



## Doctoral Thesis

# Structural plasticity following unilateral lesions of the corticospinal tract and neutralization of myelin-associated neurite growth inhibitors

**Author(s):**

Thallmair, Michaela

**Publication Date:**

1999

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-002045415> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 13043

# Structural plasticity following unilateral lesions of the corticospinal tract and neutralization of myelin-associated neurite growth inhibitors

A dissertation submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree  
of Doctor of Natural Sciences

presented by  
Michaela Thallmair  
Diplom-Biologin, Ludwig-Maximilians-Universität München  
born 31. August 1969  
Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. M.E. Schwab, examiner  
Prof. Dr. U. Suter, co-examiner

1999

## Summary

Regenerative and plastic growth following lesions is restricted to short distances in the adult mammalian central nervous system (CNS). The problem of growth failure in the mature CNS of higher vertebrates is outlined in the introduction (Chapter 1) and is compared to the immature CNS and to the nervous system of lower vertebrates where regrowth and structural plasticity are commonly seen. The factors and mechanisms that may be responsible for the poor growth potential in the adult CNS are discussed. Chapter 2 describes lesion-induced sprouting of intact corticospinal tract (CST) fibers after a complete unilateral lesion of the contralateral CST in the medulla oblongata. Sprouting was investigated in the thoraco-lumbar segments of normally myelinated and partially non-myelinated spinal cord of adolescent rats. The compensatory growth of CST fibers was strongly increased in the absence of myelin showing that myelin and its components are crucially involved in the termination of the growth-permissive period. We directly investigated the role of the myelin-associated neurite growth inhibitors in restricting structural plasticity in adult rats by application of a neutralizing antibody (mAb IN-1) after lesioning one CST (Chapter 3). Here we examined not only the intact CST in the cervical spinal cord, but included a study on the lesioned CST in the red nucleus and the basilar potine nuclei. Both tracts, the lesioned and the unlesioned CST, showed impressive collateral sprouting across the brainstem or spinal cord midline, respectively. The newly grown fibers terminated in their novel targets in a topographic pattern. The structural changes were paralleled by a functional recovery in several behavior tests. Chapter 4 describes first results obtained with a recombinant, humanized Fab (hrIN-1 Fab) fragment after the same unilateral CST lesion in adult rats. Application of such neutralizing Fab fragments may be an important step toward a therapeutic approach to neutralize the myelin-associated neurite growth inhibitors after CNS lesion. This pilot project demonstrates that the hrIN-1 fragment has similar effects on plasticity as the mAb IN-1 although less impressive. Combinations with neurotrophin-3 (NT-3), however, enhanced lesion-induced sprouting significantly. Chapter 5 outlines a clinically important lesion paradigm, a unilateral cortical destruction, and the effects of mAb IN-1 on the spared CST.

Also with this lesion, a significant increase in structural plasticity was found. A short summarizing discussion leads to final conclusions and an outlook.

## Zusammenfassung

Regenerative und plastische Wachstumsprozesse finden im adulten Zentralnervensystem (ZNS) höherer Wirbeltiere nur in beschränktem Mass statt. Die Einleitung (Kapitel 1) stellt das Problem des Faserwachstums im erwachsenen ZNS dar und zeigt Beispiele für erfolgreiches Faserwachstum (Regeneration und strukturelle Plastizität) nach Verletzungen des sich entwickelnden ZNS und des Nervensystems niederer Vertebraten. Die Faktoren und Mechanismen, die an der Einschränkung des Wachstumsvermögens adulter ZNS-Nervenbahnen beteiligt sein könnten, werden diskutiert. Das Kapitel 2 beschreibt kompensatorisches Wachstum intakter Fasern des Kortikospinaltraktes nach einer einseitigen Verletzung der Kortikospinalbahn auf der Höhe der Medulla oblongata in adoleszenten Ratten. Das Aussprossen von Kortikospinalfasern wurde in thorako-lumbalen Segmenten des Rückenmarks untersucht, die entweder experimentell unmyelinisiert oder normal myelinisiert waren. Starkes kompensatorisches Faserwachstum war vor allem in den nicht-myelinisierten Segmenten zu beobachten. Diese Befunde liessen den Schluss zu, dass Myelin und seine assoziierten wachstums-inhibierenden Proteine eine wichtige Rolle bei der Beendigung der wachstums-permissiven Periode des Rückenmarks spielen. Wir untersuchten deshalb den Einfluss eines spezifischen Inhibitors (NI-250/Nogo-A) auf die strukturelle Plastizität in erwachsenen Ratten durch Anwendung des neutralisierenden Antikörpers mAk IN-1 (Kapitel 3). In dieser Studie untersuchten wir nicht nur den intakten Kortikospinaltrakt (im zervikalen Rückenmark), sondern auch den verletzten Trakt (im Nucleus ruber und in den basilaren, pontinen Kernen). Beide Trakte zeigten deutliches kollaterales Aussprossen in den mAk IN-1 behandelten Tieren: Die neuen Faserzweige kreuzten im Rückenmark bzw. im Hirnstamm auf die gegenüberliegende Seite und re-innervierten die deafferentierten Regionen in topographischer Weise. Diese strukturellen Veränderungen wurden von einer funktionellen Erholung der lädierten Ratten in verschiedenen Verhaltenstests begleitet. Das Kapitel 4 beschreibt erste Versuche zur Plastizität des Kortikospinaltraktes nach Gabe eines humanisierten, rekombinanten IN-1 Fab (hrIN-1 Fab) Fragments. Die Verwendung eines derartigen Fab Fragments könnte ein erster Schritt zu einer therapeutischen

Anwendung der Neutralisierung der myelin-assoziierten Inhibitoren nach einer ZNS-Verletzung im Menschen sein. Dieses Projekt zeigte, dass hrIN-1 Fab auf plastisches Faserwachstum ähnliche Effekte wie mAk IN-1 hat, wenngleich weniger konsistent. Eine Kombination des hrIN-1 Fab mit Neurotrophin-3 zeigte jedoch eine signifikante Zunahme an aussprossenden Fasern im zervikalen Rückenmark von derart behandelten Tieren. Das Kapitel 5 beschreibt ein Läsionsmodell, das klinisch sehr relevant ist: Eine einseitige Verletzung des motorischen Kortex. Wir untersuchten die Effekte von mAk IN-1 auf verletzungsbedingtes Auswachsen von Kollateralen des intakten Kortikospinaltrakt im Nucleus ruber und der Pons. Auch in diesem Läsionsmodell war die strukturelle Plastizität nach Neutralisierung der myelin-assoziierten Inhibitoren signifikant erhöht. Eine kurze zusammenfassende Diskussion führt zu einem Ausblick auf weitere Projekte dieses Gebiets.