

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz (seit 01.09.2004)

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Schulz, Jörg B. (seit 9/2004) Prof. Dr. med. jschulz4@gwdg.de 39-13540

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Voigt, Aaron	Dr. rer. nat.	avoigt2@gwdg.de	39-12457
Gerhardt, Ellen	Dr. rer. nat.	egerhar1@gwdg.de	39-13547
Falkenburger, Björn	Dr. med.	bfalkenL@gwdg.de	39-13548
Gräber, Simone	Dr. rer. nat.	sgraebe@gwdg.de	39-13547
Reich, Arno	Dr. med.	areich@gwdg.de	39-13547

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Parkinson Krankheit
- ▶ Tiermodelle für neurodegenerative Erkrankungen
- ▶ Neuroprotektion / Gentherapie
- ▶ MRT basierte 3D Volumetrie
- ▶ Klinische Studien

Research Foci

- ▶ Parkinson's Disease
- ▶ Animal Models of Neurodegenerative Diseases
- ▶ Neuroprotection / Gene Therapy
- ▶ MRI-based 3D Volumetry
- ▶ Clinical Trials

Einleitung

Die Abteilung Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung wurde im September 2004 gegründet. Die Abteilung gehört strukturell zu dem DFG-Forschungszentrum „Molekularphysiologie des Gehirns“ (CMPB) und zum Zentrum für Neurologische Medizin der Universitätsklinik Göttingen. Die Arbeiten der Abteilung werden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), die Thyssen Stiftung und die Europäische Gemeinschaft (6. Rahmenprogramm) gefördert.

Die Abteilung nimmt eine zentrale Rolle bei der Ausgestaltung und Organisation des Schwerpunkts „Aggregopathien – Parkinson Krankheit“ im CMPB ein. Darüber hinaus befasst sich die Abteilung mit verschiedenen Fragen der molekularen Pathogenese und experimenteller Therapien neurodegenerativer Erkrankungen. Ferner betreut die Abteilung Ambulanzen für Parkinsonsyndrome, Ataxien, Hereditäre Spastische Paraparesen und die Huntington Erkrankung. Die Abteilung nimmt an verschiedenen klinischen Studien bei neurodegenerativen Erkrankungen teil und hat eine führende Rolle im Deutschen Netzwerk für Hereditäre Bewegungsstörungen (GeNeMove). Da die Abteilung gerade neu eingerichtet wurde, werden hier weniger publizierte Ergebnisse sondern derzeit laufende Arbeiten dargestellt.

Preface

The Department of Neurodegeneration and Restorative Research was founded in September 2004. Structurally, the Department is part of the DFG Research Center Molecular Physiology of the Brain (CMPB) and the Center for Neurological Medicine. The work of the laboratory is funded by the German Research Foundation (DFG), the Ministry of Education and Research (BMBF), the National Genome Research Network (NGFN), the Thyssen Foundation, and the European Community (6th Framework).

The department has a central role in the participation and organization of the thematic focus “Aggregopathies – Parkinson’s disease” of the CMPB. It further studies the biology and experimental therapies of neurodegenerative diseases. In addition, it runs an outpatient clinic for Parkinsonian syndromes, ataxias, hereditary spastic paraparesis and Huntington’s disease. It is involved in different clinical studies and has a leading role in the German Network of Hereditary Movement Disorders (GeNeMove). Due to the newness of the department, our report here will focus more on ongoing studies than on completed projects.

1. Parkinson Krankheit

Die Parkinson Krankheit ist nach der Alzheimer Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die Prävalenz beträgt in der Bevölkerung der über 60-jährigen ca. 1%. Die wesentlichen klinischen Symptome sind eine Verlangsamung

der Bewegungen (Bradykinesie), ein Tremor und eine Rigidität. Neben dem Verlust dopaminerger Nervenzellen in der Substantia nigra ist das wesentliche pathologische Kennzeichen das Auftreten sogenannter Lewy Körper in spezifischen Hirnstammabschnitten. Obwohl die Parkinson Erkrankung ursprünglich als sporadische Erkrankung galt, wurden in den letzten Jahren Familien mit autosomal-dominantem oder autosomal-rezessivem Erbgang charakterisiert und nachfolgend auch Gendefekte identifiziert. Ihre Identifizierung hat zu neuen Forschungsrichtungen geführt und unsere Erkenntnisse der molekularen Pathogenese erheblich erweitert. Insbesondere wurde gezeigt, dass bei der Parkinson Erkrankung wie auch bei vielen anderen neurodegenerativen Erkrankungen Proteinaggregate bei der Pathogenese eine entscheidende Rolle spielen.

Die wesentlichen Forschungsarbeiten unseres Labors konzentrieren sich auf die Relevanz und die Funktion dieser Proteinaggregate, insbesondere auf die Frage, ob Proteinaggregate selbst toxisch oder protektiv sind. Ferner stehen elektrophysiologische Veränderungen und oxidativer Stress im Mittelpunkt unserer Forschungsaktivitäten. Mitglieder des Labors haben entscheidend bei der Identifizierung von oxidativem Stress, als einem wesentlichen Faktor zellulärer Dysfunktion und des daraus resultierenden Zelltods der Parkinson Erkrankung und bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen beigetragen. Dies gilt besonders für Stickoxid, das durch die neuronale und induzierbare Stickoxidsynthese gebildet wird.

1. Parkinson’s Disease

Parkinson’s disease is the most common degenerative disorder after Alzheimer’s disease. Its prevalence is estimated to be about 1% of the population older than 60 years. Its clinical cardinal features are bradykinesia, tremor, and rigidity. The pathological hallmark is the occurrence of Lewy bodies in the mesencephalon. Although originally considered to be sporadic, several families with autosomal-dominant or autosomal recessive inheritance as well as several genes causing Parkinson’s disease have been identified. These gene identifications have fuelled research and deepened our knowledge on the molecular pathogenesis of Parkinson’s disease. The results have put Parkinson’s disease in line with other neurodegenerative disorders in which protein aggregates are a common hallmark of the disease.

Our laboratory work concentrates on the formation, relevance and function of protein aggregates and the question of whether protein aggregates themselves are toxic or protective, on the role of oxidative stress and on electrophysiological changes in Parkinson’s disease models. We are currently using the MPTP model and genetically modified mice expressing mutant human A30P-alpha-synuclein, the latter of which causes autosomal dominant PD in humans. By expressing proteins favouring or inhibiting protein aggregation through viral gene transfer, we are investigating the selective vulnerability of certain cell types and the connections between oxidative stress and protein aggregation, and between protein aggrega-

gation and neurotoxicity. At the same time we are exploring pharmacological and genetic strategies for neuroprotective therapy. Members of the laboratory played an instrumental role in identifying oxidative stress, especially nitric oxide derived from nNOS or iNOS, as an important mediator of cellular dysfunction and cell death in Parkinson's disease and other models of neurodegenerative disorders.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Björn Falkenburger

Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz

Kooperationen | Cooperations

Dr. Mark Cookson, NIH, Bethesda, USA

Dr. Miguel Martins, MRC Toxicology, Leicester, UK

Drittmittelförderung | Funding

BMBF, Nationales Genomforschungsnetz II (NGFN II), 2004-2008

DFG, FA 658/1: "Nigrale Freisetzung von Dopamin", 2004-2006

DGF, Zentrum Molekularphysiologie des Gehirns, Schwerpunkt "Aggregopathien – Parkinson Krankheit", 2004-2012

Michael J. Fox Foundation, USA: "Treatment of alpha-Synuclein transgenic mice", 2002-2003

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Meurer K, Pitzer C, Teismann P, Krüger C, Göricke B, Laage R, Lingor P, Peters K, Schlachetzki JCM, Kobayashi K, Dietz GPH, Weber D, Ferger B, Schübitz W, Bach A, Schulz JB, Bähr M, Schneider A, Weishaupt J (2006) Granulocyte-colony stimulating factor is neuroprotective in a model of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 97: 675-86.

Minich T, Riemer J, Schulz JB, Wielinga P, Wijnholds J, Dringen R (2006) The multidrug resistance protein 1 (Mrp1), but not Mrp5, mediates export of glutathione and glutathione disulfide from brain astrocytes. *J Neurochem*, 97: 373-84.

Breit S, Lessmann L, Benazzouz A, Schulz JB (2005) Unilateral lesion of the pedunclopontine nucleus induces hyperactivity in the subthalamic nucleus and in the substantia nigra in the rat. *Eur J Neurosci*, 22: 2283-94.

Strauss K, Martins L.M., Plun-Favreau H, Marx F, Kautzmann S, Berg D, Gasser T, Wszolek Z, Müller T, Bornemann A, Wolburg H, Downward J, Riess O, Schulz JB*, Krüger R* (2005) Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*, 14: 2099-111. * both authors share senior authorship

Dehmer T, Heneka MT, Sastre M, Dichgans J, Schulz JB (2004) Protection by pioglitazone in the MPTP model of Parkinson's disease correlates with I κ B α induction and block of NF κ B and iNOS activation. *J Neurochem*, 88: 494-501.

Hering R, Strauss KM, Tao X, Bauer A, Woitalla D, Mietz EM, Petrovic S, Bauer P, Schaible W, Müller T, Schöls L, Klein C, Berg D, Meyer PT, Schulz JB, Wollnik B, Tong L, Krüger R, Riess O (2004) Novel homozygous p.E64D mutation in DJ1 in early onset Parkinson disease (PARK7). *Hum. Mutat*, 24: 321-9.

Martins LM, Morrison A, Klupsch K, Fedele V, Moiso N, Teismann P, Abuin A, Grau E, Geppert M, Livi GP, Creasy CL, Martin A, Hargreaves I, Heales SJ, Okada H, Brandner S, Schulz JB, Mak T, Downward J (2004) Neuroprotective role of the reaper-related serine protease HtrA2/Omi revealed by targeted deletion in mice. *Mol. Cell. Biol*, 24: 9848-62.

Marx FP, Holzmann C, Strauss KM, Li L, Eberhardt O, Gerhardt E, Cookson MR, Hernandez D, Farrer MJ, Kachergus J, Engelender S, Ross CA, Berger K, Schöls L, Schulz JB, Riess O, Krüger R (2003) Identification and functional characterization of a novel R621C mutation in the synphilin-1 gene in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*, 12:1223-31.

Teismann P, Schulz JB (2004) Cellular Pathology of Parkinson's disease – Astrocytes, microglia and inflammation. *Cell Tiss Res*, 318: 149-61.

2. Tiermodelle für neurodegenerative Erkrankungen

Die molekularen Grundlagen neurodegenerativer Prozesse sind weitgehend unbekannt. Tiermodelle tragen dazu bei, die Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen aufzuklären.

Wir verwenden zum Studium der Parkinson Krankheit das akute und chronische 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) Modell und transgene Modelle in Nagern, die viral vermittelte Überexpression krankheitsassoziierter Gene und ihrer Mutationen (z. B. [A53T] oder [A30P] α -Synuklein) in Nagern und Primaten, sowie die Überexpression und die Defizienz krankheitsassoziierter Gene in der Fruchtfliege, *Drosophila melanogaster*. An diesen Modellen werden morphologische Veränderungen, Zelltodmechanismen, Proteinaggregate, Entzündungsreaktionen, mitochondriale Dysfunktion und Verhaltensveränderungen charakterisiert.

2. Animal Models for Neurodegenerative Diseases

The molecular principles underlying neurodegenerative processes are still not fully understood. Animal models are used to characterize the pathogenesis of neurodegenerative disorders. To study the pathogenesis of Parkinson's disease we are using the acute and chronic 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine (MPTP) model and transgenic animal models in rodents; viral mediated overexpression of disease associated genes and their mutations (e.g. [A53T] of [A30P] α -synuclein in rodents and primates; and also the overexpression and the deficiency of disease associated genes in the fruit fly, *Drosophila melanogaster*. Using these models we characterize morphological changes, cell death mechanisms, protein aggregates, inflammatory responses, mitochondrial dysfunction and behavioural changes.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Björn Falkenburger

Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz

Dr. rer. nat. Aaron Voigt

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. rer. nat. Eberhard Fuchs, Deutsches Primaten Zentrum, Göttingen

Dr. Miguel Martins, MRC toxicology, Leicester, UK

Drittmittelförderung | Funding

DGF, BMBF, Zentrum Molekularphysiologie des Gehirns, Schwerpunkt "Aggregopathien – Parkinson Krankheit", 2004-2012

Nationales Genomforschungsnetz II (NGFN II), 2004-2007

Thyssen Stiftung (Az. 10.06.2.210) „Untersuchung der molekularen Grundlagen neurodegenerativer Prozesse bei genetisch bedingtem Parkinsonsyndroman *Drosophila melanogaster*“, 2006-2008

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Von Horsten S, Schmitt I, Nguyen HP, Holzmann C, Schmidt T, Walther T, Bader M, Pabst R, Kobbe P, Krotova J, Stiller D, Kask A, Vaarmann A, Rathke-Hartlieb S, Schulz JB, Grasshoff U, Bauer I, Vieira-Saecker AM, Paul M, Jones L, Lindenberg KS, Landwehrmeyer B, Bauer A, Li XJ, Riess O (2003) Transgenic rat model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet*, 12:617-24.

Breit S, Lessmann L, Benazzouz A, Schulz JB (2005) Unilateral lesion of the pedunclopontine nucleus induces hyperactivity in the subthalamic nucleus and in the substantia nigra in the rat. *Eur J Neurosci*, 22: 2283-94.

Martins LM, Morrison A, Klupsch K, Fedele V, Moiso N, Teismann P, Abuin A, Grau E, Geppert M, Livi GP, Creasy CL, Martin A, Hargreaves I, Heales SJ, Okada H, Brandner S, Schulz JB, Mak T, Downward J (2004) Neuroprotective role of the reaper-related serine protease HtrA2/Omi revealed by targeted deletion in mice. *Mol Cell Biol*, 24: 9848-62.

Eberhardt O, Schulz JB (2003) Apoptotic mechanisms and antiapoptotic therapy in the MPTP model of Parkinson's disease. *Toxicol Lett*, 139: 135-51.

3. Neuroprotektion / Gentherapie

Heute stehen für die Therapie neurodegenerativer Erkrankungen fast ausschließlich symptomatische Therapien zur Verfügung, die zwar die Symptome verbessern, aber nicht das Fortschreiten des Erkrankungsverlaufs aufhalten. Für die Parkinson-Erkrankung sind dies in erster Linie Dopamimetika (L-Dopa und Dopaminagonisten). Das ultimative Ziel der wissenschaftlichen Untersuchungen über die Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen ist die Entwicklung von Therapien, die in den Erkrankungsverlauf eingreifen und das weitere Fortschreiten der Erkrankung verhindern. Solche Therapieformen würden die heutigen Therapien ergänzen und die Prognose und die Lebensqualität von Patienten verbessern. Wissenschaftler weltweit haben Proteinaggregate, oxidativen Stress, mitochondriale Dysfunktion, Exzitotoxizität und Apoptose als wesentliche Mediatoren des vorzeitigen Neuronen-Untergangs insbesondere bei der Parkinson Erkrankung identifiziert.

Mit Hilfe viraler Vektoren können identifizierte biochemische Kaskaden durch Überexpression schützender Protein oder Ausschaltung schädlicher Proteine (*antisense* oder siRNA Techniken) anatomisch gezielt unterbrochen werden. Aufgrund ihres sehr effizienten Eintrittsmechanismus in den Zellkern und ihres geringen pathogenen Risikos für Menschen benutzen wir adenovirale Vektoren, um neuronale, primäre Zellkulturen zu infizieren. Das adenovirale Vektorsystem, AdEASY, das in unserem Labor verwendet wird, erlaubt die Produktion rekombinanter Adenoviren mit hohen Titern. Lentiviren sind ebenfalls attraktive Gentransfer-Vektoren, um sich nicht teilende Zellen, z. B. Neurone, zu infizieren. Diese Vektoren sind ebenfalls sehr effizient für den Gentransfer in vivo und erlauben im Gegensatz zu den Adenoviren eine Langzeitexpression in den Zielorganen, z. B. im Gehirn. Wir verwenden einen lentiviralen Vektor der dritten Generation mit verbesserter biologischer Sicherheit.

3. Neuroprotection / Gene Therapy

The ultimate aim of our research on the pathogenesis of neurodegenerative diseases is to develop treatments that interfere with their deleterious cascade. This would add to the treatments that are available today, namely dopamimetics and deep brain stimulation, and also enhance the prognosis and the quality of life of patients. We and others have identified protein aggregates, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, excitotoxicity and apoptosis as important mediators of neuronal death, specifically in Parkinson's disease.

After the identification of pathological pathways involved in the disease pathogenesis, viral vectors are used as vehicles to either overexpress protective proteins or downregulate deleterious proteins (by *antisense* or siRNA techniques) to interfere with the deleterious cascade in localised anatomical areas. Due to the very efficient nuclear entry mechanism of the adenovirus and its low pathogenicity for humans, we use adenovirus-based vectors as a gene delivery vehicle to infect primary

cell culture of neurons, for example. The adenoviral vector system (AdEASY) used in our lab, allows the production of recombinant adenoviruses with high titers, including a reporter gene for monitoring the infection efficacy. Lentiviral vectors provide attractive gene delivery vehicles in the context of non-dividing cells. The vectors also have proved to be highly efficient for *in vivo* gene delivery and achieve stable long-term expression of transgene in several target tissues, such as the brain. We designed a third-generation lentivirus vector.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. rer. nat. Ellen Gerhardt
Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz

Drittmittelförderung | Funding

DFG, TE 343/4: "Die Rolle von Zyklooxygenase bei neurodegenerativen Prozessen", 2004-2006

Michael J. Fox Foundation, USA: "Treatment of alpha-Synuclein transgenic mice", 2002-2003

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Beier CP, Wischhusen J, Gleichmann M, Gerhardt E, Pektanovic A, Krueger A, Taylor V, Suter U, Krammer PH, Endres M, Weller M, Schulz JB (2005) FasL (CD95L/APO-1L) resistance of neurons mediated by phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase B-dependent expression of lifeguard/neuronal membrane protein 35. *J Neurosci*, 25: 6765-74.

Dehmer T, Heneka MT, Sastre M, Dichgans J, Schulz JB (2004) Protection by pioglitazone in the MPTP model of Parkinson's disease correlates with α -syn induction and block of NF κ B and iNOS activation. *J Neurochem*, 88: 494-501.

Eberhardt O, Schulz JB (2004) Gene therapy in Parkinson's disease. *Cell Tiss Res*, 318: 243-60.

Teismann P, Schulz JB (2004) Cellular Pathology of Parkinson's disease – Astrocytes, microglia and inflammation. *Cell Tiss Res*, 318: 149-61.

Wick A, Wick W, Hirrlinger J, Gerhardt E, Dringen R, Dichgans J, Weller M, Schulz JB (2004) Chemotherapy-induced cell death in primary cerebellar granule neurons but not in astrocytes: in vitro paradigm of differential neurotoxicity. *J Neurochem*, 91:1067-74.

4. MRT basierte 3D Volumetrie

Um die Differentialdiagnose von Parkinsonsyndromen und von Ataxien zu verbessern und um die zunehmende Atrophie während des natürlichen Erkrankungsverlaufs im Sinne eines Surrogatmarkers zu verfolgen, haben wir eine Software zur MRT basierten 3D Volumetrie entwickelt. Dieses Verfahren erlaubt es auch, den Einfluss potentiell neuroprotektiver Substanzen im Erkrankungsverlauf zu untersuchen. Diese Software benutzt Verfahren des region growing und der voxel based morphometry. Mit diesem Verfahren haben wir Möglichkeiten erarbeitet, verschiedene Parkinsonsyndrome und Ataxien voneinander zu differenzieren. Wir haben ferner gezeigt, dass die Methoden geeignet sind, den Verlauf und die Progression der Multisystematrophie mit Kernspintomographie zu verfolgen.

4. MRI-based 3D Volumetry

To improve the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes and ataxias, to monitor the increasing atrophy during the natural course of these diseases and to provide a surrogate

marker for potential beneficial effects of therapeutics in these diseases we developed an analysis software for 3D-based MRI volumetry. This software makes use of region growing and voxel based morphometry. We have used these methods to differentiate Parkinsonian syndromes and ataxias and to study the progression of multiple system atrophy.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz

Kooperationen | Cooperations

Dr. Irene Litvan, University of Louisville School of Medicine, Louisville, USA

Dr. Till-Karsten Hauser, Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinik Tübingen

Dr. Andreas Luft, Abteilung für allgemeine Neurologie, Universitätsklinik Tübingen

Drittmittelförderung | Funding

EuroSCA, 6. Rahmenprogramm der EU, 2004-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Bürk K, Bühring U, Schulz JB, Zühlke C, Hellenbroich Y, Dichgans J (2005) Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia. *Arch Neurol*, 62: 981-5.

Gröschel K, Kastrup A, Litvan I, Schulz JB (2006) Penguins and hummingbirds: mid-brain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 66: 49-50.

Bürk K, Globas C, Wahl T, Bühring U, Dietz K, Zühlke C, Luft A, Schulz JB, Voigt K, Dichgans J (2004) MRI-based volumetric differentiation of sporadic cerebellar ataxia. *Brain*, 127: 175-81.

Gröschel K, Hauser T-K, Luft A, Patronas N, Dichgans J, Litvan I, Schulz JB (2004) Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *NeuroImage*, 21:714-24.

Hauser T-K, Luft A, Skalej M, Nägele T, Kircher T-J, Leube DT, Schulz JB (2006). Visualization and quantification of disease progression in multiple system atrophy. *Mov Disord*, published electronically, PMID: 16830312

5. Klinische Studien

Prof. Jörg B. Schulz ist Sprecher des BMBF geförderten deutschen Netzwerks für hereditäre Bewegungsstörungen (GeNeMove, German Network of Hereditary Movement Disorders). Hereditäre Bewegungsstörungen sind eine Gruppe genetisch bedingter Erkrankungen, die klinisch durch eine progressive Ataxie, Spastizität oder Symptome der Basalganglien charakterisiert werden. Diese führen zur dauerhaften Behinderung und einer Verkürzung der Lebenserwartung. Obwohl es sich bei den Hereditären Bewegungsstörungen um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen handelt, überlappen die klinischen Symptome und die Patienten werden von den gleichen Spezialisten für Bewegungsstörungen behandelt. Auch ähneln sich die zur Erkrankung führenden pathogenetischen molekularen und zellulären Wege.

Um in den klinischen und in den Grundlagenwissenschaften auf dem Gebiet der Bewegungsstörungen in Deutschland die Forschungsaktivitäten zu koordinieren und zu stimulieren, haben wir ein nationales Netzwerk, GeNeMove (German Network of Hereditary Movement Disorders) etabliert. Die spezifischen Erkrankungen, mit denen sich GeNeMove befasst, sind Hereditäre Ataxien (Friedreich Ataxie, Spinocerebelläre Ataxie), Hereditäre Spastische Paraparese, Hereditäre Dystonien, Huntington und Wilson Erkrankung. Die Ziele von GeNeMove sind die Standardisierung und Verbesserung der Patientendiagnostik- und -behandlung, die Etablierung eines Qualitätsprogramms

für diagnostische Prozeduren, die Implementierung eines Netzwerks für therapeutische klinische Studien und eine Verbesserung der klinischen Ausbildung von Ärzten.

GeNeMove umfasst zentrale Projekte zur Koordination, ein klinisches horizontales Netzwerk, zentrale Einrichtungen für DNA, Liquor, Blut und Gewebesammlungen und eine Reihe krankheitsspezifischer Projekte. Ein elektronisches Netzwerk wurde installiert (www.genemove.de). Eine multizentrische doppelblinde, plazebokontrollierte, vierarmige Studie zum Studium der Effekte von Idebenon auf den Verlauf der Friedreich Ataxie wurde initiiert.

Die Abteilung beteiligt sich ferner klinischen Studien zur Parkinson-Erkrankung, Alzheimer Demenz und degenerativen Ataxien. Zuletzt wurden die Effekte einer Cholesterol-Depletion in Modellen der Alzheimer Erkrankung untersucht, eine Phase II Studie mit Simvastatin durchgeführt und eine inter-anational, multizentrische Phase III Studie mit Atorvastatin (Sponsor Pfizer) initiiert. Da Amyloid A β -Peptide der zentrale Bestandteil der amyloiden Plaques sind und ihre Sekretion und Ablagerung als wahrscheinliche Ursache der neurodegenerativen Erkrankungen gelten, ist eines der vorrangigen Ziele in der Alzheimerforschung, die Produktion des Amyloid-Peptids A β zu bremsen. Vorausgehende Arbeiten in Zellkulturen in Tierversuchen haben gezeigt, dass die Senkung der Cholesterinkonzentration durch 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) Reduktase-Hemmstoffe (z.B. Statine) zu einer verminderten Freisetzung von A β führt. In epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass in Patientengruppen, die mit HMG-CoA Reduktase-Hemmstoffen behandelt wurden, das Neuaufreten einer Demenz, bzw. einer Alzheimer Erkrankung um 60-70% erniedrigt war. In einer ersten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie haben wir über 26 Wochen den Effekt des HMG-CoA Inhibitors, Simvastatin, auf die Konzentration von A β im Liquor von Alzheimer-Patienten untersucht. Besonders bei Patienten mit einer milden Form der Erkrankung fanden wir einen zwar geringen aber signifikanten Rückgang der A β -Konzentration im Liquor. Obwohl diese Ergebnisse vielversprechend sind, lassen sie keine Rückschlüsse zu, ob Simvastatin auch die zunehmenden kognitiven Einbußen der Patienten verhindert oder verlangsamt. Aus diesem Grund wurde eine Phase III Studie mit dem Titel "An 80-week, randomized, multi-center, parallel-group, double-blind study of the efficacy and safety of atorvastatin 80 mg plus an acetylcholinesterase inhibitor versus an acetylcholinesterase inhibitor alone in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease" initiiert.

5. Clinical Trials

Prof. Jörg B Schulz is the speaker of the German Network of Hereditary Movement Disorders, which is funded by the German Ministry of Health and Education (BMBF). Hereditary Movement Disorders (HMD) are a group of genetically determined disorders that are clinically characterized by progressive ataxia, spasticity or basal ganglia symptoms leading to disability and a shortening of life expectancy. Although the HMD are a heterogeneous group of disorders, their clinical presentation

is often overlapping, patient care usually being provided by the same group of movement disorder specialists. Many of these diseases share common pathogenetic pathways. To coordinate and stimulate clinical and basic research in the field of HMD in Germany, we established a national network, GENEMOVE (German Network of Hereditary Movement Disorders). The specific disorders GENEMOVE dealt with are hereditary ataxias (Friedreich's ataxia, spinocerebellar ataxias), hereditary spastic paraplegias, hereditary dystonias, Huntington's and Wilson's disease. GENEMOVE aims to standardize and improve patient care, to establish quality control programs for diagnostic procedures, to implement a network for therapeutical trials and to resolve deficits in clinical education. GENEMOVE includes central projects, a clinical horizontal network, and a core facility for DNA, CSF, blood, urine and cell line banking, and a number of disease-related research projects. An electronic network was established as one of GENEMOVE's primary goals (www.genemove.de). Recently, we succeeded in the initialization of a multicentre, double blind, placebo-controlled trial to test the efficacy of idebenone on the natural history of Friedreich's ataxia.

In addition, the department is participating in clinical trials on Alzheimer's disease, Parkinson's disease and degenerative ataxias. Recently, we investigated the effects of cholesterol depletion in Alzheimer's disease, completed a phase II study using Simvastatin and initiated an international, multicentre phase III study to investigate the effects of Atorvastatin on the progression of Alzheimer's disease. Pfizer is the sponsor of this study. A β is the central component of amyloid plaques and its secretion and deposition are the most likely cause of the neurodegenerative process in Alzheimer's disease. Therefore, one of the major aims in Alzheimer's disease research is to decrease or block the production of A β . Work of a former lab member, Mika Simons, in cell culture and animals, conducted in the laboratory of Konrad Beyreuther, has shown that blockers of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, so-called statins, lead to a reduction of A β secretion. Epidemiologic studies have shown that HMG-CoA reductase inhibitors reduce the incidence of dementia, including Alzheimer's disease by 70%. In a first double-blind, placebo-controlled clinical study we investigated whether the treatment over 26 weeks with a HMG-CoA inhibitor, simvastatin, reduced the concentration of A β in the cerebrospinal fluid (CSF). Especially in patients with a mild form of the disease, we found a small but significant reduction. Although the data were promising, this study did not answer the question whether simvastatin slowed or halted the cognitive decline. For this purpose a multicentre, international study was initiated with the title "An 80-week, randomized, multicentre, parallel-group, double-blind study of the efficacy and safety of atorvastatin 80 mg plus an acetylcholinesterase inhibitor versus an acetylcholinesterase inhibitor alone in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease."

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr.med. Jörg B. Schulz

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. med. Thomas Klockgether, Neurologische Klinik, Universität Bonn

Prof. Dr. med. Thomas Gasser, Neurologische Klinik mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen, Universität Tübingen

Prof. Dr. med. Ludger Schöls, Neurologische Klinik mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen, Universität Tübingen

Prof. Dr. med. Wolfgang Oertel, Neurologische Klinik, Universität Marburg

Prof. med. Olaf Riess, Humangenetisches Institut, Universität Tübingen

PD Dr. med. Mika Simons, Nachwuchsgruppe im Biochemischen Institut, Fachbereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

BMBF, Deutsches Netzwerk für Hereditäre Bewegungsstörungen, Förderprogramm Netzwerke seltener Erkrankungen, 2003-2008

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Bürk K, Globas C, Wahl T, Bühring U, Dietz K, Zühlke C, Luft A, Schulz JB, Voigt K, Dichgans J (2004) MRI-based volumetric differentiation of sporadic cerebellar ataxia. *Brain*, 127: 175-81.

Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Nemeth AH, Le Ber I, Moniz JC, Tranchant C, Aubourg P, Tazir M, Schöls L, Pandolfo M, Schulz JB, Pouget J, Calvas P, Shizuka-Ikeda M, Shoji M, Tanaka M, Izatt L, Shaw CE, M'Zahem A, Dunne E, Bomont P, Benhassine T, Bouslam N, Stevanin G, Brice A, Guimaraes J, Mendonca P, Barbot C, Coutinho P, Sequeiros J, Durr A, Warter JM, Koenig M (2004) Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet*, 36: 225-7.

Schneider A, Schulz-Schaeffer W, Hartmann T, Schulz JB, Simons M (2006) Cholesterol depletion reduces aggregation of amyloid-beta peptide in hippocampal neurons. *Neurobiol Dis*, published electronically, PMID: 16793975,

Anhang | Appendix

Diplom- und Masterarbeiten | Diploma and Master Theses

Ritika Mahal, Master Thesis, Neuroscience Program Göttingen, „Evaluation of the peripheral immune-invasion in (Thy-1) human [A30P] α -synuclein transgenic model of Parkinson's disease“ and „Generation and characterization of an anti-Lifeguard polyclonal antiserum“. Universität Göttingen, Göttingen, 2006

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

27.-28.05.2005, Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: from genes to molecular mechanisms and therapy. Ausgerichtet von der Abteilung für Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung und dem CMPB in Göttingen.

21.-26.08.2005, 20th Joint Meeting of The International Society for Neurochemistry (ISN) & The European Society for Neurochemistry (ESN), Innsbruck, Organisation eines Workshop zum Thema: „Transgenics and knock-outs in neurochemistry“

21.-26.08.2005, 20th Joint Meeting of The International Society for Neurochemistry (ISN) & The European Society for Neurochemistry (ESN), Innsbruck, Organisation eines Symposiums zum Thema: „Neuronal networks and plasticity: from glutamate to network oscillations“

22.09.2005, Symposium: „Neurobiologie des Alterns“, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, organisiert durch Jörg B. Schulz, Wiesbaden

11.-18. Dezember 2005, FENS Winterschool on "Neurodegenerative aggregation disorders: from genes to protein aggregation, neuronal dysfunction and experimental treatments", wissenschaftliches Programm organisiert durch Jörg B. Schulz und Mathias Bähr, Kitzbühel

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz:

Editorial Board des Journal of Neurochemistry

Dr. med. Björn Falkenburger:

Vorstandssprecher der Jungen Akademie 2005/06

Universitäre Gremien | University Boards**Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz:**

Mitglied im Beirat der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE)

Mitglied in der Bewertungskommission Betriebliches Vorschlagswesen

Mitglied der Promotionskommission

Fachgutachtertätigkeit | Function as Expert Consultant**Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz:**

Gutachten für wissenschaftliche Journale

Nature Genetics; Nature Neuroscience; Annals of Neurology; Brain; Neurology; Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry; Journal of Neuroscience; Journal of Neurochemistry; Trends in Neurosciences; Trends in Molecular Medicine; Brain Research; Neuroscience; European Journal of Pharmacology; Pharmacology Biochemistry and Behavior; European Journal of Neuroscience; Cell and Tissue Research; Neurotoxicity Research, European Journal of Clinical Investigation, Journal of Neuroscience Methods, Journal of Neuroscience Research, British Journal of Pharmacology, European Journal of Clinical Investigation, Neurobiology of Disease, Free Radicals in Biology and Medicine, Progress in Neurobiology, Movement Disorder, Journal of Neurology,

Gutachten für DFG und andere Drittmittelgeber mit Begutachtungsverfahren

Deutsche Forschungsgemeinschaft: Sachbeihilfen, SFB Begutachtung, SFB Vorfragen, Forschergruppen Vorfragen und Forschergruppen Begutachtung

BonFor-Programm der Universität Bonn

fortüne-Programm der Universität Tübingen

FORUM-Programm der Universität Bochum

European Science Foundation

German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development

Israel Science Foundation

Telethon Italien

Wellcome Trust

Austrian Science Fund

Internationale wissenschaftliche Kooperationen**International Scientific Cooperations**

Flint Beal, Cornell University, New York, USA

Mark Cookson, NIH, Bethesda, USA

Miguel Martins, Pierluigi Nicotera, MRC Toxicology, Leicester, UK

EU-Projekte | European Research Projects

Search for the treatment of Friedreich's ataxia, QLG1-CT-1999-00584, 2000-2003 (EU, 5. Rahmenprogramm)

EURO-SCA, LSHM-CT-2004-503304, 2004-2006 (EU, 6. Rahmenprogramm)

Multizentrische Studien | Multicentre Studies**Studienleitung in Göttingen | Study Supervision in Göttingen**

Atorvastatin in combination with Donepezil for the treatment of Alzheimer's disease, Multizentrische, internationale Phase III Studie, gesponsort von Pfizer, Prof. Jörg B. Schulz ist Leiter der klinischen Studie (LKP) in Deutschland, 2003-2007

Vierarmige, internationale, multizentrische Therapiestudie über den Einfluß von Idebenon auf die Progression der Friedreich Ataxie, gesponsort von Santhera, Prof. Jörg B. Schulz ist Leiter der klinischen Studie (LKP) in Deutschland, 04/2006-03/2008

Gastwissenschaftler/innen | Guest Scientists

Dr. Frank Soldner, NINDS, Bethesda, USA, 12/2005-01/2006

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Santhera, Liestal, Schweiz

Zentaris, Frankfurt