

**Laudatio anlässlich der Vergabe des Alfred-Hauptmann-Preises 2023
an**

**Professor Jürgen A. Knoblich, Oliver S. Eichmüller und Dr. Nina S. Corsini, Wien
(Grundlagenforschung)**

und

Frau PD med. Kerstin Alexandra Klotz, Freiburg (Klinische Forschung)

Günter Krämer¹, Wolfgang Löscher², Bernd Axel Neubauer³, Günther Sperk⁴

- 1) Neurozentrum Bellevue, Zürich, Schweiz
- 2) Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Tierärztlichen Hochschule und Zentrum für Systemische Neurowissenschaften, Hannover
- 3) Abteilung Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie sowie des Sozialpädiatrischen Zentrums am Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Universität, Gießen
- 4) Institut für Pharmakologie der Medizinischen Universität, Innsbruck, Österreich

Korrespondenzadresse für die Autoren:

Dr. med. Günter Krämer
Neurozentrum Bellevue
Theaterstr. 8
8001 Zürich
Schweiz
Tel. +49 1577 1952 200
E-Mail: g.kraemer@epilepsie-med.de

Bemerkung: Aus Gründen der Lesbarkeit verzichten wir darauf, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden. Soweit personenbezogene Bezeichnungen nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

Der 2023 zum 21. Mal vergebene Alfred-Hauptmann-Preis ist nach dem gleichnamigen deutschen Neurologen und Psychiater jüdischer Abstammung benannt, der – noch als Assistent während seiner Freiburger Zeit – 1912 mit einer kurzen Veröffentlichung in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam machte und damit ein auch heute weltweit noch häufig eingesetztes Antiepileptikum „entdeckte“ (1). Zuvor war zwar schon 1903 durch den Göttinger Neurologen und Psychiater Ludwig Wilhelm Weber auf die antiepileptische Wirkung von Diäthylbarbitursäure oder Barbital (Handelsname Veronal) hingewiesen worden (2), Hauptmann kommt aber unbestritten und weiterhin das Verdienst einer ersten systematischen Anwendung und Auswertung von Barbituraten speziell bei Epilepsiepatienten zu.

Der Preis wird seit 1980 in der Regel alle zwei Jahre vergeben, anfänglich durch das deutsche Epilepsie-Kuratorium. Seit inzwischen zehn Jahren ist er ein gemeinsamer Preis der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga. Er ist mit jetzt insgesamt 20.000 € der am höchsten dotierte Epilepsie-Preis für den deutschsprachigen Raum. Ausgezeichnet wird die beste eingereichte wissenschaftliche Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum, 2023 erstmals getrennt für die Grundlagenforschung und klinische Forschung mit jeweils 10.000 € Preisgeld. Die bisherigen Preisträger sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Empfänger des (Alfred-) Hauptmann-Preises:

Nr.	Jahr	Ausgezeichnete Personen
20.	2021	Maxime Baud , Bern, und Timothée Proix , Genf
19.	2019	Hajo Hamer und Johannes Lang , Erlangen, sowie Karel Kostev , Frankfurt
18.	2017	Carola Haas , Freiburg; sowie Gian Marco de Marchis , Basel, und Deborah Pugin , Genf
17.	2015	Bernhard Jochen Steinhoff und Anne-Sophie Wendling , Kehl-Kork
16.	2013	Yvonne G. Weber , Tübingen
15.	2011	Ingmar Blümcke , Erlangen; sowie Claudia Brandt , Hannover
14.	2009	Hans-Jürgen Huppertz , Zürich; Jörg Wellmer , Bonn; Anke Maren Stack , Kehl-Kork; Dirk-Matthias Altenmüller , Freiburg; Horst Urbach , Bonn; Judith Kröll-Seger , Zürich
13.	2008	Christoph Hübner , Jena
12.	2006	Ying Wang-Tilz , Christian Tilz , Elisabeth Pauli und Hermann Stefan , Erlangen
11.	2002	Christian Bien , Bonn; sowie Ulrich Ebert , Hannover
10.	2000	Heinz Beck , Bonn; sowie Alois Ebner , Bethel-Bielefeld und Henric Jokeit , Zürich
9.	1998	Ortrud Steinlein , Bonn und Thomas J. Jentsch , Hamburg; sowie Rüdiger Köhling , Anne Lücke und Heidrun Straub , Münster
8.	1996	Claus Brühl und Otto W. Witte , Düsseldorf; sowie Christoph Helmstaedter , Bonn
7.	1994	Rainer Wolf , Franz Strehle und Hinderk M. Emrich , Hannover
6.	1992	Hermann Stefan , Peter Schüler , Cornelia Hummel , Klaus Abraham-Fuchs und Siegfried Schneider , Erlangen; sowie Andreas Bayer , München

- | | | |
|----|------|--|
| 5. | 1990 | Andreas Hufnagel , Christian E. Elger , Dieter-Karsten Böker , Detlef B. Linke , Martin Kurthen und Laszlo Solymosi , Bonn |
| 4. | 1988 | Uwe Heinemann , Köln und Istvan Mody , München; sowie Jörg Walden und Otto W. Witte , Münster |
| 3. | 1986 | Hans-Dieter Oldigs , Kiel |
| 2. | 1984 | Christian E. Elger und Erwin-Josef Speckmann , Münster; sowie Dieter Schmidt , Berlin |
| | 1982 | keine Preisvergabe |
| 1. | 1980 | Hans-Hasso Frey und Wolfgang Löscher , Berlin; sowie Helmut Fichsel , Bonn |

Das Preisrichterkollegium, bestehend aus den Autoren dieser Laudatio, hat sich für die Vergabe der diesjährigen Preise für die

Grundlagenforschung

an die Herren Professor Prof. Dr. **Jürgen A. Knoblich**, **Oliver L. Eichmüller** und Frau Dr. **Nina S. Corsini** (Abb. 1) vom Institut für Molekulare Biotechnologie der Austrian Academy of Sciences in Wien für ihre Arbeit

Eichmüller, Oliver L; Corsini, Nina S.: Vértesy, Ábel; Morassut, Ilaria; Scholl, Theresa; Gruber, Victoria-Elisabeth; Peer, Angela M.; Chu, Julia; Novatchkova, Maria; Hainfellner, Johannes A.; Paredes, Mercedes F.; Feucht, Martha; Knoblich, Jürgen A.:

Amplification of human interneuron progenitors promotes brain tumors and neurological defects,

entschieden, publiziert in **Science 2022; 375: eabf5546**.

Die Tuberöse Sklerose (TS) ist eine Entwicklungsstörung des Gehirns (und peripherer Organe), welche mit Epilepsie, Autismus, intellektueller Beeinträchtigung und Genese von Tumoren einhergeht. Sie ist im Gehirn durch Ausbildung dysplastischer Läsionen, sogenannter kortikaler Tubera und von Tumoren (dysplastische Heterotopien und subependymalen Knoten inklusive Riesenzellastrozytomen) charakterisiert und wird durch Mutationen der *TSC1*- bzw. *TSC2*-Gene, ihrerseits Regulatoren des mTOR Signalwegs, verursacht.

Um die Rolle der *TSC*-Gene auf die Ausbildung der Tubera einerseits bzw. die Generierung von Tumoren andererseits zu untersuchen, haben die Autoren ein in vitro-Modell humaner Nervenzellen mit Mutationen der *TSC*-Gene benutzt. Sie haben dazu unter Verwendung von aus dem Blut junger TS-Patienten gewonnener induzierter pluripotenter Stammzellen sogenannte Organoid-Kulturen angelegt. Dies sind dreidimensionale Zellkulturen, die die Entwicklung des menschlichen Gehirns in gesunden und erkrankten Patienten rekapitulieren. Erstmals wurden durch die Anwendung dieser Technologie sowohl die Entstehungsgeschichte einer Gehirnerkrankung (der durch Mutationen der beiden *TSC*-Gene bedingten TS) aufgeklärt als auch neue Therapiemöglichkeiten für diese häufig mit pharmakorefraktären Anfällen einhergehende Erkrankung aufgezeigt. Es war bekannt, dass es in TS-Zellen zu einer Kombination aus einer Keimbahnmutation und einer neu aufgetretenen, zusätzlichen somatischen Mutation in einem der beiden *TSC*-Gene kommen muss, um zur Zelltransformation zu führen. Erstaunlicherweise konnte man jedoch die zweite zu fordernde Mutation in Tumorgewebe nur selten nachweisen. Durch den Einsatz der Organoid-Kulturen aus Patientengewebe mit einer *TSC2*-Mutation trugen und die Anwendung einer Vielzahl von

hochmodernen, komplexen molekularen Analysetechniken konnten die Autoren zeigen, dass das zweite *TSC2*-Allel während der Tumorprogression nicht durch eine zweite „klassische“ Mutation zerstört wird, sondern meist durch eine komplexe, genomische Reorganisation seine Funktion verliert.

Wichtig ist auch die Erkenntnis, dass die Pathogenese in sogenannten CLIP-Zellen (CLIP = caudal late interneuron progenitor) auftreten muss, um die für die TS typischen kortikalen Tubera zur Ausbildung zu bringen. Diese Zellen sind besonders anfällig für niedrige Konzentrationen des TSC1- und TSC2-Proteinkomplexes. Die Autoren entdeckten eine spezifische CLIP-Vorläuferzelle und konnten zeigen, dass die Mutation eines *TSC2*-Allels zur vermehrten Bildung von CLIP-Zellen und in der Folge zu einer stark vermehrten Bildung der entsprechenden Interneurone und damit Induktion der Bildung von Tubera bzw. Tumore induziert wird. Wenn auch das gesunde *TSC2*-Allel verloren geht, nimmt die Tumorgenese überhand.

Eine Genmutation, die zu einer zusätzlichen Reduktion dieser Proteine in den Zellen führt, bedingt dann endgültig die pathologische Proliferation. Die CLIP-Zellen sind abhängig von einem Wachstumsfaktor, und die Autoren konnten auch zeigen, dass die Hemmung dieses Wachstumsfaktors den Phänotyp sogar wieder korrigieren kann, was eventuell sogar translational-therapeutische Ansätze von klinischer Relevanz ermöglicht. Dabei ist hervorzuheben, dass die in den Kulturen erhobenen Daten auch in embryonalem Autopsie-Gewebe verifiziert wurden.

Insgesamt stellt die Arbeit nicht nur einen Meilenstein für die Erforschung und Therapie der Tuberosen Sklerose dar, sondern unterstreicht auch die Bedeutung innovativer neuartiger Krankheitsmodelle für die Aufklärung menschlicher Gehirnerkrankungen. Insbesondere zeigt sie, dass von humanen Stammzellen abgeleitete Zellkulturmodelle Ergebnisse bringen können, die so nur an menschlichen Modellen gewonnen werden konnten und legt somit die enorme Bedeutung dieser Modelle als Brücke zwischen der Forschung an Tiermodellen und der Klinik dar. Erwähnt sei auch noch, dass der Preis damit erstmals nach Österreich vergeben wird, auch wenn die geehrten Autoren aus Deutschland stammen.

Herr Professor Jürgen Knoblich (* 1963 in Memmingen) ist Molekularbiologe. Nach dem Studium der Biochemie in Tübingen und Molekularbiologie am University College London wechselte er 1989 an das Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen mit Promotion 1994. Von 1994 bis 1997 war er Post-Doktorand an der University of California, San Francisco (UCSF), nach seiner Rückkehr nach Europa wurde er Gruppenleiter und 2004-08 Senior Scientist am Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA) der Österreichischen Akademie für Wissenschaften in Wien. Nach einer Zeit als stellvertretender wissenschaftlicher Direktor ist er seit 2018 wissenschaftlicher Direktor. Seit 2021 hat er eine Professur für Synthetische Biologie an der Medizinischen Universität Wien.

Herr Oliver Eichmüller (* 1997 in Berlin) ist noch in der Endphase seines Medizinstudiums (zweites Staatsexamen im Herbst 2022), das er 2015 in Heidelberg begonnen hat. Seine medizinische Promotion erfolgte bereits 2018 am IMBA im Labor von Jürgen Knoblich und er ist bereits Ko-Autor mehrerer wissenschaftlicher Publikationen, u.a. in Nature Reviews Neurology.

Frau Dr. Nina Corsini (* 1979 in Ostfildern-Ruit) ist Biochemikerin. Nach ihrem Studium in Frankfurt am Main von 1999 bis 2003 war sie 2004-08 Ph.D.-Studentin (Stammzell /

Neurobiologie) am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. 2010-18 war sie Postdoc im Labor von Jürgen Knoblich am IMBA, seit 2018 ist sie Research Associate.

Der diesjährigen Alfred-Hauptmann-Preis für die

Klinische Forschung

geht an Frau PD Dr. Kerstin **Alexandra Klotz** (Abb. 2), vom Institut für Molekulare Biotechnologie der Austrian Academy of Sciences in Wien für ihre Arbeit

Klotz, Kerstin Alexandra; Sag, Yusuf; Schönberger Jan; Jacobs Julia:

Scalp ripples can predict development of epilepsy after first unprovoked seizure in childhood.

publiziert in **Annals of Neurology 2021; 89; 134-142.**

Frau Klotz und ihre Ko-Autorinnen und -Autoren haben in ihrer prospektiven Studie bei 56 Kindern mit einem ersten unprovokierten epileptischen Anfall eine überaus wichtige Studie zur Frage der Vorhersage einer späteren Epilepsie-Diagnose durchgeführt. Sie korrelierten die Häufigkeit des Auftretens von hochfrequenten Ripples, Spikes und Spike-Ripples (Spikes gepaart mit Ripples) mit dem Auftreten eines zweiten unprovokierten Anfalls innerhalb des Beobachtungszeitraums und damit der Diagnose einer Epilepsie. Dazu kam es nur bei etwa der Hälfte der Kinder, die andere Hälfte blieb anfallsfrei.

Ripples sind Oszillationen bzw. rasch oszillierende Gamma-Rhythmen im EEG, deren Entstehung noch nicht völlig geklärt. Besonders schnelle, hochfrequente Ripples mit einer Frequenz von 250 bis > 500 Hz wurden bald mit Epilepsien in Zusammenhang gebracht und sind ein Biomarker für die Epileptogenese.

In der Studie von Frau Klotz und Mitarbeiter war die Häufigkeit von hochfrequenten Ripples bei Kindern mit einem späteren zweiten Anfall im Schnitt dreimal so hoch und signifikant häufiger als bei Kindern, die anfallsfrei blieben, und der Nachweis der Ripples korrelierten mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 85 % mit dem Auftreten des zweiten Anfalls. Diese Korrelationen waren für das vermehrte Auftreten von Spike-Ripples deutlich geringer und konnten für Spikes nicht beobachtet werden. Damit eröffnet diese Studie die Möglichkeit einer zuverlässigen Prognose der Manifestierung einer Epilepsie nach einem Erstanfall bei Kindern und stellt eine wichtige Entscheidungshilfe für den Beginn einer Therapie mit anfallssuppressiven Medikamenten dar.

Dieser Befund ist wegen der hohen klinischen Relevanz interessant, auch wenn er noch einer Bestätigung in einem unabhängigen und möglichst größeren Kollektiv bedarf. Ein Vorteil besteht dabei in der relativ einfachen Durchführbarkeit dieser Analyse im Rahmen einer Routine-EEG-Ableitung, entweder rein optisch oder durch Anwendung eines Hochfrequenz-filters. Möglicherweise könnte das vermehrte Auftreten von hochfrequenten Ripples auch als Biomarker für die Entstehung einer Epilepsie nach Schädel-Hirn-Traumen oder Schlaganfall Anwendung finden.

Astrid Klotz (* 1977 in Saarbrücken) ist Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin mit der Zusatzbezeichnung Neuropädiatrie. Sie hat von 1998 bis 2004 in Mainz studiert und

ihre Facharztausbildung 2004-06 an der Kinderklinik der Universität des Saarlandes in Homburg an der Saar, 2007-08 am Mater Children's Hospital in Brisbane, Australien, und 2008-14 an der Universitätskinderklinik Würzburg absolviert. Seit 2014 ist sie am Epilepsie-Zentrum des Universitätsklinikums Freiburg tätig, 2017-18 als Funktionsoberärztin und seit 2019 als Oberärztin der Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen und der Abteilung für Epileptologie der Klinik für Neurochirurgie sowie Leiterin der Sektion Epilepsiediagnostik im Kindes- und Jugendalter. 2022 reichte sie ihre Habilitation ein und erhielt einen Ruf auf die W3-Professur Neuropädiatrie in Bonn.

Im Namen der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga gratulieren wir den Preisträgerinnen und Preisträgern ganz herzlich zu ihrer Auszeichnung!