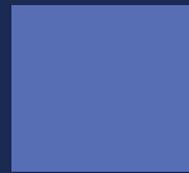


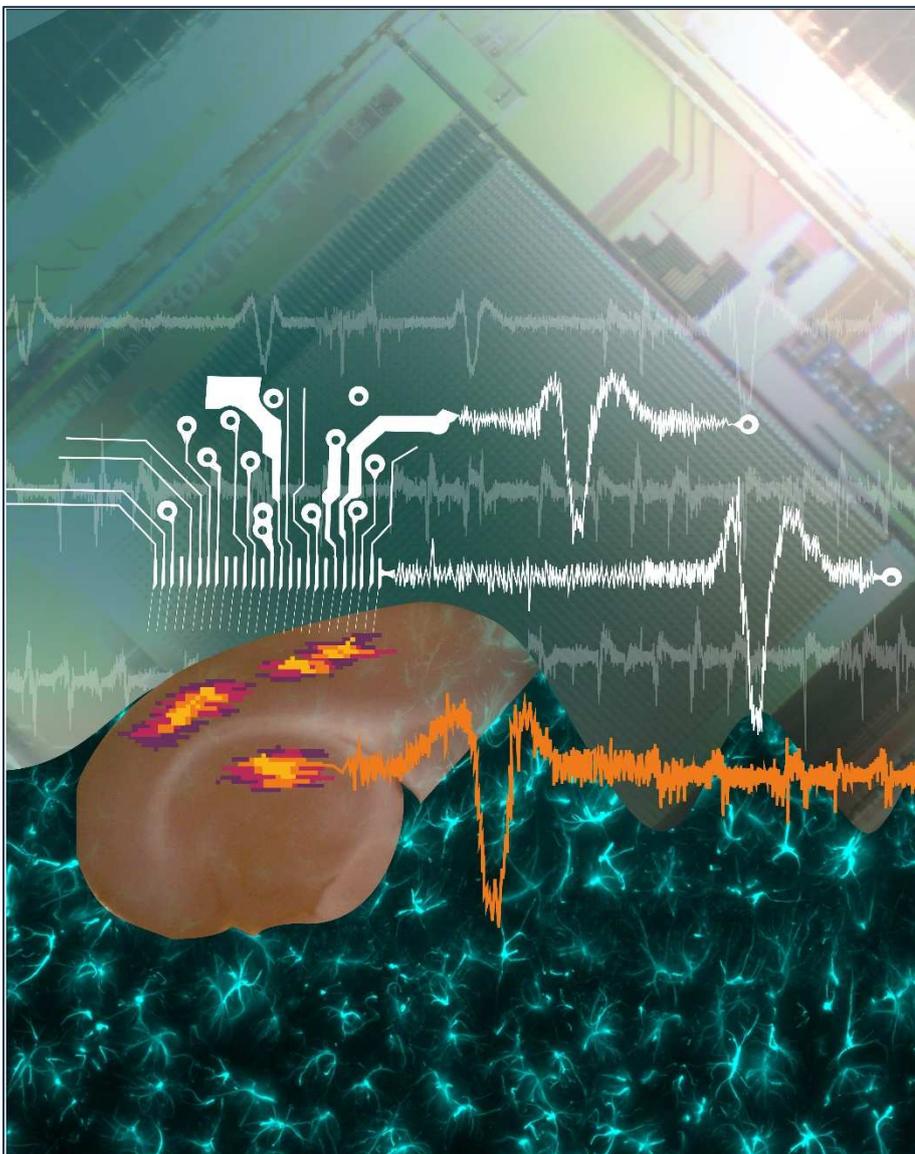
2025 VOLUME 31 ISSUE 1
e-ISSN 2363-7013



NEUROFORUM



Organ der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

GERMAN NEUROSCIENCE SOCIETY

Herausgegeben von der
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

NEUROFORUM

2025 Volume 31 Issue 1

Februar 2025

e-ISSN 2363-7013

Herausgegeben von:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG),
Kontakt: Stefanie Korthals, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-
Rössle-Straße 10, 13092 Berlin, Tel. +49 (0) 30 9406 3336, korthals@mhc-berlin.de,
www.nwg-info.de

Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven G. Meuth, Klinik für Neurologie, Univer-
sitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Tel: +49 (0) 211- 81 19532,
sven.meuth@uni-duesseldorf.de

Redaktion:

Solveyg Blanke, Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG), Max-Delbrück-Cent-
rum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Straße 10, 13092 Berlin,
Tel. +49 (0) 30 9406 3127, s.blanke@nwg-info.de

Umschlagfoto:

ein Hirnschnitt inkl. MEA-Ableitung (Sven G. Meuth)

© 2025 Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V., Berlin

Vorstand der Amtsperiode 2023-2025

Präsident

Prof. Dr. Frank Kirchhoff

Vizepräsident

Prof. Dr. Ansgar Büschges

Generalsekretär

Prof. Dr. Gary Lewin

Schatzmeisterin

Prof. Dr. Veronica Egger

Sektionssprecher

Computational Neuroscience

Prof. Dr. Tatjana Tchumatchenko

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Prof. Dr. Constance Scharff

jNWG (junge NWG)

Jonas Fisch

Klinische Neurowissenschaften

Prof. Dr. Sven Meuth

Kognitive Neurowissenschaften

Prof. Dr. Christiane Thiel

Molekulare Neurobiologie

Prof. Dr. Tobias Böckers

Neuropharmakologie/-toxikologie

Prof. Dr. Franziska Richter Assencio

Systemneurobiologie

Prof. Dr. Andreas Nieder

Verhaltensneurowissenschaften

Dr. Silke Sachse

Zelluläre Neurobiologie

Prof. Dr. Jochen Roeper

Ehrenpräsidentin

Prof. Dr. Christine R. Rose

Inhaltsverzeichnis

Editorial	5
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven G. Meuth	
Wissenschaftliche Beiträge	
Nicole Rychlik, Laura Vinnenberg, Thomas Budde, Sven G. Meuth	
Ionenkanäle: Verbindende Schlüsselfaktoren bei Neurodegeneration, Blutgerinnung und Immunantwort	6
Julia Dyckow, Lucas Schirmer	
Neurogliale Kommunikation bei entzündlich-demyelinisierenden Erkrankungen	13
Annika Mattukat, Ulas Ceylan, Ralf Gold, Simon Faissner	
Gliale Aktivierung und Remyelinisierung bei Multipler Sklerose	24
Carolin Balloff, Philipp Albrecht, Matthias Grothe	
Neuroplastizität und nicht-invasive Hirnstimulation im Kontext der Multiplen Sklerose	35
Nachrichten aus der Gesellschaft	
Ergebnis der Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. für die Amtsperiode 2025 – 2027	43
Who is who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen sich vor	44
Prof. Dr. Frank Bradke	
Prof. Dr. Katharina von Kriegstein	
Prof. Dr. Ilka Diester	
Preisträger des Schilling-Forschungspreises 2025	49
Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Lukas Kunz	
Dr. Diane Rekow	
Lehrerfortbildung und Methodenkurs	50
Neu auf dasGehirn.info	50

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser, liebe Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, liebe Kolleginnen und Kollegen,

in dieser aktuellen Ausgabe des Neuroforums stehen die klinischen Neurowissenschaften im Fokus. Das Fachgebiet ist in den letzten Jahren sehr stark gewachsen und durch zahlreiche translationale Ansätze konnten Erkenntnisse aus den Grundlagenwissenschaften bis zu unseren Patientinnen und Patienten getragen werden. Einer der Bereiche, der hier die größten Entwicklungen zu verzeichnen hat, ist die Neuroimmunologie, sodass in den letzten Jahren zahlreiche Therapieansätze zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (ZNS, PNS) wie der Multiplen Sklerose (MS), der Myasthenia gravis (MG) oder der chronisch inflammatorischen und demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) den Weg in die Kliniken gefunden haben.

In der aktuellen Ausgabe des Neuroforum nehmen wir die MS als ein Beispiel und zeigen hier mögliche neue (patho)physiologische Ansatzpunkte für diagnostische und therapeutische Entwicklungen. Nicole Rychlik aus der Arbeitsgruppe von Prof. Thomas Budde (Institut für Physiologie I, Universität Münster) und Dr. Laura Vinnenberg (Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf) beleuchten das Zusammenspiel des Gerinnungs- und Nervensystems im Kontext autoimmuner Entzündungsreaktionen.

Julia Dyckow und Prof. Lucas Schirmer (Translationale Neurobiologie, Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim) widmen ihren Beitrag Ionenkanal-vermittelten Mechanismen der Neuroinflammation und -degeneration.

Die Arbeitsgruppe um Prof. Simon Faissner und Prof. Ralf Gold (Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum) bearbeitet das Thema der De- und Remyelinisierung.

Dr. Carolin Balloff (Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf), Prof. Philipp Albrecht (Klinik für Neurologie, Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach) und PD Dr. Matthias Grothe (Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald) haben eine Übersicht zum Thema Plastizität im ZNS zusammengestellt.

Ganz viel Freude beim Lesen!

Ihr

Sven Meuth



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven G. Meuth
Sektionsprecher
Klinische Neurowissenschaften

Universitäts-Professor (W3 mit Leitungsfunktion)
Direktor der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Webpage:
www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-neurologie

www.reine-nervensache.de

E-Mail: SvenGuenther.Meuth@med.uni-duesseldorf.de

Wissenschaftlicher Beitrag

Nicole Rychlik¹, Laura Vinnenberg², Thomas Budde¹,
 Sven G. Meuth^{2*}

Ionenkanäle: Verbindende Schlüsselfaktoren bei Neurodegeneration, Blutgerinnung und Immunantwort

Abstract

It has become increasingly evident that anomalies in the coagulation system contribute to the pathogenesis of several neurological diseases, which are closely linked to neuroinflammation and neurodegeneration. The concept of thromboinflammation was initially introduced in the context of central nervous system (CNS) vascular diseases, where it is closely associated with immunothrombosis. The latter term describes thrombus formation in microvessels by innate immune cells and thrombosis-related molecules, which play a physiological role rather in immune defense than in hemostasis. Studies on multiple sclerosis (MS), as well as on two animal models of this disease - experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and cuprizone-induced general demyelination - have advanced our understanding in this area. Increased permeability of the blood-brain barrier (BBB) allows blood components, including coagulation factors, to infiltrate the CNS. Beyond factors of the coagulation cascade, components of the kallikrein-kinin system (KKS), which play a key role in regulating inflammation and coagulation, also appear to be involved. In relation to signal processing and network functions, inflammation-induced transient phases of neuronal hyperexcitability constitute another pathology common to MS and its model systems. Ion channels seem to play a critical role in this context.

Keywords: coagulation system, inflammation, ion channel, kallikrein-kinin system, multiple sclerosis

Zusammenfassung

Inzwischen ist deutlich geworden, dass Anomalien des Gerinnungssystems zur Pathogenese mehrerer neurologischer Erkrankungen beitragen, die eng mit Neuroinflammation und Neurodegeneration verbunden sind. Das Konzept der Thromboinflammation wurde ursprünglich für Gefäßerkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) eingeführt, die im direkten Zusammenhang mit einer Immunthrombose stehen. Diese Immunthrombose beschreibt die Bildung von Thromben in Mikrogefäßen durch angeborene Immunzellen und spezifische thrombosebezogene Moleküle, die eher eine physiologische Rolle in der Immunabwehr als bei der Hämostase spielen. Studien zur Multiplen Sklerose (MS) sowie zu zwei Tiermodellen dieser Erkrankung, der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) und der Cuprizon-induzierten generellen Demyelinisierung, haben hierzu beigetragen. Eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (BHS) führt zum Eindringen von Blutbestandteilen, einschließlich Gerinnungsfaktoren, in das ZNS. Neben Faktoren der Gerinnungskaskade scheinen auch Kom-

ponenten des Kallikrein-Kinin-Systems (KKS), die eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Entzündung und Blutgerinnung spielen, beteiligt zu sein. In Bezug auf die Signalverarbeitung und Netzwerkfunktionen stellen entzündungsinduzierte transiente Phasen neuronaler Übererregbarkeit eine weitere Pathologie dar, die der MS und deren Modellsystemen gemeinsam ist. Ionenkanäle scheinen hierbei eine wichtige Rolle zu spielen.

Schlüsselwörter: Gerinnungssystem, Inflammation, Ionenkanal, Kallikrein-Kinin-System, Multiple Sklerose

Das Konzept der Neuro-Thromboinflammation

Klassischerweise wurden das Gerinnungssystem und Entzündungsreaktionen als voneinander getrennte Prozesse betrachtet. Inzwischen ist klar, dass es sich um hoch integrierte, fein ausbalancierte Signalsysteme handelt, die umfassend miteinander interagieren und die Reaktion des Organismus auf Verletzungen und das Eindringen von Krankheitserregern optimieren. Die Koevolution der angeborenen Immunität, der Blutgerinnung und von Entzündungsreaktionen stellte im Verlauf der Evolution einen großen Selektionsvorteil dar, der alle Säugetiere vor eindringenden Pathogenen schützt. Auf physiologischer Ebene werden die molekularen Reaktionskaskaden so reguliert, dass ein Gleichgewicht zwischen Hämostase und Thrombose sowie zwischen dem Schutz vor Infektionen und einer überschießenden Entzündung gewahrt bleibt. Dies führt zur gegenseitigen Aktivierung und Verstärkung sowohl der Immunantwort als auch der Gerinnungskaskade. Allerdings treten dadurch häufig systemische Entzündungen, neurovaskuläre Dysfunktionen und Koagulopathien bei Neuropathologien gleichzeitig auf. Es gibt Hinweise darauf, dass Entzündungsmediatoren prokoagulierende Signale hervorrufen, während intravaskuläre Thrombosen mehrere Komponenten des angeborenen Immunsystems aktivieren. Eine Fehlregulation in einem dieser Systeme kann das gesamte Gleichgewicht stören und zu einer Vielzahl von Krankheiten führen, die mit unterschiedlich stark ausgeprägten Entzündungen und Thrombosen einhergehen (Stefanski et al., 2022; Cervia-Hasler et al., 2024).

Beim Zusammenspiel von Gerinnung und Inflammation spielen gemeinsame Komponenten und Auslöser eine zentrale Rolle. Der Tissue Factor (TF) und FXII fungieren als Brücken zwischen Gerinnung und Entzündung (Abb. 1). Zelluläre Komponenten wie neutrophile Granulozyten und Blutplättchen nehmen ebenfalls eine entscheidende synergistische Rolle bei der Thromboinflammation ein und werden zunehmend als wichtige Effektorzellen betrachtet, die an der Pathogenese neuroinflammatorischer Erkrankungen beteiligt sind (Stefanski et al., 2022). Neuere Forschungen in diesem dynamischen Feld betreffen die Effektorfunktionen neuronaler Ionenkanäle, die durch proinflammatorische Zytokine und Proteasen moduliert werden können.

Schlüsselemente der Neuro-Thromboinflammation

(1) TF - ein proinflammatorisches Glykoprotein

TF ist eine zentrale Schnittstelle zwischen den Systemen von Gerinnung und Entzündung und spielt eine Schlüsselrolle bei der Wirtsreaktion auf das Eindringen von Krankheitserregern oder bei Verletzungen (Foley and Conway, 2016; Stefanski et al., 2022). Der Kontakt von TF mit Blut ist entscheidend für die meisten seiner Funktionen. Aufgrund seiner strategischen Position in Zellen des Subendothels des Gefäßsystems, insbeson-

* **Corresponding author: Sven G. Meuth**

¹ Universität Münster, Institut für Physiologie I, Robert-Koch-Straße 27a, 48149, Münster, Deutschland;

² Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Moorenstr. 5, 40225, Düsseldorf, Deutschland

dere im Gehirn, sowie in Monozyten, kann er leicht rekrutiert werden. Als Reaktion auf physikalische Schäden, entzündliche Zytokine (z. B. TNF α , IL-1 β), Krankheitserreger, freie Radikale oder andere schädliche Reize wird die TF-Expression durch perivaskuläre Zellen (adventitielle Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Perizyten) und durch zirkulierende Monozyten schnell hochreguliert und das Enzym aktiviert. In Kontakt mit Blut bildet TF einen Komplex mit geringen Mengen des zirkulierenden FVIIa, erhöht dessen katalytische Aktivität und löst die Gerinnung durch Aktivierung von FIX und FX aus (Abb. 1). Dies führt zur Thrombozytenaktivierung, zur Bildung von Fibringerinnseln und zur Auslösung zahlreicher proinflammatorischer Prozesse. Dazu zählen unter anderem die Rekrutierung und Aktivierung von Monozyten und neutrophilen Granulozyten, die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und die Aktivierung des Komplementsystems. Der TF-FVIIa-Komplex stimuliert zudem die PAR Signalübertragung (s.u.), welche die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen und Chemokinen induziert (Abb. 1). Die gegenseitige Verstärkung von Entzündungs- und Gerinnungsvorgängen führt zu Gewebeschäden, Gefäßthrombosen und Inflammation. Eine potenziell lebensgefährliche Fehlregulation des Immunsystems, der sogenannte Zytokinsturm (Hyperzytokinämie), der bei viralen Infektionen, einschließlich SARS-CoV-2, auftreten kann, ist durch eine besonders starke Freisetzung von Zytokinen gekennzeichnet (Stefanski et al., 2022; Bailey et al., 2023).

Das Zusammenspiel zwischen Gerinnungs- und Immunsystem kann zwar teilweise durch körpereigene Hemmsysteme (Anti-thrombin III, Heparin, TF-Signalweg-Inhibitoren) kontrolliert werden, doch ergeben sich auch neue Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen, wie zum Beispiel Toxin-konjugierte anti-TF-Antikörper (Bode, 2015).

[2] Das Kallikrein-Kinin-System (KKS) und FXII

Das formal zweigeteilte Gerinnungssystem wird nach einer Verletzung der Gefäßwand aktiviert und trägt durch die Bildung von Fibringerinnseln zur Wiederherstellung bei. Der extrinsische Weg, auch Gewebefaktorweg genannt, wird durch den TF eingeleitet, während der intrinsische Weg, auch als Kontaktsystem bezeichnet, durch die Aktivierung von FXII zu FXIIa beginnt. FXIIa kann zudem das KKS aktivieren, das an verschiedenen Prozessen wie der Blutdruckregulation, Entzündungen sowie Endothel- und Gefäßfunktionen beteiligt ist. Das KKS umfasst eine Reihe von Serinproteasen, die zur Bildung von Kininen wie Bradykinin führen und entzündungsfördernde Eigenschaften besitzt. FXIIa wandelt Plasmaprekallikrein in seine aktive Form Plasmakallikrein (PK) um. PK wird in der Leber synthetisiert und ins Blut sekretiert, wo es hochmolekulares Kininogen spaltet, um das vasoaktive Peptidhormon Bradykinin freizusetzen. Dieses kann anschließend zu Des-Arg⁹-Bradykinin umgewandelt werden. Bradykinin bindet im Allgemeinen an den Bradykininrezeptor B₂ (B2R), der hauptsächlich im gesunden Gewebe exprimiert wird. Des-Arg⁹-Bradykinin hingegen bindet an den Bradykininrezeptor B₁ (B1R) (Abb. 1), der nach Gewebeschädigungen verstärkt exprimiert wird. Der genaue Mechanismus, der der Aktivierung des KKS und der Koordinierung dieses Prozesses nach einer Verletzung zugrunde liegt, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt (Nokkari et al., 2018).

[3] Thrombin und Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR) –vermittelte Entzündungssignale

Die Bildung von Fibringerinnseln beginnt mit der Bildung des Prothrombinase-Komplexes auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten, Endothel- und Gewebezellen, was zur Spaltung

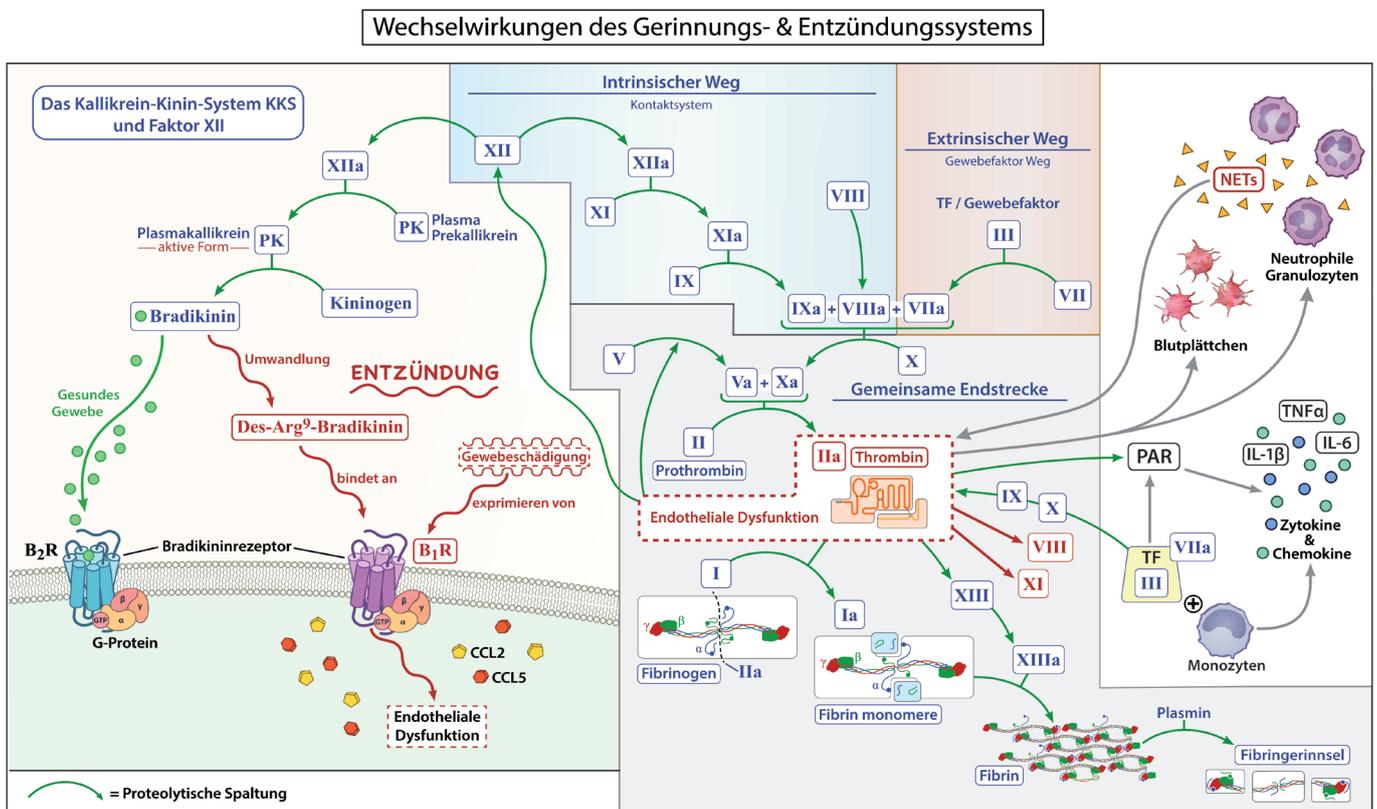


Abbildung 1: Die Aktivierung von Faktor XII führt zur Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems und des intrinsischen Weges. Der Tissue factor (TF) führt schließlich zur Freisetzung von Thrombin (IIa) und spaltet Fibrinogen zu Fibrin. Außerdem kann durch die Freisetzung von Thrombin und TF die PAR-Signalübertragung stimuliert werden welche die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen induziert.

des inaktiven Prothrombin zu Thrombin führt. Thrombin katalysiert daraufhin die Spaltung von Fibrinogen zu Fibrinmonomeren, die polymerisieren und das Gerüst des Fibringerinnsels bilden. Gleichzeitig verstärkt Thrombin die Gerinnungskaskade und stabilisiert den Thrombus durch die Aktivierung von FV, FVIII, FXI, FXII und FXIII (Abb. 1) (Coughlin, 2000; Göbel et al., 2018a).

Neben seiner Rolle in der Blutgerinnung wirkt Thrombin auch als potenter proinflammatorischer Mediator. Durch eine N-terminale Spaltung aktiviert Thrombin die PARs, insbesondere PAR-1, die auf Endothelzellen, Thrombozyten, Immunzellen und im gesamten ZNS exprimiert werden. Die PAR-Aktivierung löst komplexe proinflammatorische Signalkaskaden aus, darunter die RhoA- und Phospholipase C-Signalwege, die den intrazellulären Calciumspiegel erhöhen und strukturelle Veränderungen des Zytoskeletts bewirken. Diese Prozesse erhöhen unter anderem die Gefäßpermeabilität und die Expression von Adhäsionsmolekülen, was die Infiltration von Immunzellen ins ZNS erleichtert (Coughlin, 2000). Gleichzeitig führt die PAR-Aktivierung zur verstärkten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, IL-1 β und TNF- α , was durch eine Aktivierung und Proliferation von Gliazellen weiter verstärkt wird (Abb. 1). Darüber hinaus produzieren aktivierte Mikroglia unter PAR-Aktivierung neurotoxisches Stickstoffmonoxid und reaktive Sauerstoffspezies, die zu neuronalen Schäden beitragen. Oligodendrozyten-Vorläuferzellen reagieren auf die PAR-Aktivierung mit einem Proliferations- und Differenzierungsarrest, was die Demyelinisierung und axonale Zerstörung vorantreibt (Wang and Reiser, 2003).

[4] Neutrophile und Thrombozyten: Die zentrale Rolle von „Neutrophil extracellular traps“ (NETs)

Neben dem TF, der größtenteils von Monozyten bereitgestellt wird, spielen Neutrophile und Blutplättchen eine zentrale Rolle bei der Thromboinflammation. Gemeinsam können sie zur Schädigung der BHS beitragen und die Neuroinflammation durch die Bildung von NETs verstärken (Stefanski et al., 2022; Chou et al., 2023). Neutrophile Granulozyten, ein Typ weißer Blutkörperchen, bekämpfen nicht nur Infektionen, sondern tragen auch zur Entzündungsregulation und Angiogenese bei, indem sie NETs freisetzen. Diese NETs fangen Mikroorganismen, Gerinnungsfaktoren und Blutplättchen ein, was die Thrombusbildung begünstigt (Stefanski et al., 2022; Chou et al., 2023). Unter pathologischen Bedingungen wie bei einer überaktiven Immunantwort, führen NETs zu einer erhöhten Durchlässigkeit der BHS und neuronalen Schäden. Grundsätzlich kooperieren Blutplättchen mit Neutrophilen, um die Gefäßintegrität aufrechtzuerhalten, doch kann die Immunantwort durch die Freisetzung von Modulatoren wie IL-1 β verstärkt werden. In entzündlichen Situationen, insbesondere bei Autoimmunerkrankungen wie MS, können Neutrophile zur Dysregulation der BHS beitragen und die Symptome verstärken (Yan et al., 2019). Therapeutika wie Dimethylfumarat scheinen die neutrophilen Aktivitäten zu modulieren und dadurch eine schützende Wirkung bei MS Patienten zu entfalten (Chen et al., 2014).

[5] Die Modulation und Wechselwirkung von Ionenkanälen, Zytokinen und Proteasen

In den letzten Jahren gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass veränderte Ionenkanalfunktionen zur Neuroinflammation beitragen und somit neue Zielstrukturen für deren Behandlung darstellen können. Strukturelle Veränderungen und Fehlfunktionen von Ionenkanälen können verschiedene Kanalopathien (z. B. Epilepsie, MS) verursachen (Rychlik et al., 2022).

Ein Beispiel für die Wechselwirkung von Ionenkanälen und extrazellulären Gerinnungsfaktoren im Gehirn sind spannungsgesteuerte Na⁺ (Nav)-Kanäle (Dai and Doisy; Hille, 2021). Neuronale Nav-Kanäle werden durch die Serinprotease Thrombin, die ihrerseits durch Na⁺ allosterisch beeinflusst werden kann, potenziert, (Isaeva et al., 2012), was epileptische Anfälle bei intrazerebralen Blutungen begünstigen könnte. Auch andere spannungsabhängige Ionenkanäle können durch Proteasen moduliert werden. Beispielsweise wird der h-Strom (I_h) in neokortikalen Neuronen durch Trypsin inhibiert (Budde et al., 1994), während der M-Strom (I_M), durch Kallikrein verstärkt wird (Rychlik et al., 2024).

Bei neurologischen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und MS wird eine ausgeprägte neuroinflammatorische Komponente beobachtet, die mit der Freisetzung von Zytokinen wie TNF- α , Interleukinen und Interferonen aus Zellen des ZNS verbunden ist. Diese Zytokine wirken über verschiedene Rezeptoren und aktivieren intrazelluläre Signalkaskaden, die Kinasen einschließen. Unkontrollierte Zytokinstürme können Neurone direkt beeinflussen, indem sie Ionenkanaleigenschaften verändern und elektrische Signale stören, oder indirekt durch die Interaktion von Neuronen, Gliazellen und Immunzellen. TNF- α kann in Astrozyten eine Kaskade auslösen, die neuronale Hyperaktivität und Störungen der Langzeitpotenzierung verursacht, was zu Gedächtnis- und Lernstörungen bei MS führen kann. Eine durch TNF- α vermittelte Fehlregulation des Nav1.8-Ionenkanals in Purkinjezellen bei MS-Patienten kann deren elektrische Aktivität stören und motorische Defizite verstärken (Habbas et al., 2015).

HCN- und Kv7-Kanäle werden ebenfalls durch pro-inflammatorische Zytokine moduliert. Bei MS-Patienten wird die Kv7.3-Kanaluntereinheit während der entzündlichen Demyelinisierung in den frühen Phasen der Erkrankung vorübergehend hochreguliert (Kapell et al., 2023). Im späteren Krankheitsverlauf sinkt das Expressionslevel von Kv7.3 wieder. Die frühe Hochregulation dieser hemmend wirkenden K⁺-Kanäle könnte ein Versuch des neuronalen Netzwerks sein, Zustände neuronaler Übererregbarkeit zu kompensieren. Epileptische Anfälle, die häufig zu den ersten Symptomen bei MS-Patienten gehören und schubassoziierte Krampfanfälle, sind Ausdruck dieser Übererregbarkeit (Langenbruch et al., 2019). In späten Stadien tritt eine Dekompensation ein und die Kv7.3-Expression sinkt. Diese frühe Hochregulation der Kv7.3-Kanäle konnte im EAE-Modell, das ebenfalls durch Phasen kortikaler Übererregbarkeit gekennzeichnet ist, bestätigt werden. Eine wichtige therapeutische Beobachtung ist, dass die pharmakologische Öffnung von Kv7-Kanälen mit Retigabin die neuronale Übererregbarkeit in EAE-Neuronen reduziert, die klinischen EAE-Symptome lindert und die kognitive Leistung von Mäusen verbessert.

Die zeitlich begrenzte Fütterung des Kupferchelators Cuprizin stellt ein Modell der generellen und reversiblen Demyelinisierung des Gehirns dar. Die Phase der frühen Remyelinisierung, etwa sieben Tage nach Absetzen der Cuprizin-Fütterung, ist durch eine transiente Übererregbarkeit des thalamokortikalen Systems gekennzeichnet (Cerina et al., 2017, 2018). Im Gegensatz dazu zeigt sich in der Phase der vollständigen Remyelinisierung, etwa 25 Tage nach Absetzen, eine verringerte neuronale Aktivität. Elektrophysiologische Messungen in thalamischen Schaltneuronen zeigen, dass die Amplitude des I_h, der essentiell für die rhythmische Aktivität im thalamokortikalen System ist, diesem Muster folgt. Während der frühen Remyelinisierung ist der I_h vorübergehend verstärkt und könnte zur Übererregbarkeit des thalamokortikalen Systems beitragen (Oniani et al., 2022). Hier könnte die Aktivierung des I_h durch IL-1 β eine Rolle spielen. Interessanterweise ist Diroximelfumarat, ein Wirkstoff zur oralen Behandlung von schubförmiger MS, in der Lage, die Ampli-

tude des I_h während der frühen Remyelinisierung auf das Kontrollniveau zu senken (Vinnenberg et al., 2024). Untersuchungen in einem Nagermodell der menschlichen Absence-Epilepsie, den C3H/HeJ-Mäusen, zeigen, dass generelle Demyelinisierung zu einer Verringerung von epileptischen Entladungen führt, die mit einer verminderten Verfügbarkeit des I_h in thalamischen Schaltneuronen einhergeht (Chaudhary et al., 2022). Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass Demyelinisierung und ein verringerter I_h anti-epileptische Effekte haben.

Modulation von Gerinnungsfaktoren als therapeutischer Ansatz bei neurologischen Erkrankungen

Neben Thrombin und FXII, sind auch andere Gerinnungsfaktoren sowie Bestandteile des KKS an der Pathophysiologie der MS beteiligt. Während in der EAE, erhöhte Thrombinwerte gefunden wurden, zeigten Studien in MS-Patienten eine Erhöhung der Prothrombinaktivität im ZNS und Blutplasma. Es wird vermutet, dass diese erhöhten Thrombinwerte der Demyelinisierung vorausgehen (Göbel et al., 2018b). Thrombin aktiviert zudem über PAR (s. o.), die im ZNS weit verbreitet sind, eine proinflammatorische Signalkaskade. Die Hemmung dieser Kaskade kann den Verlauf der EAE verbessern. Ähnlich wie Thrombin ist auch FX im Blutplasma von MS-Patienten erhöht und eine Hemmung von FX führt zu einem abgeschwächten Krankheitsverlauf in der EAE (Göbel et al., 2018a).

FXII spielt ebenfalls eine zentrale Rolle bei der Entstehung von MS. FXII-Ablagerungen wurden in entzündlichen EAE-Läsionen nachgewiesen. Ein FXII-Mangel führt zu einem abgeschwächten Krankheitsverlauf in der EAE (Göbel et al., 2018b). Patienten mit schubförmig remittierender und sekundär progredienter MS zeigen eine deutlich erhöhte FXII-Aktivität im Plasma (Göbel et al., 2016).

FXII aktiviert nicht nur die Gerinnungskaskade, sondern auch das KKS, was zur Freisetzung des proinflammatorischen Peptidhormons Bradykinin führt (Göbel et al., 2018b). Mehrere Studien haben die Rolle des KKS in neurologischen Erkrankungen unterstrichen. So wurden veränderte Aktivitäten der Kallikreinverwandte Peptidase 6 (KLK6) sowohl im Serum als auch im ZNS bei der Alzheimer-Krankheit, nach einem Schlaganfall und in aktiven MS Läsionen gefunden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass KLK6 als potentieller Biomarker für sekundäre progressive MS dienen könnte. Erhöhte KLK6-Werte können zudem eine Verschlechterung der schubförmigen MS vorhersagen (Scarbrick et al., 2008). In diesem Zusammenhang konnte auch gezeigt werden, dass neutralisierende KLK6-Antikörper das Krankheitsbild der EAE verbessern (Blaber et al., 2004). Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass KLK6 ein vielversprechendes therapeutisches Ziel zur Verbesserung des Krankheitsverlaufs darstellen könnte (Prassas et al., 2015).

Bradykinin spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von MS, Schlaganfall und Alzheimer-Demenz durch seine Bindung an die Rezeptoren B1R und B2R. Im EAE-Modell konnte gezeigt werden, dass B2R die Expression von Chemokinen wie CCL2 und CCL5 sowie die Leukozytenregulation beeinflusst und an der Modulation inflammatorischer Läsionen im ZNS beteiligt ist. Für den B1R wurde bereits ein Antagonist (R838) identifiziert, der in einem viralen Modell der MS die Rekrutierung von T-Lymphozyten ins ZNS hemmt. Darüber hinaus reguliert B1R die Migration von menschlichen Th17-Lymphozyten über das Endothel der BHS, was seine entscheidende Rolle bei der Neuroinflammation und der Infiltration von Immunzellen unterstreicht. Auch ACE-Inhibitoren wie Enalapril wurden als therapeutische Strategie für MS beschrieben. Enalapril verringerte den Schweregrad der EAE, reduzierte die ZNS-Entzündung und Demyelinisierung so-

wie die Infiltration von IL-17-positiven Zellen ins ZNS und erhöhte den Bradykinin-Serumspiegel (Nokkari et al., 2018).

Zusammenfassender Ausblick

Diese Studien verdeutlichen, dass die Modulation von Gerinnungsfaktoren einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz bietet, um sowohl die entzündlichen als auch die neurodegenerativen Aspekte bei der Behandlung neurologischer Erkrankungen wie MS, Alzheimer-Demenz und Schlaganfall zu adressieren. Ziel ist es Gewebeerlust und irreversible Schäden zu vermeiden. Hierfür könnten sowohl Inhibitoren, als auch Aktivatoren von Gerinnungsfaktoren eingesetzt werden. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass die zugelassenen Substanzen, welche die Proteaseaktivität der Gerinnungsfaktoren beeinflussen, zwangsläufig auch in die Gerinnungsfunktion eingreifen. Dies könnte mögliche Nebenwirkungen, wie eine erhöhte Blutungsneigung verursachen. Wichtig ist zudem die Erkenntnis, dass die immunmodulatorische Funktion der Gerinnungsfaktoren unabhängig von ihrer Rolle als Proteasen im Gerinnungssystem ist. Daher wird die Entwicklung spezifischer Inhibitoren für die beschriebenen Rezeptoren und Gerinnungsfaktoren in den kommenden Jahren eine zentrale Aufgabe sein. Darüber hinaus ist derzeit unklar, inwieweit sich die Konzentrationen und Funktionen der Gerinnungsfaktoren im Krankheitsverlauf verändern. Aus diesem Grund sollten die aktuellen Erkenntnisse mit entsprechender Vorsicht betrachtet werden (Göbel et al., 2018b).

Auch die neuen Erkenntnisse zur Rolle von Ionenkanälen in der Neuroinflammation, könnten diese als potentielle Zielstrukturen zur pharmakologischen Intervention definieren. Aktivatoren von Kv7-Kanälen und Blocker von HCN-Kanälen können dabei in den Fokus rücken. Für beide Ionenkanäle gibt es mit Retigabin (Pan-Kv7-Kanalaktivator) und Ivabradin (Pan-HCN-Kanalblocker) bereits zugelassene Substanzen. Jedoch sind Verbesserungen in der Subtypspezifität und im Nebenwirkungsprofil für einen effektiven klinischen Einsatz unumgänglich. In beiden Fällen sind kardiologische Nebenwirkungen zu erwarten. Da der I_h in thalamischen Schaltneuronen, wie in Sinusknotenzellen (hier I_f genannt), wesentlich auf der Expression der HCN4-Kanaluntereinheit basiert (Zobeiri et al., 2019), könnten HCN4-spezifische Blocker hilfreich sein. Der HCN4-präferierende Blocker EC18 könnte hierfür als Leitsubstanz dienen (Patberg et al., 2023). Da der neuronale I_M fast gänzlich auf heteromeren Kv7.2/Kv7.3-Kanälen basiert, wären entsprechende subtypspezifische Aktivatoren hilfreich. Hier könnten Retigabin-Analoga mit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil (weniger Blaufärbung von Skleren; geringere Lebertoxizität) als Leitsubstanzen dienen (Bock et al., 2019).

Glossar

HCN-Kanäle (Hyperpolarisationsaktivierte und durch zyklische Nukleotide gesteuerte Kanäle) sind spannungsgesteuerte Ionenkanäle, die durch Hyperpolarisation aktiviert werden, Natrium- und Kalium-Ionen leiten und den I_h / I_f -Strom generieren.

Kv7-Kanäle sind spannungsgesteuerte Kaliumkanäle, die eine Schlüsselrolle bei der Regulation der neuronalen Erregbarkeit spielen, indem sie den M-Strom (I_M) generieren und Übererregbarkeit hemmen.

Nav-Kanäle sind spannungsgesteuerte Natriumkanäle, die für die Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen in Nervenzellen verantwortlich sind, wodurch neuronale Signale übertragen werden.

Multiple Sklerose (MS) ist eine neurologische Erkrankung, die Entzündungen und Schäden an den Myelinscheiden der Nerven-

zellen im Gehirn und Rückenmark verursacht, was vielfältige körperliche und kognitive Symptome auslöst.

Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR) sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die durch Serinproteasen aktiviert werden und eine Schlüsselrolle in der Regulation von Entzündungen und Blutgerinnung spielen.

Tissue Factor (TF) ist ein integrales Membranglykoprotein aus der Superfamilie der Zytokinrezeptoren, das dem extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade zugerechnet wird.

Zytokine sind kleine Proteine, die im Immunsystem eine Schlüsselrolle spielen, aber auch als direkte Neuromodulatoren im ZNS wirken, indem sie neuronale Ionenkanäle beeinflussen können.

Danksagung

Wir danken Heike Blum für die Illustration des Artikels.

Referenzen

- Bailey M, Linden D, Guo-Parke H, Earley O, Peto T, McAuley DF, Taggart C, Kidney J. 2023. Vascular risk factors for COVID-19 ARDS: endothelium, contact-kinin system. *Front Med (Lausanne)* 10.
- Blaber SI, Ciric B, Christophi GP, Bennett MJ, Blaber M, Rodriguez M, Scarisbrick IA. 2004. Targeting kallikrein 6 proteolysis attenuates CNS inflammatory disease. *The FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 18:920–922.
- Bock C, Surur AS, Beirow K, Kindermann MK, Schulig L, Bodtke A, Bednarski PJ, Link A. 2019. Sulfide Analogues of Flupirtine and Retigabine with Nanomolar K_V 7.2/K_V 7.3 Channel Opening Activity. *ChemMedChem* 14:952–964.
- Bode N. MF; M. 2015. Protective and pathological roles of tissue factor in the heart. *Hamostaseologie [Internet]* 35:37–46. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.5482/HAMO-14-09-0042>
- Budde T, White JA, Kay AR. 1994. Hyperpolarization-Activated Na⁺-K⁺ Current (I_h) in Neocortical Neurons Is Blocked by External Proteolysis and Internal TEA.
- Cerina M, Narayanan V, Delank A, Meuth P, Graebenitz S, Göbel K, Herrmann AM, Albrecht S, Daldrup T, Seidenbecher T, Gorji A, Kuhlmann T, Wiendl H, Kleinschnitz C, Speckmann EJ, Pape HC, Meuth SG, Budde T. 2018. Protective potential of dimethyl fumarate in a mouse model of thalamocortical demyelination. *Brain Struct Funct* 223:3091–3106.
- Cerina M, Narayanan V, Göbel K, Bittner S, Ruck T, Meuth P, Herrmann AM, Stangel M, Gudi V, Skripuletz T, Daldrup T, Wiendl H, Seidenbecher T, Ehling P, Kleinschnitz C, Pape HC, Budde T, Meuth SG. 2017. The quality of cortical network function recovery depends on localization and degree of axonal demyelination. *Brain Behav Immun* 59:103–117.
- Cervia-Hasler C, Brüningk SC, Hoch T, Fan B, Muzio G, Thompson RC, Ceglarek L, Meledin R, Westermann P, Emmenegger M, Taeschler P, Zurbuchen Y, Pons M, Menges D, Ballouz T, Cervia-Hasler S, Adamo S, Merad M, Charney AW, Puhan M, Brodin P, Nilsson J, Aguzzi A, Raeber ME, Messner CB, Beckmann ND, Borgwardt K, Boyman O. 2024. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science (1979)* 383:1–18.
- Chaudhary R, Albrecht S, Datunashvili M, Cerina M, Lüttjohann A, Han Y, Narayanan V, Chetkovich DM, Ruck T, Kuhlmann T, Pape H-C, Meuth SG, Zobeiri M, Budde T. 2022. Modulation of Pacemaker Channel Function in a Model of Thalamocortical Hyperexcitability by Demyelination and Cytokines. *Cerebral Cortex*.
- Chen H, Assmann JC, Krenz A, Rahman M, Grimm M, Karsten CM, Köhl J, Offermanns S, Wettschureck N, Schwaninger M. 2014. The Journal of Clinical Investigation Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. 124. Available from: <http://www.jci.org>
- Chou ML, Babamale AO, Walker TL, Cognasse F, Blum D, Burnouf T. 2023. Blood–brain crosstalk: the roles of neutrophils, platelets, and neutrophil extracellular traps in neuropathologies. *Trends Neurosci* 46:764–779.
- Coughlin SR. 2000. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature [Internet]* 407:258–264. Available from: <https://doi.org/10.1038/35025229>
- Dai G, Doisy EA. SCIENCE OF MEDICINE | FEATURE SERIES Signaling by Ion Channels: Pathways, Dynamics and Channelopathies.
- Foley JH, Conway EM. 2016. Cross Talk Pathways between Coagulation and Inflammation. *Circ Res* 118:1392–1408.
- Göbel K, Eichler S, Wiendl H, Chavakis T, Kleinschnitz C, Meuth SG. 2018a. The coagulation factors fibrinogen, thrombin, and factor XII in inflammatory disorders—a systematic review. *Front Immunol* 9.
- Göbel K, Kleinschnitz C, Meuth SG. 2018b. Coagulation factors and multiple sclerosis: Key factors in the pathogenesis? *Nervenarzt* 89:908–912.
- Göbel K, Pankratz S, Asaridou CM, Herrmann AM, Bittner S, Merker M, Ruck T, Glumm S, Langhauser F, Kraft P, Krug TF, Breuer J, Herold M, Gross CC, Beckmann D, Korb-Pap A, Schuhmann MK, Kuerten S, Mitroulis I, Ruppert C, Nolte MW, Panousis C, Klotz L, Kehrel B, Korn T, Langer HF, Pap T, Nieswandt B, Wiendl H, Chavakis T, Kleinschnitz C, Meuth SG. 2016. Blood coagulation factor XII drives adaptive immunity during neuroinflammation via CD87-mediated modulation of dendritic cells. *Nat Commun* 7.
- Habbas S, Santello M, Becker D, Stubbe H, Zappia G, Liaudet N, Klaus FR, Kollias G, Fontana A, Pryce CR, Suter T, Volterra A. 2015. Neuroinflammatory TNF α Impairs Memory via Astrocyte Signaling. *Cell* 163:1730–1741.
- Hille B. 2021. Ion Channels of Excitable Membranes. 3rd ed.
- Isaeva E, Hernan A, Isaev D, Holmes GL. 2012. Thrombin facilitates seizures through activation of persistent sodium current. *Ann Neurol* 72:192–198.
- Kapell H, Fazio L, Dyckow J, Schwarz S, Cruz-Herranz A, Mayer C, Campos J, D'Este E, Möbius W, Cordano C, Pröbstel A-K, Gharagozloo M, Zulji A, Narayanan Naik V, Delank A-K, Cerina M, Müntefering T, Lerma-Martin C, Sonner JK, Sin JH, Disse P, Rychlik N, Sabeur K, Chavali M, Srivastava R, Heidenreich M, Fitzgerald KC, Seebohm G, Stadelmann C, Hemmer B, Platten M, Jentsch TJ, Engelhardt M, Budde T, Nave K-A, Calabresi PA, Friese MA, Green AJ, Acuna C, Rowitch DH, Meuth SG, Schirmer L. 2023. Neuron-oligodendrocyte potassium shuttling at nodes of Ranvier protects against inflammatory demyelination. *Journal of Clinical Investigation [Internet]*. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/164223>
- Langenbruch L, Krämer J, Güler S, Möddel G, Geßner S, Melzer N, Elger CE, Wiendl H, Budde T, Meuth SG, Kovac S. 2019. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis: epidemiology and prognosis in a large tertiary referral center. *J Neurol* 266:1789–1795.
- Nokkari A, Abou-El-Hassan H, Mechref Y, Mondello S, Kindy MS, Jaffa AA, Kobeissy F. 2018. Implication of the Kallikrein-Kinin system in neurological disorders: Quest for potential biomarkers and mechanisms. *Prog Neurobiol* 165–167:26–50.
- Oniani T, Vinnenberg L, Chaudhary R, Schreiber JA, Riske K, Williams B, Pape H-C, White JA, Junker A, Seebohm G, Meuth SG, Hundehage P, Budde T, Zobeiri M. 2022. Effects of Axonal Demyelination, Inflammatory Cytokines and Divalent Cation Chelators on Thalamic HCN Channels and Oscillatory Burs-

- ting. *Int J Mol Sci* [Internet] 23:6285. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/11/6285>
- Patberg M, Oniani T, Disse P, Peischard S, Vinnenberg L, Zobeiri M, Romanelli MN, Epping L, Wiendl H, Meuth SG, Hundehöhe P, Seebohm G, Budde T, Junker A. 2023. Optimized synthesis and pharmacological evaluation of HCN channel inhibitor EC18. *Arch Pharm (Weinheim)* 356.
- Prassas I, Eissa A, Poda G, Diamandis EP. 2015. Unleashing the therapeutic potential of human kallikrein-related serine proteases. *Nat Rev Drug Discov* 14:183–202.
- Rychlik N, Hundehöhe P, Budde T. 2022. Influence of inflammatory processes on thalamocortical activity. *Biol Chem*.
- Rychlik N, Disse P, Albrecht S, Kuhlmann T, Seebohm G, Meuth SG, Budde T. 2024. Analysis of the kallikrein-kinin signaling pathway in cortical neurons. Poster abstract PS06-28PM-413. FENS 2024.
- Scarlsbrick IA, Linbo R, Vandell AG, Keegan M, Blaber SI, Blaber M, Sneve D, Lucchinetti CF, Rodriguez M, Diamandis EP. 2008. Kallikreins are associated with secondary progressive multiple sclerosis and promote neurodegeneration. In: *Biological Chemistry*. Vol. 389. . p 739–745.
- Stefanski AL, Nitschke E, Dorner T. 2022. Thromboinflammation: Dynamics of Physiological and Pathological Interactions between Inflammation and Coagulation. *Aktuelle Rheumatologie* 47:478–482.
- Vinnenberg L, Rychlik N, Oniani T, Williams B, White JA, Kovac S, Meuth SG, Budde T, Hundehöhe P. 2024. Assessing neuroprotective effects of diroximel fumarate and siponimod via modulation of pacemaker channels in an experimental model of remyelination. *Exp Neurol* 371.
- Wang H, Reiser G. 2003. Thrombin Signaling in the Brain: The Role of Protease-Activated Receptors. 384:193–202. Available from: <https://doi.org/10.1515/BC.2003.021>
- Yan Z, Yang W, Parkitny L, Gibson SA, Lee KS, Collins F, Deshane JS, Cheng W, Weinmann AS, Wei H, Qin H, Benveniste EN. 2019. Deficiency of Socs3 leads to brain-targeted experimental autoimmune encephalomyelitis via enhanced neutrophil activation and ROS production. *JCI Insight* 4.
- Zobeiri M, Chaudhary R, Blaich A, Rottmann M, Herrmann S, Meuth P, Bista P, Kanyshkova T, Lüttjohann A, Narayanan V, Hundehöhe P, Meuth SG, Romanelli MN, Urbano FJ, Pape HC, Budde T, Ludwig A. 2019. The hyperpolarization-activated HCN4 channel is important for proper maintenance of oscillatory activity in the thalamocortical system. *Cerebral Cortex* 29:2291–2304.



Nicole Rychlik

Universität Münster,
 Institut für Physiologie I, Robert-Koch-Straße 27a
 48149 Münster, Deutschland
Nicole.Rychlik@ukmuenster.de
 ORCID: 0000-0002-8327-6015

Nicole Rychlik studierte Biologie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf und ist seit 2021 Doktorandin am Institut für Physiologie I der Universität Münster. Als Teil der Graduiertenschule ChemBion absolvierte sie im Rahmen ihrer Promotion einen sechsmonatigen Forschungsaufenthalt an der Weill Cornell Medicine in New York. Derzeit untersucht sie den Einfluss des Kallikrein-Kinin-Systems auf die Pathophysiologie der Multiplen Sklerose, um die zugrundeliegenden zellulären und neuronalen Netzwerkeffekte im thalamokortikalen System zu identifizieren.



Dr. Laura Vinnenberg

Universitätsklinikum Düsseldorf,
 Klinik für Neurologie, Moorenstr. 5
 40225 Düsseldorf, Deutschland
laura.vinnenberg@med.uni-duesseldorf.de
 ORCID: 0000-0001-8843-007X

Dr. Laura Vinnenberg promovierte 2023 in der Forschungsgruppe ChemBion in Münster und ist seit 2024 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Sie erforscht, wie Ionenkanäle die Immun- und neuronalen Antworten im zentralen und peripheren Nervensystem regulieren und welche Rolle diese Mechanismen bei neurodegenerativen und entzündlichen Erkrankungen spielen. Ihr Ziel ist es, durch die Entschlüsselung dieser Signalwege innovative therapeutische Ansätze zu entwickeln.



Prof. Dr. Thomas Budde

Universität Münster
 Institut für Physiologie
 Robert-Koch-Straße 27a
 48149 Münster
tbudde@uni-muenster.de
 ORCID: 0000-0002-5263-8183

Thomas Budde hat Biologie an der Ruhr-Universität Bochum studiert, wo er anschließend an der Abteilung für Neurophysiologie promovierte. Von 1993 bis 1995 folgte ein Aufenthalt an der University of Iowa. Ein Helmholtz-Stipendium brachte ihn 1995 zurück nach Deutschland an das Institut für Physiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, wo er bis 2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter war. Seit 2005 ist er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physiologie I der Universität Münster. Seine Forschung fokussiert auf die Charakterisierung der molekularen und zellulären Mechanismen sowie der neuronalen Netzwerkeigenschaften, die der Funktion und Dysfunktion des thalamokortikalen Systems zugrunde liegen.



Prof. Dr. Sven G. Meuth

Universitätsklinikum Düsseldorf
 Klinik für Neurologie
 Moorenstr. 5
 40225 Düsseldorf
SvenGuenther.Meuth@med.uni-duesseldorf.de

Sven Meuth studierte Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, wo er 2005 und 2007 mit Promotionen in Medizin und Neurobiologie abschloss. Nach einem Forschungsaufenthalt am UT Southwestern Medical Center in Dallas war er Assistenzarzt im Universitätsklinikum Würzburg und Oberarzt an der Universitätsklinik Münster. Seit 2020 leitet er als Direktor die Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Seine Forschung konzentriert sich auf entzündliche und autoimmune Erkrankungen des Nervensystems, insbesondere Multiple Sklerose. Sven Meuth wurde vielfach ausgezeichnet und ist Mitglied führender neurologischer Fachgesellschaften. Seit 2025 ist er Präsident (incoming) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

Foto P. Wattendorff

Wissenschaftlicher Beitrag

Julia Dyckow*, Lucas Schirmer*

Neurogliale Kommunikation bei entzündlich-demyelinisierenden Erkrankungen

Abstract

Neurons and macroglial cells, specifically, astrocytes and oligodendrocytes, are in close physical and functional proximity within the central nervous system. Efficient neuroglial communication is essential for maintaining normal physiological functions. Disruptions in these interactions play an important role in inflammatory demyelinating processes, such as multiple sclerosis (MS), the most common neuroimmunological disease in humans. MS is characterized by the loss of myelin sheaths, progressive neurodegeneration, and glial cell activation. Disturbed interactions between nerve cells and macroglial cells can exacerbate these pathological mechanisms and drive the progression of these events. We describe such interactions and highlight potential therapeutic approaches in the context of chronic neuroinflammation.

Keywords: neuroinflammation; demyelination; macroglia; multiple sclerosis.

Zusammenfassung

Nervenzellen und Makrogliazellen, spezifisch Astrozyten und Oligodendrozyten, befinden sich in enger physischer und funktioneller Nähe innerhalb des zentralen Nervensystems. Eine effiziente neurogliale Kommunikation ist entscheidend für die Aufrechterhaltung normaler physiologischer Funktionen. Störungen dieser Interaktionen spielen eine wichtige Rolle bei entzündlich-demyelinisierenden Prozessen, wie der Multiplen Sklerose (MS), der häufigsten neuroimmunologischen Erkrankung beim Menschen. Die MS ist gekennzeichnet durch den Verlust von Myelinscheiden, eine progrediente Neurodegeneration und Gliazellaktivierung. Gestörte Interaktionen zwischen Nervenzellen und Makrogliazellen können diese pathologischen Mechanismen verstärken und das Fortschreiten dieser Ereignisse vorantreiben. Wir beschreiben solche Interaktionen und verweisen auf mögliche therapeutische Ansätze im Kontext chronischer Neuroinflammation.

Schlüsselwörter: Neuroinflammation; Demyelinisierung; Makroglia; Multiple Sklerose.

* Corresponding authors:

Julia Dyckow, Translationale Neurobiologie, Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, 68167 Mannheim, E-Mail: julia.dyckow@medma.uni-heidelberg.de, <https://www.schirmerlab.com>, ORCID: 0000-0003-1423-9322

Prof. Dr. Lucas Schirmer, Translationale Neurobiologie, Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, 68167 Mannheim. E-Mail: lucas.schirmer@medma.uni-heidelberg.de, <https://www.schirmerlab.com>, ORCID: 0000-0001-7142-4116

Einleitung

Wie kommunizieren gliale Zellen und neuronale Zelltypen im Kontext chronischer Neuroinflammation? Der Fokus dieser Übersichtsarbeit liegt auf einer Beschreibung solcher Interaktionen im Kontext von entzündlich-demyelinisierenden Prozessen, wie wir sie bei Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose (MS) vorfinden, der häufigsten entzündlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Charakteristischerweise kommt es bei der MS zu einer Destruktion der von Oligodendrozyten gebildeten Myelinscheide, die das Axon in mehreren Lamellen umgibt und so für eine elektrische Isolierung des Axons und schnelle Erregungsweiterleitung sorgt (Stadelmann et al. 2019). Daher ist es nicht verwunderlich, dass MS traditionell mit einer Pathologie der weißen Substanz assoziiert worden ist (Das et al. 2019). Mittlerweile ist bekannt, dass die graue Substanz ebenso häufig und meist sogar deutlich stärker betroffen ist (Frischer et al. 2009; Cortese et al. 2024). Neuronale Symptome umfassen eine Übererregbarkeit von Nervenzellen, die eine neuroaxonale Degeneration (Woo et al. 2024) und erhöhte Glutamatspiegel zur Folge haben (Srinivasan et al. 2005).

Funktionell können chronische entzündlich-demyelinisierende Prozesse zu einem gestörten Kaliumtransport zwischen makroglialen und neuronalen Zelltypen führen (Kapell et al. 2023). Auch der metabolische interzelluläre Austausch kann hierdurch gestört sein. Beispielsweise kann es zu einer abweichenden Expression von Transportern kommen, die für den Glukose- und Laktataustausch zwischen Nervenzellen und Astrozyten wichtig sind, wodurch es zu einem chronisch erhöhten Laktatspiegel kommen kann (Nijland et al. 2014).

Therapeutische Ansätze mit dem Ziel Störungen einzelner neuroglialer Interaktionen zu modulieren, besitzen ein großes Potenzial und können nicht nur dabei helfen, das Voranschreiten pathologischer Veränderungen zu bremsen, sondern auch die Regeneration geschädigter Nervenfasern zu unterstützen. Durch das gezielte Verständnis der Stellschrauben in diesem Interaktionsnetzwerk können somit neuartige Behandlungsstrategien entwickelt werden, um spezifische neuroprotektive Reparaturmechanismen anzustoßen.

Neuron-Oligodendrozyten-Interaktionen

Oligodendrozyten bilden Myelin, das im ZNS in mehreren Lagen um Axone gewickelt ist und diese isoliert (Abbildung 1). Im Bereich des Ranvier'schen Schnürringes, wo die Umwicklung des Axons von Myelin periodisch unterbrochen ist, ändert sich bei einer Weiterleitung von Aktionspotenzialen mithilfe von Ionenkanälen die Spannung entlang der axonalen Membran. Da dies ausschließlich am Ranvier'schen Schnürring erfolgen muss, nicht aber entlang des gesamten Axons wie im Falle von nicht-myelinisierten Nervenfasern, ermöglichen Oligodendrozyten eine schnelle saltatorische Erregungsweiterleitung entlang von Nervenfasern (Debanne et al. 2011). Traditionell wurde angenommen, dass sich die Funktion von Oligodendrozyten hierauf beschränkt, diese Ansicht ist allerdings mittlerweile überholt.

Die Expression und Anordnung axonaler Ionenkanäle wird vom Myelin beeinflusst (Boiko et al. 2001), was einen direkten Einfluss auf die Ionenhomöostase hat. Zu einer direkten Interaktion zwischen Axonen und Oligodendrozyten kommt es über Verbindungen, die zwischen diesen Zelltypen mittels Adhäsionsmolekülen eingegangen werden und die für die Organisation der Bereiche der Ranvier'schen Schnürringe wichtig sind (Pan and Chan 2017). Unterschieden werden paranodale Verbindungen zwischen Myelinschleifen und dem Axolemma sowie juxtapanodale Verbindungen, wobei in diesem Review der Fokus auf den paranodalen Verbindungen liegen soll. Die paranodalen Adhäsio-

onsmoleküle Paranodin/Contactin-assoziiertes Protein (Caspr1) und Contactin (Coman et al. 2006) vermitteln eine direkte Interaktion mit dem in den Myelinschleifen vorzufindenden Neurofascin NF-155 (Tait et al. 2000), wobei Contactin-1 sowohl in Oligodendrozyten (Dubessy et al. 2019; Colakoglu et al. 2014) als auch axonal vorgefunden wird (Colakoglu et al. 2014). In direkter Nachbarschaft hierzu liegen am Ranvier'schen Schnürring nodale Natriumkanäle, das Protein Ankyrin G und Neurofascin (NF)-186 (Coman et al. 2006).

Mittels einer globalen Depletion von *Cntn1*, das für Contactin-1 kodiert, konnte die Bedeutung der Contactin-vermittelten Interaktion zwischen Oligodendrozyten und Axonen für die Reifung und Myelinisierung von Axonen aufgezeigt werden. Heranreifende Sehnerven *Cntn1*-depletierter Mäuse zeigen deutlich mehr unreife kleinkalibrige Axone, nachgewiesen durch eine reduzierte Expression des Neurofilament-200 Markers, ein Marker für ausgereifte Axone (Colakoglu et al. 2014). Eine Hypomyelinisierung konnte unter anderem mittels Silberfärbung im Sehnerv und Corpus Callosum nachgewiesen werden sowie mittels Elektronenmikroskopie im Sehnerv, die zeigte, dass insbesondere kleinkalibrige Axone betroffen sind (Colakoglu et al. 2014). Oligodendrozyten von *Cntn1*-depletierten Mäusen, die zusätzlich ein grün fluoreszierendes Protein am Proteolipidprotein (PLP)-Promoter, einem Myelinprotein, exprimieren, sind erheblich beeinträchtigt in ihrer Fähigkeit, Myelinmembranen entlang von Axonen auszudehnen und diese damit zu umwickeln (Colakoglu et al. 2014). Dass die Organisation paranodaler Bereiche abhängig ist von Contactin-1, konnte mithilfe von *Cntn1*-depletierten Mäusen gezeigt werden, deren myelinisierte Axone kein Caspr in der Axonmembran hatten, wodurch Kaliumkanäle, die in Kontrollgewebe juxtaparanodal exprimiert werden, direkt an den Ranvier'schen Schnürring angrenzend fehlplatziert wurden (Colakoglu et al. 2014). Paranodopathien im Menschen äußern sich entsprechend durch Symptome wie Ataxie und Tremor, beispielsweise vermittelt durch Antikörper gegen NF155 (Querol et al. 2014) oder gegen Contactin-1 (Doppler et al. 2015). Vergleichbar damit kann eine Mutation des für CASPR1 kodierenden *CNTNAP1* zu epileptischen Anfällen assoziiert mit einer zerebralen/zerebellären Atrophie führen sowie zu abnormalen Signalintensitäten der weißen Substanz in der magnetresonanztomographischen Untersuchung von Gehirnen betroffener Patienten (Garel et al. 2022).

Oligodendroglial exprimierte Kir4.1 Kanäle, die an der inneren und äußeren Myelinzunge sowie paranodal zu finden sind, puffern Kalium im periaxonalen und paranodalen Raum (Schirmer et al. 2018) und stabilisieren so die Erregbarkeit von Nervenzellen (Kapell et al. 2023). Ein Verlust oligodendroglialer, aber auch astroglialer Kir4.1-Kanäle resultiert in einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit, was zu epileptischen Anfällen und einer gestörten axonalen Integrität führen kann (Schirmer et al. 2018; Kelley et al. 2018; Larson et al. 2018; Kapell et al. 2023). Unter chronischen entzündlich-demyelinisierenden Bedingungen wie bei der MS oder einem verwandten Tiermodell, der experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis (EAE), sind oligodendroglial exprimierte Kir4.1-Kanäle runterreguliert, während hingegen der nodal (neuronal) exprimierte Kv7-Kanal transient hochreguliert wird (Kapell et al. 2023). Kalium gelangt über Kv7-Kanäle aus dem Axon in den Extrazellulärraum. Eine pharmakologische Öffnung von Kv7-Kanälen mittels Retigabin führt zu einer herabgesetzten Erregbarkeit von Nervenzellen. Im Kontext von chronischer Neuroinflammation erweist sich dieser Mechanismus als protektiv, um der neuronalen Übererregbarkeit entgegen zu wirken und damit die Resilienz zu stärken (Kapell et al. 2023). Im Menschen wird *KCNJ10*, das für Kir4.1 kodiert, von Oligodendrozyten und Astrozyten exprimiert (Schirmer et al. 2014). Der dauerhafte Funktionsverlust in makroglialen Zelltypen, wie

beim EAST/SeSAME-Syndrom oder im Tiermodell, kann zu epileptischen Anfällen führen (Cross et al. 2013; Schirmer et al. 2018). Mäuse, bei denen *Kcnj10* in Oligodendrozyten depletiert worden ist, weisen eine progrediente Neurodegeneration auf (Almeida and Macklin 2023).

Zur Ionenhomöostase zwischen Nervenzellen und Oligodendrozyten tragen außerdem spannungsabhängige Natriumkanäle bei. Hier sind insbesondere die Kanäle Nav1.1, Nav1.2 und Nav1.6 zu nennen, die am Axon-Initialsegment (AIS) und im Bereich des Ranvier'schen Schnürringes lokalisiert sind und, indem sie für einen Natriumeinstrom in das Axon sorgen, wichtig für die Depolarisation sind (Debanne et al. 2011). Unter entzündlich-entmarkenden Bedingungen verändert sich allerdings das Verteilungsmuster solcher Natriumkanäle. Beispielsweise weisen Sehnerven von Mäusen mit EAE eine deutliche Reduktion von Nav1.6 am Ranvier'schen Schnürring auf, hierfür aber eine gesteigerte nodale Expression von Nav1.2 und insgesamt eine diffuse Hochregulierung der axonalen Kanäle Nav1.2 und Nav1.6 (Craner et al. 2003). Im Rückenmark von EAE-Mäusen konnte zudem eine diffuse Expression spezifisch von Nav1.6-Kanälen entlang geschädigter Axone gezeigt werden (Craner, Hains, et al. 2004). Vergleichbar damit konnte eine diffuse Verteilung der Kanäle Nav1.2 und Nav1.6 entlang demyelinisierter Axone im Sehnerv- und Rückenmarksgewebe von MS-Patienten nachgewiesen werden (Craner, Newcombe, et al. 2004).

Eine dystrophe und gestörte Myelinbildung, wie sie beispielsweise in Shiverer-Mäusen durch eine gestörte Expression des Myelinproteins Myelin Basic Protein auftritt, stört die Axon-Oligodendrozyten-Kommunikation. Die Tiere zeigen infolge dessen eine gestörte Expression von Nav1.6-Kanälen am Ranvier'schen Schnürring (Boiko et al. 2001), abhängig davon wiederum eine beeinträchtigte Erregungsweiterleitung (Van Wart and Matthews 2006) einhergehend mit neurologischen Symptomen wie Tremor (Chernoff 1981). Es konnte aber auch gezeigt werden, dass Oligodendrozyten unabhängig vom Myelin eine wichtige Rolle bei der Langzeitintegrität von Axonen spielen und neuroprotektive Eigenschaften fördern. Mäuse, in deren Oligodendrozyten das Gen für das Myelin-assoziierte Protein CNPase (*Cnp1*) depletiert ist, weisen angeschwollene Axone sowie progrediente neurodegenerative Veränderungen auf einhergehend mit motorischen Einschränkungen (Lappe-Siefke et al. 2003). Die CNPase ist im Bereich der inneren Myelinzunge lokalisiert (Edgar et al. 2009) und kann so zur Kommunikation zwischen Axon und Oligodendrozyt beitragen, was durch eine experimentelle Depletion der entsprechenden Gensequenz gestört wird. Hiermit vergleichbar führt eine peroxisomale Dysfunktion in Oligodendrozyten langfristig zu einer axonalen Degeneration mit Ataxie und Tremor (Kassmann et al. 2007).

Oligodendrozyten übernehmen auch eine aktive metabolische Rolle bei der Unterstützung neuronaler Funktionen, indem Laktat mittels des im Myelin exprimierten Monocarboxylattransporters MCT1 an Axone über deren MCT2 Transporter weiter geleitet wird (Fünfschilling et al. 2012). Entsprechend zeigen Mäuse, deren Oligodendrozyten kein MCT1 produzieren können, eine progressive axonale Degeneration (Lee et al. 2012). Mäuse, deren Oligodendrozyten einen Funktionsverlust von Kir4.1 aufweisen, haben im Myelin reduzierte Expressionslevel von MCT1 und zudem vom Glukosetransporter GLUT1, was zu einer Behinderung der axonalen Glukoseaufnahme und letztlich zur Degeneration von Axonen führt (Looser et al. 2024). Weiterhin unterstützen Oligodendrozyten den axonalen Energiemetabolismus, indem sie transzellulär über Exosomen die Deacetylase SIRT2 zur Verfügung stellen, welche wiederum mitochondriale Enzyme deacetyliert und so den axonalen Energiestoffwechsel steigert (Chamberlain et al. 2021).

Doch auch Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (OPCs), die zu

Oligodendrozyten heranreifen können, kommunizieren mit Neuronen über synaptische Verbindungen. Hierfür sind allen voran Glutamatrezeptoren auf OPCs wie Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionsäure (AMPA)-Rezeptoren wichtig, die Glutamat aus Vesikeln in Axonterminalen aufnehmen (Bergles et al. 2000; Lin and Bergles 2004). Je höher die neuronale Aktivität ist, desto mehr synaptische Verbindungen werden mit OPCs gebildet, die hierdurch aktiviert werden und infolgedessen proliferieren (Moura et al. 2023). Dieser Koppelungsmechanismus ist abhängig vom Entwicklungsstadium, da jüngere Mäuse eine stärkere Zunahme der OPC-Proliferation als Reaktion auf eine gesteigerte neuronale Aktivität zeigen (Mitew et al. 2018). Gleichfalls können OPCs neuronale Synapsen beeinflussen, beispielsweise konnte in Mäusen gezeigt werden, dass OPCs Synapsen eliminieren können, indem sie präsynaptische Terminale aufnehmen und verdauen (Auguste et al. 2022). Dies scheint wiederum abhängig von sensorischer Stimulation zu sein, da eine Reorganisation des Verteilungsmusters der Aufnahmestellen entlang der OPC-Verästelungen nach sensorischer Stimulation festgestellt werden konnte (Auguste et al. 2022).

Auch die Differenzierung von OPCs steht im direkten Zusammenspiel mit der axonalen Aktivität (Bonetto et al. 2020), wodurch Nervenzellen einen direkten Einfluss auf die Myelinbil-

dung nehmen können (Hughes et al. 2018; Xin and Chan 2020). Hierdurch kann somit die Kommunikation zwischen Nervenzellen und OPCs via Glutamat an der Axonterminale zu einer Remyelinisierung und Wiederherstellung der axonalen Funktionalität unter entzündlich-entmarkenden Bedingungen beitragen (Moura et al. 2023). Allerdings kann eine chronisch erhöhte Glutamatfreisetzung, wie sie bei MS vermutet wird, eine schädigende Wirkung auf Oligodendrozyten und deren Vorläuferzellen haben („Exzitotoxizität“). Ausgereifte Oligodendrozyten besitzen Glutamatrezeptoren in ihren Zellfortsätzen, im Zellkörper und sowohl in der äußeren als auch in der inneren Myelinzunge und stehen damit im räumlichen Kontakt zum Axon (Karadottir et al. 2005). Dementsprechend zeigen Mäuse, deren AMPA-Rezeptor-Untereinheit GluA4 auf Oligodendrozyten depletiert ist, eine abgeschwächte Schädigung von Axonen und schwächere EAE-Verläufe (Evonuk et al. 2020). Unter entzündlich-demyelinisierenden Bedingungen können OPCs neuroprotektive Eigenschaften übernehmen. Sie können besonders in der akuten Phase Fibronectin und Laminin sezernieren, welches in Mäusen mit einer Rückenmarksläsion dystrophische axonale Wachstumskegel stabilisieren und zu einem gewissen Grad vor dem entzündlichen Milieu schützen konnte (Tran, Warren, and Silver 2018; Marangon et al. 2024; Busch et al. 2010).

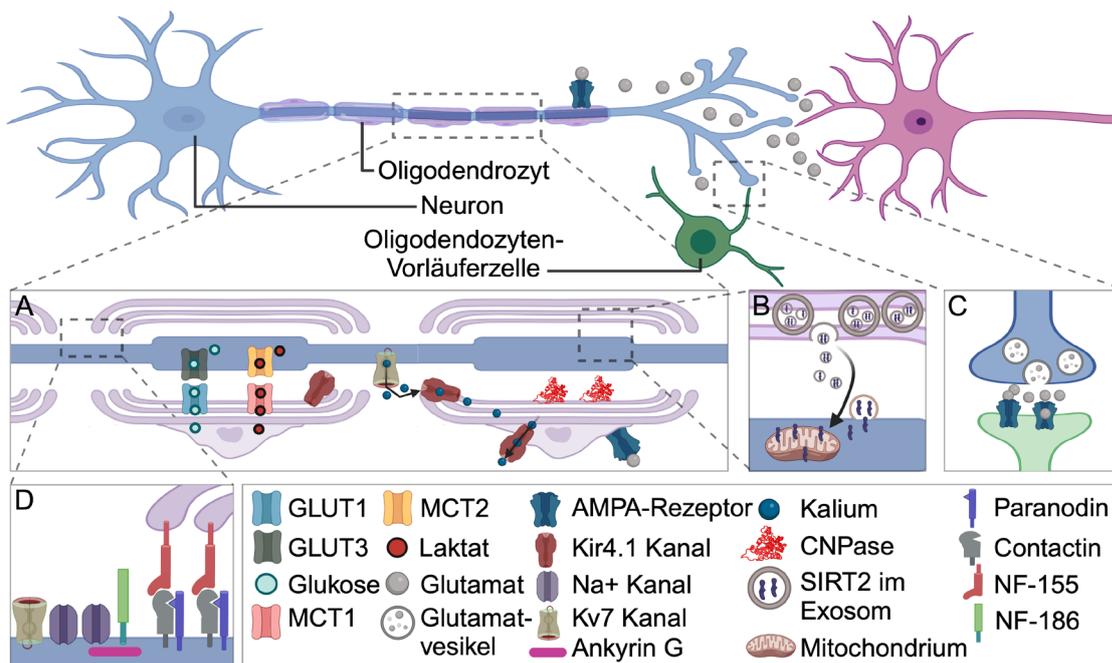


Abbildung 1: Neuron-Oligodendrozyten-Interaktionen

Schematische Darstellung der Interaktionen zwischen Nervenzellen und Oligodendrozyten. (A) Oligodendrozyten bilden im zentralen Nervensystem Myelinscheiden um Axone, welche im Bereich von Ranvier'schen Schnürringen unterbrochen sind. Oligodendrozyten geben Glukose über den im Myelin befindlichen Glukosetransporter GLUT1 an den axonalen Glukosetransporter GLUT3 weiter. Laktat wird über den im Myelin befindlichen Monocarboxylattransporter MCT1 an Axone über deren MCT2 abgegeben. Im Ranvier'schen Schnürring ist der Kaliumkanal Kv7 vorzufinden, der einen Kaliumefflux ermöglicht. Kalium kann dann über Kir4.1-Kaliumkanäle, die einen nach innen gerichteten Kaliumstrom vermitteln und an der inneren und äußeren Myelinzunge sowie paranodal zu finden sind, von Oligodendrozyten aufgenommen und so periaxonal und paranodal abgepuffert werden. Oligodendrozyten nehmen Glutamat aus dem Extrazellulärraum über ihre Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionsäure (AMPA)-Rezeptoren auf. Das Myelin-assoziierte Protein CNPase befindet sich im Bereich der inneren Myelinzunge in direkter räumlicher Nähe zum Axon. (B) Oligodendrozyten geben transzellulär über Exosomen die Deacetylase SIRT2 an Axone weiter, die mitochondriale Enzyme deacetyliert und so den axonalen Energiestoffwechsel steigert. (C) Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (OPCs) kommunizieren mit Nervenzellen über synaptische Verbindungen und können über AMPA-Rezeptoren Glutamat aus Vesikeln in Axonterminalen aufnehmen. (D) Direkt an den nodalen Bereich des Ranvier'schen Schnürringes, in dem Natriumkanäle, das Protein Ankyrin G und Neurofascin (NF)-186 vorzufinden sind, grenzt der paranodale Bereich, in dem die paranodalen Adhäsionsmoleküle Paranodin/Contactin-assoziiertes Protein (Caspr1) und Contactin eine direkte Interaktion mit dem in den Myelinschleifen vorzufindenden Neurofascin NF-155 vermitteln.

Diskutiert wird auch, ob Oligodendrozyten einen Einfluss auf die ephaptische Kopplung haben. Hierbei handelt es sich um die elektrische Kopplung benachbarter Axone durch einen stattfindenden Ionenaustausch oder mittels sich überlappender extrazellulärer Felder (Nave and Werner 2021). Die Separierung einzelner Axone durch gliale Hüllen respektive durch das von Oligodendrozyten gebildete Myelin wirkt einer ephaptischen Kopplung entgegen und reduziert diese zumindest. Dennoch scheint sie diese nicht vollständig blockieren zu können, da nach experimenteller Stimulation eine gewisse ephaptische Kopplung auch zwischen myelinisierten Axonen festgestellt werden konnte (Nave and Werner 2021). Oligodendrozyten können somit Einfluss nehmen auf die Weiterleitung von elektrischen Signalen über ein elektrisches Feld, und damit auf die zeitliche Koordination neuronaler Netzwerke (Schmidt et al. 2021; Rey, Ohm, and Klambt 2023).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Nervenzellen mit Oligodendrozyten und deren Vorläuferzellen über diverse Kommunikationswege in Kontakt stehen. Oligodendrozyten bilden Myelinscheiden um Axone und beeinflussen so die Erregungsweiterleitung entlang von Nervenfasern. Über die interzelluläre Interaktion mittels Adhäsionsmoleküle wird die Anordnung von Ionenkanälen beeinflusst, was wiederum einen Einfluss auf die Ionenhomöostase in diesem Zellnetzwerk hat. OPCs kommunizieren auch direkt mit Nervenzellen über deren Synapsen und können zur Remyelinisierung entmarkter Axone beitragen. Entzündlich-demyelinisierende Bedingungen können somit entscheidend solche Interaktionen stören, was wiederum die pathologischen Mechanismen verstärken kann.

Neuron-Astrozyten-Interaktionen

Die im ZNS am häufigsten vertretenen Gliazellen sind Astrozyten (Freeman 2010). Sie bilden über zahlreiche Verästelungen ein Netzwerk (Zhang et al. 2024) aus, in welches die Nervenzellen eingebettet sind und in ihren Funktionen aktiv unterstützt werden (Abbildung 2). Astrozyten fungieren mehr oder weniger als ein protektives Netzwerk für Nervenzellen und beeinflussen über molekulare Signale wie den Fibroblastenwachstumsfaktor 15 (FGF15) die Rekrutierung und Migration von Neuronen (Su et al. 2020). Mithilfe von transgenen Mäusen, in denen astrogliale Connexinproteine („gap junctions“) gezielt depletiert worden sind, konnte gezeigt werden, dass diese Proteine interzelluläre Verbindungen vermitteln und deren Störung zu einer reduzierten neuronalen Erregbarkeit, einer gestörten synaptischen Transmission und Plastizität einhergehend mit eingeschränkten Lern- und Gedächtnisfunktionen führt (Hosli et al. 2022). In einem Tiermodell mit Maus-Herpesviren MHV-A59 konnte zudem gezeigt werden, dass Connexinproteine wie Connexin-43 auf Astrozyten unter chronisch-entmarkenden Bedingungen runter reguliert sind (Basu and Sarma 2018).

Astrozyten sind insbesondere wichtig für die ausbalancierte Homöostase von diversen Ionenkonzentrationen in der Kommunikation zwischen Neuronen und Astrozyten. Zum Beispiel exprimieren Astrozyten Kir4.1-Kaliumkanäle, deren Verlust zu einer erhöhten extrazellulären Kaliumkonzentration im Rückenmark und dadurch zu einer gesteigerten neuronalen Erregbarkeit und Neurodegeneration führen kann (Kelley et al. 2018). Ein läsions-typabhängiger Verlust astroglialer Kir4.1-Kanäle konnte auch in humanen MS-Läsionen nachgewiesen werden (Schirmer et al. 2014). Ein weiteres Protein, das für eine direkte Kopplung zwischen Nervenzellen und Astrozyten sorgt, ist Natrium. Bei neuronaler Aktivität kommt es zu einer astroglialen Glutamatenaufnahme über den exzitatorischen Aminosäure-Transporter EAAT2/GLT1, was einen Natriumeinstrom in Astrozyten zur

Folge hat (Felix et al. 2020). Natrium-Kalium-ATPasen (NKA) auf Astrozyten pumpen unter physiologischen Bedingungen drei Natriumionen in die Zelle und zwei Natriumionen in den Extrazellulärraum entgegen der Ionengradienten (Felix et al. 2020). Da Änderungen der Ionengradienten im Extrazellulärraum wiederum einen direkten Einfluss auf die Erregbarkeit von Nervenzellen haben, ist nachvollziehbar, dass die frühkindliche Enzephalopathie vom Typ 25, ausgelöst durch eine Mutation des Natriumgekoppelten Citrat-Transporters (NaCT, SLC13A5), der auf Neuronen und Astrozyten anzutreffen ist, mit einer ausgeprägten epileptischen Aktivität bei Betroffenen einhergeht (Jaramillo-Martinez et al. 2024). In Mäusen mit EAE konnte eine Hochregulierung des Natriumkanals Nav1.5 auf Astrozyten sowohl im Rückenmark als auch im Kortex festgestellt werden, welche mit dem Schweregrad klinischer EAE-Symptome korrelierte (Pappalardo et al. 2014). Diese unter entzündlich-demyelinisierenden Bedingungen gestörte astrogliale Natriumkanalexpression konnte auch in MS-Läsionen nachgewiesen werden. Dies lässt vermuten, dass Astrozyten unter entzündlich-demyelinisierenden Bedingungen Nav1.5 kompensatorisch hochregulieren, um über NKA die Kaliumhomöostase im ZNS aufrechtzuerhalten (Black, Newcombe, and Waxman 2010).

Astrozyten sind über ihre Fußfortsätze, mit denen sie Verbindungen zu Blutgefäßen im ZNS eingehen, beteiligt an der Bildung der Blut-Hirn-Schranke. Eine wichtige Rolle spielt hierbei das astrogliale Transmembranprotein Aquaporin-4 (Aqp4), welches unter physiologischen Bedingungen ausschließlich in den Fußfortsätzen der Astrozyten lokalisiert ist und den Wasser- und Kaliumhaushalt beeinflusst (Mueller et al. 2023; Ikeshima-Kataoka 2016). Wenn Kalium von Nervenzellen in den Extrazellulärraum abgegeben wird, kann es anschließend von Astrozyten über deren an den Fußfortsätzen lokalisierten Kir4.1-Kanäle parallel mit Wasser aufgenommen werden (Ikeshima-Kataoka 2016). Eine erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration kann, wie oben erläutert, ansonsten eine Übererregbarkeit von Nervenzellen bedingen. Dass die astrogliale Aufnahme von extrazellulärem Kalium an die Aufnahme von Wasser gekoppelt ist, konnte mithilfe des *Aqp4* depletierten globalen Knockoutmausmodells gezeigt werden. *Aqp4* depletierte Mäuse zeigen eine gestörte Kaliumpufferung assoziiert mit deutlich länger anhaltenden epileptischen Anfällen nach hippokampaler Stimulation im Vergleich zur Kontrollgruppe (Binder et al. 2006). Bei der chronisch entzündlich-demyelinisierenden humanen Erkrankung Neuromyelitis optica ist *Aqp4* runterreguliert, mutmaßlich ausgelöst durch eine pathogenetisch relevante Bindung von Autoantikörpern gegen den Kanal bei Erkrankten (Roemer et al. 2007). Diese Astrozytopathie führt letztlich zu einer gestörten Wasserhomöostase in betroffenen ZNS-Bereichen wie dem Sehnerv oder dem Rückenmark einhergehend mit einem entzündungsbedingten Untergang von Astrozyten und Nervenzellen (Dutra et al. 2018). Da die chronisch entzündlich-demyelinisierenden Bedingungen bei der MS letztlich zum Verlust von Nervenzellen führen, könnten Astrozyten hierdurch verursachten Symptomen entgegenwirken, indem sie die Proliferation neuronaler Stammzellen anregen. In vitro konnte gezeigt werden, dass diese Induktion über von ihnen sezernierte R-spondin Proteine möglich ist (Valenzuela-Bezanilla et al. 2024).

Bilden die astroglialen Fortsätze im Bereich von Synapsen eine strukturelle Einheit mit der prä- und postsynaptischen Nervenzelle, spricht man von einer tripartiten Synapse (Arizono et al. 2020). Hier bilden Astrozyten metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluR) aus (Lavialle et al. 2011), über die es bei synaptischer Aktivität zur glutamatergen Aktivierung der Astrozyten einhergehend mit einem Einstrom von Kalzium kommt (Goenaga et al. 2023; Lavialle et al. 2011). Die Astrozyten setzen dann wiederum neuroaktive Substanzen, sogenannte Gliotransmitter, frei, wel-

che die neuronale Aktivität und die synaptische Übertragung beeinflussen (Goenaga et al. 2023). Astrogliale Gliotransmitter wie Laktat und D-Serin können die glutamaterge Neurotransmitterausschüttung beeinflussen, indem sie N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren modulieren, wodurch aktiv die synaptische Plastizität beeinflusst werden kann (Bonvento and Bolanos 2021). Astroglial freigesetztes Laktat kann zudem über den Astrozyten-Neuronen-Laktatshuttle als Energiequelle von Neuronen genutzt werden (Bonvento and Bolanos 2021; Descalzi et al. 2019). Unter entzündlich-demyelinisierenden Bedingungen sind diese Interaktionen jedoch gestört, beispielsweise resultierend in einer Glutamat-vermittelten Exzitotoxizität (Trapp and Stys 2009). Für den Astrozyten-Neuronen-Laktatshuttle wichtig ist das Zusammenspiel der astroglialen Monocarboxylattransporter MCT1 beziehungsweise MCT4 sowie des neuronalen Transporters MCT2 (Zhang et al. 2024). Das bidirektionale Shuttlesystem erlaubt wiederum Astrozyten, über ihren Hydroxycarbonsäure-Rezeptor 1 (HCAR1) von Neuronen am synaptischen Spalt freigesetztes Laktat aufzunehmen (Gundersen, Storm-Mathisen, and Bergersen 2015).

Astrozyten können Glukose über GLUT1 aus Blutgefäßen aufnehmen, zu Laktat metabolisieren und dieses über ihre Vernetzungen, für deren Aufbau Connexin-43 und Connexin-30 eine wichtige Rolle spielen, transzellulär weiter transportieren, sodass Laktat wie oben beschrieben den Neuronen zur Verfügung gestellt werden kann. Dieser Transport ist wiederum an die neuronale Aktivität gekoppelt (Rouach et al. 2008). Astrozyten nehmen so am hämo-neuronalen Kopplungsprozess teil und können zudem Veränderungen im Blutfluss erkennen und die neuronale Aktivität entsprechend der metabolischen Versorgung modulieren (Diaz-Castro, Robel, and Mishra 2023). Entzündlich-demyelinisierende Bedingungen können in Patienten mit MS und Neuromyelitis optica zu einer Reduktion astroglialer Connexinproteine führen (Masaki et al. 2013). Mäuse, in denen dieses Zusammenspiel von Neuronen und Astrozyten durch die Depletion von Cx43 und Cx40 auf Astrozyten gestört ist, zeigen Ödeme im Bereich der astroglialen Fußfortsätze, einen kompensatorischen Verlust von *Aqp4* und eine geschwächte Blut-Hirn-Schranke (Ezan et al. 2012). Ihre Astrozyten sind nicht in der Lage, an der Synapse freigesetztes Glutamat und Kalium aufzunehmen, was zu einer synaptischen Inhibition mit eingeschränkter neuronaler Erregbarkeit führt (Pannasch et al. 2011). Entsprechend führt entgegengesetzt eine experimentelle Hochregulierung des exzitatorischen Aminosäure-Transporters EAAT2/GLT1 auf Astrozyten durch Depletion von Nischarin zu einer erhöhten astroglialen Glutamataufnahme an Synapsen mit einhergehender Neuroprotektion (Gupta et al. 2022).

Astrozyten tragen auch zur synaptischen Plastizität bei, indem sie extrazelluläre neurotrophe Faktoren wie den Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) über TrkB Rezeptoren messen und diese aufnehmen und abbauen können (Albini, Krawczun-Rygmaczewska, and Cesca 2023). Doch auch die neuronale Aktivität hat umgekehrt einen direkten Einfluss auf Astrozyten und ihre Genexpression, zum Beispiel führt zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und die Protein-Kinase A (PKA) zur Aktivierung des cAMP-Response-Element-Binding-Proteins (CREB). So kommt es zu einer aktivitätsabhängigen, CREB-abhängigen Steigerung des Glukosestoffwechsels einhergehend mit einem gesteigerten astroglialen Laktatexport (Hasel et al. 2017). Untersuchungen inaktiver MS-Läsionen weisen darauf hin, dass es hier zu einer erhöhten Laktatproduktion durch Astrozyten kommt (Nijland et al. 2015). Auch können Astrozyten zur synaptischen Plastizität beitragen, indem sie während der Entwicklung mittels MEGF10 und MERTK „überzählige“ oder geschwächte Synapsen markieren und anschließend phagozytieren (Chung et al. 2013).

Axone können von Astrozyten beeinflusst werden, indem Astrozyten in direkter räumlicher Nähe zum AIS und zum Ranvier'schen Schnürring ATP-beladene Vesikel freisetzen, was zur Aktivierung von Adenosin A2a Rezeptoren (A2aR) führt (Abbildung 2A). Dadurch steigt im Axon die cAMP-Konzentration an, wodurch es über hyperpolarisationsaktivierte zyklische Nukleotid-gesteuerte (HCN) Kanäle zu einer Depolarisation des Axons kommt (Lezmy et al. 2021), da diese einen Einstrom von Natrium- und Kaliumionen vermitteln (Biel et al. 2009). Durch diesen Kopplungsmechanismus haben Astrozyten einen Einfluss auf die Erregbarkeit des AIS und auf die Weiterleitungsgeschwindigkeit von Aktionspotenzialen am Ranvier'schen Schnürring (Lezmy et al. 2021).

Unter chronisch entzündlich-demyelinisierenden Bedingungen bildet sich eine reaktive Astroglie-Narbe aus, wobei Astrozyten zunächst aktiviert und hypertroph werden und proinflammatorische Zytokine und Chemokine wie Tumornekrosefaktor-alpha, Interleukin-1 beta und Interleukin-6 sezernieren, die potenziell Nervenzellen schädigen können (Zhang, Xie, and Cui 2018; Kipp 2023). Kommt es zur Hypertrophie von Astrozyten, werden in ihnen volumenregulierte Anionenkanäle wie SWELL1 aktiviert, was zur Freisetzung von Glutamat führt (Yang et al. 2019). In verschiedenen chronischen neurodegenerativen Erkrankungen konnte eine glutamatvermittelte Exzitotoxizität nachgewiesen werden (Azami Tameh et al. 2013). Auch im Corpus callosum und im Kortex von Mäusen, in denen mittels Cuprizone (siehe Glossar) eine Demyelinisierung induziert worden ist, wurde eine gestörte Expression von Glutamatrezeptoren, wie eine Hochregulierung von AMPA 1 und der NMDA-Rezeptor-Untereinheit NR2A, unter demyelinisierenden Bedingungen festgestellt (Azami Tameh et al. 2013), was auf eine gestörte Nervenzell-Astrozyt-Kommunikation hinweist. Zudem kommt es im Kontext einer chronischen Neuroinflammation, wie sie bei der MS vorliegt, zu einer mikrogliavermittelten Aktivierung reaktiver A1-Astrozyten, die mutmaßlich ein Neurotoxin sezernieren und so den Tod von Neuronen und Oligodendrozyten induzieren können (Liddel et al. 2017). *In vitro*-Experimente zeigten, dass retinale Ganglienzellen (RGCs) in Ko-Kultur mit reaktiven A1-Astrozyten deutlich weniger Synapsen bilden im Vergleich zu RGCs in Ko-Kultur mit nicht-reaktiven Astrozyten (Liddel et al. 2017). Die durch Astrozyten vermittelte Toxizität basiert wahrscheinlich auf gesättigten Fettsäuren, die in Apolipoprotein E und Apolipoprotein J Lipopartikeln enthalten sind (Guttenplan et al. 2021).

Neurodegenerative Prozesse führen letztlich zur Bildung eines gliotischen Narbengewebes, wobei im Zentrum einer akuten ZNS-Läsion Endothel- und Entzündungszellen assoziiert mit Ablagerungen extrazellulärer Matrix (ECM) zu finden sind und angrenzend davon eine gliale Narbe, die hauptsächlich von Astrozyten gebildet wird (D'Ambrosi and Apolloni 2020). Die disproportionale Ablagerung von Bindegewebsmatrixproteinen wird von Astrozyten beeinflusst (D'Ambrosi and Apolloni 2020; Wiese, Karus, and Faissner 2012). Anhand eines Mausmodells für Rückenmarksquetschungen konnte gezeigt werden, dass diese von Astrozyten gebildete gliale Narbe neuroprotektiv wirken kann, da sie Entzündungszellen aus beschädigten Gewebearealen räumlich abschildert und so deren Ausbreitung in umgebende Gewebe verhindert (Wanner et al. 2013). Aufgrund gebildeter ECM-Proteoglykane werden Neurone lokalisationsabhängig unterschiedlich stark daran gehindert, in die Läsion hinein zu migrieren (Silver and Miller 2004), was wiederum eine axonale Regeneration behindert.

In Mäusen, in denen mittels Cuprizone eine Demyelinisierung im Corpus callosum induziert wird, werden zum Höhepunkt der Demyelinisierung reaktive pro-inflammatorische Astrozyten gefunden, die das Chemokin CXCL10 produzieren und verstärkt Gene exprimieren, welche die Migration von Leukozyten modu-

lieren (*Tlr2, Cd68, Parp14*) (Schroder et al. 2023). Zum Zeitpunkt der frühen Remyelinisierung wiederum zeigen die Astrozyten eine reduzierte entzündliche Reaktion, sodass sie kein CXCL10 exprimieren, dafür aber vermehrt Osteopontin (SSP1) und Faktoren, die für den Gewebeumbau (*Timp1*), die Regeneration und die Reparatur von Axonen wichtig sind (Schroder et al. 2023). Die Reparatur von Axonen unter entzündlich-demyelinisierenden Bedingungen kann zudem von Astrozyten unterstützt werden, indem sie die Differenzierung von OPCs über sezernierte Wachstumsfaktoren fördern und somit einer Axondegeneration entgegen wirken (Kipp 2023). Außerdem können sie Lactoferrin sezernieren, das Neurone vor oxidativem Stress und Exzitotoxizität schützen kann (Bonvento and Bolanos 2021; Eker et al. 2023) und *in vitro* zu einem Neuritenwachstum in PC12-Zellen führt (Nagashima et al. 2024). In der späten Remyelinisierungsphase verlagert sich die Genexpression der Astrozyten dann hin zu einem anti-inflammatorischen Profil, wobei aktiv die Aktivierung und Differenzierung von Lymphozyten unterdrückt wird (Schroder et al. 2023). Diese Dynamik veranschaulicht, dass Astrozyten

dynamisch auf pathologische Vorgänge reagieren können. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Astrozyten eng mit Nervenzellen kommunizieren und diese strukturell und funktionell in ihrem Netzwerk unterstützen. Werden diese Neuron-Astrozyten-Interaktionen durch entzündlich-demyelinisierende Vorgänge gestört, können Astrozyten auf der einen Seite anti-inflammatorisch und neuroprotektiv wirken und die axonale Regeneration über verschiedene Signalwege unterstützen. Auf der anderen Seite kann es durch die Bildung einer astroglialen Narbe zur Behinderung der Regeneration betroffener Läsionsareale kommen. Astrozyten interagieren mit Nervenzellen, indem sie den Wasser- und Ionenhaushalt im umgebenden ZNS-Gewebe regulieren, sie unterstützen Nervenzellen in deren Energiehaushalt und modulieren neuronale Prozesse durch die Freisetzung von Gliotransmittern – physiologische Prozesse, die massiv im Kontext chronischer Neuroinflammation dysreguliert sind.

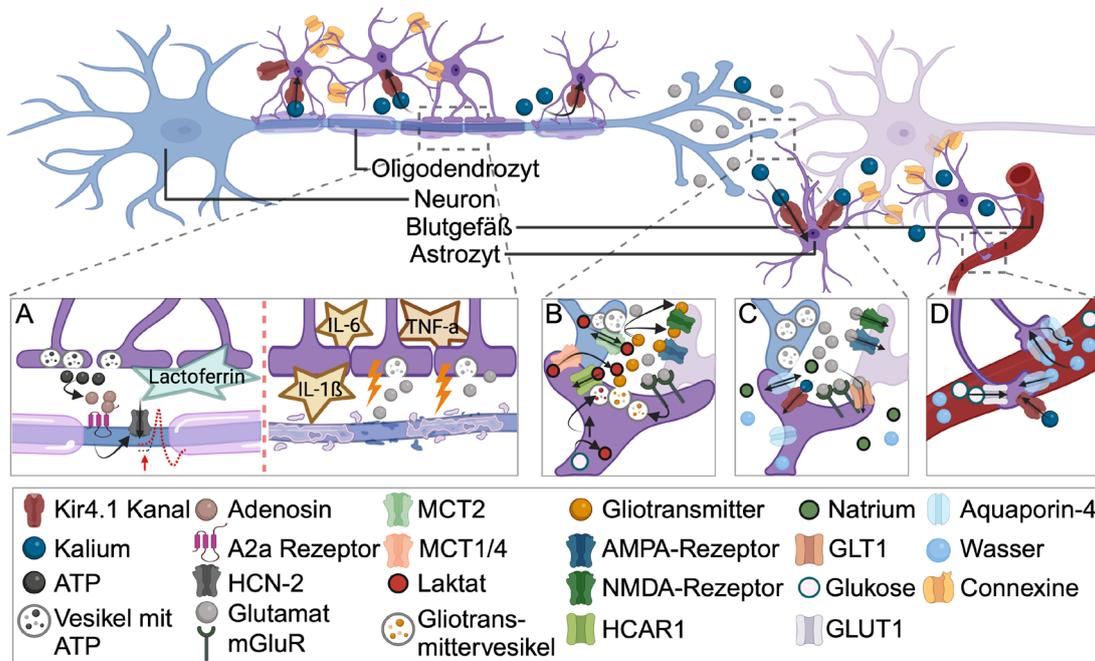


Abbildung 2: Neuron-Astrozyten-Interaktionen

Schematische Darstellung der Interaktionen zwischen Nervenzellen und Astrozyten, die in dem Netzwerk über Connexine verbunden sind. (A) Links im Bild sind Astrozyten-Nervenzell-Interaktionen unter physiologischen Bedingungen gezeigt: Astrozyten können im Bereich des Ranvier'schen Schnürringes ATP-beladene Vesikel freisetzen, welches zu Adenosin umgewandelt wird und anschließend axonale Adenosin A2a Rezeptoren (A2aR) aktiviert. Der axonale hyperpolarisationsaktivierte zyklische Nukleotid-gesteuerte HCN-2 Kanal vermittelt daraufhin eine axonale Depolarisation. Die Abbildung ist adaptiert von Lezmy et al., 2021. Astrozyten können Lactoferrin sezernieren, das Neurone vor oxidativem Stress und Exzitotoxizität schützen kann. Unter chronischen entzündlich-demyelinisierenden Bedingungen (rechts im Bild) kann es zu einer übermäßigen Freisetzung von Glutamat in den Extrazellulärraum kommen. Astrozyten werden aktiviert und sezernieren proinflammatorische Zytokine und Chemokine wie Tumornekrosefaktor-alpha, Interleukin-1 beta und Interleukin-6. (B) und (C) Schema einer tripartiten Synapsen zwischen astroglialen Fortsätzen, prä- und postsynaptischer Nervenzelle. (B) Astrozyten können über metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluR) Glutamat aus dem synaptischen Spalt aufnehmen, woraufhin sie Gliotransmitter wie Laktat und D-Serin in den synaptischen Spalt abgeben können, die beispielsweise postsynaptische N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren modulieren. Astrozyten können Glukose in Laktat umwandeln, welches über den Astrozyten-Neuronen-Laktatshuttle als Energiequelle von Neuronen genutzt werden kann. Hierfür wichtig sind der astrogliale Monocarboxylatransporter MCT1 respektive MCT4 (vermittelt Laktatefflux), sowie der neuronale bidirektionale Transporter MCT2. Astrozyten können über den Hydroxycarbonsäure-Rezeptor 1 (HCAR1) neuronal freigesetztes Laktat aufnehmen. (C) An der Synapse freigesetztes Kalium kann über den astroglialen Kir4.1-Kanal, sowie Glutamat über den exzitatorischen Aminosäure-Transporter EAAT2/GLT1, aufgenommen werden. (D) Astrozyten stehen über ihre Fußfortsätze in Verbindung mit Blutgefäßen und über ihr Transmembranprotein Aquaporin-4 nehmen sie Wasser aus dem Blut auf und beeinflussen so den Wasser- und Kaliumhaushalt im ZNS, da hier auch Kir4.1-Kanäle für eine parallele Kaliumaufnahme lokalisiert sind.

Zusammenfassung

Nervenzellen kommunizieren sehr effizient mit Oligodendrozyten, ihren Vorläuferzellen und Astrozyten, mit denen sie funktionell und räumlich eng vernetzt sind. Solche Interaktionen ausgehend von makroglialen Zelltypen sind unter chronischen entzündlich-demyelinisierenden Bedingungen wie bei der MS massiv und nachhaltig gestört. Ein dysfunktionales Zusammenspiel führt unter anderem zu einer Störung des metabolischen zellulären Austausches, eines gestörten Ionengleichgewichts sowie einer gestörten neuronalen Erregbarkeit einhergehend mit progredienter Neurodegeneration. Diese Interaktionen werden daher in der Regel früh in der Entwicklung angelegt und beruhen auf einer bidirektionalen Kommunikation zwischen den Zellen, wobei eine Störung eines Kommunikationspartners eine Beeinträchtigung des anderen Partners zufolge haben kann. Hierbei können Neurone sowohl an ihrem Soma, am Axon, oder an den Synapsen moduliert werden und ihrerseits wiederum Signalwege aktivieren, um Astrozyten und Oligodendrozyten zu beeinflussen. Letztlich darf nicht unerwähnt bleiben, dass der hier beleuchtete Neuron-Makroglia-Verbund nicht als ein separater Komplex gesehen werden sollte, sondern vielmehr wiederum mit anderen Zelltypen wie Mikroglia-Zelltypen interagiert und durch diese, wenn auch in seiner Einheit, beeinflusst werden kann. Ein tiefgreifendes molekulares Verständnis dieser Interaktionen ist deshalb entscheidend, um neue Behandlungsstrategien für neuroinflammatorische Erkrankungen zu entwickeln.

Danksagung

Die Autoren danken den Kolleginnen und Kollegen am Mannheimer Zentrum für translationale Neurowissenschaften. Alle Abbildungen wurden erstellt mithilfe von BioRender.com.

Beitrag der Autoren

Julia Dyckow und Lucas Schirmer waren für die Konzeption und Gestaltung des Artikels, die Literaturrecherche und die Erstellung des Manuskripts verantwortlich.

Finanzierung der Forschung

Die Forschungsarbeiten der Autoren werden durch intramurale Forschungsförderungen der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg (an L.S.), durch Forschungsstipendien der Hertie Stiftung (medMS MyLab, P1180016 an L.S.), des Europäischen Forschungsrates (DecOmPress ERC StG, No 950584 an L.S.), der National Multiple Sclerosis Society (RFA-2203-39300 an L.S., PA-2002-36405 an L.S.) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (InCheck GRK 2727 an L.S., PruSearch FOR 2690 an L.S., individuelle Forschungsstipendien: SCHI 1330/2-1, 4-1, und 11-1 an L.S., Forschungsförderung durch das Priority Programm SPP 2395 an L.S.) unterstützt. Die Autoren erklären, dass es keine Interessenskonflikte in Bezug auf diesen Artikel gibt.

Glossar

EAE: Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis. Ein Modell in der Maus, das Aspekte der Multiplen Sklerose beim Menschen nachahmt. Den Mäusen wird unter anderem das Myelin Oligodendrozyten Protein (MOG) in Kombination mit einem Adjuvans injiziert, sodass es zu einer autoimmun-vermittelten Reak-

tion gegen körpereigenes Myelin kommt gefolgt vom Auftreten von entzündlich-demyelinisierenden Läsionen entlang des ZNS betont des Rückenmarks.

Cuprizon: Bis-cyclohexanon-oxalhydrizon. Ein oral zu verabreichendes Toxin, das im Tiermodell verwendet wird, um eine Demyelinisierung der weißen – betont vom Corpus callosum – und partiell auch der grauen Substanz zu induzieren. Nach Absetzen der Diät kommt es nach einer definierten Dauer zu einer schrittweisen Remyelinisierung.

Kv7-Kanäle: Kaliumkanäle, deren Expression durch Kcnq (Maus) respektive KCNQ (human) kodiert werden. Im ZNS findet man vor allem Heterotetramere bestehend aus Kv7.2- und Kv7.3-Untereinheiten, die am Ranvier'schen Schnürring vorzufinden sind und die den Transport von Kalium aus dem Axon in den Extrazellulärraum vermitteln.

Referenzen

- Albini, M., A. Krawczun-Rygmaczewska, and F. Cesca. 2023. 'Astrocytes and brain-derived neurotrophic factor (BDNF)', *Neurosci Res*, 197: 42-51.
- Almeida, A. R., and W. B. Macklin. 2023. 'Early myelination involves the dynamic and repetitive ensheathment of axons which resolves through a low and consistent stabilization rate', *eLife*, 12.
- Arizono, M., Vvgk Inavalli, A. Panatier, T. Pfeiffer, J. Angibaud, F. Levet, M. J. T. Ter Veer, J. Stobart, L. Bellocchio, K. Mikoshiba, G. Marsicano, B. Weber, S. H. R. Oliet, and U. V. Nagerl. 2020. 'Structural basis of astrocytic Ca(2+) signals at tripartite synapses', *Nat Commun*, 11: 1906.
- Auguste, Y. S. S., A. Ferro, J. A. Kahng, A. M. Xavier, J. R. Dixon, U. Vrudhula, A. S. Nichitiu, D. Rosado, T. L. Wee, U. V. Pedmale, and L. Cheadle. 2022. 'Oligodendrocyte precursor cells engulf synapses during circuit remodeling in mice', *Nat Neurosci*, 25: 1273-78.
- Azami Tameh, A., T. Clarner, C. Beyer, M. A. Atlasi, G. Hassanzadeh, and H. Naderian. 2013. 'Regional regulation of glutamate signaling during cuprizone-induced demyelination in the brain', *Ann Anat*, 195: 415-23.
- Basu, R., and J. D. Sarma. 2018. 'Connexin 43/47 channels are important for astrocyte/ oligodendrocyte cross-talk in myelination and demyelination', *J Biosci*, 43: 1055-68.
- Bergles, Dwight E., J. David B. Roberts, Peter Somogyi, and Craig E. Jahr. 2000. 'Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus', *Nature*, 405: 187-91.
- Biel, M., C. Wahl-Schott, S. Michalakakis, and X. Zong. 2009. 'Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function', *Physiol Rev*, 89: 847-85.
- Binder, D. K., X. Yao, Z. Zador, T. J. Sick, A. S. Verkman, and G. T. Manley. 2006. 'Increased seizure duration and slowed potassium kinetics in mice lacking aquaporin-4 water channels', *Glia*, 53: 631-6.
- Black, J. A., J. Newcombe, and S. G. Waxman. 2010. 'Astrocytes within multiple sclerosis lesions upregulate sodium channel Nav1.5', *Brain*, 133: 835-46.
- Boiko, T., M. N. Rasband, S. R. Levinson, J. H. Caldwell, G. Mandel, J. S. Trimmer, and G. Matthews. 2001. 'Compact myelin dictates the differential targeting of two sodium channel isoforms in the same axon', *Neuron*, 30: 91-104.
- Bonetto, Giulia, Yasmine Kamen, Kimberley Anne Evans, and Ragnhildur Thóra Káradóttir. 2020. 'Unraveling Myelin Plasticity', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14.
- Bonvento, G., and J. P. Bolanos. 2021. 'Astrocyte-neuron metabolic cooperation shapes brain activity', *Cell Metab*, 33:

- 1546-64.
- Busch, S. A., K. P. Horn, F. X. Cuascut, A. L. Hawthorne, L. Bai, R. H. Miller, and J. Silver. 2010. 'Adult NG2+ cells are permissive to neurite outgrowth and stabilize sensory axons during macrophage-induced axonal dieback after spinal cord injury', *J Neurosci*, 30: 255-65.
- Chamberlain, K. A., N. Huang, Y. Xie, F. LiCausi, S. Li, Y. Li, and Z. H. Sheng. 2021. 'Oligodendrocytes enhance axonal energy metabolism by deacetylation of mitochondrial proteins through transcellular delivery of SIRT2', *Neuron*, 109: 3456-72.e8.
- Chernoff, G. F. 1981. 'Shiverer: an autosomal recessive mutant mouse with myelin deficiency', *J Hered*, 72: 128.
- Chung, W. S., L. E. Clarke, G. X. Wang, B. K. Stafford, A. Sher, C. Chakraborty, J. Joung, L. C. Foo, A. Thompson, C. Chen, S. J. Smith, and B. A. Barres. 2013. 'Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways', *Nature*, 504: 394-400.
- Colakoglu, G., U. Bergstrom-Tyrberg, E. O. Berglund, and B. Ranscht. 2014. 'Contactin-1 regulates myelination and nodal/paranodal domain organization in the central nervous system', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111: E394-403.
- Coman, I., M. S. Aigrot, D. Seilhean, R. Reynolds, J. A. Girault, B. Zalc, and C. Lubetzki. 2006. 'Nodal, paranodal and juxtapanodal axonal proteins during demyelination and remyelination in multiple sclerosis', *Brain*, 129: 3186-95.
- Cortese, R., M. Battaglini, F. Prados, G. Gentile, L. Luchetti, A. Bianchi, L. Haider, A. Jacob, J. Palace, S. Messina, F. Paul, R. Marignier, F. Durand-Dubief, C. de Medeiros Rimkus, S. L. Apostolos Pereira, D. K. Sato, M. Filippi, M. A. Rocca, L. Cacciaguerra, A. Rovira, J. Sastre-Garriga, G. Arrambide, Y. Liu, Y. Duan, C. Gasperini, C. Tortorella, S. Ruggieri, M. P. Amato, M. Olivelli, S. Groppa, M. Grothe, S. Llufrui, M. Sepulveda, C. Lukas, B. Bellenberg, R. Schneider, P. Sowa, E. G. Celius, A. K. Probstel, C. Granziera, O. Yaldizli, J. Muller, B. Stankoff, B. Bodini, F. Barkhof, O. Ciccarelli, N. De Stefano, and Magnims Study Group. 2024. 'Grey Matter Atrophy and its Relationship with White Matter Lesions in Patients with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated Disease, Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, and Multiple Sclerosis', *Ann Neurol*, 96: 276-88.
- Craner, M. J., B. C. Hains, A. C. Lo, J. A. Black, and S. G. Waxman. 2004. 'Co-localization of sodium channel Nav1.6 and the sodium-calcium exchanger at sites of axonal injury in the spinal cord in EAE', *Brain*, 127: 294-303.
- Craner, M. J., A. C. Lo, J. A. Black, and S. G. Waxman. 2003. 'Abnormal sodium channel distribution in optic nerve axons in a model of inflammatory demyelination', *Brain*, 126: 1552-61.
- Craner, Matthew J., Jia Newcombe, Joel A. Black, Caroline Hartle, M. Louise Cuzner, and Stephen G. Waxman. 2004. 'Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: Altered axonal expression of Na⁺/K⁺ATPase 1.2 and Na⁺/Ca²⁺ exchanger 1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺ exchanger', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101: 8168-73.
- Cross, J. H., R. Arora, R. A. Heckemann, R. Gunny, K. Chong, L. Carr, T. Baldeweg, A. M. Differ, N. Lench, S. Varadkar, T. Sirimanna, E. Wassmer, S. A. Hulton, M. Ognjanovic, V. Ramesh, S. Feather, R. Kleta, A. Hammers, and D. Bockenbauer. 2013. 'Neurological features of epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy syndrome', *Dev Med Child Neurol*, 55: 846-56.
- D'Ambrosi, N., and S. Apolloni. 2020. 'Fibrotic Scar in Neurodegenerative Diseases', *Front Immunol*, 11: 1394.
- Das, A., C. Bastian, L. Trestan, J. Suh, T. Dey, B. D. Trapp, S. Baltan, and H. Dana. 2019. 'Reversible Loss of Hippocampal Function in a Mouse Model of Demyelination/Remyelination', *Front Cell Neurosci*, 13: 588.
- Debanne, Dominique, Emilie Campanac, Andrzej Bialowas, Edmond Carlier, and Gisèle Alcaraz. 2011. 'Axon Physiology', *Physiological Reviews*, 91: 555-602.
- Descalzi, Giannina, Virginia Gao, Michael Steinman, Akinobu Suzuki, and Cristina Alberini. 2019. 'Lactate from astrocytes fuels learning-induced mRNA translation in excitatory and inhibitory neurons', *Communications Biology*, 2.
- Diaz-Castro, B., S. Robel, and A. Mishra. 2023. 'Astrocyte End-feet in Brain Function and Pathology: Open Questions', *Annu Rev Neurosci*, 46: 101-21.
- Doppler, K., L. Appeltshäuser, K. Wilhelmi, C. Villmann, S. D. Dib-Hajj, S. G. Waxman, M. Maurer, A. Weishaupt, and C. Sommer. 2015. 'Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86: 720-8.
- Dubessy, A. L., E. Mazuir, Q. Rappeneau, S. Ou, C. Abi Ghanem, K. Piquand, M. S. Aigrot, M. Thetiot, A. Desmazieres, E. Chan, M. Fitzgibbon, M. Fleming, R. Krauss, B. Zalc, B. Ranscht, C. Lubetzki, and N. Sol-Foulon. 2019. 'Role of a Contactin multi-molecular complex secreted by oligodendrocytes in nodal protein clustering in the CNS', *Glia*, 67: 2248-63.
- Dutra, B. G., A. Jose da Rocha, R. H. Nunes, and A. C. Martins Maia Junior. 2018. 'Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Spectrum of MR Imaging Findings and Their Differential Diagnosis-Erratum', *Radiographics*, 38: 662.
- Edgar, J. M., M. McLaughlin, H. B. Werner, M. C. McCulloch, J. A. Barrie, A. Brown, A. B. Faichney, N. Snaidero, K. A. Nave, and I. R. Griffiths. 2009. 'Early ultrastructural defects of axons and axon-glia junctions in mice lacking expression of Cnp1', *Glia*, 57: 1815-24.
- Eker, F., E. Bolat, B. Pekdemir, H. Duman, and S. Karav. 2023. 'Lactoferrin: neuroprotection against Parkinson's disease and secondary molecule for potential treatment', *Front Aging Neurosci*, 15: 1204149.
- Evonuk, K. S., R. E. Doyle, C. E. Moseley, I. M. Thornell, K. Adler, A. M. Bingaman, M. O. Bevensee, C. T. Weaver, B. Min, and T. M. DeSilva. 2020. 'Reduction of AMPA receptor activity on mature oligodendrocytes attenuates loss of myelinated axons in autoimmune neuroinflammation', *Sci Adv*, 6: eaax5936.
- Ezan, P., P. Andre, S. Cisternino, B. Saubamea, A. C. Boulay, S. Dautremer, M. A. Thomas, N. Quenech'du, C. Giaume, and M. Cohen-Salmon. 2012. 'Deletion of astroglial connexins weakens the blood-brain barrier', *J Cereb Blood Flow Metab*, 32: 1457-67.
- Felix, L., A. Delekate, G. C. Petzold, and C. R. Rose. 2020. 'Sodium Fluctuations in Astroglia and Their Potential Impact on Astrocyte Function', *Front Physiol*, 11: 871.
- Freeman, M. R. 2010. 'Specification and morphogenesis of astrocytes', *Science*, 330: 774-8.
- Frischer, J. M., S. Bramow, A. Dal-Bianco, C. F. Lucchinetti, H. Rauschka, M. Schmidbauer, H. Laursen, P. S. Sorensen, and H. Lassmann. 2009. 'The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains', *Brain*, 132: 1175-89.
- Fünfschilling, Ursula, Lotti M. Supplie, Don Mahad, Susann Boretius, Aiman S. Saab, Julia Edgar, Bastian G. Brinkmann, Celia M. Kassmann, Iva D. Tzvetanova, Wiebke Möbius, Francisca Diaz, Dies Meijer, Ueli Suter, Bernd Hamprecht, Michael W. Sereda, Carlos T. Moraes, Jens Frahm, Sandra Goebbels, and Klaus-Armin Nave. 2012. 'Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity', *Nature*, 485: 517-21.
- Garel, P., G. Lesca, D. Ville, A. L. Poulat, N. Chatron, D. Santaville, V. Des Portes, A. Arzimanoglou, and L. Lion-Francois.

2022. .CNTNAP1-encephalopathy: Six novel patients surviving the neonatal period', *Eur J Paediatr Neurol*, 37: 98-104.
- Goenaga, J., A. Araque, P. Kofuji, and D. Herrera Moro Chao. 2023. .Calcium signaling in astrocytes and gliotransmitter release', *Front Synaptic Neurosci*, 15: 1138577.
- Gundersen, V., J. Storm-Mathisen, and L. H. Bergersen. 2015. .Neuroglial Transmission', *Physiol Rev*, 95: 695-726.
- Gupta, S., N. Bazargani, J. Drew, J. H. Howden, S. Modi, S. Al Awabdh, H. Marie, D. Attwell, and J. T. Kittler. 2022. .The non-adrenergic imidazoline-1 receptor protein nischarin is a key regulator of astrocyte glutamate uptake', *iScience*, 25: 104127.
- Guttenplan, K. A., M. K. Weigel, P. Prakash, P. R. Wijewardhane, P. Hasel, U. Rufen-Blanchette, A. E. Munch, J. A. Blum, J. Fine, M. C. Neal, K. D. Bruce, A. D. Gitler, G. Chopra, S. A. Liddel, and B. A. Barres. 2021. .Neurotoxic reactive astrocytes induce cell death via saturated lipids', *Nature*, 599: 102-07.
- Hasel, P., O. Dando, Z. Jiwaji, P. Baxter, A. C. Todd, S. Heron, N. M. Markus, J. McQueen, D. W. Hampton, M. Torvell, S. S. Tiwari, S. McKay, A. Eraso-Pichot, A. Zorzano, R. Masgrau, E. Galea, S. Chandran, D. J. A. Wyllie, T. I. Simpson, and G. E. Hardingham. 2017. .Neurons and neuronal activity control gene expression in astrocytes to regulate their development and metabolism', *Nat Commun*, 8: 15132.
- Hosli, L., N. Binini, K. D. Ferrari, L. Thieren, Z. J. Looser, M. Zuend, H. S. Zanker, S. Berry, M. Holub, W. Mobius, T. Ruhwedel, K. A. Nave, C. Giaume, B. Weber, and A. S. Saab. 2022. .Decoupling astrocytes in adult mice impairs synaptic plasticity and spatial learning', *Cell Rep*, 38: 110484.
- Hughes, E. G., J. L. Orthmann-Murphy, A. J. Langseth, and D. E. Bergles. 2018. .Myelin remodeling through experience-dependent oligodendrogenesis in the adult somatosensory cortex', *Nat Neurosci*, 21: 696-706.
- Ikeshima-Kataoka, H. 2016. .Neuroimmunological Implications of AQP4 in Astrocytes', *Int J Mol Sci*, 17.
- Jaramillo-Martinez, V., S. R. Sennoune, E. B. Tikhonova, A. L. Karamyshev, V. Ganapathy, and I. L. Urbatsch. 2024. .Molecular phenotypes segregate missense mutations in SLC13A5 Epilepsy', *J Mol Biol*: 168820.
- Kapell, H., L. Fazio, J. Dyckow, S. Schwarz, A. Cruz-Herranz, C. Mayer, J. Campos, E. D'Este, W. Mobius, C. Cordano, A. K. Probstel, M. Gharagozloo, A. Zulji, V. Narayanan Naik, A. Delank, M. Cerina, T. Muntefering, C. Lerma-Martin, J. K. Sonner, J. H. Sin, P. Disse, N. Rychlik, K. Sabeur, M. Chavali, R. Srivastava, M. Heidenreich, K. C. Fitzgerald, G. Seebohm, C. Stadelmann, B. Hemmer, M. Platten, T. J. Jentsch, M. Engelhardt, T. Budde, K. A. Nave, P. A. Calabresi, M. A. Friese, A. J. Green, C. Acuna, D. H. Rowitch, S. G. Meuth, and L. Schirmer. 2023. .Neuron-oligodendrocyte potassium shuttling at nodes of Ranvier protects against inflammatory demyelination', *J Clin Invest*, 133.
- Karadottir, R., P. Cavellier, L. H. Bergersen, and D. Attwell. 2005. .NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia', *Nature*, 438: 1162-6.
- Kassmann, Celia M., Corinna Lappe-Siefke, Myriam Baes, Britta Brügger, Alexander Mildner, Hauke B. Werner, Oliver Natt, Thomas Michaelis, Marco Prinz, Jens Frahm, and Klaus-Armin Nave. 2007. .Axonal loss and neuroinflammation caused by peroxisome-deficient oligodendrocytes', *Nature Genetics*, 39: 969-76.
- Kelley, K. W., L. Ben Haim, L. Schirmer, G. E. Tyzack, M. Tolman, J. G. Miller, H. H. Tsai, S. M. Chang, A. V. Molofsky, Y. Yang, R. Patani, A. Lakatos, E. M. Ullian, and D. H. Rowitch. 2018. .Kir4.1-Dependent Astrocyte-Fast Motor Neuron Interactions Are Required for Peak Strength', *Neuron*, 98: 306-19. e7.
- Kipp, M. 2023. .Astrocytes: Lessons Learned from the Cuprizo-
- ne Model', *Int J Mol Sci*, 24.
- Lappe-Siefke, C., S. Goebbels, M. Gravel, E. Nicksch, J. Lee, P. E. Braun, I. R. Griffiths, and K. A. Nave. 2003. .Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination', *Nat Genet*, 33: 366-74.
- Larson, Valerie A., Yevgeniya Mironova, Kimberly G. Vanderpool, Ari Waisman, John E. Rash, Amit Agarwal, and Dwight E. Bergles. 2018. .Oligodendrocytes control potassium accumulation in white matter and seizure susceptibility', *eLife*, 7: e34829.
- Lavialle, M., G. Aumann, E. Anlauf, F. Prots, M. Arpin, and A. Derouiche. 2011. .Structural plasticity of perisynaptic astrocyte processes involves ezrin and metabotropic glutamate receptors', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: 12915-9.
- Lee, Y., B. M. Morrison, Y. Li, S. Lengacher, M. H. Farah, P. N. Hoffman, Y. Liu, A. Tsingalia, L. Jin, P. W. Zhang, L. Pellerin, P. J. Magistretti, and J. D. Rothstein. 2012. .Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration', *Nature*, 487: 443-8.
- Lezmy, J., I. L. Arancibia-Carcamo, T. Quintela-Lopez, D. L. Sherman, P. J. Brophy, and D. Attwell. 2021. .Astrocyte Ca²⁺-evoked ATP release regulates myelinated axon excitability and conduction speed', *Science*, 374: eabh2858.
- Liddel, Shane A., Kevin A. Guttenplan, Laura E. Clarke, Frederick C. Bennett, Christopher J. Bohlen, Lucas Schirmer, Mariko L. Bennett, Alexandra E. Münch, Won-Suk Chung, Todd C. Peterson, Daniel K. Wilton, Arnaud Frouin, Brooke A. Napier, Nikhil Panicker, Manoj Kumar, Marion S. Buckwalter, David H. Rowitch, Valina L. Dawson, Ted M. Dawson, Beth Stevens, and Ben A. Barres. 2017. .Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia', *Nature*, 541: 481-87.
- Lin, S. C., and D. E. Bergles. 2004. .Synaptic signaling between GABAergic interneurons and oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus', *Nat Neurosci*, 7: 24-32.
- Looser, Z. J., Z. Faik, L. Ravotto, H. S. Zanker, R. B. Jung, H. B. Werner, T. Ruhwedel, W. Mobius, D. E. Bergles, L. F. Barros, K. A. Nave, B. Weber, and A. S. Saab. 2024. .Oligodendrocyte-axon metabolic coupling is mediated by extracellular K⁺ and maintains axonal health', *Nat Neurosci*, 27: 433-48.
- Marangon, D., E. Silva J. H. Castro, V. Cerrato, E. Boda, and D. Lecca. 2024. .Oligodendrocyte Progenitors in Glial Scar: A Bet on Remyelination', *Cells*, 13.
- Masaki, K., S. O. Suzuki, T. Matsushita, T. Matsuoka, S. Imamura, R. Yamasaki, M. Suzuki, T. Suenaga, T. Iwaki, and J. Kira. 2013. .Connexin 43 astrocytopathy linked to rapidly progressive multiple sclerosis and neuromyelitis optica', *PLoS One*, 8: e72919.
- Mitew, S., I. Gobius, L. R. Fenlon, S. J. McDougall, D. Hawkes, Y. L. Xing, H. Bujalka, A. L. Gundlach, L. J. Richards, T. J. Kilpatrick, T. D. Merson, and B. Emery. 2018. .Pharmacogenetic stimulation of neuronal activity increases myelination in an axon-specific manner', *Nat Commun*, 9: 306.
- Moura, D., A. Parvathaneni, A. Sahagun, H. Noguchi, J. Garcia, E. Brennan, R. Brock, I. Tilton, L. Halladay, S. Pleasure, and L. Cocas. 2023. .Neuronal Activity Changes the Number of Neurons That Are Synaptically Connected to OPCs', *eNeuro*, 10.
- Mueller, S. M., K. McFarland White, S. B. Fass, S. Chen, Z. Shi, X. Ge, J. A. Engelbach, S. H. Gaines, A. R. Bice, M. J. Vasek, J. R. Garbow, J. P. Culver, Z. Martinez-Lozada, M. Cohen-Salmon, J. D. Dougherty, and D. Sapkota. 2023. .Evaluation of gliovascular functions of AQP4 readthrough isoforms', *Front Cell Neurosci*, 17: 1272391.
- Nagashima, D., N. Mizukami, N. Ogawa, S. Suzuki, M. Ohno, R. Aoki, M. Furukawa, and N. Izumo. 2024. .Bovine Lactoferrin Promotes Neurite Outgrowth in PC12 Cells via the TrkA Receptor', *Int J Mol Sci*, 25.

- Nave, K. A., and H. B. Werner. 2021. 'Ensheathment and Myelination of Axons: Evolution of Glial Functions', *Annu Rev Neurosci*, 44: 197-219.
- Nijland, P. G., I. Michailidou, M. E. Witte, M. R. Mizee, S. M. van der Pol, B. van Het Hof, A. Reijkerkerk, L. Pellerin, P. van der Valk, H. E. de Vries, and J. van Horssen. 2014. 'Cellular distribution of glucose and monocarboxylate transporters in human brain white matter and multiple sclerosis lesions', *Glia*, 62: 1125-41.
- Nijland, P. G., R. J. Molenaar, S. M. van der Pol, P. van der Valk, C. J. van Noorden, H. E. de Vries, and J. van Horssen. 2015. 'Differential expression of glucose-metabolizing enzymes in multiple sclerosis lesions', *Acta Neuropathol Commun*, 3: 79.
- Pan, S., and J. R. Chan. 2017. 'Regulation and dysregulation of axon infrastructure by myelinating glia', *J Cell Biol*, 216: 3903-16.
- Pannasch, U., L. Vargova, J. Reingruber, P. Ezan, D. Holcman, C. Giaume, E. Sykova, and N. Rouach. 2011. 'Astroglial networks scale synaptic activity and plasticity', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: 8467-72.
- Pappalardo, L. W., S. Liu, J. A. Black, and S. G. Waxman. 2014. 'Dynamics of sodium channel Nav1.5 expression in astrocytes in mouse models of multiple sclerosis', *Neuroreport*, 25: 1208-15.
- Querol, L., G. Nogales-Gadea, R. Rojas-Garcia, J. Diaz-Manera, J. Pardo, A. Ortega-Moreno, M. J. Sedano, E. Gallardo, J. Berciano, R. Blesa, J. Dalmau, and I. Illa. 2014. 'Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg', *Neurology*, 82: 879-86.
- Rey, S., H. Ohm, and C. Klambt. 2023. 'Axonal ion homeostasis and glial differentiation', *FEBS J*, 290: 3737-44.
- Roemer, S. F., J. E. Parisi, V. A. Lennon, E. E. Benarroch, H. Lassmann, W. Bruck, R. N. Mandler, B. G. Weinshenker, S. J. Pittock, D. M. Wingerchuk, and C. F. Lucchinetti. 2007. 'Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis', *Brain*, 130: 1194-205.
- Rouach, N., A. Koulakoff, V. Abudara, K. Willecke, and C. Giaume. 2008. 'Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission', *Science*, 322: 1551-5.
- Schirmer, L., W. Mobius, C. Zhao, A. Cruz-Herranz, L. Ben Haim, C. Cordano, L. R. Shiow, K. W. Kelley, B. Sadowski, G. Timmons, A. K. Probstel, J. N. Wright, J. H. Sin, M. Devreux, D. E. Morrison, S. M. Chang, K. Sabeur, A. J. Green, K. A. Nave, R. J. Franklin, and D. H. Rowitch. 2018. 'Oligodendrocyte-encoded Kir4.1 function is required for axonal integrity', *eLife*, 7.
- Schirmer, Lucas, Rajneesh Srivastava, Sudhakar Reddy Kalluri, Susanne Böttinger, Marina Herwerth, Daniele Carassiti, Barkha Srivastava, Jens Gempt, Jürgen Schlegel, Tanja Kuhlmann, Thomas Korn, Richard Reynolds, and Bernhard Hemmer. 2014. 'Differential loss of KIR4.1 immunoreactivity in multiple sclerosis lesions', *Annals of Neurology*, 75: 810-28.
- Schmidt, H., G. Hahn, G. Deco, and T. R. Knösche. 2021. 'Ephaptic coupling in white matter fibre bundles modulates axonal transmission delays', *PLoS Comput Biol*, 17: e1007858.
- Schroder, L. J., F. Mulenge, A. Pavlou, T. Skripuletz, M. Stangel, V. Gudi, and U. Kalinke. 2023. 'Dynamics of reactive astrocytes fosters tissue regeneration after cuprizone-induced demyelination', *Glia*, 71: 2573-90.
- Silver, J., and J. H. Miller. 2004. 'Regeneration beyond the glial scar', *Nat Rev Neurosci*, 5: 146-56.
- Srinivasan, R., N. Sailasuta, R. Hurd, S. Nelson, and D. Pelletier. 2005. 'Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T', *Brain*, 128: 1016-25.
- Stadelmann, C., S. Timmler, A. Barrantes-Freer, and M. Simons. 2019. 'Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology', *Physiol Rev*, 99: 1381-431.
- Su, J., N. E. Charalambakis, U. Sabbagh, R. D. Somaiya, A. Moynarveshani, W. Guido, and M. A. Fox. 2020. 'Retinal inputs signal astrocytes to recruit interneurons into visual thalamus', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117: 2671-82.
- Tait, S., F. Gunn-Moore, J. M. Collinson, J. Huang, C. Lubetzki, L. Pedraza, D. L. Sherman, D. R. Colman, and P. J. Brophy. 2000. 'An oligodendrocyte cell adhesion molecule at the site of assembly of the paranodal axo-glial junction', *J Cell Biol*, 150: 657-66.
- Tran, A. P., P. M. Warren, and J. Silver. 2018. 'The Biology of Regeneration Failure and Success After Spinal Cord Injury', *Physiol Rev*, 98: 881-917.
- Trapp, B. D., and P. K. Stys. 2009. 'Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis', *Lancet Neurol*, 8: 280-91.
- Valenzuela-Bezanilla, D., M. D. Mardones, M. Galassi, S. B. Arredondo, S. H. Santibanez, S. Gutierrez-Jimenez, N. Merino-Veliz, F. J. Bustos, and L. Varela-Nallar. 2024. 'RSPO/LGR signaling regulates proliferation of adult hippocampal neural stem cells', *Stem Cells*.
- Van Wart, A., and G. Matthews. 2006. 'Impaired firing and cell-specific compensation in neurons lacking nav1.6 sodium channels', *J Neurosci*, 26: 7172-80.
- Wanner, I. B., M. A. Anderson, B. Song, J. Levine, A. Fernandez, Z. Gray-Thompson, Y. Ao, and M. V. Sofroniew. 2013. 'Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3-dependent mechanisms after spinal cord injury', *J Neurosci*, 33: 12870-86.
- Wiese, S., M. Karus, and A. Faissner. 2012. 'Astrocytes as a source for extracellular matrix molecules and cytokines', *Front Pharmacol*, 3: 120.
- Woo, M. S., L. C. Bal, I. Winschel, E. Manca, M. Walkenhorst, B. Sevgili, J. K. Sonner, G. Di Liberto, C. Mayer, L. Binkle-Ladisch, N. Rothhammer, L. Unger, L. Raich, A. Hadjilaou, B. Noli, A. L. Manai, V. Vieira, N. Meurs, I. Wagner, O. Pless, C. Cocco, S. B. Stephens, M. Glatzel, D. Merkler, and M. A. Friese. 2024. 'The NR4A2/VGF pathway fuels inflammation-induced neurodegeneration via promoting neuronal glycolysis', *J Clin Invest*, 134.
- Xin, Wendy, and Jonah R. Chan. 2020. 'Myelin plasticity: sculpting circuits in learning and memory', *Nature Reviews Neuroscience*, 21: 682-94.
- Yang, J., M. D. C. Vitery, J. Chen, J. Osei-Owusu, J. Chu, and Z. Qiu. 2019. 'Glutamate-Releasing SWELL1 Channel in Astrocytes Modulates Synaptic Transmission and Promotes Brain Damage in Stroke', *Neuron*, 102: 813-27 e6.
- Zhang, L., H. Xie, and L. Cui. 2018. 'Activation of astrocytes and expression of inflammatory cytokines in rats with experimental autoimmune encephalomyelitis', *Exp Ther Med*, 16: 4401-06.
- Zhang, Y., Z. Wang, F. Xu, Z. Liu, Y. Zhao, L. Z. Yang, and W. Fang. 2024. 'Progress of Astrocyte-Neuron Crosstalk in Central Nervous System Diseases', *Neurochem Res*.



Julia Dyckow

Translationale Neurobiologie
Klinik für Neurologie
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
68167 Mannheim

E-Mail: julia.dyckow@medma.uni-heidelberg.de
<https://www.schirmerlab.com>
ORCID: 0000-0003-1423-9322

Julia Dyckow studierte Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München und absolviert ihren PhD in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Lucas Schirmer in der Abteilung Translationale Neurobiologie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Ihre Promotion erfolgt in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Heidrun Potschka von der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. Parallel macht sie ihren Fachtierarzt für Versuchstierkunde. Ein Schwerpunkt ihrer Arbeit sind Neuron-Glia-Interaktionen im Kontext von chronischer Neuroinflammation. Ihr Interesse gilt insbesondere glialen subtypspezifischen Funktionen unter demyelinisierenden Bedingungen mit einem besonderen Fokus auf Ionenkanälen und Mechanorezeptoren.



Prof. Dr. Lucas Schirmer

Translationale Neurobiologie
Klinik für Neurologie
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
68167 Mannheim

E-Mail: lucas.schirmer@medma.uni-heidelberg.de
<https://www.schirmerlab.com>
ORCID: 0000-0001-7142-4116

Prof. Schirmer studierte Humanmedizin in Göttingen, absolvierte danach seinen Facharzt für Neurologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und arbeitete als Postdoktorand an der University of California, San Francisco und an der University of Cambridge. Er ist seit 2022 W3-Heisenberg-Professor für Translationale Neurobiologie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und zudem Leiter der Sektion Neuroimmunologie an der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mannheim. Der Schwerpunkt seiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit liegt auf einem besseren Verständnis der Mechanismen, die das Fortschreiten immunvermittelter Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose oder entzündlicher Myopathien beeinflussen.

Wissenschaftlicher Beitrag

Annika Mattukat^{1,2,3}, Ulas Ceylan^{1,3}, Ralf Gold¹,
Simon Faissner^{1,*}

Gliale Aktivierung und Remyelinisierung bei Multipler Sklerose

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory autoimmune disease of the central nervous system (CNS) characterized by reactivation of T and B cells in the CNS leading to demyelination with consecutive axonal damage and neurodegeneration. As the disease progresses, glial cells become increasingly involved, contributing to the destruction of oligodendrocytes and the demyelination of axons through a pro-inflammatory environment. Microglia have important homeostatic functions by phagocytosing myelin debris and providing growth factors for oligodendrocytes and neurons: essential factors for supporting remyelination. At the same time, microglia can drive demyelination by creating an environment of chronic inflammation. The role of microglia and oligodendrocytes in de- and remyelination as well as possibilities for therapeutic intervention will be summarized in this review.

Keywords: autoimmunity, microglia, neurodegeneration, neuroinflammation, oligodendrocytes

Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), bei der es durch die Reaktivierung von T- und B-Zellen im ZNS zu einer Demyelinisierung mit resultierendem axonalen Schaden und Neurodegeneration kommt. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zunehmend zu der Involvierung von Gliazellen, die durch ein pro-inflammatorisches Milieu zu der Zerstörung von Oligodendrozyten und der Demyelinisierung von Axonen beitragen. Mikroglia nehmen wichtige homöostatische Funktionen durch die Phagozytose von Myelin-Debris und die Bereitstellung von Wachstumsfaktoren für Oligodendrozyten und Neurone ein: essenzielle Faktoren für die Unterstützung von Remyelinisierung. Gleichzeitig können Mikroglia Demyelinisierung vorantreiben, indem sie ein Milieu chronischer Inflammation schaffen. Die Rolle von Mikroglia und Oligodendrozyten für die De- und Remyelinisierung sowie Möglichkeiten der therapeutischen Intervention sollen in dieser Übersichtsarbeit zusammengefasst werden.

Schlüsselwörter: Autoimmunität, Mikroglia, Neurodegeneration, Neuroinflammation, Oligodendrozyten

Einleitung und Zielsetzung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine neurodegenerative Autoimmunerkrankung, bei welcher es zu der Demyelinisierung von Axonen mit konsekutiver Neurodegeneration kommt. Diese Demyelinisierung resultiert in Schäden des betroffenen Axons und einer lokalen Entzündungsreaktion, die sich mit bildgebenden Verfahren als krankheitstypische Läsion erkennen lässt (Trapp et al., 1998; Lucchinetti et al., 2000, 2011; Bø et al., 2003). Üblicherweise wird klinisch zwischen einer schubförmig-remitierenden MS (RRMS), einer sekundär-chronisch progredienten MS (SPMS) sowie einer primär-progredienten MS (PPMS) unterschieden (Lublin et al., 2014). Mittlerweile spricht man zunehmend von einem Erkrankungskontinuum. Aktuelle und effektive Therapien reduzieren zwar erfolgreich die durch das periphere Immunsystem getriebene inflammatorische Aktivität (Faissner und Gold, 2018, 2022), erreichen jedoch das Ziel der Reduktion von Neurodegeneration nur zum Teil. Insbesondere Therapien, welche Demyelinisierung vermindern und Remyelinisierung steigern sind daher aktueller Fokus der Forschung.

Zu Beginn der Erkrankung kommt es durch eine höhere Durchlässigkeit der Bluthirnschranke zu einer Infiltration von Myelinreaktiven T- und B Zellen in das Zentralnervensystem (ZNS) mit Reaktivierung und Destruktion von Myelin und Oligodendrozyten. An dem Fortschreiten der Demyelinisierung und der Progression der MS sind eine Vielzahl von Faktoren und Zelltypen beteiligt, unter anderem die Gliazellen des ZNS. Während die Erkrankung somit zu Beginn vor allem vom peripheren Immunsystem vorangetrieben wird, wird im Verlauf die intrinsische Inflammation von residenten Immunzellen und Glia des ZNS hinter einer geschlossenen Bluthirnschranke dominierend (Faissner et al., 2019). Auf die Rolle der Gliazellen – insbesondere auf Oligodendrozyten und Mikroglia – für die De- und Remyelinisierung bei MS soll im Nachfolgenden näher eingegangen werden.

Die Rolle von Glia für die Demyelinisierung bei MS

Oligodendrozyten und Oligodendrozyten-Vorläuferzellen

Oligodendrozyten entstehen aus Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (Oligodendrocyte Progenitor Cells, OPCs) und sind für die Produktion der schützenden Myelinscheiden von Axonen verantwortlich (Nave und Trapp, 2008; Kister und Kister, 2023). Darüber hinaus spielen sie auch eine aktive Rolle in Entzündungsprozessen, indem sie Zytokine (IL-1 β (Moyon et al., 2015), IL-6 (Ramesh et al., 2012), IL-17A (Tzartos et al., 2008; Isailovic et al., 2015)) und Chemokine (CCL2 (Moyon et al., 2015), CXCL10 (Balabanov et al., 2007)) produzieren und immunmodulatorische Proteine des Komplementsystems exprimieren (Gasque und Morgan, 1996; Scolding et al., 1998; Hosokawa et al., 2003). Sie können auch eine Antigen-präsentierende Funktion durch die Expression von MHC I und MHC II einnehmen (Bergsteindottir et al., 1992; Okamura et al., 2007; Zeis et al., 2016). Durch die Stimulation mit IFN- γ , TNF- α und IL-17 gehen sie in einen inflammatorischen Phänotyp über. Diese inflammatorischen Oligodendrozyten tragen zu der Progression von MS bei, indem sie schützende Funktionen und die Fähigkeit zur (Re-) Myelinisierung verlieren (Suzumura et al., 1986; Höftberger et al., 2004; Kirby und Castelo-Branco, 2021). Durch die Produktion von Zytokinen und Chemokinen sind Oligodendrozyten auch dazu fähig, cytotoxische Effektor- und Gedächtnis T-Helferzellen zu rekrutieren: Das Chemokin CXCL10 ist für die Infiltration von cytotoxischen Effektor- und Gedächtnis-T-Helferzellen, insbe-

* **Corresponding author: Simon Faissner**

1 Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital

2 Forschungszentrum Neuroimmunologie, Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150, 44801 Bochum

3 Geteilte Erstautorenschaft

sondere den Th17 Helferzellen, entscheidend (Sørensen et al., 2002; Vazirinejad et al., 2014). Th17-Zellen produzieren neben IL-17 auch IL-6 und TNF- α und begünstigen bei MS die Zerstörung der Oligodendrozyten und verhindern die Remyelinisierung bereits demyelinisierter Axone (Falcão et al., 2018; Kirby und Castelo-Branco, 2021). Zur Rolle von Th17 Helferzellen bei MS sei auf andere Übersichtsarbeiten verwiesen (Rostami und Ciric, 2013; Van Langelaar et al., 2018, 2020; Ruiz De Morales et al., 2020). In einem MS Tiermodell, der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), führt der selektive Knockout einer Komponente des IL-17-Signalwegs in Oligodendrozyten zu einer Verbesserung der EAE (Kang et al., 2013). Die Funktion von Oligodendrozyten hängt außerdem stark von einem weiteren Typ Glia ab, den Mikroglia. Die Auswirkungen, die Mikroglia auf Oligodendrozyten haben können, werden nachfolgend erläutert.

Mikroglia

Mikroglia sind residente Makrophagen des ZNS und stellen eine zentrale Komponente des angeborenen Immunsystems dar. Sie reagieren hochgradig adaptiv auf pathogene Stimuli und können ihre Morphologie und Funktion entsprechend anpassen (Nimmerjahn et al., 2005), indem sie Cytokine wie IL-6, TNF- α und IL-1 β produzieren und Debris durch Phagozytose beseitigen (Takeuchi, 2010). Mikroglia stehen in ständigem Austausch mit Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten und tragen unter physiologischen Bedingungen zu dem Überleben und der Proliferation dieser Zellen bei, indem sie Wachstumsfaktoren produzieren (Parkhurst et al., 2013; Miron, 2017; Lloyd und Miron, 2019; Sherafat et al., 2021). Im pathologischen Kontext erkennen sie anhand spezifischer molekularer Muster zellulären Schaden, begeben sich aktiv zum Schadensereignis und agieren dort abhängig von ihrem Aktivierungszustand (Miron, 2017; Patel, 2018; Klegeris, 2021). Eine weitere homöostatische Funktion der Mikroglia besteht in ihrer Fähigkeit zur Phagozytose. Mikroglia beseitigen beispielsweise Myelin-Debris, was wichtig für die Remyelinisierung bei MS ist. Neben pro-inflammatorischen Zytokinen produzieren aktivierte Mikroglia auch Metabolite von oxidativem Stress, etwa durch eine verstärkte Expression der NADPH Oxidase oder von iNOS (Mendiola et al., 2020). Pro-inflammatorische Zytokine können eine Reihe an Signalkaskaden auslösen, die zum Tod von Oligodendrozyten (Van Horssen et al., 2012) und OPCs (Moore et al., 2015) und somit zu Demyelinisierung und axonalem Schäden führen (Van Horssen et al., 2008; Haider et al., 2011; Fischer et al., 2012, 2013; Dong et al., 2021). Für eine detaillierte Beschreibung der Funktionen von Mikroglia sei auf folgende Übersichtsarbeiten verwiesen (Nimmerjahn et al., 2005; Borst et al., 2021; Muzio et al., 2021; Umpierre und Wu, 2021; Kamma et al., 2022).

Während in aktiven Läsionen von RRMS-Patienten vor allem infiltrierende Makrophagen vorkommen, überwiegen Mikroglia in den aktiven Läsionen von SPMS-Patienten. Derartige in SPMS-Läsionen vorkommende Mikroglia haben einen pro-inflammatorischen Phänotyp (Jäckle et al., 2020). Die Dichte an Mikroglia/Makrophagen korreliert in Läsionen bei Patienten mit der Erkrankungsdauer und ist bei progredienten MS Verlaufsformen höher (Prineas et al., 2001; Zrzavy et al., 2017). Ihre Aktivierung bei Baseline korreliert zudem mit späterer Progression (Datta et al., 2017; Sucksdorff et al., 2020). Ein weiterer Faktor, der Demyelinisierung begünstigen kann, ist die Freisetzung von Eisen (Stephenson et al., 2014; Faissner et al., 2017). Inflammatorische Zustände führen zu einer erhöhten Expression der Eisen-transporter DMT1 und FPN1 in Neuronen, Astrozyten und Mikroglia, was zu der Anhäufung cytotoxischen Eisens führt (Urrutia et al., 2013). Im EAE Tiermodell konnten durch die Verringerung der Eisenkonzentrationen die Inflammation und Neurodegeneration, sowie letztlich auch die Schwere der EAE gemildert

werden (Luoqian et al., 2022). Mit Eisen in Verbindung stehende Gene sind bei MS-Patienten verändert (Hagemeyer et al., 2018) und Eisen kann in Läsionen von Patienten mit MS nachgewiesen werden, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Elkady et al., 2017; Hagemeyer et al., 2018). Insbesondere Läsionen mit Eisen-haltigen Läsionsrändern, sogenannte paramagnetic rim lesions (PRLs), vergrößern sich über die Jahre langsam und sind mit klinischer Krankheitsprogression assoziiert (Hofmann et al., 2023). Mikroglia greifen in diesen Prozess ein, indem sie Eisen an den Läsionsrändern aufnehmen und entwickeln infolgedessen einen pro-inflammatorischen Phänotyp (Hametner et al., 2013). Insgesamt unterstreichen diese Erkenntnisse die zentrale Bedeutung von Mikroglia für die Pathogenese und Progression der MS.

Remyelinisierung bei MS

Entscheidend für die erfolgreiche Remyelinisierung ist die Gesundheit und Rekrutierung von OPCs. Um dies zu gewährleisten, begünstigen Wachstumsfaktoren die Proliferation von OPCs (Woodruff et al., 2004; Wang et al., 2007) und Moleküle wie Semaphorin-3F, Semaphorin-3A und Nectrin-1 sorgen dafür, dass sie an demyelinisierte Axone rekrutiert werden (Piaton et al., 2011; Xing et al., 2014). Danach müssen die rekrutierten Vorläuferzellen zu reifen Oligodendrozyten heranwachsen. Unter anderem begünstigen die Aktivierung des Rezeptors RXRG (Huang et al., 2011) und dessen Heterodimer mit dem Vitamin-D-Rezeptor (De La Fuente et al., 2015), sowie Schilddrüsenhormone (Hartley et al., 2019) diesen Reifungsprozess. Inhibitorische Signalwege der Reifung von OPCs zu Oligodendrozyten sind der Notch- (Mathieu et al., 2019) sowie der Wnt-Signalweg (Fancy et al., 2009; Dai et al., 2014), außerdem spielen LINGO-1 (Mi et al., 2009), Muscarinrezeptoren (Mei et al., 2014) sowie Moleküle der extrazellulären Matrix (Back et al., 2005; Petersen et al., 2017; Pu et al., 2018) eine entscheidende Rolle. Auch der Ionenkanal Piezo-1 hat eine inhibierende Funktion im Reifungsprozess von Oligodendrozyten. MS-Läsionen sind sehr heterogen bezüglich ihrer Anzahl an OPCs (Chang et al., 2002; Stangel et al., 2017), weswegen je nach Läsionstyp eine erfolgreiche Remyelinisierung von unterschiedlichen Faktoren abhängt (Lubetzki et al., 2020). Die Remyelinisierungskapazität ist interindividuell unterschiedlich und korreliert bei MS Erkrankten mit der Behinderung (Plemel et al., 2017). In einer histologischen Analyse von post-mortem Hirngewebe konnte die insuffiziente Differenzierung von OPC zu Oligodendrozyten in chronischen MS Läsionen belegt werden (Chang et al., 2002). Zuletzt ist es entscheidend, dass die reifen Oligodendrozyten Myelin produzieren und die Myelinschichten korrekt um das Axon gewickelt werden, wobei die effiziente Phagozytose des Myelin-Debris durch Mikroglia eine wichtige Voraussetzung darstellt (Lampron et al., 2015).

Therapeutische Modulation von Mikroglia bei MS

Erkenntnisse aus in vitro- (Tier)Studien

In verschiedenen Studien konnte bereits in vitro gezeigt werden, dass Mikroglia eine Remyelinisierung begünstigende Funktion einnehmen, indem sie den Zelltod von OPCs verhindern und deren Differenzierung in reife Oligodendrozyten begünstigen (Butovsky et al., 2006; Pang et al., 2013; Miron, 2017). In MS Tiermodellen kann die Funktion von Mikroglia durch ihre Depletion untersucht werden: In einer Studie, bei welcher Mikroglia während der chronischen Phase der EAE (vergleichbar mit einer progredienten Verlaufsform der MS) depletiert wurden, kam es zu einer Verschlechterung und erhöhten Proliferation infiltrierender T-Zellen (Tanabe et al., 2019). In einer weiteren Arbeit

wurden Mikroglia bereits vor der Induktion der EAE depletiert. Auch hier konnte eine protektive Wirkung der Mikroglia gezeigt werden, da ihr Fehlen zu einem schlechteren Verlauf sowie vermehrter Neurodegeneration führt (Rubino et al., 2018; Plemel et al., 2020). Widersprüchlich hierzu führte die Depletion von Mikroglia in einem Tiermodell toxischer Demyelinisierung zu weniger Demyelinisierung, zum einen durch einen geringeren Verlust an Oligodendrozyten (Marzan et al., 2021), zum anderen durch eine verbesserte Remyelinisierung (Beckmann et al., 2018; Tahmasebi et al., 2019). Auch weitere Studien zeigten einen milderen Verlauf der EAE und verringertem axonalem Schaden unter Depletion von Mikroglia (Borjini et al., 2016; Nissen et al., 2018; Hagan et al., 2020; Hwang et al., 2022). Diese widersprüchlichen Ergebnisse hängen unter anderem mit dem Zeitpunkt der Depletion, dem verwendeten Tiermodell und der untersuchten Hirnregion zusammen, da die Funktion von Mikroglia regional unterschiedlich ist (Kondo und Duncan, 2009; Grabert et al., 2016). Außerdem ist es möglich, dass nach der Depletion repopulierende Mikroglia eher protektive und Remyelinisierung fördernde Funktionen einnehmen (Marzan et al., 2021).

Eine vielversprechende Substanzklasse, die aktuell in der Behandlung der Multiplen Sklerose erprobt wird, sind Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Die BTK wird in verschiedenen Immunzellen, darunter B- und T Zellen, sowie Mikroglia exprimiert, wobei die BTK-Expression in T-Zellen im Vergleich zu B-Zellen geringer ist (Xia et al., 2020). Besonders hoch ist ihre Expression in Mikroglia: in Relation zu Kontrollgenen ist sie in der Maus um das 120 fache erhöht (Elkjaer et al., 2023). Über die Phosphorylierung von PLC γ 2 werden durch die BTK verschiedene Signalwege aktiviert, die in B-Zellen zu deren Reifung und zum Überleben beitragen (Krämer et al., 2023); in Mikroglia vermittelt die BTK den Efflux von Calcium-Ionen aus dem endoplasmatischen Retikulum (Rip et al., 2018) und dadurch die Aktivierung von Mikroglia (Krämer et al., 2023). In einem Tiermodell mit konstanter Aktivierung der BTK konnte durch die Gabe eines BTK Inhibitors die proinflammatorische Aktivierung und Proliferation von Mikroglia verhindert werden (Pellerin et al., 2021).

Erkenntnisse aus klinischen Studien

Die Datenlage zur entscheidenden Funktion von Mikroglia bei MS-Progression unterstützt die Modulation von Mikroglia als potentielles Therapieziel. Da Mikroglia auch neuroprotektive Effekte haben (Harry und McPherson, 2014), kommt eine dauerhafte und vollständige Depletion mechanistisch jedoch nicht infrage – stattdessen wird eine Modulation angestrebt.

Die auf dem ACTRIMS-Kongress vorgestellten Daten zu den BTK-Inhibitoren Evobrutinib und Tolebrutinib zeigten im Vergleich zu Teriflunomid, einem für die Behandlung der MS etablierten verlaufsmodifizierenden Medikament, in Studien bei RRMS hinsichtlich der Reduktion der Schubrate keinen Vorteil (Montalban et al., 2024). Auch die Behinderungsprogression nach 12 und 24 Wochen war vergleichbar. Möglicherweise ist Evobrutinib nicht ausreichend Bluthirnschranken-gängig und erreicht dadurch zu geringe Gewebespiegel. Unter Evobrutinib wurde eine erhöhte Rate von Leberwerterhöhungen nachgewiesen.

Die auf dem ECTRIMS 2024 gezeigten Daten zu Tolebrutinib zeigten bei RRMS ein vergleichbares Bild bezüglich der Effekte auf die Schubrate, während eine höhere Rate Kontrastmittel aufnehmender Läsionen unter Tolebrutinib gegen Teriflunomid auftrat. Bei neuen und sich vergrößernden T2-Läsionen gab es keinen Unterschied. Unter der Behandlung mit Tolebrutinib war das Risiko für eine Behinderungsprogression nach 6 Monaten um 29 % reduziert (Oh et al., 2024). In der HERCULES-Studie konnte ein um 31 % reduziertes Risiko für die Behinderungspro-

gression nach 6 Monaten gezeigt werden (Fox et al., 2024). Bei allen Studien zu Tolebrutinib kam es jedoch zu einer vermehrten Rate von Leberwerterhöhungen mit Erhöhungen um mehr als das 20 fache bei etwa 0,5 % der Patienten (Oh et al., 2024). Es bleibt abzuwarten, wie die Datenlage durch die FDA sowie EMA bewertet werden wird.

Neben der BTK Inhibition werden verschiedene andere Substanzen als mögliche Ansätze zur Modulation von Mikroglia untersucht. Masiitinib, ein selektiver Tyrosinkinasehemmer in Mikroglia, konnte bei der Behandlung von Patienten mit PPMS und SPMS ohne Schubaktivität die Progression über einen Zeitraum von 96 Wochen bedeutend reduzieren (Sidoryk-Węgrzynowicz und Strużyńska, 2021; Vermersch et al., 2022). Ein weiterer Ansatz, welcher auch in der Alzheimer-Demenz verfolgt wird (Ronning et al., 2023), ist der Rezeptor P2X7R, welcher eine bedeutende Rolle für die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies spielt und durch die Erhöhung von oxidativem Stress einen Pathomechanismus der MS-Progression darstellt (Correale, 2014). Generische Substanzen wie Hydroxychloroquin (Faissner et al., 2018), Minozyklin, Clomipramin (Faissner et al., 2017) oder Clozapin (Ceylan et al., 2021) haben in vitro oder in MS-Tiermodellen vielversprechende Effekte auf mikrogliale Aktivierung. Von diesen Substanzen wurde bisher nur Minocyclin in einer größeren klinischen Studie untersucht und reduzierte dort das Risiko einer Konversion von einem klinisch isolierten Syndrom zu einer MS nach 6 Monaten, nicht aber nach 24 Monaten (Metz et al., 2017). Zusammenfassend fungieren Mikroglia als Bindeglied zwischen Neuronen, Oligodendrozyten, Astrozyten und peripheren Immunzellen und beeinflussen somit die Pathogenese und Progression der MS.

Therapeutische Modulation und Unterstützung von Remyelinisierung

Erkenntnisse aus in vitro- (Tier)Studien

Wie bereits zuvor beschrieben, spielt die Entfernung von Myelin-Debris durch Mikroglia eine wichtige Rolle für die Remyelinisierung. Phagozytotisch aktive Mikroglia exprimieren die Oberflächenproteine CD36, TREM2 und CX3CR1 (Lampron et al., 2015; Rawji et al., 2020; Dong et al., 2021). Niacin (Vitamin B3) kann diesen phagozytotisch aktiven Mikroglia-Phänotyp induzieren und somit eine wichtige Rolle für die Remyelinisierung und Neuroprotektion spielen (Zhang et al., 2008; Rawji et al., 2020; Berghoff et al., 2021; Oh und Bar-Or, 2022; Wuerch et al., 2023). Niacin inhibiert den Nf κ B Signalweg und kann somit womöglich auch anti-inflammatorisch wirken (Parodi et al., 2015, 2021; Wuerch et al., 2023).

Im EAE-Tiermodell war der Einsatz eines anti-LINGO-1-Antikörpers mit einem signifikanten Anstieg der Myelinisierung verbunden (Sun et al., 2015). Unter Verwendung eines TREM2-Agonisten konnte die Phagozytose von Mikroglia gesteigert, die Anzahl an Oligodendrozyten erhöht und letztlich die Remyelinisierung verbessert werden (Cignarella et al., 2020). Der Einsatz von RXRG Agonisten, einem Modulator der Myelinisierung, konnte in vitro zu der Differenzierung von regulatorischen T-Zellen und verminderter Differenzierung von cytotoxischen Th17 Helferzellen führen (Gaunt et al., 2021). Die Deletion von Nox4, einem Enzym, das für die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies verantwortlich ist, führt zu einer verbesserten Remyelinisierung und weniger stark ausgeprägten motorischen Defiziten (Yamanaka et al., 2023). Die Deletion des Rezeptors PAR1 konnte die Anzahl an Oligodendrozyten und Remyelinisierung erhöhen sowie motorische Defizite reduzieren (Yoon et al., 2020). Capsaicin induziert durch die Aktivierung des Rezeptors TRPV1 eine verstärkte Remyelinisierung und bewirkt somit eine Verringe-

rung motorischer Defizite (Sun et al., 2023). Ein Wirkstoff aus dem als Heilpflanze bekannten Ginseng, das Ginsenoid Rg1 (Liu et al., 2022), sowie ein Wirkstoff aus Ginkgo, das Ginkgolid B (Yin et al., 2020), konnten Remyelinisierung fördern und ersterer auch die Anzahl an Oligodendrozyten erhöhen.

Therapieansätze, die in Tierstudien keinen Effekt auf die Remyelinisierung zeigen konnten, sind unter anderem die Supplementation von Omega 3 Fettsäuren (Siegert et al., 2017), der Knockout von MHCII in Mikroglia (Wolf et al., 2018) sowie die Supplementation von Vitamin K (Popescu et al., 2018). Auch die bereits als MS-Therapeutika etablierten Wirkstoffe Fingolimod (Alme et al., 2015; Nystad et al., 2020), und Dimethylfumarat (Cerina et al., 2018) bewirken keine Veränderung bezüglich der Remyelinisierung. Für eine umfassende Übersicht über in vitro Studien zu Remyelinisierung sei auf andere Arbeiten verwiesen (Leo und Kipp, 2022).

Erkenntnisse aus klinischen Studien

Aufgrund der oben beschriebenen remyelinisierenden Wirkung der Blockade von LINGO 1 in der EAE wurden Antikörper gegen LINGO 1 auch als potenzielle Therapie bei MS untersucht. Der monoklonale LINGO-1-Antikörper Opincumab führte bei Patienten mit akuter Optikusneuritis in der Phase-II-Studie RENEW nach 32 Wochen gegenüber Placebo zu einer Verbesserung der visuell evozierten Potentiale (VEP) um 41 % (Cadavid et al., 2017). Die Phase-II-Studie SYERGY, in der Opincumab gegenüber einem Placebo in Interferon-behandelten MS-Patienten untersucht wurde, konnte seine primären und sekundären Studienziele jedoch nicht erreichen (Cadavid et al., 2019). Ein weiterer wichtiger Inhibitor der Axonentwicklung und Myelinisierung ist das Membranprotein Nogo-A (Schwab, 2010). Der Nogo-A-Inhibitor Ozanezumab wurde in einer Phase-I-Studie untersucht, die jedoch abgebrochen wurde (Anon, 2011). Der Einsatz eines RXRG-Agonisten führte zwar zu reduzierten VEP-Latenzen, die Therapie wurde jedoch insgesamt schlecht toleriert (Brown et al., 2021). Ein weiterer Therapieansatz für die Remyelinisierung ist die Steigerung der OPC Reifung. In Voruntersuchungen war die Reifung der OPCs mit einer Akkumulation von Vorstufen der Cholesterinsynthese beobachtet worden. In der Phase-III-Studie MS STAT2 mit dem Cholesterinsenker Simvastatin konnte jedoch keine Verhinderung der Progression bei SPMS-Patienten erzielt werden (Blackstone et al., 2024). Einige Studien haben die remyelinisierende Wirkung von dem Antihistaminikum Clemastin untersucht: In einer kleinen Studie bei MS-Patienten mit chronisch demyelinisierender Optikusneuropathie zeigte sich eine signifikante Reduktion der VEP Latenzen um 1,7 ms/Auge (Green et al., 2017). Die myelinisierende Wirkung konnte in MRT-Analysen derselben Studie nachgehalten werden (Caverzasi et al., 2023). Für die Phase-III-Studie RESTORE wird aktuell rekrutiert (Anon, 2022). Hier sollen MS-Erkrankte mit einer internukleären Ophthalmoplegie hinsichtlich der Verbesserung der Augendyskonjugation untersucht werden sollen. Aufgrund einer fünffach stärkeren Behinderungszunahme bei einigen mit Clemastin behandelten Patienten wurde die TRAP-MS-Studie (Anon, 2017) eingestellt (Kocot et al., 2024). Als Ursache hierfür wurde die Aktivierung des P2X7R und nachfolgende Pyroptose diskutiert. Außerdem scheint Clemastin speziell im Kontext von Demyelinisierung die Seneszenz von Oligodendrozyten voranzutreiben und Mikroglia zu aktivieren, sodass weitere Untersuchungen notwendig sind, um die Auswirkungen von Clemastin auf die Remyelinisierung bei MS abschließend zu klären (Cooper et al., 2024).

In den letzten Jahren wurden Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen entwickelt, die das Risiko von Schubaktivität

und assoziierter Behinderungsprogression deutlich reduzieren. Die intrinsische Inflammation, maßgeblich getrieben von aktivierten Mikroglia, ist trotz des zunehmenden Wissens um deren Wichtigkeit noch immer ein „therapeutischer blinder Fleck“. Die Entwicklung der BTK-Inhibitoren und weiteren remyelinisierenden Therapeutika stellt einen vielversprechenden Ansatz dar.

Referenzen

- Alme MN, Nystad AE, Bø L, Myhr K-M, Vedeler CA, Wergeland S, Torkildsen Ø. 2015. Fingolimod does not enhance cerebellar remyelination in the cuprizone model. *Journal of Neuroimmunology* 285:180–186.
- Anon. 2011. A Randomized, Single Blind, Placebo-controlled, Single Ascending Dose/Repeat Dose Cohort Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of GSK1223249 in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01435993>
- Anon. 2017. Targeting Residual Activity By Precision, Biomarker-Guided Combination Therapies of Multiple Sclerosis (TRAP-MS). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03109288>
- Anon. 2022. Clemastine Fumarate as Remyelinating Treatment in Internuclear Ophthalmoparesis and Multiple Sclerosis. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05338450>
- Back SA, Tuohy TMF, Chen H, Wallingford N, Craig A, Struve J, Luo NL, Banine F, Liu Y, Chang A, Trapp BD, Bebo, BF, Rao MS, Sherman LS. 2005. Hyaluronan accumulates in demyelinated lesions and inhibits oligodendrocyte progenitor maturation. *Nat Med* 11:966–972.
- Balabanov R, Strand K, Goswami R, McMahon E, Begolka W, Miller SD, Popko B. 2007. Interferon- γ -Oligodendrocyte Interactions in the Regulation of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Neurosci* 27:2013–2024.
- Beckmann N, Giorgetti E, Neuhaus A, Zurbrugg S, Accart N, Smith P, Perdoux J, Perrot L, Nash M, Desrayaud S, Wipfli P, Friauff W, Shimshek DR. 2018. Brain region-specific enhancement of remyelination and prevention of demyelination by the CSF1R kinase inhibitor BLZ945. *acta neuropathol* 6:9.
- Berghoff SA, Spieth L, Sun T, Hosang L, Schlaphoff L, Depp C, Düking T, Winchenbach J, Neuber J, Ewers D, Scholz P, van der Meer F, Cantuti-Castelvetri L, Sasmita AO, Meschkat M, Ruhwedel T, Möbius W, Sankowski R, Prinz M, Huitinga I, Sereda MW, Odoardi F, Ischebeck T, Simons M, Stadelmann-Nessler C, Edgar JM, Nave K-A, Saher G. 2021. Microglia facilitate repair of demyelinated lesions via post-squalene sterol synthesis. *Nat Neurosci* 24:47–60.
- Bergsteindottir K, Brennan A, Jessen KR, Mirsky R. 1992. In the presence of dexamethasone, gamma interferon induces rat oligodendrocytes to express major histocompatibility complex class II molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:9054–9058.
- Blackstone J, Williams T, Nicholas JM, Bordea E, De Angelis F, Bianchi A, Calvi A, Doshi A, John N, Apap Mangion S, Wade C, Merry R, Barton G, Lyle D, Jarman E, Mahad D, Shehu A, Arun T, McDonnell G, Geraldine R, Craner M, Hillier C, Ganesalingam J, Fisnik L, Hobart J, Spilker C, Robertson N, Kalra S, Pluchino S, Harikrishnan S, Mattosio M, Harrower T, Young C, Lee M, Chhetri S, Ahmed F, Rog D, Silber E, Gallagher P, Duddy M, Straukiene A, Nicholas R, Rice C, Nixon SJ, Beveridge J, Hawton A, Tebbs S, Braisher M, Giovannoni G, Ciccarelli O, Greenwood J, Thompson AJ, Hunter R, Pavitt S, Pearson O, Evangelou N, Sharrack B, Galea I, Chandran S, Ford HL, Frost C, Chataway J. 2024. Evaluating the effectiveness of simvastatin in slowing the progression of disability in

- secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT2): protocol for a multicentre, randomised controlled, double-blind, phase 3 clinical trial in the UK. *BMJ Open* 14:e086414.
- Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. 2003. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:723–732.
- Borjini N, Fernández M, Giardino L, Calzà L. 2016. Cytokine and chemokine alterations in tissue, CSF, and plasma in early presymptomatic phase of experimental allergic encephalomyelitis (EAE), in a rat model of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 13:291.
- Borst K, Dumas AA, Prinz M. 2021. Microglia: Immune and non-immune functions. *Immunity* 54:2194–2208.
- Brown JW, Cunniffe NG, Prados F, Kanber B, Jones JL, Needham E, Georgieva Z, Rog D, Pearson OR, Overell J, MacManus D, Samson RS, Stutters J, French-Constant C, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, Moran C, Flynn PD, Michell AW, Franklin RJM, Chandran S, Altmann DR, Chard DT, Connick P, Coles AJ. 2021. Safety and efficacy of bexarotene in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (CCMR One): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 2a study. *The Lancet Neurology* 20:709–720.
- Butovsky O, Ziv Y, Schwartz A, Landa G, Talpalar AE, Pluchino S, Martino G, Schwartz M. 2006. Microglia activated by IL-4 or IFN- γ differentially induce neurogenesis and oligodendrogenesis from adult stem/progenitor cells. *Molecular and Cellular Neuroscience* 31:149–160.
- Cadavid D, Balcer L, Galetta S, Aktas O, Ziemssen T, Vanopdenbosch L, Frederiksen J, Skeen M, Jaffe GJ, Butzkueven H, Ziemssen F, Massacesi L, Chai Y, Xu L, Freeman S. 2017. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology* 16:189–199.
- Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, Edwards KR, Calabresi PA, Druvović J, Giovannoni G, Hartung H-P, Arnold DL, Fisher E, Rudick R, Mi S, Chai Y, Li J, Zhang Y, Cheng W, Xu L, Zhu B, Green SM, Chang I, Deykin A, Sheikh SI, Agüera Morales E, Al Khedr A, Ampapa R, Arroyo R, Belkin M, Bonek R, Boyko A, Capra R, Centonze D, Clavelou P, Debouverie M, Druvovic J, Edwards K, Evangelou N, Evdoshenko E, Fernández O, Fernández Sánchez V, Freedman M, Freedman S, Fryze W, Garcia-Merino A, Gavric-Kezic M, Ghezzi A, Gout O, Grimaldi L, Hendin B, Hertmanowska H, Hintzen R, Hradilek P, Hupperts R, Ilkowski J, Ivashinikova E, Izquierdo G, Jacques F, Jakab G, Khabirov F, Klodowska-Duda G, Komoly S, Kostic S, Kovarova I, Kremenchuzky M, Laganke C, LaPierre Y, Maciejowski M, Maison FG, Marfia GA, Martínez Yélamos S, Meluzinova E, Montalban X, Murray R, Naismith R, Newsome S, Nguyen V, Oreja D, Pardo G, Pasechnik E, Patti F, Potemkowski A, Prokopenko S, Qian P, Rodríguez-Antigüedad A, Rossman H, Rozsa C, Sánchez López F, Selmaj K, Silber E, Stepień A, Stepniewska A, Swiat M, Toncevic G, Tourbah A, Trushnikova T, Uccelli A, Vachova M, Valis M, Vecsei L, et al. 2019. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology* 18:845–856.
- Caverzasi E, Papinutto N, Cordano C, Kirkish G, Gundel TJ, Zhu A, Akula AV, Boscardin WJ, Neeb H, Henry RG, Chan JR, Green AJ. 2023. MWF of the corpus callosum is a robust measure of remyelination: Results from the ReBUILD trial. *Proc Natl Acad Sci USA* 120:e2217635120.
- Corina M, Narayanan V, Delank A, Meuth P, Graebenitz S, Göbel K, Herrmann AM, Albrecht S, Daldrup T, Seidenbecher T, Gorji A, Kuhlmann T, Wiendl H, Kleinschnitz C, Speckmann EJ, Pape H-C, Meuth SG, Budde T. 2018. Protective potential of dimethyl fumarate in a mouse model of thalamocortical demyelination. *Brain Struct Funct* 223:3091–3106.
- Ceylan U, Hauptelshofer S, Kämper L, Dann J, Ambrosius B, Gold R, Faissner S. 2021. Clozapine Regulates Microglia and Is Effective in Chronic Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Front Immunol* 12:656941.
- Chang A, Tourtellotte WW, Rudick R, Trapp BD. 2002. Premyelinating Oligodendrocytes in Chronic Lesions of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 346:165–173.
- Cignarella F, Filipello F, Bollman B, Cantoni C, Locca A, Mikesell R, Manis M, Ibrahim A, Deng L, Benitez BA, Cruchaga C, Licastro D, Mihindukulasuriya K, Harari O, Buckland M, Holtzman DM, Rosenthal A, Schwabe T, Tassi I, Piccio L. 2020. TREM2 activation on microglia promotes myelin debris clearance and remyelination in a model of multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 140:513–534.
- Cooper JJM, Muthaiah R, Frost JR, Buck GT, Ravichandar R, Gadelkarim F, Raymond FD, Sim FJ. 2024. Clemastine Induces Oligodendrocyte Progenitor Pool Exhaustion and Senescence in the Context of Chronic Demyelination in a Rabbit Model. *Annals of Neurology*:ana.27098.
- Correale J. 2014. The role of microglial activation in disease progression. *Mult Scler* 20:1288–1295.
- Dai Z-M, Sun S, Wang C, Huang H, Hu X, Zhang Z, Lu QR, Qiu M. 2014. Stage-Specific Regulation of Oligodendrocyte Development by Wnt/ β -Catenin Signaling. *Journal of Neuroscience* 34:8467–8473.
- Datta G, Colasanti A, Rabiner EA, Gunn RN, Malik O, Ciccarella O, Nicholas R, Van Vlierberghe E, Van Hecke W, Searle G, Santos-Ribeiro A, Matthews PM. 2017. Neuroinflammation and its relationship to changes in brain volume and white matter lesions in multiple sclerosis. *Brain* 140:2927–2938.
- Dawson M. 2003. NG2-expressing glial progenitor cells: an abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Molecular and Cellular Neuroscience* 24:476–488.
- De La Fuente AG, Errea O, Van Wijngaarden P, Gonzalez GA, Kerninon C, Jarjour AA, Lewis HJ, Jones CA, Nait-Oumesmar B, Zhao C, Huang JK, French-Constant C, Franklin RJM. 2015. Vitamin D receptor-retinoid X receptor heterodimer signaling regulates oligodendrocyte progenitor cell differentiation. *Journal of Cell Biology* 211:975–985.
- Dong Y, D’Mello C, Pinsky W, Lozinski BM, Kaushik DK, Ghorbani S, Moezzi D, Brown D, Melo FC, Zandee S, Vo T, Prat A, Whitehead SN, Yong VW. 2021. Oxidized phosphatidylcholines found in multiple sclerosis lesions mediate neurodegeneration and are neutralized by microglia. *Nat Neurosci* 24:489–503.
- Elkady AM, Cobzas D, Sun H, Blevins G, Wilman AH. 2017. Progressive iron accumulation across multiple sclerosis phenotypes revealed by sparse classification of deep gray matter. *Magnetic Resonance Imaging* 46:1464–1473.
- Elkjaer ML, Waede MR, Kingo C, Damsbo K, Illes Z. 2023. Expression of Bruton’s tyrosine kinase in different type of brain lesions of multiple sclerosis patients and during experimental demyelination. *Front Immunol* 14:1264128.
- Faissner S, Gold R. 2018. Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010. *CNS Drugs* 32:269–287.
- Faissner S, Gold R. 2022. Efficacy and Safety of Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2018 and Future Developments. *CNS Drugs* 36:803–817.
- Faissner S, Mahjoub Y, Mishra M, Hauptelshofer S, Hahn JN, Gold R, Koch M, Metz LM, Ben-Hur T, Yong VW. 2018. Unexpected additive effects of minocycline and hydroxychloroquine in models of multiple sclerosis: Prospective combination treatment for progressive disease? *Mult Scler* 24:1543–1556.
- Faissner S, Mishra M, Kaushik DK, Wang J, Fan Y, Silva C, Rauw G, Metz L, Koch M, Yong VW. 2017. Systematic screening of generic drugs for progressive multiple sclerosis identifies

- clomipramine as a promising therapeutic. *Nat Commun* 8:1990.
- Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. 2019. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 18:905–922.
- Falcão AM, Van Bruggen D, Marques S, Meijer M, Jäkel S, Agirre E, Samudiyata, Floriddia EM, Vanichkina DP, ffrench-Constant C, Williams A, Guerreiro-Cacais AO, Castelo-Branco G. 2018. Disease-specific oligodendrocyte lineage cells arise in multiple sclerosis. *Nat Med* 24:1837–1844.
- Fancy SPJ, Baranzini SE, Zhao C, Yuk D-I, Irvine K-A, Kaing S, Sanai N, Franklin RJM, Rowitch DH. 2009. Dysregulation of the Wnt pathway inhibits timely myelination and remyelination in the mammalian CNS. *Genes Dev* 23:1571–1585.
- Fischer MT, Sharma R, Lim JL, Haider L, Frischer JM, Drexhage J, Mahad D, Bradl M, Van Horssen J, Lassmann H. 2012. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. *Brain* 135:886–899.
- Fischer MT, Wimmer I, Höftberger R, Gerlach S, Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Mahad D, Binder CJ, Krumbholz M, Bauer J, Bradl M, Lassmann H. 2013. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain* 136:1799–1815.
- Fox RJ, Bar-Or A, Traboulsee A, Oreja-Guevara C, Giovannoni G, Vermersch P, Syed S, Li Y, Vargas WS, Turner TJ, Wallstroem E, Reich DS, Phase T. 2024. Efficacy and Safety of Tolebrutinib Versus Placebo in Non-Relapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Results From the Phase 3 HERCULES Trial.
- Franklin RJM, ffrench-Constant C. 2008. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci* 9:839–855.
- Gasque P, Morgan BP. 1996. Complement regulatory protein expression by a human oligodendrocyte cell line: cytokine regulation and comparison with astrocytes. *Immunology* 89:338–347.
- Gaunt CM, Rainbow DB, Mackenzie RJ, Jarvis LB, Mousa HS, Cunniffe N, Georgieva Z, Brown JW, Coles AJ, Jones JL. 2021. The MS Remyelinating Drug Bexarotene [an RXR Agonist] Promotes Induction of Human Tregs and Suppresses Th17 Differentiation In Vitro. *Front Immunol* 12:712241.
- Grabert K, Michael T, Karavolos MH, Clohisey S, Baillie JK, Stevens MP, Freeman TC, Summers KM, McColl BW. 2016. Microglial brain region-dependent diversity and selective regional sensitivities to aging. *Nat Neurosci* 19:504–516.
- Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, Inman J, Arnow S, Devereux M, Abounasr A, Nobuta H, Zhu A, Friessen M, Gerona R, Von Büdingen HC, Henry RG, Hauser SL, Chan JR. 2017. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *The Lancet* 390:2481–2489.
- Hagan N, Kane JL, Grover D, Woodworth L, Madore C, Saleh J, Sancho J, Liu J, Li Y, Proto J, Zelic M, Mahan A, Kothe M, Scholte AA, Fitzgerald M, Gisevius B, Haghikia A, Butovsky O, Ofengeim D. 2020. CSF1R signaling is a regulator of pathogenesis in progressive MS. *Cell Death Dis* 11:904.
- Hagemeyer J, Ramanathan M, Schweser F, Dwyer MG, Lin F, Bergsland N, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. 2018. Iron-related gene variants and brain iron in multiple sclerosis and healthy individuals. *NeuroImage: Clinical* 17:530–540.
- Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Hoftberger R, Botond G, Esterbauer H, Binder CJ, Witzum JL, Lassmann H. 2011. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain* 134:1914–1924.
- Hametner S, Wimmer I, Haider L, Pfeifenbring S, Brück W, Lassmann H. 2013. Iron and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Annals of Neurology* 74:848–861.
- Harry GJ, McPherson CA. 2014. Microglia: Neuroprotective and Neurodestructive Properties. In: Kostrzewa RM, editor. *Handbook of Neurotoxicity*. New York, NY: Springer New York. p 109–132. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-5836-4_55
- Hartley MD, Banerji T, Tagge IJ, Kirkemo LL, Chaudhary P, Calkins E, Galipeau D, Shokat MD, DeBell MJ, Van Leuven S, Miller H, Marracci G, Pocius E, Banerji T, Ferrara SJ, Meinig JM, Emery B, Bourdette D, Scanlan TS. 2019. Myelin repair stimulated by CNS-selective thyroid hormone action. *JCI Insight* 4:e126329.
- Hofmann A, Krajnc N, Dal-Bianco A, Riedl CJ, Zrzavy T, Lerma-Martin C, Kasprian G, Weber CE, Pezzini F, Leutmezer F, Rommer P, Bsteh G, Platten M, Gass A, Berger T, Eisele P, Magliozzi R, Schirmer L, Hametner S. 2023. Myeloid cell iron uptake pathways and paramagnetic rim formation in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 146:707–724.
- Höftberger R, Aboul-Enein F, Brueck W, Lucchinetti C, Rodriguez M, Schmidbauer M, Jellinger K, Lassmann H. 2004. Expression of Major Histocompatibility Complex class I Molecules on the Different Cell Types in Multiple Sclerosis Lesions. *Brain Pathology* 14:43–50.
- Hosokawa M, Klegeris A, Maguire J, McGeer PL. 2003. Expression of complement messenger RNAs and proteins by human oligodendroglial cells. *Glia* 42:417–423.
- Huang JK, Jarjour AA, Nait Oumesmar B, Kerninon C, Williams A, Krezel W, Kagechika H, Bauer J, Zhao C, Evercooren AB-V, Chambon P, ffrench-Constant C, Franklin RJM. 2011. Retinoid X receptor gamma signaling accelerates CNS remyelination. *Nat Neurosci* 14:45–53.
- Hwang D, Seyedsadr MS, Ishikawa LLW, Boehm A, Sahin Z, Casella G, Jang S, Gonzalez MV, Garifallou JP, Hakonarson H, Zhang W, Xiao D, Rostami A, Zhang G-X, Ciric B. 2022. CSF-1 maintains pathogenic but not homeostatic myeloid cells in the central nervous system during autoimmune neuroinflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 119:e2111804119.
- Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. 2015. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *Journal of Autoimmunity* 60:1–11.
- Jäckle K, Zeis T, Schaeren-Wiemers N, Junker A, Van Der Meer F, Kramann N, Stadelmann C, Brück W. 2020. Molecular signature of slowly expanding lesions in progressive multiple sclerosis. *Brain* 143:2073–2088.
- Kamma E, Lasisi W, Libner C, Ng HS, Plemel JR. 2022. Central nervous system macrophages in progressive multiple sclerosis: relationship to neurodegeneration and therapeutics. *J Neuroinflammation* 19:45.
- Kang Z, Wang C, Zepp J, Wu L, Sun K, Zhao J, Chandrasekharan U, DiCorleto PE, Trapp BD, Ransohoff RM, Li X. 2013. Act1 mediates IL-17-induced EAE pathogenesis selectively in NG2+ glial cells. *Nat Neurosci* 16:1401–1408.
- Kirby L, Castelo-Branco G. 2021. Crossing boundaries: Interplay between the immune system and oligodendrocyte lineage cells. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 116:45–52.
- Kister A, Kister I. 2023. Overview of myelin, major myelin lipids, and myelin-associated proteins. *Front Chem* 10:1041961.
- Klegeris A. 2021. Regulation of neuroimmune processes by damage- and resolution-associated molecular patterns. *Neural Regen Res* 16:423.
- Kocot J, Kosa P, Ashida S, Pirjanian N, Goldbach-Mansky R, Peterson K, Fossati V, Holland SM, Bielekova B. 2024. Clemastine fumarate accelerates accumulation of disability in progressive multiple sclerosis by enhancing pyroptosis. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.04.09.24305506>
- Kondo Y, Duncan ID. 2009. Selective reduction in microglia

- density and function in the white matter of colony-stimulating factor-1-deficient mice. *J of Neuroscience Research* 87:2686–2695.
- Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ, Wiendl H. 2023. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 19:289–304.
- Lampron A, Laroche A, Laflamme N, Préfontaine P, Plante M-M, Sánchez MG, Yong VW, Stys PK, Tremblay M-È, Rivest S. 2015. Inefficient clearance of myelin debris by microglia impairs remyelinating processes. *Journal of Experimental Medicine* 212:481–495.
- Leo H, Kipp M. 2022. Remyelination in Multiple Sclerosis: Findings in the Cuprizone Model. *IJMS* 23:16093.
- Liu L, Du X, Yang Q, Li M, Ran Q, Liu Q, Yang L, Sun L, Guo Y, Li Y, Chen Y, Zhu X, Li Q. 2022. Ginsenoside Rg1 promotes remyelination and functional recovery in demyelinating disease by enhancing oligodendrocyte precursor cells-mediated myelin repair. *Phytomedicine* 106:154309.
- Lloyd AF, Miron VE. 2019. The pro-remyelination properties of microglia in the central nervous system. *Nat Rev Neurol* 15:447–458.
- Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. 2020. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *The Lancet Neurology* 19:678–688.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 83:278–286.
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. 2000. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47:707–717.
- Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, Brück W, Parisi JE, Scheithauer BW, Giannini C, Weigand SD, Mandrekar J, Ransohoff RM. 2011. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365:2188–2197.
- Luoqian J, Yang W, Ding X, Tuo Q, Xiang Z, Zheng Z, Guo Y, Li L, Guan P, Ayton S, Dong B, Zhang H, Hu H, Lei P. 2022. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Mol Immunol* 19:913–924.
- Marzan DE, Brügger-Verdon V, West BL, Liddelov S, Samanta J, Salzer JL. 2021. Activated microglia drive demyelination via CSF1R signaling. *Glia* 69:1583–1604.
- Mathieu PA, Almeida Gubiani MF, Rodríguez D, Gómez Pinto LI, Calcagno MDL, Adamo AM. 2019. Demyelination-remyelination in the Central Nervous System: Ligand-dependent Participation of the Notch Signaling Pathway. *Toxicological Sciences* 171:172–192.
- Mei F, Fancy SPJ, Shen Y-AA, Niu J, Zhao C, Presley B, Miao E, Lee S, Mayoral SR, Redmond SA, Etxebarria A, Xiao L, Franklin RJM, Green A, Hauser SL, Chan JR. 2014. Micropillar arrays as a high-throughput screening platform for therapeutics in multiple sclerosis. *Nat Med* 20:954–960.
- Mendiola AS, Ryu JK, Bardehle S, Meyer-Franke A, Ang KK-H, Wilson C, Baeten KM, Hanspers K, Merlini M, Thomas S, Petersen MA, Williams A, Thomas R, Rafalski VA, Meza-Acevedo R, Tognatta R, Yan Z, Pfaff SJ, Machado MR, Bedard C, Rios Coronado PE, Jiang X, Wang J, Pleiss MA, Green AJ, Zamvil SS, Pico AR, Bruneau BG, Arkin MR, Akassoglou K. 2020. Transcriptional profiling and therapeutic targeting of oxidative stress in neuroinflammation. *Nat Immunol* 21:513–524.
- Metz LM, Li DKB, Traboulsee AL, Duquette P, Eliasziw M, Cerchiaro G, Greenfield J, Riddehough A, Yeung M, Kremenchutzky M, Vorobeychik G, Freedman MS, Bhan V, Blevins G, Marriott JJ, Grand'Maison F, Lee L, Thibault M, Hill MD, Yong VW. 2017. Trial of Minocycline in a Clinically Isolated Syndrome of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 376:2122–2133.
- Mi S, Miller RH, Tang W, Lee X, Hu B, Wu W, Zhang Y, Shields CB, Zhang Y, Miklasz S, Shea D, Mason J, Franklin RJM, Ji B, Shao Z, Chédotal A, Bernard F, Roulois A, Xu J, Jung V, Pepsinsky B. 2009. Promotion of central nervous system remyelination by induced differentiation of oligodendrocyte precursor cells. *Annals of Neurology* 65:304–315.
- Miron VE. 2017. Microglia-driven regulation of oligodendrocyte lineage cells, myelination, and remyelination. *Journal of Leukocyte Biology* 101:1103–1108.
- Montalban X, Vermersch P, Arnold DL, Bar-Or A, Cree BAC, Cross AH, Kubala Havrdova E, Kappos L, Stuve O, Wiendl H, Wolinsky JS, Dahlke F, Le Bolay C, Shen Loo L, Gopalakrishnan S, Hyvert Y, Javor A, Guehring H, Tenenbaum N, Tomic D. 2024. Safety and efficacy of evobrutinib in relapsing multiple sclerosis (evolutionRMS1 and evolutionRMS2): two multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Neurology* 23:1119–1132.
- Moore CS, Cui Q-L, Warsi NM, Durafourt BA, Zorko N, Owen DR, Antel JP, Bar-Or A. 2015. Direct and Indirect Effects of Immune and Central Nervous System-Resident Cells on Human Oligodendrocyte Progenitor Cell Differentiation. *The Journal of Immunology* 194:761–772.
- Moyon S, Dubessy AL, Aigrot MS, Trotter M, Huang JK, Dauphinaut L, Potier MC, Kerninon C, Melik Parsadaniantz S, Franklin RJM, Lubetzki C. 2015. Demyelination Causes Adult CNS Progenitors to Revert to an Immature State and Express Immune Cues That Support Their Migration. *J Neurosci* 35:4–20.
- Muzio L, Viotti A, Martino G. 2021. Microglia in Neuroinflammation and Neurodegeneration: From Understanding to Therapy. *Front Neurosci* 15:742065.
- Nave K-A, Trapp BD. 2008. Axon-Glial Signaling and the Glial Support of Axon Function. *Annu Rev Neurosci* 31:535–561.
- Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. 2005. Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo. *Science* 308:1314–1318.
- Nissen JC, Thompson KK, West BL, Tsirka SE. 2018. Csf1R inhibition attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis and promotes recovery. *Experimental Neurology* 307:24–36.
- Nystad AE, Lereim RR, Wergeland S, Oveland E, Myhr K-M, Bø L, Torkildsen Ø. 2020. Fingolimod downregulates brain sphingosine-1-phosphate receptor 1 levels but does not promote remyelination or neuroprotection in the cuprizone model. *Journal of Neuroimmunology* 339:577091.
- Oh J, Arnold DL, Cree BAC, Ionete C, Kim HJ, Sormani MP, Syed S, Chen Y, Maxwell CR, Benoit P, Turner TJ, Wallstroem E, Wiendl H. 2024. Efficacy and Safety of Tolebrutinib Versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis: Results From the Phase 3 GEMINI 1 and 2 Trials.
- Oh J, Bar-Or A. 2022. Emerging therapies to target CNS pathophysiology in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 18:466–475.
- Okamura RM, Lebkowski J, Au M, Priest CA, Denham J, Majumdar AS. 2007. Immunological properties of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cells. *Journal of Neuroimmunology* 192:134–144.
- Pang Y, Fan L, Tien L, Dai X, Zheng B, Cai Z, Lin RCS, Bhatt A. 2013. Differential roles of astrocyte and microglia in supporting oligodendrocyte development and myelination in vitro. *Brain and Behavior* 3:503–514.
- Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, Savas JN, Yates JR, Lafaille JJ, Hempstead BL, Littman DR, Gan W-B. 2013. Microglia Promote Learning-Dependent Synapse Formation through

- Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Cell* 155:1596–1609.
- Parodi B, Rossi S, Morando S, Cordano C, Bragoni A, Motta C, Usai C, Wipke BT, Scannevin RH, Mancardi GL, Centonze D, Kerlero de Rosbo N, Uccelli A. 2015. Fumarates modulate microglia activation through a novel HCAR2 signaling pathway and rescue synaptic dysregulation in inflamed CNS. *Acta Neuropathol* 130:279–295.
- Parodi B, Sanna A, Cedola A, Uccelli A, Kerlero de Rosbo N. 2021. Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2, a Pleiotropically Linked Receptor for the Multiple Sclerosis Drug, Monomethyl Fumarate. Possible Implications for the Inflammatory Response. *Front Immunol* 12:655212.
- Patel S. 2018. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): the Derivatives and Triggers of Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 18:63.
- Pellerin K, Rubino SJ, Burns JC, Smith BA, McCarl C-A, Zhu J, Jandreski L, Cullen P, Carlile TM, Li A, Rebollar JV, Sybulski J, Reynolds TL, Zhang B, Basile R, Tang H, Harp CP, Pellerin A, Silbereis J, Franchimont N, Cahir-McFarland E, Ransohoff RM, Cameron TO, Mingueneau M. 2021. MOG autoantibodies trigger a tightly-controlled FcR and BTK-driven microglia proliferative response. *Brain* 144:2361–2374.
- Petersen MA, Ryu JK, Chang K-J, Etxeberria A, Bardehle S, Mendiola AS, Kamau-Devers W, Fancy SPJ, Thor A, Bushong EA, Baeza-Raja B, Syme CA, Wu MD, Rios Coronado PE, Meyer-Franke A, Yahn S, Pous L, Lee JK, Schachtrup C, Lassmann H, Huang EJ, Han MH, Absinta M, Reich DS, Ellisman MH, Rowitch DH, Chan JR, Akassoglou K. 2017. Fibrinogen Activates BMP Signaling in Oligodendrocyte Progenitor Cells and Inhibits Remyelination after Vascular Damage. *Neuron* 96:1003–1012.e7.
- Piaton G, Aigrot M-S, Williams A, Moyon S, Tepavcevic V, Moutkine I, Gras J, Matho KS, Schmitt A, Soellner H, Huber AB, Ravassard P, Lubetzki C. 2011. Class 3 semaphorins influence oligodendrocyte precursor recruitment and remyelination in adult central nervous system. *Brain* 134:1156–1167.
- Plemel JR, Liu W-Q, Yong VW. 2017. Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 16:617–634.
- Plemel JR, Stratton JA, Michaels NJ, Rawji KS, Zhang E, Sinha S, Baaklini CS, Dong Y, Ho M, Thorburn K, Friedman TN, Jawad S, Silva C, Caprariello AV, Hoghooghi V, Yue J, Jaffer A, Lee K, Kerr BJ, Midha R, Stys PK, Biernaskie J, Yong VW. 2020. Microglia response following acute demyelination is heterogeneous and limits infiltrating macrophage dispersion. *Sci Adv* 6:eaay6324.
- Popescu DC, Huang H, Singhal NK, Shriver L, McDonough J, Clements RJ, Freeman EJ. 2018. Vitamin K enhances the production of brain sulfatides during remyelination. *PLoS ONE* 13:e0203057.
- Prineas JW, Kwon EE, Cho E, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, Hoffman B, Morgan BP. 2001. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 50:646–657.
- Pu A, Stephenson EL, Yong VW. 2018. The extracellular matrix: Focus on oligodendrocyte biology and targeting CSPGs for remyelination therapies. *Glia* 66:1809–1825.
- Ramesh G, Bengel S, Pahar B, Philipp MT. 2012. A possible role for inflammation in mediating apoptosis of oligodendrocytes as induced by the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *J Neuroinflammation* 9:72.
- Rawji KS, Young AMH, Ghosh T, Michaels NJ, Mirzaei R, Kappen J, Kolehmainen KL, Alaeiikhchi N, Lozinski B, Mishra MK, Pu A, Tang W, Zein S, Kaushik DK, Keough MB, Plemel JR, Calvert F, Knights AJ, Gaffney DJ, Tetzlaff W, Franklin RJM, Yong VW. 2020. Niacin-mediated rejuvenation of macrophage/microglia enhances remyelination of the aging central nervous system. *Acta Neuropathol* 139:893–909.
- Rip J, Van Der Ploeg EK, Hendriks RW, Corneth OBJ. 2018. The Role of Bruton's Tyrosine Kinase in Immune Cell Signaling and Systemic Autoimmunity. *Crit Rev Immunol* 38:17–62.
- Ronning KE, Déchelle-Marquet P-A, Che Y, Guillonneau X, Sennlaub F, Delarasse C. 2023. The P2X7 Receptor, a Multifaceted Receptor in Alzheimer's Disease. *IJMS* 24:11747.
- Rostami A, Ciric B. 2013. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *Journal of the Neurological Sciences* 333:76–87.
- Rubino SJ, Mayo L, Wimmer I, Siedler V, Brunner F, Hametner S, Madi A, Lanser A, Moreira T, Donnelly D, Cox L, Rezende RM, Butovsky O, Lassmann H, Weiner HL. 2018. Acute microglia ablation induces neurodegeneration in the somatosensory system. *Nat Commun* 9:4578.
- Ruiz De Morales JMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, Juanatey CG, Adán A, Montalbán X, Borrueal N, Ortí G, Holgado-Martín E, García-Vidal C, Vizcaya-Morales C, Martín-Vázquez V, González-Gay MÁ. 2020. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmunity Reviews* 19:102429.
- Schwab ME. 2010. Functions of Nogo proteins and their receptors in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 11:799–811.
- Scolding NJ, Morgan BP, Compston DAS. 1998. The expression of complement regulatory proteins by adult human oligodendrocytes. *Journal of Neuroimmunology* 84:69–75.
- Sherafat A, Pfeiffer F, Reiss AM, Wood WM, Nishiyama A. 2021. Microglial neuropilin-1 promotes oligodendrocyte expansion during development and remyelination by trans-activating platelet-derived growth factor receptor. *Nat Commun* 12:2265.
- Sidoryk-Węgrzynowicz M, Strużyńska L. 2021. Astroglial and Microglial Purinergic P2X7 Receptor as a Major Contributor to Neuroinflammation during the Course of Multiple Sclerosis. *IJMS* 22:8404.
- Siegert E, Paul F, Rothe M, Weylandt KH. 2017. The effect of omega-3 fatty acids on central nervous system remyelination in fat-1 mice. *BMC Neurosci* 18:19.
- Sørensen TL, Trebst C, Kivisäkk P, Klaege KL, Majmudar A, Ravid R, Lassmann H, Olsen DB, Strieter RM, Ransohoff RM, Sellebjerg F. 2002. Multiple sclerosis: a study of CXCL10 and CXCR3 co-localization in the inflamed central nervous system. *Journal of Neuroimmunology* 127:59–68.
- Stangel M, Kuhlmann T, Matthews PM, Kilpatrick TJ. 2017. Achievements and obstacles of remyelinating therapies in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 13:742–754.
- Stephenson E, Nathoo N, Mahjoub Y, Dunn JF, Yong VW. 2014. Iron in multiple sclerosis: roles in neurodegeneration and repair. *Nat Rev Neurol* 10:459–468.
- Sucksdorff M, Matilainen M, Tuisku J, Polvinen E, Vuorimaa A, Rokka J, Nylund M, Rissanen E, Airas L. 2020. Brain TSPO-PET predicts later disease progression independent of relapses in multiple sclerosis. *Brain* 143:3318–3330.
- Sun J, Zhu K, Wang Y, Wang D, Zhang M, Sarlus H, Benito-Cuesta I, Zhao X, Zou Z, Zhong Q, Feng Y, Wu S, Wang Y, Harris RA, Wang J. 2023. Activation of TRPV1 receptor facilitates myelin repair following demyelination via the regulation of microglial function. *Acta Pharmacol Sin* 44:766–779.
- Sun J-J, Ren Q-G, Xu L, Zhang Z-J. 2015. LINGO-1 antibody ameliorates myelin impairment and spatial memory deficits in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *Sci Rep* 5:14235.
- Suzumura A, Silberberg DH, Lisak RP. 1986. The expression of MHC antigens on oligodendrocytes: Induction of polymorphic H-2 expression by lymphokines. *Journal of Neuroimmunology* 11:179–190.

- Tahmasebi F, Pasbakhsh P, Mortezaee K, Madadi S, Barati S, Kashani IR. 2019. Effect of the CSF1R inhibitor PLX3397 on remyelination of corpus callosum in a cuprizone-induced demyelination mouse model. *J of Cellular Biochemistry* 120:10576–10586.
- Takeuchi H. 2010. Neurotoxicity by microglia: Mechanisms and potential therapeutic strategy. *Clinical & Exp Neuroim* 1:12–21.
- Tanabe S, Saitoh S, Miyajima H, Itokazu T, Yamashita T. 2019. Microglia suppress the secondary progression of autoimmune encephalomyelitis. *Glia* 67:1694–1704.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. 1998. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 338:278–285.
- Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, Fugger L. 2008. Interleukin-17 Production in Central Nervous System-Infiltrating T Cells and Glial Cells Is Associated with Active Disease in Multiple Sclerosis. *The American Journal of Pathology* 172:146–155.
- Umpierre AD, Wu L. 2021. How microglia sense and regulate neuronal activity. *Glia* 69:1637–1653.
- Urrutia P, Aguirre P, Esparza A, Tapia V, Mena NP, Arredondo M, González-Billault C, Núñez MT. 2013. Inflammation alters the expression of DMT 1, FPN 1 and hepcidin, and it causes iron accumulation in central nervous system cells. *Journal of Neurochemistry* 126:541–549.
- Van Horssen J, Schreibelt G, Drexhage J, Hazes T, Dijkstra CD, Van Der Valk P, De Vries HE. 2008. Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression. *Free Radical Biology and Medicine* 45:1729–1737.
- Van Horssen J, Singh S, Van Der Pol S, Kipp M, Lim JL, Peferoen L, Gerritsen W, Kooi E-J, Witte ME, Geurts JJ, De Vries HE, Peferoen-Baert R, Van Den Elsen PJ, Van Der Valk P, Amor S. 2012. Clusters of activated microglia in normal-appearing white matter show signs of innate immune activation. *J Neuroinflammation* 9:602.
- Van Langelaar J, Rijvers L, Smolders J, Van Luijn MM. 2020. B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Front Immunol* 11:760.
- Van Langelaar J, Van Der Vuurst De Vries RM, Janssen M, Wierenga-Wolf AF, Spilt IM, Siepmann TA, Dankers W, Verjans GMGM, De Vries HE, Lubberts E, Hintzen RQ, Van Luijn MM. 2018. T helper 17.1 cells associate with multiple sclerosis disease activity: perspectives for early intervention. *Brain* 141:1334–1349.
- Vazirinejad R, Ahmadi Z, Kazemi Arababadi M, Hassanshahi G, Kennedy D. 2014. The Biological Functions, Structure and Sources of CXCL10 and Its Outstanding Part in the Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Neuroimmunomodulation* 21:322–330.
- Vermersch P, Brieva-Ruiz L, Fox RJ, Paul F, Ramio-Torrenta L, Schwab M, Moussy A, Mansfield C, Hermine O, Maciejowski M, on behalf of the AB07002 Study Group, Hecham N, Deri NH, Djelilovic-Vranic J, Milanov I, Shotekov P, Blevins G, Girard J, Lapierre Y, Camu W, Castelnuovo G, Clavelou P, Hauteceur P, Marziniak M, Mayer C, Oschmann P, Reifschneider G, Schoell I, Tackenberg B, Bergh FT, Fakas N, Grigoriadis N, Kalochristianakis D, Mitsikostas D, Orolagas A, Tavernarakis A, Thomaidis T, Kovacs K, Matyas K, Piros P, Satori M, Anand K, Shifrin A, Banaszkiwicz K, Bonek R, Chahwan M, Czernichowska - Kotiuszko M, Darda-Ledzion L, Debrowska - Wójcik J, Dziki M, Krzystanek E, Kulka M, Lisewski P, Ratajczak M, Szczudlik A, Szczygiel J, Tomaszewska M, Wójcik J, Zielonka D, Chiru M, Deme S, Manescu S, Nica Sm, Popescu C, Szatmari S, Fedyanin A, Malkova N, Popov D, Volkova L, Vorobeva O, Brozman M, Cimprichova A, Cuchran P, Gurcik L, Krastev G, Lisá I, Nyeky M, Poljaková J, Turcani P, Frost A, Heckmann J, Agüera E, Coret F, Escartin A, Fernandez V, Callizo JrA, Martin G, Martinez-Rodriguez Je, Gines MM, Munoz D, Olascoaga J, Prieto J, Ramo-Tello C, Belal S, Ben Ammou S, Frih-Ayed M, Gouider R, Mhiri C, et al. 2022. Efficacy and Safety of Masitinib in Progressive Forms of Multiple Sclerosis: A Randomized, Phase 3, Clinical Trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 9:e1148.
- Wang Z, Colognato H, French-Constant C. 2007. Contrasting effects of mitogenic growth factors on myelination in neuron-oligodendrocyte co-cultures. *Glia* 55:537–545.
- Wolf Y, Shemer A, Levy-Efrati L, Gross M, Kim J, Engel A, David E, Chappell-Maor L, Grozovski J, Rotkopf R, Biton I, Eilam-Altstadter R, Jung S. 2018. Microglial MHC class II is dispensable for experimental autoimmune encephalomyelitis and cuprizone-induced demyelination. *Eur J Immunol* 48:1308–1318.
- Woodruff RH, Fruttiger M, Richardson WD, Franklin RJM. 2004. Platelet-derived growth factor regulates oligodendrocyte progenitor numbers in adult CNS and their response following CNS demyelination. *Molecular and Cellular Neuroscience* 25:252–262.
- Wuerch E, Urgoiti GR, Yong VW. 2023. The Promise of Niacin in Neurology. *Neurotherapeutics* 20:1037–1054.
- Xia S, Liu X, Cao X, Xu S. 2020. T-cell expression of Bruton's tyrosine kinase promotes autoreactive T-cell activation and exacerbates aplastic anemia. *Cell Mol Immunol* 17:1042–1052.
- Xing YL, Röth PT, Stratton JAS, Chuang BHA, Danne J, Ellis SL, Ng SW, Kilpatrick TJ, Merson TD. 2014. Adult Neural Precursor Cells from the Subventricular Zone Contribute Significantly to Oligodendrocyte Regeneration and Remyelination. *J Neurosci* 34:14128–14146.
- Yamanaka K, Nakamura K, Shibahara T, Takashima M, Takaki H, Hidaka M, Komori M, Yoshikawa Y, Wakisaka Y, Ago T, Kitazono T. 2023. Deletion of Nox4 enhances remyelination following cuprizone-induced demyelination by increasing phagocytic capacity of microglia and macrophages in mice. *Glia* 71:541–559.
- Yin J-J, He Y, An J, Miao Q, Sui R-X, Wang Q, Yu J-Z, Xiao B-G, Ma C-G. 2020. Dynamic Balance of Microglia and Astrocytes Involved in the Remyelinating Effect of Ginkgolide B. *Front Cell Neurosci* 13:572.
- Yoon H, Choi C-I, Triplet EM, Langley MR, Kleppe LS, Kim HN, Simon WL, Scarisbrick IA. 2020. Blocking the Thrombin Receptor Promotes Repair of Demyelinated Lesions in the Adult Brain. *J Neurosci* 40:1483–1500.
- Zeis T, Enz L, Schaeren-Wiemers N. 2016. The immunomodulatory oligodendrocyte. *Brain Research* 1641:139–148.
- Zhang J, Chen J, Li Y, Cui X, Zheng X, Roberts C, Lu M, Elias SB, Chopp M. 2008. Niaspan treatment improves neurological functional recovery in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *Neurobiol Dis* 32:273–280.
- Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, Butovsky O, Weiner HL, Lassmann H. 2017. Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain* 140:1900–1913.



Annika Mattukat

Forschungszentrum Neuroimmunologie
Ruhr-Universität Bochum
Universitätsstraße 150
44801 Bochum
annika.mattukat@rub.de

Annika Mattukat hat Biologie an der Ruhr-Universität Bochum studiert, wo sie sich früh auf klinische Inhalte spezialisierte. Ihre Bachelorarbeit schrieb sie zu der Rolle des Dopamin-D1-Rezeptors bei der bipolaren Störung, für ihre Masterarbeit beschäftigte sie sich mit der neurodegenerativen Erkrankung Morbus Huntington. Nach ihrem Abschluss begann sie ihre Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Simon Faissner, wo sie aktuell an den Ursachen für die Krankheitsprogression bei Multipler Sklerose forscht.



Dr. Ulas Ceylan

Klinik für Neurologie
St. Josef-Hospital
Gudrunstraße 56
44791 Bochum
ulas.ceylan@ruhr-uni-bochum.de

Dr. med. Ulas Ceylan studierte Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum und promovierte zur Wirkung von Clozapin auf die MS-Progression im Neuroimmunologischen Labor des St. Josef-Hospitals unter Prof. Dr. Simon Faissner und Prof. Dr. Ralf Gold. Anschließend wurde er Postdoc im DFG-geförderten Clinician-Scientist-Programm „RINA1“ der Ruhr-Universität Bochum in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Simon Faissner.



Prof. Dr. Ralf Gold

St. Josef-Hospital
Gudrunstraße 56
44791 Bochum

Professor Dr. Ralf Gold ist seit 2006 Lehrstuhlinhaber für Neurologie an der Ruhr-Universität Bochum. Er leitete von 1997 bis 2003 die MS-Forschungsgruppe der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg. 2003 übernahm er den Lehrstuhl für Neuroimmunologie in Göttingen und gründete das Institut für MS-Forschung. Er zählt zur Gruppe der weltweit führenden MS-Forscher und wurde für seine wissenschaftlichen Verdienste mit zahlreichen Preisen ausgezeichnet, u. a. dem Pette Preis der DGN und dem Sobek-Preis. Von 2015-2016 war er Präsident der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.



Prof. Dr. Simon Faissner

Klinik für Neurologie
St. Josef-Hospital
Gudrunstraße 56
44791 Bochum
simon.faissner@rub.de

Simon Faissner ist Professor für Translationale Neuroimmunologie und geschäftsführender Oberarzt an der Universitätsklinik für Neurologie der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital. Nach dem Medizinstudium in Bochum, Strasbourg und London erfolgte die Facharztausbildung am UK-RUB (Direktor Prof. Gold). Nach einem Postdoc in Calgary folgte der Aufbau einer Arbeitsgruppe mit Berufung auf eine W1-Professur gefolgt von der Transition auf eine W2-Professur 2023. Der Schwerpunkt liegt auf der Untersuchung von Mechanismen bei Multiple Sklerose und Entwicklung neuer Therapieansätze.

Wissenschaftlicher Beitrag

Carolin Balloff^{*1,2}, Philipp Albrecht^{1,2,4},
Matthias Grothe^{3,4}

Neuroplastizität und nicht-invasive Hirnstimulation im Kontext der Multiplen Sklerose

Abstract

Neuroplasticity describes the brain's ability to adapt to changes and plays a central role in learning, memory, and recovery following brain injuries. There are two main types: functional and structural plasticity. Functional plasticity refers to the reorganization and adjustment of neural connections, which can occur rapidly. Structural plasticity, on the other hand, involves physical changes, such as the formation of new connections and synapses, which often take longer to develop.

A key aspect of neuroplasticity is synaptic plasticity – the adjustment of the strength of neural connections. This can be influenced by learning, experiences, and also through methods like non-invasive brain stimulation, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). rTMS enables targeted strengthening or weakening of neural connections.

In multiple sclerosis (MS), neuroplasticity may potentially compensate for damage. Studies on rTMS-induced plasticity in MS patients show varying results depending on the protocol and clinical characteristics.

Nevertheless, rTMS is being researched as a potential treatment for symptoms such as spasticity, fatigue, and depression and is considered a promising approach to improving functionality and quality of life in MS. However, challenges remain, particularly in standardizing protocols and studying long-term effects.

Keywords: multiple sclerosis; non-invasive brain stimulation; neuroplasticity; rTMS

Zusammenfassung

Neuroplastizität beschreibt die Anpassungsfähigkeit des Gehirns an Veränderungen und spielt eine zentrale Rolle beim Lernen, Erinnern und der Genesung nach Hirnverletzungen. Es gibt zwei Hauptarten: funktionelle und strukturelle Plastizität. Funktionelle Plastizität bezieht sich auf die Umorganisation und Anpassung der neuronalen Verbindungen und kann schnell erfolgen. Strukturelle Plastizität hingegen umfasst physische Veränderungen, wie die Bildung neuer Verbindungen und Synapsen, was oft länger dauert.

Ein wichtiger Aspekt der Neuroplastizität ist die synaptische Plastizität – die Anpassung der Stärke neuronaler Verbindungen. Diese kann durch Lernen, Erfahrungen und auch durch Methoden wie nicht-invasive Hirnstimulation, beispielsweise repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS), beeinflusst

werden. rTMS ermöglicht es, gezielt neuronale Verbindungen zu stärken oder zu schwächen.

Bei Multipler Sklerose (MS) kann Neuroplastizität vermutlich Schäden kompensieren. Studien zur rTMS-induzierten Plastizität bei MS-Patienten zeigen unterschiedliche Ergebnisse, je nach Protokoll und klinischen Merkmalen.

Dennoch wird rTMS als mögliche Therapie von Symptomen wie Spastizität, Fatigue und Depression erforscht und gilt als vielversprechender Ansatz zur Verbesserung der Funktionalität und Lebensqualität bei MS. Jedoch bleiben Herausforderungen, insbesondere bei der Standardisierung der Protokolle und der Erforschung langfristiger Effekte.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose; Nicht-invasive Hirnstimulation; Neuroplastizität; rTMS

(1) Neuroplastizität

Unter dem Begriff der Neuroplastizität versteht man die Fähigkeit des zentralen Nervensystems, sich an Veränderungen im Körper oder in der Umgebung anzupassen (Buonomano & Merzenich, 1998; Sharma et al., 2013). Diese Anpassungsfähigkeit ist eine grundlegende Eigenschaft des Gehirns, und entscheidend für Lern- und Gedächtnisprozesse (Dimyan & Cohen, 2011; Martin et al., 2000; Scholz et al., 2009). Auch bei der Genesung nach einer Hirnverletzung spielt die Neuroplastizität eine zentrale Rolle, da diese vor allem auf der Wiederherstellung funktioneller und struktureller Verbindungen basiert (Stampanoni Bassi et al., 2017). Entsprechend unterscheidet man zwischen funktioneller und struktureller Plastizität.

(1.1) Funktionelle vs. strukturelle Plastizität

Funktionelle Plastizität bedeutet, dass das Gehirn bestehende Nervenverbindungen reorganisiert oder ihre Aktivität anpasst, um auf veränderte Reize zu reagieren (Magee & Grienberger, 2020). Dabei können sich die Erregbarkeit der Nervenzellen (Clarkson et al., 2010) oder die Stärke der Verbindungen zwischen ihnen verändern (Hebb, 1949), und auch zuvor inaktive Verbindungen können aktiviert werden (Jacobs & Donoghue, 1991). Strukturelle Plastizität hingegen beschreibt physische Veränderungen im Gehirn, wie das Wachsen neuer Verbindungen zwischen Nervenzellen (Carmichael et al., 2017), Anpassungen der Zellstruktur (Cantrell & Catterall, 2001; Jamann et al., 2018; Kasai et al., 2010) und die Bildung neuer Synapsen (Andersen & Soleng, 1998) oder sogar neuer Nervenzellen (Eriksson et al., 1998).

Funktionelle Veränderungen können schnell innerhalb von Minuten erfolgen, während strukturelle Anpassungen oft Monate bis Jahre dauern (Zeller & Classen, 2014). Beide Prozesse sind eng miteinander verknüpft und beeinflussen sich gegenseitig (Classen et al., 1998; Ugawa, 2012).

(1.2) Synaptische Plastizität

Die synaptische Plastizität beschreibt die Anpassung der Stärke von Verbindungen zwischen Nervenzellen, die durch deren Aktivität beeinflusst wird (Magee & Grienberger, 2020). Sie basiert darauf, dass die Wirksamkeit, mit der eine „sendende“ (präsynaptische) Nervenzelle die „empfangende“ (postsynaptische) Nervenzelle beeinflusst (Murthy, 1998), variiert. Die grundlegenden Prinzipien wurden in den sogenannten Hebb'schen Lernregeln beschrieben: Wenn eine Nervenzelle regelmäßig zur Aktivität einer anderen beiträgt, wird die Verbindung zwischen den beiden Zellen gestärkt. Wenn sie wiederholt zu kei-

* **Corresponding author:** Carolin Balloff

1 Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225, Düsseldorf, Deutschland

2 Klinik für Neurologie, Kliniken Maria Hilf GmbH, Viersener Straße 450, 41063, Mönchengladbach, Deutschland

3 Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald, Fleischmannstr. 8, 17489, Greifswald

4 Geteilte Letztautorenschaft

ner Aktivität der anderen Zelle führt, wird die Verbindung geschwächt (Hebb, 1949).

Eine Zunahme der synaptischen Stärke bezeichnet man als Langzeitpotenzierung (LTP) (Bliss & Gardner-Medwin, 1973; Bliss & Lomo, 1973), die Schwächung einer synaptischen Verbindung, bezeichnet man als Langzeitdepression (LTD) (Dudek & Bear, 1992).

(1.2.1) Messung synaptischer Plastizität mittels nicht-invasiver Hirnstimulation (non-invasive brain stimulation [NIBS])

LTP und LTD sind Mechanismen, durch die sich die Stärke von Verbindungen zwischen Nervenzellen verändern können. Diese Mechanismen werden nicht nur durch wiederholte Erfahrungen, Lernen und Üben angeregt, sondern lassen sich auch durch äußere Stimulation des zentralen Nervensystems gezielt beeinflussen. Eine besonders häufig genutzte Methode hierfür ist die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) (Antal et al., 2022). Sie basiert auf der transkraniellen Magnetstimulation (TMS), die von Barker et al. (1985) als schmerzfreie Alternative zur direkten elektrischen Stimulation entwickelt wurde, indem sie über kurze, starke Magnetfelder elektrische Impulse im Gehirn erzeugt.

sicht über alle Methoden der NIBS bietet Antal et al. (2022).

Der primär motorische Kortex (M1), ist aufgrund seiner Lage an der Außenseite des Gehirns besonders gut für eine Stimulation geeignet. Durch die Stimulation dieses Bereichs können gezielte Muskelantworten ausgelöst und gemessen werden. Andere Bereiche, die sich für therapeutische Ansätze eignen, sind vor allem der frontale Bereich des Gehirns, insbesondere der dorsolaterale Präfrontalkortex.

(2) Neuroplastizität im Kontext der Multiplen Sklerose (MS)

Neuroplastizität wurde in verschiedene Modelle zum Krankheitsverlauf der MS integriert (Krieger et al., 2016; Schoonheim et al., 2022; Schoonheim et al., 2010). Diese Modelle legen insgesamt nahe, dass Neuroplastizität als Schutzfaktor gegen klinische Beeinträchtigungen wirken kann, die Folge struktureller Schäden sind. Demnach kommt es zu einer Zunahme der Behinderung, wenn die durch die MS verursachten Nervenschäden die begrenzte kompensatorische Kapazität der Neuroplastizität übersteigen. Dieses Konzept ist in Abbildung 1 dargestellt. Entsprechend ist es relevant, die Plastizität messbar zu machen und sie durch Interventionen gezielt zu stärken.

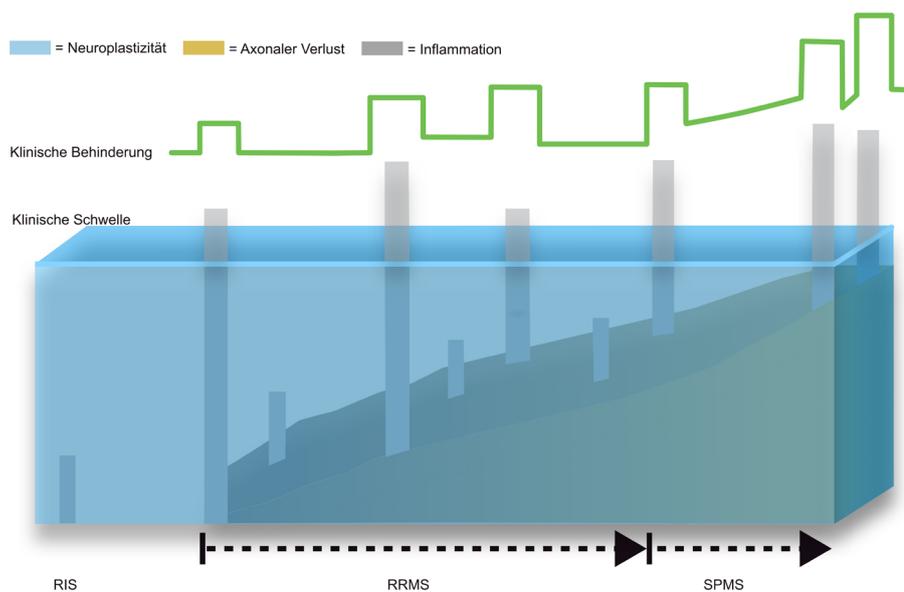


Abbildung 1: Anmerkung. Neuroplastizität kann mit einer Reserve verglichen werden, die in der Lage ist, die Auswirkungen von Entzündungen und Axonverlusten daran zu hindern, eine klinische Schwelle zu überschreiten. Sobald diese Schwelle überschritten wird, treten Symptome auf. Die Neuroplastizität nimmt ab, wenn Entzündungen und Axonverluste zunehmen. Je niedriger die Neuroplastizität, desto enger ist die Beziehung zwischen Schädigungen und klinischer Behinderung. Bei einem radiologisch isolierten Syndrom (RIS) sind bereits Schädigungen vorhanden, jedoch noch keine klinischen Symptome. Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) erleben Phasen klinischer Stabilität, während Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) im Laufe der Zeit eine fortschreitende Zunahme der Behinderung erfahren. In Anlehnung an Balloff (2024).

Hochfrequente rTMS (über 5 Hz) kann dabei LTP-ähnliche Effekte erzeugen, die die Stärke der synaptischen Verbindungen erhöhen. Niedrigfrequente Stimulation (unter 5 Hz) hingegen kann LTD-ähnliche Effekte hervorrufen, die die Verbindungen abschwächen (Ziemann et al., 2008). Andere Methoden, um mittels NIBS LTP- oder LTD-ähnliche Prozesse zu modulieren sind die transkranielle Gleichstromstimulation (Meinzer et al., 2024) oder die gepaarte assoziative Stimulation (paired associated stimulation, PAS), die die periphere Nervenstimulation mit TMS kombiniert (Stefan et al., 2002). Im Nachfolgenden fokussieren wir uns auf die Methode der TMS/rTMS. Eine ausführliche Über-

(2.1) rTMS- und PAS-induzierte Plastizität als Marker der synaptischen Plastizität bei MS

In den vergangenen 15 Jahren wurde in verschiedenen Studien untersucht, ob die mittels rTMS oder PAS gemessene synaptische Plastizität bei Menschen mit MS im Vergleich zu neurologisch gesunden Personen verändert ist. Wie in Tabelle 1 dargestellt, sind die Ergebnisse hierzu bisher uneinheitlich. Während einige Studien Hinweise auf Veränderungen der induzierten Plastizität bei MS-Patienten im Vergleich zu Gesunden gefunden haben, legen andere nahe, dass die synaptische Plastizität un-

verändert bleibt.

Diese widersprüchlichen Befunde lassen sich vermutlich teilweise durch die Verwendung unterschiedlicher Stimulationsprotokolle erklären. Daneben scheinen aber auch klinische Merkmale wie der kognitive Status (Balloff et al., 2022; Mori et al., 2012; Mori et al., 2011) sowie Störungen der Pyramidenbahn, die die motorischen Signale vom stimulierten Motokortex zum Muskel überträgt, eine Rolle zu spielen (Balloff, Albrecht, et al., 2023).

In Bezug auf die Relevanz für die Remission nach MS-Schüben sind die Ergebnisse ebenfalls uneindeutig. Während eine Studie eine hohe LTP-ähnliche Plastizität mit einer besseren klinischen Erholung in Zusammenhang brachte (Mori et al., 2014), fand sich bei der Untersuchung von LTD-ähnlicher Plastizität kein solcher Zusammenhang (Wirsching et al., 2018).

Zwei Studien, die LTP-ähnliche Plastizität bei Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) und primär progredienter MS (PPMS) verglichen, zeigten, dass geringere LTP-ähnliche

Plastizität mit dem Fortschreiten der Erkrankung in Zusammenhang stehen könnte (Mori et al., 2013; Stampanoni Bassi et al., 2023). Eine andere Studie fand hingegen keinen Unterschied der LTP-ähnlichen Plastizität zwischen Patientinnen mit RRMS und primär oder sekundär progredienter MS (Balloff, Albrecht, et al., 2023).

Der prognostische Wert von LTP-ähnlicher Plastizität für den MS-Krankheitsverlauf wurde bislang nur in einer Studie untersucht (Balloff et al., 2024). Diese deutet darauf hin, dass eine geringe Plastizität mit einer Verschlechterung der Feinmotorik und des visuell-räumlichen Lernens im Zusammenhang steht (Balloff et al., 2024). Die Bedeutung der LTP-ähnlichen Plastizität für die Feinmotorik wird von einer weiteren Studie unterstützt, die einen positiven Zusammenhang zwischen dem Grad der LTP-ähnlichen Plastizität und der Verbesserung der Feinmotorik nach acht Wochen Physiotherapie bei Patienten mit PMS berichtet (Stampanoni Bassi et al., 2023).

Tabelle 1. Übersicht über rTMS und PAS-Studien, die die synaptische Plastizität zwischen Menschen mit MS und gesunden Kontrollprobanden verglichen haben.

Verlaufsform	LTP-ähnliche Plastizität		LTD-ähnliche Plastizität	
	Verändert	Normal	Verändert	Normal
RRMS (in Remission)	Conte et al. (2016), Baione et al. (2020), Stampanoni Bassi et al. (2023)	Zeller et al. (2010), Mori et al. (2013), Balloff et al. (2022)	Mori et al. (2013) ^a	Zeller et al. (2012)
RRMS (im Schub)		Balloff, Novello, et al. (2023)	Wirsching et al. (2018)	
RRMS (gemischt)			Mori, Nisticò, et al. (2014)	
PPMS	Mori et al. (2013), Stampanoni Bassi et al. (2023)		Mori et al. (2013)	
PMS (gemischt)		Balloff, Albrecht, et al. (2023)		

Anmerkung. ^aDie Interpretation der Autoren einer veränderten Plastizität ist fraglich, da das Protokoll in neurologisch gesunden Probanden entweder LTP- oder LTD-ähnliche Effekte bewirken sollte. In dieser Studie hat es LTP-ähnliche Effekte in der Gruppe mit RRMS bewirkt, aber LTD-ähnliche Effekt in der Kontrollgruppe. RRMS = schubförmig-remittierende Multiple Sklerose. PPMS = primär progrediente Multiple Sklerose. PMS = primär oder sekundär progrediente Multiple Sklerose. LTP = Langzeitpotenzierung. LTD = Langzeitdepression. In Anlehnung an Balloff (2024).

(2.2) rTMS-induzierte Plastizität als therapeutischer Ansatz

Neben oben genannten Untersuchungen zum diagnostischen Einsatz von rTMS, wird der Methodik auch ein therapeutischer Nutzen zugeschrieben. Die Nutzung von rTMS als symptomatischer Therapieansatz ist schon länger Gegenstand der Forschung. Dabei wird die Methode bisher vor allem in der Behandlung von Spastizität, Fatigue, kognitiven Defiziten und Depression eingesetzt. Mittelweile gibt es eine Reihe von systematischen Übersichtsartikeln und Reviews, die die teils widersprüchlichen Resultate zusammenfassen (Kan et al., 2022; Uygur-Kucukseymen et al., 2023; Zhang et al., 2022).

(2.2.1) Spastizität

Spastizität ist ein häufiges und belastendes Symptom bei MS, beruht auf einer Schädigung der motorischen Pyramidenbahn

und führt zu einer muskulären Anspannung. In einer systematischen Meta-Analyse, in der sechs Studien zusammengefasst wurden, zeigt sich für die LTP-induzierenden Protokolle ein statistisch signifikanter und insgesamt stark ausgeprägter Effekt der Intervention (Uygur-Kucukseymen et al., 2023).

(2.2.2) Fatigue

Die Literatur zum therapeutischen Einsatz LTP-induzierender Protokolle bei Fatigue ist sehr heterogen, mit unterschiedlichen Protokollen, Zielregionen und begleitenden Therapien. In einer Metaanalyse konnten zwar keine signifikanten Therapieeffekt gezeigt werden (Uygur-Kucukseymen et al., 2023). Aufgrund der großen Unterschiede zwischen den Studien ist die Aussagekraft dieser Analyse jedoch begrenzt, sodass weitere Studien benötigt werden.

(2.2.3) Depression

Depressionen sind bei MS-Patienten weit verbreitet und verschlechtern die Lebensqualität erheblich (Filser et al., 2023). Während die Behandlung mittels rTMS bei Depression Bestandteil in den aktuellen Behandlungsleitlinien ist, existieren zur Behandlung von Depression speziell bei MS-Patienten bisher wenig Studien. Eine randomisierte klinische Studie von Ahmadpanah et al. (2023) zeigte, dass MS-Patienten, die zusätzlich zu einer pharmakologischen Standardbehandlung auch LTP-induzierende rTMS erhielten, im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe deutlich niedrigere Depressionswerte aufwiesen.

(2.2.4) Kognition

rTMS hat sich in einem LTP-Studienprotokoll als effektiv bei der Verbesserung kognitiver Funktionen erwiesen. Hulst et al. (2017) konnten zeigen, dass die gezielte Anwendung von rTMS auf den dorsolateralen präfrontalen Kortex, eine vordere Hirnregion, die Leistung des Arbeitsgedächtnisses verbessern kann. Darüber hinaus zeigte die Studie, dass die Intervention auch einen Effekt auf die anfänglich beobachtete Überaktivierung dieser Region im Vergleich zur Kontrollgruppe hatte.

3. Zusammenfassung

Die unterschiedlichen Methoden der NIBS haben sich in der Erforschung von LTP- und LTD- ähnlichen Prozessen etabliert. Die TMS hat sich dabei als vielversprechende Intervention erwiesen, und wird vermehrt auch als therapeutischer Ansatz bei verschiedenen Symptomen der MS eingesetzt. Es gibt widersprechende Ergebnisse bezüglich der Förderung neuroplastischer Veränderungen, der Modulation der kortikalen Erregbarkeit sowie der funktionellen Konnektivität mittels NIBS.

Trotz dieser widersprechenden Ergebnisse gibt es noch Herausforderungen. Die Variabilität der individuellen Messprotokolle und das Fehlen einer normativen Datenbasis von neurophysiologischen Prozessen erschweren die Interpretation der Resultate (Grothe et al., 2023).

Zukünftige Forschung sollte sich auf die Optimierung der Untersuchungsprotokolle, die Bestätigung der langfristigen Sicherheit und das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen konzentrieren, um das Potenzial der NIBS zur Modulation von Neuroplastizität in der Diagnostik und bei der Behandlung von MS-Symptomen voll auszuschöpfen.

Referenzen

Ahmadpanah, M., Amini, S., Mazdeh, M., Haghighi, M., Soltanian, A., Jahangard, L., Keshavarzi, A., & Brand, S. (2023). Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Add-On Therapy to a Standard Treatment in Individuals with Multiple Sclerosis and Concomitant Symptoms of Depression-Results from a Randomized Clinical Trial and Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/jcm12072525>

Andersen, P., & Soleng, A. F. (1998). Long-term potentiation and spatial training are both associated with the generation of new excitatory synapses. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 26(2-3), 353–359. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(97\)00042-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(97)00042-8)

Antal, A., Luber, B., Brem, A.-K., Bikson, M., Brunoni, A. R., Cohen Kadosh, R., Dujbjević, V., Fecteau, S., Ferreri, F., Flöel, A., Hallett, M., Hamilton, R. H., Herrmann, C. S., Lavidor, M., Loo, C., Lustenberger, C., Machado, S., Miniussi, C., Moliadze,

V., . . . Paulus, W. (2022). Non-invasive brain stimulation and neuroenhancement. *Clinical Neurophysiology Practice*, 7, 146–165. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2022.05.002>

Baione, V., Belvisi, D., Cortese, A., Cetta, I., Tartaglia, M., Millefiorini, E., Berardelli, A., & Conte, A. (2020). Cortical M1 plasticity and metaplasticity in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 38, 101494. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101494>

Baloff, C. (2024). Quadripulse-stimulation-induced plasticity in patients with multiple sclerosis and its functional relevance. *Universitäts- und Landesbibliothek der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*.

Baloff, C., Albrecht, P., Stucke, A.-S., Scala, L., Novello, S., Hartmann, C. J., Meuth, S. G., Schnitzler, A., Penner, I.-K., & Groiss, S. J. (2023). The importance of pyramidal tract integrity for cortical plasticity and related functionality in patients with multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 14, Article 1266225. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1266225>

Baloff, C., Janßen, L. K., Hartmann, C. J., Meuth, S. G., Schnitzler, A., Penner, I.-K., & Albrecht, P. (2024). Predictive value of synaptic plasticity for functional decline in patients with multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 15, Article 1410673. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1410673>

Baloff, C., Novello, S., Stucke, A.-S., Janssen, L. K., Heinen, E., Hartmann, C. J., Meuth, S. G., Schnitzler, A., Penner, I.-K., Albrecht, P., & Groiss, S. J. (2023). Long-term potentiation-like plasticity is retained during relapse in patients with Multiple Sclerosis. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 155, 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.07.013>

Baloff, C., Penner, I.-K., Ma, M., Georgiades, I., Scala, L., Troullinakis, N., Graf, J., Kremer, D., Aktas, O., Hartung, H.-P., Meuth, S. G., Schnitzler, A., Groiss, S. J., & Albrecht, P. (2022). The degree of cortical plasticity correlates with cognitive performance in patients with Multiple Sclerosis. *Brain Stimulation*, 15(2), 403–413. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.02.007>

Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)

Bliss, T. V., & Gardner-Medwin, A. R. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2), 357–374. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010274>

Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2), 331–356. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273>

Buonomano, D. V., & Merzenich, M. M. (1998). Cortical plasticity: From synapses to maps. *Annual Review of Neuroscience*, 21, 149–186. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.21.1.149>

Cantrell, A. R., & Catterall, W. A. (2001). Neuromodulation of Na⁺ channels: An unexpected form of cellular plasticity. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(6), 397–407. <https://doi.org/10.1038/35077553>

Carmichael, S. T., Kathirvelu, B., Schweppe, C. A., & Nie, E. H. (2017). Molecular, cellular and functional events in axonal sprouting after stroke. *Experimental Neurology*, 287(Pt 3), 384–394. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.02.007>

Clarkson, A. N., Huang, B. S., Macisaac, S. E., Mody, I., & Carmichael, S. T. (2010). Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature*, 468(7321), 305–309. <https://doi.org/10.1038/nature09511>

Classen, J., Liepert, J., Wise, S. P., Hallett, M., & Cohen, L. G.

- (1998). Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *Journal of Neurophysiology*, 79(2), 1117–1123. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.2.1117>
- Conte, A., Li Voti, P., Pontecorvo, S., Quartuccio, M. E., Baione, V., Rocchi, L., Cortese, A., Bologna, M., Francia, A., & Berardelli, A. (2016). Attention-related changes in short-term cortical plasticity help to explain fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(10), 1359–1366. <https://doi.org/10.1177/1352458515619780>
- Dimyan, M. A., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nature Reviews. Neurology*, 7(2), 76–85. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.200>
- Dudek, S. M., & Bear, M. F. (1992). Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(10), 4363–4367. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4363>
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313–1317. <https://doi.org/10.1038/3305>
- Filser, M., Buchner, A., Fink, G. R., Gold, S. M., & Penner, I.-K. (2023). The manifestation of affective symptoms in multiple sclerosis and discussion of the currently available diagnostic assessment tools. *Journal of Neurology*, 270(1), 171–207. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11359-6>
- Grothe, M., Groppa, S., Strauss, S., Byblow, W., Völzke, H., & Flöel, A. (2023). The importance of epidemiological data in motor neurophysiology. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 154, 25–26. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.07.003>
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. John Wiley & Sons, Inc.
- Hulst, H. E., Goldschmidt, T., Nitsche, M. A., Wit, S. J. de, van den Heuvel, O. A., Barkhof, F., Paulus, W., van der Werf, Y. D., & Geurts, J. J. G. (2017). Rtms affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(5), 386–394. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314224>
- Jacobs, K. M., & Donoghue, J. P. (1991). Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science (New York, N.Y.)*, 251(4996), 944–947. <https://doi.org/10.1126/science.2000496>
- Jamann, N., Jordan, M., & Engelhardt, M. (2018). Activity-dependent axonal plasticity in sensory systems. *Neuroscience*, 368, 268–282. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.035>
- Kan, R. L. D., Xu, G. X. J., Shu, K. T., Lai, F. H. Y., Kranz, G., & Kranz, G. S. (2022). Effects of non-invasive brain stimulation in multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 13, 20406223211069198. <https://doi.org/10.1177/20406223211069198>
- Kasai, H., Fukuda, M., Watanabe, S., Hayashi-Takagi, A., & Noguchi, J. (2010). Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition. *Trends in Neurosciences*, 33(3), 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.01.001>
- Krieger, S. C., Cook, K., Nino, S. de, & Fletcher, M. (2016). The topographical model of multiple sclerosis. *Neurology@Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 3(5), e279. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000279>
- Magee, J. C., & Grienberger, C. (2020). Synaptic Plasticity Forms and Functions. *Annual Review of Neuroscience*, 43, 95–117. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-090919-022842>
- Martin, S. J., Grimwood, P. D., & Morris, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 649–711. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.649>
- Meinzer, M., Shahbabaie, A., Antonenko, D., Blankenburg, F., Fischer, R., Hartwigsen, G., Nitsche, M. A., Li, S.-C., Thielscher, A., Timmann, D., Waltemath, D., Abdelmotaleb, M., Kocataş, H., Caisachana Guevara, L. M., Batsikadze, G., Grundei, M., Cunha, T., Hayek, D., Turker, S., . . . Flöel, A. (2024). Investigating the neural mechanisms of transcranial direct current stimulation effects on human cognition: Current issues and potential solutions. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1389651. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1389651>
- Mori, F., Kusayanagi, H., Buttari, F., Centini, B., Monteleone, F., Nicoletti, C. G., Bernardi, G., Di Cantogno, E. V., Marciani, M. G., & Centonze, D. (2012). Early treatment with high-dose interferon beta-1a reverses cognitive and cortical plasticity deficits in multiple sclerosis. *Functional Neurology*, 27(3), 163–168.
- Mori, F., Kusayanagi, H., Nicoletti, C. G., Weiss, S., Marciani, M. G., & Centonze, D. (2014). Cortical plasticity predicts recovery from relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(4), 451–457. <https://doi.org/10.1177/1352458513512541>
- Mori, F., Rossi, S., Piccinin, S., Motta, C., Mango, D., Kusayanagi, H., Bergami, A., Studer, V., Nicoletti, C. G., Buttari, F., Barbieri, F., Mercuri, N. B., Martino, G., Furlan, R., Nisticò, R., & Centonze, D. (2013). Synaptic plasticity and PDGF signaling defects underlie clinical progression in multiple sclerosis. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(49), 19112–19119. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2536-13.2013>
- Mori, F., Rossi, S., Sancesario, G., Codecà, C., Mataluni, G., Monteleone, F., Buttari, F., Kusayanagi, H., Castelli, M., Motta, C., Studer, V., Bernardi, G., Koch, G., Bernardini, S., & Centonze, D. (2011). Cognitive and cortical plasticity deficits correlate with altered amyloid- β CSF levels in multiple sclerosis. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(3), 559–568. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.187>
- Murthy, V. N. (1998). Synaptic plasticity: Step-wise strengthening. *Current Biology : CB*, 8(18), R650–3. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(07\)00414-9](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(07)00414-9)
- Scholz, J., Klein, M. C., Behrens, T. E. J., & Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. *Nature Neuroscience*, 12(11), 1370–1371. <https://doi.org/10.1038/nn.2412>
- Schoonheim, M. M., Broeders, T. A. A., & Geurts, J. J. G. (2022). The network collapse in multiple sclerosis: An overview of novel concepts to address disease dynamics. *NeuroImage. Clinical*, 35, 103108. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103108>
- Schoonheim, M. M., Geurts, J. J. G., & Barkhof, F. (2010). The limits of functional reorganization in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(16), 1246–1247. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181db9957>
- Sharma, N., Claasen, J., & Cohen, L. G. (2013). Neural plasticity and its contribution to functional recovery. *Handbook of Clinical Neurology*, 110, 3–12. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52901-5.00001-0>
- Stampanoni Bassi, M., Gilio, L., Buttari, F., Dolcetti, E., Bruno, A., Galifi, G., Azzolini, F., Borrelli, A., Mandolesi, G., Gentile, A., Vito, F. de, Musella, A., Simonelli, I., Centonze, D., & Iezzi, E. (2023). Preventive exercise and physical rehabilitation promote long-term potentiation-like plasticity expression in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/ene.16071>

- Stampanoni Bassi, M., Gilio, L., Buttari, F., Maffei, P., Marfia, G. A., Restivo, D. A., Centonze, D., & Iezzi, E. (2017). Remodeling Functional Connectivity in Multiple Sclerosis: A Challenging Therapeutic Approach. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 710. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00710>
- Stefan, K., Kunesch, E., Benecke, R., Cohen, L. G., & Classen, J. (2002). Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *The Journal of Physiology*, 543(Pt 2), 699–708. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.023317>
- Ugawa, Y. (2012). Motor cortical plasticity in basal ganglia disorders or movement disorders. *Basal Ganglia*, 2(3), 119–121. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2012.08.005>
- Uygur-Kucukseymen, E., Pacheco-Barrios, K., Yuksel, B., Gonzalez-Mego, P., Soysal, A., & Fregni, F. (2023). Non-invasive brain stimulation on clinical symptoms in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 78, 104927. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104927>
- Wirsching, I., Buttmann, M., Odorfer, T., Volkmann, J., Classen, J., & Zeller, D. (2018). Altered motor plasticity in an acute relapse of multiple sclerosis. *The European Journal of Neuroscience*, 47(3), 251–257. <https://doi.org/10.1111/ejn.13818>
- Zeller, D., aufm Kampe, K., Biller, A., Stefan, K., Gentner, R., Schütz, A., Bartsch, A., Bendszus, M., Toyka, K. V., Rieckmann, P., & Classen, J. (2010). Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(9), 728–735. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d31dcf>
- Zeller, D., Dang, S.-Y., Weise, D., Rieckmann, P., Toyka, K. V., & Classen, J. (2012). Excitability decreasing central motor plasticity is retained in multiple sclerosis patients. *BMC Neurology*, 12(92). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-92>
- Zeller, D., & Classen, J. (2014). Plasticity of the motor system in multiple sclerosis. *Neuroscience*, 283, 222–230. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.05.043>
- Zhang, X., Huai, Y., Wei, Z., Yang, W., Xie, Q., & Yi, L. (2022). Non-invasive brain stimulation therapy on neurological symptoms in patients with multiple sclerosis: A network meta analysis. *Frontiers in Neurology*, 13, 1007702. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1007702>
- Ziemann, U., Paulus, W., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Byblow, W. D., Berardelli, A., Siebner, H. R., Classen, J., Cohen, L. G., & Rothwell, J. C. (2008). Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimulation*, 1(3), 164–182. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.006>



Dr. Carolin Balloff

Klinik für Neurologie
 Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 Moorenstraße 5
 40225 Düsseldorf
carolin.balloff@med.uni-duesseldorf.de

Dr. rer. nat. Carolin Balloff ist seit 2023 Leiterin der Abteilung für Neuropsychologie an den Kliniken Maria Hilf in Mönchengladbach. Bereits seit 2019 ist sie zudem als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf tätig. Sie absolvierte ihr Psychologiestudium an der Universität zu Köln und der Universität Münster sowie an der California State University Fullerton und dem Allegheny College in den USA. Ihre Promotion an der Heinrich-Heine-Universität widmete sie dem Einsatz der transkraniellen Magnetstimulation zur Untersuchung der synaptischen Plastizität bei Menschen mit Multipler Sklerose.



Prof. Dr. Philipp Albrecht

Klinik für Neurologie
Kliniken Maria Hilf GmbH
Viersener Straße 450
41063 Mönchengladbach
phil.albrecht@gmail.com

Prof. Dr. med. Philipp Albrecht ist seit 2022 Chefarzt der Neurologie an den Kliniken Maria Hilf in Mönchengladbach sowie Professor für Neurologie und Principal Investigator an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Zuvor war er von 2014 bis 2022 Oberarzt und Professor für Neurologie an der HHU, wo er u. a. das MS-Zentrum mitleitete, Lehrkoordinator war und mehrere neurologische Spezialambulanzen leitete. Er studierte Medizin in Freiburg, Paris und Essen, promovierte 2006 summa cum laude und habilitierte 2013 über neuronale Degeneration. Zudem ist er Mitglied in Editorial Boards führender neurologischer Fachzeitschriften.



Dr. Matthias Grothe

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsmedizin Greifswald
Fleischmannstr. 8
17489 Greifswald
Matthias.Grothe@med.uni-greifswald.de

PD Dr. med. Matthias Grothe ist Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Greifswald. Er studierte Medizin in Greifswald, promovierte 2011 und forschte 2014 als Research Fellow an der University of Auckland. Seit 2017 ist er Oberarzt sowie Leiter des MS-Zentrums Greifswald, 2023 habilitierte er über das Thema der kortikalen Veränderungen bei Patienten mit Multipler Sklerose. Er ist Mitglied verschiedener neurologischer Fachgesellschaften sowie im Ärztlichen Beirat der DMSG Mecklenburg-Vorpommern. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Nutzung der Nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren, vor allem der Transkraniellen Magnetstimulation, und deren Anwendbarkeit in der Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose.

16th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society March 26–29 2025



PLENARY LECTURES

Opening Lecture

Frank Bradke | Bonn, Germany
Mechanisms of axon growth and regeneration

Translational Neuroscience Lecture of the Gertrud Reemtsma Foundation

Richard A. Andersen | Pasadena, USA
Unlocking movement: helping paralyzed people with brain-machine interfaces

Hertie Foundation Lecture
Catherine Talton-Baudry | Paris, France

How interoception shapes cognition

Norbert Elsner Lecture

Rui Costa | Seattle, USA
Executing, reinforcing and refining actions

Armin Schram Lecture

Michael Kreutz | Magdeburg, Germany
From synapse to nucleus and back again – communication over distance within neurons

Ernst Florey Lecture

Amy Arnsten | New Haven, USA
Successful translation of treatments for higher cognitive disorders from macaques to humans

Otto Creutzfeldt Lecture

Iain D. Couzin | Konstanz, Germany
Geometric principles of spatial decision making: from neural dynamics to individual and collective behaviour

Registration, Abstract Submission, and Stipend Application
The deadline for submission of poster abstracts, early registration, and stipend applications is **October 10, 2024**.

For information on abstract submission and registration please visit the meeting's website: www.nwg-goettingen.de/2025

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Max Delbrück Center for Molecular Medicine
Stefanie Korthals
Robert Roessler Str. 10
13125 Berlin
Phone: +49 30 9406 3336
Fax: +49 30 9406 2813
E-Mail: korthals@mdc-berlin.de
www.nwg-info.de

Chair

Prof. Dr. Frank Kirchhoff

Local Organizer

Prof. Dr. Martin Göpfert
Universität Göttingen
Zelluläre Neurobiologie
Julia-Lermontowa-Wege
37077 Göttingen
mgoepfe@gwdg.de

Stipend

The German Neuroscience Society provides stipends for young qualified investigators.

Applications must be submitted via the website of the German Neuroscience Society including

- a short CV
- a copy of the abstract
- a list of publications
- a letter of recommendation from a senior scientist



https://nwg-info.de/en/careers/grants/goettingen_conference

SYMPOSIA

- › A neurobiological and computational framework for understanding the complex sensory symptoms of autism
- › Assessing neuronal excitability and sensory neuron subclasses using Patch-seq
- › Big science, big challenges, and the diversity of life sciences – where does neuroscience go?
- › Brain organoids for modelling immune-neuronal interactions in epilepsy
- › Building blocks of the brain: insights into CNS circuits and ultrastructure
- › Circuits for behavior: cross-species strategies for adaptation and plasticity
- › Current advances of extracellular vesicles in CNS-cell interaction and brain-periphery communication
- › Dendritic inhibition – roles in network dynamics, memory and behavior
- › Early dysfunction of the locus coeruleus noradrenergic system in neurodegenerative diseases
- › Evolution of the odor: from genes to circuits
- › Extracellular matrix alterations in aging and neurological diseases
- › From olfaction to emotions: the neuron interactions sculpting functional circuit architecture; insights from genetic animal models
- › How the nervous system builds and maintains itself
- › Investigating memory using human single-neuron recordings
- › Mechanisms of reperfusion-failure after cerebral ischemia
- › Modelling CNS recovery from autoimmune neurodegeneration
- › Multilevel human brain mapping and atlas as a tool connecting micro- and macro-structures
- › Neural circuits and decision strategies for behavioral trade-offs
- › Neural circuits for flexible social behavior
- › Neuronal circuits, energy state and eating disorders
- › Neuronal representation of space, directions and goals in insects and vertebrates
- › New perspectives on the locus coeruleus – noradrenergic activity during sleep and its role in memory function
- › Novel functional contribution of oligodendrocyte precursors in brain circuits
- › Prefrontal mechanisms of adaptive cognitive behaviors in health and disease
- › Sensing LOOPS: cortico-subcortical interactions for adaptive sensing, perception and learning
- › Sex, glia and disease: understanding sex-specific glia biology in health and disease
- › Social immunity as defense against diseases: from sensory biology to collective animal behavior
- › The 4th dimension of plasticity: extracellular matrix interplay with neurons and glia at the synapse
- › The endocrine brain: shaping women's mental health during hormonal transitions
- › The listening brain: frontiers in auditory cognition and health
- › The role of co-proteinopathies in neurodegenerative diseases: bystander or disease driver?
- › Visual processing in social behaviors
- › Wired for motion: perspectives on motor control

Deadline for Late Registration Wednesday, March 12, 2025

www.nwg-goettingen.de/2025



The programmes of the last meetings are available at www.nwg-info.de/meetings/jahrestagung/archive

NWG

NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

GERMAN NEUROSCIENCE SOCIETY

Nachrichten aus der Gesellschaft

Ergebnis der Wahl zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. für die Amtsperiode 2025 – 2027

Zum Stichtag 31. Januar 2025 wurden 552 Wahlzettel eingesandt. Das entspricht einer Wahlbeteiligung von 26,21%. Davon waren 489 Wahlzettel gültig, 63 mussten als ungültig gewertet werden, davon war einer ohne Absender. Die ordnungsgemäße Durchführung der Wahl wird vom Wahlleiter, Prof. Dr. Michael Synowitz, Kiel, bestätigt.

Die ausführlichen Ergebnisse finden Sie verlinkt im [Mitgliederportal](#) unter Wahlergebnis.

Der Vorstand der Amtsperiode 2025 – 2027 setzt sich wie folgt zusammen:

Präsident:

Prof. Dr. Ansgar Büschges (Köln)

Vizepräsident:

Prof. Dr. Andreas Nieder (Tübingen)

Generalsekretär:

Prof. Dr. Gary Lewin (Berlin)

Schatzmeisterin:

Prof. Dr. Christine R. Rose (Düsseldorf)

Sektionssprecher:

Computational Neuroscience:

Prof. Dr. Tatjana Tchumatchenko (Mainz)

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:

Prof. Dr. Frank Bradke (Bonn)

Junge NWG (jNWG):

Jonas Fisch (Kaiserslautern)

Klinische Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Sven Meuth (Düsseldorf)

Kognitive Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Katharina von Kriegstein (Dresden)

Molekulare Neurobiologie:

Prof. Dr. Tobias Böckers (Ulm)

Neuropharmakologie/-toxikologie:

Prof. Dr. Franziska Richter Assencio (Hannover)

Systemneurobiologie:

Prof. Dr. Ilka Diester (Freiburg)

Verhaltensneurowissenschaften:

Dr. Silke Sachse (Jena)

Zelluläre Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Jochen Röper (Frankfurt)

Ehrenpräsident:

Prof. Dr. Frank Kirchhoff (Homburg)

Der neue Vorstand tritt sein Amt mit dem Ende der Göttinger Tagung der NWG am 29. März 2025 an.

Who is who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen sich vor

Prof. Dr. Frank Bradke

Sektionssprecher

„Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik“



Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
 (DZNE e.V.)

Axonales Wachstum und Regeneration
 Venusberg-Campus 1/99
 53127 Bonn

Telefon: +49 228 43302-688
 E-Mail: frank.bradke@dzne.de

Website: www.dzne.de/bradke
 Group Website: www.dzne.de/bradkelab/

Aktuelle Position

Seit 2011
 Senior Gruppenleiter am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

Seit 2011
 Ordentlicher Professor (W3) an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Abschlüsse

2012-2014
 Zertifizierter Manager, St. Gallen, Helmholtz-Akademie für Führungskräfte

2009
 Habilitation, Neurobiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland

1995-1999
 Dr. rer. nat., Biologie, Zell Biologie Programm, EMBL, Heidelberg, Deutschland

1993-1994
 B.Sc., Anatomie und Entwicklungsbiologie, University College London, UK

1989-1995
 Diplom, Biochemie, FU Berlin, Deutschland

Wichtige frühere Positionen

Seit 2011
 Senior Forschungsgruppenleiter mit W3 Professur, DZNE, Bonn, Deutschland

2013-2019
 Co-Sprecher Themengebiet (Molecular Signaling) Helmholtz Forschungsprogramm für Erkrankungen des Nervensystems

Seit 2011
 W3-Professor an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Deutschland

2003-2011
 Selbstständiger Nachwuchsgruppenleiter auf der Ebene eines außerordentlichen Professors (C3), Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried, Deutschland

2000-2002
 Postdoktorand wissenschaftlicher Mitarbeiter, UCSF & Stanford University-HHMI, USA

1995-1999
 Doktorand, EMBL, Heidelberg, Deutschland

Aktivitäten in der Wissenschaftsgemeinde/Professionelle Mitgliedschaften

2024-2028
 Mitglied des Fachkollegiums Neurowissenschaften der DFG

2024
 Mitglied des Reviewing Boards des IMB (Academia Sinica, Taiwan)

2015-heute
 Editor bei Current Biology

2019-2023
 Mitglied des RIKEN Brain Science Advisory Council Riken, Japan

2016-2022
 Mitglied des IRP Scientific Committee, Zürich, Schweiz

2016-2019
 Mitglied des ZMNH Scientific Committee, Hamburg, Deutschland

2017-2019
 Organisator des EMBO Meetings "Cell Biology of the Neuron: Polarity, Plasticity and Regeneration", Kreta, Griechenland

2018
 Organisator des Cold Spring Harbor Asia Meetings „Assembly of Neuronal Circuits“, Awaji, Japan

2018
 Direktor des "Spinal Cord Injury Course - NSAS", San Servolo, Venedig, Italien

2017
 Organisator des ASCB Doorstep Meetings „Cell Biology of Degeneration and Repair in the Nervous System“, Philadelphia, USA

Ehrungen und Preise

- 2024 Akademie-Preis der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften
- 2024 Henriette Herz Scout der Alexander von Humboldt Stiftung
- 2023 Remedios Caro Almela Preis
- 2021 Carl-Zeiss Preis
- 2018 Ernannnt zum Mitglied der Academia Europaea
- 2018 Roger de Spoelberch Preis
- 2016 Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis
- 2014 Ernannnt zum Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina
- 2013 Ernannnt zum Mitglied der EMBO
- 2011 Schellenberg Preis

Forschungsschwerpunkte

Wie wachsen die Axone von Neuronen während der Entwicklung? Und wie kann man diese Mechanismen im verletzten adulten ZNS reaktivieren, um eine Axonregeneration auszulösen? Diese Fragen stehen im Mittelpunkt der Forschung von Frank Bradke und seinem Team. Sie interessieren sich besonders für das Zytoskelett als Schlüsselfaktor für das Axonwachstum und die Axonregeneration. Ihre Arbeit deutet darauf hin, dass das Axonwachstum während der neuronalen Reifung durch ein molekulares Wachstumsunterdrückungsprogramm gestoppt wird, das die Synapsenbildung und -übertragung antreibt. Sein Labor hat eine Technik zur Darstellung ganzer Gewebe entwickelt – 3-DISCO –, die die Visualisierung von Nerven mit mikroskopischer Auflösung innerhalb des gesamten Gewebes ermöglicht. Diese weit verbreitete Methode hat auch andere Labore dazu motiviert, in der Folge weitere Techniken zur Darstellung ganzer Gewebe zu entwickeln.

Aktuelle Schlüsselpublikationen

- Vinopal S, Dupraz S, Alfadil E, Pietralla T, Bendre S, Stuess M, Falk S, Camargo Ortega G, Maghelli N, Tolić IM, Smejkal J, Götz M, Bradke F (2023). Centrosomal microtubule nucleation regulates radial migration of projection neurons independently of polarization in the developing brain. *Neuron* 111:1241-1263.
- Schelski M, Bradke F (2022). Microtubule retrograde flow retains neuronal polarization in a fluctuating state. *Science Advances* 8:eabo2336. doi: 10.1126/sciadv.abo2336.
- Hilton BJ, Husch A, Schaffran B, Lin TC, Burnside ER, Dupraz S, Schelski M, Kim J, Müller A, Schoch S., Imig C, Brose N, Bradke F (2022). An Active Vesicle Priming Machinery Suppresses Axon Regeneration upon Adult CNS Injury. *Neuron* 110: 51-69.
- Stern S, Hilton BJ, Burnside E, Dupraz S, Handley E, Gonyer J, Brakebusch C, Bradke F (2021). RhoA Drives Actin Compaction to Restrict Axon Regeneration and Astrocyte Reactivity after CNS Injury. *Neuron* 109: 3436-3455.
- Santos TE, Schaffran B, Broguière N, Meyn L, Zenobi-Wong M, Bradke F (2020). Axon Growth of CNS Neurons in Three Dimensions Is Amoeboid and Independent of Adhesions. *Cell Rep.* 32(3):107907. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107907
- Tedeschi A, Dupraz S, Curcio M, Laskowski CJ, Schaffran B, Flynn KC, Santos TE, Stern S, Hilton BJ, Larson MJE, Gurniak CB, Witke W, Bradke F (2019). ADF/Cofilin-Mediated Actin Turnover Promotes Axon Regeneration in the Adult CNS. *Neuron* 103(6):1073-1085.
- Dupraz S, Hilton BJ, Husch A, Santos TE, Coles CH, Stern S,

Brakebusch C, Bradke F (2019). RhoA Controls Axon Extension Independent of Specification in the Developing Brain. *Curr Biol.* 29(22):3874-3886.

- Tedeschi A, Dupraz S, Laskowski C, Xue J, Ulas T, Beyer M, Schultze J, Bradke F (2016). The Calcium Channel Subunit Alpha2delta2 Suppresses Axon Regeneration in the Adult CNS. *Neuron* 92: 419-434
- Ruschel J, Hellal F, Flynn KC, Dupraz S, Elliott DA, Tedeschi A, Bates M, Sliwinski C, Brook G, Dobrindt K, Peitz M, Brüstle O, Norenberg MD, Blesch A, Weidner N, Bunge MB, Bixby JL, Bradke F (2015). Systemic administration of epothilone B promotes axon regeneration and functional recovery. *Science* 348: 347-352.
- Flynn KC, Hellal F, Neukirchen D, Jacobs S, Tahirovic S, Dupraz S, Stern S, Garvalov BK, Gurniak C, Shaw A, Meyn L, Wedlich-Söldner R, Bamberg JR, Small JV, Witke W, Bradke F (2012). ADF/cofilin-mediated Actin Retrograde Flow Directs Neurite Formation in the Developing Brain. *Neuron* 76:1091-107.
- Ertürk A, Mauch CP, Hellal F, Förstner F, Keck T, Becker K, Jährling N, Steffens H, Richter M, Hübener M, Kramer E, Kirchhoff F, Dodt HU, Bradke F (2011). 3D imaging of the unsectioned adult spinal cord to assess axon regeneration and glial responses after injury. *Nature Medicine* 18: 166-171.
- Hellal F, Hurtado A, Ruschel J, Flynn KC, Laskowski CJ, Umlauf M, Kapitein LC, Strikis D, Lemmon V, Bixby J, Hoogenraad CC, Bradke F (2011). Microtubule Stabilization Reduces Scarring and Causes Axon Regeneration After Spinal Cord Injury. *Science* 331: 928-31.
- Stiess M, Maghelli M, Kapitein L, Gomis-Rüth S, Wilsch-Bräuninger M, Hoogenraad CC, Tolić-Nørrelykke IM, Bradke F (2010). Axon extension occurs independently of centrosomal microtubule nucleation. *Science* 327: 704-707.

Prof. Dr. Katharina von Kriegstein

Sektionsprecherin „Kognitive Neurowissenschaften“



Professor for Cognitive and Clinical Neuroscience
 School of Science, Faculty of Psychology
 Institute of General Psychology, Biopsychology and
 Methods of Psychology
 Technische Universität Dresden
 01069 Dresden

Tel.: (+49) 0351 463-43900
 E-Mail: katharina.von_kriegstein@tu-dresden.de

Webseite: <https://tu-dresden.de/mn/psychologie/ifap/kknw/die-professur/inhaber-in>

Education

1994-2001
 Medical School, University of Göttingen, Germany; National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK; Universidad de Cantabria, Santander, Spain

1995-1997
 Study of Philosophy, University of Göttingen, Germany

1996-2001
 Medical doctoral student, Molecular Neurobiology Department, Max-Planck Institute for Experimental Medicine, Göttingen, Germany

Employment

2001-2004
 House Officer and Research Associate
 Clinic for Neurology, University of Frankfurt, Germany

2004-2009
 Research Associate
 Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, UK and University of Newcastle, UK

2009-2018
 Max Planck Research Group Leader,
 Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences,
 Leipzig, Germany

2013-2017
 Professor of Cognitive and Clinical Neurosciences,
 Institute of Psychology, Humboldt University, Berlin, Germany

2017-now
 Professor of Cognitive and Clinical Neurosciences,
 Faculty of Psychology, Technische Universität Dresden, Germany

Research Focus

The main aim of my research programme is to understand the sensory processes that enable us to communicate successfully with each other. In our experiments we acquire behavioural and neuroimaging data and employ neurostimulation techniques. We develop novel communication models based on findings in typically developed participants. We use these models to better explain developmental communication difficulties (i.e., developmental dyslexia, person recognition deficits, autism spectrum disorder). We are particularly interested in the role of thalamo-cortical interactions as well as multisensory interactions in the analysis of communication signals.

Selected Honors and Awards

2015 ERC-Consolidator Grant
 2009 Max Planck Research Group
 2002 Award for best doctoral thesis 2001 in Experimental Medicine (University of Göttingen, Germany)

Current commissions of trust

2021-now Member of Faculty Council, Faculty of Psychology, TU Dresden, Germany
 2022-now Vice-Dean, Faculty of Psychology, TU Dresden, Germany
 2022-now Faculty Member of the International Max Planck Research School (IMPRS) on Cognitive Neuroimaging, <https://imprs-coni.mpg.de/>

Selected recent Publications

2024: Schelinski, S., Kauffmann, L., Tabas, A., Müller-Axt, C., & von Kriegstein, K. Functional alterations of the magnocellular subdivision of the visual sensory thalamus in autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 121(47), e2413409121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2413409121>
 2024: Müller-Axt, C., Kauffmann, L., Eichner, C., & von Kriegstein, K. Dysfunction of the magnocellular subdivision of the visual thalamus in developmental dyslexia. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awae235>
 2023: Mathias, B., & von Kriegstein, K. (2023). Enriched learning: behavior, brain, and computation. *Trends CognSci*, 27(1), 81-97. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.10.007>
 2020: Tabas, A., Mihai, G., Kiesel, S., Trampel, R., & von Kriegstein, K. (2020). Abstract rules drive adaptation in the subcortical sensory pathway. *eLife*, 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.64501>
 2019: Mihai, P. G., Moerel, M., de Martino, F., Trampel, R., Kiesel, S., & von Kriegstein, K. (2019). Modulation of tonotopic ventral medial geniculate body is behaviorally relevant for speech recognition. *eLife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.44837.001>
 2018: Roswandowitz, C., Kappes, C., Obrig, H., & von Kriegstein, K. (2018). Obligatory and facultative brain regions for voice-identity recognition. *Brain*, 141(1), 234-247. <https://doi.org/10.1093/brain/awx313>
 2017: Müller-Axt, C., Anwender, A., & von Kriegstein, K. (2017). Altered Structural Connectivity of the Left Visual Thalamus in Developmental Dyslexia. *Current Biology*, 27(23), 3692-3698. e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.10.034>

Prof. Dr. Ilka Diester

Sektionsprecherin „Systemneurobiologie“



Optophysiology - Optogenetics and Neurophysiology
IMBIT // BrainLinks-BrainTools // BrainWorlds
University of Freiburg

Georges-Köhler-Allee 201
79110 Freiburg im Breisgau

Telefon: (+49) 0761-203-8440
E-Mail: ilka.diester@biologie.uni-freiburg.de

Website: www.optophysiology.uni-freiburg.de

Werdegang

1998-2003
Studium der Biologie, Humboldt Universität Berlin & Witwatersrand University, South Africa

2008
Promotion, Dr. rer. Nat. (summa cum laude) bei Prof. Dr. Andreas Nieder, Neuroscience and Behavioral Sciences, Universität Tübingen

2008-2011
Post-Doctoral Fellow bei Karl Deisseroth und Krishna Shenoy, Stanford University, USA

2011-2014
Gruppenleiterin, Ernst Strüngmann Institut (ESI) in Cooperation with Max Planck Society, Frankfurt

Seit 2014
Universitätsprofessorin (W3) an der Fakultät für Biologie, Universität Freiburg

Sonstige berufliche Aktivitäten (Ausschnitt)

Seit 2024
Sprecherin des Zentrums BrainLinks-BrainTools

Seit 2024
Mitglied des Sprecherteams des Forschungsfelds Gehirn & Intelligenz der Universität Freiburg

2022-2024
Mitglied des Sprecherteams des Zentrums BrainLinks-BrainTools/IMBIT

Seit 2021
Stellvertretende Sprecherin der DFG Forschungsgruppe 5159 'Resolving Prefrontal flexibility'

2019-2024
Mitglied des Sprecherteams Des Profilfelds Neurowissenschaften & Neurotechnologie der Universität Freiburg

2019-2024
Koordinatorin der RA A des Zentrums BrainLinks-BrainTools

Seit 2019
Organization of Neuroscience and Neurotechnology (sind 2024 Brain & Intelligence) Lecture Series Freiburg

Seit 2018
Mitglied der Studienkommission des MSc Neuroscience track Freiburg

Seit 2017
Mitglied des Vorstands des Zentrums BrainLinks-BrainTools

Seit 2016
Mitglied der Auswahlkommission des MSc Neuroscience track Freiburg

Seit 2016
Stellvertretende Vorsitzende der Prüfungskommission Biologie, Freiburg

2016-2019
Mitglied des Vorstands des DFG Schwerpunktprogramms 1926

Seit 2015
Mitglied in 20 Berufungskommissionen

Seit 2015
Mitglied des Bernstein Center Freiburg

Seit 2006
Mitglied der Neurowissenschaftliche Gesellschaft (NWG)

Seit 2004
FENS-Mitglied

Förderpreise und Auszeichnungen

Seit 2016 Member of FENS Kavli Network of Excellence / Alumni Network

2013 ERC Starting Grant

2013 TILL-Photonics Prize

2012 Bernstein Preis im Rahmen des Nationalen Netzwerks Computational Neuroscience

2012 Boehringer-Ingelheim FENS Research Award

2009-2011 Human Frontier Science Programs (HFSP) fellowship

2009 Prize of the Academy of Science, Göttingen

2008 Paper of the Year Award of the Hertie-Institute for clinical brain research

Wissenschaftliche Schwerpunkte

Die Fähigkeit, sich zu bewegen, ist eine grundlegende Eigenschaft der meisten Tiere, die es ihnen ermöglicht, aktiv mit unserer Umwelt zu interagieren. Wir untersuchen die dieser Fähigkeit zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen und Schaltkreise. Wir tun dies mit elektrophysiologischen Ableitungen, bildgebenden Verfahren und opto- und chemogenetischen Manipulationen in Kombination mit Verhaltensanalysen in Ratten und Mäusen. Wir untersuchen die lokale Verarbeitung der Bewegungsvorbereitung und -erzeugung im motorischen Kor-

tex sowie in Strukturen höherer Ordnung, z. B. im präfrontalen Kortex. Ziel ist dabei, ein besseres Verständnis dafür zu entwickeln, wie neuronale Subpopulationen und Bahnen innerhalb und zwischen den Hirnarealen das Verhalten beeinflussen und interne Modelle der Welt repräsentieren.

Diester I, Nieder A (2007) Semantic associations between signs and numerical categories in the prefrontal cortex. *PLoS Biol.* 5(11):e294. doi: 10.1371/journal.pbio.0050294

Ausgewählte Publikationen

- Diester I, Bartos M, Bödecker J, Kortylewski A, Leibold C, Letzkus J, Nour MM, Schönauer M, Straw A, Valada A, Vlachos A, Brox T (2024) Internal world models in humans, animals, and AI. *Neuron*:112: 2265-2268. doi: 10.1016/j.neuron.2024.06.019
- Hanganu-Opatz IL, Klausberger T, Sigurdsson T, Nieder A, Jacob SN, Bartos M, Sauer JF, Durstewitz D, Leibold C, Diester I (2023) Resolving the prefrontal mechanisms of adaptive cognitive behaviors: A cross-species perspective. *Neuron* 111:1020-1036. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.03.017
- De La Crompe B, Schneck M, Steenbergen F, Schneider A, Diester I (2023) FreiBox: A versatile open-source behavioral setup for investigating the neuronal correlates of behavioral flexibility via 1-photon imaging in freely moving mice. *eNeuro* 10. DOI: 10.1523/ENEURO.0469-22.2023 (OA)
- Schneider A, Zimmermann C, Alyahyay M, Steenbergen F, Brox T, Diester I (2022) 3D pose estimation enables virtual head fixation in freely moving rats. *Neuron* 110:2080-2093 e2010. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.04.019 (OA)
- Melbaum S, Russo E, Eriksson D, Schneider A, Durstewitz D, Brox T, Diester I (2022) Conserved structures of neural activity in sensorimotor cortex of freely moving rats allow cross-subject decoding. *Nat Commun* 13:7420. DOI: 10.1038/s41467-022-35115-6 (OA)
- Eriksson D, Schneider A, Thirumalai A, Alyahyay M, de la Crompe B, Sharma K, Ruther P, Diester I (2022) Multichannel optogenetics combined with laminar recordings for ultra-controlled neuronal interrogation. *Nat Commun* 13:985. DOI: 10.1038/s41467-022-28629-6 (OA)
- Eriksson D, Heiland M, Schneider A, Diester I (2021) Distinct dynamics of neuronal activity during concurrent motor planning and execution. *Nat Commun* 12:5390. DOI: 10.1038/s41467-021-25558-8 (OA)
- Karvat G, Alyahyay M, Diester I (2021) Spontaneous activity competes with externally evoked responses in sensory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118. DOI: 10.1073/pnas.2023286118 (OA)
- Sun Z, Schneider A, Alyahyay M, Karvat G, Diester I (2021) Effects of optogenetic stimulation of primary somatosensory cortex and its projections to striatum on vibrotactile perception in freely moving rats. *eNeuro* 8. DOI: 10.1523/ENEURO.0453-20.2021 (OA)
- Karvat G, Schneider A, Alyahyay M, Steenbergen F, Tangermann M, Diester I (2020) Real-time detection of neural oscillation bursts allows behaviourally relevant neurofeedback. *Commun Biol* 3:72. DOI: 10.1038/s42003-020-0801-z (OA)
- Eriksson D, Schneck M, Schneider A, Coulon P, Diester I (2020) A starting kit for training and establishing in vivo electrophysiology, intracranial pharmacology, and optogenetics. *J Neurosci Methods* 336:108636. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108636 (OA)
- Hardung S, Epple R, Jaeckel Z, Eriksson D, Uran C, Senn V, Gibor L, Yizhar O, Diester I (2017) A Functional Gradient in the Rodent Prefrontal Cortex Supports Behavioral Inhibition. *Current Biology*. 27, 1–7. doi: 10.1016/j.cub.2016.12.052.
- Diester I, Kaufman MT, Mogri M, Pashaie R, Goo W, Yizhar O, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Shenoy KV (2011) An optogenetic toolbox designed for primates. *Nature Neuroscience*. 14(3):387-97. doi: 10.1038/nn.2749.

Preisträger des Schilling-Forschungspreises 2025

Diane Rekow und Lukas Kunz sind die Gewinner des Schilling-Forschungspreises 2025. Beide haben die Jury mit ihren herausragenden Bewerbungen so sehr beeindruckt, dass die Entscheidung getroffen wurde, den Preis zum ersten Mal in der Geschichte zu teilen.

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Lukas Kunz



Der Schilling Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2025 geht an Lukas Kunz, Juniorprofessor und Arbeitsgruppenleiter an der Klinik und Poliklinik für Epileptologie des Universitätsklinikums Bonn.

Räumliche Navigation und räumliches Gedächtnis sind zentrale Bestandteile unseres täglichen Lebens. Die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen im menschlichen Gehirn sind jedoch bislang nur unzureichend erforscht. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse würden unser Verständnis des menschlichen Gehirns erweitern und Einblicke in die Ursachen von Gedächtnisverlust und Orientierungsstörungen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit ermöglichen.

Lukas Kunz erhält den Schilling Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2025 für seine Arbeit zu den neuronalen Grundlagen der räumlichen Navigation und des räumlichen Gedächtnisses im Menschen. Seine Forschung stützt sich auf die einzigartige Möglichkeit, die Aktivität einzelner Nervenzellen während räumlicher Gedächtnisaufgaben in Epilepsiepatient:innen aufzuzeichnen – eine Methode, die nur an wenigen spezialisierten Epilepsiezentren weltweit möglich ist. Durch diese Einzelzelleitungen konnte er zeigen, dass Nervenzellen im menschlichen Schläfenlappen Richtungen und Distanzen während der räumlichen Navigation repräsentieren. Zudem fand er Hinweise darauf, dass Hirnoszillationen bei der Einspeicherung und beim Abruf räumlicher Gedächtnisse die Aktivität einzelner Nervenzellen koordinieren, welche die räumlichen und bildlichen Inhalte dieser Gedächtnisse kodieren. Darüber hinaus konnte er in translationalen Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie zeigen, dass ein erhöhtes Risiko für die Alzheimer-Krankheit mit veränderten Hirnaktivierungsmustern während räumlicher Navigationsaufgaben einhergeht. Diese Ergebnisse tragen dazu bei, das grundlegende neurowissenschaftliche Verständnis von räumlicher Navigation und Gedächtnis beim Menschen zu vertiefen. Gleichzeitig könnten sie zur Entwicklung früher Biomarker neurodegenerativer Erkrankungen beitragen.

Lukas Kunz studierte Medizin und Philosophie an der Universität Bonn und promovierte in Medizin und Biologie an den Universitäten Bonn und Freiburg. Im Anschluss an seine Promotionen forschte er am Universitätsklinikum Freiburg und an der Columbia University in New York City. Seit 2023 ist er Arbeitsgruppenleiter und Juniorprofessor für kognitive und translationale Neurowissenschaften am Universitätsklinikum Bonn.

Dr. Diane Rekow



Photo: vegeldaniel.com

Diane Rekow nutzte die Elektroenzephalographie (EEG) beim Menschen und hier vor allem ein als „frequency tagging“ bezeichnetes spezielles Verfahren, um die Rolle des mütterlichen Körpergeruchs für die Gesichtswahrnehmung bei Säuglingen zu untersuchen. Sie entdeckte, dass der mütterliche Geruch bei 4 Monate alten Säuglingen spezifisch die gesichtsselektive visuelle Verarbeitung verstärkt. Dieser Einfluss war umso stärker, je schwächer die rein visuelle neuronale Antwort der Säuglinge war. Diane Rekow konnte außerdem zeigen, dass der Einfluss des Geruchssinns auf die Verarbeitung von Gesichtern nach dem 4. Lebensmonat bis zum Ende des ersten Lebensjahres abnimmt. Damit lieferte sie entwicklungsneurowissenschaftliche Evidenz für das als „inverse effectiveness“ bekannte Prinzip der multisensorischen Integration, dem zu Folge crossmodale Einflüsse umso stärker sind, je schwächer die unisensorische Wahrnehmung ist. Die Geruchswahrnehmung, so spekuliert Diane Rekow, übernimmt möglicherweise eine Bahnungsfunktion, durch die die Sensibilität in visuellen neuronalen Netzwerken während der frühen Entwicklung erhöht wird. Diane Rekow konnte damit zeigen, dass schon Säuglinge mehrere Sinneseindrücke (wie Geruch und Sehen) zu einer kohärenten multisensorischen Wahrnehmung zusammenfügen können, und dies für komplexe Reize wie Gesichter.

Trotz der geringer werdenden Rolle des Geruchssinns für die Gesichtswahrnehmung begünstigen, so weiter Forschungsergebnisse von Diane Rekow, Körpergerüche auch bei Erwachsenen die gesichtsselektive Aktivität im Gehirn. Die bei Erwachsenen parallel erhobenen Verhaltensdaten sprechen sogar für einen direkten Einfluss des Geruchssinns auf die bewusste visuelle Wahrnehmung. Insgesamt unterstreichen die Forschungsergebnisse von Diane Rekow die große Bedeutung des Geruchssinns für die Entwicklung und Funktion des visuellen Systems und tragen zum Verständnis typischer und atypischer sensorischer Entwicklung bei.

Diane Rekow schloss ihre Promotion in Psychologie und ihre erste Postdoc-Phase an der Universität von Bourgogne in Frankreich ab. Anschließend wechselte sie mit einem Alexander-von-Humboldt-Stipendium an die Universität Hamburg, wo sie ihre Forschung im Bereich kognitive Entwicklungsneurowissenschaften u.a. mit klinischen Gruppen fortsetzt.

Lehrerfortbildung und Methodenkurs

Wir bitten um Vorschläge für die **Methodenkurse** und auch die **Lehrerfortbildungen** der NWG. Beide Programme sind seit Langem eine feste Einrichtung und erfreuen sich großer Beliebtheit. Wir möchten Sie deshalb aufrufen, uns Ihre Themenvorschläge für beide Fortbildungsprogramme zu schicken. Die NWG stellt für die Veranstaltungen eine finanzielle Unterstützung bereit.

Das Methodenkursprogramm erstreckt sich über das Kalenderjahr 2025. Für diese Kurse stellt die NWG 125 € pro teilnehmendes NWG-Mitglied und 62,50 € jeweils für Nicht-Mitglieder bis zu einer maximalen Höhe von insgesamt 2.500 € pro Veranstaltung zur Verfügung.

Das Lehrerfortbildungsprogramm erstreckt sich über ein Schuljahr, also von August/September 2025 bis Juni/Juli 2026. Die Fortbildungen werden mit einem Betrag in Höhe von maximal 250 € pro Veranstaltung unterstützt.

Beide Programme werden über Ausschreibungen auf der NWG-Website, per Rund-Mails und über die sozialen Kanäle der NWG und die Lehrerfortbildungen zusätzlich mit einem Plakat bzw. Flyern ab dem Spätsommer 2025 beworben.

Angebote und Infos für **Methodenkurse** können **jederzeit** an die Geschäftsstelle weitergeleitet werden.

Der **Einsendeschluss** für Angebote von **Lehrerfortbildungen** ist **16. Juni 2025**.



Neu auf dasGehirn.info

Seit November 2024 gibt [dasGehirn.info](https://www.dasgehirn.info) nun auch Auskunft über das Thema [Das glymphatische System](#). Mit Unterstützung der Schering Stiftung wurde dieses Thema anlässlich der Verleihung des Schering-Preises an Maiken Nedergaard erarbeitet, der Entdeckerin des glymphatischen Systems. Mit ihr führte Chefredakteur Arvid Leyh ein [Interview](#). Mit den Artikeln [Die Putzkolonne im Gehirn](#), [Verborgene Kanäle](#) und [Wenn das Gehirn vermüllt](#) sowie einer [Infografik](#) näherte sich [dasGehirn.info](https://www.dasgehirn.info) diesem Themenkomplex.

In die Rubrik [Neues aus den Instituten](#) wurden weitere Pressemitteilungen aufgenommen, um die Nutzer des Portals über neurowissenschaftliche Forschung auf dem dem Laufenden zu halten.



Call for symposium and technical workshop proposals 20 February 2025 – 5 May 2025

The FENS Programme Committee will develop the scientific programme for the FENS Forum 2026 based on submitted proposals received from scientists around the world, covering all areas of neuroscience research.

For instructions and guidelines for symposium and technical workshop proposals, please visit <https://fensforum.org> or contact forum2026@fens.org.

Five good reasons to attend the FENS Forum in Barcelona:

- Europe's foremost neuroscience congress, open to all
- A programme featuring cutting-edge discovery science
- Renowned speakers from around the world
- Unique networking opportunities for researchers
- Posters, mini conferences, special events, & much more



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

GERMAN NEUROSCIENCE SOCIETY

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG)

- Beitrittserklärung -

Hiermit erkläre ich meinen Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. (NWG).

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name

Vorname

Titel

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma

Straße

PLZ/Ort

Land

Telefon/Email

Privatadresse

Straße

PLZ/Ort

Telefon

Rechte und Pflichten der Mitgliedschaft siehe Satzung (nwg-info.de/de/ueber_uns/satzung).
Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass ich die Satzung sowie die Datenschutzrichtlinie
(nwg-info.de/de/datenschutz) zur Kenntnis genommen habe und diese anerkenne.

Datum/Unterschrift

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur NWG e.V.

Datum/Unterschrift des Mitglieds

Datum/Unterschrift des Mitglieds

Bitte senden Sie Ihren Antrag an die Geschäftsstelle der NWG:

Stefanie Korthals
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
MDC
Robert-Rössle-Str. 10
13092 Berlin

Email: korthals@mdc-berlin.de
Tel.: +49 30 9406 3336

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

- Computational Neuroscience
- Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik
- Klinische Neurowissenschaften
- Kognitive Neurowissenschaften
- Molekulare Neurobiologie
- Neuropharmakologie und -toxikologie
- Systemneurobiologie
- Verhaltensneurowissenschaften
- Zelluläre Neurobiologie

Ich optiere für die junge NWG (jNWG):

- ja nein

Ich bin Student ja nein

Ich bin weiblich männlich divers

Geburtsjahr _____

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Daten zum Zwecke wissenschaftlicher Informationsvermittlung (z.B. FENS-Mitgliedschaft) weitergegeben werden.
Diese Entscheidung kann jederzeit über die Geschäftsstelle oder das Mitgliederportal auf der Website widerrufen werden.

Jahresbeitrag (bitte ankreuzen):

- 100,- €/Jahr Seniors (Prof., PD, Pl, etc.)
- 80,- €/Jahr Postdocs (PhD, Dr., etc.)
- 40,- €/Jahr Studenten, Doktoranden, Mitglieder in Elternzeit oder im Ruhestand, Arbeitslose

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG
IBAN: DE55 1007 0848 0463 8664 05
BIC: DEUTDEDB110

SEPA-Lastschriftmandat:

(Gläubiger-IdentNr: DE64NWG00001110437)

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem Konto

bei der Bank: _____

IBAN: _____

BIC: _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen und weise mein Kreditinstitut an, die von der NWG auf mein Konto gezogenen Lastschriften einzulösen.

Ort, Datum: _____

Unterschrift: _____

Kontoinhaber: _____

Anschrift: _____

oder Einzug über Kreditkarte (VISA/Mastercard):

Kartennr.: _____

gültig bis: _____ Betrag: _____

Dreistellige Sicherheitsnr.: _____

Karteninhaber: _____

Unterschrift: _____