

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Mathias Bähr

W2-Professur für Neurodegenerative Erkrankungen mit Schwerpunkt Prion-Erkrankungen
W2-Professorship Neurodegenerative Diseases with Focus on Prion Diseases

Prof. Dr. med. Inga Zerr

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Bähr, Mathias	Prof. Dr. med.	mbaehr@gwdg.de	39-6603 / 6684
Faßbender, Klaus (bis 02/2005)	Prof. Dr. med.	klaus.fassbender@med.uni-goettingen.de	-
Fuchs, Eberhard (Neurobiologie, DPZ)	Prof. Dr.	-	3851-130
Kastrup, Andreas (seit 04/2006, ltd. Oberarzt)	Prof. Dr. med.	akastru@gwdg.de	39-6715
Kitze, Bernd	PD. Dr. med.	bkitze@gwdg.de	39-6739
Nau, Roland	Prof. Dr. med.	rnau@gwdg.de	39-8455
Otto, Marcus (bis 04/2005)	Prof. Dr. med.	motto@gwdg.de	-
Prange, Hilmar	Prof. Dr. med.	hprange@gwdg.de	39-6657
Reiber-Kühne, Hans Otto (bis 03/2005)	Prof. Dr. med.	-	-
Zerr, Inga	Prof. Dr. med.	izerr@aol.com	39-6636
Gerber, Joachim	Jun.-Prof. Dr. med.	jgerber@gwdg.de	39-8434
Diem, Ricarda (Nachwuchsgruppenleiterin)	PD. Dr. med.	rdiem@gwdg.de	39-6632 / 6633

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Schmidt, Holger Dr. med. hschmid2@gwdg.de 91288

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Mechanismen neuronaler De- und Regeneration, Neuroprotektion
- ▶ Normales und pathologisches Altern des ZNS
- ▶ Bakterielle Entzündungen des zentralen Nervensystems
- ▶ Klinisch-wissenschaftliche Studien auf dem Gebiet der Neurologischen Intensivmedizin
- ▶ Humane spongiforme Enzephalopathien

Research Foci

- ▶ Mechanisms of Neuronal De- and Regeneration, Neuroprotektion
- ▶ Normal and Pathological Brain Ageing
- ▶ Bacterial Central Nervous System Infections
- ▶ Clinical Studies on Neurological Intensive Care
- ▶ Human Spongiform Encephalopathies

Einleitung

In der Neurologischen Klinik der Universität Göttingen werden auf drei Normalstationen, einer Stroke-/Monitor-Unit und einer Intensivstation Patienten aus dem gesamten Spektrum neurologischer Erkrankungen versorgt. Der wissenschaftliche Focus der Abteilung liegt auf einem besseren Verständnis der Entstehung neurologischer Erkrankungen mit dem Ziel, wichtige zelluläre und molekulare Mechanismen zu identifizieren und neue therapeutische Strategien zu entwickeln.

Verschiedene Arbeitsgruppen unserer Klinik untersuchen die pathogenetischen Zusammenhänge und die sich daraus ergebenden therapeutischen Optionen von Trauma, Ischämien, Demenz bis hin zur neuroinfektiologischen und Prion-Erkrankungen. Gemeinsam ist allen Arbeitsgruppen ein besonderes molekularbiologisches und zellbiologisches Interesse, was u.a. eine enge Vernetzung und Kooperationen innerhalb der Klinik sowie mit vielen neurowissenschaftlichen Gruppen in und außerhalb von Göttingen möglich macht.

Preface

The Department of Neurology manages patients with all types of CNS disorders on three regular wards, one stroke-unit and one intensive care unit. The scientific focus of the Department is the characterisation of the pathogenic mechanisms which cause neurological diseases, in order to identify new targets for experimental therapies.

The different research groups of our department study basal mechanisms and therapeutic options in trauma, cerebral ischemia, dementative diseases, and infectious diseases of the CNS, including prion diseases. Common to all groups is the deep interest in molecular and cellular biological methods, which allows networking and cooperation between the groups and with other research groups in Neuroscience in Göttingen and abroad. The major fields of research in our department are outlined below.

1. Mechanismen neuronaler De- und Regeneration, Neuroprotektion

Bei vielen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) kommt es zu Schäden der Axone und/oder der zugehörigen Nervenzellen mit irreversiblen Funktionsstörungen. Wir untersuchen die Grundlagen der neuronalen Degeneration sowie Zielstrukturen für eine Neuroprotektion humaner ZNS Erkrankungen. Ziel ist es experimentelle Therapieverfahren für Patienten zu erarbeiten. Die Studien gliedern sich in folgende Bereiche:

Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration bei neurodegenerativen Erkrankungen (Dr. Kermer, Dr. Neusch, Dr. Weishaupt)

Mit verschiedenen *in vitro* und *in vivo*-Modellen (MPTP-Modell; transgene Mäuse BAG-1, SOD, SCA3) werden Signaltransdukti-

onsmoleküle, die früh in der Zelltodkaskade wirken und damit möglicherweise molekulare Angriffspunkte für zukünftige Medikamente bieten, untersucht. Im Zentrum unseres Interesses stehen Zyklin-abhängige Kinasen (CDKs), insbesondere CDK5 und Mitglieder der Bcl-2 Familie sowie Chaperone. Wir konnten in mehreren Modellen nachweisen, dass eine Hemmung der CDK5-Aktivität und BAG-1 Überexpression zu einer deutlichen Zelltod-Reduktion führen. Dabei gilt der Modulation von zellulären Reparaturenzymen (z. B. Chaperone der Hsp70-Familie), der Aggregation von mutiertem Protein und der Proteindegradationsmaschinerie (UPS) besondere Aufmerksamkeit. Außerdem untersuchen wir Störungen der Neuron-Glia Interaktion, speziell Membraneigenschaften von Gliazellen mit besonderem Fokus auf Glutamat- und Kaliumtransport.

Neurodegeneration und -protektion bei der multiplen Sklerose (MS) (Dr. Diem)

Neurodegeneration bei der MS beginnt in frühen Stadien der Erkrankung. Von degenerativen Veränderungen sind neben Axonen auch neuronale Zellkörper betroffen. Die Mechanismen des neuronalen apoptotischen Zelltodes sind unzureichend bekannt. Eine primär neuroprotektive Therapie der MS existiert derzeit ebenfalls nicht. An Tiermodellen der MS bzw. der autoimmunen Optikusneuritis untersuchen wir daher:

- ▶ das Auftreten und den zeitlichen Verlauf von Axondegeneration und apoptotischem Zelltod von Neuronen,
- ▶ Mechanismen neuronaler Apoptose,
- ▶ Ansätze neuroprotektiver Behandlungsmöglichkeiten.

Ein weiterer Schwerpunkt besteht in der Etablierung von diagnostischen Markern zur Früherkennung neuronaler und axonaler Schädigung bei Patienten mit MS. Ferner nutzen wir in einem translationalen Ansatz die Ergebnisse unserer tierexperimentellen Neuroprotektionsstudien zur Konzeption klinischer Studien bei Patienten mit Optikusneuritis.

Experimentelle Schlaganfallforschung: Untersuchungen zu Pathophysiologie und regenerativen Therapieansätzen nach zerebraler Ischämie (Dr. Weise)

Die Fadenokklusion der A.cerebri media in der Maus dient als Modell einer fokalen zerebralen Ischämie. Anhand dieses Modells werden molekulare Mechanismen wie Nekrose, Apoptose und postischämische Inflammation untersucht, welche zur neuronalen Schädigung nach zerebraler Ischämie beitragen. Von besonderem Interesse ist dabei das zelluläre Prionprotein, dessen anti-apoptotische, neuroprotektive Funktion in der Entwicklung der ischämischen Hirnschädigung von uns nachgewiesen werden konnte. Weitere Experimente beschäftigen sich mit dem therapeutischen Potential hämatopoetischer und neuraler Stammzellen in der Behandlung der zerebralen Ischämie sowie mit dem Einfluß von Neuroprotektion auf die endogene Neurogenese nach Schlaganfall. Neben dem Tiermodell der zerebralen Ischämie kommen verschiedene zellbiologischen Methoden, Zellkultur und Verhaltensversuche zur Anwendung.

Virale und nicht-virale Applikationsstrategien für neuroprotektive Faktoren (Dr. Dietz, Dr. Kügler)

Verschiedene virale Vektorensysteme (Adeno-, Adeno-assoziiertes-, Semiliki-Forest-, Lenti-Viren) wurden entwickelt, um

eine Reihe von Transgenen in verschiedenen *in vitro* und *in vivo* Systemen zu exprimieren und deren Rolle bei Neurodegeneration und Neuroprotektion zu untersuchen. Als komplementären Ansatz setzen wir Proteintransduktionsdomänen (PTD) ein. Durch Fusion des HIV-abgeleiteten TAT-Proteins mit anti-apoptischen Proteinen konnten in verschiedenen *in vitro* und *in vivo* Modellen Neurone von dem programmierten Zelltod gerettet werden.

1. Mechanisms of Neuronal De- and Regeneration, Neuroprotection

Many CNS disorders are characterised by axonal and neuronal damage. Such lesions often result in irreversible functional impairments of the respective patients, since the capacity of the adult CNS for self-repair of functional plasticity and regeneration is severely limited. We are therefore interested in studying and identifying the molecular and cellular basis of neuronal degeneration, targets for neuroprotection and a basis for CNS regeneration in animal models of relevant human CNS disorders. The studies are structured as follows

Molecular Mechanisms of Neurodegenerative Diseases (Dr. Kermer, Dr. Neusch, Dr. Weishaupt)

With several *in vitro* and *In vivo* model systems (e.g. MPTP-model, SOD transgenic mice, BAG-1 transgenic mice, huntingtin and ataxin overexpression), upstream signal transduction molecules in the cell death cascade are identified and further characterised. We are especially interested in describing the role of CDK 5 and BAG-1 as well as chaperones in neuronal cell death, as we have preliminary evidence of an involvement of these proteins in apoptotic cell death induction. Special attention is paid towards the modulation of chaperone function, protein aggregation and the ubiquitin-proteasome system. In addition, we analyse disturbances of neuron-glia interactions, focussing on glutamate transport and potassium siphoning using transgenic mouse models as potential causes for neurodegeneration.

Neurodegeneration and –protection in Multiple Sclerosis (MS) (Dr. Diem)

Neurodegeneration in MS starts during the earliest stages of the disease and correlates well with permanent neurological disability in patients. This degeneration affects axons as well as neuronal cell bodies which undergo (secondary) apoptotic cell death. So far, the detailed mechanisms of neuronal apoptosis under autoimmune inflammatory conditions have not been clarified. Further, a neuroprotective therapy in MS does not exist.

In animal models of MS and autoimmune optic neuritis we investigate

- ▶ the time course of axon degeneration and apoptotic cell death of neurons,
- ▶ the intracellular mechanisms of neuronal apoptosis,
- ▶ the development of neuroprotective treatment approaches.

An additional focus of our work consists in the characterization of early diagnostic markers for neurodegeneration (CSF and MRI parameters) in patients with MS. In a translational approach, we further use our results from animal studies for conducting a clinical trial in patients with optic neuritis (erythropoietin as a neuroprotective add-on therapy to methylprednisolone during the acute phase of optic nerve inflammation).

Experimental stroke research: Studies on pathophysiology and regenerative therapeutic approaches after cerebral ischemia (Dr. Weise)

The thread occlusion technique of the middle cerebral artery in mice is employed as a model for focal cerebral ischemia. Using this model, we study different molecular mechanisms relevant for ischemic brain injury including necrosis, apoptosis, and postischemic inflammation. Part of our work focuses on the cellular prion protein, which we identified to exert anti-apoptotic and neuroprotective effects in the development of ischemic brain injury. Current experiments deal with the therapeutic potential of haematopoietic and adult neural stem cells in the treatment of ischemic stroke and with effects of neuroprotection on postischemic endogenous neurogenesis. The animal model of cerebral ischemia is combined with different methods of cell biology, cell culture and various behavioural tests.

Viral and non-viral strategies for application of protective factors (Dr. Dietz, Dr. Kügler)

Viral vector systems (Adeno-, Adeno-associated-, Semiliki-Forest-, or Lenti-Viral Vectors) are developed for transgene expression in various settings to examine the role of the respective factors in degeneration and neuroprotection. As a complementary approach, we use protein transduction domains for delivery of therapeutic proteins across the BBB in various animal models to interfere with apoptotic neuronal cell death cascades. Fusion proteins containing the HIV-TAT-sequence and anti-apoptotic proteins were able to rescue neurons from apoptotic cell death in various *in vitro* and *in vivo* model systems.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Mathias Bähr

PD. Dr. med. Ricarda Diem (klinische Nachwuchsforschergruppe „Neurodegeneration und –protektion bei der Multiplen Sklerose“)

Kooperationen | Cooperations

Prof. W. Brück, Jun.-Prof. C. Stadelmann, Abteilung Neuropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. O. Brüstle, Institut für rekonstruktive Neurobiologie, Bonn

Prof. Dr. Dr. H. Ehrenreich, MPI für Experimentelle Medizin, Göttingen

Prof. K. Fassbender, Neurologische Klinik der Universität Homburg/Saar

Prof. J. Frahm, MPI für Biophysikalische Medizin, Göttingen

Prof. E. Fuchs, Deutsches Primatenzentrum Göttingen

Prof. J. Gärtner, Dr. K. Rostasy, Abteilung Neuropädiatrie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. R. Gold, Abteilung Experimentelle und Klinische Neuroimmunologie, Institut für Multiple Sklerose-Forschung, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. M. Götz, Institut für Stammzellforschung, GSF, München

Prof. Dr. S. Isenmann, Neurologische Klinik, Universität Jena

Prof. R. Martini, Neurologische Universitätsklinik, Würzburg

Prof. H. Neumann, Institut für Rekonstruktive Neurobiologie, Universität Bonn

Dr. B. Onteniente, INSERM U421, Créteil Cedex, Frankreich
 Prof. Dr. J.C. Reed, Prof. Dr. S.A. Lipton, The Burnham Institute, La Jolla, CA, USA
 Dr. T. Shishido, Nara Institute of Science and Technology, Laboratory of Molecular Oncology, Takayama, Ikoma, Nara, Japan
 Prof. Dr. M. Storch, Neurologische Klinik, Universität Graz, Österreich
 Prof. O. Ullrich, Institut für Immunologie, Magdeburg
 PD Dr. R. Weissert, Neurologische Klinik, Universität Tübingen

Drittmittelförderung | Funding

Biogen Idec, Ismaning (Dr. Diem, Prof. Bähr), seit 2003
 BMBF, Verbundprojekt, Stammzellvermittelte Regeneration bei Schlaganfall, seit 2005
 Boehringer, Ingelheim, seit 2000
 DFG, Schwerpunktprogramm, Molekulare Grundlagen neuraler Reparaturmechanismen, seit 1998
 DFG, SFB 340 (zunächst), dann SFB 406, 2001-2003
 DFG, Forschungszentrum für Molekularphysiologie des Gehirns, seit 2002
 EU, EUPEAH (Koordinator Prof. Fuchs, DPZ), seit 2002
 EU, Neuropromise (Dr. Diem, Prof. Bähr), seit 2005
 Gemeinnützige Hertie-Stiftung, seit 2002
 Programm „klinische Nachwuchsforschergruppe“ der Medizinischen Fakultät (Dr. Diem), seit 2003
 Roche Foundation for Anemia Research (Dr. Diem), seit 2004
 Schering AG, Berlin (Dr. Diem, Prof. Bähr), seit 2002
 Serono GmbH, Unterschleißheim (Dr. Diem), seit 2003
 TEVA Pharmaceuticals, Israel (Dr. Diem), seit 2004

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Weise J, Sandau R, Schwarting S, Crome O, Wrede A, Schulz-Schaeffer W, Zerr I, Bähr M (2006) Deletion of cellular prion protein results in reduced Akt activation, enhanced postischemic caspase-3 activation, and exacerbation of ischemic brain injury. *STROKE*, 37: 1296-300.
 Diem R, Sättler MB, Merkle D, Demmer I, Maier K, Stadelmann C, Ehrenreich H, Bähr M (2005) Combined therapy with methylprednisolone and erythropoietin in a model of multiple sclerosis. *BRAIN*, 128: 375-385.
 Liman J, Ganesan S, Dohm CP, Reed JC, Bähr M, Wouters FS, Kermer P (2005) Interaction of BAG1 and HSP70 mediates neuroprotectivity and increases chaperone activity. *Mol Cell Biol*, 25(9): 3715-25.
 Lingor P, Koeberle P, Kugler S, Bähr M (2005) Down-regulation of apoptosis mediators by RNAi inhibits axotomy-induced retinal ganglion cell death in vivo. *BRAIN*, 128: 550-8.
 Sättler MB, Merkle D, Maier K, Stadelmann C, Ehrenreich H, Bähr M, Diem R (2004) Neuroprotective effects and intracellular signaling pathways of erythropoietin in a rat model of multiple sclerosis. *CELL DEATH DIFFER*, 11(Suppl 2): S181-92.
 Diem R, Hobom M, Maier K, Weissert R, Storch MK, Meyer R, Bähr M (2003) Methylprednisolone increases neuronal apoptosis during autoimmune CNS inflammation by inhibition of an endogenous neuroprotective pathway. *J NEUROSCI*, 23: 6993-7000.
 Kermer P, M. H. Digidacylioglu, M. Kaul, J. M. Zapata, M. Krajewska, F. Stenner-Lieven, S. Takayama, S. Krajewski, S. A. Lipton, and J. C. Reed (2003) BAG1 over-expression in the mouse brain protects against stroke. *Brain Pathology*, 13(4): 495-506.

2. Normales und pathologisches Altern des ZNS

Dieser Forschungsschwerpunkt hat die Untersuchung der Mechanismen der normalen Hirnalterung und der Neurodegeneration bei Demenz und zerebraler Ischämie zum Gegenstand. Es wird zunehmend deutlich, dass pathologische Proteinaggregation bzw. Prozessierung eine Schlüsselrolle nicht nur bei den meisten Demenz-Erkrankungen (Alzheimerkrankheit, frontotemporale Demenz u.a.), sondern auch bei vielen anderen neurodegenerativen Erkrankungen (Parkinson-Krank-

heit, Huntington-Krankheit oder zerebelläre degenerative Erkrankungen, bis hin zu transmissiblen spongiformen Enzephalopathien) spielt. Es gibt zudem wichtige Hinweise, dass zerebrale Ablagerungen von aggregierten Proteinen, die diese neurodegenerativen Erkrankungen charakterisieren, eine starke inflammatorische Gewebeantwort provozieren. Eine chronische gliale Reaktion auf diese Proteinaggregate mit Freisetzung von neurotoxischen Mediatoren könnte zur Neurodegeneration bei diesen Erkrankungen beitragen. Unsere Arbeitsgruppe studiert die biophysikalischen Bedingungen, welche Amyloidbildung im Neuropil fördern und untersucht Mechanismen der mikroglialen Aktivierung durch diese Proteinaggregate. Ein weiteres Interessengebiet ist die Bedeutung des Cholesterollowerstandes bei der Alzheimerkrankheit und der möglichen günstigen therapeutischen Effekte von Statinen bei dieser Erkrankung. Schließlich haben wir einen weiteren Schwerpunkt auf dem Gebiet der zerebralen Mikro- und Makroangiopathien. Wir untersuchen molekulare Aspekte der ischämischen Neurodegeneration, die Bedeutung neuer Risikofaktoren und analysieren günstige und ungünstige Effekte rekanalisierender thrombolytischer Therapien.

2. Normal and Pathological Brain Ageing

Our group focuses on the mechanisms of neurodegeneration associated with normal brain ageing and with major age-related CNS diseases. The possibility that protein aggregation represents a key pathway common not only to the pathogenesis of most dementative diseases, e.g., Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, but also to further neurodegenerative diseases, such as Parkinson's disease, Huntington's disease, cerebellar degenerations, and even transmissible spongiform encephalopathies (TSE), represents a major focus of our research. Several lines of evidence suggest that the cerebral deposits of aggregated proteins which characterise such neurodegenerative diseases elicit a strong inflammatory host response. Upon activation, brain inflammatory cells, e.g. the microglial cells produce highly neurotoxic substances (e.g., nitric oxide, proteases or inflammatory cytokines). Chronic glial activation and release of neurotoxic mediators may contribute to neurodegeneration in these diseases. Our group studies the biophysical conditions which promote amyloid formation in the neuropil and aims to identify mechanisms of glial activation by these protein aggregates. A further project is dedicated to the role of the cholesterol metabolism in Alzheimer's disease and the possible beneficial effects of statin treatment in this disease. Finally, we also have a strong interest in cerebral micro-(subcortical vascular encephalopathy) and macro-angiopathy. We investigate molecular aspects of ischemic neurodegeneration, the role of novel vascular risk factors (e.g., homocysteine), and the beneficial and adverse effects of thrombolytic therapies on coagulation and fibrinolysis.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Klaus Faßbender

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Dr. K. Beyreuther, Center of Molecular Biology, Heidelberg
 Prof. P. Eikelenboom, Department of Psychiatry, Valeriuskliniek Vrije University, Amsterdam, Niederlande
 Prof. B. Grubeck-Lobenstein, Institute of Medical Aging Research, Austrian Academy of Science, Wien, Österreich
 Prof. Dr. E. Gulbins, Medical School, Institute of Molecular Biology, Universität Bonn

Drittmittelförderung | Funding

BMBF, „TSE-Therapie-Schwerpunkt“, 2002-2005
 Breuer Stiftung, 2003-2006
 DFG, Mikroglia Schwerpunkt, 2001-2003
 EU, 5. Rahmenprogramm, Koordination des Projektes MANAD, 1999-2004

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Liu Y, Walter S, Stagi M, Cherny D, Letiembre M, Schulz-Schaeffer W, Heine H, Penke B, Neumann H, Fassbender K (2005) BRAIN, 128: 1778-89.

Fassbender K, Walter S, Kuhl S, Landmann R, Ishii K, Bertsch T, Stalder AK, Muehlhauser F, Liu Y, Ulmer AJ, Rivest S, Lentschat A, Gulbins E, Jucker M, Staufenbiel M, Brechtel K, Walter J, Multhaup G, Penke B, Adachi B, Hartmann T, Beyreuther K (2004) FASEB J, 18: 203-5.

3. Bakterielle Entzündungen des zentralen Nervensystems

Tod in der Akutphase der Erkrankung und neurologische Spätschäden sind häufige Komplikationen einer bakteriellen Meningitis. Diese werden gemeinschaftlich verursacht durch 1.) die systemische Entzündungsreaktion des Wirts (Einwanderung von Granulozyten und Monozyten in das zentrale Nervensystem (ZNS), Gefäßentzündung, Hirnanschwellung und sekundäre zerebrale Durchblutungsstörungen, 2.) die Stimulation residenter Mikrogliazellen im ZNS durch bakterielle Produkte und 3.) direkte Neurotoxizität einiger Bakterienbestandteile. Die Arbeitsgruppe „ZNS-Infektionen“ hat die Mechanismen des neuronalen Zelltods im Berichtszeitraum mit Hilfe verschiedener Methoden untersucht. Es wurden Untersuchungen an Bakterienkulturen *in vitro*, Zellkulturen (Mikroglia, Neuronale Zellen, Organotypische Kulturen der Formatio hippocampi), Tiermodellen (Kaninchen, Maus), sowie Nachuntersuchung von Patienten nach überstandener bakterieller Meningitis (Klinische Untersuchung, Neuropsychologie, Kernspintomographie) durchgeführt. Die neuronale Schädigung bei der bakteriellen Meningitis wird vermittelt durch freie Radikale, Proteasen, Zytokine, exzitatorische Aminosäuren und intrazellulären Kalzium-Einstrom. *In vivo* lässt sich sowohl auf messengerRNA- als auch auf Proteinebene eine Aktivierung verschiedener Caspasen beobachten. Die Therapie mit Proteinsynthese-hemmenden Antibiotika, die Bakterienzellen zwar töten, aber nicht lysieren, ist ein Ansatz, der an der Spitze der zytotoxischen Kaskade ansetzt. In Tiermodellen der bakteriellen Meningitis und Sepsis reduzieren bakterizide, die bakterielle Proteinsynthese hemmende Antibiotika im Vergleich zu β -Laktam-Antibiotika, die derzeit als Standardtherapie benutzt werden, Sterblichkeit und Neuronenschaden.

3. Bacterial Central Nervous System Infections

Death in the acute phase of the disease and persistent neurological sequels are frequent complications of bacterial meningitis. They are caused jointly by 1.) the systemic inflammatory reaction of the host (migration of granulocytes and monocytes into the central nervous system (CNS), vasculitis, brain edema and secondary cerebral ischemia, 2.) this stimulation of resident microglia within the CNS by bacterial products and 3.) direct neurotoxicity of some of the bacterial components. The research group „CNS Infections“ has studied the mechanisms of neuronal injury using various methods. Experiments with bacterial cultures *in vitro*, cell cultures (microglia, neuronal cells, organotypic cultures of the hippocampal formation), animal models (rabbit, mouse), as well as follow-up examinations of survivors of bacterial meningitis (clinical status, neuropsychological examination, magnetic resonance tomography), were performed. Neuronal injury in bacterial meningitis is mediated by free radicals, proteases, cytokines, excitatory amino acids and intracellular calcium influx. *In vivo*, activation of various caspases occurs both on messengerRNA and protein level. Therapy using protein synthesis-inhibiting antibiotics, which kill bacteria without lysis, is an approach which sets in at the top of the noxious cascade. In animal models of bacterial meningitis and sepsis, bactericidal protein synthesis-inhibiting antibiotics reduce mortality and neuronal injury compared to β -lactam antibiotics, the current standard therapy.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Jun.-Prof. Dr. med. Joachim Gerber
 Prof. Dr. med. Roland Nau
 Dr. med. Holger Schmidt

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. med. Wolfgang Brück, Abteilung Neuropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen
 PD Dr. rer. nat. Sven Hammerschmidt, Department. Microbial Pathogenicity, Gesellschaft für biologische Forschung Braunschweig
 Dr. med. Ulrich Kuhnt, Abteilung Neurobiologie, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen
 Prof. Dr. Tim Mitchell, Division of Infection and Immunity, Institute of Biomedical and Life Sciences, University of Glasgow, UK
 Prof. Dr. Genadij Raivich, Perinatal Brain Repair Group, Gower Street Campus, University College London, UK
 PD Dr. med. Ralf-René Reinert, Abteilung Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Aachen
 Dr. med. Gregor Zysk, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Universität Düsseldorf

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Na 165/4-1, Na 165/4-2, Na 165/4-3, 2000-2006
 Eli Lilly International Foundation, 2005-2007
 Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, 2005-2007

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Schmidt H, Heimann B, Djukic M, Mazurek C, Fels C, Wallesch CW, Nau R (2006) Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. BRAIN 129: 333-45.
 Ebert S, Gerber J, Bader S, Mühlhauser F, Brechtel K, Mitchell TJ, Nau R (2005) Dose-dependent activation of microglial cells by Toll-like receptor agonists alone and in combination. J NEUROIMMUNOL 159: 87-96.
 Lotz M, Ebert S, Esselmann H, Iliev AI, Prinz M, Wiltfang J, Gerber J, Nau R (2005) Amyloid beta peptide 1-40 enhances the action of Toll-like receptor-2 and -4 ago-

nists but antagonizes Toll-like receptor-9 induced inflammation in primary mouse microglial cell cultures. *J NEUROCHEM* 94: 289-98.

Nau R, Gerber J, Bunkowski S, Brück W (2004) Axonal injury, a neglected cause of central nervous system damage in bacterial meningitis. *NEUROLOGY* 62: 509-11.

Gerber J, Böttcher T, Hahn M, Siemer A, Bunkowski S, Nau R (2004) Increased mortality and spatial memory deficits in TNF- α deficient mice in ceftriaxone-treated experimental pneumococcal meningitis. *NEUROBIOL DIS* 16: 133-8.

4. Klinisch-wissenschaftliche Studien auf dem Gebiet der Neurologischen Intensivmedizin

- ▶ Prognoseparameter bei Sepsis
- ▶ Neurogener Schock (DIVI-Projekt)
- ▶ Qualitätssicherung in der Intensivmedizin (DIVI-Projekt)
- ▶ Liquorpenetration kleinmolekularer Substanzen (Kompartimentmodelle)
- ▶ Klinische Therapiestudien (Erythropoietinstudie beim Schlaganfall; Flupirtinstudie bei Creutzfeldt-Jakob-Krankheit)
- ▶ Neuroinfektiologie/Tropeninfektiologie
- ▶ Qualitätsstandards bei Infektionskrankheiten des ZNS
- ▶ Humorale Prädiktionsmarker für Lepraaktionen
- ▶ Gesetzmäßigkeiten der persistierenden Antikörperreaktion im Liquor

4. Clinical Studies on Neurological Intensive Care

- ▶ [Markers predicting outcome in sepsis in critical care patients](#)
- ▶ [Neurogenic shock \(a interdisciplinary project in the field of critical care medicine\)](#)
- ▶ [Quality standards in critical care medicine](#)
- ▶ [CSF penetration of substances with small molecular size](#)
- ▶ [Treatment studies \(phase II-study on erythropoietin in stroke patients; randomised double blind study on flupirtin in Creutzfeldt Jakob disease\)](#)
- ▶ [Neurological infectious diseases, tropical infectious diseases](#)
- ▶ [Quality standards in infectious diseases of the CNS](#)
- ▶ [Predictive blood markers for leprosy reactions](#)
- ▶ [Persisting antibodies in CSF following viral and bacterial CNS diseases](#)

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Hilmar Prange

Kooperationen | Cooperations

Prof. Adams, DIVI-IAG „Schock“, Abteilung Anaesthesiologie und Intensivmedizin, MMH und Nordstadt Krankenhaus Hannover

Prof. Armstrong, Abteilung Klinische Chemie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Brunner, Abteilung Medizinische Statistik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Buchfelder, Abteilung Neurochirurgie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

J. Butenop, Ärzte ohne Grenzen (z.Zt. Gambia)

Dr. R. Ganapati, Bombay Leprosy Project, Sion-Chunabhathi, Mumbai, Indian

Dr. Eberhard Kniehl, Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Städtisches Klinikum Karlsruhe

Prof. Waydhas, DIVI-IAG „Qualitätssicherung“, Abteilung Unfallchirurgie, Universität Essen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Adams HA, Baumann G, Cascorbi I, Ebener C, Emmel M, Geiger S, Jansens U, Klima U, Klippe HJ, Knoefel WT, Marx G, Müller-Werdan U, Pape HC, Piek J, Prange H, Roesner D, Roth B, Schürholz T, Standl T, Teske W, Vogt PM, Werner GS, Windolf J, Zander R, Zerkowski HR. (2005) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI – Teil 6: Neurogener Schock. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 42: 615-9.

Schuchardt V, Prange H (2005) Tuberkulöse Meningitis. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 42 (1): 9-15.

Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang F, Irle E, Pergande G, Ellers-Lenz B, Windl O, Kretschmar HA, Poser S, Prange H (2004) Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD. A double-blind study. *NEUROLOGY*, 62: 714-8.

MacLean S, Willms S, Prange H (2003) Selecting markers of impending sepsis. *SCAND. J. TRAUMA EMERG MED*, 11: 136-9.

Ratzka P, Döhlinger S, Cepek L, Steinacker P, Arlt S, Jacobi C, Schröter A, Wiltfang J, Prange H, Kretschmar HA, Poser S, Otto M (2003) Different binding pattern of antibodies to prion protein on lymphocytes from patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *NEUROSCIENCE LETTERS*, 343: 29-32.

5. Humane spongiforme Enzephalopathien

Epidemiologie, Diagnose und molekulare Pathologie (I. Zerr)

Beginnend mit dem Jahr 1993 wurde an der Neurologischen Klinik die Forschungsgruppe zur Epidemiologie, Diagnostik und molekularen Pathologie der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit etabliert. Seit dem 1. Januar 2006 wurde an der Neurologischen Klinik ein Nationales Referenzzentrum für Transmissible Spongiforme Enzephalopathien eingerichtet. Seit 2003 wurde ein forschungsorientiertes Netz zu atypischen dementiellen Erkrankungen etabliert (CJK Netz). Folgende Schwerpunkte werden bearbeitet:

- ▶ Epidemiologie der Prionerkrankungen für Deutschland durch eine aktive Surveillance. Dabei werden die gemeldeten Verdachtsfälle durch einen Arzt der Studiengruppe jeweils vor Ort untersucht. Beratung von ärztlichen Kollegen und öffentlichem Gesundheitswesen.
- ▶ Risikofaktoren: Die Risikofaktoren der sporadischen CJK werden in einer Fallkontrollstudie untersucht. Schwerpunkte bilden dabei sowohl genetische Risikofaktoren als auch umweltbezogene Einflüsse.
- ▶ Diagnostik: Ein wesentlicher Fokus der Forschungsgruppe besteht in der Etablierung und Verbesserung der Diagnostik; dabei gehen sowohl biochemische Parameter als auch die bildgebenden Verfahren in die klinische Diagnose mit ein. So konnten neuronale Marker in die diagnostischen Kriterien eingeführt werden. Das Labor der Forschungsgruppe ist zurzeit das WHO Referenzlabor für Liquordiagnostik bei spongiformen Enzephalopathien. Im Rahmen

des CJK-Netzes und in Zusammenarbeit mit anderen europäischen Zentren wird derzeit eine differenzierte Analyse der Bildgebung zur Diagnostik einzelner molekularer CJK-Subtypen vorgenommen.

- ▶ Entwicklung biochemischer Verfahren/ Etablierung von Testmethoden zum Nachweis der abnormen Form des Prionproteins (PrP^{Sc}) *in vivo* im nicht neuronalen Gewebe.
- ▶ Proteomanalyse des Liquor cerebrospinalis bei CJK und anderen Demenzen
- ▶ Funktion des zellulären Prionproteins im Zellkulturmodell und *in vivo*.
- ▶ Differentialdiagnostik und klinisch-pathologische Charakterisierung rasch verlaufender und atypischer Demenzen.
- ▶ Steroidresponsive Enzephalopathie (Hashimoto Enzephalopathie).
- ▶ Bildgebende Methoden in der Differentialdiagnostik atypischer Demenzen
- ▶ Prospektive Therapiestudie zu Tetrazyklinen (als potentielle PrP^{Sc} Liganden) bei CJK.

Neurochemie und therapeutische Ansätze (M. Otto)

Ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der neurochemischen Differentialdiagnose neurodegenerativer Erkrankungen. Methodisch gehen wir dabei so vor, dass wir mit proteomischen Methoden zunächst potentielle Marker im Liquor detektieren. Diese Marker werden zunächst charakterisiert und dann auf ihre differentialdiagnostische und pathophysiologische Relevanz mit verschiedenen Techniken hin untersucht. Modellhaft haben wir uns zunächst auf die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit konzentriert. Diese Methoden verwenden wir aber auch bei der Alzheimer-Erkrankung, Lewy-Body-Demenz und Schlaganfall.

5. Human Spongiform Encephalopathies

Human spongiform encephalopathies: epidemiology, diagnosis and molecular pathology (I. Zerr)

In 1993, surveillance of epidemiology, diagnostics and molecular pathology of Creutzfeldt-Jakob disease was established at the Department of Neurology. From 1. January 2006, the group became a National TSE Reference Centre. From 2003, a network on atypical dementia was established here (CJDNet). The research is focused on the following aspects:

- ▶ Active epidemiological surveillance of CJD in Germany. Suspected CJD patients are examined in the referring hospitals by a research physician. Consultation of referring physicians, hospitals and public health services.
- ▶ Risk factors: Potential risk factors of sporadic CJD are examined within a case-control-study. Genetic risk factors and environmental influences are focussed upon.
- ▶ Diagnostics: The improvement of clinical diagnosis forms the centre of the research; biochemical markers as well as MRI. Diagnostic criteria of CJD were amended by inclusion of 14-3-3 protein as a biochemical parameter. The laboratory of the research group serves currently as WHO reference laboratory for CSF diagnostics in TSE. Current research is fo-

cused on differential analysis of brain imaging for diagnosis of particular molecular CJD subtypes (CJDNet).

- ▶ Development of tests for detection of PrP^{Sc} *in vivo* in non-neuronal tissue.
- ▶ Proteom analysis of CSF in CJD and other dementia.
- ▶ Physiological function of the cellular prion protein in a cell culture model and *in vivo*.
- ▶ Differential diagnosis and clinicopathological characteristics of atypical dementia.
- ▶ Clinicopathological and biochemical characteristics in steroid-responsive encephalopathies (Hashimoto encephalopathy).
- ▶ Brain imaging in the differential diagnosis of atypical dementia.
- ▶ Therapy A prospective study on tetracyclines (as potential PrP^{Sc} ligand) in CJD.

Neurochemistry and therapeutic targets (M. Otto)

The neurochemical differential diagnosis of neurodegenerative disease is one focus of our group. Using a proteomic approach, we search for potential markers in cerebrospinal fluid. These markers are characterised and further investigated for their differential diagnostic and pathophysiological relevance. As a model, we first concentrated on the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. However, we now use these methods for the diagnosis of Alzheimer's disease, Lewy-body disease and also for stroke diagnosis.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. M. Otto

Prof. Dr. med. I. Zerr

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. I. Zerr

Prof. A. Aguzzi, Institut für Neuropathologie, Universität Zürich, Schweiz

Prof. Victor Armstrong, Abteilung Klinische Chemie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. Michael Beekes, Robert-Koch-Institut, Berlin

Prof. Dr. Walter Bodemer, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen

Prof. P. Gras, University of Antwerp, Belgien

Prof. Dr. H. Kretzschmar, Referenzzentrum für Spongiforme Enzephalopathien, München

Prof. C.L. Masters, Department of Pathology, University of Melbourne, Australien

Prof. Dr. M. Pocchiari, Istituto Superiore de Sanita, Rome, Italien

Dr. Mary Jo Scherr, Ames Laboratory, National Animal Disease Center, Ames, USA

Prof. C. M. van Duijn, Department of Epidemiology & Biostatistics, University Rotterdam, Niederlande

Prof. R. G. Will, CJD Surveillance Unit, Edinburgh, UK

Prof. Jens Wiltfang, Psychiatrische Klinik, Erlangen

Prof. Dr. M. Otto

Prof. Adriano Aguzzi, Abteilung Neuropathologie, Universität, Zürich

Prof. Alastair Aitken, Department of Biological Science, Edinburgh, UK

Dr. Michael Beekes, Dr. Michael Baier, Robert-Koch-Institut, Berlin

Prof. John Collinge, Queens Square, London, UK

Prof. Jens Wiltfang, Psychiatrische Klinik, Erlangen

Drittmittelförderung | Funding

Prof. Dr. I. Zerr

Amersham Buchler, DaTSCAN in subjects with DLB, 2002-2007

BMG, Epidemiologie und Frühdiagnose, 1993-2005

BMBF, CJK-Netz, 2001-2006
 BMBF, TSE-Diagnostik (Forschungsplattform), 2001-2007
 BMBF, TSE-Diagnostik, 2001-2004
 DFG, TSE-Forschungskoooperation, 2002-2005
 DFG, Zentrum für Molekularphysiologie des Gehirns, CMPB, 2002-2004
 EU, EUROCJD, 1997-2000 und 2000-2003
 EU, CJD Markers, 2002-2005
 EU, Neuroprion (Prevention, control and management of prion diseases), 2004-2009
 EU, Public Health Program (European CJD Surveillance), 2004-2007
 EU, PRIONET, 1997-2000 und 2000-2003
 EU, SEEC-CJD, 2001-2004
 Niedersächs. Ministerium für Wissenschaft und Kultur, Dorothea-Erleben Programm, Schilddrüse, Gehirn und der RKL, Nationales Referenzzentrum für TSE, 2006-2008
 RKL, Konsiliarlaboratorium für spongiforme Enzephalopathie (Klinische Diagnose und Epidemiologie), seit 1999
 Thyroxintransfer an der Blut-Hirn-Schranke, 2001-2005
 WHO-Referenzlabor für Liquordiagnostik bei CJD, seit 2000

Prof. Dr. M. Otto

BMBF, Frühdiagnose transmissibler spongiformer Enzephalopathien durch Proteomanalyse, 2002-2005
 BMBF, Follow-up and therapy study on patients with Creutzfeldt-Jakob disease, 2002-2005
 BMG, Labordiagnostische Verfahren zur Früherkennung der transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (GZ: 325-4471-02/33), Konsiliarlabor, 1997-2004
 Byk-Sangtec: Wertigkeit von S-100 beim Schlaganfall; Wertigkeit der S-100 Bestimmung bei Störung der Blut-Hirn-Schranke, seit 1996
 DFG, Proteomanalyse bei Neurodegenerativen Erkrankungen, dieses Projekt wird als Teilprojektes einer DFG-Förderung im Rahmen des Zentrums für Neurophysiologie des Gehirns (ZMPG) unterstützt (Sprecher: Prof. Dr. Richter), seit 2003

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Boesenberg C, Schulz-Schaeffer W, Meissner B, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, Krasnianski A, Stoeck K, Vargas D, Windl O, Kretzschmar HA, Zerr I (2005) Clinical course in young sporadic CJD patients. *Ann Neurol*, 58: 533-43.
 Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Zerr I, Kretzschmar HA, de Pedro-Cuesta J, Calero-Lara M, Glatzel M, Aguzzi A, Bishop M, Knight R, Belay G, Will R, Mitrova E (2005) Genetic prion disease: the EUROCJD experience. *Hum Genet*, 118 (2): 166-74.
 Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Poser S, Kretzschmar H, Rietveld I, Mitrova E, Cuesta Jde P, Martinez-Martin P, Glatzel M, Aguzzi A, Knight R, Ward H, Pocchiari M, van Duijn CM, Will RG, Zerr I (2005) Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *NEUROLOGY*, 64(9): 1586-91.
 Meißner B, Westner IM, Kallenberg K, Krasnianski A, Bartl M, Vargas D, Bösenberg C, Kretzschmar HA, Knauth M, Schulz-Schaeffer WJ, Zerr I (2005) Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. *Neurology*, 65: 1544-50.
 Stoeck K, Bodemer M, Ciesielczyk B, Meissner B, Bartl M, Heinemann U, Zerr I (2005) Interleukin 4 and Interleukin 10 levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*, 62: 1591-4.
 Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretzschmar HA, Knauth M, Zerr I (2005) MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *BRAIN*, 128(9): 2026-33 Epub 2005 Jun 15.
 Xiang W, Windl O, Westner IM, Neumann M, Zerr I, Lederer RM, Kretzschmar HA (2005) Cerebral gene expression profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *ANN NEUROL*, 58(2): 242-57.
 Meissner B, Köhler K, Körtner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schröter A, Finkenstaedt M, Windl O, Poser S, Kretzschmar HA, Zerr I (2004) Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *NEUROLOGY*, 63(3): 450-6.

Anhang | Appendix

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

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

Abu-Isa J, Dr. med., Antineuronale Antikörper bei Hashimoto-Enzephalitis. Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Bunte M, Dr. med., Effekt von Endothelin-1 auf den Proteingehalt von Astrozyten. Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Daanay C, Dr. med., Neuropsychologische Defizite nach experimenteller Pneumokokkenmeningitis bei Mäusen. Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Grude J, Dr. med., Transthyretin und Schilddrüsen-Status des Liquor cerebrospinalis von Alzheimer-Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Hahn M, Dr. med., Die Rolle des Turmor-Nekrose-Faktors Alpha im Mausmodell der experimentellen Pneumokokken-Meningitis. Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Jastrow U, Dr. med., Die Wertigkeit des EEGs und der biochemischen Liquordiagnostik bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Mahlke K, Dr. med., Erfassung und Vergleich der subjektiven Störungsmodelle von schwer alkoholkranken Patienten anhand eines videogestützten Codiersystems – Ein Beitrag zur Therapieprozessforschung. Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Manietta N, Dr. med., Physiologisches Altern und Morbus Alzheimer – Veränderungen der Expression von Toll-like-Rezeptoren als Schlüssel-moleküle der angeborenen Immunität. Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Meyer zu Hörste G, Dr. med., Therapeutische Anwendung des Progesteronantagonisten „Onapriston“ im transgenen Rattenmodell der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 1A (CMT1A). Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Roscher D, Dr. med., Untersuchung zur Validierung des Video-Assistierte Monitoring therapeutischer Prozesse. Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Schermann S, Dr. med., Zeitreihenanalyse des systolischen Blutdrucks – Anwendung von nichtlinearen Auswerteverfahren in der Medizin. Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Vargas D, Dr. med., Determinierende diagnostische Faktoren des differentialdiagnostischen Spektrums der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Dissertation Universität Göttingen 2006.
 Bartl M, Dr. med., Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bei älteren Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Fischer A, Dr. med., Effects of internal and external factors on adult hippocampal neurogenesis in the rat brain. Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Giovanopoulos A, Dr. med., Erreger Bakterieller Meningitiden – Einfluss des pH-Wertes auf die Ergebnisse der in-vitro-Empfindlichkeitsprüfung. Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Henckel K, Dr. med., Experimentelle Untersuchungen zur kombinierten Wirkung von Interferon-beta (IFN-β) und ??-Strahlen auf Kolonkarzinomzellen in vitro. Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Heyer A, Dr. med., Untersuchungen zum hypoxieinduzierten Zelltod in primären hippocampalen Neuronen der Ratte – Geschlechtsunterschiede und protektiver Einfluss von 17β-Östradiol. Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Kämmer D, Dr. med., Experimentelles Neurotrauma im Mausmodell: Neuroprotektive Therapie in Verhaltensbiologie, Histologie und Bildgebung. Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Kemmling-Keric´ Y, Dr. med., Die Rolle des S-100B-Proteins in der Frühphase zerebraler Ischämien. Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Köhler A, Dr. med., Untersuchung von Liquor- und Serummarkern zur Früherkennung von Patienten mit axonal/neuronal boterter Verlaufsform der Multiplen Sklerose. Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Körtner K, Dr. med., Die Demenz bei der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit – Probleme der Diagnostik und vorherrschende Symptomatik. Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Ohlander C, Dr. med., Sinus- und Venenthrombosen des Gehirns bei Erwachsenen – Eine katamnestiche Studie von 47 konsekutiven Krankheitsfällen (Vorgeschichte, Lokalisation, Verlauf, Therapieergebnis). Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Pohl K, Dr. med., Freisetzung von Lipoteichonsäuren und Teichonsäuren aus *Streptococcus pneumoniae* Typ 3 während der Behandlung mit Protein- und Nucleinsäuresynthese-hemmenden Antibiotika. Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Zirk A, Dr. med., Das Acinuszellkarzinom der großen Kopfspeicheldrüsen – Eine retrospektive Analyse von 36 Fällen. Dissertation Universität Göttingen 2005.
 Döring W, Dr. med., Elektrolyt- und Wasserhaushalt regulierende Hormone bei Alkoholabhängigen im Alkoholzug und in der Abstinenz – Eine Langzeitverlaufsuntersuchung -. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Jacobs S, Dr. med., Einfluss einer Arginin-Infusion auf die Plasmaspiegel glukoregulierender Hormone bei abstinenten alkoholkranken Männern. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Kambach T, Dr. med., Regulation von Caspasen im Verlauf der experimentellen Pneumokokkenmeningitis. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Knoche R, Dr. med., Biochemische Marker bei neurologischen Erkrankungen mit entzündlich veränderten Liquor cerebrospinalis. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Lis A, Dr. med., Freisetzung von Pneumolysin und Lipoteichonsäuren durch Pneumokokkenstämme unterschiedlicher Virulenz. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Meißner B, Dr. med., Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit: Diagnostischer Stellenwert des MRTs. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Nothoff J, Dr. med., Die intrathekale humorale Immunantwort gegen Herpes-Simplex-Viren Typ 1 und Typ 2 bei peripherer Fazialisparese, Polyradikulitis, viraler Meningitis und Meningoenzephalitis. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Prange J, Dr. med., D- und L-Laktat bei bakterieller Meningitis. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Riechers C, Dr. med., Experimentelles Neurotrauma bei der Maus: Analyse von Spätfolgen mit verhaltensbiologischen und bildgebenden Methoden. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Rösner S, Dr. med., Inhibition von humanen MBP-spezifischen T-Zellen durch Glatirameracetat -reaktive T-Zellen mittels Sekretion antiinflammatorischer Zytokine. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Sieg S, Dr. med., Die Untersuchung der Vasopressinsekretion unter Osmostimulation bei abstinenten männlichen Alkoholkranken. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Sindram H, Dr. med., Metaboliten des Harnstoff-Zyklus in Plasma und Urin alkoholabhängiger Männer im Verlauf kontrollierter Abstinenz unter Basalbedingungen sowie unter Arginin-Stimulation. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Söhnchen N, Dr. med., Bestimmung der Endothelin-1-Plasmaspiegel vor und nach Laufen versus Radfahren bei gesunden Männern. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Stietenroth K, Dr. med., Serumparameter in der Verlaufskontrolle der Lepra-Therapie. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Stoeck K, Dr. med., Proinflammatorische Zytokine im Liquor cerebrospinalis bei der Creutzfeldt-Jacob-Krankheit. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Waidelich, Dr. med., Liquorbefunde bei der tuberkulösen Meningitis. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Zobotke R, Dr. med., Regulation der Expression von Matrix-Metalloproteinasen in porcinen Endothelzellen durch Stimulation mit hitzeinaktiviertem Streptococcus pneumoniae. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Butenop J, Dr. med., Früherkennung von Lepra-Reaktionen und Verlaufskontrolle der Lepra-Therapie. Eine klinisch-serologische Studie in Bombay, Indien. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Dabbert D, Dr. med., Zytokinproduktion von humanen Glatirameracetat (Copolymer-1)-spezifischen T-Zell-Linien und ihre Interaktion mit MBP-Linien. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Haase S, Dr. med., Neuronale Apoptosen des Gyrus dentatus der Formatio hippocampi nach Subarachnoidalblutung und hypoxischem Hirnschaden. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Heitmann S, Dr. med., Dynamik der polyspezifischen Immunreaktion bei nosokomialen Infektionen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Jakob W, Dr. med., Lösliche Zelladhäsionsmoleküle als Surrogatparameter des akuten Hirninfarkts. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Kerschensteiner D, Dr. med., Regulation spannungs- und Ca²⁺-abhängiger Kaliumkanäle durch modulatorische a-Untereinheiten und alternatives Spleißen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Klucke C, Dr. med., Der Einfluß von Interferon beta auf biologische Marker im Serum bei der primär chronisch-progredienten Multiplen Sklerose. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Patschke M, Dr. med., Zur Umsetzung von Therapieempfehlungen aus einer Multiple-Sklerose-Ambulanz. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Ruge D, Dr. med., Kortikale Exzitabilität bei fokalen Dystonien. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Spreer A, Dr. med., Isolierung und Charakterisierung des sekretorischen Subtilisins Arp von Rhizopus microsporus, einem Erreger der Mukormykose. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Stiefel M, Dr. med., Entwicklung und klinische Anwendung einer einfachen, schnellen und verlässlichen Methode zur Bestimmung der Größe des Infarktareals beim akuten ischämischen Hirninfarkt. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wilke S, Dr. med., Apoptose von Leukozyten im Subarachnoidalraum bei bakterieller Meningitis: Einfluß von antibiotischer Behandlung, Flupirtin, Memantin und einem Caspase-Inhibitor. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wilms S, Dr. med., Frühzeitige Diagnose der Sepsis bei beatmeten neurologischen Patienten. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

15.09.2003, Tagung des CJK-Netzwerks, Göttingen

11.04.2003, Eu-Projekttagung „CJD-Marker“, Göttingen

Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards

Dr. med. Ricarda Diem

Helmut Bauer-Preis für Multiple Sklerose Forschung, 2004

Sobek-Nachwuchspreis für Multiple Sklerose Forschung, 2005

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

Prof. M. Bähr

Mitglied des Editorial Boards: Journal of Neuroscience; Neuroforum, Neurodegenerative Diseases, Neurobiology of Disease

Mitglied der Zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung am RKI, Berlin

Vizepräsident der Deutschen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Prof. K. Faßbender

Member of the Editorial board: "Cerebrovascular diseases"

Prof. Prange

Erkennung, Diagnostik und Prävention unter besonderer Berücksichtigung der Risikominimierung einer iatrogenen Übertragung durch Medizinprodukte

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Koma der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI)

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Qualitätssicherung in der Intensivmedizin“

Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Kommission Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik: Infektionen des Mitglied des wiss. Beirates der Zeitschrift "Aktuelle Neurologie"

Mitglied des UAW-Ausschusses der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Sitz Köln)

Regionalbeauftragter bei der Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe

Task Force vCLK beim Robert-Koch-Institut: Die Varianten der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) – Epidemiologie, Zentralnervensystems; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie.

Prof. R. Nau

Beirat Deutsche Gesellschaft für Neurologische Intensivmedizin

Prof. I. Zerr

EU: Working group "Blood-CJD Transmission", Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices (SCMPMD)

EU: TSE Symposium Brüssel, EC Projekt-Koordinatoren, TSE Research symposium, CCAB, Brüssel, 27.-28.10.1998: "What are the diagnostic and therapeutic strategies currently being developed?"

EU-Gutachter für TSE, Brüssel, 12/2000

EU-Gutachter für Forschungsanträge, 5. Rahmenarbeitsprogramm: "Age-related illnesses and health problems", Brüssel, 03/2002

„WHO consultation on diagnostic procedures for transmissible spongiform encephalopathies: need for reference reagents and reference panels“, Genf 22.-23.03.1999 (advisor)

„WHO consultation on transmissible spongiform encephalopathies – epidemiology, diagnosis and prevention“, Bratislava, Slowakei, 21.-24.06.2000 (advisor)

„WHO consultation on the revision of the vCJD case definition“, Edinburgh, 17.05.2001 (participant)

Mitglied der Arbeitsgruppe „Gesamtstrategie Blutversorgung angesichts vCJK“, Paul-Ehrlich-Institut

Herausgebertätigkeit | Editorial Work**Prange H, Bitsch A (Hg.)**

Neurologische Intensivmedizin. Praxisleitfaden für Neurologische Intensivstationen und Stroke Units. Referenz-Reihe Neurologie. Thieme-Verlag Stuttgart 2004

Adams H.A., Baumann, G., Cascorbi, I., Ebener, C., Emmel, M., Geiger, S., Jansens, U., Klima, U., Klippe, H.J., Knoefel, W.T., Marx, G., Müller-Werdan U., Pape H.C., Piek, J., Prange H., Roesner D., Roth, B., Schürholz T., Standl, T., Teske, W., Vogt, P.M., Werner, G.S., Windolf, J. Zander, R., Zerkowski H.R (IAG Schock der DIVI): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2004

Bähr M, Frotscher M (Hg.)

Duus' Neurologisch-topische Diagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart 2003

Internationale wissenschaftliche Kooperationen**International Scientific Cooperations**

Prof. A. Aguzzi, Institut für Neuropathologie, Universität Zürich, Schweiz

J. Butenop, Ärzte ohne Grenzen (z.Zt. Gambia)

Prof. P. Eikelenboom, Department of Psychiatry, Valeriuskliniek Vrije University, Amsterdam, Niederlande

Dr. R. Ganapati, Bombay Leprosy Project, Sion-Chunabhatti, Mumbai, Indian

Prof. Dr. Genadij Raivich, Perinatal Brain Repair Group, Gower Street Campus, University College London, UK

Prof. P. Gras, University of Antwerp, Belgien

Prof. B. Grubeck-Lobenstein, Institute of Medical Aging Research, Austrian Academy of Science, Wien, Österreich

Prof. C.L. Masters, Department of Pathology, University of Melbourne, Australien

Prof. Dr. Tim Mitchell, Division of Infection and Immunity, Institute of Biomedical and Life Sciences, University of Glasgow, UK

Dr. B. Onteniente, INSERM U421, Créteil Cedex, Frankreich

Prof. Dr. M. Pocchiari, Istituto Superiore de Sanita, Rom, Italien

Prof. Dr. J.C. Reed, Prof. Dr. S.A. Lipton, The Burnham Institute, La Jolla, CA, USA

Dr. T. Shishido, Nara Institute of Science and Technology, Laboratory of Molecular Oncology, Takayama, Ikoma, Nara, Japan

Dr. Mary Jo Schmerr, Ames Laboratory, National Animal Disease Center, Ames, USA

Prof. Dr. M. Storch, Neurologische Klinik, Universität Graz, Österreich

Prof. C. M. van Duijn, Department of Epidemiology & Biostatistics, University Rotterdam, Niederlande

Prof. R. G. Will, CJD Surveillance Unit, Edinburgh, UK

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Mechanismen rt-PA-vermittelter Neurotoxizität bei permanenter fokaler zerebraler Ischämie“ (Weise)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Modulation neuronaler Synucleinopathie durch BAG1“ (Dohm)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Charakterisierung von a-Synucleinüberexprimierenden Oligodendrozyten in einem neuen Mausmodell der Multisystematrophie“ (Neusch)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Einfluss systemischer Infektionen mit S. pneumoniae und ihrer Behandlung auf den Krankheitsverlauf bei der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE)“ (Herrmann)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Neuroprotektion bei neurodegenerativen Erkrankungen vom Trinukleotidtyp durch BAG1“ (Liman)

Freistellungsförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Neuroprotektive Therapiestudie mit Erythropoietin in einem Tiermodell für Multiple Sklerose“ (Hobom)

Freistellungsförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Neurodegeneration bei der Alzheimer Krankheit: Rolle der Mikroglia“ (Walter)

Freistellungsförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Die Rolle des Tetraspan PMP22 Proteins in dem intrazellulären Sorting von Myelinproteinen in einem transgenen Rattenmodell der Charcot-Marie-Tooth Erkrankung 1A (CMT1A)“ (Sereda)

Freistellungsförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Zellzyklusveränderungen und Apoptose-Induktion in Oligodendrozyten – Studien an einer Kaliumkanaldefizienten Mauslinie“ (Neusch)

Freistellungsförderung, Forschungsförderungsprogramm 2004, „Aktivierungsmechanismen und Signaltransduktion von CDK5 bei Regeneration und Überleben retinaler Ganglienzellen“ (Weishaupt)

Freistellungsförderung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Antiapoptose und Regeneration in virtuell-transgenen primären dopaminergen Neuronen“ (Lingor)

Rückkehrerförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Die Bedeutung von BAG1 für neuronale Apoptose“ (Kermer)

Rückkehrerförderung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Molekulare Interaktion entzündlicher und degenerativer Mechanismen in Muskelzellen als pathogenetische Grundlage der Einschlusskörperchenmyositis“ (Schmidt J)

EU-Projekt | European Research Projects

EU, CJD Markers (I. Zerr), 2002-2005

EU, EUROCD (I. Zerr), 1997-2000 und 2000-2003

EU, Koordination MANAD (K. Faßbender), 1999-2004

EU Neuropromise, seit 2005 (R. Diem, M. Bähr)

EU, Neural Repair (Bähr), seit 2004

EU, Neurest (Bähr), seit 2004

EU, PRIONET (I. Zerr), 1997-2000 und 2000-2003

EU, SEEC-CJD (I. Zerr), 2001-2004

EUPEAH (M. Bähr, R. Nau), 2002-2006

NeuroNe (Bähr), seit 2004

Gastwissenschaftler /innen | Guest Scientists

Dr. Yang Liu (AG Faßbender) Zhejiang University, Hangzhon, China, 2002-2005

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Bayer AG, Leverkusen

Biogen GmbH, Ismaning

Boehringer Ingelheim

Resonic Instruments AG, Ditzingen

Schering AG, Berlin

Serono GmbH, Unterschleißheim

Stipendiaten/ Stipendiatinnen | Scholarship Holders

Dr. med. Ricarda Diem, Habilitationsstipendium der Medizinischen Fakultät Göttingen, 2003

Dr. Paulo Koeberle, Alexander v. Humboldt Stiftung, (AG Bähr), 2001-2003

Prof. Dr. Inga Zerr, Dorothea-Erxleben-Programm, 03/2001-02/2004

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte**Specialised Research Equipment**

Gerät für Kapillarelektrophorese (capillary electrophoresis), P/ACE™ MDQ, Beckman/Coulter

Biacore®, Amersham