

: Perspektiven

Gemeinsam Großes erreichen

Verstehen, wie man versteht

Neue Methode gibt Einblicke in die Funktionsweise der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

Die gute Aufgabe der Bösewichte

Freie Sauerstoffradikale sind für die Heilung nach Rückenmarksverletzungen unerlässlich

Im Interview: Ludger Schöls

Seltene Erkrankungen: „Ich hoffe auf einen Boom an neuen Therapien“

Forschen an genetisch-bedingten Epilepsien:
Preisträgerin Dr. Ulrike Hedrich-Klimosch
und ihre Kollegen Dr. Markus Wolff,
Dr. Stephan Lauxmann, Dr. Thomas Wuttke,
Prof. Dr. Holger Lerche (v.l.n.r.).



Prof. Dr. Johannes Dichgans,
Vorsitzender des Vereins

Liebe Leserinnen
und Leser

eine Erkrankung gilt als selten, wenn höchstens einer von 2000 Menschen davon betroffen ist. Das klingt zunächst wenig. Die seltenen Erkrankungen sind aber zahlreich. So leiden in Deutschland insgesamt rund drei Millionen Personen an einer dieser Erkrankungen. Viele davon können bis heute nicht behandelt werden. Mithilfe der modernen Genetik finden Ärzte mittlerweile sehr oft die Stelle, an der die Krankheit entsteht und die molekularbiologischen Konsequenzen. Darauf basierend versuchen sie eine auf die Betroffenen zugeschnittene Therapie zu entwickeln. Am HIH haben derzeit gleich mehrere Arbeitsgruppen Erfolge in der Erforschung seltener Erkrankungen vorzuweisen. Diese stellen wir Ihnen in der aktuellen Ausgabe vor. Ebenfalls berichten wir über neue Ergebnisse der Hirnforschung, den viel besuchten Tag der offenen Tür am HIH, sowie weitere Neuigkeiten rund um das Institut.

Kennen Sie eigentlich schon die Webseite des Fördervereins? Unter www.forschen-foerdern-leben.de finden Sie interessante Fakten über das Gehirn und erfahren auch, wie Sie die Forschung am Institut unterstützen können.

Wir wünschen Ihnen Anregungen beim Lesen!

Prof. Dr. Johannes Dichgans

Hoffnung bei seltener Form
der Epilepsie

HIH-Forscherteam erhält Forschungspreis zur Entwicklung einer Arzneimitteltherapie

Für ihre Erforschung einer schwer verlaufenden genetisch bedingten Form der Epilepsie wurde ein Team um Ulrike Hedrich-Klimosch und Holger Lerche mit dem diesjährigen Eva Luise Köhler Forschungspreis für Seltene Erkrankungen ausgezeichnet. Das Preisgeld in Höhe von 50.000 Euro kommt der Entwicklung einer Arzneitherapie für Patienten zu Gute, deren Erkrankung auf einer Mutation im KCNA2-Gen beruht. Ihre Form der Epilepsie geht mit schweren Entwicklungsstörungen einher und lässt sich bislang nicht mit den üblichen Mitteln behandeln. Ein anderweitig zugelassener Wirkstoff zeigte sich im Rahmen individueller Heilversuche jedoch erfolgversprechend. Er wirkt spezifisch auf Kaliumkanäle, die bei den Erkrankten genetisch verändert sind. Mit ihm können betroffene Patienten erstmals medikamentös behandelt werden.

Mit bislang nur rund 30 bekannten Fällen weltweit gehört diese Epilepsieform



Dr. Ulrike Hedrich und Eva Luise Köhler bei der Preisverleihung. Foto: Eva Luise und Horst Köhler Stiftung / Schröder

zu den seltenen Erkrankungen. Diese werden auch Waisenkinder der Medizin genannt: Die Entwicklung eines passenden Arzneimittels ist meist zu teuer und deshalb wenig rentabel für Pharmafirmen. Auch ist die Interessensvertretung der wenigen Patienten zu schwach. „Umso mehr freut es uns, wenn wir mit unserer Forschung gerade diesen Patienten helfen können“, so Hedrich-Klimosch. „Wir hoffen, dass wir langfristig noch weitere Patienten behandeln und dadurch ihre Lebensqualität – und die ihrer Familien – verbessern können.“ ■

Verstehen, wie man versteht

Es klingt ein bisschen nach Science Fiction: Mit der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) lässt sich die Gehirnaktivität eines Menschen ohne Berührung verändern. Dazu sendet die TMS ein starkes gepulstes Magnetfeld aus, das winzige elektrische Ströme im Hirngewebe erzeugt. Die Ströme wiederum können die Nervenzellen im Gehirn aktivieren. In der Medizin wird TMS bei Störungen motorischer Funktionen, etwa bei Multipler Sklerose oder nach einem Schlaganfall diagnostisch eingesetzt. Therapeutisch kommt sie bei Tinnitus, Depressionen, Schmerz und neuerdings auch Suchtpatienten zum Einsatz. In

Europa ist die TMS allerdings noch keine etablierte Behandlungsmethode.

Obwohl seit über 30 Jahren an der TMS geforscht wird, verstehen Forscher bis heute nicht wirklich, was mit den Hirnzellen genau passiert, wenn das Magnetfeld eingeschaltet wird. Der Grund: Die elektrische Aktivität einzelner Neurone wird mit Mikroelektroden gemessen. Diese werden jedoch durch die starken Magnetfelder der TMS massiv gestört und die abgeleiteten Signale maskiert.

Eine neue Methode ermöglicht nun tiefe Einblicke in die Funkti-

onsweise der TMS. Ein Team um Alia Benali und Bingshou Li aus mehreren Forschungsgruppen (Cornelius Schwarz, Martin Giese, Ulf Ziemann, Axel Oeltermann) haben gemeinsam eine Abschirmung der Mikroelektroden gegen die starken Magnetfelder der TMS entwickelt. Mit ihr gelingt es, die Gehirnaktivität während einer transkraniellen Magnetstimulation zu beobachten. Dabei lassen sich Veränderungen in einzelnen Hirnzellen

mit nur einer Millisekunde Verzögerung nach dem Magnetimpuls messen, so die Forscher. Ein besseres Verständnis könnte dazu beitragen, die TMS als nicht-invasive und schmerzfreie Diagnose- und Behandlungsmethode weiter zu entwickeln, so die Forscher. ■



Die gute Aufgabe der Bösewichte

Freie Sauerstoffradikale sind für die Heilung nach Rückenmarksverletzungen unerlässlich

Neue Studie leitet Umdenken in der Wissenschaft ein

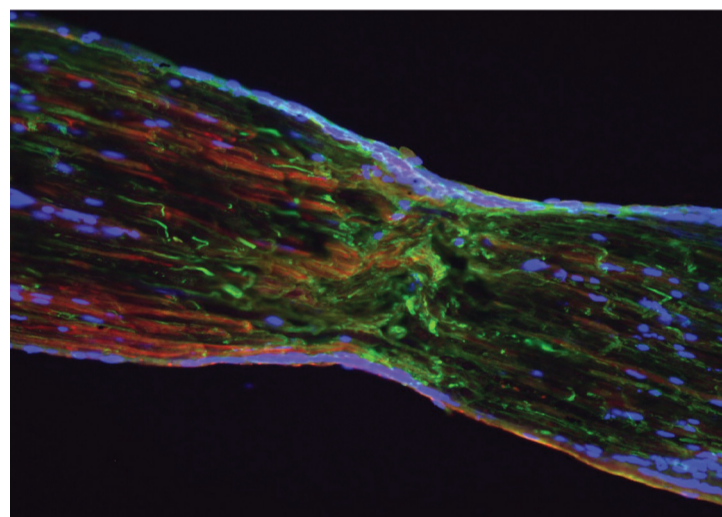
Zellalterung, Krebs, Parkinson oder Alzheimer haben eines gemeinsam: Sie werden mit einer Schädigung durch freie Sauerstoffradikale in Verbindung gebracht. Die Moleküle scheinen jedoch auch positive Aufgaben zu besitzen. Bei Rückenmarksverletzungen spielen sie eine unerlässliche Rolle im Heilungsprozess, berichtet ein internationales Forscherteam unter der Leitung von Simone Di Giovanni. Die Forscher beschreiben, wie verletzte Nervenzellen gezielt ein Enzym aufnehmen, das freie Sauerstoffradikale bildet. Die entstehenden Radikale setzen anschließend Prozesse in Gang, die der Regenerierung der Zellen dienen. „Behandlungen, die nach einer Nervenverletzung darauf abzielen, die Produktion freier Sauerstoffradikale einzuschränken, könnten tatsächlich nachteilig sein“, erklärt Di Giovanni. „Der genaue Zeitpunkt und die richtige Dosis müssen wohl berücksichtigt werden.“ Unklar bleibt, ob eine höhere Menge an freien Sauerstoffradikalen den Heilungsprozess noch verbessern kann.

In der aktuellen Studie beobachteten die Wissenschaftler, wie körpereigene Abwehrzellen – sogenannte Makrophagen – nach einer Verletzung ein Enzym mit dem Namen NOX2 ins Gewebe absondern. „NOX2 wird anschließend vom Axon, dem Nervenzellfortsatz, der verletzten Zellen aufgenommen und in kleinen

Ein geschädigter Ischiasnerv. Das Enzym NOX2 (rot) produziert die zur Regeneration benötigten freien Sauerstoffradikale. Es wird von Axonen (grün) der verletzten Nervenzellen aufgenommen. Foto: Simone Di Giovanni und Luming Zhou, 2018

Vesikeln Richtung Zellkörper transportiert“, beschreibt Di Giovanni. „Es erzeugt freie Sauerstoffradikale, indem es eine Reihe von Proteinen oxidiert. Durch sie werden im Zellkörper Signalwege angeregt, an deren Enden die Regenerierung des Axons und das Wachstum weiterer Zellfortsätze steht.“

Noch sind die komplexen molekularen und zellulären Prozesse, die sich nach einer Verletzung an Nerven oder im Rückenmark abspielen, nicht vollständig verstanden. Die aktuelle Studie fügt jedoch ein weiteres Puzzlestück zum Gesamtbild hinzu. Rückenmarksverletzungen gehen oftmals mit lebenslangen Lähmungen einher. Sind die Nervenfasern einmal durchtrennt, leiten sie kein Gehirnsignal mehr an Muskeln in Bein oder Arm weiter. Derzeit gibt es keine Therapie, die Nervenfasern reparieren kann. „Je besser wir aber verstehen, was im Körper vor sich geht, desto einfacher werden wir Strategien entwickeln können“, so Di Giovanni, der bis Anfang des Jahres mit einer unabhängigen Forschungsgruppe am HIH tätig war.



Die Studie leitet auch ein Umdenken in der Forschung mit ein. „Bisher assoziierten wir freie Sauerstoffradikale vor allem mit Schäden an Nerven und Rückenmark“, sagt Di Giovanni. „Die Moleküle gehen unkontrolliert chemische Reaktionen mit Proteinen und DNA ein und zerstören so Zellmembranen und Erbgut. Jetzt müssen wir ihnen tatsächlich aber auch positive Aufgaben zuschreiben.“ Neben den aktuellen Ergebnissen gibt es in jüngster Zeit Hinweise, dass die Moleküle unter anderem eine Rolle beim Wachstum von Nervenzellen im Hippocampus, der Gedächtniszentrale im Gehirn, spielen. Ebenso scheinen sie an zellulären Signalwegen bei der Wundheilung in Zebrafischen beteiligt zu sein. In einer künftigen Studie möchte Di Giovanni erforschen, was passiert, wenn er die Produktion von freien Sauerstoffradikalen durch NOX2 erhöht. „Wenn wir Glück haben verbessert dies sogar den Heilungsprozess in den Zellen.“ ■

„Ich hoffe auf einen Boom an neuen Therapien“

Professor Dr. Ludger Schöls
im Gespräch mit einer Patientin.

Im Interview: Professor Dr. Ludger Schöls (56), Gruppenleiter der „Sektion Klinische Neurogenetik“ am HIH und Leiter des Zentrums für Seltene Neurologische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen.

Zurzeit kennt man weltweit rund 8000 seltene Erkrankungen. Sind damit fast alle entdeckt?

In unsere Ambulanz kommen pro Jahr rund 1500 Patienten. Bei etwa der Hälfte finden wir die Ursache und haben damit eine genaue, molekulare Diagnose. Alle anderen Fälle sind noch offen. Bei diesen können wir die Symptome einer Erkrankungsgruppe zuordnen, wissen aber nicht, woher sie letztendlich kommen. Daher vermute ich, dass sich die Zahl der seltenen Erkrankungen zumindest in meinem Fachgebiet noch verdoppeln wird.

Können Sie den Patienten weiterhelfen?

Lange Zeit mussten wir uns anhören, dass wir das nie schaffen würden. Die Entwicklungen der vergangenen Jahre aber lassen hoffen, dass in absehbarer Zeit auch für seltene Erkrankungen neue Therapiemöglichkeiten entwickelt werden. Ein gutes Beispiel ist die vor Kurzem von uns veröffentlichte Studie mit Patienten, die an einer besonderen Form der Hereditären Spastischen Spinalparalyse leiden, der SPG5. Wir haben Biomarker identifiziert und entdeckt, dass die Höhe bestimmter Blutfette mit dem Schweregrad der Krankheit in Zusammenhang steht. Wir hoffen nun, dass blutfettsenkende Mittel die Erkrankung lindern. Das wird eine sehr individuelle Therapie nur für die wenigen Menschen mit einer SPG5 werden. Aber der Grundgedanke, die entscheidenden Mechanismen aufzudecken, die zu einer Krankheit führen, um diese dann positiv zu beeinflussen, wird hoffentlich später auch für andere Erkrankungen einsetzbar sein. Ich hoffe, dass es in den nächsten zehn Jahren wirklich einen großen Boom an solchen neuen Therapien gibt.

Wie erkennt man eine seltene Erkrankung bei einem Patienten?

Wenn andere, gängige Erkrankungen ausgeschlossen wurden und die Herkunft der Beschwerden unerklärt bleibt, dann schauen wir, ob das Krankheitsbild zu einer der seltenen Erkrankungen passt. Wir gehen mit den Patienten die Krankengeschichten in ihren Familien durch und sehen uns die Beschwerden der

Eltern, Großeltern und Geschwister an. Wenn man dann auf ähnliche Symptome stößt und die Beschwerden zudem früh im Leben auftreten, ist es wahrscheinlich, dass es sich um eine genetisch bedingte, seltene Erkrankung handelt.

Gehen Sie regelrecht auf Spurensuche, wenn Sie einen Patienten vor sich haben, bei dem keiner genau weiß, woran er erkrankt ist?

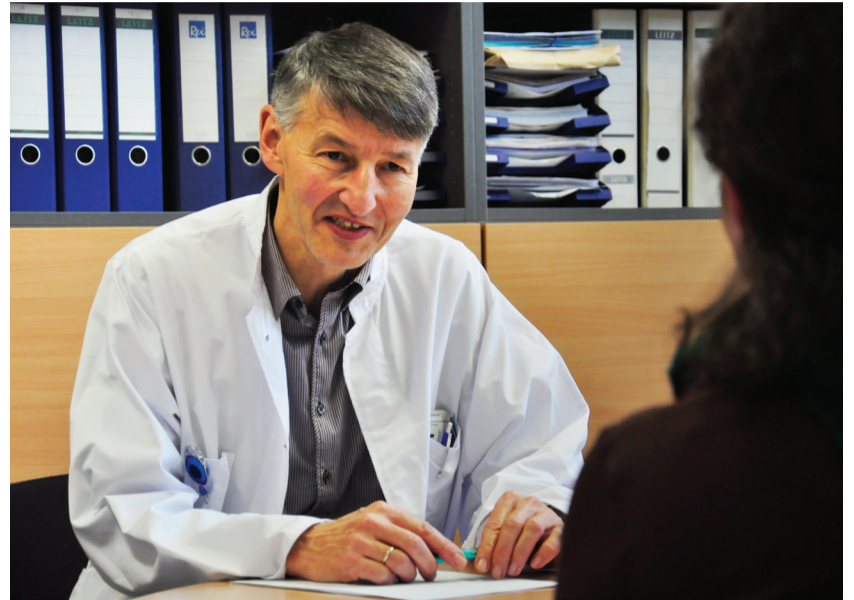
Ja, das ist bei jedem einzelnen Patienten die Aufgabe. Zunächst machen wir breite genetische Tests, die vergleichsweise wenig aufwendig und schnell zu machen sind. Die Ataxie oder die Spastische Spinalparalyse sind keine einzelnen Erkrankungen, sondern Erkrankungsgruppen, die durch hundert oder mehr Gene verursacht werden können. In der Regel bekommen wir eine Liste von Genen, auf der drei bis zehn Varianten stehen, die die Ursache sein können. Hier nehmen wir die Spurensuche wieder auf und gucken, welche der Genveränderungen in der jeweiligen Familie die wirkliche Ursache für die Erkrankung ist.

Wie häufig entdecken Sie eine vollkommen neue seltene Erkrankung?

Eine Erkrankung, die zu einer Mutation in einem neuen Gen gehört, finden wir vielleicht ein- oder zweimal im Jahr. Bisher hat meine Arbeitsgruppe etwa fünfzehn neue seltene Erkrankungen entdeckt.

Wie muss man sich die Forschung an seltenen Erkrankungen vorstellen?

Wir haben in der Neurologie das Problem, dass wir das erkrankte Organ – Gehirn oder Rückenmark – nicht unter das Mikroskop legen und seine biochemischen Funktionen untersuchen können. Seit ein paar Jahren können wir aber Hautzellen in Stammzellen umwandeln, die genetisch völlig identisch sind mit unserem Patienten. Diese Stammzellen differenzieren wir dann wieder zu Nervenzellen aus und untersuchen im Labor genau die Zellen, die bei diesem Menschen krank werden. An den Nervenzellkulturen studieren wir, wie sich



die Erkrankung in ihren allerersten Schritten entwickelt und was in welcher Reihenfolge passiert: Wird zum Beispiel ein Enzym nicht richtig gebildet, können wir die biochemischen Veränderungen messen, die das mit sich bringt, und danach die Auswirkungen, die dies auf das Wachstum und die Funktion der Nervenzellen hat.

Wie geht es dann weiter?

Mit diesen Ergebnissen kann man Ideen entwickeln, wo man am ehesten in den Krankheitsmechanismus eingreifen kann. Das probieren wir dann auch mit diesen Zellen aus und schauen, ob wir sie heilen können. Es ist ein mehrstufiger Prozess: Wenn alles klappt, versuchen wir den Ansatz auf unsere Patienten zu übertragen und eine Therapiestudie für die spezifische Erkrankung durchzuführen. Das macht das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung aus: Als einer der führenden Standorte in Europa stellen wir die genetische Diagnose bei unseren Patienten, gehen mit ihren wertvollen Biomaterialien ins Labor und machen dort die Grundlagenarbeit, kommen mit neuen Therapieideen zurück in die Klinik und versuchen, sie in Studien an den Patienten umzusetzen.

Womit beschäftigen Sie sich neben der Arbeit?

Ich habe vor allem eine Familie, die mich im normalen Leben hält: Meine Frau, unsere vier Kinder und zwei Enkelkinder sind das Wichtigste für mich. Ansonsten fahre ich gern in die Berge. Nirgendwo wird der Kopf so schnell frei wie dort. ■

Das Interview führte die
Gemeinnützige Hertie-Stiftung

HIH Aktuell

Besucher willkommen: Tag der offenen Tür am HIH



Dr. Stefan Hauser zeigt, wie man Stammzellen aus der Haut gewinnen kann. Foto: bmf.de

Unter dem Motto „Faszination Gehirn – Womit wir denken, dass wir denken“ öffnete das HIH am 5. November 2017 seine Türen für die Öffentlichkeit. Zahlreiche Besucher folgten der Einladung und informierten sich über aktuelle Entwicklungen in der klinischen Hirnforschung. Die Themen der Laborbesuche und Vorträge reichten von Migräne über Epilepsie, Parkinson und Bewegungslernen bis hin zur Therapie von Schlaganfällen. Aufgrund des großen Besucheransturms wurden einige Führungen spontan zusätzlich wiederholt.

„Wir freuen uns über das große Interesse der Öffentlichkeit, das auch zeigt, dass unsere Forschung für den Einzelnen relevant ist“, sagt Mitorganisator Ludger Schöls, der einen Vortrag über seltene neurologische Erkrankungen hielt und in seinem Labor zeigte, wie man mit Stammzellen neurodegenerative Erkrankungen untersuchen kann. Der Tag der offenen Tür findet alle zwei Jahre am HIH statt.

Bundesminister am HIH

Kurz vor der Bundestagswahl im letztem Jahr besichtigten der damalige Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe und die Parlamentarische Staatssekretärin Annette Widmann-Mauz am 30. August 2017 das HIH. Die beiden Politiker ließen sich am Institut von Winfried Ilg und Matthis Synofzik zeigen, wie Videospiele die Bewegung von Ataxie-Patienten verbessern können. Die Fortschritte messen die Neurowissenschaftler anhand von Videoaufzeichnungen, die eine detaillierte Analyse der Bewegungen im dreidimensionalen Raum ermöglichen. Gröhe nutzte die Gelegenheit, um seinen Gang analysieren zu lassen. Anschließend informierten sie sich bei Daniel Weiß über den Einsatz der Tiefen Hirnstimulation bei der Behandlung von Parkinson und Gangstörungen. Abschluss des Besuches bildete eine Führung im Labor von Ghazaleh Tabatabai, die über neue Entwicklungen in der zielgerichteten Therapie bei Hirntumoren berichtete. Der Institutsbesuch fand im Rahmen eines Besuchs mit dem Schwerpunkt „Neurowissenschaften“ am Universitätsklinikum Tübingen statt.



Lässt seinen Gang analysieren: Der damalige Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe. Foto: Universität Tübingen / Friedhelm Albrecht

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

■ Neue Forschungsgruppe am HIH

Seit dem 1. März 2018 verstärkt die Forschungsgruppe *Aktive Wahrnehmung* um Prof. Dr. Ziad Hafed das HIH. Sie untersucht, wie im Gehirn unsere Sehwahrnehmung mit Bewegungskontrolle interagiert.

■ Tübingen Neuro Research Campus

Am 15. Januar 2018 fand erstmals ein Neujahrsempfang des *Tübingen Neuro Research Campus* statt, an dem neben dem HIH weitere Forschungseinrichtungen im Bereich Neurowissenschaften beteiligt sind.

■ Internationale Vernetzung

Das HIH war erstmals mit einem Informationsstand auf der Jahrestagung der *Society of Neuroscience* vom 11. bis 15. November 2017 in Washington, DC, USA, vertreten, um dort seine Forschung vorzustellen.

■ Festakt zum runden Geburtstag

HIH-Gründungsleiter Prof. Dr. Johannes Dichgans wird 80 Jahre alt. Anlässlich seines Geburtstags findet am 26. Juli 2018 ein Festakt im Kloster Bebenhausen statt.

■ Preis für internationale Forschungszusammenarbeit

Zur Entwicklung einer weltweit ersten evidenzbasierten Sprachtherapie für Patienten mit Friedreich Ataxie erhielt Dr. Matthis Synofzik gemeinsam mit Dr. Adam Vogel vom HIH und der *University of Melbourne* (Australien) den *Bronya J. Keats International Research Collaboration Award 2017*.

Termine

Patienteninformationstag Epilepsie
Donnerstag: 12.07.2018

Neuroscience Campus Get Together 2018
Donnerstag: 19.07.2018

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: ingo rappers photography, HIH / Kardinal (sofern nicht anders angegeben)