



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

**Untersuchung zu Mechanismen der Gefäßdegeneration im Modell
der retinalen Neurodegeneration**

Autor: Stephanie Busch
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. H.-P. Hammes

Die euglykämische transgene PKD Ratte (polycystic kidney disease) entwickelt eine Photorezeptor-degeneration nach einem Monat, gefolgt von einer Aktivierung der Makro- und Mikroglia und einer im dritten Monat beginnenden Vasoregression. Zu den im PKD-Modell stark hochregulierten Genen gehören u.a. das von Mikroglia exprimierte CD74 und unterschiedliche Bestandteile des Komplementsystems.

In der vorliegenden Arbeit wurden potentielle Aktivatoren der CD74-positiven Mikroglia im PKD-Modell identifiziert und lokalisiert. MIF (migration inhibitory factor), Tubulin-alpha, Tubulin-beta, Glutathion S-Transferase und GP96 konnten als Aktivatoren der Mikroglia ausgeschlossen werden. Der massive Zelluntergang im PKD-Modell und die dadurch große freiwerdende Proteinmenge macht eine unspezifische Aktivierung der Mikroglia wahrscheinlich.

Untersuchungen zum Komplementsystem zeigten eine Aktivierung des alternativen Weges, welcher im späteren Verlauf jedoch inhibiert wird. Durch die Inhibition der Kaskade schädigt das Komplementsystem die Kapillare nicht direkt, sondern fungiert als Signalweg und wirkt über die Aktivierung des Immunsystems indirekt schädigend.

Aufgrund der großen Übereinstimmung der Pathogenese des PKD-Modells mit dem Morbus Alzheimer wurden typische Proteine dieser Erkrankung lokalisiert. HMGB1 und β -Amyloid wurden in PKD-Retinae deutlich verstärkt im Bereich oberflächlicher Gliazellen exprimiert. Die hohe Konkordanz im Pathomechanismus zeigt die stereotype Reaktion der neurogliavaskulären Einheit auf einen schädigenden Stimulus.

EPO wurde als therapeutische Substanz gewählt, da es neuroprotektiv, proangiogenetisch und anti-inflammatorisch wirkt und somit die gesamte neurogliavaskuläre Einheit positiv beeinflussen kann. Die intraperitoneale Gabe von EPO oder EPO-Peptid führte zu einer signifikanten Reduktion der azellulären Kapillare, einer signifikanten Neuroprotektion im Bereich der zentralen Retina und einer Reduktion der Expression von CD74.

Ein zentraler Versuch war die intravitreale Gabe von Clodronat-beschichteten Liposomen. Durch die Behandlung mit den Liposomen konnte die Entstehung azellulärer Kapillare im Alter von vier und acht Wochen signifikant um 31% bzw. 28% gesenkt werden. Dies beweist, dass aktivierte, CD74-positive Mikroglia an der Entstehung azellulärer Kapillare beteiligt sind.