



Doctoral Thesis

## A novel mouse model of demyelination

**Author(s):**

Pohl, Hartmut Bernd Frederik

**Publication Date:**

2011

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006698977> →

**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 N° 19769

# A Novel Mouse Model of Demyelination

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

HARTMUT BERND FREDERIK POHL

Dipl. Natw. ETH Zurich, Switzerland

born 08.12.1977 in Aachen, Germany

citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Ueli Suter (examiner)

Prof. Dr. Markus Rudin (co-examiner)

2011

## Summary

The acquisition of nerve insulation by myelin was the prerequisite for the development of higher order organism with their complex nervous systems. Disruption of this insulation originating from insults on the underlying myelin-forming cells has severe impact on neuronal function. Demyelinating diseases are associated with loss of myelinating glia and nervous system damage, with the inflammatory demyelinating disease multiple sclerosis being the most prominent. Despite the serious social and individual impact of demyelinating diseases, the understanding of the involved genesis, pathology and recovery mechanisms remains incomplete. It is generally well accepted, that axons and glia, and in particular myelinating glia, are subject to complex, interdependent interactions, but it remains unclear how the loss of this interplay results in neurological damage. Loss of myelin is widely believed to contribute to axonal impairment in demyelinating diseases, which in turn is thought to be both the main disability correlate and the underlying secondary progressive disease course. Currently available animal models are often complex and inconsistent in their time course and pathology, and therefore complicate the study of the defined cellular events following demyelination and the involved disruption of axoglial interplay.

To facilitate research on events underlying demyelinating diseases and axo-glial interactions, I established and characterised a novel mouse model that allows genetic ablation of myelinating glia via triggered cell-intrinsic expression of diphtheria toxin fragment A. Induced cell death in this model leads to fast and efficient loss of oligodendrocytes and a well defined and highly reproducible disease course. Loss of myelinating glia is not accompanied by immediate loss of myelin or appearance of symptoms, but progressive myelin vacuolation due to structural decay appears with clinical progression characterised by motor deficits, tremor, and ataxia. Residual myelin and myelin debris remaining after oligodendrocyte cell death is inefficiently cleared by activated microglia but not blood-borne phagocytes. With ubiquitous debris present, remyelination remains sparse in most tissues although oligodendrocyte precursor cells are induced to proliferate and replenish oligodendroglial cell pools. The observed pathology is characterised by widespread tissue disruption and *status spongiosus* but limited vacuolation and substantial remyelination occur in some tissues. Overall, clearance and repair remain insufficient to prevent secondary axonal damage consequent to cell death of myelinating glia resulting in severe neurological impairment. Additionally, the blood-brain barrier remains undisturbed and lymphocytes are neither present within brain parenchyma nor involved in the occurring disease pathology, thereby simplifying the study of axoglial dependency in demyelination. Disease development and underlying pathology could be monitored with a multi-



methodical magnetic resonance imaging assessment using quantitative T2 mapping, phagocyte tracing with USPIO, diffusion tensor and magnetisation transfer imaging.

These results indicate that without blood-brain barrier disruption and a certain quantity and/or quality of inflammation, remyelination is insufficient, likely due to improper myelin debris clearance and results in subsequent axonal damage.

Concluding, the model provides ample novel opportunities to study the consequences of primary oligodendroglial pathology in the absence of primary confounding effects on other cell types, finally fostering our understanding of axoglial interactions, demyelination, myelin debris clearance and remyelination.

## Zusammenfassung

Die Isolierung von Nerven durch Myelin war die wichtigste Voraussetzung für die Entwicklung von höheren Organismen mit ihren komplexen Nervensystemen. Die Beeinträchtigung dieser Isolierung durch schädigende Einflüsse auf die Myelin-formenden Zellen ist die Hauptursache für eine Vielfalt von Krankheiten. Schwund von myelinisierenden Gliazellen ist ein charakteristisches Merkmal demyelinisierender Erkrankungen, die oft durch schwere neurologische Störungen geprägt sind. Die prominenteste demyelinisierende Krankheit ist Multiple Sklerose, eine entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems. Trotz den beträchtlichen sozialen und individuellen Auswirkungen dieser Erkrankungen ist unser Verständnis der zugrunde liegenden Genese, Pathologie und Heilungsmechanismen noch unvollständig. Es ist allgemein akzeptiert, dass Axone und Gliazellen, und im besonderen Myelin-bildende Glia, auf vielfältige und komplexe Weise interagieren, aber es bleibt unklar, wie die Störung dieser Interaktionen zu neurologischem Schaden führt. Es wird generell angenommen, dass Myelinschwund zum axonalen Schaden in demyelinisierenden Erkrankungen beiträgt, welcher wiederum die Hauptursache für die neurologischen Einschränkungen ist sowie dem sekundär-progressiven Krankheitsverlauf zugrunde liegt. Momentan verfügbare Tiermodelle sind häufig komplex und diffus im Krankheitsverlauf und der zugrunde liegenden Pathologie, wodurch die Erforschung der konkreten zellulären Abläufe und Zusammenhänge, die der Demyelinisierung folgen, verkompliziert wird.

Um die Erforschung der Geschehensabläufe, die demyelinisierenden Erkrankungen zugrunde liegen, sowie axogliale Zusammenspiele zu fördern, habe ich ein neuartiges Mausmodell etabliert und charakterisiert, welches genetisch-gesteuerte Ablation von myelinisierenden Gliazellen mittels induzierter, zellinterner Expression von Diphtheria Toxin A Fragment erlaubt. Induzierter Zelltod führt in diesem Modell zu schneller und effizienter Beseitigung von Oligodendrozyten sowie einem sehr reproduzierbaren und definiertem Verlauf. Der Schwund von myelinformenden Gliazellen wird interessanterweise nicht durch sofortigen Myelinschwund oder umgehend eintretende Symptome begleitet, sondern führt zu verzögerter Vakuolisierung des Myelins aufgrund von Zerfall der Komponenten, parallel zu fortschreitenden Symptomen. Diese Beeinträchtigungen sind charakterisiert durch motorische Störungen, Tremor und Ataxie. Nach erfolgtem Zelltod von Oligodendrozyten verbleibendes Myelin und Myelintrümmer werden durch aktivierte Mikroglia nur ineffizient entfernt, ohne Beteiligung blutzirkulierenden Phagozyten. Mit allgegenwärtigen Myelinresten bleibt Remyelinisierung ein rares Ereignis in den meisten neuralen Geweben, obwohl Vermehrung von Oligodendrozytenvorläuferzellen induziert wird, um die Oligodendrozytenpopulation wieder aufzufüllen. Gewebsregionale Unterschiede sind offensichtlich

und reichen von ausgedehnter Gewebezersetzung und *Status Spongiosus* in den Faserbündeln der weißen Substanzen bis zu schwacher Vakuolisierung mit erheblicher Remyelinisierung im Corpus Callosum. Im Großen und Ganzen bleibt die Beseitigung von Myelin und Gewebeheilung unzureichend, um sekundäre Schädigung von Axonen, die zu schwerwiedender neurologischer Beeinträchtigung führt, zu verhindern. Zusätzlich bleibt die Blut-Hirn-Schranke intakt und Lymphozyten sind weder präsent noch an dem auftretenden pathologischen Schaden beteiligt. Krankheitsentwicklung und zugrunde liegende Pathologie konnten mittels multimethodologischer Magnetresonanztomografie unter Verwendung von T2 mapping, Phagozytenkontrastierung mittels USPIO, Diffusionstensor- und Magnetisierungstransferbildgebung überwacht werden.

Diese Resultate weisen darauf hin, dass ohne eine Störung der Blut-Hirn-Schranke und eine Entzündung nötiger Quantität und/oder Qualität Remyelinisierung unzureichend bleibt, vermutlich aufgrund unzulänglicher Entfernung von Myelinresten, und somit axonale Schädigung die Folge ist.

Das hier vorgestellte Mausmodell bietet schlussfolgernd beträchtliche neue Möglichkeiten um die Konsequenzen von primärer Oligodendroglieopathie in der Abwesenheit von irritierenden Primäreffekten auf andere Zelltypen zu studieren, und wird schlussendlich unser Verständnis von axoglialen Wechselwirkungen, Demyelinisierung, Beseitigung von Myelintrümmern und Remyelinisierung fördern.