

Christina Sabina Valeska Mayer
Dr. med.

Neurodegeneration and subtype-specific susceptibility of alpha retinal ganglion cells in autoimmune optic neuritis

Fach: Neurologie
Doktormutter: Prof. Dr. med. Ricarda Diem

Multiple Sklerose ist eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems mit einer starken neurodegenerativen Komponente. Diese zeigt sich auch im Rahmen der Optikusneuritis, welche die häufigste initiale Manifestation der Erkrankung darstellt. Um das Fortschreiten von Neurodegeneration in der Retina mit Einzelzellauflösung zu untersuchen, wurden Ratten des Typs *Rattus norvegicus* mit Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein immunisiert, was zur Entwicklung einer experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis, begleitet von einer Entzündung der Sehnerven und retinaler Degeneration, führt. Dieses Modell wurde aufgrund seiner starken neurodegenerativen Komponente gewählt, die der menschlichen Pathologie ähnelt. Neurodegeneration in der Retina betrifft primär die retinalen Ganglienzellen, die Output generierenden Neurone der Retina, deren Axone den Nervus opticus konstituieren. Der Fokus lag auf alpha retinalen Ganglienzellen, die am intensivsten untersucht und am leichtesten identifizierbaren Subtyps retinaler Ganglienzellen, die über viele Spezies hinweg gut konserviert ist.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung neurodegenerativer Veränderungen im dendritischen Kompartiment von alpha retinalen Ganglienzellen im Verlauf der Erkrankung anhand von funktionellen und morphologischen Parametern und das Herstellen eines zeitlichen Bezugs dieser Veränderungen zum Beginn inflammatorischer Demyelinisierung des Nervus opticus. Weiterhin waren mögliche Zelltyp spezifische Unterschiede in der Suszeptibilität für Degeneration von Interesse.

Voraussetzung war, die Patch Clamp Methode für die Nutzung in der Retina zu adaptieren, eine geeignete Stimulationseinheit zur Messung durch Licht evozierter postsynaptischer Ströme zu errichten sowie Parameter zur Beschreibung morphologischer Veränderungen auf Einzelzellebene zu definieren. Nach erfolgreicher Etablierung der Methode wurden elektrophysiologische Eigenschaften gesunder retinaler Ganglienzellen charakterisiert, die jenen glichen, die für andere Spezies wie Mäuse beschrieben sind. Es konnte ebenso eine Unterteilung in alpha retinale Ganglienzellen mit anhaltender und solche mit transients OFF Antwort sowie Ganglienzellen mit anhaltender ON Antwort vorgenommen werden. In einem zweiten Schritt wurden funktionelle und morphologische Parameter von alpha Ganglienzellen in drei Gruppen verglichen: gesunde Ratten, die als Kontrollen dienten; Ratten 10 Tage nach Immunisierung, ein präklinischer Zeitpunkt, der erlaubte, Neurodegeneration in Abwesenheit von Demyelinisierung zu untersuchen; sowie Ratten mit Erstsymptomen einer experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis, wo die Demyelinisierung des Nervus opticus bereits ausgeprägt ist.

Zwei Hauptergebnisse sind zu berichten. Erstens wurden präklinische Veränderungen der Eingangssignale für alpha Ganglienzellen sowohl im Hinblick auf funktionelle Alterationen der Antwort auf Lichtstimulation als auch in Form einer Abnahme der Länge der Dendriten auf Einzelzellebene beobachtet. Da sich die Sehnerven in dieser Studie präklinisch vollständig myelinisiert zeigten, waren diese Veränderungen zumindest teilweise unabhängig von Demyelinisierung. Zweitens wurden ausgeprägte Unterschiede dieser Veränderungen zwischen den drei untersuchten Typen retinaler Ganglienzellen beobachtet, was auf eine Subtyp spezifische Suszeptibilität des ON und OFF Signalwegs für durch Entzündung induzierte Neurodegeneration hinweist.

Zusammenfassend deckt diese Studie präklinische Veränderungen im dendritischen Kompartiment von alpha retinalen Ganglienzellen in einem Tiermodell der Multiplen Sklerose auf, welche bereits vor Beginn der Demyelinisierung auftreten. Die Ähnlichkeit mit Beobachtungen in der Retina und der normal erscheinenden grauen Substanz von Patienten mit Multipler Sklerose unterstreicht die Bedeutung der Retina als Modellsystem, insbesondere aufgrund der hervorragenden Zugänglichkeit *in vivo*. Weiterhin untersuchte diese Arbeit erstmalig Zelltyp spezifische Vulnerabilität im Kontext der Optikusneuritis. Ein Verständnis für Faktoren, die für eine erhöhte Suszeptibilität für durch Entzündung induzierte Neurodegeneration verantwortlich sind, wird in Zukunft helfen, Ziele für neuroprotektive Therapien zu identifizieren.