



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Charakterisierung einer neuen transgenen Rattenlinie mit retinaler Vasoregression und neuronaler Degeneration**

Autor: Oliver Stock  
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mannheim  
Doktorvater: Prof. Dr. med. H.-P. Hammes

Gegenstand dieser Dissertation ist die Charakterisierung einer neuen transgenen Rattenlinie als Modell für die diabetische Retinopathie. Die PKD-2-mut Ratte.

Hierbei handelt es sich um ein Tiermodell, bei der ein c-terminales trunkiertes humanes PKD-2-Gen auf Grund eines CMV Promoters überexprimiert wird. Die Ratte entwickelt typische Zeichen einer Zystenerkrankung mit Epithelzellproliferation, Zystenbildung, interstitielle Fibrose, terminaler Niereninsuffizienz und einer Retinaatrophie.

Bereits etablierte Tiermodelle, wie z.B. das Streptozotocin Modell (STZ-Modell), das Galaktosämie-Modell oder das Modell der „retinopathy of prematurity“ (ROP-Modell) weisen jedoch individuelle Vor- und Nachteile bezüglich der Reproduzierbarkeit der Merkmale auf.

Zur Charakterisierung der PKD-2-mut Ratte wurden folgende Merkmale untersucht:

- Neurodegeneration mit Verlauf der Schichtdicke und der Zellzahl
- Vasoregression mit Auszählung der azellulären Kapillaren, Endothelzellverlauf und Verlauf der Perizyten
- Apoptotische Zellen in der Retina
- Retinafunktion im Alterungsprozess

Unser Tierversuchsmodell zeigte hinsichtlich der Neurodegeneration, dass sich sowohl die Zellzahl als auch die Dicke der Netzhaut während des Alterungsprozesses vom 1. bis zum 7. Monat signifikant reduzierte. Im Vergleich zu den SD-Ratten, wurde bei den TGR-Ratten bereits im 1. Lebensmonat eine verminderte Zellzahl (-31%) und eine verminderte Dicke (-24%) der ONL in der Peripherie festgestellt. Die Degeneration verstärkte sich im Laufe der Zeit.

Hinsichtlich der Vasoregression zeigte die quantitative Analyse der azellulären Kapillaren der SD- und TGR-Ratten im 1. Lebensmonat keinen Unterschied. Im 2. Lebensmonat stieg die Anzahl der azellulären Kapillaren in den TGR-Ratten signifikant an (100%). Ähnlich wie bei der Zellzahl und Dicke der ONL veränderte sich die Anzahl der azellulären Kapillaren signifikant bis hin zum 7. Lebensmonat. Bei der Untersuchung der Retinafunktion zeigte sich beim skotopischen Blitz-ERG der SD- und TGR-Ratten im 1. Lebensmonat die gleichen Antworten. Im 3. Lebensmonat war jedoch keine Antwort im ERG bei den TGR-Ratten festzustellen.

Wie aus unseren Daten zu erkennen ist, findet die Neurodegeneration bereits im ersten Lebensmonat statt. In den darauf folgenden Monaten kommt es sekundär zur Vasoregression und zur retinalen Funktionsstörung. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass sich dieses Modell für Untersuchungen, die zur Charakterisierung der neurovaskulären Interaktion dienen, eignet.

Damit hat das Modell Vorbildfunktion für die diabetische Retinopathie.