

# Neurologische Klinik

## Molekular-Neurologische Abteilung

### Adresse

Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8539324  
Fax: +49 9131 8536597  
www.molekulare-neurologie.uk-erlangen.de

### Leiter

Prof. Dr. med. Jürgen Winkler

### Ansprechpartnerin

Jasmin Burczyk-Schuster  
Tel.: +49 9131 8539324  
Fax: +49 9131 8534672  
jasmin.burczyk@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- neurodegenerative Erkrankungen
- translationale Neurowissenschaften
- klinische Forschung und Entwicklung

### Struktur der Abteilung

- Professur: 1  
Beschäftigte: 20
- Ärzte: 7
  - Wissenschaftler: 3  
(davon drittmittelfinanziert: 2)
  - Promovierende: 7

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- universitäre Spezialambulanz für neurodegenerative Bewegungserkrankungen
- Zentrum des nationalen Kompetenznetzes Parkinson und Europäisches Huntington-Studienzentrum
- seltene erbliche Bewegungserkrankungen
- atypische Parkinson-Syndrome

### Forschung

Die Molekular-Neurologische Abteilung beschäftigt sich mit der Erforschung der zellulären, verhaltensbiologischen und pathologischen Veränderungen neurodegenerativer Erkrankungen. Moderne Stammzelltechnologien sind ein wichtiger Bestandteil der Patienten-nahen Grundlagenforschung. Die universitäre Spezialambulanz versorgt nicht nur Patienten mit neurodegenerativen Bewegungserkrankungen, sondern hat auch zum Ziel, die Diagnostik und Versorgung für diese Patientenpopulation zu verbessern. Diese Betreuung ist eingebunden in unterschiedliche, international verknüpfte, krankheitsspezifische Studienprojekte. Darüber hinaus werden medizinisch-technische Anwendungen zur optimierten Diagnostik und objektiven Monitoring bei Patienten mit Bewegungserkrankungen in einem interdisziplinären Konsortium entwickelt.

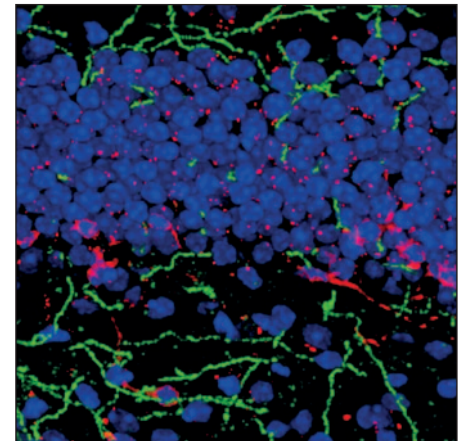
### Neurodegenerative Erkrankungen

Die neurowissenschaftlichen Schwerpunkte der Abteilung fokussieren auf die Stammzellbiologie sowie neurodegenerativen Mechanismen beim sporadischen Parkinson-Syndrom, bei der Multisystematrophie, der Huntington-Erkrankung und der hereditären spastischen Spinalparalyse. Neuroregenerative Prozesse mit Schwerpunkt auf die adulte Neuro- und Gliogenese (Generierung neuer Nerven- bzw. Gliazellen im adulten Gehirn) werden in Zellkultur (u. a. unter Verwendung von induzierten pluripotenten Stammzellen) und transgenen Modellen dieser Erkrankungen untersucht. Komplementär wird das Zusammenspiel von intra- und extrazellulären Mechanismen bei Synukleinopathien analysiert, um die Entstehung des Parkinson-Syndroms und der Lewy-Körperchen-Demenz besser zu verstehen. Hier spielt die Autophagie eine zentrale Rolle, die möglicherweise die Ausbreitung von Neuron zu Neuron beschleunigt. Der Einfluss von Umweltfaktoren, wie dem oxidativen Stress, wird in präklinischen Modellen genauso untersucht wie positive Effekte, die durch vermehrte körperliche Bewegung erzielt werden können. Die Verknüpfung zwischen neurodegenerativen Prozessen und inflammatorischen Mechanismen im Zentralnervensystem (ZNS) stellt einen weiteren Schwerpunkt dar.

### Translationale Neurowissenschaften

Die Abteilung beschäftigt sich mit adulten neuronalen Vorläufer- und Stammzellen, die physiologisch im adulten Gehirn vorkommen, jedoch auch mittels „induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSC)“ aus menschlichen Hautfibroblasten generiert werden können. Die Neubildung neuer Nervenzellen ist, ausgehend von diesen Stammzellen, im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen verändert. Zahlreiche Befunde weisen auf eine Mitbeteiligung der adulten Neurogenese bei nicht-motorischen Symptomen hin. Depressive Symptome, kognitive Einschränkungen sowie Riechstörungen beim Parkinson-Syndrom sind wahrscheinlich eng assoziiert mit der reduzierten Fähigkeit des Gehirns, neue Nervenzellen zu generieren. Zusätzlich werden neu entstandene Myelin-bildenden Oligodendrozyten analysiert, da atypische Parkinson-Syndrome, wie die Multisystematrophie, hier Defizite aufweisen. Durch zell- und molekularbiologische Techniken wird versucht, die Proteinaggregation sowie extrazelluläre Sekretionsmechanismen von alpha-Synuklein bei typischen und atypischen Parkinson-Syndromen besser zu verstehen. Zudem ist eine Biobank für patienteneigene Stammzellen aufgebaut, welche u. a. im Rahmen des bayerischen Forschungsnetzwerkes (ForIPS; s. eigener Bericht) weiter entwickelt wird. Durch die umfassende

Analyse der zellulären und molekularbiologischen Prozesse ergibt sich die einzigartige Möglichkeit, die molekulare Pathogenese bei neurodegenerativen Erkrankungen besser zu verstehen und betroffene Patienten auf individueller Basis zu analysieren. Die translationalen neurowissenschaftlichen Arbeiten werden in mehreren interdisziplinären Projekten gefördert. Förderung: DFG, BMBF, Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie, Bayerisches Staatsministerium für Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst, IZKF



Fasern Serotonin-produzierender Nervenzellen (grün) innervieren den Gyrus dentatus des Hippocampus, in welchem sich aus Stammzellen junge Neurone (rot) entwickeln. Blau dargestellt sind Zellkerne.

### Klinische Forschung und Entwicklung

Die Spezialambulanz für Bewegungserkrankungen - Parkinson-Syndrom, Multisystematrophie, Huntington-Erkrankung und hereditäre spastische Spinalparalyse - soll neben der Diagnostik und Therapie als universitäres Zentrum in enger Kooperation mit den niedergelassenen Neurologen für die Region die kontinuierliche Betreuung der Patienten und deren Angehörigen optimieren sowie prospektiv weitere wissenschaftliche Fragestellungen insbesondere zur Verzögerung des Krankheitsverlaufes bearbeiten. In enger Zusammenarbeit mit der Neurologischen sowie der Neurochirurgischen Klinik werden diese Patienten stationär gemeinsam betreut. In der Regel wird die Betreuung auch wissenschaftlich erfasst und ausgewertet, um die Versorgungsprozesse zu verbessern. So werden z. B. Patienten mit der Huntington-Erkrankung im weltweit größten Patientenregister für diese Erkrankung (ENROLL-HD) regelmäßig standardisiert untersucht.

Vor diesem Hintergrund wurde eine neue Reha-sport-Gruppe für Parkinson-Patienten gegründet, die sowohl die Verbesserung der Bewegung

# Department of Neurology

## Division of Molecular Neurology

### Address

Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen  
Phone: +49 9131 8539324  
Fax: +49 9131 8534672  
www.molekulare-neurologie.uk-erlangen.de

### Head of Division

Prof. Dr. med. Jürgen Winkler

### Contact

Jasmin Burczyk-Schuster  
Phone: +49 9131 8539324  
Fax: +49 9131 8534672  
jasmin.burczyk@uk-erlangen.de

### Research focus

- Neurodegenerative diseases
- Translational neurosciences
- Clinical research and development

### Structure of the Division

- Professorships: 2  
Personnel: 20
- Doctors (of Medicine): 7
  - Scientists: 3 (thereof funded externally: 2)
  - Graduate students: 7

### Clinical focus areas

- Outpatient clinical and research center for neurodegenerative movement disorders
- Center of the National Network for Parkinson's disease and European Huntington's disease Center
- Rare genetic movement disorders (Center for rare movement disorders)
- Atypical Parkinson diseases

### Research

The Division of Molecular Neurology focusses on the cellular, functional, and pathological alterations in neurodegenerative diseases. By applying modern stem cell technologies, important insights are achieved by patient based translational approaches. The academic outpatient service provides state-of-the-art care for patients with neurodegenerative movement disorders with particular focus on diagnostic work-up, treatment, and participation in national and international clinical studies. These activities are embedded in numerous international disease specific clinical trial activities. Furthermore, by applying medical engineering methods, an objective and optimized monitoring of patients with movement disorders is developed in the framework of the interdisciplinary research net-

work of the FAU (EFI-Moves; compare own report).

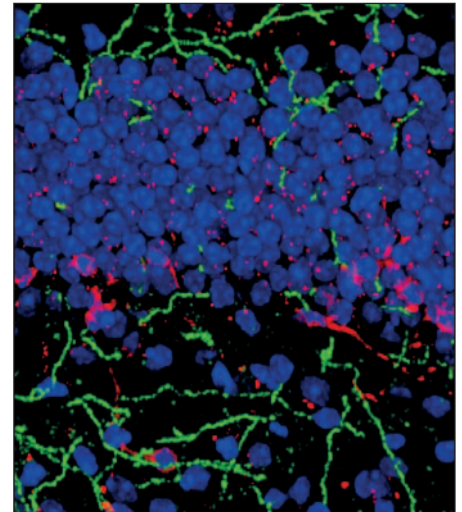
### Neurodegenerative diseases

The scientific focus of the Division of Molecular Neurology emphasizes on stem cell biology and neurodegenerative mechanisms in the context of the sporadic Parkinson-Syndrom, multiple systems atrophy, Huntington's disease, and the hereditary spastic paraplegia. Neuroregenerative mechanisms with particular interest in the generation of new neurons and glial cells in the adult brain (adult neuro and gliogenesis) are analyzed by using cell culture approaches, such as induced pluripotent stem cells and transgenic models of the corresponding disease. In a complementary approach, neurodegenerative mechanisms underlying the interplay of intra- and extracellular  $\alpha$ -synuclein are analyzed in detail in order to better understand the molecular mechanisms underlying the pathogenesis of Parkinson's disease and Lewy-Body-Dementia. The interaction between neurodegenerative and inflammatory pathomechanisms within the central nervous system (CNS) has become an additional major focus.

### Translational neuroscience

The Division is interested in the molecular biology of adult neural precursor and stem cells which are resident within the adult forebrain, however moving more and more towards methods to generate induced pluripotent stem cells (iPSC), derived from human fibroblasts of the skin. Adult neurogenesis is severely altered in the context of numerous neurodegenerative diseases. Mounting evidence indicates that impaired adult neurogenesis may be one of the most important cell biological events linked to non-motor-symptoms like depression, cognitive impairment, and olfactory dysfunction in Parkinson's disease. Furthermore, we extended our program to characterize myelin producing oligodendrocytes, particular affected in multiple systems atrophy, showing a severe dysfunction of these cells. Moreover, cell and molecular techniques have been established to delineate and modify pathological mechanisms associated with protein aggregation of  $\alpha$ -synuclein in synucleinopathies. Finally, a biobank for patient specific iPSC and its progeny is being established in the framework of the Bavarian Network ForIPS (compare own report). These translational research projects are embedded in multiple interdisciplinary networks.

Funding: DFG, BMBF, Bavarian State Ministry of Economic Affairs and Media, Energy and Technology, Bavarian State Ministry of Education, Science, and the Arts, IZKF



Serotonergic fibers (green) in the dentate gyrus of the hippocampus get in close contact to developing young neurons (red); cell nuclei in blue

### Clinical research and development

The outpatient clinic for movement disorders (in particular Parkinson's disease, multiple systems atrophy, Huntington's disease, and hereditary spastic paraplegia) is offering state-of-the-art diagnostic procedures and long-term care for patients and their caregivers. In particular, the scientific focus targets disease modifying strategies. In close collaboration with the departments of Neurology and of Neurosurgery, a deep brain stimulation program for movement disorders has been implemented. Automated motion and gait analysis systems for stationary and mobile diagnostics have been developed in close collaboration with the Pattern Recognition Lab (Faculty of Engineering) and a local industry partner.

In this context, a novel rehabilitation sports group for Parkinson's disease has been implemented for the long-term improvement of mobility of patients with movement disorders and in order to test novel interventional approaches. Furthermore, an interdisciplinary network comprising the Faculty of Engineering (Pattern Recognition Lab) and the Institute of Sport Science and Sport (Faculty of Humanities, Social Sciences, and Theology) has been funded by the Emerging Fields Initiative. This interdisciplinary research examines the role of physical activity associated with sensory interference for postural stability in Parkinson's disease. Furthermore, a spin off company, Portables Healthcare Technology, has been founded in order to develop these technologies further for clinical application.



Rehabilitation sports group UK Erlangen

## Teaching

The Division of Molecular Neurology participates within the academic teaching activities of clinical neurology, Molecular Medicine, and medical technology.

We supervise Bachelor's, Master's, MD and PhD theses. The neuroscience GK (GRK 2162 "Neurodevelopment and vulnerability of the central nervous system"; compare own report) has successfully started.

## Selected publications

Gassner H, Marxreiter F, Kohl Z, Schlachetzki J, Eskofier B, Winkler J, Klucken J. Gait and cognition in Parkinson's disease: cognitive impairment is inadequately reflected by gait performance during dual task. *Front Neurol* 2017, 8:550

Schlachetzki J, Barth J, Marxreiter F, Gossler J, Kohl Z, Reinfelder S, Gassner H, Aminian K, Eskofier B, Winkler J, Klucken J. Wearable sensors objectively measure gait parameters in Parkinson's disease. *PLoS One* 2017, 12(10): e0183989

Regensburger M, Türk M, Pagenstecher A, Schroeder R, Winkler J. VCP-related multisystem-proteinopathy presenting as early-onset Parkinson's disease. *Neurology* 2017, 89(7):746-748

Marxreiter F, Gaßner H, Borozdina O, Barth J, Kohl Z, Schlachetzki J, Thun-Hohenstein C, Volc D, Eskofier BM, Winkler J, Klucken J. Sensor-based gait analysis of individualized improvement during apomorphine titration in Parkinson's disease. *J Neurol* 2018, 265(11):2656-2665

Minakaki G et al. Autophagy inhibition promotes SNCA/alpha-synuclein release and transfer via extracellular vesicles with a hybrid autophagosome-exosome-like phenotype. *Autophagy* 2018, 14(1): 98-119

Schlachetzki J, Prots I, Jenhan T, Chun H, Kaoru S, Gosselin D, Winner B, Glass C, Winkler J. A monocyte gene expression signature in the early clinical course of Parkinson's disease. *Sci Rep* 2018, 8(1):10757

## International cooperations

Prof. Dr. F. H. Gage, Laboratory of Genetics-Gage, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla: USA

Prof. Dr. B. Bloem, Radboud University Medical Center, Nijmegen: The Netherlands

Prof. Dr. E. M. Masliah, Department of Neurosciences, University of California, San Diego, La Jolla: USA

Prof. Dr. G. Wenning, University Hospital of Innsbruck, Innsbruck: Austria

Prof. Dr. R. Krüger, University of Luxembourg, Luxembourg: Luxembourg

der Patienten im Rahmen der Versorgung zum Ziel hat, gleichzeitig jedoch auch neue Bewegungsinterventionskonzepte auf ihre Akzeptanz und Wirksamkeit untersucht. Hier konnte ein interdisziplinäres Projekt gemeinsam mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung (Technische Fakultät) und dem Institut für Sportwissenschaften (Philosophische Fakultät) als neues Leuchtturm-Projekt der FAU (EFI-Moves, s. eigener Bericht) eingeworben werden, bei dem eine spezifische Bewegungsintervention die Gleichgewichtskontrolle von Parkinson-Patienten verbessern soll. Ergänzend zu dieser Form der Bewegungsintervention wurde eine sensor-basierte Bewegungsanalyse weiterentwickelt. Dies führte in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung (Technische Fakultät) zu einer Ausgründung der Firma Portables Health Care Technologies GmbH, die bereits entwickelte Sensor-basierte Ganganalyse als Produkt im Rahmen weiterer Studien nutzt und somit erfolgreich diesen Prototyp für die klinische Versorgung der Patienten implementieren soll.



Rehasportgruppe UK Erlangen

## Lehre

Die Molekular-Neurologische Abteilung beteiligt sich neben der curricularen Lehre im Bereich der Neurologie auch intensiv an der interdisziplinären Ausbildung von Studierenden und Promovierenden in klinisch-biologischen (Molekulare Medizin) und klinisch-technologischen (Medizintechnik) Studiengängen. In diesem Sinne konnte auch der Schwerpunkt Neurowissenschaften im Interdisciplinary Center of Neuroscience unterstützt, ein medizinisch-technisches Projekt in einen GK-Antrag eingebracht sowie ein neurowissenschaftliches GK (GRK 2162: Entwicklung und Vulnerabilität des Zentralnervensystems; s. eigener Bericht) erfolgreich mit eingeworben werden.

Im Rahmen der Betreuung wissenschaftlich-akademischer Arbeiten werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische, physiotherapeutische, sportwissenschaftliche, ingenieurwissenschaftliche und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

## Ausgewählte Publikationen

Gassner H, Marxreiter F, Kohl Z, Schlachetzki J, Eskofier B, Winkler J, Klucken J. Gait and cognition in Parkinson's disease: cognitive impairment is inadequately reflected by gait performance during dual task. *Front Neurol* 2017, 8:550

Schlachetzki J, Barth J, Marxreiter F, Gossler J, Kohl Z, Reinfelder S, Gassner H, Aminian K, Eskofier B, Winkler J, Klucken J. Wearable sensors objectively measure gait parameters in Parkinson's disease. *PLoS One* 2017, 12(10): e0183989

Regensburger M, Türk M, Pagenstecher A, Schroeder R, Winkler J. VCP-related multisystem-proteinopathy presenting as early-onset Parkinson's disease. *Neurology* 2017, 89(7):746-748

Marxreiter F, Gaßner H, Borozdina O, Barth J, Kohl Z, Schlachetzki JCM, Thun-Hohenstein C, Volc D, Eskofier BM, Winkler J, Klucken J. Sensor-based gait analysis of individualized improvement during apomorphine titration in Parkinson's disease. *J Neurol* 2018, 265(11):2656-2665

Minakaki G et al. Autophagy inhibition promotes SNCA/alpha-synuclein release and transfer via extracellular vesicles with a hybrid autophagosome-exosome-like phenotype. *Autophagy* 2018, 14(1): 98-119

Schlachetzki J, Prots I, Jenhan T, Chun H, Kaoru S, Gosselin D, Winner B, Glass C, Winkler J. A monocyte gene expression signature in the early clinical course of Parkinson's disease. *Sci Rep* 2018, 8(1):10757

## Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. F. H. Gage, Laboratory of Genetics-Gage, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla: USA

Prof. Dr. B. Bloem, Radboud University Medical Center, Nijmegen: Niederlande

Prof. Dr. E. M. Masliah, Department of Neurosciences, University of California, San Diego, La Jolla: USA

Prof. Dr. G. Wenning, University Hospital of Innsbruck, Innsbruck: Österreich

Prof. Dr. R. Krüger, University of Luxemburg, Luxemburg: Luxemburg