

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Gärtner, Jutta	Prof. Dr. med.	paediatrie2@med.uni-goettingen.de	39-8035
Wilichowski, Ekkehard	Prof. Dr. med.	ewilich@med.uni-goettingen.de	39-6260
Brockmann, Knut	PD Dr. med.	kbrock@med.uni-goettingen.de	39-2570
Huppke, Peter	PD Dr. med.	phuppke@med.uni-goettingen.de	39-2570
Rostasy, Kevin	PD Dr. med.	krostasy@excite.com	39-2570

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Henneke, Marco (seit 02/2003)	Dr. med.	hennekem@med.uni-goettingen.de	39-2570
Hunneman, Donald H.	PhD	hunneman@med.uni-goettingen.de	39-5904
Steinfeld, Robert (seit 04/2003)	Dr. med., PhD	rsteinfeld@med.uni-goettingen.de	39-2570
Weller, Sabine (seit 10/2004)	Dr. med.	s.weller@med.uni-goettingen.de	39-2570

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Rett Syndrom
- ▶ Multiple Sklerose (MS)
- ▶ Leukenzephalopathien
- ▶ Lysosomale Erkrankungen
- ▶ Neuromuskuläre Erkrankungen
(einschließlich Mitochondriopathien)
- ▶ Peroxisomale Krankheiten

Research Foci

- ▶ Rett Syndrome
- ▶ Multiple Sclerosis (MS)
- ▶ Leukencephalopathies
- ▶ Lysosomal Disorders
- ▶ Neuromuscular and Mitochondrial
- ▶ Disorders of Childhood and Adolescence
- ▶ Peroxisomal Disorders

Einleitung

Das Hauptinteresse der Abteilung gilt angeborenen neuro-metabolischen und neurodegenerativen Krankheiten mit Manifestation im Kindes- und Jugendalter. Hierzu zählen lysosomale, peroxisomale und mitochondriale Stoffwechselkrankheiten, Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz (Leukodystrophien), Multiple Sklerose und das Rett Syndrom. Zahlreiche der zugrunde liegenden biochemischen und molekularen Defekte konnten in den letzten Jahren identifiziert werden. Dennoch sind die für klinisch-medizinische Anwendungen wichtigen Kausalzusammenhänge zwischen Genläsion und Krankheits-symptomen der Patienten bis heute weitestgehend unbekannt. Die klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten der Abteilung befassen sich daher mit der Entwicklung von krankheitsspezifischen Markern sowie dem molekularen und zellbiologischen Verständnis der Pathoätiologie. Diese Arbeiten sollen zu einem verbesserten Verständnis der pathogenetischen Mechanismen der Bildung der weißen Hirnsubstanz und der Neurodegeneration führen und damit die Voraussetzungen zur Entwicklung rationaler Interventionsstrategien für diese Krankheiten schaffen.

Preface

The principal interests of the department lie in the areas of neurometabolic and neurodegenerative diseases in children and adolescents. Amongst these interests, particular attention has centred on lysosomal, peroxisomal and mitochondrial metabolic diseases, as well as diseases affecting white brain matter, multiple sclerosis and the Rett Syndrome. Many of the basic biochemical and molecular defects involved in these diseases have been identified in recent years. Nevertheless, in most cases the relation between mutation and disease expression has remained obscure. The clinical and basic research activities of the department are aimed at discovering disease specific markers, as well as elucidating the molecular and biological mechanisms of the disease. These studies should lead to an improved understanding of the pathogenetic development of white matter and neurodegeneration and thereby to the development of rational treatment strategies for this group of diseases.

1. Rett Syndrom

Seit mehr als 15 Jahren ist das Rett Syndrom ein Forschungsschwerpunkt in der Göttinger Kinderklinik. Das Rett Syndrom ist eine der häufigsten Ursachen mentaler Retardierung bei Mädchen, während es bei Jungen nur sehr selten auftritt. Nach zunächst normaler Entwicklung in den ersten 8-18 Monaten kommt es zunächst zu einem Stillstand der Entwicklung und dann zum Verlust bereits erlernter Fähigkeiten, insbesondere der Sprache und der Handfunktion. Der klinische Zustand stabilisiert sich und bleibt für viele Jahre unverändert. Die Lebenserwartung ist nicht wesentlich vermindert. Seit 1999 ist

bekannt, dass das Rett Syndrom durch Mutationen im *MECP2*-Gen, das auf dem X-Chromosom liegt, verursacht wird.

- ▶ Beschreibung der Auswirkung von Mutationen auf die klinische Ausprägung (Kooperation mit der Abteilung Humangenetik). Wir konnten eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation aufzeigen. Auch kann eine ungleiche X-Inaktivierung zu einer sehr milden Ausprägung der Symptome führen. Eltern betroffener Kinder können jetzt über den zu erwartenden klinischen Verlauf besser beraten werden.
- ▶ Untersuchung weiterer Kandidatengene für das Rett Syndrom. Da bei 10% der Mädchen mit den typischen klinischen Merkmalen eines Rett Syndroms keine *MECP2*-Mutationen nachgewiesen werden können, haben wir begonnen Gene zu untersuchen, deren Defekte aus pathophysiologischen Erwägungen ebenfalls zum Rett Syndrom führen könnten.
- ▶ Retrospektive Studie zur antikonvulsiven Behandlung der Epilepsie beim Rett Syndrom.
- ▶ Untersuchung der Atemauffälligkeiten beim Rett Syndrom (Kooperation mit der Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie). Atemauffälligkeiten wie Hyperventilationen und Apnoen gehören zu den typischen klinischen Rett Symptomen. Wir führen derzeit eine physiologische Charakterisierung mittels Monitoring an Patienten durch und korrelieren diese mit den Atemauffälligkeiten bei Mäusen mit *MECP2* Mutationen. In einem zweiten Schritt sollen dann Therapieversuche im Mausmodell begonnen werden.
- ▶ Erstellung weiterer Mausmodelle für das Rett Syndrom (Kooperation mit dem MPI für Experimentelle Medizin, Göttingen). Da die bisher zur Verfügung stehenden Mausmodelle nicht die bei Menschen mit Rett Syndrom am häufigsten gefundenen Mutationen im *MECP2* Gen tragen, werden derzeit weitere Mausmodelle etabliert. Für zukünftige Therapieversuche werden wir dann ein Mausmodell zur Verfügung haben, das dem Genotyp des humanen Rett Syndroms sehr viel ähnlicher ist.

1. Rett Syndrome

For more than 15 years, Rett Syndrome has been one of the main research topics of the Paediatric clinic in Göttingen. Rett Syndrome is one of the most common causes of mental retardation in females. After an initial period of normal development lasting 8-18 months, the girls lose previously acquired abilities, in particular speech and hand function. The patients' clinical condition remains stable and unchanged for many years. Life expectancy is not reduced. In 1999, the first mutations in the *MECP2* gene, located on the X-chromosome, were described.

- ▶ In cooperation with the Department of Human Genetics, we have analysed the spectrum of mutations in a large collective of patients with Rett Syndrome. We were able to establish a genotype-phenotype correlation. In addition, we found that X inactivation has a major influence on the

severity of clinical symptoms. Results of our study will allow a better counselling to affected families.

- ▶ As 10% of our patients with characteristic clinical symptoms of Rett Syndrome do not provide evidence of mutation in the *MECP2* gene, we started to investigate genes that interact with *MECP2* and might be involved in disease pathogenesis.
- ▶ To improve the therapy of epilepsy in Rett Syndrome, we have performed a retrospective clinical study on anticonvulsive drugs.
- ▶ In cooperation with the Department of Neuro- and Sensory Physiology, we have analysed the breathing pattern in patients with Rett Syndrome and in *MECP2* k.o. mice.
- ▶ In cooperation with the MPI for Experimental Medicine Göttingen, we are establishing mouse models that carry mutations found in Rett Syndrome patients. These models will be used for future therapy approaches.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Peter Huppke

Kooperationen | Cooperations

PD Dr. M. Dutschmann, Prof Dr. D. W. Richter, Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. G. Flügge, Primatenzentrum Göttingen

Prof. Dr. B. Hagberg, Kinderklinik Göteborg, Schweden

PD Dr. F. Laccone, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. H. Werner, MPI für Experimentelle Medizin, Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

DFG, 2005–2007

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Huppke P, Gärtner J (2005) Molecular diagnosis of Rett syndrome. *J CHILD NEUROL*, 20(9): 732-6.

Huppke P, Ohlenbusch A, Brendel C, Laccone F, Gärtner J (2005) Mutation analysis of the HDAC 1, 2, 8 and CDKL5 genes in Rett syndrome patients without mutations in *MECP2*. *AM J MED GENET A*, 137(2): 136-8.

Laccone F, Junemann I, Whatley S, Morgan R, Butler R, Huppke P, Ravine D (2004) Large deletions of the *MECP2* gene detected by gene dosage analysis in patients with Rett syndrome. *HUM MUTAT*, 23(3): 234-44.

Zoll B, Huppke P, Wessel A, Bartels I, Laccone F (2004) Fetal alcohol syndrome in association with Rett syndrome. *Genet Couns*, 15(2):207-12.

Huppke P, Held M, Laccone F, Hanefeld F (2003) The spectrum of phenotypes in females with Rett Syndrome. *BRAIN DEV-JPN*, 25(5): 346-51.

Huppke P, Kohler K, Laccone F, Hanefeld F (2003) Indication for genetic testing: a checklist for Rett syndrome. *J PEDIATR*, 142(3): 332-5.

2. Multiple Sklerose (MS)

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung junger Erwachsener mit einer Prävalenz von 20–200 pro 100.000 Einwohnern in Europa und Nordamerika. In den 80er Jahren wurde gezeigt, dass neben Erwachsenen auch Jugendliche und Kinder an einer MS erkranken können. Der klinische Verlauf und die Prognose dieser Gruppe von Patienten sind allerdings noch nicht ausreichend untersucht.

Der klinische Verlauf der MS ist charakterisiert durch eine schubhafte oder chronisch progressive Verlaufsform und führt

häufig zu schweren Behinderungen. Neuropathologisch liegt der MS eine Entzündung des zentralen Nervensystems zugrunde, bei der die Oligodendrozyten, verantwortlich für den Erhalt der Myelinscheiden, das Hauptziel des entzündlichen Prozesses sind.

Es wird angenommen, dass die MS vor allem eine autoimmunologische Erkrankung ist, dass aber genetische Einflüsse und Infektionen mit bestimmten Erregern eine weitere Rolle in der Pathogenese spielen. In der Vergangenheit wurden viele verschiedene Viren als mögliche Auslöser der MS in Betracht gezogen. Bis heute konnte aber noch kein kausaler Zusammenhang zwischen einem einzelnen Virus und der Entstehung der Erkrankung nachgewiesen werden.

Die Abteilung ist die bundesweite Anlaufstelle und betreut derzeit etwa 120 Kinder und Jugendliche mit MS. In den letzten drei Jahren bestand daher unser primäres Interesse in der Charakterisierung der klinischen Manifestation und des langfristigen Verlaufes von Kindern und Jugendlichen mit MS. Ein weiterer Aspekt ist die Beurteilung des klinischen Verlaufs unter immunmodulatorischer Therapie.

Vor kurzem wurden humane endogene Retroviren, die in jedem menschlichen Chromosom vorkommen und ungefähr 7% des Genoms ausmachen, mit verschiedenen menschlichen Erkrankungen, insbesondere der MS in Verbindung gebracht. In Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut in Berlin wird das Serum von Patienten mit einem akuten MS-Schub und verschiedenen Kontrollgruppen auf das Vorhandensein von mRNA-Sequenzen von verschiedenen humanen endogenen Retroviren untersucht. Ein weiteres Projekt versucht einen Zusammenhang zwischen bestimmten genetischen Faktoren und der Entwicklung der MS herzustellen. Insbesondere werden Familien, in denen verschiedene Mitglieder an der Erkrankung leiden, in diese Studie einbezogen.

2. Multiple Sclerosis (MS)

Multiple sclerosis (MS) is the most common neurological disease of young adults, with prevalence in Europe and North America of between 20 and 200 per 100,000. It was shown that MS can also affect adolescents and children; however the precise clinical course and later prognosis of this group of patients has not been given sufficient attention.

The clinical course in general is characterised by relapsing/remitting episodes or a chronic progressive course, frequently leading to severe disability. MS is an inflammatory disease of the CNS, affecting primarily the oligodendrocytes, which are responsible for the maintenance of the myelin sheath.

Current knowledge suggests that MS is primarily associated with autoimmunity, and that genetic background and infectious agents also play a role in the pathogenesis. Indeed, many viruses have been proposed as possible trigger but, as yet, none of these has been proven to play an etiological role.

Our Department is a contact point nationwide and we provide care for a group of up to 120 adolescents and children with MS that are referred to our centre for medical care and advice on treatment options. One focus of our research

is therefore to characterise the clinical course, prognosis and long-term outcome of this unique group of patients. Another aspect of our studies is to evaluate and monitor the response to immunomodulatory therapy.

Recently, human endogenous retroviruses, which are present throughout each human chromosome and by some estimates comprise up to 7% of the genome, have been suggested to play a potential role in human diseases such as MS. In collaboration with the Robert Koch Institute in Berlin, the serum of patients with an acute exacerbation of MS and several control groups is studied for the presence mRNA of several human endogenous retroviruses. Another project examines factors of genetic predisposition to the development of MS, especially in families with several members affected with the disease.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
PD Dr. med. Kevin Rostasy

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. W. Brück, Abteilung Neuropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
Prof. Dr. H. Eiffert, Abteilung Bakteriologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
Prof. Dr. H.-O. Reiber, Neurochemisches Labor der Abteilung Neurologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
Dr. M. Sailer, Klinik für Neurologie, Universität Magdeburg

Drittmittelförderung | Funding

Hertie Stiftung, 2003

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F (2005). Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *NEUROLOGY* 64: 888-890.
Rostasy K, Withut E, Pohl D, P Lange P, Ciesielczyk B, Diem R, Gärtner J, Otto M (2005). Tau, Phospho-Tau and S-100B in the Cerebrospinal Fluid of Children with MS. *J CHILD NEUROL*, 20: 822-825.
Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F (2004) CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *NEUROLOGY* 63: 1966-1967.
Rostasy K, Reiber HO, Pohl D, Lange P, Ohlenbusch A, Eiffert H, Maass M, Hanefeld F (2003) Chlamydia pneumoniae in Children with MS: Frequency and Quantity of Intrathecal Antibodies. *NEUROLOGY*, 61: 125-8.

3. Leukoencephalopathien

Leukoencephalopathien im Kindesalter

In Kooperation mit der neu gegründeten Forschergruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ (Leitung Dr. P. Dechent) im Bereich Humanmedizin führten wir multiparametrische Magnetresonanz-Untersuchungen (MR Tomographie, lokalisierte Protonen MR Spektroskopie mit absoluter Quantifizierung der Metabolite, Diffusions Tensor Imaging) zur Charakterisierung von Leukoencephalopathien im Kindesalter durch. Untersucht wurden 1. unklassifizierte Leukoencephalopathien, um eine diagnostische Zuordnung zu erreichen und möglicherweise neu abgrenzbare Entitäten zu erkennen, 2. klassifizierte Leukoencephalopathien, um Spontanverlauf und Therapieeffekte zu erfassen.

Diese neuroradiologischen Untersuchungen bilden die Basis für weitergehende biochemische und molekulargene-

tische Charakterisierung hereditärer Leukoencephalopathien im Kindesalter.

Schilddrüsenhormontransporter MCT8

In Kooperation mit Prof. S. Refetoff und Dr. A. Dumitrescu, University of Chicago, gelang die Erstbeschreibung eines neurologisch-endokrinologischen Krankheitsbildes infolge der Defizienz des Schilddrüsenhormon-Transporterproteins MCT8. Klinische und molekulargenetische Merkmale wurden charakterisiert. Erstmals ist damit auch für eine paroxysmale Dyskinesie die genetische Ursache beschrieben worden.

Klinische Neurophysiologie

Hervorgehend aus umschriebenen klinischen Fragestellungen wurden elektroneurographische und myosonographische Untersuchungen bei neuromuskulären Erkrankungen sowie neurophysiologische Untersuchungen mittels EEG und Evozierten Potentiale bei hereditären und erworbenen inflammatorischen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems durchgeführt.

Hereditäre Spastische Paraplegien

In Kooperation mit Dr. A Crosby, London, sowie mit einer international europäischen Arbeitsgruppe um Dr. F. M. Santorelli, Rom, erfolgten klinische und neuroradiologische Charakterisierung sowie genetische Untersuchungen zu der im Kindesalter besonders seltenen autosomal-rezessiven hereditären spastischen Paraplegie mit dünnem Corpus callosum (HSP-TCC).

Molekulare Charakterisierung unklarer Leukodystrophien

In Kooperation mit Prof. Dr. Peter Nürnberg (ehemals Zentrum für Genkartierung, Max Delbrück Zentrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch) wurde für zwei in ihrer Ursache unklare, aber als Entität klassifizierte Leukodystrophien nach dem krankheitsverursachenden genetischen Defekt gesucht. Für die zystische Leukoencephalopathie ohne Megalenzephalie konnte dabei zunächst ein neuer Genlocus auf Chromosom 6 detektiert werden. Zurzeit erfolgt zur Identifikation des Krankheitsgens die Analyse geeigneter Kandidatengene innerhalb dieses Genlocus. Bei einigen Patienten mit Pelizaeus-Merzbacher ähnlicher Krankheit konnten erstmals Mutationen im GJA12-Gen (Gap Junction Protein α 12-, auch Connexin 46.6-Gen) als Krankheitsursache nachgewiesen werden. In einem größeren Patientenkollektiv wurde begonnen, nach weiteren GJA12-Mutationen zu suchen und diese funktionell in Zellmodellen zu charakterisieren.

Für die „Vanishing white matter“-Krankheit (VWM), eine bekannte Leukodystrophie, konnten zahlreiche bislang nicht beschriebene Genmutationen nachgewiesen werden.

3. Leukoencephalopathies

Leukoencephalopathies in childhood

In cooperation with the “MR-Research in Neurology and Psychiatry” group (head Dr. P. Dechent), at the Bereich Humanmedizin we performed multiparametric magnetic resonance investigations comprising MR imaging, localized MR spectros-

copy with absolute quantification of metabolite concentrations, and diffusion tensor imaging in children with leukoencephalopathies. To further characterize these white matter alterations, we have carried out investigations on patients with unclassified white matter disorders, aiming at delineation of novel entities. Furthermore, classified leukoencephalopathies have been examined with the purpose of widening our insights in spontaneous metabolic alterations and monitoring therapeutic effects.

These neuroradiological investigations constitute the basis for further biochemical and genetic characterization of rare hereditary white matter disorders in infancy and childhood.

Thyroid hormone transporter MCT8

In a cooperative project with Prof. S. Refetoff and Dr. A. Dumitrescu, University of Chicago, a novel syndrome combining endocrinological and neurological abnormalities has been described, that is caused by mutations in a monocarboxylate transporter gene (MCT8). Thus, for the first time a disorder of thyroid hormone transport has been recognized, and, at the same time, the first mutated gene in a paroxysmal dyskinesia has been detected.

Clinical neurophysiology

Emerging from clear-cut clinical questions and well defined research projects, neurophysiological investigations (nerve conduction studies, muscle ultrasound, EEG, evoked potentials) have been performed in neuromuscular disorders and in hereditary and inflammatory disorders of peripheral and central nervous system in children.

Hereditary spastic paraplegia

In a cooperative project with Dr. A. Crosby, in London, and an international European research group led by Dr. F. M. Santorelli, in Rome, clinical and neuroradiological characterization and molecular genetic studies have been performed in children with especially rare autosomal-recessive hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum (HSP-TCC).

Molecular Characterisation of undetermined Leukodystrophies

In cooperation with Prof. Dr. Peter Nürnberg (former Gene Mapping Centre, Max Delbrück Centre for Molecular Medicine, Berlin-Buch), we undertook a search for the primary genetic defect in two undetermined, but as disease entity classified leukodystrophies. For the cystic leukoencephalopathy without megalencephalopathy, a new gene locus was detected on chromosome 6. To date, an analysis of promising candidate genes is in progress to identify the disease. For the first time, we have identified mutations in the gene encoding the gap junction protein $\alpha 12$ (GJA12 or Connexin 46.6) in a number of patients with Pelizaeus-Merzbacher-like disease. We have now started a study to identify further GJA12 mutations within a large cohort of patients and to functionally characterise these mutations in several cell models.

For the vanishing white matter disease (VWM), a classical leukodystrophy, we have found several new mutations in the disease-causing genes.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Knut Brockmann

Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Dr. med. Marco Henneke

Kooperationen | Cooperations

Dr. P. Dechent, MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. J. Frahm, Biomedizinische NMR-Forschungs GmbH, MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen

Prof. Dr. M. H. Gelb, Departments of Chemistry and Biochemistry, University of Washington, Seattle, USA

PD Dr. M. Grond, Neurologische Klinik Siegen

Frau Prof. Dr. A. Hübner, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Dr. M. Meins, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Samuel Refetoff, MD, Professor of Medicine, Pediatrics and Genetics, University of Chicago, USA

Dr. A. Crosby, Senior Lecturer in Medical Genetics, St. George's Hospital Medical School, London, UK

Dr. Filippo M. Santorelli, Unit of Molecular Medicine, Ospedale Bambino Gesù, Rom, Italien

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Molekulare Grundlagen und Pathogenese unklarer Leukodystrophien“ (Henneke)

Drittmittelförderung | Funding

BMBF, Leukonet, 2003-2006

Pulsoximeter für Patienten-Monitoring im MR, Gerätebeihilfe durch die Sanitätsrat-Dr.-Emil-Alexander-Huebner-und-Gemahlin-Stiftung, 01/2004

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Brockmann K, Simpson MA, Faber A, Bönnemann C, Crosby AH, Gärtner J (2005) Complicated hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum (HSP-TCC) and childhood onset. *NEUROPEDIATRICS*, 36(4): 274-8.

Hanefeld F, Brockmann K, Dechent P (2005) MR spectroscopy in pediatric white matter disease. In: Gillard J, Waldman A, Barker P (Hgs.) *Clinical MR Neuroimaging*. Cambridge University Press, pp 755-77.

Hanefeld FA, Brockmann K, Pouwels PJ, Wilken B, Frahm J, Dechent P (2005) Quantitative proton MRS of Pelizaeus-Merzbacher disease: evidence of dys- and hypomyelination. *NEUROLOGY*, 65(5): 701-6.

Henneke M, Preuss N, Engelbrecht V, Aksu F, Bertini E, Bibat G, Brockmann K, Hübner C, Mayer M, Mejaski-Bosnjak V, Naidu S, Neumaier-Probst E, Rodriguez D, Weisz W, Kohlschütter A, Gärtner J (2005) Cystic leukoencephalopathy without megalencephaly: a distinct disease entity in 15 children. *NEUROLOGY*, 64(8): 1411-6.

Ohlenbusch A, Henneke M, Brockmann K, Goerg M, Hanefeld F, Kohlschütter A, Gärtner J (2005) Identification of ten novel mutations in patients with eIF2B-related disorders. *Hum Mutat (Internet-Ausgabe)*, 25(4): 411.

Brockmann K, Finsterbusch J, Schara U, Wilichowski E, Frahm J, Hanefeld F (2004) Stroke-like pattern in DTI and MRS of childhood mitochondrial leukoencephalopathy. *NEURORADIOLOGY*, 46(4): 267-71. Epub 2004 Mar 18.

Henneke M, Wehner LE, Hennies HC, Preuss N, Gärtner J (2004) Mutation analysis of the M6b gene in patients with Pelizaeus-Merzbacher-like syndrome. *AM J MED GENET*, 128(2): 156-8.

Uhlenberg B, Schuelke M, Ruschendorf F, Ruf N, Kaindl AM, Henneke M, Thiele H, Stoltenberg-Didinger G, Aksu F, Topaloglu H, Nurnberg P, Hubner C, Weschke B, Gartner J (2004) Mutations in the gene encoding gap junction protein $\alpha 12$ (Connexin46.6) cause Pelizaeus-Merzbacher-Like disease. *Am J Hum Genet*, 75:251-60.

Brockmann K, Meins M, Taubert A, Trappe R, Grond M, Hanefeld F (2003) A novel GFAP mutation and disseminated white matter lesions: adult Alexander disease? *EUR NEUROL*, 50(2): 100-5.

Wilken B, Dechent P, Brockmann K, Finsterbusch J, Baumann M, Ebell W, Korenke GC, Pouwels PJ, Hanefeld FA, Frahm J (2003) Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of children with adrenoleukodystrophy before and after hematopoietic stem cell transplantation. *NEUROPEDIATRICS*, 34(5): 237-46.

4. Lysosomale Erkrankungen

In der Göttinger Kinderklinik werden nicht nur zahlreiche Patienten mit lysosomalen Erkrankungen behandelt, sondern auch vielfältige wissenschaftliche Projekte zu lysosomalen Defekten durchgeführt. Lysosomale Erkrankungen beruhen auf einer genetisch bedingten Funktionsstörung von lysosomalen Proteinen. Häufig resultiert aus dieser Störung ein fehlender Abbau von speziellen Kohlenhydraten, Lipiden oder Proteinen. Die nicht abgebauten Substanzen häufen sich in den Zellen an, es kommt zu einer lysosomalen Speicherung und zu einer Anschwellung und Schädigung der Zelle. Die betroffenen Patienten zeigen häufig Organvergrößerungen (Leber, Milz, Herz) und Verdickung des Bindegewebes (Vergrößerung der Gesichtszüge, Verdickung der Gliedmaßen, Knochenveränderungen). Durch Schädigung von Nervenzellen kommt es bei einigen lysosomalen Speichererkrankungen zu Bewegungsstörungen, Sehstörungen, zerebralen Krampfanfällen und im Verlauf zum Verlust geistiger Fähigkeiten bis hin zur Demenz.

In unserer Arbeitsgruppe werden mehr als 40 verschiedene lysosomale Erkrankungen enzymatisch und/oder molekular-genetisch diagnostiziert. Weiterhin werden molekularbiologische Methoden angewendet, um bisher unbekannte genetische Defekte zu entschlüsseln. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Aufklärung der bislang weitgehend unverstandenen Vorgänge einer bereits im Kindesalter beginnenden Neurodegeneration. Durch zellbiologische Untersuchungen mit Patientenzellen und mit neuronalen Vorläuferzellen sollen molekulare Interaktionen, die zur Neurodegeneration führen, aufgeklärt werden. Schließlich soll auch mit Hilfe von natürlichen oder geschaffenen Tiermodellen die Pathogenese der lysosomalen Erkrankungen und insbesondere der damit assoziierten Neurodegeneration verstanden werden.

4. Lysosomal Disorders

In the Department of Paediatrics at the University of Göttingen many patients with lysosomal disorders are treated. In addition, various scientific projects on lysosomal defects are performed. Lysosomal disorders are caused by functional defects of lysosomal proteins. Frequently, this defect results in the disturbed degradation of specific carbohydrates, lipids or proteins. The non-degraded substances accumulate within the cells and initiate lysosomal storage and eventually cause cell swelling and cell damage. The affected patients often display organomegaly (liver, spleen, heart) and thickening of the connective tissue (coarse facial features, thickening of limbs, bone abnormalities). Some lysosomal disorders can trigger neuronal damage and thus result in movement disorders, visual disturbance, cerebral convulsions and progressive loss of mental skills.

More than 40 different lysosomal disorders are diagnosed by enzymatic and/or molecular genetic tests by our research group. Further, molecular biological methods are applied to discover novel genetic defects. An additional scientific focus is the elucidation of the hitherto unknown processes leading to

neurodegeneration as a result of lysosomal disorders. Molecular interactions involved in neurodegeneration are revealed by cell biological experiments performed with patient cells as well as neuronal precursor cells. Ultimately, we aim to understand the pathogenesis of lysosomal disorders, in particular, of the associated neurodegeneration using natural or man-made animal models.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Robert Steinfeld, PhD

Kooperationen | Cooperations

Dr. Dirk Isbrandt, Dr. Jens Fuhrmann, Prof. Dr. Thomas Jentsch, Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Hamburg

Dr. Ralph Kraetzner, Abteilung Molekulare Pharmakologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Peter Lobel, Center for Advanced Biotechnology and Medicine, New Jersey, USA

Dr. Sara Mole, MRC Laboratory for Molecular Cell Biology, University College London, UK

Prof. Dr. Paul Saftig, Biochemisches Institut, Universität Kiel

Prof. Dr. George M. Sheldrick, Institut für Anorganische Chemie, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

BVL, 2005-2006

ELA 2005-2006

Proteinreinigungsanlage, Gerätebeihilfe durch die Sanitätsrat-Dr.-Emil-Alexander-Huebner-und-Gemahlin-Stiftung, 01/2004

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm, 2004, Neuronale Ceroid Lipofuscinosen: Substratspezifität und Transport von CLN2 und CLN3

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm, 2005-2006, Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Multipler Sulfatase Defizienz (Schlotawa)

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Kasper D, Planells-Cases R, Fuhrmann JC, Scheel O, Zeitz O, Ruether K, Schmitt A, Poët M, Steinfeld R, Schweizer M, Kornak U, Jentsch TJ (2005) Loss of the chloride channel CIC-7 leads to lysosomal storage disease and neurodegeneration. *EMBO J*, 24(5): 1079-91.

Schmidt A, Marescau B, Boehm EA, Renema WK, Peco R, Das A, Steinfeld R, Chan S, Wallis J, Davidoff M, Ullrich K, Waldschutz R, Heerschap A, De Deyn PP, Neubauser S, Isbrandt D (2004) Severely altered guanidino compound levels, disturbed body weight homeostasis and impaired fertility in a mouse model of guanidinoacetate N-methyltransferase (GAMT) deficiency. *HUM MOL GENET*, 13(9): 905-21. Epub 2004 Mar 17.

Steinfeld R, Steinke HB, Isbrandt D, Kohlschütter A, Gärtner J (2004) Mutations in classical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis disrupt transport of tripeptidyl-peptidase I to lysosomes. *HUM MOL GENET*, 13(20): 2483-91.

Tsiakas K, Steinfeld R, Storch S, Ezaki J, Lukacs Z, Kominami E, Kohlschütter A, Ullrich K, Braulke T (2004) Mutation of the glycosylated asparagine residue 286 in human CLN2 protein results in loss of enzymatic activity. *Glycobiology* 14 (4): 1C-5C.

5. Neuromuskuläre Erkrankungen (einschließlich Mitochondriopathien)

Neuromuskuläre Erkrankungen des Kindes- und Jugendalter sind – mit Ausnahme der entzündlichen Neuro- und Myopathien – rein genetischer Natur. Die Identifikation von genetischen Defekten und die Charakterisierung der klinischen und muskel-morphologischen Präsentationen führen zu neuen ätiologischen und pathophysiologischen Erkenntnissen und sind die Basis für die erfolgreiche Entwicklung von Therapieverfahren.

Die immunfluoreszenz-mikroskopische Analyse von sarkoplasmatischen Proteinen mit Hilfe spezifischer Antikörper stellt einen Forschungsschwerpunkt dar. Durch systematische Anwendung konnten bei kongenitalen Myopathien und progredienten Gliedergürtel-Muskeldystrophien (LGMD) umschriebene Proteindefekte identifiziert (Kollagen VI-Defekte bei Bethlem-Myopathie/kongenitale Muskeldystrophie Typ Ulrich; Sarkoglykan-Defizienz bei LGMD) und umschriebene Entitäten mit spezifischen Proteinaggregationsmuster identifiziert werden („Rigid spine“-Myopathie mit „multimini cores“ bei Mutationen im Selenoprotein N (*SEPN1*) – Gen). Bei den entzündlichen Myopathien (Dermatomyositis, Polymyositis) konnte die differenzierte Rolle von Makrophagen und B-, T-Zellen an den morphologischen Veränderungen in Muskelbiopsien dokumentiert werden. Neben der Aufklärung der molekularen Ätiopathogenese ist die Evaluation von Therapieverfahren der kausal nicht behandelbaren Muskelerkrankungen ein weiterer Forschungsschwerpunkt. Im Rahmen einer multizentrischen Therapiestudie durch das Muskeldystrophie-Netzwerk (MD-Net) wurde die Effektivität von Prednison und Cyclosporin A in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei Kindern mit Duchenne'scher Muskeldystrophie untersucht.

Unter den metabolischen Enzephalomyopathien sind die Mitochondriopathien mit einer Prävalenzrate von mindestens 1 : 5.000 mit Abstand am häufigsten. Die Krankheitsbilder des Säuglings- und Kleinkindalters gehen – im Gegensatz zu denen des Erwachsenenalters – mit schweren, progredienten neuromuskulären Störungen einher und verlaufen oft letal.

Im Vordergrund stehen die klinische und genetische Charakterisierung sowie die Therapie von Mitochondriopathien des Kindes- und Jugendalters anhand von über 250 Patienten. Mit Hilfe neuer PCR-Techniken für die Analyse der mitochondrialen (mt)DNA (z. B. spezifische Identifikation von deletierten/duplizierten mtDNA-Populationen in verschiedenen Untersuchungsmaterialien, in situ Hybridisierung von Muskelfasern) konnten bei Patienten mit mitochondrialen Enzephalomyopathien (Kearns-Sayre-Syndrom, MELAS, MERRF, NARP, Leigh-Syndrom) spezifische mtDNA-Defekte identifiziert und Patientengruppen mit distinkten klinischen Verläufen beschrieben werden. Bei den nukleären Gendefekten dominieren die SURF1-Defekte bei Patienten mit isolierter Cytochrom c Oxidase (COX)-Defizienz (ca. 50 %). Durch die Beschreibung weiterer, bisher nicht bekannter Mutationen wurde das Spektrum von klinischen Manifestationen und Verlaufsformen des SURF1-Mangels erweitert. Bei den übrigen erfolgen weitergehende Analysen verschiedener Kandidatengene, zum Teil mittels Koppelungsanalysen. Im Rahmen von Fall-orientierten Therapiebeobachtungen wird innerhalb des Netzwerkes *MitoNet* die Evaluation bestehender und die Entwicklung neuer Therapieprinzipien fortgeführt. Ziel ist es, Therapieempfehlungen zu entwickeln, die Leitliniencharakter haben und die Basis für zukünftige kontrollierte Therapiestudien und die Entwicklung effektiver Behandlungsstrategien sind.

5. Neuromuscular and Mitochondrial Disorders of Childhood and Adolescence

Apart from inflammatory neuropathies and myopathies, all neuromuscular diseases in children and adolescents are of genetic origin. Identification of the underlying molecular defect together with characterisation of the clinical and morphological presentation result in new etiological and pathophysiological insights being prerequisite to develop new therapies.

Immunofluorescence microscopy of sarcoplasmic proteins in muscle using specific antibodies is one main topic of scientific interest. Applying this technique systematically on muscle biopsies of patients with congenital myopathies and limb girdle muscular dystrophies (LGMD) resulted in the identification of specific protein deficiencies (collagen VI defects in Bethlem myopathy/congenital muscular dystrophy type Ulrich; sarcoglycan deficiencies in LGMD) and in the recognition of specific patterns of protein aggregation in distinct entities (mutations in the selenoprotein N (*SEPN1*) gene in rigid spine myopathy with multimini cores). In inflammatory myopathies (dermatomyositis, polymyositis) the presence and cellular localisation of macrophages including B-, T-cells were studied in muscle biopsy specimen enlightening their pathogenic roles in morphological changed areas. Beside the elucidation of molecular etiology and pathogenesis, evaluation of therapeutic procedures is a main topic of clinical research of myopathies. Within the scope of a multicentre study (organized by the Muscular Dystrophy Network, *MD-Net*) effectiveness of prednisolone and cyclosporin A is analysed in a randomised, placebo-controlled, double-blind protocol in children with Duchenne muscular dystrophy.

Among the metabolic encephalomyopathies, mitochondrial disorders due to respiratory chain defects are, by far the most frequent, with an estimated minimum prevalence of 1 : 5.000. Clinically, infants and small children present – in contrast to affected adults – with profound neuromuscular symptoms which usually are progressive and often lethal.

Clinical and genetic studies as well as evaluation of therapeutic protocols in children and adolescents afflicted by mitochondrial disorders have been the main research activities during the last 15 years. Application of newly designed PCR based techniques to analyse mitochondrial (mt)DNA (e.g. specific identification of deleted/duplicated mtDNA molecules in different specimens, in situ hybridisation of muscle fibres) has been able to identify distinct mtDNA defects in certain subgroups of patients with different mitochondrial encephalomyopathies (Kearns-Sayre syndrome, MELAS, MERRF, NARP, Leigh syndrome). In the case of nuclear genes, *SURF1* defects are, by far, the most common in patients with isolated cytochrome c oxidase (COX) deficiency (50 %). The identification of mutations, not known so far, extended the clinical spectrum and courses in children with SURF1 deficiency. In the remaining group, further analysis of candidate genes, including linkage analysis, are on the way. Within the scope of case-based treatment observations, evaluation of existing and design of new therapeutic principles were continued in cooperation with the scientific network *MitoNet*. Goal is to develop thera-

peutic guidelines to unify existing protocols and to create the base for future studies in order to develop effective treatment strategies.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Ekkehard Wilichowski

PD Dr. med. Kevin Rostasy

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. C. Bönnemann, Children's Hospital of Philadelphia, USA

PD Dr. M. Deschauer, Neurologische Universitätsklinik Halle/Saale

Prof. Dr. H.-H. Goebel, Abteilung Neuropathologie, Universität Mainz

Prof. Dr. C. Hübner, Dr. A. von Moers, Abteilung Neuropädiatrie, Charité Berlin

Prof. Dr. R. Korintenberg, Abteilung Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderklinik Freiburg

Prof. Dr. D. Rating, Abteilung Pädiatrische Neurologie, Universitäts-Kinderklinik Heidelberg

Prof. Dr. E. Shoubridge, Neurological Institute, McGill University Montreal, Canada

Prof. Dr. E. Schon, Department of Neurology, Columbia University, New York, USA

Prof. Dr. M. Schülke, Abteilung Pädiatrische Neurologie, Universitäts-Kinderklinik der Charité, Berlin

PD Dr. C. Schneider-Gold, Abteilung Neurologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. Schulz-Schaeffer, Abteilung Neuropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. D. Thorburn, Department of Neurology, University of Newcastle upon Tyne, UK

Prof. Dr. M. Tulinius, Department of Pediatrics, Sahlgrenska University Hospital/Ostra, Göteborg, Schweden

Prof. Dr. T. Voit, Universitäts-Kinderklinik Essen

Drittmittelförderung | Funding

DFG, GK 60, „Molekularbiologische Analyse pathophysiologischer Prozesse“, 1999-2003

BMBF, MD-Net, 2003-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Balci B, Wilichowski E, Halilo lu G, Talim B, Aurino S, Kremer E, Ebinger F, Senbil N, Anlar B, Kale G, Nigro V, Topalo lu H, Bonnemann C, Dinçer P (2004) Beta-sarcoglycan gene mutations in Turkey. *ACTA MYOL*, 23(3): 154-8.

Bönnemann CG, Thompson TG, v.d. Ven PFM, Goebel HH, Warlo I, Vollmers B, Reimann J, Herms J, Gautel M, Takada F, Beggs AH, Fürst DO, Kunkel LM, Hanefeld F, Schröder R (2003) Filamin C accumulation together with aB-crystallin is a strong but nonspecific immunohistochemical marker of core formation in muscle. *J NEUROL SCI*, 206: 71-8.

Bönnemann CG, Brockmann K, Hanefeld F (2003) Muscle ultrasound in Bethlem myopathy. *NEUROPEDIATRICS*, 34(6): 335-6.

Deschauer M, Chinnery PF, Schaefer AM, Turnbull DM, Taylor RW, Zierz S, Shanske S, DiMauro S, Majamaa K, Wilichowski E, Thorburn DR (2004) No association of the mitochondrial DNA A12308G polymorphism with increased risk of stroke in patients with the A3243G mutation. *J NEUROL NEUROSUR PS*, 75(8): 1204-5.

Goebel HH, Brockmann K, Bonnemann CG, Warlo IA, Hanefeld F, Labeit S, Durling HJ, Laing NG (2004) Actin-related myopathy without any missense mutation in the ACTA1 gene. *J CHILD NEUROL*, 19(2): 149-53.

Komura K, Hobbiebrunken E, Wilichowski EK, Hanefeld FA (2003) Effectiveness of creatine monohydrate in mitochondrial encephalomyopathies. *PEDIATR NEUROL*, 28: 53-8.

Rostásy KM, Huppke P, Beckers B, Brockmann K, Degenhardt V, Wesche B, König F, Gärtner J (2005) Acute motor and sensory axonal neuropathy (AMSAN) in a 15-year-old boy presenting with severe pain and distal muscle weakness. *NEUROPEDIATRICS*, 36(4): 260-4.

Rostasy KM, Piepkorn M, Goebel HH, Menck S, Hanefeld F, Schulz-Schaeffer WJ (2004) Monocyte/macrophage differentiation in dermatomyositis and polymyositis. *MUSCLE NERVE*, 30(2): 225-30.

Wilichowski E (2003) Klinik und Behandlung von Mitochondrialen Cytopathien. In: Grotzke M, Müller E (Hg.) Klinik und Behandlung angeborener Störungen im Kohlenhydrat- und Energie-Stoffwechsel in der Pädiatrie. Symposia Proceedings, SPS Verlagsgesellschaft, Heilbronn, 83-9.

Wilichowski E (2003) Kongenitale Myopathien mit Strukturbesonderheiten. In: Pongratz D, Zierz S (Hg.) Neuromuskuläre Erkrankungen – Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 56-72.

6. Peroxisomale Erkrankungen

Peroxisomale Erkrankungen sind ein weiterer Forschungsschwerpunkt in der Göttinger Kinderklinik. Peroxisomen sind Zellorganellen, die in fast allen menschlichen Zellen vorkommen und an einer Vielzahl von wichtigen Stoffwechselfunktionen beteiligt sind. Die fundamentale Bedeutung von Peroxisomen für das menschliche Stoffwechselnetzwerk wird durch eine ganze Reihe von schwerwiegenden monogenen Erbkrankheiten deutlich, deren vorwiegend neurologisches Krankheitsbild vom Ausfall peroxisomaler Funktionen bestimmt wird und für die eine wirkungsvolle Therapie bisher nicht verfügbar ist.

Eine Gruppe peroxisomaler Erkrankungen wird durch eine gestörte peroxisomale Biogenese verursacht. Dabei kommt es zu einem Ausfall sämtlicher peroxisomaler Stoffwechselfunktionen. Betroffene Kinder zeigen angeborene Fehlbildungen wie faziale Dysmorphien, Migrationsstörungen des Gehirns, Zysten der Nieren sowie skeletale Auffälligkeiten. Zusätzlich besteht eine Stoffwechselstörung mit einer Erhöhung der überlangkettigen Fettsäuren, der Pristan- und Phytansäure sowie einer gestörten Gallensäure- und Plasmalogenbiosynthese. Im Verlauf entwickelt sich häufig eine Leukodystrophie. Das klinische Bild in seinen unterschiedlichen Schweregraden wird als Zellweger Syndrom Spektrum (ZS) bezeichnet. Die peroxisomale Biogenese ist ein komplexer Prozess, an dem mindestens dreizehn unterschiedliche Proteine (Peroxine) beteiligt sind. Ein Ausfall eines dieser Proteine resultiert in einer gestörten Peroxisomenbiogenese. In den letzten zwei Jahrzehnten konnten andere und wir Mutationen in den für diese Proteine kodierenden Genen (PEX-Genen) identifizieren.

Eine weitere Gruppe peroxisomaler Erkrankungen wird durch Defekte in einzelnen Stoffwechselwegen verursacht. Hierzu gehört die häufigste peroxisomale Erkrankung, die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie (X-ALD), die biochemisch durch eine Erhöhung der überlangkettigen Fettsäuren gekennzeichnet ist. Die primäre Ursache sind Mutationen im ALD-Gen, das für ein peroxisomales Membranprotein, ein ATP-Bindungs- und Transportprotein (ABC-Transporter) kodiert. Die schwerste und häufigste Form der Erkrankung ist die kindliche cerebrale X-ALD, die durch einen Abbau von weißer Hirnsubstanz (Demyelinisierung) gekennzeichnet ist

In unserer Arbeitsgruppe werden peroxisomale Erkrankungen sowohl biochemisch, als auch molekulargenetisch diagnostiziert. Weitere Schwerpunkte liegen in der Aufklärung der bislang weitgehend unverstandenen Vorgänge der Peroxisomenbiogenese einerseits und der Funktion des Adrenoleukodystrophieproteins andererseits. Ein weiteres Ziel unserer Arbeitsgruppe liegt darin, bei Patienten neue, bislang nicht beschriebene genetische Defekte aufzuzeigen. Schließlich soll mit Hilfe von Mausmodellen die Pathogenese vor allem des neurologischen Phänotyps des ZS und der cerebralen Verlaufsform der X-ALD besser verstanden werden.

6. Peroxisomal Disorders

Peroxisomal diseases are another main research topic in the Department of Paediatric. Peroxisomes are cellular organelles which are involved in many important metabolic pathways. The importance of peroxisomes for human metabolism is highlighted by several severe inborn errors of metabolism. The failure of peroxisomal function results most notably in neurological symptoms and therapeutic approaches are not available to date.

One group of peroxisomal disorders is caused by an impaired peroxisomal biogenesis which results in a failure of all peroxisomal metabolic functions. Patients are characterized by facial dysmorphism, disturbance of neuronal migration, renal cysts, as well as skeletal malformation. In addition, loss of peroxisomal function leads to elevated very long chain fatty acids, pristanic and phytanic acid as well as defective biosynthesis of bile acids and plasmalogens. In the course of disease, patients also develop a leukodystrophy. Clinical symptoms are highly variable and consist of muscular hypotonia and failure to thrive, psychomotor retardation, seizures, as well as hepatomegaly. The term of Zellweger syndrome spectrum (ZS) summarizes clinical presentations of different severity.

Peroxisomal biogenesis is a complex process and at least 13 different proteins (peroxins) are involved. A defect in one of these proteins results in a disturbed peroxisomal biogenesis. In the last two decades, mutations in all genes (PEX genes) coding for these proteins have been identified.

Another group of peroxisomal disorders is caused by defects in individual peroxisomal pathways. The most common peroxisomal disorder of this group is X-linked adrenoleukodystrophy, which is characterised by elevated very long chain fatty acids. The primary cause for this disorder are mutations in the ALD Gene (ABCD1), which is coding for an ATP binding cassette transporter protein (ABC transporter). The most severe and most common entity of this disorder is the childhood cerebral X-ALD, which is characterized through a degradation of cerebral white matter (demyelination).

In our research group peroxisomal disorders are diagnosed by biochemical as well as molecular methods. The further clarification of the complex process of peroxisomal biogenesis and function is another main research topic. The interactions of peroxins are studied to understand the different steps of this process and also the role of the adrenoleukodystrophy protein. We also want to find new genetic defects in patients with unclear peroxisomal disorder. Finally, we aim at understanding the pathogenesis of the neurological phenotype of ZS and X-ALD with the help of existing and newly developed mouse models.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Dr. med. Sabine Weller

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Patrick Aubourg, Hôpital Saint-Vincent de Paul, INSERM U561, Paris, Frankreich

Prof. Dr. Klaus-Armin Nave, Abteilung Neurogenetik, Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Göttingen

Prof. Dr. Kirby D. Smith, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, USA

Prof. Dr. David Valle, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, USA.

Prof. Dr. Ronald Wanders, Laboratory for Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Centre, Amsterdam, Niederlande

Prof. Dr. Fred Wouters, The Neuroscience Institute at Göttingen, European Neuroscience Institute, Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

BMBF, LEUKONET, 2003-2006

DFG, 2004-2006

ELA, Gene Expression, 2005-2007

Fritz Thyssen Stiftung, 2006-2007

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Peroxisomenbiogenesedefekte – Identifizierung neuer Komplementationsgruppen und Studien zur Interaktion der Peroxine PEX1 und PEX6“ (Rosewich)

Rückkehrförderung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Funktionelle Charakterisierung der Peroxine 1, 6 und 26 in der Peroxisomenbiogenese“ (Weller)

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Weller S, Cajigas I, Morrell J, Obie C, Steel G, Gould SJ, Valle D (2005) Alternative splicing suggests extended function of PEX26 in peroxisome biogenesis. *AM J HUM GENET*, 76(6): 987-1007.

Rosewich H, Ohlenbusch A, Gärtner J (2005) Genetic and clinical aspects of Zellweger spectrum patients with PEX1 mutations. *J MED GENET*, 42(9): e58.

Gärtner J (2003) Is there a phenotype/genotype correlation in peroxisome biogenesis disorders (PBDs)? *ADV EXP MED BIOL*, 544: 59-65.

Weller S, Gould SJ, Valle D (2003) Peroxisome biogenesis disorders. *ANNU REV GENOMICS HUM GENET*. 2003;4:165-211.

Anhang | Appendix

Habilitationen

Brockmann K, Leukodystrophien im Kindesalter: Ergebnisse der Protonen Magnetresonanz Spektroskopie. Habilitation Universität Göttingen 2003.

Huppke PM, Symptomatik und molekulare Pathologie des Rett Syndroms. Habilitation Universität Göttingen 2003.

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Schmidt P, Dr. med., Sensitivität und Spezifität der Muskelsonographie in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen im Kindesalter. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Ruppert S, Dr. med., Beeinträchtigung der Farbdiskrimination bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS). Dissertation Universität Göttingen 2005.

Schlotawa L, Dr. med., Stimulierung des Aktivierenden Proteins- 1 und der Jun-NH2-terminalen Kinase in Endometriumkarzinomzellen durch das Analogon des Luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormons Triptorelin. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Dreha S, Dr. med., Myelinopathia centralis diffusa – Korrelation klinischer Verläufe mit Magnet-Resonanz-Tomographie und Magnet-Resonanz-Spektroskopie. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Rosewich H, Dr. med., Humane Peroxisomenbiogenesedefekte der Komplementationsgruppe 1: Charakterisierung von Patienten und Etablierung eines k.o.-Modells in *Caenorhabditis elegans*. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Dann G, Dr. med., Klinische Symptomatik bei kindlichen Patienten mit Multipler Sklerose und die Anwendbarkeit der Kurtzke-Skala (EDSS). Dissertation Universität Göttingen 2003.

Hennemuth I, Dr. med., Häufigkeit und Charakteristika der Multiplen Sklerose des Kindes- und Jugendalters – Eine prospektive multizentrische Studie in der Bundesrepublik Deutschland (Januar 1997 bis Dezember 1999). Dissertation Universität Göttingen 2003.

Rusch O, Dr. med., Magnetresonanz-Spektroskopie und Tomografie der temporomiesialen Hirnstrukturen bei Probanden sowie Patienten mit einer Epilepsie. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

12.06.2004, SHG Fortbildungstag Diabetes, Clemens Freiberg, Universitätsklinikum Göttingen

10.07.2004, Patientenforum Multiple Sklerose: 1. Göttinger Informationsveranstaltung für Kinder und Jugendliche, Prof. Dr. Jutta Gärtner, Dr. Daniela Pohl, PD Dr. Kevin Rostasy, Universitätsklinikum Göttingen

04.-05.11.2004, Internationales Leukodystrophietreffen, Prof. Dr. Jutta Gärtner, Prof. Dr. Klaus-Armin Nave, Max-Planck Institut für Experimentelle Medizin Göttingen

02.07.2005, SHG Fortbildungstag Diabetes, Clemens Freiberg, Universitätsklinikum Göttingen

18.11.2005, Frühkindliche Ernährungsstörungen, Sondenernährung, Univ.-Prof. Dr. Marguerite Dunitz-Sheer, Graz

Preise und Auszeichnungen | Honours and Awards

Dr. Sabine Weller

Friedrich Linneweh Preis 2005

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

Prof. Dr. Jutta Gärtner

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Mitglied im Fachkollegiat Medizin

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, DGKJ, Mitglied im Vorstand

ELA, Fondation de Recherche, Mitglied im wissenschaftlichen Beirat

Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, SSIEM, Council Member

Dr. Robert Steinfeld

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrischer Stoffwechselerkrankungen, APS, Mitglied im Vorstand

PD Dr. Knut Brockmann

Nationale Kommission für die Polioeradikation, Mitglied

Studienkommission SIOP-LGG 2004 zur Behandlung niedrigmaligner Gliome bei Kindern und Jugendlichen, Mitglied

Prof. Ekkehard Wilichowski

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM), Mitglied im wissenschaftlichen Beirat

MITONET (Netzwerk für mitochondriale Medizin), Mitglied im erweiterten Vorstand

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. Dr. P. Aubourg, Hôpital Saint-Vincent de Paul, INSERM U561, Paris, Frankreich

Dr. A. Bjoernstad, Department of Pediatrics, Rikshospitalet, National Hospital University of Oslo, Norwegen

Prof. Dr. O. Boespflug-Tanguy, Faculte de Medecine, Clermont-Ferrand, Frankreich

Prof. Dr. C. Bönnemann, Children's Hospital of Philadelphia, USA

Prof. Dr. B. Hagberg, The Queen Silvia Children's Hospital, Goteborg University, Goteborg, Schweden

Prof. Dr. K. D. Smith, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, USA

Prof. Dr. H. Moser, Kennedy Krieger Institute, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, USA

Dr. O. Skjeldal, Barnekliviken Rikshospitalet, Oslo, Norwegen

Prof Dr. D. Valle, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, USA.

Prof. Dr. R. Wanders, Laboratory for Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Centre, Amsterdam, Niederlande

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Molekulare Grundlagen und Pathogenese unklarer Leukodystrophien“ (Henneke)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Genotyp- und Phänotyp-Korrelation bei Patienten mit Multipler Sulfatase Defizienz“ (Schlotawa)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Peroxisomenbiogenesedefekte – Identifizierung neuer Komplementationsgruppen und Studien zur Interaktion der Peroxine PEX1 und PEX6“ (Rosewich)

Freistellungsförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Neuronale Ceroid Lipofuscinosen: Substratspezifität und Transport von CLN2 und CLN3“ (Steinfeld)

Freistellungsförderung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Untersuchungen zu klinischem Spektrum, Pathophysiologie und Therapie des Rett Syndroms“ (Huppke)

Rückkehrerförderung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Funktionelle Charakterisierung der Peroxine 1, 6 und 26 in der Peroxisomenbiogenese“ (Weller)

Stipendiaten/Stipendiatinnen | Scholarship Holders

Anne van Riesen, GK, 2000-2003

Melissa Thanos, European GK 632 "Neuroplasticity: From Molecules to Systems", 2003-2006

Herausgebertätigkeit | Editorial Work

Prof. Dr. Jutta Gärtner

Neuropediatrics

Klinische Pädiatrie

Aktuelle Neuropädiatrie

PD Dr. Knut Brockmann

Kinderärztlichen Praxis

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Fa. Serono, Unterschleißheim

Fa. SKW Trostberg, Trostberg

Lilly, Bad Homburg

novo nordisk, Mainz

Pfizer, Karlsruhe

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

Denaturierende HPLC (Transgenomic WAVE, Nucleic Acid Fragment Analysis System)

DNA-Sequenzierer (ABI Prism 3100-Avant Genetic Analyzer)

Gaschromatograph-Massenspektrometer

Säulenchromatograph (Amershan Biosciences pH/C-900, P-900, UV-900)