

Perspektiven

Gemeinsam Großes erreichen

Huch, hab ich das selbst getan – oder war das eine fremde Macht in meinem Kopf?

Auf der Spur des Gefühls der Fremdbestimmung

Eine Mutation, eine Medizin

Der 5-jährige Poyraz erhält in Tübingen eine europaweit
einmalige RNA-Therapie

„Unsere Neuro-Biobank ist wie eine Schatztruhe für die Forschung“

Interview mit PD Dr. Kathrin Brockmann

Schatztruhe für die Forschung:
Die Neuro-Biobank ermöglicht, der Parkinsonerkrankung
detailliert auf den Grund zu gehen



Prof. Dr. Johannes Dichgans,
Vorsitzender des Vereins

Liebe Leserinnen und Leser

es wird zunehmend deutlich, wie wichtig die Früherkennung und ein zeitiger Therapiebeginn bei der Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen ist. Es zeigt sich immer wieder: Je früher mit der Therapie begonnen wird, desto erfolgreicher ist sie. Das legen zahlreiche Forschungsergebnisse aus dem HIH (und auch anderen Einrichtungen) nahe. Lesen Sie hierzu auch unser Interview mit Katrin Brockmann über eine laufende Parkinsonstudie und die aktuellen Wissenschaftsnews aus der Alzheimerforschung.

In der vorliegenden Ausgabe unseres Newsletters informieren wir Sie wie gewohnt über Forschungshighlights und Neuigkeiten aus dem HIH. Seit der letzten Ausgabe werden zum Beispiel die Forschungsprojekte zweier junger Wissenschaftlerinnen von der Wohltätigkeitsorganisation des Facebook-Gründers Marc Zuckerberg und seiner Ehefrau Dr. Priscilla Chan gefördert. Auch das HIH selbst ist nun in den sozialen Medien unterwegs: Ab sofort können Sie uns auf Twitter folgen. Mehr dazu auf der letzten Seite.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre.

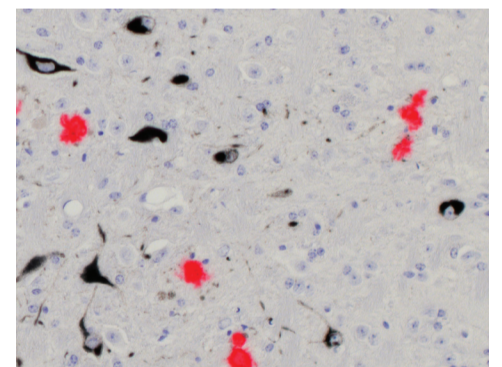
Prof. Dr. Johannes Dichgans

Alzheimer: Therapie muss frühzeitig beginnen

Eiweißablagerungen im Gehirn sind Ursache und Ansatzpunkt für Therapien – in späteren Stadien scheint sich jedoch die Krankheitsentwicklung von ihnen abzukoppeln

Hauptursache für die Entstehung der Alzheimerkrankheit scheint die Ablagerung eines bestimmten Eiweißes, des Beta-Amyloid-Proteins, im Gehirn zu sein – so der aktuelle Stand der Alzheimerforschung. Die Bildung dieser sogenannten Plaques beginnt mindestens zwanzig Jahre vor den ersten Krankheitssymptomen. Bisher fand man bei Erkrankten jedoch nur einen schwachen Zusammenhang zwischen der Menge der Ablagerungen und den klinischen Symptomen.

Grund dafür könnte sein, dass sich die Krankheit in fortschreitenden Stadien unabhängig von den Plaques weiterentwickelt. Das legt eine aktuelle Studie von Forschenden um Professor Dr. Mathias Jucker (Abteilung Zellbiologie



Hirngewebe einer Maus mit Alzheimer-ähnlichen Symptomen. Die Beta-Amyloid-Plaques sind rot angefärbt.

Foto: Jucker / HIH & DZNE

neurologischer Erkrankungen) nahe. „Der Zeitraum, in dem die gegen Beta-Amyloid-Plaques gerichtete Behandlungen am wirksamsten sind, scheint früher zu liegen als der, der in den bisherigen klinischen Studien angestrebt wurde“, so Jucker. Die Therapie müsse so frühzeitig wie möglich beginnen. ■

Rother et al. (2022): Experimental evidence for temporal uncoupling of brain A-Beta deposition and neurodegenerative sequelae. *Nature Communications*, 13, 7333

Huch, habe ich das selbst getan – oder war das eine fremde Macht in meinem Kopf?

Das Gefühl, dass eigene Handlungen durch äußere Kräfte kontrolliert werden, ist ein häufiges Merkmal der Schizophrenie. Ein Forschungsteam um Dr. Axel Lindner (HIH, Universitätsklini-

kum und Universität Tübingen) ist diesem Phänomen nun auf der Spur. In einer Studie untersuchte es den Aspekt der sogenannten Intentionalen Bindung.

Dieser Begriff beschreibe die wahrgenommene zeitliche Nähe zwischen einer Handlung und ihrer Konsequenz. Als Beispiel nennt Lindner das Anschalten einer Lampe: „Ich knipse den Schalter an und im gleichen Moment leuchtet die Glühbirne auf. Die enge zeitliche Abfolge hilft mir zu verstehen, dass ich es war, der das Licht angeschaltet hat.“

In Situationen, in denen die Abfolge nicht ganz so eng getaktet ist – wie etwa bei zeitverzögerten Energiesparlampen – greift das Gehirn auf einen cleveren Mechanismus zurück. „Hier verändert sich unsere Wahrnehmung: Das Einschalten des Schalters erleben wir subjektiv später und das Aufleuchten früher als dies tatsächlich der Fall ist.“

Bei Personen mit Ich-Störungen scheint die Intentionale Bindung nicht zu funktionieren. „In unserer Studie empfanden sie den Zeitabstand zwischen einer

Handlung und deren Konsequenz immer gleich lang – egal, ob sie selbst oder jemand Externes die Handlung ausgeführt hatte.“

Lindner hofft, dass sich künftig die Wahrscheinlichkeit vorhersagen lässt, mit der Gefühle der Fremdbestimmung auftreten. „Das ist insofern relevant, da Konzepte wie Eigenverantwortung im Ich-Gefühl verankert sind und diese große Teile unseres gesellschaftlichen Lebens prägen.“ ■

Roth, MJ et al. (2023). *PNAS*, 120 (21) e2214327120



Foto: Lindner / privat

Eine Mutation, eine Medizin

Der 5-jährige Poyraz erhält in Tübingen eine europaweit einmalige RNA-Therapie

Erstmals in Europa haben Tübinger Neurologen eine genbasierte Therapie verabreicht, die speziell auf den individuellen Genfehler eines 5-jährigen Kindes maßgeschneidert wurde. Der 5-jährige Poyraz leidet an *Ataxia telangiectasia*, einer sehr seltenen und schweren Erkrankung, die mit einem fortschreitenden Verlust der Geh- und Stehfähigkeit einhergeht.

Bislang steht keine ursächliche Therapie zur Verfügung

Grund für die Erkrankung ist eine angeborene Veränderung eines Gens, eine sogenannte Mutation. Durch die Mutation können Zellen ein bestimmtes Gen nicht mehr richtig „ablesen“. „Das löst eine ganze Abfolge an fehlerhaften Vorgängen in den Zellen aus, an deren Ende der Zelltod steht. Bislang gibt es keine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt“, erklärt Professor Dr. Matthias Synofzik. Der Neurologe und HIH-Forscher leitet den Heilversuch am Tübinger Zentrum für Neurologie.

Gemeinsam mit einem internationalen Forschungsteam schlägt Synofzik einen innovativen Weg ein. Im Reagenzglas stellten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sogenannte Antisense-Oligonukleotide, kurz ASO, her. Dabei handelt es sich um kurze RNA-Stückchen. Die Forschenden haben sie so kreiert, dass sie sich genau über die mutierte Stelle im Erbgut des Patienten legen können. Dadurch können die Zellen das Gen wieder

korrekt ablesen und das wichtige Eiweiß wird in normalem Umfang hergestellt.

Kurze RNA-Schnipsel docken an mutierte Genstelle an

„Das maßgeschneiderte ASO ist so individuell, dass es nur diesem Patienten helfen kann – ganz ähnlich wie ein Schlüssel in nur ein Schloss passt und nicht in mehrere. Eine zweite Person mit *Ataxia telangiectasia*, deren Genmutation leicht verschieden ausfällt, benötigt ein anderes ASO“, so Synofzik. Ziel der ASO-Therapie ist, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen oder gar vorübergehend aufzuhalten. Bislang verträgt Poyraz die Behandlung gut. Der kleine Junge erhält nun alle drei Monate eine ASO-Erhaltungsdosis in Tübingen.

Ansatz ist revolutionär

Die Forschenden nennen ihr Programm „Eine Mutation, eine Medizin“. „Dieser maßgeschneiderte, hochindividualisierte Ansatz ist revolutionär in der Medizin“, so Synofzik. Normalerweise verlaufe die Entwicklung eines Medikaments gemäß einem fest geregelten und langwierigen Prozess, der umfangreiche Untersuchungen umfasse. Dieser Weg eigne sich nicht immer bei seltenen Krankheiten. „Bei diesen Erkrankungen gibt es vielleicht kein passendes Tiermodell oder die Patientenzahl ist so gering, dass klassische Studien schlicht nicht möglich sind.“ Die individualisierte Entwicklung eines Medikaments und



Gemeinsames Buddeln im Sandkasten schafft Vertrauen: Poyraz und Professor Matthias Synofzik
Foto: Lisa Graf / privat

ihre Anwendung über den Weg des individuellen Heilversuchs bleibe dann der einzige Ausweg.

Der Tübinger Ansatz gibt Hoffnung: Die Kernelemente des Programms sind auf andere Genfehler übertragbar und erlauben die rasche Entwicklung individueller ASO. „Poyraz ist damit der erste Patient von hoffentlich vielen weiteren, denen wir helfen können“, so Synofzik. Sein Labor entwickelt bereits ASOs für die nächsten Patientinnen und Patienten.

Die neue Entwicklung bleibt den Medien nicht verborgen: Das ZDF berichtete in seinen Sendungen „Nano“ und „Volle Kanne“. ■

„Unsere Neuro-Biobank ist wie eine Schatztruhe für die Forschung“

PD Dr. Kathrin Brockmann ist Forschungsgruppenleiterin am HIH und Leiterin der Parkinson-Ambulanz am Uniklinikum. Im Interview erzählt die Neurologin, was es mit der Neuro-Biobank am HIH auf sich hat.

Sie leiten die HIH-Arbeitsgruppe „Klinische Parkinsonforschung“. Worum geht es bei Ihrer Arbeit?

Unsere Forschung beschäftigt sich damit, Ursache und Verlauf der Parkinsonerkrankung individuell möglichst genau bestimmen und vorhersagen zu können. Die typischen klinischen Symptome wie das Zittern oder auch die Bewegungseinschränkungen sehen nach außen ähnlich aus, aber die biologischen Ursachen dahinter können sehr unterschiedlich sein. Deshalb gibt es auch nicht das eine Parkinsonmedikament, das die Erkrankung verzögert oder aufhält.

Ziel unserer Forschung ist es einerseits, möglichst genau voraussagen zu können, wie die Erkrankung verlaufen wird. Zusätzlich wollen wir diese Erkenntnisse durch sogenannte Biomarker untermauern. Das sind bestimmte Signaturen eines Menschen, die wir aus dem Blut (z.B. die Erbinformation) oder aus dem Nervenwasser gewinnen, und die uns wertvolle Hinweise auf die jeweils individuell zugrunde liegende Ursache der Erkrankung liefern. Am Ende geht es darum, jedem Parkinson-Patienten eine spezifischere Therapie, die an der Ursache ansetzt, anbieten zu können.

Sie sind am HIH auch Koordinatorin der Neuro-Biobank. Was sammeln Sie dort genau?

Wir sammeln Biomaterial wie Blut, Hautzellen oder auch Nervenwasser, das von den Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen gespendet wurde. Dabei wird jede Probe aus Datenschutzgründen nicht mit dem persönlichen Namen des Spenders versehen, sondern mit einem Code. Mittlerweile haben wir mehr als 500.000 biologische Proben von etwa 37.000 Spenderinnen und Spendern. Das ist eine wahre Schatztruhe, denn so steht uns Biomaterial für viele spezifische Fragestellungen unserer Forschung zur Verfügung. Ich kann zum Beispiel die Proben von 500 Parkinsonpatienten anfragen, die im Nervenwasser einen bestimmten Marker haben, der eine Ablagerung eines krankhaften Eiweißes im Gehirn widerspiegelt.

Wie kommen Sie an die Bioproben? Die meisten Erkrankten werden zu Lebzeiten vermutlich nicht mehr von Ihrer Forschung profitieren.

Das ist ein wichtiger Punkt, denn an der Stelle kommt die enge Verbindung zwischen der Parkinson-Ambulanz und dem Hertie-Institut zum Tragen. Hier greifen die Zahnräder ineinander, weil ich in beiden Einheiten beschäftigt bin. Mein Team und ich sprechen in der Parkinson-Ambulanz die Patienten direkt an und bitten um eine Blutspende für die Wissenschaft und die Forschung am HIH. Dadurch haben wir schon mal die Möglichkeit, die Erbinformationen zu sammeln. Wenn generelles Interesse an Forschung und Studien besteht, werden auch Nervenwasser und weitere Biomaterialien gespendet. Ein gutes Arzt-Patienten-Verhältnis hilft dabei ungemein. Die Ärztinnen und Ärzte in meinem Team nehmen sich viel Zeit, um die Betroffenen über Ursachen und Zusammenhänge der Erkrankung aufzuklären. Wenn man ihnen von Anfang an offen begegnet, sind sie interessiert und sehr bemüht, die Forschung zu unterstützen. Dass Parkinson-Ambulanz und HIH so ineinandergreifen, ist etwas ganz Besonders in Tübingen.

Welche Rolle spielen Biomarker in der Entwicklung neuer Therapien?

Es ist ein Feld, das sich revolutioniert hat. Vor zwanzig Jahren waren Biomarker und Parkinson kaum ein Thema. Das Problem, das wir bei neurologischen Erkrankungen haben, ist, dass wir mit dem Gehirn in einem formal abgeschotteten System arbeiten. Wegen der natürlichen Blut-Hirnschranke, die zum Beispiel dafür sorgt, dass eine Blutinfektion nicht gleich das Gehirn angreift, können wir nicht alle Prozesse, die im Gehirn biologisch ablaufen, im Blut messen. Inzwischen gibt es aber unterschiedliche Biomarker, die uns zusätzlich Aufschluss geben können, sodass wir mehr über den voraussichtlichen Verlauf erfahren.

Eine aktuelle Parkinson-Studie von Ihnen wird von der Michael J. Fox Foundation mit 1,9 Millionen Euro unterstützt. Worum geht sie?

Es handelt sich um die Studie Prevent Dementia in GBA-PD, die wir am HIH und DZNE geplant haben und die in acht europäischen Zentren durchgeführt wird. Die Studie richtet sich an jüngere Parkinsonpatienten, die einen schnelleren Verlauf mit Gedächtniseinschränkungen haben. Bei dieser Parkinsonform ist ein bestimmtes Eiweiß der treibende Faktor



PD Dr. Kathrin Brockmann
Foto: Fabian Zapatka / HIH

für die Demenz. Um den Eintritt der Demenz nach hinten zu verschieben, beginnen wir in der Studie schon sehr früh mit einer dagegen gerichteten Antikörper-Therapie.

Was tun Sie für sich als Ausgleich zu Ihrer Arbeit?

Im Sommer bin ich immer zum Schwimmen im Freibad, und meinen Urlaub verbringe ich gern beim Wandern, mit dem Rucksack von Hütte zu Hütte. Ein gesunder Lebensstil ist mir wichtig. Ich spiele gern Gesellschaftsspiele, auch als Rollenspiele. Das macht einfach Spaß.

Was ist Ihr liebstes Brainfood?

Heidelbeeren! Sie sind entzündungshemmend und antioxidativ, puffern also die Giftstoffe ab, die sich in den Nervenzellen anlagern. Außerdem schmecken sie einfach gut. ■

Das Interview führte Rena Beeg für die Gemeinnützige Hertie-Stiftung. Der Text ist gekürzt.

HIH Aktuell

Gefördert: Therapieentwicklung für seltene Erbkrankheit PCH2



Preisübergabe in Berlin: Dr. Simone Mayer, BM Prof. Dr. Karl Lauterbach, Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich, Eva Luise Köhler, Bundespräsident a.D. Prof. Dr. Horst Köhler (vlnr)

Dr. Simone Mayer (Unabhängige Forschungsgruppenleiterin) hat den diesjährigen Eva Luise Köhler Forschungspreis für Seltene Erkrankungen erhalten. Der mit 50.000 Euro dotierte Preis wurde ihr am 09. Juni in Berlin überreicht. Mit ihm würdigt die Stiftung Mayers Arbeiten über die seltene neurologische Erbkrankheit pontocerebelläre Hypoplasie Typ 2, kurz PCH2. Sie geht mit schweren Entwicklungsstörungen und eingeschränkter Lebenserwartung einher. Um eine geeignete Therapie für die Erkrankung zu finden, haben sich Mayer und Kinderärztinnen und Kinderärzten aus Tübingen und

Freiburg 2019 mit der Elterninitiative „PCH-Familie e.V.“ zusammengeschlossen. Das Konsortium wird für sein Projekt „PCH2cure“ seit Ende letzten Jahres mit zwei Millionen US-Dollar (rund 1,93 Millionen Euro) von der Chan Zuckerberg Initiative gefördert. So können die Forschenden die Krankheit in den kommenden vier Jahren intensiv erforschen. Dabei werden sie sich auf Themen konzentrieren, die für die Lebensqualität der Betroffenen von hoher Bedeutung sind, so Mayer.

Wie altern die Zellen in unserem Gehirn?

Die Gesundheit von Nervenzellen ist eng mit den sie umgebenden Hilfszellen – den sogenannten Gliazellen – verbunden. Weitgehend unklar ist, welche Rolle die Gliazellen bei altersbedingten Erkrankungen spielen. Ein Forschungsteam um Dr. Deborah Kronenberg-Versteeg (Abteilung Zellbiologie neurologischer Erkrankungen) untersucht in menschlichen Gehirngewebekulturen, wie Nervenzellen altern und anfällig für neurodegenerative Erkrankungen werden. Dabei überprüfen die Forschenden die Hypothese, dass neuronale Fehlfunktionen vor allem durch Veränderungen in Gliazellen hervorgerufen werden. Die Studie wird mit 1,6 Millionen US-Dollar (ca. 1,6 Millionen Euro) von der Chan Zuckerberg Initiative gefördert, wie die Wohltätigkeitsorganisation des Facebook-Gründers Mark Zuckerberg und seiner Ehefrau Dr. Priscilla Chan heißt.



Untersucht Gliazellen unterm Mikroskop: Dr. Deborah Kronenberg-Versteeg
Foto: Britt Moulien / UKT

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

■ **Hertie Network geht in die 2. Runde**
Nach erfolgreicher Begutachtung verlängert die Hertie-Stiftung des Förderprogramm „Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience“ um drei weitere Jahre. Tübingen ist einer von sechs neurowissenschaftlichen Standorten, die unterstützt werden. Auch Forschende am HIH sind an dem exzellenten neurowissenschaftlichen Netzwerk und Nachwuchsförderung beteiligt.

■ **Neue Forschungsgruppen**
Die Juniorforschungsgruppen von Prof. Dr. Alexander Grimm und PD Dr. Markus Kowarik haben den Status regulärer Forschungsgruppen erhalten. Herzlichen Glückwunsch!

■ **Neues Institut: Das Hertie AI**
Das HIH bekommt Verstärkung in Tübingen. Mit dem Hertie Institute for Artificial Intelligence in Brain Health (Hertie AI) hat die Hertie-Stiftung ein Institut gegründet, das künstliche Intelligenz und Neurowissenschaften zum Wohle von neurologischen Patientinnen und Patienten verbindet.

■ **Johannes-Dichgans-Stipendium**
Hayri Can Calap aus der Abteilung „Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie“ und Felix Krautwurst aus der Abteilung „Neurologie mit interdisziplinärem Schwerpunkt Neuroonkologie“ erhalten das diesjährige Johannes-Dichgans-Promotionsstipendium. Wir gratulieren!

■ **HIH goes Twitter**
Ab sofort zwitschert das Institut seine neusten Nachrichten auf Twitter:
<https://twitter.com/HIHTuebingen>
Folgen Sie uns gerne – wir freuen uns auf anregende Diskussionen!

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: Titelbild: Dolgachov / Dreamstime.com; Seite 5 oben: Andrea Katheder / Eva Luise und Horst Köhler Stiftung; alle weiteren Ingo Rappers / HIH, sofern nicht anders angegeben