

Translationale Bildgebung des Plexus choroideus als Biomarker für Neuroinflammation im Humanen und im Mausmodell

Wissenschaftspreis Neurowiss 2021

PD Dr. med. Vinzenz Fleischer

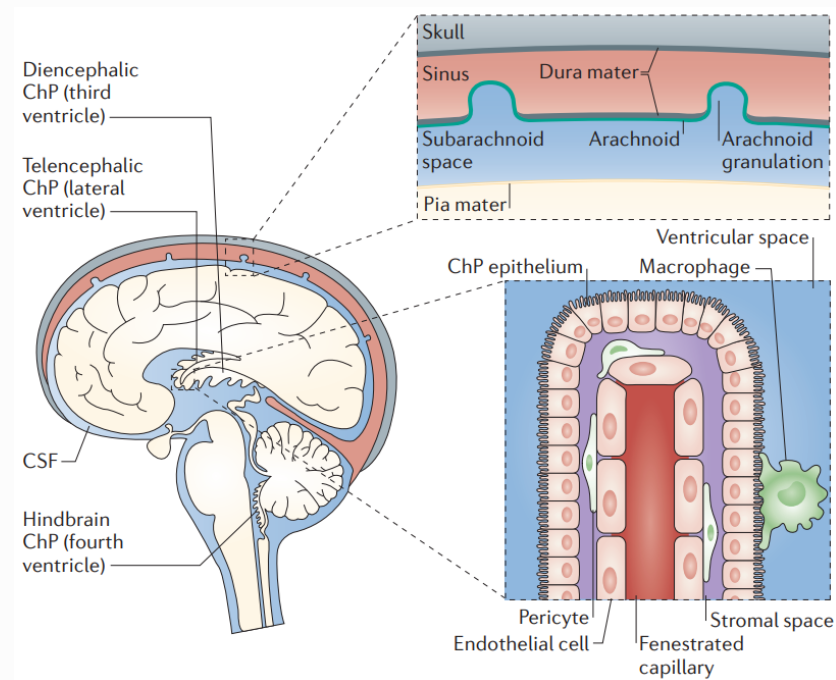
17. November 2021

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsmedizin der Johannes-
Gutenberg Universität Mainz

Hintergrund

Plexus choroideus

- arteriovenöse Gefäßkonvolute in den Hirnventrikeln, die aus spezialisierten Gliazellen bestehen
- Funktion: Produktion von Liquor, die Bildung der Blut-Liquor-Schranke, sowie die Resorption und Entgiftung des Liquors
- Bei Schädigung der Blut-Liquor-Schranke: Einwanderung von peripheren Immunzellen ins ZNS → Inflammation, Demyelinisierung und axonaler Degeneration



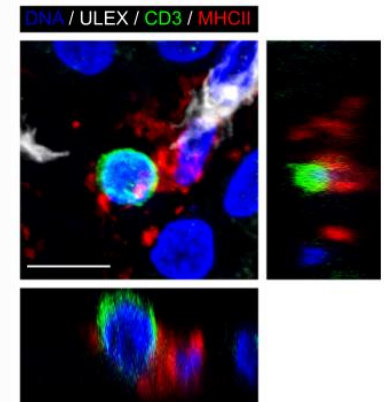
Hintergrund und Fragestellung

Multiple Sklerose und Plexus choroideus

- Post-mortem Studien: Verlust von tight junctions im Plexusepithel
- Hohe Anzahl von Antigen-präsentierenden Zellen im Plexusstroma
- Überexpression von Adhäsionsmolekülen auf dem Plexusepithel für Lymphozytenmigration
- **Beobachtungen auf mikroskopisch-zellulärer Ebene haben möglicherweise Einfluss auch auf die Morphologie auf makroskopischer Ebene**



Engelhardt et al. *Microsc. Res. Tech.* (2001)



Vercellino et al. *J Neuroimmunol.* (2008)

Hypothese und Ziel der Arbeit

Wissensstand

- Keine in-vivo Evidenz, dass der Plexus choroideus bei Neuroinflammation beteiligt ist trotz der Schlüsselposition zwischen Peripherie und ZNS

Hypothese

- Entzündung durch Immunzellinfiltration führt zu einer veränderten Morphologie des Plexus choroideus

Ziel der Studie

- Untersuchungen, ob das Volumen des Plexus choroideus mit der Krankheitsaktivität in Patienten mit MS und in zwei experimentellen Mausmodellen der MS in Zusammenhang steht

Studiendesign

Humaner Teil



Multiple sclerosis

Study cohort

330 MS patients

Human MRI and clinical disability measures

Control cohort

57 Healthy subjects

Human MRI

Replication cohort

235 MS patients

Human MRI and clinical disability measures

Muriner Teil



Cuprizone mouse model

Baseline condition

Untreated mice

Murine MRI and behavioural measures

Intoxication through cuprizone diet

Induced demyelination

Murine MRI and behavioural measures

Recovery after cuprizone withdrawal

Spontaneous remyelination

Murine MRI and behavioural measures



EAE mouse model

Immunization

Unaffected mice

Murine MRI and behavioural measures

Peak of illness

Acute Inflammation

Murine MRI and behavioural measures

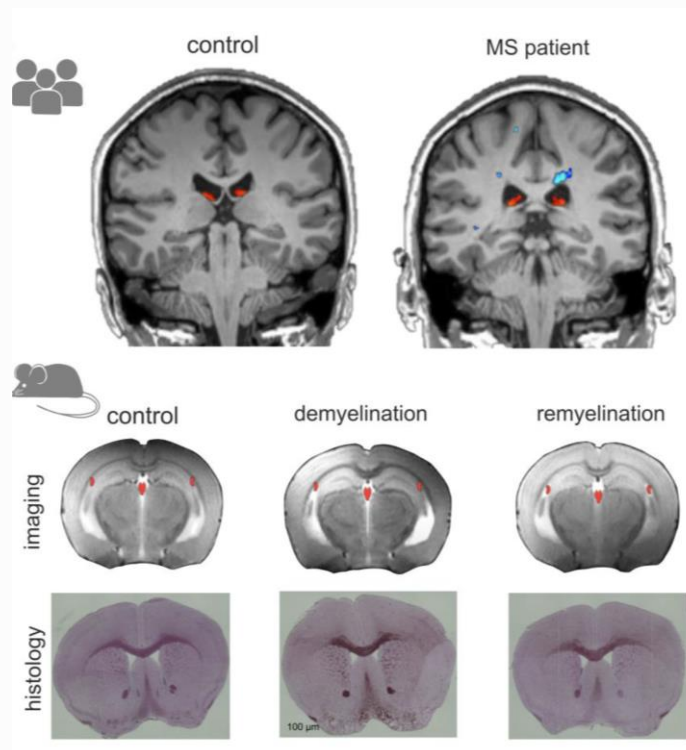
Partial recovery

Chronic inflammation

Murine MRI and behavioural measures

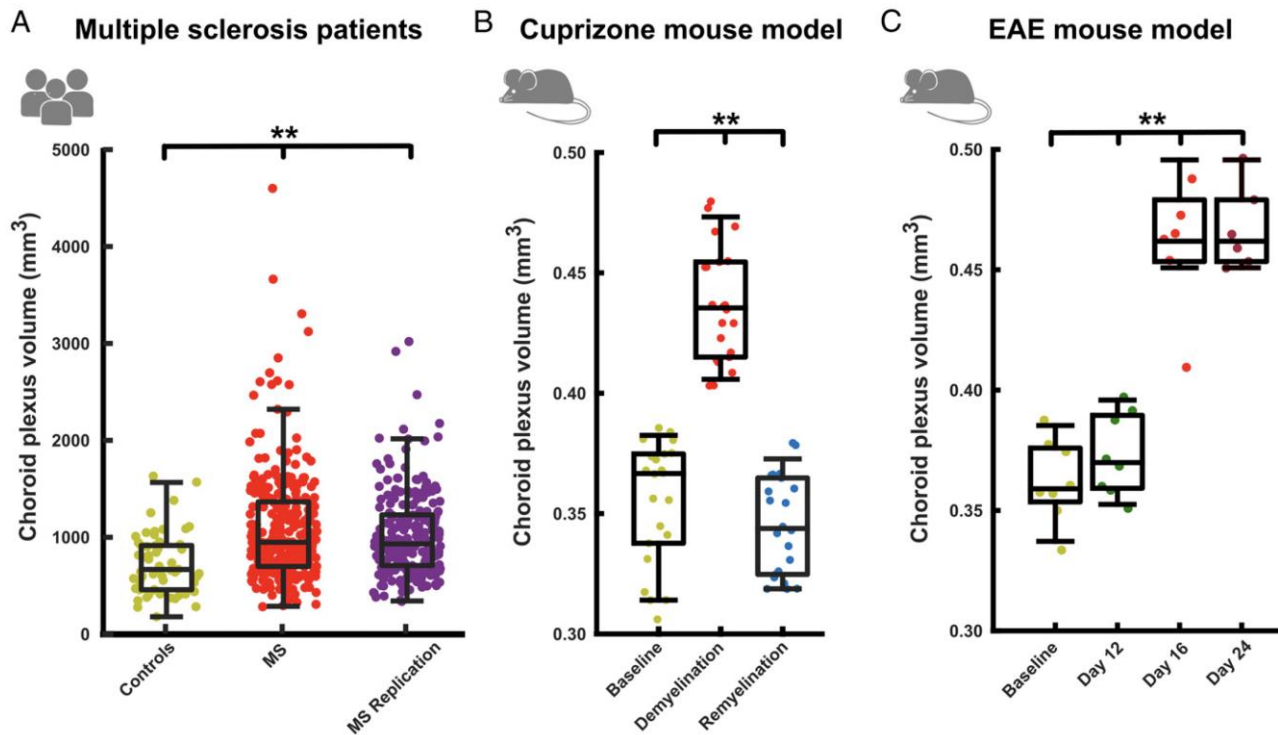
Darstellung des Plexus choroideus

Repräsentatives humanes und murines MRT und Histologie



Ergebnisse

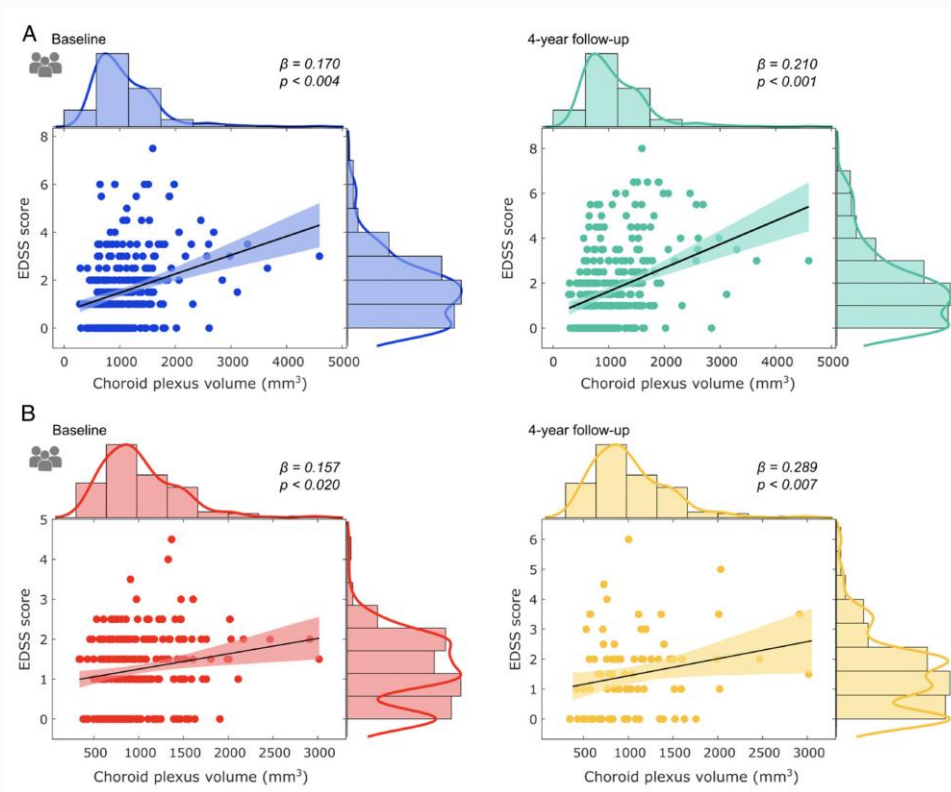
Vergleich der Volumina des Plexus choroideus



Ergebnisse (Human)

Zusammenhang zwischen Krankheitsschwere und Plexusvolumen

- Studienkohorte

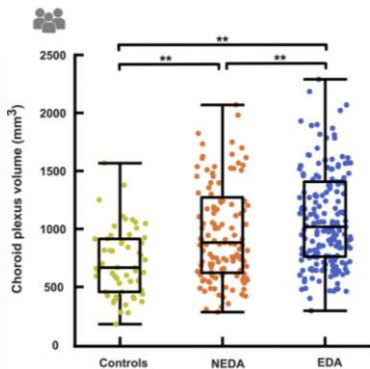


- Replikationskohorte

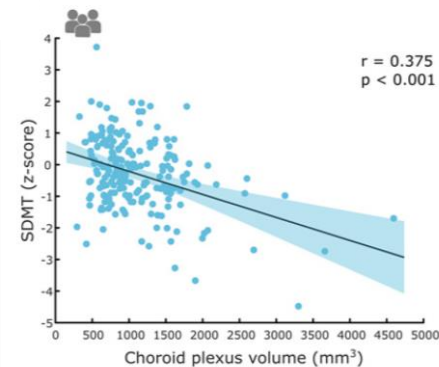
Ergebnisse (Human)

Zusammenhang klinischer und paraklinischer Biomarker mit Plexusvolumen

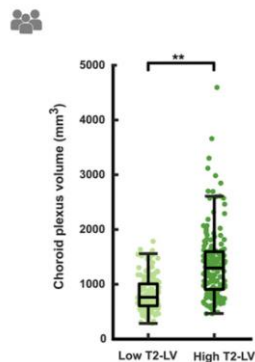
- Krankheitsaktivität (NEDA vs. EDA)



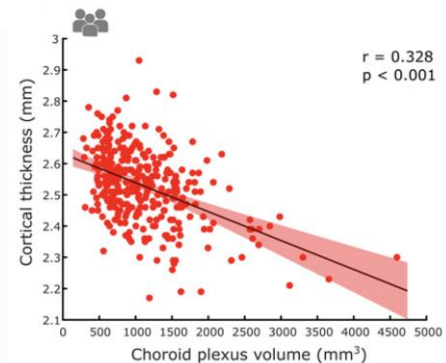
- Kognition (SDMT)



- Läsionsvolumen (Niedrig vs. Hoch)

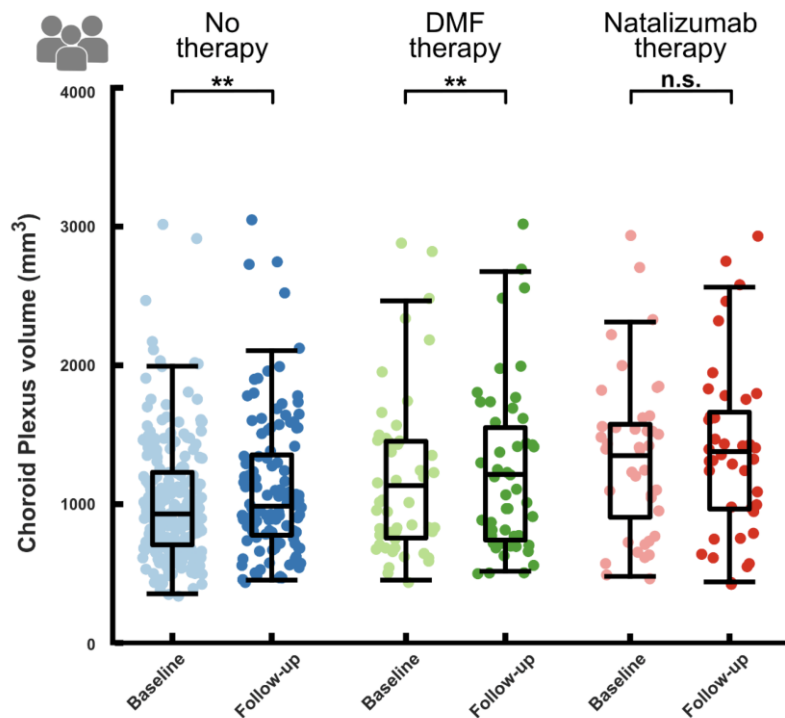


- Kortikale Dicke (Atrophie)



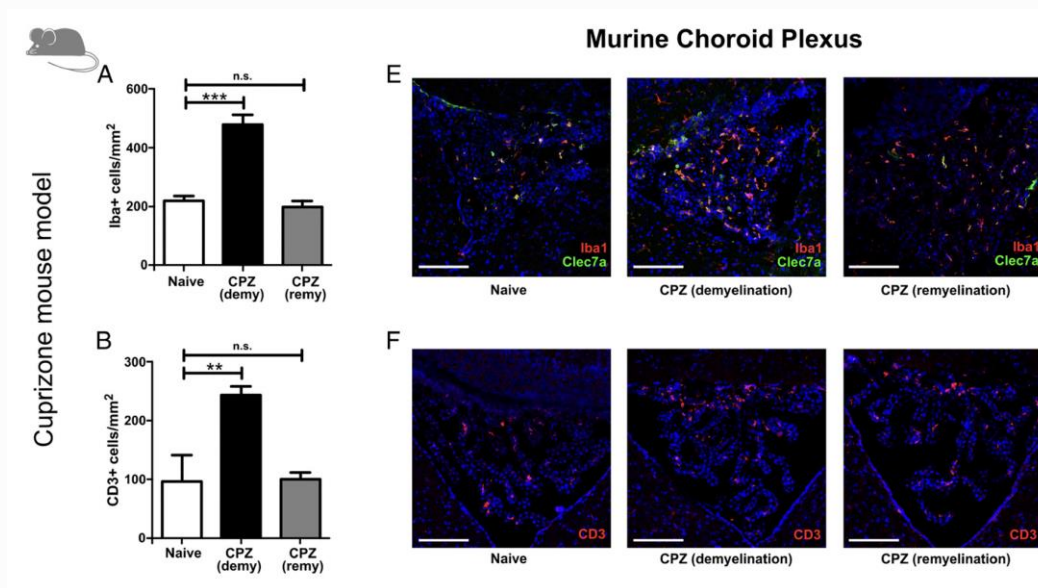
Ergebnisse (Human)

Veränderung des Plexusvolumen unter verschiedenen Immuntherapeutika



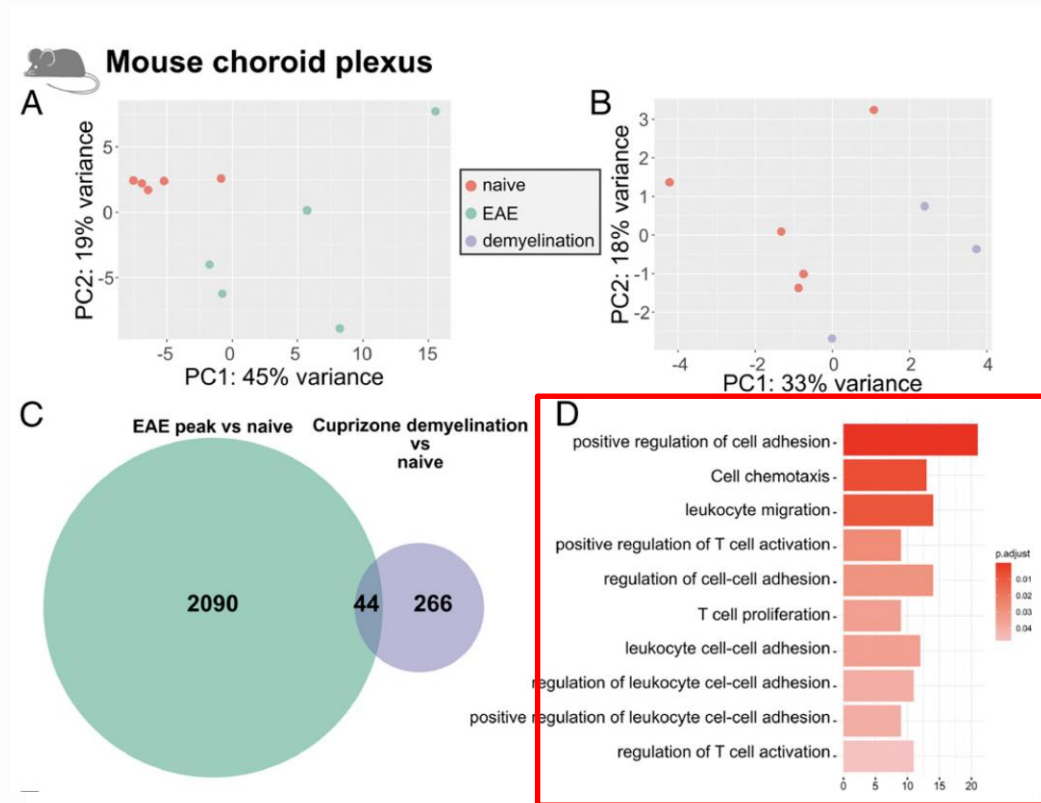
Ergebnisse (Mausmodell)

Aktivierte Mikroglia und infiltrierende T-Zellen im Plexus choroideus



Ergebnisse (Mausmodell)

Plexus choroideus „transcriptomics“ aus der RNA-Sequenzierung



Zusammenfassung / Schlussfolgerung

Neuroinflammation und Plexus choroideus

- Mit Krankheitsbeginn kommt es bei MS zu einer **Volumenzunahme des Plexus choroideus** als Antwort auf Neuroinflammation
 - Diese Volumenzunahme steht in engem **Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik** und etablierten Biomarkern
 - Auf zellulärer und molekularer Ebene konnte die vermehrte Migration durch Plexusepithel (**Transkriptom-Analyse**) nachgewiesen werden
- Plexus choroideus: **translationaler, reproduzierbarer und verlässlicher Biomarker** für Neuroinflammation

Dank und Kooperation

Translational value of choroid plexus imaging for tracking neuroinflammation in mice and humans

Vinzenz Fleischer^{a,1}, Gabriel Gonzalez-Escamilla^{a,1}, Dumitru Ciolac^a, Philipp Albrecht^b, Patrick Küry^b, Joel Gruchot^b, Michael Dietrich^b, Christina Hecker^b, Thomas Müntefering^b, Stefanie Bock^c, MohammadSaleh Oshaghi^a, Angela Radetz^a, Manuela Cerina^c, Julia Krämer^c, Lydia Wachsmuth^d, Cornelius Faber^d, Hans Lassmann^e, Tobias Ruck^b, Sven G. Meuth^{b,c,2}, Muthuraman Muthuraman^{a,2}, and Sergiu Groppa^{a,2,3}

