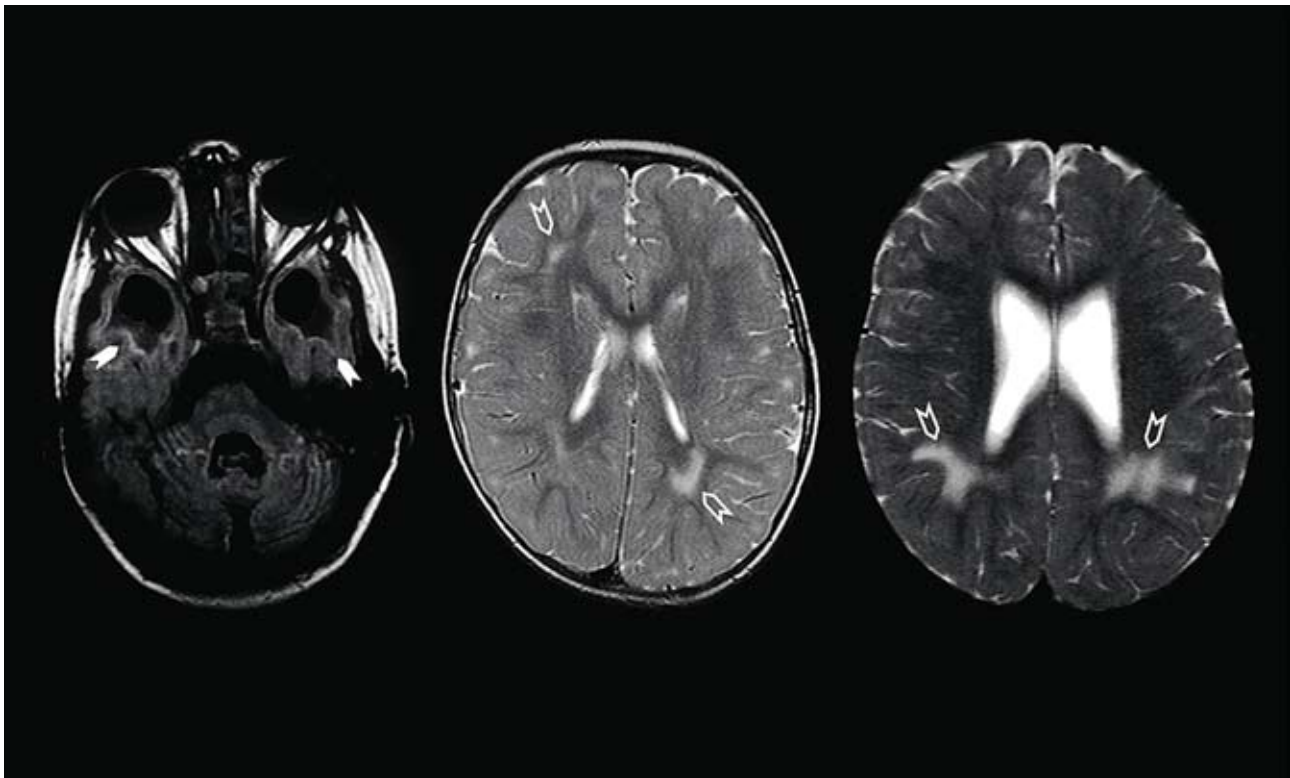


Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Abteilung Pädiatrie II mit Schwerpunkt Neuropädiatrie
Centre for Child and Adolescent Health
Department of Paediatrics II with Focus on Neuropaediatrics



Defekte des Glykoproteins RNASET2 führen zu einer zystischen Leukoenzephalopathie (Nat. Genet. 2009 Jul;41(7):773-5)
Defects in RNASET2 glycoprotein lead to cystic leukoencephalopathy

Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz: Leukoenzephalopathien und Multiple Sklerose
 - ▷ Lysosomale Erkrankungen
 - ▷ Peroxisomale Krankheiten
 - ▷ Rett Syndrom
 - ▷ Neuromuskuläre und Mitochondriale Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters
 - ▷ White matter disorders: Leukoencephalopathies and Multiple Sclerosis
 - ▷ Lysosomal Disorders
 - ▷ Peroxisomal Disorders
 - ▷ Rett Syndrome
 - ▷ Neuromuscular and Mitochondrial Disorders of Childhood and Adolescence
-



Abteilungsdirektorin Head of Department

Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Kontaktdaten Contact

Abteilung Pädiatrie II mit Schwerpunkt Neuropädiatrie
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-8035, Fax +49-551 / 39-6252
paediatric2@med.uni-goettingen.de
www.paediatric2.med.uni-goettingen.de

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

Gärtner, Jutta	Prof. Dr. med.	paediatric2@med.uni-goettingen.de	39-8035
Wilichowski, Ekkehard	Apl. Prof. Dr. med.	ewilich@med.uni-goettingen.de	39-6260
Brockmann, Knut	Apl. Prof. Dr. med.	kbrock@med.uni-goettingen.de	39-2570
Huppke, Peter	Apl. Prof. Dr. med.	phuppke@med.uni-goettingen.de	39-2570
Steinfeld, Robert	Prof. Dr. med.	rsteinfeld@med.uni-goettingen.de	39-2570

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen Other Group Leaders

Henneke, Marco	Dr. med.	hennekem@med.uni-goettingen.de	39-2570
Weller, Sabine	Dr. med.	s.weller@med.uni-goettingen.de	39-2570

EINLEITUNG

Das Hauptinteresse der Abteilung gilt angeborenen neurometabolischen 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 Krankheitssymptomen 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 neuro-metabolic 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 aim 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. Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz: Leukoenzephalopathien und Multiple Sklerose

Leukoenzephalopathien im Kindesalter

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“ (Leitung PD Dr. P. Dechent) der Universitätsmedizin Göttingen führten wir multiparametrische Magnetresonanzen-Untersuchungen (MR Tomographie, lokalisierte Protonen MR Spektroskopie mit absoluter Quantifizierung der Metabolite, Diffusions Tensor Imaging) zur Charakterisierung von Leukoenzephalopathien im Kindesalter durch. Untersucht wurden 1. unklassifizierte Leukoenzephalopathien, um eine diagnostische Zuordnung zu errei-

chen und möglicherweise neu abgrenzbare Entitäten zu erkennen, 2. klassifizierte Leukoenzephalopathien, um Spontanverlauf und Therapieeffekte zu erfassen.

Diese neuroradiologischen Untersuchungen bilden die Basis für die weitergehende biochemische und molekulargenetische Charakterisierung hereditärer Leukoenzephalopathien im Kindesalter.

Für die hereditäre Motorisch-Sensible Neuropathie Typ IIa durch Mitofusin2 Mutationen beschrieben und charakterisierten wir die cerebrale Beteiligung anhand multiparametrischer MR-Untersuchungen.

Molekulare Charakterisierung unklarer, kürzlich aufgeklärter und klassischer Leukoenzephalopathien

Die zystische Leukoenzephalopathie ohne Megalenzephalie (CLminusM) ist eine definierte Krankheitsentität, die anhand klinischer und neuroradiologischer Kriterien nicht sicher von den Spätfolgen einer bei Geburt asymptomatischen kongenitalen CMV-Infektion zu unterscheiden ist. In entsprechenden Vorarbeiten war ein neuer Genlocus auf Chromosom 6 detektiert worden. Wir konnten nun durch Analysen geeigneter Kandidatengene innerhalb dieses Locus das *RNASE-T2*-Gen als neues Krankheitsgen für die CLminusM identifizieren, weiterreichende Untersuchungen wurden begonnen.

Bei einigen Patienten mit Pelizaeus-Merzbacher ähnlicher Krankheit (PMLD) sind seit kurzer Zeit Mutationen im *GJA12/GJC2*-Gen (*Gap Junction Protein $\alpha 12/\chi 2$* , auch *Connexin 46.6*-Gen) als Krankheitsursache bekannt. In einer internationalen Kollaboration konnten durch Untersuchung eines großen multiethnischen Kollektivs von PMLD-Patienten neue *GJA12/GJC2*-Mutationen identifiziert, ihre Häufigkeit als Ursache der PMLD bestimmt und das phänotypische Spektrum der *GJA12/GJC2*-assoziierten PMLD charakterisiert werden. Einige *GJA12/GJC2*-Mutationen wurden in zwei unterschiedlichen Zellmodellen funktionell charakterisiert.

Bei Patienten mit klassischer X-gebundener Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung (PMD) wurde in einer internationalen Kooperation mit anderen Forschergruppen die Methode der MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) zur schnellen Detektion von Vervielfältigungen oder großen Deletionen des *PLP1*-Gens untersucht.

Für vier weitere Leukoenzephalopathien mit bekanntem zugrunde liegenden genetischen Defekt (Vanishing White Matter Erkrankung, Aicardi-Goetières Syndrom, Megalenzephalie Leukoenzephalopathie mit subcorticalen Zysten, Morbus Alexander) erfolgten Mutationsanalysen zur Charakterisierung des genotypischen Spektrums der Erkrankungen

Andere neurodegenerative Erkrankungen im Kindesalter

Aus der klinischen und neuroradiologischen Untersuchung von Patienten mit Hereditären Spastischen Paraplegien (HSP) sowie mit Pontocerebellärer Hypoplasie (PCH) entwickelten sich Kooperationen mit internationalen Forschergruppen, die zur weiteren genetischen Charakterisierung der HSP mit dünnem Balken (HSP-TCC; SPG11) sowie zur genetischen Aufklärung der PCH2 führten. Klinische und neurophysiologische Untersuchung einer Patientin mit ungewöhnlicher oligosymptomatischer Verlaufsform eines Triple-

A-Syndroms führte zur Aufdeckung einer neuen AAAS-Mutation mit für diese Erkrankung bisher nicht beschriebenen funktionellen Konsequenzen.

Multiple Sklerose (MS)

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung junger Erwachsener mit einer Prävalenz von 20-200 pro 100.000 Einwohner 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 160 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.

Unsere bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die MS im Kindes- und Jugendalter in vielem von der MS im Erwachsenenalter unterscheidet. Die Patienten in dieser Altersgruppe haben fast ausschließlich einen schubhaft/remittierenden Verlauf. Obwohl die meisten der Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr wenig oder keine Residualsymptome haben, zeigen Langzeitbeobachtungen, dass Patienten mit einem Beginn der Erkrankung im Kindes- oder Jugendalter einen vergleichbaren Grad an Behinderung 10 Jahre früher erreichen als Patienten, bei denen die MS im Erwachsenenalter begonnen hat. Wir fanden auch, dass das Verhältnis von Jungen zu Mädchen vor der Pubertät fast gleich ist, während nach der Pubertät wie im Erwachsenenalter Mädchen deutlich häufiger betroffen sind. Die Untersuchungen bezüglich der Wirkung immunmodulatorischer Therapien bei MS im Kindes- und Jugendalter haben gezeigt, dass die gleichen Therapeutika wie im Erwachsenenalter wirksam sind, dass aber die Dosierung dem Alter und Gewicht der Patienten angepasst werden muss.

1. White matter disorders: Leukoencephalopathies and Multiple Sclerosis

Leukoencephalopathies in childhood

In cooperation with the "MR-Research in Neurology and Psychiatry" group (head PD Dr. P. Dechent), at the University Medicine Göttingen we performed multiparametric magnetic resonance investigations comprising MR imaging, localized MR spectroscopy 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.

In axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by mitofusin2 mutations we characterized the cerebral involvement by multiparametric magnetic resonance investigations.

Molecular Characterization of undetermined, lately clarified and classical Leukoencephalopathies

The cystic leukoencephalopathy without megalencephaly (ClminusM) is a distinctive disease entity with clinical and neuroradiological features that cannot be differentiated from sequelae after neonatally asymptomatic congenital cytomegalovirus brain infection. In our previous work a new disease locus had been mapped to chromosome 6. Analyzing appropriate candidate genes within this locus we identified the *RNASET2* gene to be the causative disease gene of ClminusM.

Mutations in the *GJA12/GJC2* gene encoding the gap junction protein connexin47 are known to cause a form of Pelizaeus-Merzbacher like disease (PMLD). In an international collaboration we identified novel *GJA12/GJC2* mutations within a large multiethnic cohort of PMLD patients, determined their frequency among PMLD patients and characterized the phenotypic spectrum of *GJA12/GJC2* related PMLD. Some *GJA12/GJC2* mutations were characterized functionally in two different cell models.

In an international cooperative project the MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) method for rapid detection of *PLP1* gene dosage alterations was characterized in patients with classical X-linked Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD).

In four further leukoencephalopathies with known underlying genetic defects (Vanishing White Matter disease, Aicardi-Goetières syndrome, Megalencephalic Leukoencephalopathy with Subcortical Cysts, Alexander disease) mutation analyses were performed to characterize the genotypic spectrum in these disorders.

Other neurodegenerative disorders in childhood

Collaborations with several international research groups emerged from our clinical and neuroradiological investigations of patients with hereditary spastic paraplegia (HSP) and pontocerebellar hypoplasia (PCH) and led to further genetic characterization of HSP with thin corpus callosum (HSP-TCC; SPG11) and to the identification of the primary genetic defect in PCH type 2. Clinical and neurophysiologic investigation of a female subject with an uncommon oligosymptomatic course of triple A syndrome resulted in the uncovering of a novel AAAS gene mutation with functional consequences that were previously not described for this disease.

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. 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 160 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.

Our studies have shown that MS in childhood and adolescents differs in many ways from adult MS. The patients in this age group almost exclusively have a relapsing/remitting course. Many of them do not acquire a significant level of handicap during the adolescents but due to the young age at onset of disease they reach a comparable level of handicap 10 years earlier than patients with an adult onset MS. We also found that the gender distribution is almost even before puberty. Thereafter the ratio is 1:4 male/female like seen in adult MS indicating a strong hormonal influence on the development of MS. We also found that the therapeutics used in adults are also effective in children and adolescents but need careful adjustment to body weight.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Knut Brockmann

Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Dr. med. Marco Henneke

Prof. Dr. med. Peter Huppke

Kooperationen Cooperations

F. Baas, Department of Neurogenetics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Niederlande

P. Barth, Division of Pediatric Neurology, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Niederlande

C.G. Bönnemann, Division of Neurology, The Children's Hospital of Philadelphia, and University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, USA

O. Boespflug-Tanguy, Inserm, Université d'Auvergne, UMR 384, Faculté de Médecine Clermont-Ferrand, F-63001 France and CHU Clermont-Ferrand, Department of Human Genetic, University Hospital, Clermont-Ferrand, F-63003, Frankreich

B.C. Burckhardt, Abteilung Vegetative Physiologie und Pathophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen

P. Dechent, MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie, Universitätsmedizin Göttingen

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

A. Hübner, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

P. Nürnberg, Cologne Center for Genomics (CCG) und Institut für Genetik, Universität Köln

B. Rautenstraub, Institut für Humangenetik, Friedrich Alexander Universität, Erlangen

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

M.S. van der Knaap, Department of Child Neurology, Free University Medical Center, Amsterdam, NL

Prof. Dr. Wolfgang Brück, Abteilung Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen

Dr. Ellerbrock, Robert-Koch Institut, Berlin

Prof. Dr. med. H. Eiffert, Abteilung Bakteriologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. med. H.-O. Reiber, Neurochemisches Labor der Abteilung Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen

Dr. M. Sailer, Klinik für Neurologie, Universität Magdeburg

Drittmittelförderung Funding

DFG Sachbeihilfe, Förderkennzeichen GA 354/6-1, Titel: Klinische, molekulare und funktionelle Charakterisierung von Connexin assoziierten Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz

BMBF Verbundprojekt: Netzwerk für seltene Erkrankungen: Leukodystrophie (Leukonet), 2006-2008, Förderkennzeichen OIGM0642

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Stevanin G, Montagna G, Azzedine H, Valente EM, Durr A, Scarano V, Bouslam N, Cassandrini D, Denora PS, Criscuolo C, Belarbi S, Orlicchio A, Jonveaux P, Silvestri G, Hernandez AM, De Michele G, Tazir M, Mariotti C, Brockmann K, Malandrini A, van der Knapp MS, Neri M, Tonckaboni H, Melone MA, Tessa A, Dotti MT, Tosetti M, Pauri F, Federico A, Casali C, Cruz VT, Loureiro JL, Zara F, Forlani S, Bertini E, Coutinho P, Filla A, Brice A, Santorelli FM. Spastic paraplegia with thin corpus callosum: description of 20 new families, refinement of the SPG11 locus, candidate gene analysis and evidence of genetic heterogeneity. *Neurogenetics*. 2006;7:149-56.

Warshawsky I, Chernova OB, Hübner CA, Stindl R, Henneke M, Gal A, Natowicz MR. Multiplex ligation-dependent probe amplification for rapid detection of proteolipid protein 1 gene duplications and deletions in affected males and carrier females with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Clin Chem*. 2006;52:1267-75.

Dreha-Kulaczewski S, Dechent P, Helms G, Frahm J, Gärtner J, Brockmann K. Cerebral metabolic and structural alterations in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum assessed by MRS and DTI. *Neuroradiology* 2006;48:893-8.

Brockmann K, Dechent P, Bönnemann C, Schreiber G, Frahm J, Hanefeld F. Quantitative proton MRS of cerebral metabolites in Laminin $\alpha 2$ chain deficiency. *Brain & Development*, 2007;29:357-64.

Henneke M, Combes P, Diekmann S, Ohlenbusch A, Kaiser J, Plecko B, Burlina AP, Brockmann K, Rodriguez D, Bertini E, Boespflug-Tanguy O, Gärtner J. GJA12 mutations as a rare cause for Pelizaeus-Merzbacher-like Disease. *Neurology* 2008;70:748-754.

van der Knaap MS, Linnankivi T, Paetau A, Feigenbaum A, Wakusawa K, Haginoya K, Kohler W, Henneke M, Dinopoulos A, Grattan-Smith P, Brockmann K, Schiffmann R, Blaser S. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: Follow-up and pathology. *Neurology* 2007;69:166-71.

Dreha S, Dechent P, Finsterbusch J, Brockmann K, Gärtner J, Frahm J, Hanefeld F. Early Reduction of NAA in Patients with Classical Vanishing White Matter Disease. A Long-term Follow-up MRS Study. *Ped Research*, 2008;63:444-449.

Brockmann K, Dreha-Kulaczewski S, Dechent P, Bönnemann C, Helms G, Kyllerman M, Brück W, Frahm J, Huehne K, Gärtner J, Rautenstrauss B. Cerebral involvement in axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by mitofusin2 mutations. *J Neurol*, 2008;255:1049-58.

Koehler K, Brockmann K, Krumbholz M, Kind B, Bönnemann C, Gärtner J, Huebner A. Axonal

neuropathy with unusual pattern of amyotrophy and alacrima associated with a novel *AA4S* mutation p.Leu430Phe. *Europ J Hum Genet*, 2008;16:1499-506.

Budde BS, Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Nürnberg G, Becker C, van Ruissen F, Weterman MA, Fluiiter K, T Te Beek E, Aronica E, van der Knaap MS, Höhne W, Toliat MR, Crow YJ, Steinlin M, Voit T, Roelens F, Brussel W, Brockmann K, Kyllerman M, Boltshauser E, Hammersen G, Willemsen M, Basel-Vanagaite L, Krägeloh-Mann I, de Vries LS, Sztriha L, Muntoni F, Ferrie CD, Battini R, Hennekam RC, Grillo E, Beemer FA, Stoets LM, Wollnik B, Nürnberg P, Baas F. tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. *Nat Genet*. 2008;40:1113-8.

Dreha-Kulaczewski Steffi F, Helms G, Dechent P, Hofer S, Gärtner J, Frahm J (2009) Serial proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging in infantile Balo's concentric sclerosis. *NEURO-RADIOLOGY*, 51(2): 113-21.

Huppke P, Stark W, Zürcher C, Huppke B, Brück W, Gärtner J (2008) Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 65(12): 1655-8.

Krone B, Pohl D, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Oeffner F, Grange JM, Gärtner J, Hanefeld F (2008) Common infectious agents in multiple sclerosis: a case-control study in children. *MULT SCLER*, 14(1): 136-9.

Lünemann JD, Huppke P, Roberts S, Brück W, Gärtner J, Münz C (2008) Broadened and elevated humoral immune response to EBNA1 in pediatric multiple sclerosis. *Neurology (Internetausgabe)*, 71(13): 1033-5.

Stark W, Huppke P, Gärtner J (2008) Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J NEUROL*, 255 Suppl 6: 119-22.

Pohl D, Krone B, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, Wagner HJ, Gärtner J, Hanefeld F (2006) High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *NEUROLOGY*, 67(11): 2063-5.

Pohl D, Rostasy K, Treiber-Held S, Brockmann K, Gärtner J, Hanefeld F (2006) Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J PEDIATR*, 149(1): 125-7.

Schilling S, Linker RA, König FB, Koziolek M, Bähr M, Müller GA, Paulus W, Gärtner J, Brück W, Chan A, Gold R (2006) [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: Clinical experience with 16 patients.]. *NERVENARZT*, 77(4): 430-8.

2. 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 molekulargenetisch 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 Neurodegenerati-

on 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.

2. 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

Prof. Dr. Dr. med. Robert Steinfeld

Dr. Lars Schlotawa

Dr. Konstanze Reinhardt

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Wolfgang Brück, Abteilung Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen

Dr. Dirk Isbrandt, Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Hamburg

Dr. Ralph Kraetzner, Abteilung Pädiatrie II, Zentrum Kinderheilkunde, Universitätsmedizin 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. Paul Saftig, Biochemisches Institut, Universität Kiel

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

Drittmittelförderung Funding

DFG, 2008-2010

Leukonet, 2009-2011

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Steinfeld R, Fuhrmann JC, Gärtner J. Detection of Tripeptidyl Peptidase I Activity in Living Cells by Fluorogenic Substrates. *J Histochem Cytochem* 54 (9): 991-6, 2006.

Steinfeld R, Reinhardt K, Schreiber K, Hillebrand M, Kraetzner R, Bruck W, Saftig P, Gärtner J.

Cathepsin D deficiency is associated with a human neurodegenerative disorder. *Am J Hum Genet* 78 (6): 988-98, 2006.

Schlotawa L, Steinfeld R, von Figura K, Dierks T, Gartner J (2008) Molecular analysis of SUMF1 mutations: stability and residual activity of mutant formylglycine-generating enzyme determine disease severity in multiple sulfatase deficiency. *Hum Mutat* 29 (1): 205, 2008.

Pal A, Kraetzner R, Gruene T, Grapp M, Schreiber K, Gronborg M, Urlaub H, Becker S, Asif A R, Gartner J, Sheldrick GM, Steinfeld R. Structure of tripeptidyl-peptidase I provides insight into the molecular basis of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Biol Chem* 284 (6): 3976-84, 2009.

3. 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. Das klinische Bild in seinen unterschiedlichen Schweregraden wird als Zellweger Syndrom Spektrum 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*-Gene) 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 des Zellweger Syndrom Spektrums 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.

3. Peroxisomal Disorders

Peroxisomal diseases are another main research topic in the Department of Pediatrics. 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. 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 characterized by elevated very long chain fatty acids. The primary cause for this disorder are mutations in the ALD Gene (*ABCD1*), encoding 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 by a degradation of cerebral white matter (demyelination).

In our research group peroxisomal disorders are diagnosed by biochemical as well as molecular methods. 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. In addition we are interested in identifying 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

Kooperationen Cooperations

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

Prof. Dr. Wolfgang Brück, Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld, Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Abteilung Neurobiologie, Martinsried

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

Prof. Dr. Marco Prinz, Institut für Neuropathologie im Neurozentrum, Universitätsklinik Freiburg, Freiburg

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 Research Foundation, Gene Expression, 2005-2007

Fritz Thyssen Stiftung, 2006-2007

ELA Research Foundation, 2007

Ausgewählte Publikationen Selected PublicationsBerger J, Gärtner J (2006) X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, biochemical and pathogenetic aspects. *Biochim Biophys Acta*; **1763**: 1721-1732.Ferdinandusse S, Denis S, Mooyer PA, Dekker C, Duran M, Soorani-Lunsing RJ, Boltshauser E, Macaya A, Gärtner J, Majoie CB, Barth PG, Wanders, RJ, Poll-The BT (2006) Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency. *Ann Neurol*; **59**: 92-104.Krause C, Rosewich H, Thanos M, Gärtner J (2006) Identification of novel mutations in PEX2, PEX6, PEX10, PEX12, and PEX13 in Zellweger spectrum patients. *Hum Mutat*; **27**: 1157.Rosewich H, Waterham HR, Wanders RJ, Ferdinandusse S, Henneke M, Hunneman D, Gärtner J (2006) Pitfall in metabolic screening in a patient with fatal peroxisomal beta-oxidation defect. *Neuropediatrics*; **37**: 95-98.Thoms S, Erdmann R. (2006) Peroxisomal matrix protein receptor ubiquitination and recycling. *Biochim Biophys Acta*; **1763**(12):1620-8.Hillebrand M, Verrier SE, Ohlenbusch A, Schäfer A, Söling HD, Wouters FS, Gärtner J (2007) Live cell FRET microscopy: homo- and heterodimerization of two human peroxisomal ABC transporters, the adrenoleukodystrophy protein (ALDP, ABCD1) and PMP70 (ABCD3). *J Biol Chem*; **282**: 26997-27005.Thoms S, Debelyy MO, Nau K, Meyer HE, Erdmann R. (2008) Lpx1p is a peroxisomal lipase required for normal peroxisome morphology. *FEBS J*; **275**(3):504-14.Weller S, Rosewich H, Gärtner J (2008) Cerebral MRI as a valuable diagnostic tool in Zellweger spectrum patients. *J Inher Metab Dis*; **31**(2): 270-280.**4. 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 unver-

ändert. 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. In Kooperation mit anderen Forschergruppen wurden in den letzten Jahren folgende Fragestellungen bearbeitet:

Warum ist die Erkrankung bei Patienten mit den gleichen Mutationen so unterschiedlich schwer ausgeprägt?

Wir konnten zeigen, dass die X-Inaktivierung einen Einfluss auf die Ausprägung der Symptome hat. Dadurch ist es möglich, dass Mutationen, die zu einem kompletten Ausfall von MeCP2 führen, bei Patienten mit einem milden Phänotyp gefunden werden

Gibt es Antikonvulsiva, die für die Therapie der Epilepsie bei Patienten mit Rett Syndrom besonders geeignet sind?

Wir führten eine retrospektive Studie durch, die zeigte, dass Carbamazepin die Anfallshäufigkeit signifikant mehr senkt als Sultiam oder Valproinsäure.

Was ist die Ursache der Atemauffälligkeiten bei Patienten mit Rett Syndrom?

In Kooperation mit der Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie wurde im Tiermodell nachgewiesen, dass die Atemauffälligkeiten, wie Hyperventilationen und Apnoen, durch eine Störung in der Post-inspirationsphase verursacht werden.

Können Stop-Mutationen im MECP2 Gen durch die Gabe von Aminoglycosiden überlesen werden?

Es konnte gezeigt werden, dass in der Zellkultur mit einer Effektivität von 10-20% Stopcodons überlesen werden können und ein Protein in normaler Größe gebildet wird. Es zeigte sich auch, dass die Effektivität abhängig ist von dem eingesetzten Aminoglykosid sowie der Art des Stopcodons und der umgebenden Nukleotidsequenz.

Zeigt eine Maus mit einer auch bei Patienten mit Rett Syndrom gefundenen Nonsense-Mutation die gleichen Symptome, wie eine Knockout-Maus?

In Kooperation mit dem MPI für Experimentelle Medizin, Göttingen, wurde ein neues Mausmodell generiert, das auf einer Nonsense-Mutation im *MECP2* Gen beruht, die bei Patienten mit Rett Syndrom häufig ist. Dieses Mausmodell soll jetzt charakterisiert werden.

4. Rett Syndrome

For more than 15 years Rett Syndrome has been a research topic of the Paediatric department 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. After the phase of regression 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. The research in the past years was focused on the following questions:

What causes the phenotypic variability in patients with Rett Syndrome that carry the same mutation?

We found that X inactivation has a major influence on the severity of clinical symptoms. Due to skewed X-inactivation patients with the same mutation can present with a mild or severe phenotype.

Are there anticonvulsive drugs that are very effective in the treatment of the epilepsy in Rett syndrome?

We performed a retrospective clinical study that showed that carbamazepine is more effective than valproic acid or sulthiame.

What is the cause of the disturbed breathing patterns seen in Rett Syndrome patients?

In cooperation with the Department of Neuro- and Sensory Physiology we have analysed the breathing pattern in *MECP2* k.o. mice. We found that the breathing abnormalities are due to an impaired control of postinspiratory activity.

*Can Aminoglycosides cause readthrough of nonsense mutations in *MECP2*?*

We performed in vitro studies in transfected HeLa cells and showed that aminoglycosides cause a readthrough between 10 and 20%. The effectiveness of the readthrough is dependent on the kind of aminoglycoside used and the nucleotide sequences surrounding the nonsense mutation.

What is the phenotype of a mouse model that carries a nonsense mutation that is frequently found in patients with Rett syndrome?

We generated a mouse model with the R168X mutations that is the most frequent nonsense mutation in patients with Rett syndrome. Currently we characterize this mouse model.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Peter Hupke

Kooperationen Cooperations

PD Dr. Dutschmann, Prof. D. Richter, Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie, Universitätsmedizin Göttingen

PD Prof. Flügge, Primatenzentrum Göttingen

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

Dr. Carolyn Schanen, Nemours Biomedical Research, Alfred I. duPont Hospital for Children, Wilmington, USA.

Prof. Timor Baasov, The Edith and Joseph Fischer Enzyme Inhibitors Laboratory, Schulich Faculty of Chemistry, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

Drittmittelförderung Funding

DFG Einzelantrag HU 941/2-2 Titel: Untersuchungen zu klinischem Spektrum und Therapie des Rett Syndroms

Verbundprojekt: Europäisches Rett-Syndrom-Netzwerk (EURORETT) BMBF

CMPB, DFG Forschungszentren, WP6 Neurodevelopmental Disorders: Generierung eines Mausmodells für das Rett Syndrom mit einer Nonsense-Mutation und Therapieversuche mit Substanzen, die Nonsense-Mutationen überlesen.

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Brendel C, Klahold E, Gärtner J, Hupke P (2009) Suppression of nonsense mutations in Rett Syndrome by aminoglycoside antibiotics. *Pediatr Res*, -: -.

Stettner GM, Hupke P, Gärtner J, Richter DW, Dutschmann M (2008) Disturbances of breathing in Rett syndrome: results from patients and animal models. *ADV EXP MED BIOL*, 605: 503-7.

Stettner GM, Zanella S, Hupke P, Gärtner J, Hilaire G, Dutschmann M (2008) Spontaneous central apneas occur in the C57BL/6J mouse strain. *RESP PHYSIOL NEUROBI*, 160(1): 21-7.

Hupke P, Köhler K, Brockmann K, Stettner GM, Gärtner J (2007) Treatment of epilepsy in Rett syndrome. *EUR J PAEDIATR NEURO*, 11(1): 10-6.

Stettner GM, Hupke P, Brendel C, Richter DW, Gärtner J, Dutschmann M (2007) Breathing dysfunction associated with impaired control of postinspiratory activity in *MeCP2*^{-/-} knockout mice. *J PHYSIOL-LONDON*, 579(Pt 3): 863-76.

Archer HL, Whatley SD, Evans JC, Ravine D, Hupke P, Kerr A, Bunyan D, Kerr B, Sweeney E, Davies SJ, Reardon W, Horn J, MacDermot KD, Smith RA, Magee A, Donaldson A, Crow Y, Hermon G, Miedzybrodzka Z, Cooper DN, Lazarou L, Butler R, Sampson J, Piliz DT, Laccone F, Clarke AJ (2006) Gross rearrangements of the *MECP2* gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients. *J MED GENET*, 43(5): 451-6.

Hupke P, Maier EM, Warnke A, Brendel C, Laccone F, Gärtner J (2006) Very mild cases of Rett syndrome with skewed X inactivation. *J MED GENET*, 43: 814-6.

5. Neuromuskuläre und Mitochondriale Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters

Die klinischen, muskel-morphologischen und genetischen Charakterisierungen von Neuromuskulären Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters sind seit über 20 Jahren ein Forschungsschwerpunkt der Neuropädiatrischen Abteilung der Göttinger Universitätskinderklinik. Dabei stehen die primären Myopathien (Muskeldystrophien, kongenitale Myopathien), die metabolischen Myo-enzephaloneuropathien (insbesondere mitochondrialer Genese) sowie die entzündlichen Muskelerkrankungen (Dermatomyositis) im Vordergrund verschiedener Forschungsprojekte. In den letzten Jahren trat zudem die Etablierung von Therapieverfahren zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Folgende Projekte wurden in den Jahren 2006-2008 verfolgt:

Muskeldystrophien

Muskeldystrophien sind hereditäre Erkrankungen, die sich häufig im Kindes- und Jugendalter manifestieren. Sie sind gekennzeichnet durch einen vorzeitigen Verlust von Muskelfasern, der zu einer progressiven Muskelschwäche und Muskelschwund führt. Obwohl eine Vielzahl von Krankheits-spezifischen Genen identifiziert werden konnte, sind viele der für klinische Anwendungen wichtigen Zusammenhänge zwischen fehlendem oder defektem Protein und resultierender Funktionsstörung der Skelettmuskelzelle weitgehend unbekannt. Eine kausale Therapie ist derzeit selbst bei den häufigen und seit langem molekular aufgeklärten Muskeldystrophien nicht verfügbar.

Schwerpunkte der experimentellen Arbeiten:

Funktion von *Dysferlin* und pathophysiologische Mechanismen der *Dysferlin*-defizienten Muskeldystrophie:

Da durch wiederholte Zyklen von Kontraktion und Relaxation Scherkräfte auf die Zellmembran von Muskelfasern einwirken, führen ein

fehlerhafter Aufbau der Zellmembran oder eine gestörte Membranreparatur zum vorzeitigen Untergang von Muskelfasern. Bei der Dysferlin-defizienten Muskeldystrophie trägt ein defekter Membranreparaturmechanismus zum vorzeitigen Untergang von Muskelfasern bei. Wir konnten zeigen, dass Dysferlin in der frühen Myogenese eine essentielle Funktion bei der Entwicklung des T-Tubulussystems hat und schon in der frühen Entwicklung des Muskels in Vorgänge der Membranreparatur eingreift. Weiterhin spielt Dysferlin im Skelettmuskel eine wesentliche Rolle bei der Regulation der Regeneration.

Pharmakotherapie der Muskeldystrophie Duchenne im Tiermodell:

In Kooperation mit dem Zentrum Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen (PD Dr. Jens Schmidt) werden die Effekte einer Immunoglobulin-Therapie bei der Muskeldystrophie Duchenne im Tiermodell (mdx) untersucht.

Untersuchung der Skelettmuskulatur im Mausmodell für Kardiomyopathien:

Mutationen im Gen für das „Muscle LIM Protein“ (MLP) führen beim Menschen zu einer hypertrophen Kardiomyopathie. In Kooperation mit Prof. Ralph Knöll, Abteilung Kardiovaskuläre Molekulargenetik des Herzzentrums Göttingen, werden die Auswirkungen pathogener Mutationen im Gen für das muscle LIM protein auf die Skelettmuskulatur im Mausmodell untersucht.

Evaluation und Entwicklung diagnostischer Marker von Muskelbiopsien:

Die Sarkoglycan-defizienten Muskeldystrophien wurden im Hinblick auf spezifische und somit diagnostisch relevante Expressionsparameter im Skelettmuskel evaluiert. Als wichtigstes Ergebnis hierbei fand sich eine signifikante Reduktion von beta-Dystroglycan und eine nicht spezifische Variabilität der unterschiedlichen Sarkoglycane bei unterschiedlichen Genotypen.

Therapiestudie bei der Duchenne'schen Muskeldystrophie (DMD)

Im Rahmen einer multizentrischen Studie wurde unter Federführung der Freiburger Kinderklinik (Prof. Dr. Rudolf Korinthenberg) eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Cyclosporin A in Kombination mit Prednison auf die Kraftentwicklung bei der Duchenne'schen Muskeldystrophie durchgeführt. Über einen Gesamtzeitraum von 3 Jahren wurden insgesamt 165 DMD-Patienten an 13 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz nach einem standardisierten Studienprotokoll untersucht. Aus unserem Muskelzentrum wurden 20 Jungen in die Studie eingeschleust. Diese Phase III-Studie wurde durch das BMBF im Rahmen der Förderung des Muskeldystrophie-Netzwerkes (MD-Net R17) gefördert und war die bis dahin weltweit größte Studie bei Patienten mit Neuromuskulären Erkrankungen. Sie wurde im Sommer 2008 abgeschlossen. Eine erste Auswertung ergab einen signifikant positiven Effekt auf die Muskelkraft für Prednison, Cyclosporin A hatte jedoch keinen zusätzlichen Effekt.

Spinale Muskelatrophie (SMA)

Diese Gruppe von genetischen Erkrankungen der motorischen Vorderhornzellen gehen bedingt durch einen Mangel an „Survival Motor Neuron (SMN)“-Protein als Folge einer Mutation im *SMN1*-Gen mit einem fortschreitenden Verlust der Muskelkraft einher. Neben einer rasch letal verlaufenden Variante (SMA Typ I, Werdnig-Hoffmann) zeigen die gutartigeren Typen II (Intermediär-Typ) und III (Kugelberg-Welander) einen mehr schleichenden Verlauf.

Im Rahmen einer Investigator-initiierten Studie der Phase III sollte geprüft werden, ob die Muskelkraft bei der SMA II/III durch die Gabe von Wachstumshormon gesteigert werden kann. Die Studie wurde als Placebo-kontrollierte Cross over-Studie unter der Federführung der Freiburger Kinderklinik (Prof. Dr. Rudolf Korinthenberg) durchgeführt. Von den insgesamt 15 Patienten wurden 3 aus unserem Zentrum in die Studie eingeschleust. Die Rekrutierung und Durchführung gemäß Studienprotokoll erfolgte an insgesamt 5 Zentren in Deutschland und wurde im Frühjahr 2009 beendet.

Mitochondriale Myo-Neuro-Enzephalopathie (Mitochondriopathien)

Bei dieser heterogenen Gruppe von Erkrankungen stehen die hereditären Störungen des Energiestoffwechsels (ATP-Synthese) im Vordergrund. Unser wissenschaftliches Interesse gilt der Erfassung von Krankheitsformen und -verläufen mitochondrialer Erkrankungen im frühen und älteren Kindesalter sowie im Jugendalter sowie deren biochemische und genetische Charakterisierungen. Im Rahmen des durch das BMBF geförderten Netzwerkes „MitoNet“ werden die in den Vorjahren gesammelten Daten multizentrisch zusammengefasst und ausgewertet. Dieses beinhaltet insbesondere auch die Erfassung von angewandten Therapieverfahren als Basis für die Evaluation und Weiterentwicklung von effektiven Therapiestrategien.

Entzündliche Muskelerkrankungen

Die Dermatomyositis stellt therapeutisch nach wie vor eine besondere Herausforderung dar. Ungefähr ein Drittel aller Fälle sind Steroid-refraktär. Durch die molekulare Charakterisierung der beteiligten Entzündungszellen und Mediatoren soll in Kooperation mit der hiesigen Abteilung Neuropathologie (PD Dr. Walter Schuschaeffer) und Neurologie (PD Dr. Jens Schmidt) die Ätiologie und Pathogenese der kindlichen und juvenilen Verlaufsformen erhellte und die Basis für effektive Therapien geschaffen werden.

5. Neuromuscular and Mitochondrial Disorders of Childhood and Adolescence

Clinical, muscle morphological and genetic characterisation of neuromuscular disorders of childhood and adolescence has been a major research topic of the Neuropediatric Department in Göttingen since more than 20 years. Main subjects of our recent research projects are the primary myopathies (esp. muscu-

lar dystrophies, congenital myopathies), metabolic myo-encephalo-neuropathies (esp. of mitochondrial origin) and inflammatory muscle disorders (esp. Dermatomyositis). During the last years the establishment of effective treatments was increasingly recognised. In the years 2006 - 2008 our scientific interest focused on the following projects:

Muscular Dystrophies

The muscular dystrophies are inherited disorders which often manifest in childhood and adolescence. They are characterized by early loss of skeletal muscle leading to progressive weakness and wasting. Although many disease genes have been identified, the links between missing or defective proteins and resulting pathophysiology remain largely unknown, while knowledge in this field would be highly relevant for therapeutic approaches. Therefore currently no curative treatment is available, even not in the most frequent and well known muscular dystrophies.

Main areas of experimental research:

Dysferlin function and pathophysiological mechanisms leading to dysferlin deficient muscular dystrophy:

Repeated cycles of contraction and relaxation enforce mechanical stress on the cell membrane of myofibres. Faults in structure or membrane maintenance lead to premature loss of myofibres. In dysferlin deficient muscular dystrophy, defective membrane repair contributes to premature loss of myofibres. We were able to demonstrate that dysferlin plays an essential role in the development of the T-tubule system and is involved in membrane repair at an early stage in myogenesis. Furthermore, dysferlin is essential for proper regeneration of skeletal muscle.

Pharmacotherapy of Duchenne muscular dystrophy in an animal model:

In cooperation with the Department of Neurology, University Medical Center Göttingen (PD Dr. Jens Schmidt) we are investigating the therapeutic effect of immunoglobuline therapy in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy (mdx).

Analysis of skeletal muscle in mouse models of cardiomyopathies:

Mutations in the "muscle LIM protein" (MLP) lead to hypertrophic cardiomyopathy. In cooperation with Prof. Ralph Knöll, Department of Molecular Cardiology, Heart Centre, University Medical Center, Göttingen, we are investigating the effects of pathogenic mutations in the muscle LIM protein gene on the skeletal muscle of mouse models.

Evaluation and development of diagnostic markers in muscle biopsies:

The sarcoglycan deficient muscular dystrophies were analysed with respect to specific and therefore diagnostically relevant expression markers in skeletal muscle. The most important findings were a highly significant reduction of beta-dystroglycan expression and

a non-specific variability of sarcoglycan expression within the distinct genotypes.

Therapeutic study on Duchenne muscular dystrophy (DMD)

In order to study the effectiveness of cyclosporin A in combination with prednisone a multi-centre study has been performed as a double-blind, randomised and placebo-controlled study organised by Prof. Dr. Rudolf Korinthenberg, Children's University Hospital Freiburg. During a period of 3 years 165 DMD boys were investigated in 13 centres localised in Germany, Austria and Switzerland, according to a standardised study protocol. From our Muscle Centre, 20 Duchenne patients were included. This phase III study was supported by the BMBF (Muscular dystrophy Network MD-Net R17) and was the hitherto greatest study worldwide in patients with neuromuscular diseases. Preliminary results indicate a significant effect of prednisone but not of cyclosporin A on muscle strength.

Spinal Muscle Atrophy (SMA)

This group of genetic diseases of the spinal alpha motor neuron cells is due to deficiency of the "Survival Motor Neuron (SMN)" protein caused by mutations in the encoding *SMN1* gene. According to the dynamic of resulting muscle waste, a lethal variant (SMA type I; Werdnig-Hoffmann) can be distinguished from more benign variants with prolonged courses: SMA type II (intermediate type) and SMA type III (Kugelberg-Welander).

A phase III study was initiated in 2007 to analyse whether growth hormone can increase muscle strength in SMA II/III patients. The multi-center study (placebo-controlled, cross over design) was conducted by Prof. Dr. Rudolf Korinthenberg, Children's University Hospital Freiburg. Out of a total number of 15 patients we included 3 SMA patients with SMA type II. The recruitments and examinations were finished in spring 2009.

Mitochondrial Myo-Neuro-Encephalopathies (Mitochondriopathies)

This heterogeneous group of diseases are caused by hereditary disturbances of energy metabolism (ATP deficiency). Our main scientific interest is focused on the recording of the different disease variants and clinical courses of mitochondrial disorders in early and late childhood and in adolescence and, in addition, on their biochemical and genetic determination. Supported by the BMBF-financed German network on mitochondrial disorders (MitoNet) we and other participants will summarise all our patient data in a web-based database. This will allow not only the detailed description of the natural history of the different diseases but also the evaluation of treatment already applied and the design of multi-center studies to establish effective therapy strategies.

Inflammatory muscle disorders

Successful management of Dermatomyositis is still a challenge since one third of all cases emerge to be steroid-resistant. In cooperation with the Department of Neuropathology (PD Dr. Walter Schulz-Schaeffer) and Neurology (PD Dr. Jens Schmidt) we characterise inflammatory cells and mediators at the molecular level

on muscle biopsy specimens in order to enlighten aetiology and pathogenesis of the childhood variants and to establish effective treatment strategies.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof.Dr.med. Ekkehard Wilichowski

Dr.med. Lars Klinge

Kooperationen Cooperations

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

Frau Dr. Almuth Brandis, Abteilung Pathologie/Neuropathologie, Medizinische Hochschule Hannover

Prof. K. Bushby, Institute of Human Genetics, Newcastle University, England

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

PD Dr. P. Freisinger, Kinderklinik München-Schwabing, Technische Universität München

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

Prof.Dr. T. Klopstock, Friedrich-Baur-Institut München

Prof. Dr. R. Knöll, Zentrum Molekulare Kardiologie, Universitätsmedizin Göttingen

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

PD Dr. J. Schmidt, Zentrum Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen

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. Schulz-Schaeffer, Abteilung Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen

Drittmittelförderung Funding

BMBF, MD-Net, 2005-2008

BMBF MitoNet, 2008-2013

DFG-Rückkehrstipendium KL 1868/2-1

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Brockmann K, Becker P, Schreiber G, Neubert K, Brunner E, Bönnemann C. Sensitivity and specificity of qualitative muscle ultrasound in assessment of suspected neuromuscular disease in childhood. *Neuromuscul Disord* 2007; 17:517-523.

Brockmann K, Dechent P, Bönnemann C, Schreiber G, Frahm J, Hanefeld F. Quantitative proton MRS of cerebral metabolites in Laminin $\alpha 2$ chain deficiency. *Brain & Development*, 2007;29:357-64.

Brockmann K, Dreha-Kulaczewski S, Dechent P, Bönnemann C, Helms G, Kyllerman M, Brück W, Frahm J, Huehne K, Gärtner J, Rautenstrauss B. Cerebral involvement in axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by mitofusin2 mutations. *J Neurol*, 2008;255:1049-58.

Klinge L, Eagle M, Haggerty I, D., Roberts, C. E., Straub, V., and Bushby, K. M. Severe phenotype in infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2006;16:553-558.

Klinge L, Laval S, Keers S, Haldane F, Straub V, Barresi R, and Bushby, K. (2007) From T-tubule to sarcolemma: damage-induced dysferlin translocation in early myogenesis. *Faseb J* 2007;21:1768-1776.

Klinge L, Dean A.F., Kress W, Dixon P, Charlton R, Muller J.S., Anderson L.V., Straub V, Barresi R, Lochmuller H, Bushby, K. Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum. *Neuromuscul Disord*, 2008;18: 288-90.

Klinge L, Dekomien G, Aboumoussa A, Charlton R, Epplen J.T., Barresi R, Bushby, K., Straub V. Sarcoglycanopathies: can muscle immunoanalysis predict the genotype? *Neuromuscul Disord*, 2008;18: 934-41.

Rostasy KM, Schmidt J, Bahn E, Pfander T, Piepkorn M, Wilichowski E, Schulz-Schaeffer J. Distinct inflammatory properties of late-activated macrophages in inflammatory myopathies. *Acta Myol*. 2008;27: 49-53.

van Riesen AK, Antonicka H, Ohlenbusch A, Shoubridge EA, Wilichowski EK. Maternal segmental disomy in Leigh syndrome with cytochrome c oxidase deficiency caused by homozygous SURF1 mutation. *Neuropediatrics* 2006; 37:88-94.

Wilichowski E. Klinisches und neuroradiologisches Spektrum mitochondrialer Enzephalomyopathien im Kindes- und Jugendalter. In: Wenzel D, Trollmann R (Hrsg.) Aktuelle Neuropädiatrie. Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, 15-37

Anhang Appendix

Habilitationen

Pohl D, Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter: Klinische und paraklinische Charakteristika, Diagnostik und Therapie. Habilitation Universität Göttingen 2007.

Steinfeld R, Molekulargenetische und pathophysiologische Studien zu den Neuronalen Ceroid-Lipofusinosen. Habilitation Universität Göttingen 2007.

Rostásy K, Immunaktivierung und neuroaxonale Schädigung beim AIDS-Demenz-Komplex und der Multiplen Sklerose. Habilitation Universität Göttingen 2006.

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

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

Demuth M, Dr. med., Von XXL zu L und M - Ich bin zu dick - Ein modifiziertes Adipositaschulungskonzept für übergewichtige Kinder und Jugendliche. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Jaschke H, Dr. med., Grundumsatz und Körperfettmasse bei Mädchen mit Rett-Syndrom. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Krämer N, Dr. med., Mutationen im MECP2-Gen und Methylierungsanalyse von Genen bei Xq28 bei Patientinnen mit Rett-Syndrom. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Thanos M, Dr. med., Zelluläre und molekulare Charakterisierung von Patienten mit Peroxisomalen Biogenesedefekten (PBD). Dissertation Universität Göttingen 2008.

Reinhardt K, Dr. med., Studien zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Patienten mit Neuronaler Ceroid-Lipofusinoze. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Schmidt S, Dr. med., Molekulargenetische Untersuchung der mitochondrialen DNA bei einer Familie mit Mitochondrialer Myopathie. Dissertation Universität Göttingen 2007.

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

Siebert S, Dr. med., TorsinA-Expression im sich entwickelnden menschlichen Gehirn. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Diplom- und Masterarbeiten Diploma and Master Theses

Sven Hagen (Steinfeld): Dipl. Biol., Titel: Interaktionsstudien zwischen Proteinen (CLN2, CLN3, CatD), die ursächlich mit kindlichen neurodegenerativen Erkrankungen (Neuronalen Ceroid Lipofusinosen) assoziiert sind Universität Göttingen, 2007

Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

7.-9. März 2007, 21. Kongress der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen Fulda, Dysmorphien und metabolische Erkrankungen, PD Dr. Robert Steinfeld und Prof. Dr. Jutta Gärtner, Fulda

23. und 24.08, Multiple Sklerose-Symposium für Kinder und Jugendliche, Prof. Dr. Jutta Gärtner, Prof. Dr. Wolfgang Brück, Göttingen

06.06.08, Arbeitstreffen Norddeutsche Kindernephrologen, Dr. Hildegard Zappel, Göttingen

Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards

Dr. Georg Stettner

Heinrich-Finkelstein-Preis für pädiatrische Forschung 2007

Prof. Dr. Jutta Gärtner und Prof. Dr. Wolfgang Brück

Preis des Stiftungsrates 2008 in der Kategorie „Fundraising für die Stiftungsuniversität Göttingen“ für den Aufbau des Deutschen Zentrums für Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter

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

Prof. Dr. Jutta Gärtner

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Stellvertretende Sprecherin des Fachkollegiums Medizin

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Mitglied und Sprecherin der Sektion 4 des Fachkollegiums 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

Prof. Dr. Knut Brockmann

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (Zertifikate für EEG und Evozierte Potentiale)

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Zertifikat Epileptologie Plus)
Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin
European Paediatric Neurology Society
The Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism
Nationale Kommission für die Polioeradikation in der Bundesrepublik Deutschland

Prof. Dr. Robert Steinfeld:

Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, SSIEM, Corresponding Member
Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)
Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)

Prof. Dr. Ekkehard Wilichowski:

Deutscher Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V., Mitglied des Wissenschaftlicher Beirats
Deutscher Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V., Mitglied des Arbeitskreis „Physiotherapie“
Deutsches MitoNet e.V. - Netzwerk für Mitochondriale Medizin, Mitglied des Vorstandes
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS), Mitglied der Leitlinienkommission „Diagnostik und Therapieansätze bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter“

Prof. Dr. Peter Huppke

Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (Zertifikate für EEG und Evozierte Potentiale)
Gesellschaft für Neuropädiatrie
RettSearch
EuroRett

Universitäre Gremien University Boards

Prof. Dr. Jutta Gärtner

Sprecherin des Forschungsförderprogramms
Forschungskommission
Mitglied am Runden Tisch

Prof. Dr. Ekkehard Wilichowski

Studienkommission
Ausschuss „Klinische Lehre und Praktisches Jahr“
Zulassungskommission
Apothekenkommission
QM-Kommission
Tutor für Studentinnen und Studenten im Praktischen Jahr des Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Freiberg, Clemens

Klinikkonferenz (2006 - 2007)

Röbl, Markus

Fakultätsrat

Herausgebertätigkeit Editorial Work

Prof. Dr. Jutta Gärtner

Neuropädiatrie
Klinische Pädiatrie
Aktuelle Neuropädiatrie

PD Dr. Knut Brockmann

Kinderärztliche Praxis

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. Dr. Patrick Aubourg, Hôpital Saint-Vincent de Paul, INSERM U561, Paris, Frankreich
Dr. Alf Bjoernstad, Department of Pediatrics, Rikshospitalet, National Hospital University of Oslo, Norwegen
Prof. Boespflug-Tanguy, Faculte de Medecine, Clermont-Ferrand, Frankreich
Prof. Dr. Bönnemann, Children's Hospital of Philadelphia, USA
Dr. Skjeldal, Barnekliviken Rikshospitalet, Oslo, Norwegen
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

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Pathogenese des Zellweger Spektrums, ein Defekt der Peroxisomenbiogenese“ (Sabine Grønberg)

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2008, „Leukonet - A Network for coordinated clinical and basic research on Leukodystrophies Subprojekt 2: Charakterization of unclassified and rare classified leukodystrophies in childhood using multiparametric magnetic resonance investigations“ (Steffi Dreha-Kulsczewski)

Rückkehrerförderung, Forschungsförderungsprogramm 2008, „Der Einfluß der Dysferlin-Difizienz auf die Regeneration und Instandhaltung des T-Tubulussystems im Skelettmuskel“ (Lars Klinge)

EU-Projekte European Research Projects

Prof. Dr. Jutta Gärtner

EU COST Actions (BM0604) Biomedicine and Molecular Biosciences (BMBS), Myelin orphan diseases in health - MYELINET (2007-2010)

Multizentrische Studien Multicenter Studies

Prof. Dr. Ekkehard Wilichowski:

„Immunsuppressive Therapie bei Muskeldystrophie Duchenne, DMD-Csa (MD-Net R17)“, MD-Net (Freiburg)/BMBF, Ekkehard Wilichowski, März 2005 - Juli 2008

„Kann die Kraft bei Spinaler Muskelatrophie Typ II/III durch die Behandlung mit Wachstumshormon gesteigert werden? (SMA-GH)“, Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen Freiburg/DGM, Ekkehard Wilichowski, März 2008 - voraussichtlich Dezember 2009

Firmenkooperationen Industrial Cooperations

Biogen, Novartis, Merck-Serono, Bayer Health Care, Teva-Sanofi
Janssen-Cilag, UCB
Novo Nordisk, Lilly, Pfizer, Sandoz
Transkaryotic Therapies Inc. (TKT), Cambridge, USA (bis 2007)

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 (Amersham Biosciences pH/C-900, P-900, UV-900)