

Neuropathologisches Institut

Lehrstuhl für Neuropathologie

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8526031
Fax: +49 9131 8526033
www.neuropathologie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Ingmar Blümcke

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Ingmar Blümcke
Tel.: +49 9131 8526031
Fax: +49 9131 8526033
bluemcke@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- neuropathologische Klassifikation fokaler Epilepsien des Menschen
- epigenetische Mechanismen der Epileptogenese
- molekulare Myopathologie
- Deep Learning Morphology

Struktur des Instituts

Professuren: 2

Beschäftigte: 17

- Ärzte: 4
- Wissenschaftler: 4
- (davon drittmittelfinanziert: 3)
- Promovierende: 2

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- europäisches Referenzzentrum für Neuropathologie bei seltenen Epilepsien (European Reference Network „EpiCare“)
- neuropathologisches Referenzzentrum für Epilepsie-Chirurgie
- European Epilepsy Brain Bank
- Mitglied des kollegialen Gremiums des Deutschen Hirntumor-Referenzzentrums
- Mitglied des kollegialen Gremiums des Neuromuskulären Referenzzentrums der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

Forschung

Das Neuropathologische Institut beschäftigt sich wissenschaftlich mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems und der Skelettmuskulatur. Unsere international ausgewiesenen Forschungsschwerpunkte liegen im Bereich der Epilepsie und Muskelerkrankungen. Unsere Forschungsarbeiten werden durch extramurale und kompetitiv vergebene Drittmittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Europäischen Union finanziell unterstützt.

Neuropathologische Klassifikation Epilepsie-assoziiierter Gehirnläsionen des Menschen

PI: Prof. Dr. I. Blümcke

Der wissenschaftliche Schwerpunkt fokussiert sich auf die Erforschung von Therapie-refraktären, fokalen Epilepsien des Menschen.

Uns interessiert vor allem die molekulare Pathogenese Epilepsie-assoziierten Gehirnläsionen, z. B. die Hippocampussklerose, glioneuronale Tumoren und fokale kortikale Dysplasien (FCD). Die Arbeitsgruppe hat bei diesen strukturellen Läsionen systematische Untersuchungen zu zellulären und molekularen Veränderungen in Epilepsie-chirurgisch entfernten Gehirnproben durchgeführt, und zusammen mit der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) neue Diagnosestandards etabliert (ILAE-Klassifikation der Hippocampussklerose 2013; ILAE-Klassifikation der FCD 2011). Wir haben die European Epilepsy Brain Bank gegründet und können mittlerweile auf eine histopathologische Datensammlung von über 10.000 Epilepsie-chirurgischen Resektaten aus 40 Zentren in 18 europäischen Ländern zurückblicken. Im European Reference Network für seltene und schwer behandelbare Epilepsien „EpiCare“ leiten wir den Aufbau einer kollaborativen digitalen Referenz-Histopathologie-Plattform. In einem weiteren DFG-geförderten Projekt erstellen wir ein umfassendes genetisches Profil aller Epilepsie-assoziierten Läsionen um langfristig eine Panel-Analyse für somatische Mutationen und eine integrierte Genotyp-Phänotyp-Diagnostik zu etablieren. Diese Arbeiten erfolgen in enger Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Genetik an der Universität Köln und der Cleveland Clinic in den USA.

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, EU

Epigenetische Mechanismen der Epileptogenese

PI: PD Dr. K. Kobow

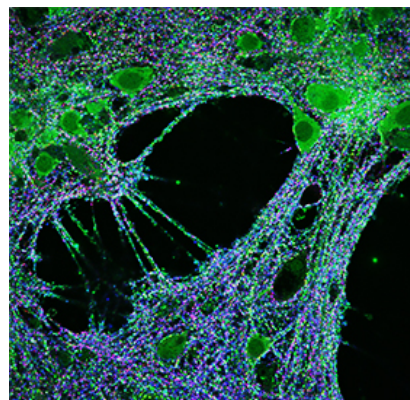


Fig 1: Neuronales Zellkulturmodell „Epilepsy in a dish“. Triple-Fluoreszenzmikroskopie einer Antikörperfärbung gegen VGLUT1 (blau, Darstellung exzitatorischer Synapsen), VGAT (grün; Darstellung inhibitorischer Synapsen), und Bassoon (rot, Darstellung aktiver Präsynapsen). Mit freundlicher Genehmigung von Lucas Hoffmann.

Der Schwerpunkt unserer Arbeiten liegt in der Analyse genomischer DNA Methylierungsprofile, sowie anderer epigenetischer Steuerungsmechanismen, wie z. B. Histonmodifikationen

oder miRNA, welche an der Epilepsie-Entstehung beteiligt sind. Außerdem beschäftigen wir uns mit der Analyse der therapeutisch nutzbaren Effekte durch ketogene Diät. Neben der Untersuchung Epilepsie-chirurgischer Gehirngewebe haben wir ein experimentelles Zellkulturmodell aus dem Hippocampus der Ratte etabliert, in welchem wir epigenetische Genregulation in zeitlicher Abhängigkeit von gesteigerter neuronaler Aktivität entschlüsseln können. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Etablierung eines DNA-Methylierungs-Classifiers, der epigenetische Profile von Epilepsie-chirurgischen Gewebeproben nutzt, um Ähnlichkeiten zwischen Proben in Abhängigkeit der jeweiligen Pathologie zu identifizieren und die Proben entsprechend zu klassifizieren. Dies kann zur Unterstützung einer integrativen Genotyp-Phänotyp Diagnostik eingesetzt werden. Gemeinsam mit der AG „Deep Learning Morphology“ möchten wir die Integration epigenetischer und histomorphologischer Datensätze nutzen, um neue Biomarker für Diagnostik und Therapie zu etablieren.

Deep Learning Morphology

PI: PD Dr. S. Jabari

Das Neuropathologische Institut hat eine Arbeitsgruppe etabliert, die sich mit maschinellem Lernen in der digitalen Pathologie beschäftigt. Das langfristige Ziel ist mithilfe von bioinformatischen ‚Deep-Learning‘ Programmen aus histo-pathologischen Gewebeproben Biomarker für die Diagnostik und Therapie zu generieren. Für das Training unserer eigens entwickelten neuronalen Netzwerke stehen uns einerseits Gewebeschnitte mit konventioneller H&E Färbung als auch genetische und epigenetische Profile aus über 10.000 Datensätzen der European Epilepsy Brain Bank zur Verfügung. Konventionelle histologische Präparate werden in sogenannte „whole slide images (WSI)“ digitalisiert, die aufgrund ihrer enormen Datengröße von bis zu mehreren GByte in kleine Bildkacheln aufgeteilt werden. Wir trainieren das neuronale Netzwerk um die Bilder und molekulare Daten korrekt zu klassifizieren. Hierbei wird mittels SHAP (SHapley Additive exPlanations), einem spieltheoretischen Ansatz, die Wichtigkeit der einzelnen Parameter für die jeweilige Entscheidung des neuronalen Netzwerkes nachvollziehbar gemacht. Die Leistung des neuronalen Netzwerkes wird anhand des Testdatensatzes evaluiert. Diese Arbeiten fokussieren zunächst auf Epilepsie-assoziierte Tumoren, um später auf das gesamte Spektrum der Epilepsie-assoziierten Läsionen übertragen zu werden.

Förderung: IZKF

Molekulare Myopathologie

PI: Prof. Dr. R. Schröder

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Untersuchung der Krankheitsentstehung von myofibrillären Muskelerkrankungen. Diese genetisch bedingten Myopathien und Kardiomyopathien

sind morphologisch durch das Vorkommen von pathologischen Eiweißaggregaten innerhalb der quergestreiften Muskelzellen gekennzeichnet. Eine kausale Therapie für die fortschreitenden und häufig tödlich verlaufenden Erkrankungen besteht derzeit nicht. Der Themenschwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Generierung und Charakterisierung von transgenen Maus- und Zellkulturmodellen für die Desmin-, und Filamin- C-assoziierten Myopathien und Kardiomyopathien. Die klinischen, morphologischen, biochemischen und molekulargenetischen Analysen an diesen Modellen liefern wesentliche Einblicke in die sequentielle und kausale Entstehung von pathologischen Proteinaggregationen und die progressive Schädigung der quergestreiften Muskulatur bei diesen Erkrankungen. Diese Analysen sind die Basis für die Validierung neuer und zielgerichteter Therapieansätze. Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V., Association Française contre les Myopathies.

Lehre

Das Neuropathologische Institut beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin sowie dem Studiengang Molekulare Medizin. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Q5 (klinisch-pathologische Konferenz) zusammen mit den Kliniken für Neurochirurgie und Neurologie. Zudem laden wir regelmäßig zur International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery ein. Die 10. Summer School fand vom 24.7.-27.7.2019 an der UNICAMP in Campinas (Brasilien) statt. Die 11. und 12. Summer Schools mussten 2020 aufgrund der Corona-Pandemie auf 2021 verschoben werden. Insgesamt haben wir bereits über 300 Teilnehmer aus über 40 Ländern in unseren Summer Schools zum Thema Epilepsie-assoziiierter Gehirnläsionen in praktischen Workshops am Mikroskop und mithilfe innovativer digitaler Pathologie-Programme ausgebildet. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Herrmann et al. H, Dual Functional States of R406W-Desmin Assembly Complexes Cause Cardiomyopathy With Severe Intercalated Disc Derangement in Humans and in Knock-In Mice. *Circulation*. 2020;142:2155–2171.

Kobow et al. Mosaic trisomy of chromosome 1q in human brain tissue associates with unilateral polymicrogyria, very early-onset focal epilepsy, and severe developmental delay. *Acta Neuropathol*. 2020 Dec;140(6):881-891

Kobow et al. Genomic DNA methylation distinguishes subtypes of human focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2019 Jun;60(6):1091-1103

Kubach et al. Same same but different: A Web-based deep learning application revealed classifying features for the histopathologic distinction of cortical malformations. *Epilepsia*. 2020 Mar;61(3):421-432

Lamberink et al. European Epilepsy Brain Bank

writing group; study group; European Reference Network EpiCARE. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):748-757

Internationale Zusammenarbeit

Prof. F. Cendes, Department of Neurology, UNICAMP, Campinas: Brasilien

Prof. A. El-Osta, The Alfred Center, Monash University, Melbourne: Australien

Drs. D.Lal, I.Wang, L.Jehi und I.Najm; Epilepsy Center, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio: USA

Dr. J. Zurmanova, Dept. of Physiology, Charles University Prag: Tschechien