

: Perspektiven

Gemeinsam Großes erreichen

Hilfe aus dem Labor

Dr. Simone Mayer über die seltene angeborene
Gehirnerkrankung PCH2

Neuer Direktor am HIH

Prof. Dr. Markus Siegel leitet neu eingerichtete
Abteilung

Der lange Schatten einer Coronavirus-Infektion

Prof. Dr. Ziemann im Gespräch



Prof. Dr. Johannes Dichgans,
Vorsitzender des Vereins

Liebe Leserinnen und Leser

In dieser Ausgabe unserer Perspektiven informieren wir Sie über zwei Veränderungen am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH): Mit dem altersbedingten Ausscheiden von Professor Peter Thier wurde dessen Abteilung geschlossen. Als neuen Direktor haben wir Professor Markus Siegel gewonnen. Professor Matthias Synofzik leitet seit einigen Wochen eine neue klinisch-wissenschaftliche Sektion. Beide sind schon länger am HIH, erhalten aber neue Führungsaufgaben. Dieser Schritt gehört zur Zukunftsplanung des Instituts. Das HIH will vor allem in zwei Wachstumsfeldern zur absoluten Top-Liga gehören: bei der Genetik und der molekularen Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen sowie bei der klinisch orientierten Erforschung der systembasierten Netzwerkmodulation und Robotik. Das HIH wird auch verstärkt an Strategien für ein gesundes Altern arbeiten.

Überzeugen Sie sich selbst von seiner Innovationskraft und internationalen Wettbewerbsfähigkeit.

Prof. Dr. Johannes Dichgans

Ausgezeichnete Forschung

Internationaler Preis für Mathias Jucker

Verliehen wird er für besondere Leistungen in der neurologischen Grundlagenforschung: der „International Prize for Translational Neuroscience der Gertrud Reemtsma-Stiftung“. In diesem Jahr wurden Professor Mathias Jucker vom HIH und dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen sowie die Dänin Maiken Nedergaard und der Brite Roy Weller geehrt. Die Ausgezeichneten haben entdeckt, wie Abfallstoffe aus dem Gehirn entsorgt werden und wie die bei der Entsorgung anfallenden Hirnflüssigkeiten für die Früherkennung der Alzheimer-Demenz genutzt werden. Damit seien ihre Arbeiten exzellente Beispiele für translationale Forschung, schreibt die Stiftung in ihrer Begründung. Der Preis ist mit €60.000 dotiert.

Mathias Jucker hat zuerst bei Mäusen und später bei Patientinnen und Patienten gezeigt, dass Hirnflüssigkeiten verklumptes Beta-Amyloid und Reste untergegangener Nervenzellen enthalten. Das Auftauchen dieses Zellschrotts



kündigt offensichtlich eine Alzheimer-Demenz an und kann daher für die Früherkennung genutzt werden. Ein entsprechender Test ist von großer klinischer Bedeutung, weil die bisherigen Therapien vermutlich daran scheitern, dass die Krankheit schon zu weit fortgeschritten ist, wenn das Vergessen diagnostiziert wird. Eine Behandlung, die Erfolg verspricht, muss vermutlich sehr viel früher einsetzen als bisher. ■

Hilfe aus dem Labor

Auf den ersten Blick wirkt der Gendefekt hinter der seltenen angeborenen Gehirnerkrankung PCH2 völlig unscheinbar. Lediglich ein Buchstabe wurde im Buch des Lebens verändert, aber die Konsequenzen sind gravierend. PCH2 - oder Pontocerebelläre Hypoplasie vom Typ 2 – ist eine schwere Entwicklungsstörung mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von wenigen Jahren. Eine Elterninitiative kämpft um eine Gentherapie. Unterstützt wird sie von Dr. Simone Mayer, die seit zwei Jahren eine Forschungsgruppe am HIH leitet. „Damit PCH2 eines Tages behandelt werden kann, brauchen wir ein Untersuchungssystem, das dem menschlichen Gehirn möglichst nahekommt und in dem wir die Auswirkungen der genetischen Veränderung ermitteln und mögliche Wirkstoffe oder Gentherapien testen können“, sagt Dr. Mayer. „Versuchstiere



sind dafür nicht immer geeignet. Die gleiche Mutation wie bei PCH2 führt zum Beispiel bei Hunden zu einer ganz anderen Erkrankung, einer Störung der weißen Hirnsubstanz.“

Dr. Mayer entwickelt daher in Zusammenarbeit mit der Tübinger Kinderklinik und der Forschungsgruppe von Professor Ludger Schöls am HIH ein Zellkulturmodell. Es basiert auf patientenspezifischen Stammzellen, die sie aus Hautproben gewinnt. Aus diesen

Stammzellen werden Nervenzellen oder sogenannte Organoiden erzeugt. Letztere sind regelrechte Mini- oder Teilgehirne in der Petrischale. Dr. Mayer und ihr Team prüfen dann, ob sich die Nervenzellen und Organoiden anders entwickeln, wenn die Hautprobe von jemandem mit oder ohne PCH2-Mutation stammt. „Wir hoffen die Krankheit dadurch besser verstehen zu können“, sagt Dr. Mayer. Wie man die Elterninitiative unterstützen kann, lesen Sie unter www.pch2cure.org ■

Matthis Synofzik leitet neue Sektion am HIH

Professor Matthis Synofzik hat für die neue klinisch-wissenschaftliche Sektion „Translationale Genomik neurodegenerativer Erkrankungen“ eine klare Vision: Er will möglichst viele Therapiestudien für erblich bedingte Bewegungsstörungen und Demenzen vorbereiten und anstoßen, die direkt an den molekularen Ursachen ansetzen. Oft gibt es deutschlandweit oder gar weltweit nur einige Hundert Betroffene. Er folgt dabei einem strikten Plan. Zuerst suchen er und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter nach molekularen Signaturen, also charakteristischen Gen- und Eiweißveränderungen, die typisch für die jeweiligen Erkrankungen sind und als Eingangskriterium für die Studien dienen. Dann suchen Synofzik und sein Team nach spezifischen Biomarkern, mit denen der Krankheitsverlauf und das mögliche Therapieansprechen verfolgt werden können. Sie entwickeln zudem Messgrößen für Sensoren, die am Körper getragen werden und charakteristische Bewegungs- oder Sprachveränderungen erfassen, womit das Fortschreiten der Erkrankung oder das Therapieansprechen registriert werden. Diese Signaturen, Biomarker und Sensoren sind das Rüstzeug für die molekularen Therapiestudien. Professor Synofzik hofft in den kommenden fünf Jahren die ersten maßgeschneiderten Studien erfolgreich initiieren zu können, etwa für die Frontotemporale Demenz. Bisher hat der Neurologe eine Forschungsgruppe am HIH geleitet. ■



Markus Siegel ist neuer Direktor

Nach dem altersbedingten Ausscheiden von Professor Peter Thier wurde dessen Abteilung geschlossen. Neuer Direktor ist Professor Markus Siegel, der auch andere Forschungsthemen vertritt. Seine Fragen könnten grundlegender kaum sein. Professor Siegel will wissen, wie das Gehirn unser Denken und Handeln hervorbringt und wie Nervenzellen aus ganz unterschiedlichen Bereichen des Gehirns dabei zusammenarbeiten. Es ist also das Gesamtsystem Gehirn, das ihn interessiert, denn es ist immer noch sehr wenig darüber bekannt, mit welchen neuronalen Interaktionen und Dynamiken ein Gehirn Entscheidungen trifft, kreative Einfälle generiert oder einfach dafür sorgt, dass jemand kräftig zupackt.

Der neue Direktor sieht in den Hirnrhythmen, die im EEG oder MEG gemessen werden, den Ausdruck dieser Interaktionen und Dynamiken. Die beiden Abkürzungen stehen für Elektro- oder Magnetenzephalographie, zwei Methoden zur Untersuchung der Hirnströme. Professor Siegel untersucht, welche Hirnstrom-Muster die Interaktionen und Dynamiken beim Denken und Handeln abbilden. Solche Muster fungieren wie spektrale Fingerabdrücke und machen es möglich, einen regelrechten Katalog aus Hirnrhythmen, entsprechenden Interaktionen und Hirnleistungen aufzubauen. Der neue Direktor war bisher Forschungsgruppenleiter am HIH und CIN. Er hat gleich zweimal die renommierte Förderung des Europäischen Forschungsrates in Millionenhöhe erhalten: die Start- und die Konsolidierungsförderung. ■



Der lange Schatten einer Coronavirus-Infektion

Sars-CoV-2 beschränkt sich nicht nur auf die Lunge, sondern schadet auch anderen Organen wie dem Herzen, der Niere und dem Gehirn – manchmal direkt, manchmal indirekt. Ein Gespräch mit Professor Ulf Ziemann vom HIH über die neurologischen Erkrankungen bei Covid-19 und ihre möglichen Ursachen.

Professor Ziemann, vier von fünf stationär behandelten Covid-19-Patientinnen und Patienten haben neurologische Symptome. Was sind das für Beschwerden?

Am Anfang treten vor allem Kopf- und Muskelschmerzen auf. Typisch ist auch der Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns, der heute als wichtiger Hinweis auf eine bestehende Coronavirus-Infektion gewertet wird. Betroffene sollten sich sofort isolieren. Häufig sind zudem sogenannte Enzephalopathien. Das ist ein Sammelbegriff für eine diffuse Schädigung des Gehirns mit Störungen beim Gedächtnis und der Aufmerksamkeit sowie anderen kognitiven Einbußen. Wir sehen bei Covid-19 aber auch sehr schwere neurologische Erkrankungen, wie Schlaganfälle, Epilepsien, Lähmungen, Verwirrheitszustände bis hin zu Symptomen, die einer Multiplen Sklerose ähneln. Covid-19 ist damit viel komplexer als wir anfangs angenommen haben.

Schwere neurologische Erkrankungen entscheiden offensichtlich auch über die Prognose der Covid-19-Kranken. Warum ist das so?

Wer neben der Lungenentzündung auch eine schwere neurologische Erkrankung hat, ist in der Tat gefährdet. Nehmen Sie als Beispiel nur den Schlaganfall, der auch ohne Lungenentzündung und Amoklauf im Immunsystem lebensbedrohlich ist. Viele der schwererkranken Covid-19-Patientinnen und Patienten sind zudem in einem fortgeschrittenen Lebensalter. Sie leiden auch unter Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Diabetes und anderen chronischen Erkrankungen. Je mehr Erkrankungen zusammenkommen, desto größer ist das Risiko, dass Covid-19 eskaliert.

Was weiß man über die neurologischen Folgeschäden? Vielerorts ist schon vom Post-Covid-19-Syndrom die Rede.

Auch hier haben wir seit dem Beginn der Pandemie dazugelernt. Viele Betroffene erholen sich zwar von der akuten Infektion und gelten



Professor Dr. Ulf Ziemann,
Direktor der Abteilung Neurologie mit
Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen

als genesen, fühlen sich aber trotzdem nicht gesund. Zu den häufigsten Folgeschäden gehört die Fatigue – eine chronische Erschöpfung –, die auch nach einem milden Krankheitsverlauf auftreten kann. Diese Erschöpfung hat nichts damit zu tun, dass die Betroffenen die Infektion erst einmal innerlich verkraften müssen, sondern sie ist vermutlich das Ergebnis des immunologischen Amoklaufs während der Akutphase der Erkrankung. Ob und wie schnell sich diese Post-Covid-Fatigue wieder zurückbildet, wissen wir heute noch nicht.

Am Anfang der Pandemie war viel von einem erhöhten Schlaganfallrisiko die Rede. Was weiß man inzwischen darüber?

Das Besondere bei Covid-19 ist, dass nicht nur Infizierte mit klassischen Risikofaktoren einen Schlaganfall erleiden, sondern auch junge Menschen ohne nennenswerte Vorerkrankungen. In vielen Fällen war der Schlaganfall sogar der Grund, die Betroffenen auf das Coronavirus zu testen. Wir haben heute zwei Hypothesen, was die Ursachen für das erhöhte Schlaganfallrisiko sein könnten. Zum einen führt die Infektion zu einer akuten Aktivierung des Gerinnungssystems. Das erhöht die Gefahr, dass sich Blutgerinnsel bilden und Gefäße im Gehirn verschlossen werden. Zum anderen löst das Coronavirus auch eine Entzündung auf der Innenseite der Blutgefäße aus, eine sogenannte Endotheliitis. Diese Entzündung verändert die Mikrozirkulation, was ebenfalls zu einem Gefäßverschluss und damit einem Schlaganfall führen kann.

Sind Neurologen inzwischen regelmäßig an der Behandlung von Covid-19-Patientinnen und Patienten beteiligt?

Es gibt keine Untersuchungen dazu, aber die

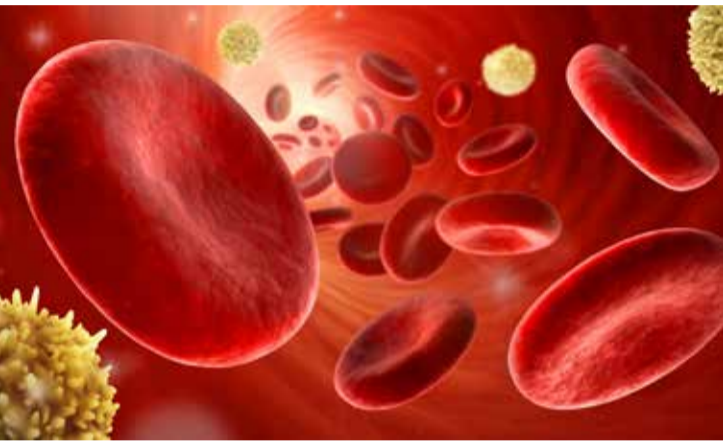
Häufigkeit und die Schwere der neurologischen Begleiterkrankungen lassen keinen Zweifel daran, dass neurologische Expertise gefragt ist. Deshalb unterstütze ich die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, nach der Covid-19-Kranke grundsätzlich neurologisch mitbetreut werden sollten. Gerade bei schwerkranken Patientinnen und Patienten sind die neurologischen Symptome nicht immer einfach zu erkennen. Dafür braucht es die Erfahrung eines Facharztes.

Glauben Sie, dass die Coronavirus-Pandemie langfristig zu einem Anstieg an neurologischen Erkrankungen in der Bundesrepublik führen wird?

Das lässt sich derzeit nicht vorhersagen. Beunruhigt hat uns allerdings, dass während des ersten Lockdowns weniger Schlaganfälle behandelt wurden. Das kann nur bedeuten, dass die Betroffenen beim Auftreten der einschlägigen Symptome nicht mehr den Notruf gewählt haben – vermutlich aus Angst vor der Ansteckung. Dabei folgt auf milde Symptome oder kurze, vorübergehende Attacken oft ein voller Schlaganfall. Meine klare Empfehlung lautet daher: Nehmen Sie auch in diesem Winter die klassischen Anzeichen für einen Schlaganfall ernst und verständigen Sie sofort den Notarzt. Die Kliniken sind durch die strikte Trennung von Covid-19-Versorgung und normalem Klinikbetrieb sicher und keine Corona-Hotspots. Die Folgen eines unbehandelten Schlaganfalls können dagegen ein ganzes Leben lang spürbar bleiben.

HIH Aktuell

Verklumptes Protein als Risikofaktor für vaskuläre Demenz?



Das Protein trägt den seltsamen Namen „Medin“ und jeder, der älter ist als 50 Jahre, besitzt kleine Klumpen davon in seinen Gefäßen. Dr. Jonas Neher vom HIH und dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen und seine Kolleginnen und Kollegen haben bei Mäusen gezeigt, dass Medin-Ablagerungen zur Versteifung der Blutgefäße in alternden Tieren

beitragen. Weil dadurch die Elastizität und damit die Durchblutung abnimmt, könnten diese Ablagerungen auch beim Menschen ein Risikofaktor für eine vaskuläre Demenz sein. Studien haben gezeigt, dass ältere Menschen mit dieser Demenz mehr Medin-Ablagerungen in ihren Blutgefäßen haben als Gleichaltrige ohne vaskuläre Demenz. Wenn weitere Untersuchungen diesen Zusammenhang bestätigen, könnte eine mögliche Therapie darin bestehen, die Ablagerungen aufzulösen oder deren Entstehung von vornherein zu verhindern.

Wichtiger Schritt zur personalisierten Behandlung bei Parkinson

Je besser Ärztinnen und Ärzte verstehen, wie eine individuelle Erkrankung zustande kommt, desto besser können sie den Kranken helfen. Ein internationales Konsortium, zu dem Professor Thomas Gasser vom HIH gehört, hat gezeigt, wie die schwerwiegenden Folgen einer seltenen Mutation bei Parkinson zielgenau ausgeglichen werden können – derzeit allerdings nur im Labor. Es geht dabei um eine sehr seltene Mutation, die früh krank macht und die dafür sorgt, dass die Kopiervorlage für die Synthese eines relevanten Proteins zu kurz gerät. Dadurch wird diese Kopiervorlage von der Zelle als fehlerhaft erkannt und nicht mehr für die Proteinbiosynthese benutzt. Ohne dieses Eiweiß sind die Nervenzellen nicht lebensfähig. Für eine zielgenaue Behandlung hat das Konsortium nach Substanzen gesucht, die erfahrungsgemäß die Verkürzung von Kopiervorlagen verhindern. Dabei entdeckten sie zwei, die im Labor tatsächlich wirkten. Wurden patientenspezifische Nervenzellen mit diesen Substanzen behandelt, produzierten sie das fehlende Protein wieder in ausreichender Menge – und überlebten.

Gemeinsam können wir mehr erreichen

Eine starke Hirnforschung beruht nicht auf Einzelkämpfern. Helfen Sie uns, Grundlagen für neue Therapien und Perspektiven für Patienten zu schaffen. Mit Ihrer Spende unterstützen Sie die Forschung am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung.

Spendenkonto

Forschen. Fördern. Leben. Förderverein des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung. e. V.

Deutsche Bank Tübingen
IBAN: DE34 6407 0024 0106 6661 00
BIC: DEUTDEDB640

Kurz und knapp

■ Chan Zuckerberg Initiative fördert Forschung am HIH

Dr. Deborah Kronenberg-Versteeg wird von einer Initiative des Facebook-Gründers Mark Zuckerberg und Dr. Priscilla Chan unterstützt. Sie untersucht die Rolle von Alzheimer-Risikogenen in einem neuartigen Gewebesystem.

■ Virtuelle Konferenz

Die zweitägige virtuelle Konferenz *Emerging Perspectives in Clinical Brain Research* im Oktober widmete sich wichtigen Zukunftsfeldern: der molekularen Diagnose und Therapie von Hirnerkrankungen, den Prothesen, die vom Gehirn und einer Maschine gesteuert werden und der Künstlichen Intelligenz in der Hirnforschung.

■ „HIH Paper of the Year“-Award

Der diesjährige *HIH Paper of the Year-Preis* für die beste wissenschaftliche Veröffentlichung 2019 ging an Anja Apel und Oliver Preische aus der Abteilung Zellbiologie neurologischer Erkrankungen sowie an Stefan Hauser aus der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen. Da sich Frau Apel und Herr Preische den Preis teilen und jeder 3000 € erhalten sollte, sponserte die Gemeinnützige Hertie-Stiftung das zweite Preisgeld.

■ Virtueller Hertie Science Slam

Beim von der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung veranstalteten virtuellen *Hertie Science Slam* im Juni hat Ian Chong aus der Abteilung Kognitive Neurologie den ersten Platz in der Kategorie „Performance“ gemacht. Sein Gewinn: ein Ticket für die Falling Walls Konferenz 2021, bei der internationale Expertinnen und Experten fundamentale Herausforderungen diskutieren.

Impressum

Herausgeber

Professor Dr. Johannes Dichgans (V.i.S.d.P)
Vorsitzender des Vereins
Forschen.Fördern.Leben.
Förderverein des Hertie-Instituts für
klinische Hirnforschung e.V.

c/o Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Otfried-Müller-Str. 27
72076 Tübingen
www.forschen-foerdern-leben.de

Redaktion: Dr. Hildegard Kaulen, Silke Dutz

Gestaltung: Rankin Identity, Carolin Rankin

Bildrechte: S.1 Science Photo Libray, I. Rappers/ HIH; S.2 PCH-Familie e.V, A. Markanday, V. Müller; S.3 I. Rappers/HIH, S.4 Adobe Stock Foto