

## Titel der Arbeit:

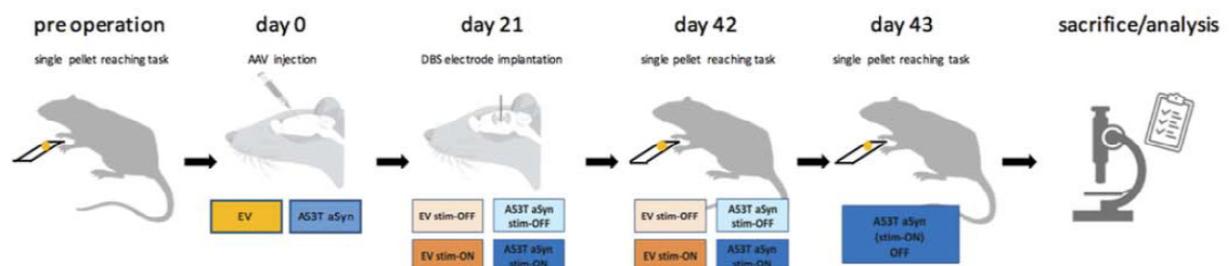
### Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Is Neuroprotective in the A53T $\alpha$ -Synuclein Parkinson's Disease Rat Model

#### **Hintergrund:**

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) im Nucleus subthalamicus (STN) ist eine etablierte Therapieform beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson, deren genaue Wirkmechanismen bis heute nur unzureichend verstanden sind und bei der hoher translationaler Forschungsbedarf besteht. Frühere tierexperimentelle Studien hierzu wurden bislang nur an methodisch und pathophysiologisch stark limitierten Toxinmodellen (6-OHDA, MPTP) durchgeführt, welche den pathophysiologischen Verlauf der Erkrankung als auch den klinischen Ablauf der Behandlung nur unzureichend widerspiegeln. In der eingereichten Arbeit konnte durch die Verwendung eines neuartigen Parkinson Rattenmodells, welches sich durch eine progrediente Neurodegeneration auszeichnet (AAV1/2-A53T-aSyn Modell), ein möglicher neuroprotektiver Effekt der THS nachgewiesen werden.

#### **Methoden/Versuchsablauf:**

In diesem Modell macht man sich eine humanpathogene Mutation (A53T) im alpha-Synuclein (aSyn) Gen zunutze, welches integriert in einen viralen Expressionsvektor (AAV1/2) stereotaktisch in die Substantia nigra (SN) der Ratte injiziert wird, wodurch es zu einer kontinuierlichen Überexpression mit Entwicklung pathologischer unlöslicher aSyn Aggregate kommt. Das Modell weist die typischen histopathologischen Veränderungen einer Parkinsonerkrankung auf. Wir führten eine Untersuchung zur Wirkung der THS am A53T-aSyn Modell durch und injizierten den A53T-aSyn Vektor bzw. eine Kontrolle (leerer Vektor/EV) in die SN kontralateral zur dominanten Pfote. Nach drei Wochen (Tag 21) erfolgte dann die stereotaktische Implantation von THS-Elektroden in den STN ipsilateral zur Seite der Läsion mit nachfolgender dreiwöchiger kontinuierlicher Neurostimulation. Als weitere Kontrolle wurden Tiere mit EV als auch mit A53T aSyn Vektor implantiert, die Stimulation blieb aber ausgeschaltet (Stim-On vs. Stim-Off). Hierdurch ergaben sich insgesamt vier Gruppen (A53T aSyn Stim-On, A53T aSyn Stim-Off, EV Stim-On und EV Stim-Off) und es erfolgten regelmäßige Verhaltenstestungen sowie am Ende des Versuchszeitraums detaillierte histologische Untersuchungen inkl. stereologischer Zellzählung sowie chromatographische Stoffwechseluntersuchungen.



#### **Ergebnisse/Diskussion:**

In den motorischen Testungen zeigten A53T-aSyn Tiere mit 3-wöchiger aktiver STN-THS (Stim-On) ein signifikant besseres Abschneiden im Vergleich zu A53T-aSyn Stim-Off Tieren und es konnte nahezu das motorische Niveau der Kontrollgruppen erreicht werden. Somit konnte gezeigt werden, dass in diesem Modell eine messbare klinische Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation auf die motorischen Symptome erzielt werden kann. Interessanterweise zeigte sich in den histologischen Untersuchungen der Substantia nigra

eine signifikant erhöhte Zahl an überlebenden dopaminergen Neuronen in der A53T aSyn Stim-On Gruppe im Vergleich zu A53T aSyn Stim-Off nach dreiwöchiger Neurostimulation. Daraus lässt sich eine mögliche neuroprotektive Wirkung der Tiefen Hirnstimulation ableiten, welche erstmals an einem Tiermodell des M. Parkinson mit progredienter Neurodegeneration, basierend auf einer aSyn Pathologie, gezeigt werden konnte. Diese Ergebnisse könnten translational unser Verständnis von tiefer Hirnstimulation sowie die Indikationsstellung zur THS bei an M. Parkinson erkrankten Menschen radikal verändern, insbesondere was den Zeitpunkt des Beginns dieser invasiven Therapie betrifft um eine möglichst optimale Verlaufsmodifikation mit dem Ziel einer Krankheitsverlangsamung zu erreichen.

Musacchio, T. , Rebenstorff, M. , Fluri, F. , Brotchie, J. M., Volkman, J. , Koprach, J. B. and Ip, C. W. (2017), *Subthalamic nucleus deep brain stimulation is neuroprotective in the A53T  $\alpha$ -synuclein Parkinson's disease rat model*. Ann Neurol., 81: 825-836.