

# ■ Perspektiven

## Gemeinsam Großes erreichen

### Augeninfarkt: Keine Zeit verlieren

Ein Medikament soll das Augenlicht erhalten

### Dem Tsunami im Gehirn auf der Spur

Ein Mausmodell hilft, einen Auslösemechanismus von Migräne-Auren zu entschlüsseln

### „Es kommt eine Revolution in der Therapie auf uns zu“

Professor Holger Lerche über aktuelle Entwicklungen in der Epilepsieforschung

Zur Seite gelenkte räumliche Aufmerksamkeit. Die roten Punkte stellen visuelle Reize dar, die Person nimmt sie vermehrt auf ihrer linken Seite wahr.

Bild: Axel Lindner



Prof. Dr. Johannes Dichgans,  
Vorsitzender des Vereins

## Liebe Leserinnen und Leser

Das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung feiert dieses Jahr sein 20-jähriges Bestehen. Aufgrund der aktuellen Corona-Situation mussten wir den Festakt auf nächstes Jahr verschieben. Am 04. Mai soll nun das Jubiläum gefeiert werden. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am Zentrum für Neurologie arbeiten und forschen trotz der Covid19-Pandemie unbeirrt an neuen Erkenntnissen und Therapiemöglichkeiten von Hirnerkrankungen. Künftig soll das Forschungsspektrum des Instituts noch stärker auf zwei Zukunftsfelder der Medizin ausgerichtet sein. Bei der systembasierten Medizin geht es darum, das erkrankte Gehirn oder das Nervensystem als Ganzes zu behandeln, etwa mit Hilfe von Neuroprothesen. Bei der personalisierten oder Präzisionsmedizin wird die erkrankte Person unter Einbeziehung ihrer individuellen Gegebenheiten behandelt. Gentherapien spielen dabei eine zunehmend wichtigere Rolle. Lesen Sie hierzu auch das Interview mit meinem Kollegen Professor Holger Lerche.

Ich wünsche Ihnen und Ihren Lieben ein gesegnetes Weihnachtsfest und einen guten Start in ein hoffentlich unbeschwerteres Jahr 2022!

Prof. Dr. Johannes Dichgans

## Wenn der Gehirnschscan unsere Wahrnehmung verzerrt

### Die Raumwahrnehmung gesunder Probanden wird im MRT gestört

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein wichtiges Instrument in der Hirnforschung und Klinik. Mit ihr kann man quasi dem Gehirn beim Denken zuschauen und untersuchen, wie wir Reize wahrnehmen und verarbeiten. Dabei nutzt das Verfahren ein starkes Magnetfeld. Ein Forschungsteam um Professor Hans-Otto Karnath berichtet nun, dass die MRT-Untersuchung die Wahrnehmung gesunder Personen beeinflusst. Ihre räumliche Aufmerksamkeit driftet zur rechten Seite. Das Gefühl für die Orientierung des eigenen Körpers im Raum wird gestört.

„Diese Beobachtungen erinnern stark an die Wahrnehmungsstörungen von Schlaganfallpatientinnen und -patienten mit sogenanntem räumlichem Neglect. Die Kranken vernachlässigen Reize auf einer Seite des Raums und lesen zum Beispiel nur die rechte Hälfte einer Zeitung“, erklärt Karnath. „Das starke



Ein MRT-Scanner – oder umgangssprachlich „Röhre“.

Magnetfeld im MRT stimulierte das Gleichgewichtsorgan unserer gesunden Probanden und verlagerte dadurch ihre Raumwahrnehmung nach rechts“, berichtet Erstautor und Neurobiologe Dr. Axel Lindner.

Die gute Nachricht: Werden die Personen wieder aus der Röhre geholt, normalisiert sich ihre Wahrnehmung. Die Erkenntnis ist allerdings für künftige Studien bedeutsam. Diese müssen unbedingt die verfälschte räumliche Aufmerksamkeit im MRT-Scanner berücksichtigen, fordern beiden Wissenschaftler. ■

# Augeninfarkt: Keine Zeit verlieren

Wenn das Auge plötzlich nichts mehr sieht, gilt es keine Zeit zu verlieren. Nicht nur das Gehirn kann einen „Schlag“ erleiden – auch das Auge kann betroffen sein. „Der Augeninfarkt zeichnet sich durch eine plötzliche, schmerzlose Sehverschlechterung innerhalb von Sekunden aus“, erklärt Neurologe PD Dr. Sven Poli aus der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen. „Unbehandelt führt er in rund 95% der Fälle zu einem schweren und dauerhaften Sehverlust im betroffenen Auge.“

Grund ist ein Gerinnsel in den Blutgefäßen, welche die Netzhaut

versorgen. Sind die Gefäße verstopft, wird die Sauerstoffzufuhr behindert und das Gewebe stirbt ab. Je schneller das Blut wieder ungehindert fließt, umso besser die Prognose. „Beim Augeninfarkt gilt: ‘Zeit ist Netzhaut.’“

Trotz einer Vielzahl von verbreiteten Standardbehandlungen gibt es bislang keine nachweislich wirksame Therapie, die die Krankheitsursache behandelt. Anders ist das beim ischämischen Schlaganfall. Hier wird das Medikament Alteplase mittlerweile routinemäßig erfolgreich zur Auflösung des Blutgerinnsels eingesetzt.

„Es ist daher naheliegend, das gleiche Arzneimittel beim Augeninfarkt einzusetzen“, so Poli. Ob es wirkt, und wie gut, werden er und sein Team gemeinsam mit Hamburger Augenärztinnen und Augenärzten in der Studie REVISION untersucht. Rund 400 Patientinnen und Patienten sollen deutschlandweit behandelt werden. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt das Vorhaben mit vier Millionen Euro. ■



Eine plötzliche Sehverstärkung kann auf einen Augeninfarkt hindeuten. Betroffene sollten umgehend in die nächste Augenklinik oder zentrale Notaufnahme gehen. Bild: Mantinov / Fotolia

# Dem Tsunami im Gehirn auf der Spur

Ein Mausmodell hilft, einen Auslösemechanismus von Migräne-Auren zu entschlüsseln



Etwa acht Millionen Menschen leiden in Deutschland unter Migräne, ein Drittel von ihnen erlebt Migräne-Auren. Bild: chika\_milan / Fotolia

Rund jeder Zehnte in Deutschland leidet an Migräne. Ein Drittel der Erkrankten hat dabei vorübergehende neurologische Symptome. Sie gehen dem Kopfschmerz voraus und dauern typischerweise zwischen 15 und 30 Minuten. Meist handelt es sich um Sehstörungen, wie etwa ein Flimmern vor den Augen, das langsam durch das Sehfeld wandert. Auren können sich aber auch als andere vorübergehende neurologische Symptome zeigen. Im Gehirn beobachtet man während der Migräne-Auren ein typisches Aktivitätsmuster: Nachdem eine starke Erregungswelle wie ein Tsunami über die Hirnrinde gezogen ist, folgt eine große Stille. Eine „Migräne-Maus“ hilft nun einem

Forschungsteam aus Tübingen und München, den zugrundeliegenden Mechanismen auf die Spur zu kommen.

## Ein Gendefekt lässt das Gehirn anfällig werden

„An den Tieren können wir das typische Aktivitätsmuster im Gehirn untersuchen“, erklärt Co-Studienleiter Professor Tobias Freilinger aus der HIH-Abteilung

Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie. Wie Patientinnen und Patienten mit einer bestimmten erblichen Form der Migräne haben die Modell-Mäuse einen Gendefekt. Der Fehler im Erbgut führt dazu, dass eine Art von Membranporen – sogenannte Natriumkanäle – stärker durchlässig ist. Die Forschenden beobachteten bei den Mäusen, dass bestimmte Nervenzellen dadurch übermäßig aktiv wurden. Das lasse das Gehirn anfällig für solche wellenartige Aktivitätsmuster werden.

„Interessanterweise sind von dem Genfehler nur die Nervenzellen betroffen, die die Aktivität sogenannter Pyramidenzellen hemmen“, berichtet Freilinger. „Eine Überraschung für uns: Bislang hatte man überwiegend die Pyramidenzellen selbst unter Verdacht, Auslöser

der Migräne-Auren zu sein.“ Was genau die Erregungswellen bei den Mäusen auslöst, müssen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nun weiter untersuchen.

## Möglicher Therapieansatz

Neben grundlegenden Erkenntnissen zur Entstehung von Migräne-Auren, gibt die Studie Hoffnung auf eine mögliche Therapie. „Die krankhafte Hirnaktivität bei den Mäusen besserte sich, als wir die Substanz GS967 verabreichten, die die übermäßige Natriumkanalaktivität blockiert“, sagt HIH-Wissenschaftlerin und Co-Erstautorin Dr. Ulrike Hedrich-Klimosch. „Damit haben wir einen Ansatzpunkt für die medikamentöse Behandlung von Patientinnen und Patienten – zumindest bei dieser bestimmten Form der Migräne.“

Migräne kann viele Auslöser haben. Oftmals spielen erbliche Faktoren eine Rolle. Die untersuchte Unterform ist weltweit sehr selten. Auren kommen allerdings bei verschiedenen Migräneformen vor. Die Erkenntnisse tragen dazu bei, den generellen Auslösemechanismus von Migräne-Auren zu entschlüsseln und so auch andere Formen der Erkrankung besser zu verstehen. Die Studie ist eine Zusammenarbeit mit dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD) des LMU Klinikums München. ■

# „Es kommt eine Revolution in der Therapie auf uns zu“

**Epilepsien sind eine heterogene Gruppe neurologischer Erkrankungen, die anfallsartig auftreten. Professor Holger Lerche ist Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie. Er und sein Team forschen mit Hochdruck an neuen Therapien.**

**Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen, etwa ein Prozent der Bevölkerung ist betroffen. Gibt es aktuelle Erkenntnisse über diese Krankheiten?**

Zunächst ist mir wichtig: Epileptische Anfälle müssen keineswegs mit dramatisch wirkenden Verkrampfungen oder Stürzen einhergehen. Es gibt auch ganz leichte epileptische Anfälle, bei denen eine leichte Übelkeit, ein Kribbeln im Arm oder auch nur eine kurze geistige Abwesenheit auftritt. Es gibt deshalb sehr viele verschiedene Arten von Epilepsien. Etwa zwei Drittel der Betroffenen können medikamentös so gut eingestellt werden, dass sie ohne Anfälle leben.

Bis zu etwa 40 Prozent der Epilepsien sind genetisch bedingt. Durch die Gentechnologie hat sich eine rasante Entwicklung in den vergangenen fünf bis zehn Jahren ergeben. Wir erkennen immer präziser, was eine bestimmte Genveränderung bewirkt

und warum sie zu einer Epilepsie führt. Dadurch sind wir auch in der Lage, Therapien zu entwickeln. Am HIH haben wir bereits einige Beiträge dazu leisten können.

**Sie erforschen so genannte Ionenkanäle. Worum geht es dabei?**

Die meisten bekannten genetischen Veränderungen bei Epilepsien finden sich in Ionenkanalgenen. Ionenkanäle sind Proteine, die in der Zellmembran sitzen und selektiv

bestimmte Ionen, wie Natrium oder Kalium, durchlassen. Dadurch bilden sie die Grundlage für die Erregbarkeit von Zellen. Die genetischen Mutationen führen typischerweise zu einer veränderten Aktivität der Ionenkanäle, das dann anfallsartige Erkrankungen auslöst. Neben Epilepsien können sie auch zu anderen Erkrankungen führen, wie manche Formen der Migräne oder anfallsartige Schmerzsyndrome. Das hängt von der Art und Lokalisation der betroffenen Ionenkanäle ab.

**Wie gehen Sie therapeutisch vor?**

Es gibt bereits Medikamente, die erfolgreich zur Behandlung von Ionenkanalerkrankungen eingesetzt werden. Zum Beispiel können sogenannte Natriumkanalblocker passgenau eine Überfunktion dieser Kanäle reduzieren und somit epileptische Anfälle, Schmerzen oder Muskelverkrampfungen verhindern.

Dann gibt es Medikamente, die zur Therapie einer ganz anderen Erkrankung zugelassen sind, bei denen wir aber herausgefunden haben, dass sie über den genetischen Krankheitsmechanismus auch bei bestimmten Epilepsieformen wirksam sein sollten. Man spricht hier vom sogenannten Drug-Repurposing. Am HIH arbeiten wir zurzeit an so einer Therapie: 4-Aminopyridin, eine Substanz, die bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) gegen chronische Gangstörungen wirkt, kann auch bei Kindern mit einer schweren genetisch bedingten Epilepsie vielversprechende Fortschritte bewirken. Drei- und Fünfjährige, die zuvor nur Einwortsätze sprechen und kaum laufen konnten, können mit dem MS-Medikament Fünf-wortsätze sprechen, deutlich stabiler laufen und haben weniger oder gar keine Anfälle mehr.

**Gibt es weitere neue Therapieansätze?**

Ja, und nun wird es wirklich spannend. Was noch viel spezifischer als Medikamente wirkt, ist die Gentherapie. Durch sie sind wir in der Lage, die Gene, deren Veränderung eine Fehlfunktion in den Ionenkanälen bewirkt, spezifisch zu regulieren. Im einfachsten Fall kann man das defekte Gen teilweise abschalten. Laborergebnisse sind bereits sehr vielversprechend. Zurzeit wird daran gearbeitet, solche Therapien auch am Menschen anzuwenden.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass solche Gentherapien auch bei nicht genetisch bedingten Formen von Epilepsie Anwendung finden. Die Wirkprinzipien, nämlich eine Übererregbarkeit von Nervengewebe zu reduzieren, sind auch auf andere Formen von Epilepsie anwendbar. Was sich zudem für die Zukunft



Professor Holger Lerche. Bild: Fabian Zapatka / HIH

abzeichnet, ist die Möglichkeit, mit einer so genannten Genschere Mutationen in einem Gen direkt zu korrigieren. Davon sind wir aktuell noch weit entfernt, aber es ist ein sehr vielversprechender Ansatz.

**Inwiefern haben die Fortschritte der Gentechnologie die Neurowissenschaft und Ihre Arbeit verändert?**

Wir haben erstmals die Möglichkeit, Gene in das Nervensystem einzubringen. Hier arbeitet man mit kleinen DNA-Schnipseln, die als Medikament in das Nervenwasser injiziert werden. Sie sind so gestaltet, dass sie sich an bestimmten Stellen des Erbguts anlagern. So kann ein fehlerhaftes Gen nicht mehr abgelesen und der entsprechende Eiweißstoff produziert werden. Bisher wird diese Therapie nur bei der Behandlung der Spinalen Muskelatrophie angewandt, aber erste klinische Studien zur Behandlung von Epilepsie sind in Vorbereitung.

Insgesamt möchten wir am HIH das Thema Gentherapie weiterentwickeln. Letztendlich kann man sagen, dass durch die rasante Entwicklung der Gentechnik eine Revolution in der Therapie auf uns zukommt. Das ist eine ungeheure Chance für die Neurowissenschaften und natürlich für die Medizin insgesamt. ■

Interview: Gemeinnützige Hertie-Stiftung (gekürzt)



Im Labor der Abteilung. Bild: Fabian Zapatka / HIH

# HIH Aktuell

## Das HIH feiert sein 20-jähriges Bestehen



Einige der HIH-Forschungsgruppenleiterinnen und Forschungsgruppenleiter im Jahr 2021.  
Bild: Fabian Zapatka

Das HIH feiert dieses Jahr Jubiläum. „Seit 20 Jahren leisten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Hertie-Instituts hervorragende Arbeit. Das Institut hat sich im Bereich der Neurowissenschaften einen exzellenten Ruf erworben. Die Förderung des Landes dokumentiert, welch hohen Stellenwert das Institut selbst, aber auch das Engagement der Hertie-Stiftung im Land genießt“, sagte Wissenschaftsministerin Theresia Bauer. Das HIH gilt bundesweit als Vorreiter einer erfolgreich gelebten Translation in der Neuromedizin.

Um auch künftig den Herausforderungen der klinischen Hirnforschung optimal zu begegnen, wird das HIH sein Forschungsspektrum erweitern. Es plant, stärker als bisher Strategien zur Früherkennung, Prävention und Rehabilitation neurologischer Erkrankungen zu entwickeln. Der Fokus liegt dabei auf der systembasierten Neuromedizin sowie der sogenannten personalisierten Medizin. Das Institut wird zudem den Bereich der Digitalisierung stärken und Methoden des Maschinellen Lernens und der Künstlichen Intelligenz integrieren.

Das Jubiläum wurde Ende Oktober mit einer digitalen Festwoche auf der Homepage des Instituts und einer Image-Broschüre gefeiert. Die Feierlichkeiten vor Ort wurden aufgrund der pandemischen Lage auf nächsten Mai verschoben.

## HIH Paper of the Year Award

Der diesjährige „Paper of the Year Award“ des HIH-Fördervereins geht an Dr. Holger Hengel aus der Sektion „Klinische Neurogenetik“, die von Professor Ludger Schöls geleitet wird. Der Preis würdigt die beste wissenschaftliche Veröffentlichung aus dem HIH. Hengel wird für eine Publikation in der Fachzeitschrift Nature Communications im Jahr 2020 ausgezeichnet. In der Arbeit zeigte er erstmals, dass ein bestimmtes rezessives Gen eine wichtige Rolle in der Gehirnentwicklung spielt. Ist es defekt, führt das zu einer seltenen, aber sehr schweren Form der Epilepsie, die hiermit neu definiert wurde. Der Preis ist mit 3.000 Euro dotiert und wird durch private Spenden ermöglicht. Die Verleihung fand virtuell im Rahmen der HIH-Kuratoriumssitzung Ende November statt.



Preisträger Dr. Holger Hengel  
Bild: privat

## 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

■ **Auszeichnung für ein Long-COVID-Projekt**  
Anna Hoffmann (Abteilung Zelluläre Neurologie) erhält mit Aachener Kolleginnen den Forschungspreis der Deutschen Hirnstiftung 2021. Mit ihrem Projekt möchten sie einen Biomarker für die Long-Covid-Erkrankung etablieren. Damit können Spätfolgen von Covid-19 besser nachgewiesen werden.

■ **Neue Forschungsgruppen am HIH**  
Seit August verstärkt Dr. Nicolas Snaidero und seine Nachwuchsgruppe „Neuron-Glia-Interaktionen“ das HIH. Neu hinzugekommen sind auch zwei Juniorforschungsgruppen in der Abteilung Neurologie und Epileptologie. Sie werden von Dr. Thomas Wuttke und Dr. Ulrike Hedrich-Klimosch geleitet.

■ **Core Facility Mikroskopie eingerichtet**  
Seit August unterhalten das HIH und das CIN eine gemeinsame Mikroskopie Core Facility. Sie wird von Dr. Olga Oleksiuk geleitet.

■ **„Mehr Frauen in die Wissenschaft“**  
Dr. Isabel Gugel (Abteilung Interdisziplinäre Neuroonkologie) ist als erste (Neuro-)Chirurgin in das Margarete-von-Wrangell-Programm aufgenommen worden. Die Förderung erlaubt ihr, ihr wissenschaftlichen Profil weiter aufzubauen und sich für die Berufung auf eine Professur zu qualifizieren.

■ **Internationaler Forscherbund verlängert**  
Die Forschungsgruppe „Epileptogenese von genetischen Epilepsien“ (Sprecher: Professor Holger Lerche) wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft für weitere drei Jahre verlängert. Sie untersucht die Mechanismen genetisch bedingter Epilepsieformen.

■ **Fernsteuerung für den Hirnschrittmacher**  
Erstmals wurde der Hirnschrittmacher einer Parkinson-Patientin über das Web eingestellt. Dr. Daniel Weiß führte erfolgreich den ersten Test in Europa durch.

### 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:** Rappers / HIH, sofern nicht anders angegeben