

## **Zusammenfassung**

Birgit Wojak, M.A.

Dr. med.

### **Autismus aus neurobiologischer Perspektive mit besonderem Fokus auf GABAerge Projektionsneurone**

Fach: Neurologie

Doktormutter: Prof. Dr. Hannah Monyer

Die therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung von Autismus sind begrenzt. Kausale Ansätze fehlen, denn nach wie vor ist seine Pathogenese wenig verstanden. Erst in den letzten Jahrzehnten hat man die Rolle der Genetik zunehmend betont; immer mehr deutet auf der Krankheit zugrundeliegende neurobiologische Ursachen hin. Häufig wird an dieser Stelle eine globale Unausgewogenheit zwischen Exzitation und Inhibition genannt.

Maßgeblich für das Austarieren von Erregung und Hemmung sind GABAerge Neurone, die eine heterogene Gruppe darstellen. Dies und die ausgeklügelten Mechanismen ihres Konnektoms prädestinieren sie zur Feinjustierung exzitatorischer Vorgänge, welche vornehmlich auf den Einfluss von Prinzipalzellen zurückgehen. Verschiedene Indizien lassen die Verwicklung GABAerger Neurone in die Pathogenese von Autismus vermuten. GABAerge Neurone jedoch wurden bislang – unabhängig von autistischem oder sonstigem Krankheitsgeschehen – längst nicht vollumfänglich durchdrungen. Insbesondere GABAergen Projektionsneuronen hat man sich nur stiefmütterlich zugewandt.

Auf Netzwerkebene beruht die Leistung des Gehirns auf einem dynamischen und transienten Gruppieren von Neuronen zu funktionell kohärenten Ensembles, deren Ausdruck konzertierte Oszillationsmuster sind. GABAergen Projektionsneuronen kommt mutmaßlich die Aufgabe einer temporalen Koordinierung innerhalb eines solchen funktionellen Netzwerks zu. Ihre Fehlfunktion mündet in einer unzureichenden Synchronisierung von Hirnarealen, was nicht nur die Informationstransmission als solche behindern, sondern sich in vielgestaltiger klinischer Symptomatik niederschlagen könnte.

Um GABAerge Projektionsneurone näher zu beleuchten, widmete ich mich im Rahmen der vorliegenden Arbeit vier Arealen, die für Autismus von Bedeutung sind. Als neokortikale

Gebiete schienen die anteriore Insula vor dem Hintergrund ihres Mitwirkens an Interozeption und Perzeption subjektiver Gefühlszustände und ihre Verknüpfung über GABAerge Projektionsneurone mit dem medialen Präfrontalkortex, der über *top-down* Kontrolle Modulator jeglicher Netzwerkaktivität ist, interessant. Außerdem wandte ich mich zwei für das limbische System wichtigen Arealen zu, nämlich dem ventralen Hippocampus und der basolateralen Amygdala. Zunächst erfolgte über immunhistochemische Aufbereitung nach Injektion verschiedener Virustracer eine anatomische Charakterisierung der GABAergen Projektionen zwischen ventralem Hippocampus und basolateraler Amygdala sowie zwischen medialem Präfrontalkortex und anteriorer Insula. Daran schlossen sich *in vitro* elektrophysiologische Untersuchungen mittels Ganzzell-Patch-Clamp-Ableitungen an. Über Kombination mit optogenetischer Stimulation sollten die Targets der immunhistochemisch dargestellten GABAergen Verbindungen ermittelt werden.

Immunhistochemisch konnten GABAerge Projektionen zwischen den Arealen gezeigt werden. Die geplanten *in vitro* elektrophysiologischen Recordings in der basolateralen Amygdala nach Injektion des AAV-DIO-ChR2-mCherry-Virus in den ventralen Hippocampus scheiterten jedoch daran, dass sich die Projektionen ohne vorangehendes Enhancement nicht in den akuten Hirnschnitten auffinden ließen. Eine mögliche Erklärung könnte in den unterschiedlichen Promotoren der verwendeten Virustracer liegen. Hingegen ließen sich Zellen in der anterioren Insula nach Injektion in den medialen Präfrontalkortex ableiten, von denen zwei auf optogenetische Stimulation antworteten. Bei beiden handelte es sich um Single-Bouquet Zellen aus Layer I, was im Einklang mit bisher bekanntem Wissen steht. Die niedrige *response rate* bleibt letztlich unklar. Sie könnte die Realität abbilden, aber auch Folge eines stochastischen Phänomens sein. Ebenso könnte ein technischer Fehler zugrunde gelegen sein. Synaptisches Staining mit Markern wie Synapsin könnte beweisen, dass die gesehenen Projektionen tatsächlich in der Insula endeten und nicht *en passant* vorbeizogen.

Die vorliegende Arbeit macht klar, dass eine Störung GABAerger Neurone eine das Krankheitsgeschehen von Autismus treibende Kraft sein könnte. Mit Blick auf ihre vermutete funktionelle Relevanz für das gesamte neuronale Netzwerk sind GABAerge Projektionsneurone von drängendem Interesse in der weiteren Erforschung von Autismus und seiner Pathogenese, die gegenwärtig noch nicht bis ins Detail aufgeklärt ist.