

! Perspektiven

Gemeinsam Großes erreichen

Aus den Augen, schnell aus dem Sinn

Objekte in zentraler Blickrichtung sind im Kurzzeitgedächtnis verzerrt gespeichert

Eiweißveränderungen im Nervenwasser zeigen Entzündungen im Gehirn an

Sie könnten künftig Auskunft über Erkrankungen geben

„Ich will die Biologie verstehen, um das Denken zu begreifen“

Interview mit Professorin Dr. Esther Kühn

Neu am HIH:
Professorin Dr. Esther Kühn
erforscht Gehirnstrukturen
mittels hochauflösende
Magnetresonanztomographie



Prof. Dr. Johannes Dichgans,
Vorsitzender des Vereins

Liebe Leserinnen und Leser

nach zwei Jahren Pandemie konnten die Mitarbeitenden am HIH und den benachbarten Instituten wieder unser Sommerfest, das „Neuroscience Campus Get Together“, feiern. Auch fand diesen Herbst wieder ein HIH-Retreat mit allen Forschungsgruppenleitenden statt. Der persönliche Austausch fördert die Zusammenarbeit und hilft ungemein, neue Forschungsideen entstehen zu lassen. Wir hoffen, dass jetzt erst recht die Ideen sprudeln und Grundsteine für neue Entwicklungen gelegt werden. Vielleicht verspüren Sie mit Blick auf das näher kommende Jahresende den Wunsch, die Hirnforschung zu unterstützen? Mit einer Spende können Sie viel bewirken.

In der aktuellen Ausgabe unseres Newsletters erhalten Sie wie gewohnt einen Einblick in aktuelle Projekte und Forschungsergebnisse. Das HIH konnte dieses Jahr Esther Kühn als neue Forschungsgruppenleiterin gewinnen. Die Neurowissenschaftlerin erforscht mithilfe innovativer Hochpräzisionsbildgebung das Gehirn und seine Strukturen. Mehr zu ihr und ihrer Forschung lesen Sie in unserem Interview auf Seite 3.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre.

Prof. Dr. Johannes Dichgans

Was Rotwein mit einer ALS-Therapie zu tun haben könnte

Eine Substanz aus Weinbeeren reguliert ein Schlüsselenzym bei der Krankheitsentstehung

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist durch das Schicksal des gelähmten Physikers Stephen Hawking weit bekannt. Bei der Erkrankung sterben Nervenzellen, weil in ihrem Inneren ein Protein namens TDP-43 verklumpt. Dadurch werden lebenswichtige Abläufe gestört; die Zellen gehen zu Grunde.

Ein Forschungsteam um Professor Dr. Philipp Kahle (HIH-Abteilung Neurodegeneration) hat nun einen grundlegenden Mechanismus der ALS-Entstehung entschlüsselt. „Wird eine Acetylgruppe an einer bestimmten Stelle von TDP-43 angeheftet, verändert das Protein seine Funktion und beginnt, zu verklumpen“, erklärt Erstautor Jorge Garcia Morato.

Die Forschenden beschreiben auch, wie dieser Prozess kontrolliert werden kann. „Die Acetylierung wird durch das Enzym Sirtuin-1 reguliert“, sagt Studienleiter Kahle. Sirtuin-1 ist an vielen Zellprozes-

sen beteiligt. Es kann durch einen bekannten Wirkstoff beeinflusst werden: Resveratrol.

Die Substanz, die natürlicherweise in Weinbeeren vorkommt, steigert die Menge an Sirtuin-1 und reduziert so indirekt die schädigende Acetylierung und damit die Verklumpungen des TDP-43-Proteins.

„Sollten sich diese Erkenntnisse in weiteren Studien bestätigen, könnte der Wirkstoff Ansatzpunkt für eine künftige Therapie sein“, so Kahle. Die neuen Erkenntnisse sind für alle neurodegenerativen Erkrankungen bedeutend, die mit Verklumpungen des Proteins TDP-43 in Zusammenhang gebracht werden. Neben ALS ist dies bei der Frontotemporalen Demenz und manchen Alzheimer-Formen der Fall. ■

Garcia Morato et al. (2022): Sirtuin-1 sensitive lysine-136 acetylation drives phase separation and pathological aggregation of TDP-43, *Nature communications*, 13,1, 1223.



Aus den Augen, schnell aus dem Sinn

Die Gestaltung eines visuellen Objekts in zentraler Blickrichtung können wir sehr schlecht aus dem Kurzzeitgedächtnis abrufen – obwohl wir diesen Bereich am schärfsten sehen. Das ist das Ergebnis einer neuen Studie von Professor Dr. Ziad Hafed und seinem Team.

Die Forschenden präsentierten gesunden Versuchspersonen einen kleinen Lichtreiz auf einem Bildschirm. Dieser konnte an ganz unterschiedlichen Stellen des Gesichtsfeldes erscheinen - unter anderem auch in zentraler Blickrichtung, im Bereich der Sehgrube (Fovea).

Nachdem der Reiz verschwunden war, sollten die Personen aus dem Gedächtnis dessen Position angeben. Es zeigte sich, dass die Versuchspersonen die größten Abweichungsfehler bei den fovealen Lichtreizen machten.

„Die Repräsentation im Kurzzeitgedächtnis scheint stark verzerrt zu sein,“ sagt Hafed. „Die Verzerrungen spiegeln wahrscheinlich den Aufbau unseres Sehsystems wider.“

Um eine hohe visuelle Auflösung zu erreichen, würden Sehreize aus der Fovea von einer verhältnismäßig großen Anzahl an Nervenzel-

len im Gehirn verarbeitet. Ihre mentale Repräsentation sei daher vergrößert.

„Orientiert sich die Versuchsperson bei der Gedächtnisaufgabe im mentalen Raum und überträgt die Proportionen dann auf die Außenwelt, kommt es zu den Abweichungsfehlern“, erklärt Hafed. „Diese sind für foveale Sehreize logischerweise größer als für Sehreize aus der Peripherie.“

Die neuen Erkenntnisse sind hilfreich, um neurologische Erkrankungen besser zu verstehen, bei denen etwa die Körperwahrnehmung gestört ist. Dies



ist etwa bei räumlichem Neglect oder Rindenblindheit der Fall. Sie sind ebenfalls für den IT-Bereich interessant. So könnten sie helfen, virtuelle Realitäten zu optimieren. Diese können auch in der Neurorehabilitation Einsatz finden. ■

Willeke, K.F et al. (2022): Severe distortions in the representation of foveal visual image locations in short-term memory. *PNAS* 119 (24) e2121860119

2017 hispan/Shutterstock

Eiweißveränderungen im Nervenzellwasser zeigen Entzündungen im Gehirn an

Sie könnten künftig Auskunft über Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson geben

Alzheimer, Parkinson und andere neurodegenerative Erkrankungen gehen mit Entzündungsprozessen im Gehirn einher. Einem Forschungsteam um Stephan Käser und Professor Dr. Mathias Jucker (HIH-Abteilung Zellbiologie neurologischer Erkrankungen) ist es gelungen, eine Gruppe von Eiweißen im Hirnwasser zu identifizieren, die Rückschlüsse auf solche Entzündungsvorgänge geben könnten. Mit ihnen könnten die Prozesse künftig besser untersucht und verstanden werden.

Chronisch aktive Abwehrzellen schütten Substanzen im Gehirn aus

„Entzündungen im Gehirn sind ein bekanntes Krankheitsmerkmal von Alzheimer und Parkinson“, erklärt Studienleiter Käser. „Dabei spielen sogenannte Mikroglia eine wichtige Rolle.“ Diese Zellen schützen normalerweise unser Gehirn vor schädlichen Substanzen und Erregern. Im Fall einer neurodegenerativen Erkrankung seien sie chronisch aktiv und schütteten selbst Botenstoffe aus. „Es wird vermutet, dass die Reaktion der Mikroglia, die sich zunächst positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt, später ins Negative umschlägt“, sagt Käser.

Um Informationen über die dynamischen Entzündungsreaktionen im Gehirn zu erhalten, hat das Tübinger Forschungsteam nach



möglichen molekularen Biomarkern gesucht. Dies sind Substanzen, deren Anwesenheit oder Konzentrationsänderung im Körper auf einen Krankheits-

prozess hinweist. Sie lassen sich etwa in Blut, Urin oder anderen Körperflüssigkeiten messen und sind ein wichtiges Instrument der medizinischen Diagnostik oder bieten die Möglichkeit, einen Krankheitsverlauf zu beobachten.

Dafür analysierten die Neurobiologen Hirnwasser von Mäusen, die charakteristische Merkmale der Alzheimererkrankung oder von Morbus Parkinson zeigen. „Mittels moderner Messtechnik konnten wir in nur zwei Mikrolitern Hirnwasser, also einem winzigen Tropfen, mehr als 600 Eiweiße gleichzeitig messen“, berichtet Käser. „Wir fanden heraus, dass die Konzentration von 25 Eiweißen bei beiden Mausmodellen gegenüber gleichaltrigen, gesunden Tieren verändert war.“

„Bemerkenswert ist, dass der Großteil dieser Eiweiße von Gliazellen stammt oder mit

diesen in Verbindung gebracht werden kann,“ führt der Neurobiologe fort. „Praktisch alle sind auch im menschlichen Hirnwasser nachweisbar und zum Teil bei Alzheimerkranken verändert.“ Die veränderten Konzentrationen der Eiweiße könnten unterschiedliche Aktivierungsstadien der Gliazellen widerspiegeln. Sie hätten damit das Potential, als Biomarker zu dienen.

Ein Beispiel für translationale Hirnforschung

„Die Möglichkeit, die Entzündungsreaktionen bei neurodegenerativen Erkrankungen im Hirnwasser zu messen, wäre ein großer Fortschritt,“ erklärt Mitautor Jucker. „Das würde uns erlauben, Erkrankungsstadien besser zu verstehen und auch erste Medikamente gegen diese Entzündungen in klinischen Studien zu testen.“ Die neuen Erkenntnisse aus dem Labor fänden damit praktische Anwendung in der Patientenversorgung und wären somit ein gutes Beispiel für translationale Hirnforschung. ■

Eninger, Mueller et al. (2022): Signatures of glial activity can be detected in the CSF proteome. *PNAS*, 119 (24) e2119804119

Sebastian Kaulitzki - stock.adobe.com

„Ich will die Biologie verstehen, um das Denken zu begreifen“

Im September hat Professorin Dr. Esther Kühn mit ihrer Forschungsgruppe die Arbeit am Hertie-Institut aufgenommen. In unserem Interview stellt sie sich und ihre Forschung vor.

Frau Kühn, Ihre Forschungsgruppe trägt den Titel „Translational Bildgebung kortikaler Mikrostruktur“. Was müssen wir uns darunter vorstellen, woran forschen Sie?

Ich untersuche im Gehirn Strukturen, die gesunden und krankhaften Mechanismen zu Grunde liegen. Um sie sichtbar zu machen, nutzen mein Team und ich die hochauflösende Magnetresonanztomographie, kurz MRT. Je nach Stärke des Tomographen können wir damit Strukturen untersuchen, die kleiner als 0,7 Kubikmillimeter sind. Zum Vergleich: Ein Sandkorn ist ca. zwei Kubikmillimeter groß!



Professor Dr. Esther Kühn
Bild: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg/
Fotograf: Jana Dünnhaupt

Zur Auswertung der Bilder verwenden wir eigens entwickelte Auswertemethoden, die wir laufend weiter verfeinern. Damit schlagen wir die Brücke zwischen der Betrachtung des Gehirns auf Makroebene – wie sie im regulären MRT erforscht wird – und der Mikroebene, bei der man mittels Elektroden oder auch in totem Gewebe unter dem Mikroskop einzelne Hirnzellen untersucht.

Was wollen Sie erkennen, wenn Sie so nah auf das Gehirn und seine Strukturen zoomen?

Mein Fokus liegt auf der Sensorik und Motorik. Das umfasst Berührung und Alltagshandlungen wie Laufen, Schwimmen und Essen. Mich interessiert, was im Gehirn passiert, wenn diese Fähigkeiten nicht mehr reibungslos funktionieren, etwa aus Alters- oder Krankheitsgründen. Mit den Themen Altern und Gehirnerkrankungen habe ich natürlich am HIH das optimale Forschungsumfeld mit vielfältigen Kooperationsmöglichkeiten gefunden.

Das ist natürlich das Stichwort für die nächste Frage: Was sind Ihre Zukunftspläne am HIH?

Ich habe verschiedene Pläne. Zum einen möchte ich mit der Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen zusammenarbeiten. Mich interessiert, wie sich die verschiedenen Risikomutationen für Parkinson auswirken. Gibt es zwischen ihnen strukturelle Unterschiede im Gehirn? Das ist ein unbekanntes

Puzzlestück, das ich hoffe, mit meiner Präzisionsbildgebung lösen zu können.

Auch mit dem Thema Krankheitsausbreitung möchte ich mich beschäftigen. Das könnte in einer Zusammenarbeit mit der Abteilung für Epileptologie umgesetzt werden. Mit meinen Methoden habe ich eine neue Gehirnstruktur gefunden. Wir haben in der Großhirnrinde

die sogenannte Septen sichtbar gemacht. Sie trennen die Bereiche, in denen einzelne Körperteile repräsentiert sind. Diese Trennstrukturen müssen natürlich auch praktische Auswirkungen haben. Verlangsamen oder verhindern sie gar die weitere Ausbreitung, etwa von epileptischen Erregungswellen oder neurodegenerativen Erkrankungen? Das sind spannende Fragen.

Sie haben vom Europäischen Forschungsrat einen ERC-Grant mit 1,5 Millionen Euro über eine Laufzeit von fünf Jahren eingeworben. Was sind Ihre Pläne dafür?

Das Projekt trägt den Namen „Body Memory“. Hier werde ich mich dem Thema mentale Gesundheit widmen. Ich will verstehen, wie Körpererfahrungen aber auch Körpertraumen im Gehirn abgespeichert werden. Beim visuellen Gedächtnis spielt der Hippocampus eine zentrale Rolle. Tut er das auch für Körpererfahrungen? Und wie kann ich das Körpergedächtnis aktiv verändern? Wenn wir diese Prozesse besser verstehen, können wir helfen, neue Therapieformen für psychosomatische Erkrankungen zu entwickeln. Bei diesem Projekt arbeiten wir eng mit dem Zentrum für Psychische Gesundheit des Uniklinikums Tübingen zusammen und werden auch Methoden der Virtuellen Realität einsetzen.

Was motiviert Sie zu Ihrer Forschung?

Meine Grundmotivation ist, besser zu verstehen, wie das menschliche Gehirn funktioniert. Ich habe zunächst Pädagogik und Psychologie studiert, dann aber zur Biologie gewechselt, als mir klar wurde, dass ich erst die Biologie verstehen muss, um das Denken zu begreifen.

Nun will ich dazu beitragen, die Brücke zwischen der Biologie und der Psychologie zu schlagen. Beide Felder werden oft separat behandelt, das Gehirn ist das Organ, das Denken und Handeln hervorruft. Meine Motivation ist es, Schnittstellen zwischen beiden zu finden. Um das zu erreichen, müssen neue Methoden entwickelt werden.

Wie tanken Sie für Ihre Arbeit auf?

Die Arbeit an sich ist eine Ressource, sie raubt mir keine Energie, sondern setzt vielmehr Kräfte und Kreativität frei. Allerdings ist ein Gegengewicht zur theoretischen Arbeit wichtig, wie Sport und Bewegung. Ich schwimme und gehe Windsurfen, gerne in freien Gewässern in der Natur. Auch wenn ich es in meinen bisherigen Wochen in Tübingen noch nicht dorthin geschafft habe, ist der Bodensee glücklicherweise nicht weit weg. Was mir auch noch wichtig ist, ist Geselligkeit mit meinem Freund und meinen Freunden.

Was möchten Sie jüngeren Forschenden auf den Weg geben?

Forschung bedeutet, neue Wege zu gehen. Und jeder Weg beginnt mit einem ersten Schritt. Diesen Schritt kann man oftmals nur gehen, wenn man den eigenen Ideen folgt. Der Entschluss, seinen eigenen Forschungsweg zu gehen, das ist ein ganz wichtiger Moment. ■

HIH Aktuell

HIH-Paper of the Year Award

Am 28. Juli 2022 konnte nach zwei Jahren Pause wieder ein Neuroscience Campus Get Together gefeiert werden. Höhepunkt des Festes war die Verleihung des „HIH Paper of the Year Award“.



Vereinsvorsitzender Prof. Dr. Dichgans mit den diesjährigen Preisträgern. Foto: Wolfram Schaible / HIH

Der Preis würdigt die beste wissenschaftliche Veröffentlichung des Vorjahres aus dem HIH und ging an Dr. Ulrike Hedrich-Klimosch und Dr. Stephan Lauxmann aus der Abteilung „Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie“. In ihrer Studie, die in der Fachzeitschrift Science Translational Medicine veröffentlicht wurde, setzte das Forschungsteam ein Medikament gegen eine schwere frühkindliche Form der Epilepsie ein, das eigentlich gegen Multiple-Sklerose zugelassen ist. Der Arzneistoff linderte erfolgreich die Symptome der Erkrankten, indem er dem zugrundeliegenden

Gendefekt direkt entgegen wirkt. Damit steht den betroffenen Personen erstmals eine medikamentöse Behandlung zur Verfügung.

Die Veranstaltung wird traditionell gemeinsam vom HIH, dem Centrum für Integrative Neurowissenschaften (CIN), dem Tübinger Standort des Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und der Neurologischen Universitätsklinik ausgerichtet. Vor und nach der Preisverleihung lockten Laborbesuche, feines Essen vom Grill und ein Bingo-Spiel alle Mitarbeitenden zum Austausch und Beisammensein.

1,6 Millionen Euro für den Kampf gegen Lähmungen nach Schlaganfall

Eine Studie an sechs deutschen Universitätsklinikern unter Leitung von Prof. Dr. Ulf Ziemann wendet seit diesem Herbst erstmals die personalisierte Hirnstimulation in der Akutphase eines Schlaganfalls an. Ziel ist, Lähmungserscheinungen bereits frühzeitig zu lindern. Bisher wird die betroffene Körperseite im Regelfall nur mit Physiotherapie über Monate und Jahre trainiert – oftmals mit mittelmäßigem Erfolg. Die aktuelle Studie wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit 1,6 Millionen Euro gefördert.



Personalisierte Hirnstimulation eines gesunden Probanden. Foto: Fabian Zapatka / HIH

Kurz und knapp

Herzlich willkommen am HIH

Seit September verstärkt Prof. Dr. Esther Kühn und ihre unabhängige Forschungsgruppe das HIH. Die Neurobiologin entwickelt die Hochpräzisionsbildung weiter. Erst kürzlich hat sie einen ERC-Grant über 1,5 Millionen Euro eingeworben.

Neu, aber bekannt

Drei Juniorforschungsgruppen „werden erwachsen“: PD Dr. Kathrin Brockmann, Dr. Julia Fitzgerald und Prof. Dr. Daniel Weiß haben den Status von regulären Forschungsgruppenleitenden verliehen bekommen.

HIH-Retreat

Erstmals seit drei Jahren fand wieder ein HIH-Retreat mit allen Forschungsgruppen und Juniorforschungsgruppen statt. Das Treffen wurde vom HIH-Förderverein unterstützt und fand auf der Schwäbischen Alb in Münsingen statt.

Neue Stipendiaten

Luca Braunger aus der Abteilung „Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen“ und Peter Paßlack aus der Abteilung „Neurologie mit interdisziplinärem Schwerpunkt Neuroonkologie“ haben die diesjährigen Johannes-Dichgans-Promotionsstipendien erhalten.

Zu Besuch am HIH

Die Freunde der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung haben am 14. Oktober 2022 das HIH besucht. Sie erkundigten sich in den Laboren von Prof. Dr. Ghazaleh Tabatabai, Dr. Simone Mayer und Dr. Winfried Ilg über aktuelle Forschungsprojekte. Vorträge über das Schülerlabor (Prof. Dr. Uwe Ilg) und das Tübingen Graduate Training Center (PD Dr. Marc Himmelbach) rundeten den Besuch ab.

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. Mareike Kardinal

Gestaltung: Carolin Rankin, corporate identity

Bildrechte: Seite 1: Pressmaster / Dreamstime.com (Titel), Alexander Raths/ 123RF.com, alle weiteren Ingo Rappers / HIH, sofern nicht anders angegeben

Gemeinsam können wir mehr erreichen

Eine starke Hirnforschung beruht nicht auf Einzelkämpfern. Helfen Sie uns, Grundlagen für neue Therapien und Perspektiven für Patientinnen und 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

