

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/Andrea Weitzenfelder
Tel.: +49 9131 8539324
Fax: +49 9131 8534672
mn-sekretariat@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- neurodegenerative Erkrankungen
- translationale Neurowissenschaften
- klinische Forschung und Entwicklung

Struktur der Abteilung

- Professuren: 2
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 patientennahen Grundlagenforschung. Die universitäre Spezialambulanz versorgt nicht nur Patienten mit neurodegenerativen Bewegungserkrankungen, sondern hat auch zum Ziel, die Diagnostik und Versorgung für diese Patienten zu verbessern. Diese Betreuung ist eingebunden in unterschiedliche, international verknüpfte, krankheitsspezifische Studienprojekte. Darüber hinaus werden medizinisch-technische Anwendungen zur optimierten Diagnostik und objektivem Monitoring bei Patienten mit Bewegungserkrankungen in interdisziplinären Konsortien entwickelt.

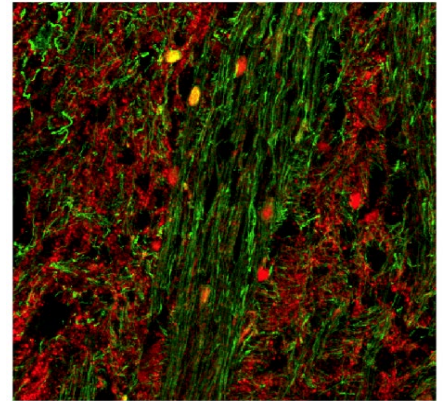
Neurodegenerative Erkrankungen

Die neurowissenschaftlichen Schwerpunkte der Abteilung fokussieren sich auf die Stammzellbiologie sowie neurodegenerativen Mechanismen beim sporadischen Parkinson-Syndrom, der Multisystematrophie (MSA), 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 Synkleinopathien analysiert, um die Entstehung des idiopathischen Parkinson-Syndroms und der MSA besser zu verstehen. Hier spielen lysosomale Abbauelemente und Autophagie eine zentrale Rolle, die möglicherweise die Ausbreitung von pathologischen alpha-Synuklein 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

Eine Biobank für spezifische „induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC)“ wurde aufgebaut und wird u. a. im Rahmen des bayerischen Forschungsnetzwerkes (ForIPS und ForInter) weiterentwickelt. Die Generierung 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. Zusätzlich werden neu entstandene Myelin-bildenden Oligodendrozyten analysiert, da atypische Parkinson-Syndrome, wie die Multisystematrophie, eine ausgeprägte Demyelinisierung aufweisen. Durch zell- und molekularbiologische Techniken wird versucht, die Proteinaggregation, -degradation sowie extrazelluläre Sekretionsmechanismen von alpha-Synuklein bei typischen und atypischen Parkinson-Syndromen besser zu verstehen. Veränderungen im Proteinabbau können in neuronalen und glialen Zellen zu schweren Schädigungen führen. Deshalb stehen die molekularen Ursachen, als auch mögliche therapeutische Ansätze, die einen gesteigerten Proteinumsatz im Lysosomen hervorrufen, im Zentrum der experimentellen Arbeit. 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 Kultur, Wissenschaft und Kunst, IZKF, Michael J. Fox Foundation.



Alpha-Synuklein Aggregation (rot) in neuronalen Zellen (Synapsin: grün) im Bereich des basalen murinen Vorderhirns/Thalamus.

Klinische Forschung und Entwicklung

In der Ambulanz für Bewegungsstörungen und dem Zentrum für Seltene Bewegungserkrankungen liegt der Schwerpunkt auf der klinisch-neurowissenschaftlichen Erforschung des idiopathischen Parkinson-Syndroms sowie seltener Parkinson-Syndrome (Progressive supranukleare Paralyse (PSP) und Multisystematrophie (MSA)). Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erforschung seltener hyperkinetischer Bewegungsstörungen wie der Huntington Erkrankung sowie seltener, erblich degenerativer Motoneuronenerkrankungen wie der Hereditären Spastischen Spinalparalyse. Die Ambulanz soll neben der Diagnostik und Therapie als universitäres Zentrum in enger Kooperation mit den niedergelassenen Kollegen für die Region eine kontinuierliche Betreuung der Patienten gewährleisten. Insbesondere beteiligen wir uns an zahlreichen nationalen und internationalen Studienregistern (z.B. für die Huntington Erkrankung und die PSP). Darüber hinaus nehmen wir aktiv an innovativen Arzneimittelprüfungen (Antisense Oligonukleotide; ASO) teil. Gemeinsam mit der neuen Professur für Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie (Prof. Dr. T. Kinfe) konnte erfolgreich die tiefe Hirnstimulation wieder am Standort etabliert werden.

Der wissenschaftliche Fokus lag in der Erforschung neuer Biomarker zur besseren Differenzialdiagnose von Bewegungserkrankungen, aber insbesondere auch die Evaluierung hochsensitiver Progressionsparameter. Zudem werden die Effekte von gezielter Bewegungstherapie beim Parkinson-Syndrom erforscht. Folgende Projekte sind von Bedeutung:

- Differenzialdiagnose der MSA mittels 3T und 7T MRT in enger Kooperation mit der Abteilung für Neuroradiologie
- Verlaufsbeurteilung des idiopathischen Parkinson-Syndroms mit Hilfe nicht-motorischer Symptome wie Anhedonie und Obstipation (Mikrobiom) unterstützt durch die Adalbert-Raps-Stiftung
- sensor-basierte Ganganalyse als früher differenzialdiagnostischer Biomarker und Verlaufsparameter der Huntington Erkrankung

(Huntington-Stiftung der Deutschen Huntington-Hilfe e.V.)

- sensor-basierte Analyse hyperkinetische Bewegungsstörungen zur differenzialdiagnostischen Einordnung

- sensor-basiertes Monitoring der Gangstörung bei Patienten mit Hereditärer Spastischer Paraplegie (BMBF-Projekt „treatHSP“)

- Validierung digitaler Mobilitätspunkte und –messverfahren unter Einsatz tragbarer Sensorgeräte – die klinische Validierungsstudie „Mobilise-D“ (EU-Projekt, Innovative Medicines Initiative), <https://www.mobilise-d.eu/>

- MOBILITY APP: Physiotherapie bei atypischen Parkinson-Syndromen im klinischen Setting und im Alltag (D-A-CH-Projekt)

- Entwicklung digitaler Signaturen des spastischen Gangbilds: selbstlernende Algorithmen zur Berechnung von klinisch relevanten Gangparametern (gefördert vom Förderverein für HSP-Forschung e.V., <https://hsp-hilfe.de/foerderprojekt-gaitlab-ganganalyse/>)

- Individualisiertes, digitales Bewegungstraining beim Parkinson-Syndrom“ (gefördert von der Manfred-Roth-Stiftung und der Forschungsstiftung Medizin des Universitätsklinikums Erlangen)

- Monitoring im häuslichen Umfeld (Projekt „FallRiskPD“, Medical Valley Award)

Die Bewegungsanalyse-/therapie-Projekte werden in enger Kooperation mit dem Machine Learning and Data Analytics Lab (Prof. Bjoern Eskofier, Dr. Felix Kluge), der Firmen Portables GmbH und Portables HealthCare Technologies GmbH sowie der Deutschen Parkinson-Vereinigung - Regionalgruppe Erlangen (Christine Enders, Wolf-Jürgen Aßmus) durchgeführt. Hervorzuheben ist das EU-Projekt Mobilise-D, das sich zum Ziel gesetzt hat, Bewegungseinschränkungen bei insgesamt 2400 Patienten im Alltag mittels tragbarer Sensorik zu messen. Dem Konsortium gehören 34 universitäre Zentren an, die in fünf Jahren (2019-2024) einen sog. digitalen Biomarker bei EMA und FDA zur Zulassung bringen wollen, um diesen als objektiven Endpunkt in klinischen Studien einsetzen zu können (Projektleiter PD Dr. Heiko Gaßner, Prof. Dr. Jürgen Winkler). Das in der Abteilung entwickelte Konzept für digitales Bewegungstraining wurde 2020 mit dem Hertie-Preis für Engagement und Selbsthilfe ausgezeichnet (PD Dr. Heiko Gaßner).

Neue MRT Sequenzen eröffnen den Weg der Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen insbesondere der MSA (Lambrech et al.; 2020). Anhedonie und Obstipation als frühe nicht-motorische Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms liefern möglicherweise einen prädiktiven Wert in der Verlaufsbeurteilung (Anhedonie). Das Mikrobiom zeichnet sich bei Parkinson-Patienten durch defizitäre probutyrogene Taxa aus. Hier ist ein möglicher therapeutischer Angriffspunkt gegeben (Cosma –Grigorov et al., 2020).

Die sensor-basierte Ganganalyse ist bei der Huntington Erkrankung als gut einsetzbarer technische Biomarker in der Beurteilung des Krankheitsstadiums und der motorischen Defizite geeignet (Gaßner et al., 2020). Im Zentrum für seltene Bewegungserkrankungen konnten zahlreiche seltene hyperkinetische Bewegungsstörungen ursächlich aufgeklärt werden (z.B. McLeod-Syndrom (1:10.000.000), ERCC4 induzierte Chorea) und die Fälle in nationalen Fallserien zur besseren Einordnung dieser Erkrankungen partizipieren.

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, Medizinische Fakultät) und klinisch-technologischen (Medizintechnik, Technische Fakultät) 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.

Publikationen

Regensburger M, Minakaki G, Kettwig M, Huchzermeyer C, Eisenhut F, Haack TB, Kohl Z, Winkler J (2020), Novel Biallelic CTSD Gene Variants Cause Late-Onset Ataxia and Retinitis Pigmentosa. *Mov Disord* 35:1280-1282, 10.1002/mds.28106.

Cosma-Grigorov A, Meixner H, Mrochen A, Wirtz S, Winkler J and Marxreiter F (2020) Changes in Gastrointestinal Microbiota Composition in PD—A Pivotal Role of Covariates. *Front. Neurol.* 11:1041. doi: 10.3389/fneur.2020.01041

Gaßner H, Sanders P, Dietrich A, Marxreiter F, Eskofier BM, Winkler J, Klucken J.J.; Clinical Relevance of Standardized Mobile Gait Tests. Reliability Analysis Between Gait Recordings at Hospital and Home in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(4):1763-1773.

Lambrech V, Hanspach J, Hoffmann A, Seyler L, Mennecke A, Straub S, Marxreiter F, Bäuerle T, Laun FB, Winkler J.; Quantitative susceptibility mapping depicts severe myelin deficit and iron deposition in a transgenic model of multiple system atrophy. *Exp Neurol.* 2020 Apr 14;329:113314.

Wanner P, Winterholler M, Gaßner H, Winkler J, Klucken J, Pfeifer K, Steib S (2020). Acute exercise following skill practice promotes motor memory consolidation in Parkinson's disease. *Neurobiology of Learning and Memory* 178; 107366.

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