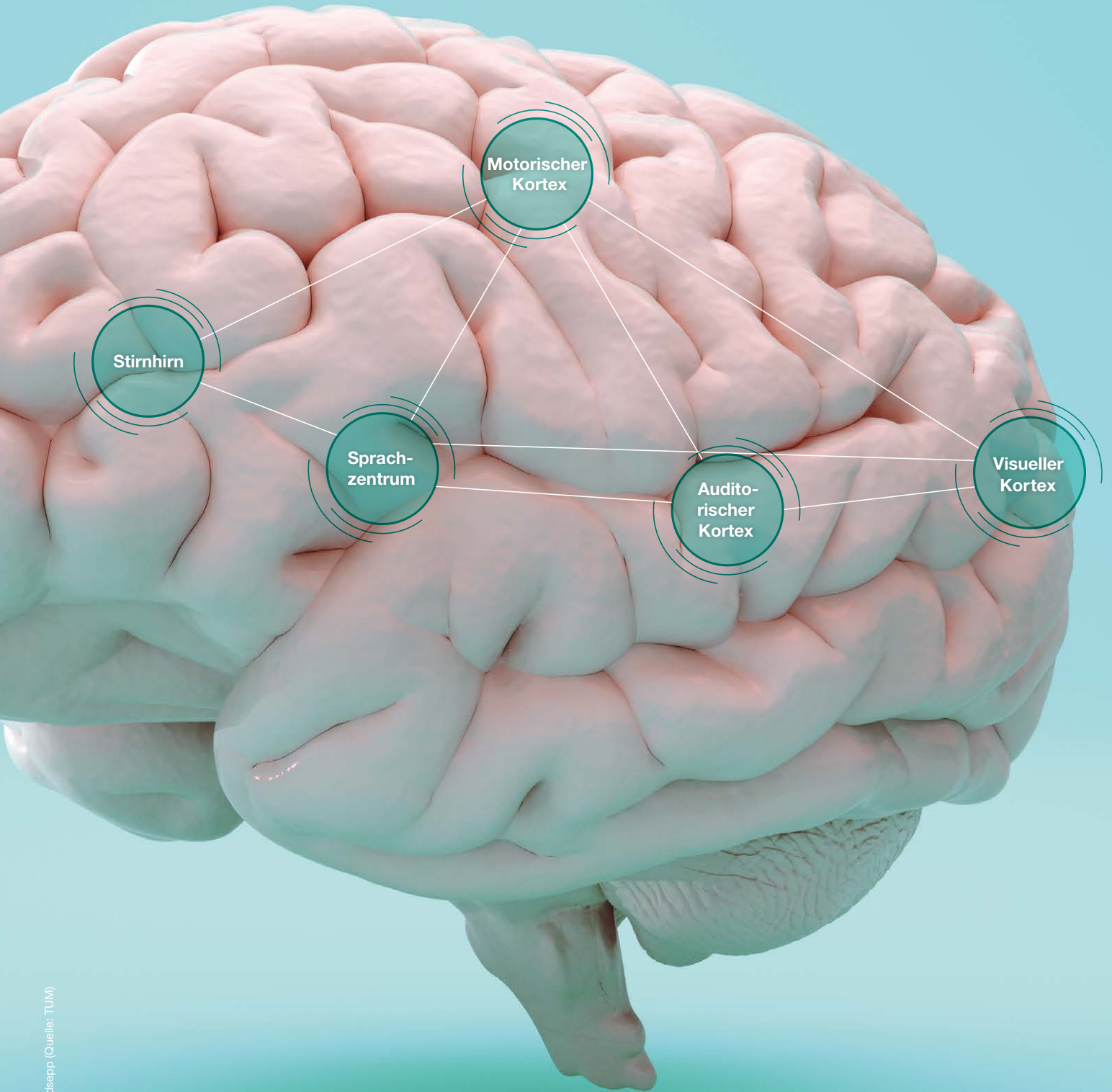


Gemeinsam gegen Sprach- losigkeit

Kognitive Hirnfunktionen wie Sprache und ein leistungsfähiges Gedächtnis sind das, was uns Menschen einzigartig macht. Wie sie entstehen, ist aber noch immer schlecht verstanden. Prof. Simon Jacob möchte dies ändern und setzt dabei vor allem auf eine enge Zusammenarbeit mit Spezialistinnen und Spezialisten anderer Fachrichtungen. In jahrelanger Forschung mit Tieren und Menschen hat der Neurologe das Wissen aufgebaut, das nun eine Studie ermöglicht, die Schlaganfallpatienten helfen soll, ihre Sprachfähigkeit zurückzugewinnen.





Grafiken: turbosquid.de, edtundsepp (Quelle: TUM)

Link
simonjacob.de

Teamwork to Regain the Power of Language E

Cognitive brain functions such as language and a powerful memory for complex, abstract information are produced by precisely coordinated interactions between different brain regions. Other animals do not exhibit these functions, which are characteristic of humans. When they are disrupted by illness or injury, the resulting cognitive dysfunction can be very troubling for the person affected. To be able to help patients with such conditions, a detailed understanding of the nature of the disease process within the brain is necessary. Researching these conditions is, however, made difficult by the fact that many experimental animals lack particular cognitive brain functions. For ethical reasons, research with human subjects is typically restricted to non-invasive techniques, which are not able to map neuronal activity with sufficient accuracy. Consequently, physician and neurophysiologist Prof. Simon Jacob is using a combination of animal experiments and studies with human patients undergoing brain surgery for medical reasons. In close collaboration with specialists from various different disciplines, he is working towards – among other things – the development of technologies to help patients regain their ability to produce and understand speech after a stroke. □

Der Mensch ist wohl das einzige Tier, das aktiv über seine Rolle im Tierreich nachdenkt. Dazu befähigen ihn komplexe Hirnfunktionen wie Wahrnehmung, Gedächtnis und Sprache, die unter dem Begriff Kognition zusammengefasst werden. „Kognitive Prozesse übersetzen Reize in unserer Umgebung in eine zielgerichtete, geplante Handlung und erlauben uns beispielsweise, in einer wiederkehrenden Situation ganz unterschiedlich zu reagieren. Das Stirnhirn ist dafür der wichtigste Gehirnbereich“, erklärt Prof. Simon Jacob, der an der TUM kognitive Prozesse erforscht und dort die Professur für Translationale Neurotechnologie innehat. Dafür war er als Facharzt für Neurologie und forschender Neurophysiologe prädestiniert. Immerhin bedeutet „translational“ nichts anderes als den Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in Therapien, und Jacob gehört zu den seltenen Grundlagenforschern, die als Arzt auch die angewandte Seite in

der Medizin kennen. „Die Medizin ist und bleibt Inspiration und Motivation für unsere Forschung“, unterstreicht Jacob. „Wir hoffen, dass sich unsere Ergebnisse in Anwendungen umsetzen lassen.“ Tatsächlich sind bei vielen psychiatrischen und neurologischen Krankheiten, zum Beispiel bei Depression, Schizophrenie, Demenz oder auch nach Schlaganfällen oder Unfällen, kognitive Prozesse beeinträchtigt. Aus dem Umgang mit Erkrankten weiß Jacob, wie belastend dies für die Betroffenen und ihre Angehörigen ist. „Wenn kognitive Prozesse gestört sind, sind wir nicht mehr wir selbst“, sagt er und fügt hinzu, dass es aber gerade für viele dieser Krankheitsbilder noch immer keine guten Therapien gäbe, weil die Vorgänge im Gehirn letztlich immer noch nicht richtig verstanden seien: „Wir kennen die Funktion einzelner Nervenzellen bereits recht gut, wissen aber noch nicht genau, wie diese in Netzwerken zusammenarbeiten.“

Reizverarbeitung im gesunden Gehirn



Hallo,
wie geht's?

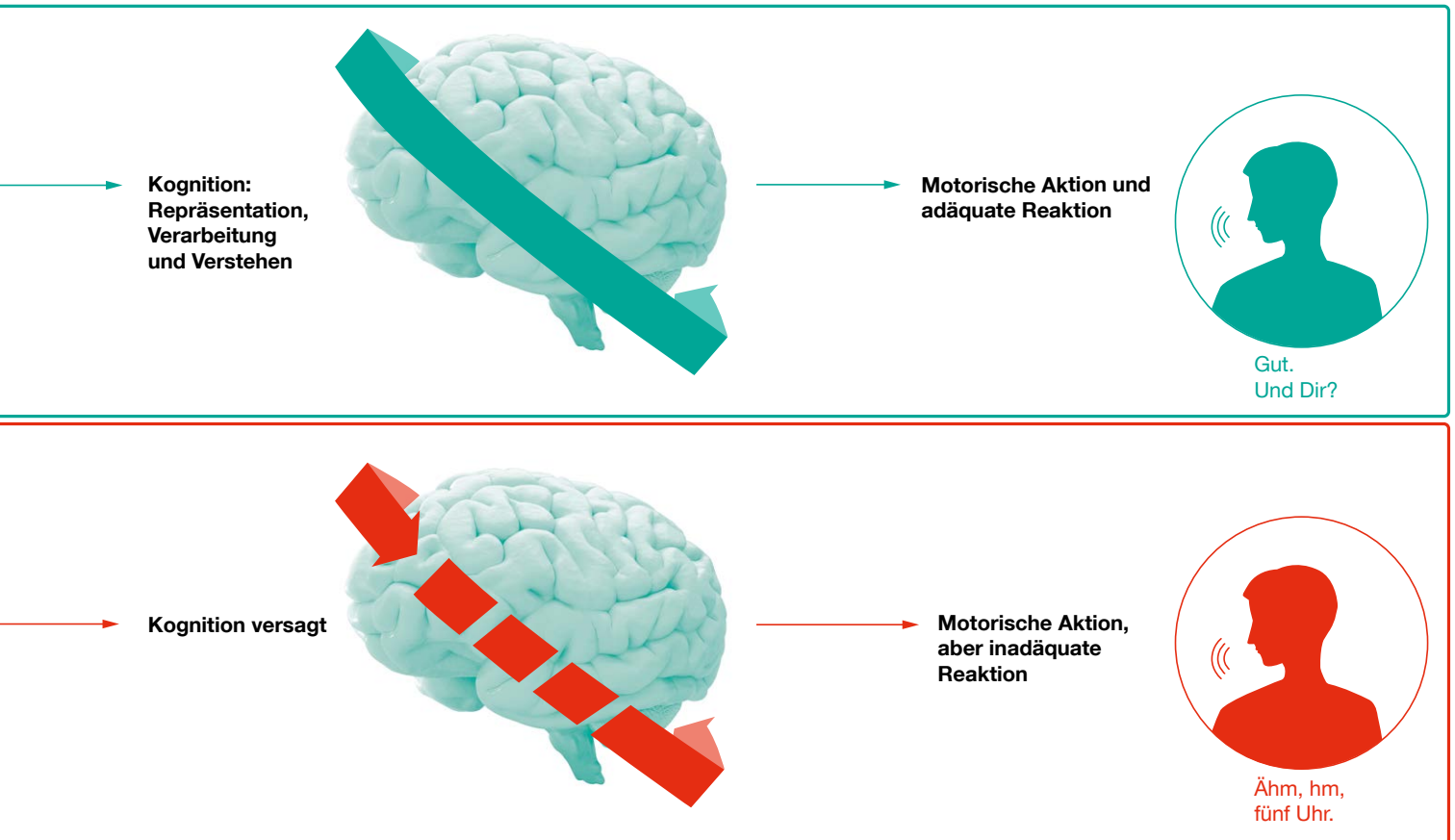
Sensorischer
Input

Reizverarbeitung im Gehirn einer Person mit neurologischer Erkrankung



Hallo,
wie geht's?

Sensorischer
Input



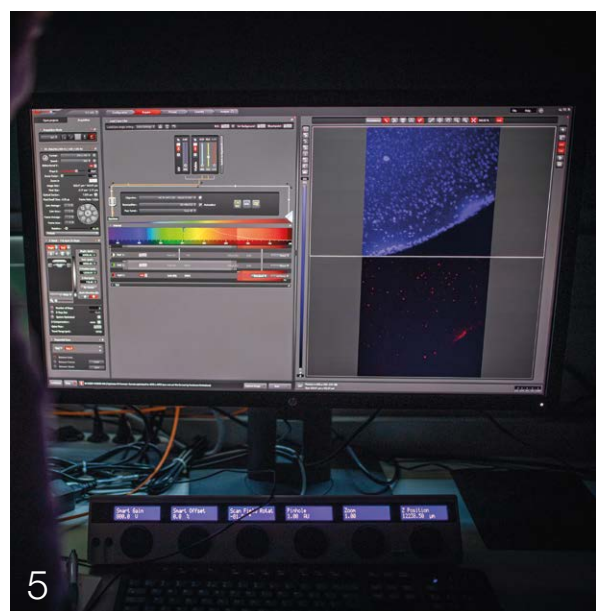
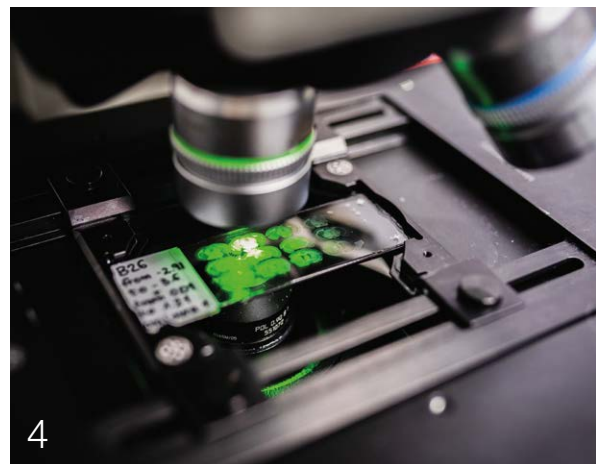
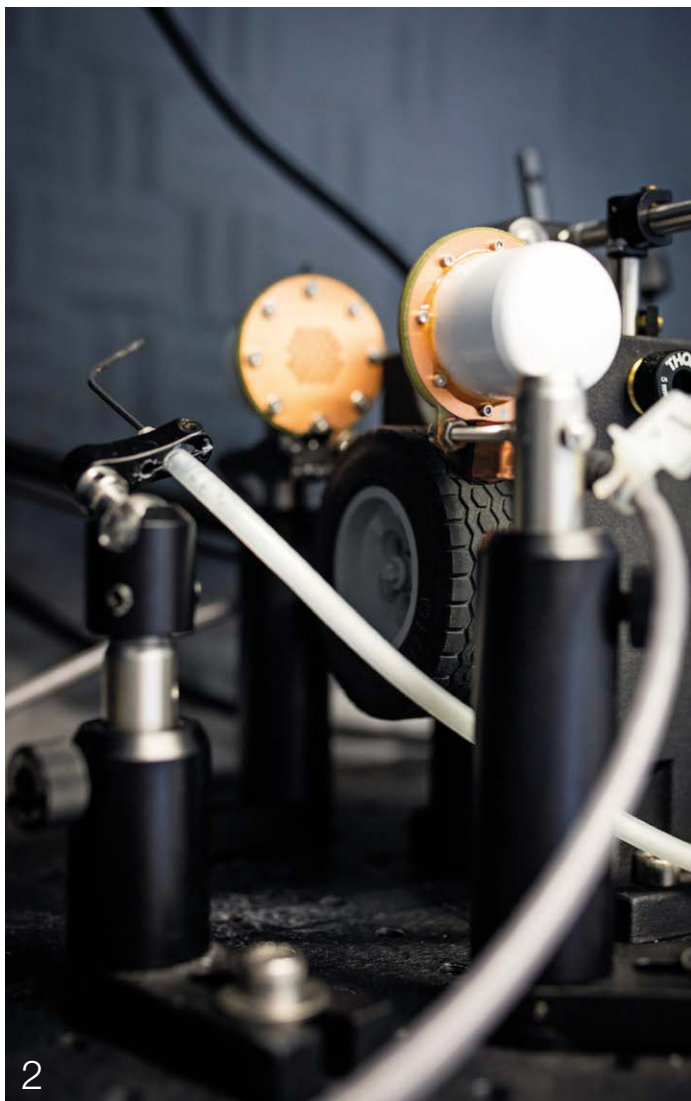
Kognitive Prozesse übersetzen Reize in zielgerichtete, geplante Aktionen. Bis heute gibt es keine wirksamen Behandlungen für Personen, deren kognitive Funktionen beispielsweise nach einem Schlaganfall beeinträchtigt sind.

Kognitive Prozesse beim Affen verstehen

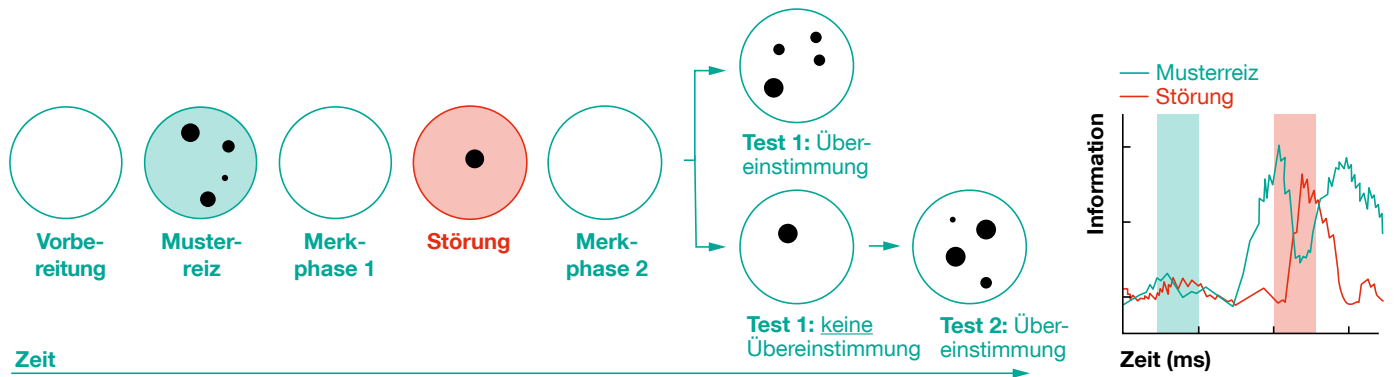
Einer der Gründe dafür ist, dass sich die Komplexität der Kognition, die durch das Zusammenspiel verschiedener Hirnbereiche entsteht, nicht in einer Zellkultur nachstellen lässt. Zudem gibt es nur wenige Tiere, die über vergleichbare kognitive Fähigkeiten verfügen wie der Mensch und deshalb als Modellorganismus geeignet wären. Beim Menschen selbst dürfen aus ethischen Gründen in der Regel keine invasiven Methoden eingesetzt werden, mit denen man die Aktivität einzelner Nervenzellen messen könnte. „Bei gesunden Menschen können wir lediglich von außen Hirnströme messen oder über Kernspinnmessungen die Aktivität bestimmter Hirnbereiche abbilden“, erklärt Jacob. „Aber diese Methoden haben keine gute Ortsauflösung.“ Man erfährt also, welche Regionen im Gehirn arbeiten, aber nicht, was auf der Ebene von einzelnen Nervenzellen passiert. Doch genau das ist notwen-

dig, um die Prozesse genau genug verstehen und so den erkrankten Menschen helfen zu können.

Daher hat Jacob, bevor er nach München kam, mit nicht-humanen Primaten gearbeitet, bei denen invasive Techniken eingesetzt werden können. „Die wissenschaftliche Arbeit im Tiermodell der nicht-humanen Primaten ist von ganz essenzieller Bedeutung für die Medizin. Alle Versuche werden selbstverständlich behördlich genehmigt und genauestens überwacht“, so der Forscher. „Es werden dieselben medizinischen Verfahren bei der Narkose und Vorbereitung der Tiere für die neuronalen Messungen verwendet wie beim Menschen.“ Die Rhesusaffen lassen sich so trainieren, dass sie in bestimmten Bereichen kognitive Fähigkeiten zeigen, die an die des Menschen heranreichen. Durch derartige Untersuchungen konnte Jacob wichtige Erkenntnisse über eine zentrale kognitive ▶



Das Arbeitsgedächtnis blendet störende Reize nicht einfach aus. Stattdessen registriert das Stirnhirn sie gemeinsam mit relevanten Reizen und wählt später die korrekte Antwort aus. In diesem Experiment wurden Tiere trainiert, sich die Zahl der im Musterreiz sichtbaren Punkte zu merken und der störenden Anzahl zu widerstehen. Die elektrische Aktivität in einer typischen Nervenzelle zeigt, dass beide Informationen repräsentiert werden.



Funktion gewinnen: Das Arbeitsgedächtnis. Dieses speichert Informationen für wenige Sekunden, sodass das Gehirn dann entscheiden kann, welche für eine Handlung relevant sind und welche nicht. Die Versuchstiere lernten, sich einen bestimmten Reiz – hier eine Anzahl von Punkten – zu merken und später wiederzuerkennen. Zwischendurch wurden Störreize eingeblendet, die von den Tieren ignoriert werden mussten. Durch Elektroden im Gehirn konnten die Forschenden messen, was während dieser Vorgänge in den Nervenzellen passiert. „Für die Tiere ist die Messung selbst schmerzfrei, weil das Gehirn keine Schmerzrezeptoren hat. Das nutzen wir zum Beispiel auch im Rahmen von Wachoperationen in der Neurochirurgie“, erklärt Jacob.

Die Forschenden hatten vermutet, dass das Gehirn störende Reize direkt ausblendet, doch diese wurden genauso im Stirnhirn abgebildet wie relevante Reize – allerdings in getrennten Zellgruppen. Zwar bleibt vorerst unklar, wie das Gehirn später gezielt die relevante Information auswählt, doch Jacob ist sicher: „Kognitive Leistung beruht nicht auf blindem Blockieren irrelevanter Information, sondern auf gezieltem Auswählen relevanter Information.“

Weiterhin konnte er mit seinem Team zeigen, dass der Botenstoff Dopamin die Funktion des Arbeitsgedächtnisses verbessert. Das spiegelt sich auch in den Symptomen von Patientinnen und Patienten mit verändertem Dopaminstoffwechsel wider, wie der Neurologe weiß: „Bei Menschen mit Parkinson, die einen Mangel an Dopamin auf-

weisen, denkt man zuerst an motorische Störungen, aber sie leiden oft auch unter Gedächtnisproblemen und anderen kognitiven Auffälligkeiten. Auch Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie, bei denen therapeutisch in den Dopaminstoffwechsel eingegriffen wird, haben große kognitive Probleme.“

Von der Maus zum Menschen

Weil er tiefer in das Verständnis der Funktion von Nervenzellen und ihrer Netzwerke eindringen wollte, begann Jacob, auch mit dem Tiermodell der Maus zu arbeiten. „Wir haben heute die Technologie, um hunderte von Nervenzellen gleichzeitig abzuleiten und mit den großen Mengen an Daten umzugehen“, erklärt der Grundlagenforscher. „Bei der Maus können wir uns anschauen, wie verschiedene Hirnbereiche miteinander interagieren, beispielsweise indem wir die Verbindung zwischen ihnen anatomisch gezielt und mit höchster zeitlicher Präzision unterbrechen.“ Zusätzlich steht bei der Maus eine Vielzahl an molekularbiologischen Methoden zur Verfügung. Beispielsweise kann man Nervenzellen genetisch so verändern, dass ihre Aktivität durch Lichtreize hoch- und herunterreguliert werden kann, dass nur bestimmte Gruppen von Nervenzellen unter dem Mikroskop sichtbar werden oder dass sogar die Ausbreitung von Botenstoffen optisch messbar wird. „So können wir zum Beispiel beobachten, welche Rolle Dopamin bei kognitiven Prozessen im Gehirn spielt“, erläutert Jacob das Potenzial der Methode. ▶

1: Jacob forscht mit Mäusen, um die Funktionen einzelner Nervenzellen und ihre Vernetzung zu verstehen. 2: Aufbau für ein Tiertraining mit Ultraschall-Lautsprechern. 3: Miniatur-Fluoreszenzmikroskope erfassen neuronale Aktivität. 4 + 5: Mikroskopische Untersuchungen von Netzwerken des Gehirns, nachdem die neuronalen Aufnahmen beim Tier abgeschlossen sind.

Grundlagenforschung für die Menschen

Ein wichtiger Schritt war es für den Neurophysiologen, seine Erkenntnisse aus der Arbeit am Tiermodell direkt auf den Menschen zu übertragen. Dies funktioniert im Rahmen einer neurochirurgischen Gehirnoperation, bei der die Patientinnen und Patienten freiwillig wach bleiben, um den Eingriff präziser und sicherer zu machen. Solche Wachoperationen werden beispielsweise durchgeführt, um Hirntumore zu entfernen, die in der linken Hirnhälfte nahe am Sprachzentrum sitzen. „Sind die Operierten dabei wach, kann der Neurochirurg durch Elektrostimulation testen, wo die Sprache beeinträchtigt ist, und dort beim Operieren besonders vorsichtig sein“, erläutert Jacob. Viele Betroffene erklären sich bereit, während der Operation zusätzlich an Verhaltenstests teilzunehmen, weil sie die Forschung unterstützen wollen und weil sie wissen, dass die Ergebnisse anderen Erkrankten zugutekommen.

Jacob und sein Team sind dafür sehr dankbar, wie der Arzt deutlich macht: „Wir sind immer wieder beeindruckt von dem Engagement der Patientinnen und Patienten!“ Mithilfe von kleinen Elektroden, die ins Gewebe direkt um den Tumor eingeführt werden, können die Forschenden messen, was bei kognitiven Prozessen im menschlichen Gehirn passiert. Sie erreichen dabei dieselbe zeitliche und örtliche Messgenauigkeit wie im Tiermodell. Das Universitätsklinikum der TUM bietet für diese Untersuchungen beste Voraussetzungen, denn als großes nationales Krebszentrum finden dort jedes Jahr dutzende Wachoperationen statt. Dass Jacob als Arzt den klinischen Alltag mit wenig Planungssicherheit und kurzen Vorlaufzeiten kennt und außerdem mit den operierenden Neurochirurginnen und Neurochirurgen eine gemeinsame Sprache spricht, ist von unschätzbarem Wert für die Zusammenarbeit. „Durch diese Interdisziplinarität kann ich eine Brücke vom Versuchstier zum Menschen schlagen“, freut sich der Wissenschaftler und fügt hinzu: „Auch als Grundlagenforscher wollte ich immer mit und für Menschen arbeiten.“ Grundsätzlich gebe es einen Trend dazu, Forschung und

„Die direkte räumliche Nähe der Spezialisten zueinander, wie wir sie hier am Neuro-Kopf-Zentrum der TUM haben, ist enorm wichtig.“

Simon Jacob

Prof. Simon Jacob

ist Neurophysiologe und Facharzt für Neurologie. Er studierte Medizin als Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes an den Universitäten Freiburg und Heidelberg sowie am University College London und an der Harvard University. In seiner experimentellen Doktorarbeit an der Yale University entdeckte er das wissenschaftliche Arbeiten für sich. Anschließend absolvierte er eine kombinierte Ausbildung zum Facharzt für Neurologie sowie eine Ausbildung in systemischen Neurowissenschaften am Universitätsklinikum Tübingen und an der Charité Berlin. Im Jahr 2015 wechselte Jacob an die TUM, wo er 2019 auf die Professur für Translationale Neurotechnologie berufen wurde. Seine Arbeit wurde mehrfach ausgezeichnet und wird aktuell durch einen renommierten Starting Grant des European Research Council (ERC) gefördert.



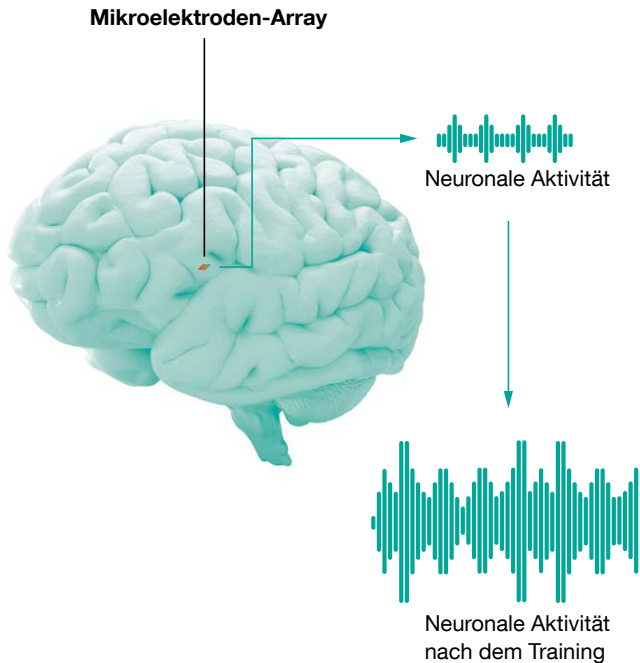
Medizin eng zusammen zu legen, führt er weiter aus. „Die direkte räumliche Nähe der Spezialistinnen und Spezialisten zueinander, wie wir sie hier am Neuro-Kopf-Zentrum der TUM haben, ist da enorm wichtig.“

Hilfe für Schlaganfallpatienten mit Sprachstörungen

Diese besonderen Voraussetzungen an der TUM machen nun eine Studie möglich, in der Jacob erstmals untersuchen möchte, ob sich diese invasiven Verfahren für die Behandlung von Sprachstörungen, genannt Aphasie, nutzen lassen. Dazu werden Patientinnen und Patienten, die nach einem Schlaganfall nur noch eingeschränkt Sprache verstehen und insbesondere produzieren können, Elektroden ins Gehirn eingesetzt. Sie zeichnen auf, wie die

Nervenzellen arbeiten, wenn der Patient sprachlich kommuniziert. Die Aktivität der Nervenzellen kann auch hörbar und sichtbar gemacht werden. Am Ende soll das den Teilnehmenden zugutekommen. „Sprache ist die vornehmste, menschlichste kognitive Funktion. Sie hat aber mit allen anderen kognitiven Funktionen gemeinsam, dass es um die Verarbeitung sensorischer Reize und um die adäquate Beantwortung dieser Informationen geht“, so Jacob. „Als Arzt berührt es mich, wie Menschen mit Aphasie, die sich nach einem Schlaganfall nicht mehr mit ihrer Umwelt verständigen können, leiden. Wir erhoffen uns, dass die Teilnehmenden in einer Biofeedback-Therapiestudie lernen, ihre Hirnaktivität so zu beeinflussen, dass ihre Sprache wieder flüssiger wird.“ ▶





Auch dieses Projekt ist stark interdisziplinär ausgerichtet. „Mit konventionellen Methoden kommen wir bei der Aphasie nicht weiter“, ist Jacob überzeugt. „Wir müssen uns jetzt trauen, unsere Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zu nutzen, und disziplinübergreifend zusammenarbeiten.“ So arbeiten neben Neurophysiologen, die die Abläufe im Gehirn verstehen, und Neurochirurginnen, die operieren, auch Informatikerinnen mit, die die anfallenden Daten analysieren, sowie Ingenieure, die neue Messfühler konzipieren, und Technikerinnen, die Messgeräte entwickeln, die nicht-invasiv über Funk mit den Elektroden kommunizieren. Jacob ist zuversichtlich, dass es in Zukunft bessere Technologien für die Behandlung von kognitiven Störungen geben wird: „Es sind viele technische Fragen zu lösen, aber wir haben jetzt eine neue Generation von Ärztinnen und Ärzten, die gelernt hat, interdisziplinär zu denken.“ ▶

Biofeedback könnte den Teilnehmenden der Studie helfen, ihre Sprachfähigkeit zu verbessern. Neuronale Messungen am Implantat (Utah Array) werden in audiovisuelle Signale übertragen und den Patienten präsentiert. In mehreren Trainingseinheiten lernen die Patientinnen, die Feedback-Signale zu nutzen, um ihre Gehirnaktivität gezielt zu steuern.

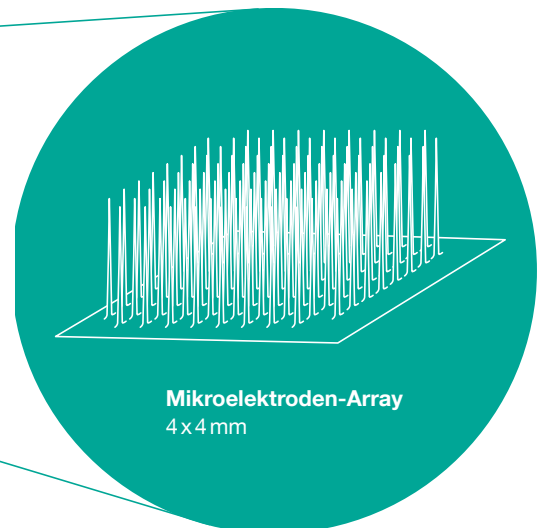


Bildquellen: Juli Eberle; Grafiken: edlundsepp (Quelle: TUM)



△ **Als Grundlagenforscher und Mediziner** verbindet Jacob Labor und Klinik und kann seine wissenschaftlichen Erkenntnisse von Tieren auf Menschen übertragen.

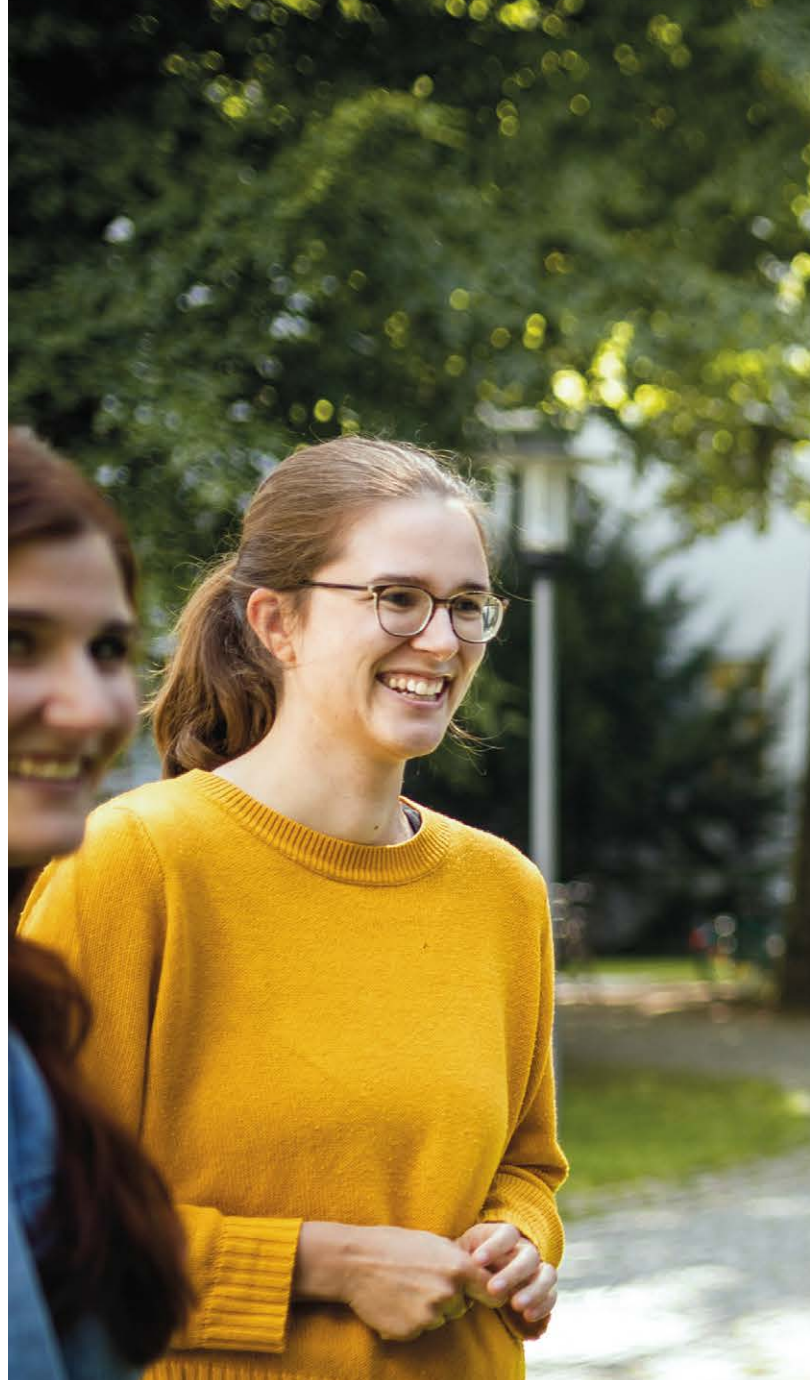
◁ **Eine Studie soll Schlaganfallpatienten helfen**, ihre Sprachfähigkeit wieder zu erlangen: Ein Mikroelektroden-Array (Utah Array), das im Gehirn der Teilnehmenden implantiert ist, erfasst neuronale Aktivität, während die Patientinnen und Patienten sprechen.



Wissenschaftliches Denken und fachübergreifende Zusammenarbeit

Auch sein eigenes Team ist bunt gemischt und besteht aus aus Ärztinnen, klassischen Naturwissenschaftlern wie Biologen, Psychologen, Neurowissenschaftlerinnen und Informatikern. Ein spezielles Doktorandenprogramm ermöglicht es interessierten Studierenden der Medizin, tiefer in wissenschaftliche Arbeitsweisen einzusteigen. Jacob ist überzeugt davon, dass dies dabei hilft, den Blickwinkel angehender Ärztinnen und Ärzte in den Fächern Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie zu verändern: „Wir arbeiten für die Erkrankten gewinnbringender, wenn wir den Wert der Neurowissenschaft erkennen und unser ärztliches Handeln auf einem soliden Fundament aus Neurophysiologie und Neurobiologie aufbauen.“ Einen Beitrag zur Interdisziplinarität will auch das neu gegründete TUM Innovation Network „Neurotechnology in Mental Health“ leisten, das Jacob koordiniert. „Unser Netzwerk soll als Leuchtturmprojekt international an der Spitze mitmischen“, so Jacob. Als technische Universität ist die TUM bestens für diesen Ansatz geeignet, weil Forschende aus den Bereichen der Ingenieurwissenschaften, der Künstlichen Intelligenz, der Datenmodellierung, aber auch der Ethik- und Sozialwissenschaften mit eingebunden werden können. „Wenn so unterschiedliche Kulturen miteinander reden, gibt es schon manchmal Reibungsverluste“, zieht Jacob ein erstes Fazit, „aber es ist sehr bereichernd und inspiriert mich jeden Tag aufs Neue.“

■ *Larissa Tetsch*



TUM Innovation Network for Neurotechnology in Mental Health (NEUROTECH)

Als Teil der TUM Exzellenzinitiative sollen die TUM Innovation Networks innovative Forschungsfelder an den Grenzflächen der klassischen Disziplinen erschließen. Die fächerübergreifenden Teams bestehen aus sieben bis zehn Principal Investigators sowie bis zu zehn Doktoranden und Postdoktoranden. Jedes Netzwerk wird für vier Jahre mit rund drei Millionen Euro gefördert.

Das transdisziplinäre Netzwerk für psychische Gesundheit NEUROTECH wurde als eines der ersten drei geförderten Netzwerke aus 32 Bewerbern ausgewählt. Am 1. April 2021 hat es unter der Leitung von Prof. Simon Jacob die Arbeit aufgenommen. Ziel der Forschenden ist es, das Verständnis psychiatrischer und neurologischer Krankheiten so zu verbessern, dass sie sicherer diagnostiziert und individualisierter behandelt werden können.

Jacob ist überzeugt, dass Fortschritte in der Behandlung von Hirnleistungsstörungen nur mit disziplinübergreifender Arbeit erreichbar sind. Folglich besteht sein Team aus Wissenschaftlerinnen und Medizinern mit Expertise in verschiedenen Gebieten.





Bildquelle: Juli Eberle

