target for the Treatment of Alzheimer's Disease: Theme: Drug Discovery, Development and Delivery in Alzheimer's Disease Guest Editor: Davide Brambilla. *Pharm. Res.* 34 (12), 2637–2651.
- Tarasoff-Conway, J. M., R. O. Carare, R. S. Osorio, L. Glodzik, T. Butler, E. Fieremans, L. Axel, H. Rusinek, C. Nicholson, B. V. Zlokovic, B. Frangione, K. Blennow, J. Menard, H. Zetterberg, T. Wisniewski and M. J. de Leon (2015). Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 11 (8), 457–470.
- Westergaard, E. and M. W. Brightman (1973). Transport of proteins across normal cerebral arterioles. *J. Comp. Neurol.* 152 (1), 17–44.
- Wilhelm, I., A. Nyul-Toth, M. Suci, A. Hermenean and I. A. Krizbai (2016). Heterogeneity of the blood-brain barrier. *Tissue Barriers* 4 (1), e1143544.
- Zlokovic, B. V. (2005). Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci.* 28 (4), 202–208.
- Zlokovic, B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 12 (12), 723–738.

Anmerkung: Die englische Version des Artikels ist online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2018-A014>

Autoreninformationen

Claus. U. Pietrzik

Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz, Institut für
Pathobiochemie, Molekulare Neurodege-
neration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz
Tel.: +49 6131 3925390
Fax: +49 6131 3926488
E-Mail: pietrzik@uni-mainz.de

Prof. Dr. Claus Pietrzik erhielt seinen Doktorgrad an der Universität Bonn 1998 und ging dann als Post-Doc an die School of Medicine der University of California in San Diego. 2003 kam er zurück nach Deutschland und ist seit dem Professor für Pathobiochemie, an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Steffen E. Storck

Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz, Institut für
Pathobiochemie, Molekulare Neurodege-
neration, Duesbergweg 6, 55099 Mainz
Tel.: +49 6131 3926692
Fax: +49 6131 3926488
E-Mail: storck@uni-mainz.de

Steffen Storck studierte Englisch und Biologie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und untersuchte in seiner Abschlussarbeit die Funktion des Pigments Loroxanthin im Lichtsammelkomplex von Grünalgen bei Prof. Harald Paulsen und Dr. Martin Lohr. 2016 promovierte er in Mainz in der Arbeitsgruppe von Prof. Claus Pietrzik. Zurzeit setzt er seine Studien über die Funktion von Barrieren im Gehirn bei neurodegenerativen Erkrankungen als Post-Doc im Labor von Prof. Pietrzik fort.