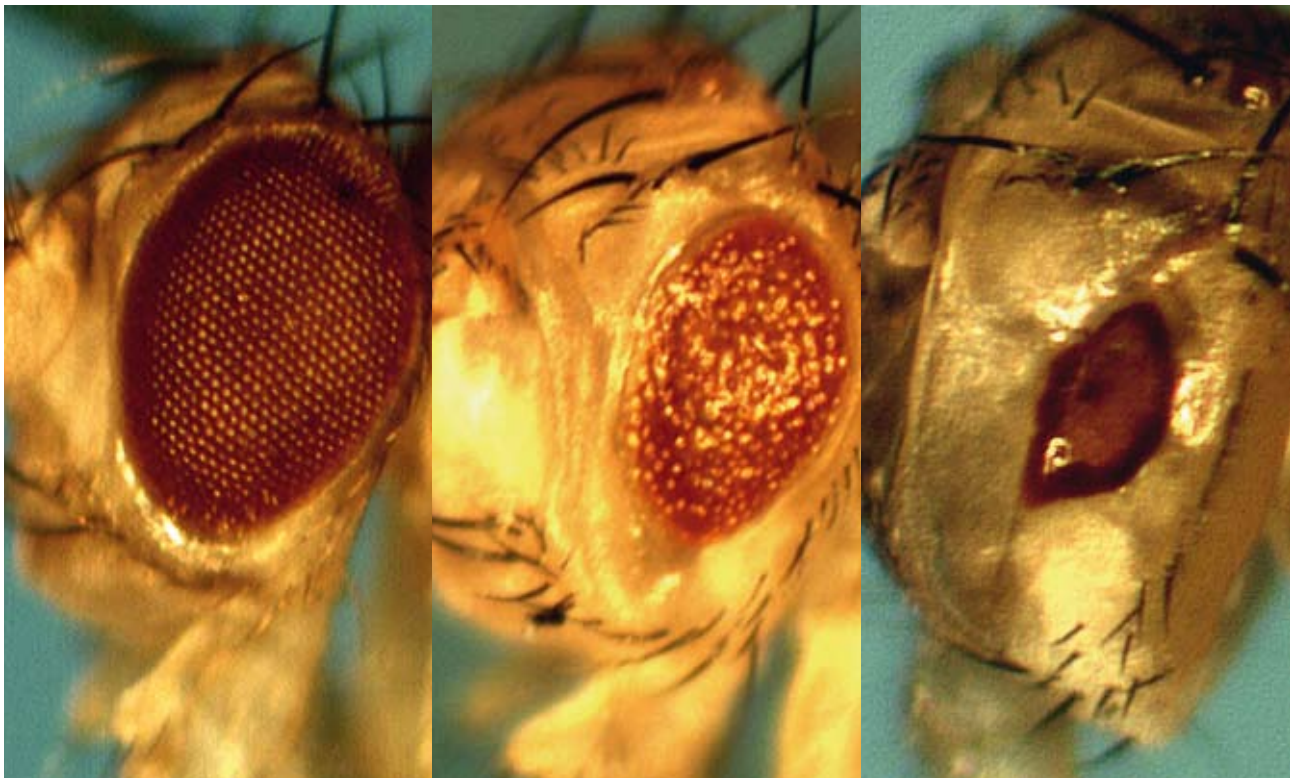


**Interdisziplinäre Abteilungen**  
**Abteilung Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung**  
**Interdisciplinary Departments**  
**Department of Neurodegeneration and Restorative Research**



Die hoch geordnete Struktur des Komplexauges von *Drosophila melanogaster* Fliegen vom Wildtyp (links) wird durch die Expression des Tau Proteins, welches eine krankheitsrelevante Mutation beinhaltet (Tau[R406W]), gestört (Mitte). Durch gleichzeitige Expression des Tau-Proteins und negativer Regulation eines interagierenden Gens mittels RNAi, kann der Tau-induzierte Phänotyp verstärkt werden (rechts). *Complex Eyes of Drosophila melanogaster*

**Forschungsschwerpunkte** **Research Foci**

---

- ▷ Neurodegenerative Erkrankungen
  - ▷ Tiermodelle für neurodegenerative Erkrankungen
  - ▷ Neuroprotektion / Gentherapie
  - ▷ MRT basierte 3D Volumetrie
  - ▷ Klinische Studien
  - ▷ Neurodegenerative Diseases
  - ▷ Animal Models of Neurodegenerative Diseases
  - ▷ Neuroprotection / Gene Therapy
  - ▷ MRI-based 3D Volumetry
  - ▷ Clinical Trials
-



**Abteilungsleiter** Head of Department

Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz

**Kontaktinformationen** Contact

Abteilung Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung  
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN  
 Waldweg 33, D-37073 Göttingen  
 Telefon +49-551 / 39-13540, Fax +49-551 / 39-13541  
 jschulz4@gwdg.de  
 www.neurodegeneration.uni-goettingen.de/

**Hochschullehrer/innen** Professors and Lecturers

+49-551 /

Schulz, Jörg B.	Prof. Dr. med.	jschulz4@gwdg.de	39-13540
-----------------	----------------	------------------	----------

**Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen** Other Group Leaders

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

## 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 Gedächtnisstörungen, 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).

## 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 Centre 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 a memory clinic and 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).

### 1. Neurodegenerative Erkrankungen

#### *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 wesent-

liche 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. Dazu werden sowohl toxische Modelle (z.B. MPTP) als auch genetische Modelle mit Überexpression von alpha-Synuklein und LRRK2 in Zellkulturmodellen, in der Maus und Fliege verwendet. 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.

#### *Pathogenese der Alzheimer Krankheit*

Prof. Jörg B. Schulz ist Stellvertretender Sprecher, Verbundleiter und Vorstandsmitglied im BMBF geförderten “Kompetenznetz Degenerative Demenzen (KNDD)”. Sein Verbund beschäftigt sich mit genetischen und pharmakologischen Screeninguntersuchungen, die Amyloid- und Tauaggregat hemmende Interaktoren identifizieren sollen. Dazu wird in den eigenen Untersuchungen die Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) als Modellorganismus verwendet. In weiteren Untersuchungen wird die Interaktion des Lipidstoffwechsels mit der Pathogenese der Alzheimer Erkrankung untersucht.

### 1. Neurodegenerative Diseases

#### *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 have deepened our knowledge on the molecular pathogenesis of Parkinson’s disease. The results have put Parkinson’s disease in line with other neuro-

degenerative 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 and flies expressing mutant alpha-synuclein or LRRK2, the latter of which cause 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 aggregation 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.

### Pathogenesis of Alzheimer's disease

Prof. Jörg B. Schulz is deputy speaker, consortium director and member of the steering committee of the BMBF funded "Competence Network for Degenerative Dementias (KNDD)". The focus of his consortium concerns is the use of genetic and pharmacological screening tests to identify interactors that inhibit amyloid and tau aggregation. To this end in our own experiments we employ animal models of the fruit fly (*Drosophila melanogaster*). In a further step we will examine the connection between lipid metabolism and the pathogenesis of Alzheimer's disease.

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. rer. nat. Aaron Voigt

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

Prof. Christian Griesinger, PD Dr. Markus Zweckstetter, MPI biophysikalische Chemie, Göttingen

Prof. Gerhard Braus, Biologie, Göttingen

### Drittmittelförderung Funding

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

BMBF, Nationales Genomforschungsnetz (NGFNplus), 2008-2011

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

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

BMBF, Kompetenznetz Degenerative Demenzen, 2007-2010

### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

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.

Breit S, Lessmann L, Benazzou A, Schulz JB (2005) Unilateral lesion of the pedunculopontine

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

Kowsky S, Pöppelmeyer C, Kramer E, Falkenburger B, Kruse A, Klein R, Schulz JB (2007) RET Signaling does not modulate MPTP toxicity but is required for regeneration of dopaminergic axon terminals. *PNAS.* 104: 20049-20054.

Perier C, Bové J, Wu D-C, Dehay B, Choi D-K, Jackson-Lewis V, Rathke-Hartlieb S, Bouillet P, Strasser A, Schulz JB, Przedborski S, Vila M (2007) Two molecular pathways initiate mitochondria-dependent dopaminergic neurodegeneration in experimental Parkinson's disease. *PNAS.* 104: 8161-8166.

Radke S, Chander H, Schäfer P, Meiss G, Krüger R, Schulz JB, Germain D (2008) Mitochondrial protein quality control by the proteasome involves ubiquitination and the protease Omi. *J. Biol. Chem.*, 283: 12681-12685.

Opazo F, Krenz A, Heermann S, Schulz JB, Falkenburger BH (2008) Accumulation and clearance of alpha-synuclein aggregates demonstrated by time-lapse imaging. *J. Neurochem.*, 106: 529-540. Krenz A, Falkenburger BH, Gerhardt E, Drinkut A, Schulz JB (2009) Aggregate formation and toxicity by wild-type and R621C synphilin-1 in the nigrostriatal system of mice using adenoviral vectors. *J. Neurochem.*, 108: 139-146.

Padmanabhan N, Fichtner L, Dickmanns A, Ficner R, Schulz JB, Braus GH (2009) The yeast HtrA orthologue Ynm3 is a protease with chaperone activity that aids survival under heat stress. *Mol Biol Cell.* 20: 68-77

Karpinar DP, Balija MBG, Kügler S, Opazo F, Rezaei-Ghaleh N, Bender N, Hai-Young Kim H-Y, I, Taschenberger G, Falkenburger BH, Heise H, Kumar A, Riedel D, Fichtner L, Voigt A, Braus GH, Giller K, Becker S, Herzig A, Baldus M, Jäckle H, Eimer S\*, Schulz JB\*, Griesinger C\*, Zweckstetter M\* (2009) Pre-fibrillar alpha-synuclein variants with impaired beta-structure increase neurotoxicity in Parkinson's disease models. *EMBO J.*, 28: 3256-3268. (\*shared senior authorship)

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.*, 23: 573-577.

Bibl M, Esselmann H, Mollenhauer B, Weniger G, Welge V, Liess M, Lewczuk P, Otto M, Schulz JB, Trenkwalder C, Kornhuber J, Wiltfang J (2007) Blood-based neurochemical diagnosis of vascular dementia: a pilot study. *J. Neurochem.*, 103: 467-474.

Kölsch H, Jessen F, Wiltfang J, Lewczuk P, Dichgans M, Kornhuber J, Frölich L, Heuser I, Peters O, Schulz JB, Schwab SG, Maier W (2008) Influence of SORL1 gene variants: Association with CSF amyloid-beta products in probably Alzheimer's disease. *Neurosci. Letters.* 440: 68-71.

Rajendran L, Schneider A, Schlechtingen G, Weidlich S, Ries J, Braxmeier T, Schulle P, Schulz JB, Schroeder C, Simons M, Jennings G, Knölker H-J, Simons K (2008). Efficient inhibition of the Alzheimer's disease beta-secretase by membrane targeting. *Science.* 320: 520-523.

## 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] alpha-Synuclein) 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] $\alpha$ -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

Dr. rer. nat. Aaron Voigt

Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz

### Kooperationen Cooperations

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

Dr. Miguel Martins, MRC toxicology, Leicester, UK

Prof. Dr. med. Olaf Riess, Humanogenetik, Tübingen

### Drittmittelförderung Funding

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

Nationales Genomforschungsnetz (NGFN II), 2004-2008

Nationale Genomforschungsnetz (NGFN plus) 2008-2011

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

### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

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

Breit S, Lessmann L, Unterbrink D, Popa RC, Gasser T, Schulz JB (2007) Lesion of the pedunculopontine nucleus reverses hyperactivity of the subthalamic nucleus and substantia nigra pars reticulata in a 6-hydroxydopamine rat model. *Eur. J. Neurosci.*, 24: 2275-2282.

Zhou H, Falkenburger B, Schulz JB, Tieu K, Xu Z, Xia X (2007) Silencing of the Pink1 Gene expression by conditional RNAi does not induce dopaminergic neuron death in mice. *Int. J. Biol. Sci.*, 3: 242-250.

Nuber S, Petrasch-Parwez E, Winner B, Winkler J, von Hörsten S, Schmidt T, Boy J, Kuhn M, Nguyen H, Teismann P, Schulz JB, Neumann M, Pichler B, Reischl G, Holzmann C, Schmitt I, Bornemann A, Kuhn W, Zimmermann F, Servadio A, Riess O (2008) Neurodegeneration and motor dysfunction in a conditional model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.*, 28: 2471-2484.

Breit S, Martin A, Lessmann L, Cerkez D, Gasser T, Schulz JB (2008) Bilateral changes in neuronal activity of the basal ganglia in the unilateral 6-hydroxydopamine rat model. *J Neurosci Res*, 86: 1388-1396.

Krenz A, Falkenburger BH, Gerhardt E, Drinkut A, Schulz JB (2009) Aggregate formation and toxicity by wild-type and R621C synphilin-1 in the nigrostriatal system of mice using adenoviral vectors. *J. Neurochem.*, 108: 139-146.

## 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 efficiency. 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 have 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

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Meuer 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, Schäbitz 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: 675-686.

Kowsky S, Pöppelmeier C, Kramer E, Falkenburger B, Kruse A, Klein R, Schulz JB (2007) RET Signaling does not modulate MPTP toxicity but is required for regeneration of dopaminergic axon terminals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 20049-20054

Dietz GPH, Stockhausen K, Dietz B, Falkenburger B, Opazo F, Lingor P, Meuer K, Weishaupt J, Schulz JB, Bähr M (2008) Membrane-permeable Bcl-xL prevents MPTP-induced dopaminergic neuronal loss in the substantia nigra. *J. Neurochem.*, 204: 757-765.

Nagel F, Falkenburger B, Tönges L, Kowsky S, Pöppelmeier C, Schulz JB, Bähr M, Dietz G. (2008) Tat-Hsp70 protects dopaminergic neurons in midbrain cultures and in the substantia nigra in models of Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 105 853-864.

Reich A, Spering S, Schulz JB (2008) Death receptor Fas (CD95) signaling in the central nervous system: tuning neuroplasticity? *Trends in Neurosci*, 31: 478-485

## 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. Till-Karsten Hauser, Abteilung Neuroradiologie, 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, Kastrop A, Litvan I, Schulz JB (2006) Penguins and hummingbirds: midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 66: 49-50.

Hauser T, Luft A, Skalej M, Nägele T, Kircher T, Leube D, Schulz JB (2006). Visualization and quantification of disease progression in multiple system atrophy. *Mov. Disord.*, 18: 85-92

Schulz JB, Borkert J, Wolf S, Schmitz-Hübsch T, Rakowicz M, Mariotti C, Schoels L, Timmann D, van de Warrenburg B, Dürr A, Pandolfo M, Kang J-S, González Mandly A, Nägele T, Grisoli M, Boguslawska R, Bauer P, Klockgether T, Hauser T-K (2009) Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 3 and 6. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.07.027.

Döhlinger S, Hauser T-K, Borkert J, Luft AR, Schulz JB (2007). Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *The Cerebellum* 2007, 1-11; DOI: 10.1080/14734220701468801.

## 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 krankheits-spezifischer Projekte. Ein elektronisches Netzwerk wurde installiert ([www.genemove.de](http://www.genemove.de)). Eine multizentrische doppelblinde, plazebo-kontrollierte, 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 Cholesteroll-Depletion in Modellen der Alzheimer Erkrankung untersucht, eine Phase II Studie mit Simvastatin durchgeführt und eine international, multizentrische Phase III Studie mit Atorvastatin (Sponsor Pfizer) initiiert. Ferner beteiligt sich die Abteilung an internationalen Studien die Impfansätze oder eine Hemmung der Sekretasen zur Therapie der Alzheimer Demenz untersuchen.

## 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 often overlaps, 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 deal with are hereditary ataxias (Friedreich's ataxia, spinocerebellar ataxias), hereditary spastic paraplegias, hereditary dystonias, and 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, 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](http://www.genemove.de)). Recently, we succeeded in initializing 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. Furthermore the Department is participating in clinical trials that study the efficacy of immunization and secretase inhibition in Alzheimer's disease.

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr.med. Jörg B. Schulz

Prof. Katrin Bürk

Dipl. Psych. Stefanie Wolf

### 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, Universitätsmedizin, Universität Göttingen

### Drittmittelförderung Funding

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

BMBF, Kompetenznetz Degenerative Demenzen, 2007-2010

### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Schulz JB, Di Prospero NA, Fischbeck K (2009) Clinical experience with high-dose idebenone in Friedreich ataxia. *J Neurol*, 256 Suppl 1: 42-45.

Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, Pousset F, Schöls L, Vankan P, Pandolfo M (2009) Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nature Reviews Neurology*, 5: 222-234.

Schulz JB, Borkert J, Wolf S, Schmitz-Hübsch T, Rakowicz M, Mariotti C, Schoels L, Timmann D, van de Warrenburg B, Dürr A, Pandolfo M, Kang J-S, González Mandly A, Nägele T, Grisoli M, Boguslawska R, Bauer P, Klockgether T, Hauser T-K (2009). Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 3 and 6. *Neuroimage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.07.027.

Bürk K, Mälzig U, Wolf S, Heck S, Dimitriadis K, Schmitz-Hübsch T, Hering S, Lindig TM, Haug V, Timmann D, Degen I, Kruse B, Dörr JM, Ratzka S, Ivo A, Schöls L, Boesch S, Klockgether T, Klopstock T, Schulz JB (2009). Comparison of three clinical rating scales in Friedreich ataxia (FRDA). *Mov Disord*, 24:1779-1784

## Anhang Appendix

### Diplom- und Masterarbeiten Diploma and Master Theses

Butzlaff M, Dipl.-Biol., Entwicklung eines lentiviralen Vektors zur spezifischen Expression von Zielgenen in dopaminergen Neuronen für in vitro und in vivo Anwendungen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2006.

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

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

Borkert J, Dr. med., Magnetresonanztomographie-basierte Volumetrie bei hereditären spinocerebellären Ataxien. Dissertation Universität Göttingen 2008.

### Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere)

#### Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

Opazo F, Dr. rer. nat., Glutamate-induced reversal of dopamine transport is mediated by the PKC signaling pathway. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Pekanovic A, Dr. rer. nat., Aging of cerebellar granule neurons in vivo. Dissertation Universität Tübingen 2007.

### Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

5.-10.04.2008, 10th International Neuroscience Winter Conference, Sölden, Österreich, Organisation eines Symposiums zum Thema „Pathogenesis of aggregopathies“

1.-8.06.2008, NEUROTRAIN (Neuroscience Training in Europe) Summer School, Innsbruck, Österreich, zum Thema „Neuronal plasticity and neurodegenerative disorders: Dysfunction and treatment“, wissenschaftliches Programm organisiert durch Jörg B. Schulz und Mathias Bähr

### 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

Editorial Board des Journal of Neuroscience

Sprecher des Deutschen Netzwerks für Hereditäre Bewegungsstörungen (GeNeMove)

Stellvertretender Sprecher und Vorstand des Kompetenznetz Degenerative Demenzen (KNDD)

Mitglied der S2 Leitlinienkommission für Alzheimer Demenz, Parkinson Krankheit, Tremor und Prion Erkrankungen

Mitglied der S3 Leitlinienkommission für Diagnose und Therapie der Alzheimer Demenz

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; Cell Stem Cell, 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

### Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2007, "Analyse der Signaltransduktionskaskade zur Regulation der Phosphorylierung des Mikrotubuli assoziierten Proteins Tau" (Aaron Voigt)

### 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

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

RISCA - „Prospective study of individuals at risk for spinocerebellar ataxias“ 01GM0821, 2008-2011 (ERA-NET „E-RARE“)

### Multizentrische Studien Multicenter 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

Prospective, open-label, single arm, multi-centre study to investigate the efficacy and tolerability of the once-daily (OD) memantine treatment, gesponsort von Merz, Prof. Jörg B. Schulz ist Leiter der klinischen Studie (LKP) in Deutschland, 2007-2009

Effect of  $\gamma$ -Secretase Inhibition on the Progression of Alzheimer's Disease: LY450139 versus Placebo, gesponsort von Lilly, Prof. Jörg B. Schulz ist Leiter der klinischen Studie (LKP) in Deutschland, 2008-2010

#### Gastwissenschaftler/innen Guest Scientists

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

#### Firmenkooperationen Industrial Cooperations

Merz, Frankfurt

Santhera, Liestal, Schweiz

Zentaris, Frankfurt

Takeda, Aachen