

■ Perspektiven

Gemeinsam Großes erreichen

Das HIH gratuliert

Weltweit größter Wissenschaftspreis für Parkinson-Forscher Prof. Dr. Thomas Gasser

Wichtige Schritte hin zu einer individualisierten Medizin

Studie von Prof. Dr. Esther Kühn zur ALS-Erkrankung

Ich sehe was, das du gleich sagen wirst

Prof. Dr. Markus Siegel über Inhalt und Bildung von Sprache im Gehirn



Prof. Dr. Johannes Dichgans,
Vorsitzender des Vereins

Liebe Leserinnen und Leser

das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung wird seinem Auftrag Grundlagenwissenschaft und klinische Forschung anwendungsorientiert zu verbinden gerecht. Es gewinnt weiter an internationaler Anerkennung und bildet zusammen mit der Neurologischen Universitätsklinik ein einzigartiges Zentrum in Deutschland.

Ein Highlight in diesem Herbst war der Gewinn des „2024 Breakthrough Prize in Life Sciences“ durch unseren Prof. Thomas Gasser, zusammen mit zwei Forschenden aus den USA, für die Entdeckung genetischer Risikofaktoren der Parkinson-Erkrankung. Wir sind sehr stolz auf den Gewinn dieses weltweit höchstdotierten Wissenschaftspreises und gratulieren herzlich.

Der persönliche Austausch zum Beispiel bei unserem jährlichen Retreat fördert die Zusammenarbeit und hilft, neue Forschungsideen entstehen zu lassen. Nach drei Jahren der Corona-Restriktionen konnten wir mit den Mitarbeitenden am HIH und den benachbarten Instituten wieder unser Sommerfest, das „Neuroscience Campus Get Together“, feiern.

Vielleicht haben Sie mit Blick auf das näherkommende Jahresende den Wunsch, die Hirnforschung zu unterstützen? Mit einer Spende können Sie viel bewirken.

Ich wünsche Ihnen und Ihren Lieben ein gesegnetes Weihnachtsfest und einen guten Start in hoffentlich erfolgreiches Jahr 2024!

Prof. Dr. Johannes Dichgans

Breakthrough Prize in Life Sciences

Weltweit höchstdotierter Wissenschaftspreis für Parkinson-Forscher Prof. Dr. Thomas Gasser

Thomas Gasser, Vorstandsvorsitzender des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung (HIH) und Leiter der Abteilung „Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen“, erhält den mit drei Millionen US-Dollar dotierten „2024 Breakthrough Prize in Life Sciences“ gemeinsam mit Ellen Sidransky und Andrew Singleton aus den USA. Die drei Fachleute fanden in den 2000er-Jahren heraus, dass Mutationen in bestimmten Erbanlagen das Risiko für Parkinson erhöhen, einige Mutationen die Erkrankung sogar unweigerlich auslösen. Der „Breakthrough Prize in Life Sciences“ würdigt diese Pionierleistungen: Sie haben das Verständnis der molekularen Mechanismen der Parkinson-Erkrankung erweitert und den Weg für Studien bereitet, in denen



Prof. Dr. Thomas Gasser

aktuell neue Therapie-Konzepte untersucht werden. Diese bahnbrechenden Befunde über genetische Risikofaktoren für Parkinson sind teils unabhängig voneinander, teils in Zusammenarbeit der preisgekrönten Forschenden entstanden.

Der Breakthrough Prize wurde 2012 von den Sponsoren Sergey Brin, Priscilla Chan & Mark Zuckerberg, Julia & Yuri Milner und Anne Wojcicki begründet und ist der weltweit höchstdotierte internationale Wissenschaftspreis, der jährlich verliehen wird. Die feierliche Verleihung der aktuellen Preise findet am 13. April 2024 in Los Angeles (USA) statt. ■

Wichtige Schritte hin zu einer individualisierten Medizin

Eine neue Veröffentlichung von Prof. Dr. Esther Kühn, Leiterin der HIH-Forschungsgruppe „Translationale Bildgebung kortikaler Mikrostruktur“, zeigt, dass schichtspezifische Merkmale der in-vivo Pathologie der ALS-Erkrankung anhand eines einzigen 7T-MRT Scans nach Erstdiagnose identifiziert werden können - solche Daten liefern entscheidende Einblicke in den individuellen Krankheitszustand.

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine schnell voranschreitende neurodegenerative Erkrankung, welche sich durch die Degeneration des motorischen Systems und der assoziierten motorischen

Kontrolle auszeichnet. Eine systematische Beschreibung der in-vivo Pathologie des primären Motorcortex (M1) in frühen Stadien der Erkrankung, sowie eine Beschreibung der präzisen Entwicklung über die Zeit, fehlt bisher.

Die Gruppe von Esther Kühn kombinierte in dieser Studie strukturelle 7 Tesla (7T) MRT Messungen mit der funktionalen Lokalisierung von Körperteilen in M1 und automatisierten Techniken der Schichtmodellierung um erstmals schichtspezifische „In-vivo Pathology Maps“ von lebenden ALS-Patienten sowie Kontrollprobanden zu erstellen. Die Pathology Maps zeigen sowohl ein schichtspezifi-

sches Profil der Erkrankung in M1 als auch eine mögliche Beteiligung der Myelengrenzen bei der Krankheitsentwicklung auf.

Zudem zeigen sie, dass sich das pathologische Profil eines ALS-Patienten, dessen Erkrankung sehr langsam voranschritt, von ALS-Patienten mit schnellerem Krankheitsfortschritt unterscheidet.

Die Studie zeigt auf, dass schichtspezifische Merkmale der in-vivo Pathologie der ALS-Erkrankung anhand eines einzigen 7T-MRT Scans nach Erstdiagnose identifiziert werden können, und



Prof. Dr. Esther Kühn

dass diese Daten wichtige Hinweise auf den individuellen Krankheitszustand des Patienten geben. Diese Methoden können auch auf andere neurodegenerative, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen angewendet werden und stellen wichtige Schritte hin zu einer individualisierten Medizin dar. ■

Northall A et al. (2023) Multimodal layer modelling reveals in-vivo pathology in ALS. Brain, doi.org/10.1093/brain/awad351

Ich sehe was, das du gleich sagen wirst

Mehrere Sekunden, bevor wir einen Laut äußern, können aus unserem Gehirn Signale über Inhalt und Form der Äußerung ausgelesen werden.



Proband im MEG

Das berichtet ein Forschungsteam um Prof. Dr. Markus Siegel, Leiter der Abteilung „Neuronale Dynamik und Magnetenzehalographie“ am HIH. Das Team hat in einer aktuellen Studie untersucht, ob der Inhalt und die Bildung von Sprache im Gehirn getrennt verarbeitet werden. Mithilfe moderner Bildgebung in Form der Magnetoencephalographie (MEG) gelang es den Forschenden, in der Hirnaktivität den Inhalt unabhängig von der motorischen Produktion zu identifizieren – und somit auch vorherzusagen, welchen von zwei feststehenden Lauten die Probanden gleich äußern würden. Die Erkenntnisse haben sie im Fachjournal PNAS veröffentlicht.

Wir alle kennen sie: Die innere Stimme, die uns stumm durch den Alltag begleitet. Sie deutet darauf hin, dass diese Art der Gedanken getrennt vom motorischen Vorgang des Sprechens entstehen. Doch wie verarbeitet unser Gehirn Sprachinhalte und -produktion? Das war die Frage, mit der sich das Tübinger Forschungsteam beschäftigte. „Wir haben die Hirnaktivität bei Probanden aufgezeichnet, während sie eine einfache Vokalisierungsaufgabe ausführten“, so Studienleiter Siegel. Diese mussten sich einen von zwei Vokalen vorstellen oder laut äußern. Welche Aufgabe sie in dem jeweiligen experimentellen Durchgang ausführen sollten, wurde ihnen auf einem Bildschirm gezeigt.

Um die Hirnaktivität zu messen, nutzte das Forschungsteam Magnetenzehalographie (MEG). Die Messung erfolgte am Tübinger MEG-Zentrum mittels hoch-sensitiver Magnetfeldsensoren. Anschließend unterzogen die Forschenden die Daten einer fortgeschrittenen statistischen Musteranalyse. Mit Erfolg: „Es gelang uns, in den Gehirnsignalen den Vokal zu identifizieren, den die Probanden vokalisieren sollten – und zwar bereits ein paar Sekunden vor der Ausführung“, sagt die Erstautorin der Studie, Vera Voigtländer. „Dies war unabhängig davon, ob sie ihn später laut äußerten oder ihn sich lediglich vorstellten.“ Das deutet darauf hin, dass der Sprachinhalt abstrakt im Gehirn repräsentiert werde. Auf diese Weise könne er über verschiedene Produktionsformen generalisiert werden – wie etwa der stummen inneren Stimme oder lauten verbalen Äußerungen.

Die Ergebnisse der Studie liefern grundlegende Erkenntnisse über die neuronalen Prozesse, die der Produktion von Sprache zu Grunde liegen – einer wesentlichen Fähigkeit von uns Menschen, die bei verschiedenen Erkrankungen gestört sein kann. „Langfristig wollen wir verschiedene Bausteine von Sprache untersuchen. Aktuell haben wir nur einzelne Vokale analysiert“, so Siegel. „Im nächsten Schritt wollen wir uns anschauen, wie das Gehirn komplexere Lautäußerungen verarbeitet.“ ■

Voigtlaender V.A. et al (2023): Neural representations of the content and production of human vocalization. PNAS, 120(23), e2219310120

„Die aktuellen Studienergebnisse sind für uns herausragend“

Prof. Dr. Mathias Jucker, Leiter der Abteilung „Zellbiologie Neurologischer Erkrankungen“ am HIH, erörtert im Interview die Fortschritte bei Alzheimer-Medikamenten und stellt einen von ihm mitentwickelten Bluttest vor, der die Krankheit frühzeitig erkennen kann.

Auf der Suche nach einem Medikament gegen Alzheimer mussten Forschungsteams jahrelang Rückschläge einstecken. Doch nun versetzen zwei neue Wirkstoffe die Fachwelt in Aufregung: Die gentechnisch hergestellten Antikörper Lecanemab und Donanemab können laut Studien das Fortschreiten von Alzheimer im Frühstadium der Erkrankung deutlich verlangsamen. Für beide Wirkstoffe wurde nun die Zulassung in der EU beantragt. Ist das jetzt der große Durchbruch?

Der Wirkstoff Lecanemab kann den geistigen Abbau bei Alzheimer-Erkrankten im Schnitt um 30 Prozent verlangsamen, Donanemab sogar um 35 Prozent. Ist das jetzt der Durchbruch für Forschung und Betroffene?

Es ist momentan schwer einzuschätzen, wie groß der Durchbruch ist. Die Studien wurden über 18 Monate gemacht, und wir sind alle wirklich sehr aufgeregt und finden es extrem toll, dass man so einen guten Effekt in so kurzer Zeit sieht. Nur ist es so, dass es den Patientinnen und Patienten nach 18 Monaten zwar um 35 Prozent weniger schlecht geht, aber die Erkrankung schreitet ja weiterhin rapide fort. Jetzt fragt man sich natürlich, ob es bei den 35 Prozent bleibt, wenn man das Medikament länger als 18 Monate gibt. Bleibt es bei den 35 Prozent oder wird der Effekt bei längerer Behandlung immer größer? Kann man den Krankheitsverlauf gar stoppen? Kurzum: Wir wissen nicht, was nach 18 Monaten passiert. Dazu laufen jetzt Studien, und dann wird sich entscheiden, ob diese Antikörper für einen Durchbruch sorgen. Dennoch sind die aktuellen Studienergebnisse für uns herausragend, nachdem wir über Jahrzehnte keine großen Erfolge in der Behandlung von Alzheimer erreichen konnten.

Was ist das Besondere an den neuen Antikörpern?

Die Antikörper greifen direkt in die grundlegenden Mechanismen der Krankheitsent-



Prof. Dr. Mathias Jucker

stehung ein, das ist etwas ganz Neues in der Behandlung von Alzheimer. Sie verhindern beziehungsweise beseitigen die für Alzheimer typischen Eiweiß-Ablagerungen im Gehirn und können dadurch den kognitiven Abbau verzögern. Die bisherigen Alzheimer-Medikamente greifen nicht in den Krankheitsprozess ein, sie stimulieren lediglich die Hirnleistung oder richten sich gegen Begleitsymptome der Erkrankung, verlangsamen aber den eigentlichen Krankheitsverlauf nicht. Die neuen Antikörper sind ein ganz anderer Ansatz.

Warum ist es so schwierig, Alzheimer zu stoppen oder sogar zu heilen?

Weil wir die Entstehung der Erkrankung noch immer nicht vollständig verstanden haben. Wir wissen inzwischen, dass sich das Gehirn bereits 20 Jahre, bevor die ersten Symptome für eine Alzheimer-Erkrankung auftreten, verändert, indem sich die ersten fehlgefalteten Eiweiße im Gehirn ablagern. Wenn erste Symptome wie zum Beispiel Gedächtnislücken oder Merkschwierigkeiten auftreten, dann sind die Nervenzellen schon geschädigt. Es scheint also, dass man bei Alzheimer am besten sehr früh eingreift, bevor erste Symptome da sind. Hinzu kommt: Wir wissen immer noch nicht, wie die Eiweiße es schaffen, die Nervenzellen zu zerstören. Daher ist unsere Strategie, die fehlgefalteten Eiweiße so früh wie möglich zu entfernen, damit sie keine anderen Eiweiße „anstecken“. Denn wir wissen heute, dass fehlgefaltete Eiweiße schablonenartig ande-

re Eiweiße zur gleichen Fehlfaltung bringen können. Wir nennen das das „Prion-Prinzip“, ein Mechanismus, den wir von Prionen-Erkrankungen kennen.

Wie finden Sie Menschen, die in 15 oder 20 Jahren an Alzheimer erkranken werden?

Wir koordinieren hier in Tübingen die DIAN-Studie für Deutschland. Die DIAN-Studie ist ein weltweites Projekt, das den Verlauf der dominant vererbten Form der Alzheimer-Erkrankung untersucht. Von den Studienteilnehmenden, die zu uns nach Tübingen kommen, wissen wir, dass in ihren Familien Alzheimer vererbt wird. Typischerweise erkranken diese Menschen zwischen 40 und 50. Wir wissen also zum Beispiel von einem 25-jährigen, dass er jetzt genau 20 Jahre vor dem Ausbruchsalter bei uns ist, weil seine Eltern mit 45 Jahren Alzheimer bekommen haben.

Sie haben unlängst einen Bluttest mitentwickelt, der bereits 10 oder mehr Jahre vor Ausbruch erster Alzheimer-Symptome auf die Erkrankung hinweist. Ist er inzwischen anwendungsreif?

Der Test zeigt schon frühzeitig die Schädigung der Nervenzellen an. Er wird nun in fast allen klinischen Studien eingesetzt, wo Medikamente gegen Alzheimer getestet werden. Bei solchen Studien werden aber immer Gruppen von Menschen miteinander verglichen. Den Test für einzelne Personen anzuwenden und dann Werte dafür zu definieren, was noch normal und was zu hoch ist, ist viel schwieriger. Solche Referenzwerte sind dann aber entscheidend für die weitere Behandlung. Ich schätze, in den nächsten zwei Jahren wird so ein Test auf den Markt kommen.

Aber was nützt einem frühzeitig zu wissen, dass man an Alzheimer erkranken wird, wenn es keine Therapie gibt?

Es laufen jetzt neue klinischen Studien, die testen, ob Lecanemab oder Donanemab noch besser wirken, wenn man sie früher gibt. Wenn dem so ist - und wir gehen alle davon aus - ist der Bluttest natürlich entscheidend, um eine Antikörper-Therapie zu beginnen, lange bevor man Symptome hat. ■

Interview: Rena Beeg für die Gemeinnützige Hertie-Stiftung (gekürzt)

HIH Aktuell

HIH Paper of the Year Award und Neuroscience Campus Get Together

Am 25. Juli 2023 fand wieder das beliebte Neuroscience Campus Get Together statt. Dieses 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. Neu dabei war dieses Jahr das neu gegründete Hertie Institute for AI in Brain Health (Hertie AI).

Ein Programmpunkt waren Führungen durch Labore des DZNE. Höhepunkt des Festes war die Verleihung des „HIH Paper of the Year Award“. Der Preis würdigt die beste wissenschaftliche Veröffentlichung des Vorjahres aus dem HIH und ging an



Prof. Dr. Johannes Dichgans, Preisträgerin Dr. Jessica Wagner, Dr. Jonas Neher

Dr. Jessica Wagner aus der Abteilung „Zellbiologie Neurologischer Erkrankungen“ (unter Leitung von Prof. Dr. Mathias Jucker) für ihre Publikation „Medin co-aggregates with vascular amyloid- β in Alzheimer's disease“ in der Fachzeitschrift Nature.

Nach der Preisverleihung lockten feines Essen vom Grill und erfrischende Getränke alle Mitarbeitenden zum Austausch und gemütlichen Beisammensein.



Prof. Dr. Yvonne Weber

Assistenzsystem unterstützt Ärzte bei der Behandlung von Epilepsie-Patienten

In der Tübinger Neurologischen Universitätsklinik und dem HIH startete eine klinische Studie, die ein neues Assistenzsystem testet, das Ärztinnen und Ärzte bei der Diagnose und der Auswahl der richtigen Therapie für ihre Patientinnen und Patienten unterstützt.

„Epilepsie ist nicht gleich Epilepsie!“, erklärt Prof. Yvonne Weber vom HIH (Abteilung „Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie“ unter Leitung von Prof. Dr. Holger Lerche) und der Uniklinik RWTH Aachen. Unter der Leitung von Prof. Weber wurde in einer Kooperation von Epileptologie und Medizininformatik des Universitätsklinikums Tübingen und des Uniklinikums RWTH Aachen das Computersystem EDITH-CDSS entwickelt. EDITH steht dabei für Epilepsie richtig Diagnostizieren und Therapieren, CDSS für ein computerized Clinical Decision Support System. EDITH unterstützt die Ärztinnen und Ärzte bei der systematischen Erfassung und Eingruppierung epileptischer Anfälle und der Ergebnisse der durchgeführten Diagnostik. EDITH hilft ihnen, die richtige Diagnose zu stellen und unter Berücksichtigung weiterer persönlicher Merkmale wie Alter oder Geschlecht eine leitliniengerechte Therapie für die Betroffenen zu finden.

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

Kurz und knapp

■ Nachwuchs auf Besichtigungstour

Exzellente chinesische Promovierende erhielten am 22. Juni 2023 einen Einblick in die Hirnforschung am HIH. Auf dem Programm standen Präsentationen und Laborführungen. Der Besuch fand in Begleitung der DFG am Rande der diesjährigen Nobelpreisträgertagung in Lindau statt.

■ Channelopathy Meeting

Das „2. Channelopathy Meeting Tübingen: Genetic epilepsies and other neuronal ion channel disorders: Mechanisms and therapeutic perspectives“ fand vom 4. bis 6. Oktober 2023 statt, organisiert von Dr. Ulrike Hedrich-Klimosch und Dr. Thomas Wuttke aus der Abteilung von Prof. Holger Lerche.

■ Besuch des medMS-Doktorandenprogrammes der GHS

Das HIH öffnete am 23. Oktober 2023 seine Türen für Promovierende des medMS-Doktorandenprogrammes der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung und des Neuroblogs „Hirn und Weg“ und bot Einblicke in die Forschung durch spannende Vorträge und faszinierende Laborbesuche.

■ Hertie Network Symposium

Am 29. und 30. November 2023 fand das Tübinger Symposium des „Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience“ statt, u.a. organisiert von den HIH-Fellows Danique Beijer, Deborah Kronenberg-Versteeg und Stephan Lauxmann.

■ Johannes-Dichgans-Stipendium

Maximilian Class aus der Abteilung „Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen“ von Prof. Thomas Gasser erhält das diesjährige Johannes-Dichgans-Promotionsstipendium. Wir gratulieren!

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: Silke Dutz

Gestaltung: Carolin Rankin, corporate identity

Bildrechte: S.1 Shutterstock, V. Müller/UKT;

S.2 J. Dünnhaupt/Universität Magdeburg;

S. 2 u. 3 F. Zapatka/HIH; S.4 best moments

Fotografie/HIH; privat