



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

**Paranodale Kaliumkanäle als neuroprotektive Therapieansätze bei
entzündlicher Demyelinisierung**

Autor: Hannah Charlotte Kapell
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. L. Schirmer

Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die zu einer weit verbreiteten Pathologie der weißen und grauen Substanz mit fortschreitender Schädigung von Axonen und Neuronen führt. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass Neuronen bei MS eine metabolische Erschöpfung aufweisen, ein Phänomen, das vermutlich durch chronische Übererregbarkeit verursacht wird und zur Neurodegeneration führen kann. Neuroprotektive Behandlungsstrategien, beispielsweise durch eine pharmakologische Regulierung der neuronalen Erregbarkeit, sind jedoch bisher nicht verfügbar.

Im Rahmen dieser Dissertation sollte die Expression von neuronalen und glialen Kaliumkanälen im humanen und murinen zentralen Nervensystem unter homöostatischen und inflammatorisch-demyelinisierenden Bedingungen analysiert werden. Daraus sollten Rückschlüsse auf die Rolle von nodalen Kv7-Kanäle (auswärts gleichrichtend) und perinodalen oligodendroglialen KIR4.1-Kanäle (einwärts gleichrichtend) im Kontext der paranodalen Kaliumhomöostase gezogen werden, und ihr Potenzial als therapeutische Ziele zum Schutz vor neuronaler Übererregbarkeit und zur Neuroprotektion untersucht werden.

Durch verschiedene Bildgebungsverfahren, räumliche Transkriptomanalysen und computergestützte *Pseudotime*-Trajektorienanalysen, wurde die Kaliumkanalexpression sowohl auf RNA- als auch auf Proteinebene in einer umfangreichen Kollektion von Sehnerv- und Kortex-Gewebe von MS-Patienten und Kontrollen sowie entsprechenden Mausmodellen untersucht. Als Mausmodell wurde auf die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) zurückgegriffen.

Dabei zeigte sich, dass oligodendrogliale KIR4.1-Kanäle und neuronale Kv7-Kanäle gleichermaßen in der weißen und grauen Substanz von Menschen sowie Mäusen in räumlicher Nähe zueinander exprimiert waren, was als Grundlage für eine funktionelle Interaktion beider Kanäle im Zusammenhang mit der paranodalen Kaliumhomöostase gedeutet wurde.

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse in Abhängigkeit der unterschiedlichen Krankheitsstadien eingeordnet und zeigten, dass oligodendrogliale KIR4.1-Kanäle in der weißen Substanz bei MS als auch bei EAE im Krankheitsverlauf allmählich verloren gingen. Umgekehrt wurden neuronale Kv7-Kanaluntereinheiten in den frühen akuten Stadien der entzündlichen Demyelinisierung vorübergehend hochreguliert, was als kompensatorischer Mechanismus der Neurone zum Schutz vor neuronaler Übererregbarkeit interpretiert wurde. Umgekehrt wurde in späten chronischen Krankheitsstadien eine Verringerung der Kv7-Kanalexpression bemerkt, was darauf hindeutet, dass die schädliche Übererregbarkeit bei fortschreitender Krankheit nicht mehr ausgeglichen werden kann.

Diese Identifikation einer stadienabhängigen Dysregulation der Kaliumkanalexpression legt nahe, dass die pharmakologische Unterstützung der Kv7-Kanalaktivität in der chronischen Krankheitsphase der MS ein vielversprechender Therapieansatz zur Neuroprotektion sein könnte.