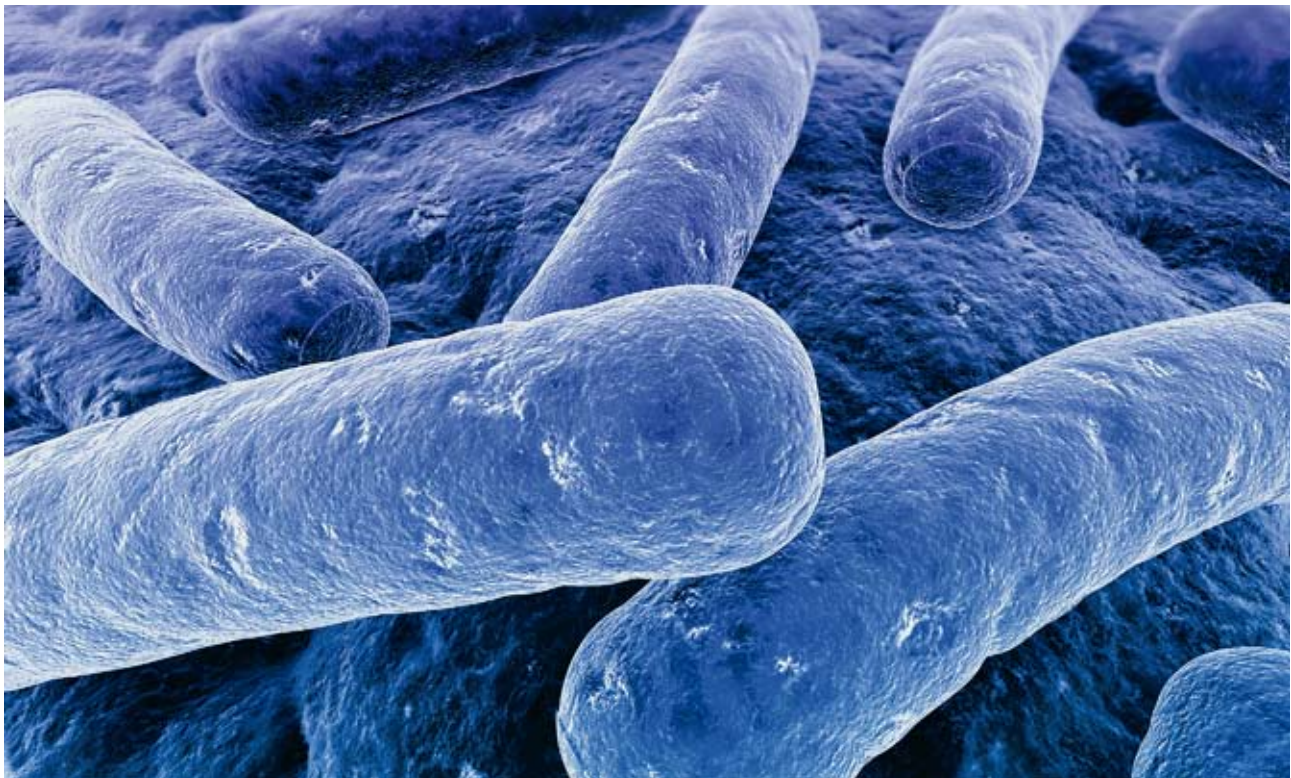


Zentrum Hygiene und Humangenetik  
Abteilung Medizinische Mikrobiologie  
Centre for Hygiene and Human Genetics  
Department of Medical Microbiology



Forschungsschwerpunkte Research Foci

---

- ▷ Infektionen mit *Campylobacter jejuni*
- ▷ Pathogenese bakterieller Infektionen des ZNS
- ▷ Toxoplasmose
- ▷ Mykologie
- ▷ Klinische Mikrobiologie und Internationale Gesundheit

- ▷ Infections with *Campylobacter jejuni*
  - ▷ Pathogenesis of Bacterial Infections of the CNS
  - ▷ Toxoplasmosis
  - ▷ Mycology
  - ▷ Clinical Microbiology and International Health
-



**Abteilungsdirektor** **Head of Department**

Prof. Dr. med. Uwe Groß

**Kontaktdaten** **Contact**

Abteilung Medizinische Mikrobiologie  
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN  
 Kreuzberggring 57, D-37075 Göttingen  
 Telefon +49-551 / 39-5806, Fax +49-551 / 39-5861  
 aaurin@gwdg.de  
 www.bakteriologie.uni-goettingen.de

**Hochschullehrer/innen** **Professors and Lecturers**

+49-551 /

Borg-von Zepelin, Margarete (bis 12/2007)	Apl. Prof. Dr. med.	mborg@gwdg.de	39-5807
Eiffert, Helmut	Apl. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.	heiffer@gwdg.de	39-5647
Groß, Uwe	Prof. Dr. med.	ugross@gwdg.de	39-5801
Lüder, Carsten	PD Dr. rer. nat.	clueder@gwdg.de	39-5869
Reichard, Utz	Apl. Prof. Dr. med.	ureicha@gwdg.de	39-5856
Rüchel, Reinhard (bis 06/2007)	Prof. Dr. med.	rrueche@gwdg.de	39-5855

**Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen** **Other Group Leaders**

Bohne, Wolfgang	Dr. rer. nat.	wbohne@gwdg.de	39-5869
Lugert, Raimond	Dr. phil. nat.	rlugert@gwdg.de	39-5869
Weig, Michael	PD Dr. med.	mweig@gwdg.de	39-7099
Zimmermann, Ortrud	Dipl.-Biol.	ozimmer@gwdg.de	39-5863

## EINLEITUNG

Die Abteilung Medizinische Mikrobiologie stellt für die Universitätsklinik Göttingen und andere Krankenhäuser, sowie niedergelassene Ärzte die Infektionsdiagnostik (Bakteriologie, Virologie, Mykologie, Parasitologie) einschließlich infektiologischem Konsiliardienst zur Verfügung. Im Bereich der Forschung und Lehre ist sie für die gesamte Medizinische Mikrobiologie mit Ausnahme der Virologie verantwortlich. Dementsprechend werden für alle wissenschaftlichen Bereiche bakteriologische, parasitologische und mykologische Themen abgedeckt, wobei ein besonderes Interesse für interdisziplinäre Ansätze in Zusammenarbeit mit klinischen Einrichtungen besteht. Die einzelnen Forschungsaktivitäten konzentrieren sich dabei auf Untersuchungen zur Pathogenese klinisch-relevanter Erreger. Zur Abteilung gehörte bis 06/2007 die Schwerpunktprofessur für Molekulare Medizinische Mikrobiologie, die aufgrund thematischer Überschneidungen aber in den Forschungsbericht der gesamten Abteilung integriert wurde.

## PREFACE

The Department of Medical Microbiology offers diagnostic services on infectious diseases including consultancies for the University Medical Center and other hospitals, as well as general practitioners. The Department is responsible for the discipline of Medical Microbiology except Virology in the fields of research and teaching. Therefore, bacteriological, parasitological and mycological aspects form the focus of the department with a special emphasis on interdisciplinary projects in collaboration with clinical departments. The research activities concentrate on the pathogenesis of clinically relevant pathogens. Until 06/2007 a Special Professorship for Molecular Medical Microbiology also belonged to the department. The summary of research activities of this area has been integrated into the departmental report, as a result of thematic overlaps.

### 1. Infektionen mit *Campylobacter jejuni*

#### *Diagnostik, Epidemiologie und Pathogenese der Infektion mit Campylobacter jejuni*

*Campylobacter jejuni* ist noch vor Salmonellen der derzeit häufigste bakterielle Durchfallerreger und – wie wir mit Hilfe von rekombinanten Antigenen serologisch zeigen konnten – die häufigste Ursache des Guillain-Barré-Syndroms. Mit Hilfe der „signature-tagged“ Mutagenese konnten wir eine Mutantenbank herstellen, die für die Identifizierung Virulenz-assoziiierter Faktoren eingesetzt wird. Neben bakteriellen Faktoren spielen für die Pathogenese vermutlich auch immunpathologische Effekte eine wichtige, aber bisher nicht genau definierte Rolle: Aus diesem Grund wird von uns u.a. auch die Bedeutung der Pathogen-induzierten Wirtszellapoptose untersucht. Um die Bedeutung bakterieller Plasmide für Antibiotikaresistenz und Pathogenese zu klären, haben wir die Prävalenz

von Plasmiden und deren Assoziation mit Antibiotikaresistenzen bei klinischen *C. jejuni*-Isolaten untersucht. Neunundzwanzig Prozent der klinischen Isolate beherbergen Plasmide unterschiedlicher Größe, wobei lediglich die Resistenz gegen Tetracyclin signifikant mit Plasmiden assoziiert ist, was von Bedeutung für die horizontale Ausbreitung der Tetracyclinresistenz in der Tierhaltung ist. Da bakterielle Sekretionssysteme für die Interaktion zwischen intrazellulären Bakterien und ihren Wirtszellen eine zentrale Rolle spielen, wurden außerdem vergleichende Untersuchungen am Modell *Chlamydia pneumoniae* durchgeführt.

### 1. Infections with *Campylobacter jejuni*

#### *Diagnosis, Epidemiology and Pathogenesis of Infections with Campylobacter jejuni*

*Campylobacter jejuni* is the major enteral pathogen in humans. Using recombinant antigens, we were able to show that *C. jejuni* is the most frequent cause of the Guillain Barré syndrome. Using the method of signature-tagged mutagenesis, we were able to generate a mutant library, which is used for identifying virulence-associated factors. In addition to bacterial factors, immunopathological effects most likely play a prominent but yet unknown role for pathogenesis. Therefore, we investigate the role of pathogen-induced host-cell apoptosis in an in-vitro approach. In order to determine the role of bacterial plasmids for antibiotic resistance and pathogenesis, we have investigated the prevalence of plasmids in *C. jejuni* isolates of patients, including their association with antibiotic resistance. Twenty-nine percent of clinical *C. jejuni* isolates harbour plasmids of various sizes. There was a significant association of plasmids with tetracycline resistance, which has important implications for the horizontal transfer of antibiotic resistance in animal breeding. Since bacterial secretion systems are important for the interaction between intracellular bacteria and their host cells, a comparative analysis of the model organism *Chlamydia pneumoniae* has also been performed.

#### **Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders**

Prof. Dr. Uwe Groß

Dr. phil. nat. Raimond Lugert

#### **Kooperationen Cooperations**

Alter T, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

Backert S, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Magdeburg

Glünder G, Klein G, Tierärztliche Hochschule Hannover

Hänel I, Friedrich-Löffler-Institut, Jena

Havelaar, AH, Bilthoven, Niederlande

Heesemann J, Pettenkofer-Institut, LMU München

Wassenaar T, MMGC, Zotzenheim

#### **Drittmittelförderung Funding**

DFG, GK 335 (Groß), 2003-2007

DFG, Schwerpunktprogramm 1131 (Groß), 2002-2006

EU, CampEC-Net (Groß), 2007-2008

**Ausgewählte Publikationen Selected Publications**

Havelaar AH, van Pelt W, Ang CW, Wagenaar JA, Groß U, van Putten JPM, Newell DG (2009) Immunity to *Campylobacter*: its role in risk assessment and epidemiology. *CRIT REV MICROBIOL*, 35: 1-22

Müller N, Sattelmacher F, Lugert R, Groß U (2008) Characterization and intracellular localization of putative *C. pneumoniae* effector proteins. *MED MICROBIOL IMMUNOL*, 197: 387-396

Bailey L, Gylfe A, Sundin C, Muschiol S, Elofsson M, Nordström P, Henriques-Normark B, Lugert R, Waldenström A, Wolf-Watz H, Bergström S (2007) Small molecule inhibitors of type III secretion in *Yersinia* block the *Chlamydia pneumoniae* infection cycle. *FEBS LETT*, 581: 587-595

Dasti JJ, Groß U, Pohl S, Lugert R, Weig M, Schmidt-Ott R (2007) Role of the plasmid-encoded *tet(O)* gene in tetracycline-resistant clinical isolates of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J MED MICROBIOL*, 56: 833-837

Schmidt-Ott R, Schmidt H, Feldmann S, Brass F, Krone B, Groß U (2006) Improved serological diagnosis stresses the major role of *Campylobacter jejuni* in triggering Guillain-Barré syndrome. *CLIN VACCINE IMMUNOL*, 13: 779-783

## 2. Pathogenese bakterieller Infektionen des ZNS

**Pathogenese der Neuroborreliose**

Die Lyme-Borreliose wird durch *Borrelia burgdorferi* verursacht und ist die häufigste zeckenübertragene Infektionskrankheit der nördlichen Hemisphäre. Problematisch ist vor allem die Entwicklung neurologischer Krankheitsbilder (Neuroborreliose), deren Pathogenese bislang ungeklärt ist. Dem Verdacht, dass die Borreliose psychiatrische und neuropsychologische Auffälligkeiten auslöst, wird im Rahmen einer vom Land Niedersachsen geförderten Neuroborreliose-Sprechstunde systematisch nachgegangen.

**Mechanismen der neuronalen Schädigung bei der experimentellen Pneumokokken-Meningitis**

*Streptococcus pneumoniae* gilt derzeit als der häufigste ambulant erworbene Meningitis-Erreger. Patienten, die an einer bakteriellen Meningitis versterben, weisen Nekrosen im Hippocampus und Neocortex sowie apoptotische Neuronenuntergänge im Gyrus dentatus auf. Die Mechanismen dieser neuronalen Schädigung werden im Tierversuch, in organotypischen Zellkulturen und an menschlichem Autopsiematerial untersucht. Mit Hilfe von bakteriellen knock-out-Mutanten (z.B. Pneumolysin-, Hyaluronidase-, Neuraminidase-defizient), sowie mit Gen-defizienten Mäusen wird untersucht, welche Erregereigenschaften für den Neuronenschaden entscheidend sind und welche Entzündungsreaktionen des Wirts dabei eine Rolle spielen. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse sollen auch für innovative diagnostische und therapeutische Ansätze genutzt werden.

## 2. Pathogenesis of Bacterial Infections of the CNS

**Pathogenesis of Neuroborreliosis**

Lyme borreliosis is the most common tick-borne infectious disease in the northern hemisphere. One problem caused by the disease is the development of neurological symptoms with a yet to be defined pathogenesis. It was recently suspected that *Borrelia burgdorferi* is a causative agent of psychiatric disorders and neuropsychologic

symptoms. This hypothesis is investigated in a special neuroborreliosis outpatient clinic.

**Mechanisms of Neuronal Damage in Experimental Pneumococcal Meningitis**

*Streptococcus pneumoniae* is the most common causative agent of environmentally acquired meningitis. In patients who die of bacterial meningitis, necroses in neocampus and neocortex, as well as apoptotic damage of neurons, can be detected. The reasons for these lesions are investigated in animal models, in organotypic cell culture systems and in autopsy material of human origin. Using knock-out mutants of pneumococci (e.g. pneumolysin-, hyaluronidase-, neuraminidase-deficient) and gene-deficient mice, we will investigate which properties of the bacteria are essential for the damage to neurons. Additionally, the role of the host's inflammation reaction will be analysed in this context. The results of our investigations shall promote new concepts of diagnosis and therapy in CNS infections.

**Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders**

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helmut Eiffert

**Kooperationen Cooperations**

Christen H-J, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover

Kratzin H, MPI für Experimentelle Medizin, Göttingen

Laskawi R, Abteilung Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Matuschka F-R, Parasitologie, Charité, Berlin

Nau R, Abteilung Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Spielman A, Department of Tropical Public Health, Boston, USA

Fingerle, V. Nationales Referenzzentrum für Borreliose, München

**Drittmittelförderung Funding**

DFG, Normalverfahren (Nau/Eiffert), 2000-2008,

Landesregierung Niedersachsen (2007-2010)

Eise-Kröner-Freseniusstiftung (2008-2010)

**Ausgewählte Publikationen Selected Publications**

Nau R, Christen HJ, Eiffert H (2009) Lyme disease - current state of knowledge. *DTSCH ÄRZTEBL INT*, 106: 72-81

Ribes S, Ebert S, Czesnik D, Regen T, Zeug A, Bukowski S, Mildner A, Eiffert H, Hanisch UK, Hamerschmidt S, Nau R (2009) Toll-like receptor pre-stimulation increases phagocytosis of *Escherichia coli* DH5alpha and *Escherichia coli* K1 strains by murine microglial cells. *INFECT IMMUN*, 77: 557-564.

Spreer A, Lugert R, Stoltefaut V, Höcht A, Eiffert H, Nau R (2009) Short-term rifampicin pretreatment reduces inflammation and neural cell death in a rabbit model of bacterial meningitis. *CRIT CARE MED*, 37: 2253-2258

Eiffert H, Müller M, Nau R, Pfister HW (2008) Bakterielle (eitrige) Meningoenzephalitis. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diener HC, Putzki N (Hrsg.), 4. Auflage, Thieme, Stuttgart. S.322-331. (ISBN 97831324146)

Christen HJ, Eiffert H (2008) Infektionen des zentralen Nervensystems. In: Aksu F (Hrsg) Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen im Kindesalter (3. Neubearb. Auflage). UNI-MED, Bremen, London, Boston (2008). S.481-499. (ISBN 973-3-89599-227-8)

Herrmann I, Kellert M, Spreer A, Gerber J, Eiffert H, Prinz M, Nau R (2007) Minocycline delays but does not attenuate the course of experimental autoimmune encephalomyelitis in *Streptococcus pneumoniae*-infected mice. *J ANTIMICROBI CHEMOTHER*, 59: 74-79.

Schlott T, Eiffert H, Schmidt-Schultz T, Gebhardt M, Parzinger H, Schultz M (2007) Detection and analysis of cancer genes amplified from bone material of a Scythian royal burial in Arzhan near Tuva, Siberia. *ANTICANCER RES*, 27: 4117-4119

Spreer A, von Ruden C, Mitchell TJ, Eiffert H, Nau R (2007) Influence of subinhibitory concent-

rations of protein-synthesis-inhibiting antibiotics on production and release of the pneumococcal virulence factor pneumolysin in vitro. CHEMOTHERAPY, 53: 327-331

Spreer A, Gerber J, Hanssen M, Schindler S, Hermann C, Lange P, Eiffert H, Nau R (2006) Dexamethasone increases hippocampal neuronal apoptosis in a rabbit model of Escherichia coli meningitis. PEDIATR RES, 60: 210-215.

### 3. Toxoplasmose

Die Toxoplasmose wird durch den eukaryontischen Einzeller *Toxoplasma gondii* verursacht und stellt weltweit eine der häufigsten parasitären Infektionserkrankungen dar. Akute Infektionen verlaufen meist subklinisch. Die Parasiten werden jedoch nicht vom Immunsystem ihrer Wirte eliminiert, sondern wandeln sich vom vermehrungsfähigen Tachyzoitenstadium in eine Ruheform (Bradyzoiten innerhalb von Zysten) um und können dadurch lebenslang vor allem in Muskelgewebe und Gehirn überdauern. Die Grundlagen der Immunevasion und der Persistenz werden von uns in mehreren Aspekten untersucht.

#### **Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der Toxoplasmose**

Die Diagnostik der Toxoplasmose stellt weiterhin eine Herausforderung dar. Aus diesem Grund werden von uns rekombinante Parasitenantigene hergestellt, die hinsichtlich ihrer diagnostischen und prognostischen Eignung untersucht werden. Außerdem soll in Kooperation mit anderen Laboren und klinischen Kollegen geklärt werden, welchen Einfluss das derzeit in Deutschland übliche Therapieschema auf die schwangerschaftsrelevante Toxoplasmose hat.

#### **Stadiendifferenzierung in *Toxoplasma gondii***

Ziel unserer Untersuchungen ist es, den Differenzierungsprozess zwischen Tachyzoiten und Bradyzoiten von *T. gondii* auf molekularer Ebene zu verstehen. In einem methodischen Ansatz werden durch Variationen in den Zellkulturbedingungen, z.B. durch Kultivierung unter Stressbedingungen oder unter suboptimaler Nährstoffversorgung, die Bedingungen analysiert, die zu einer besonders effizienten Bradyzoitendifferenzierung führen. In einem weiteren Ansatz werden gezielt knock-out Mutanten für stadienspezifisch regulierte Gene generiert, die dann hinsichtlich ihres Differenzierungsverhaltens untersucht werden.

#### **Metabolismus in *Toxoplasma gondii***

Neben den üblichen eukaryotischen Organellen besitzt *T. gondii* ein rudimentäres Plastid, in dem für den Parasiten essenzielle Stoffwechselreaktionen lokalisiert sind. Wir haben im Detail die metabolische Kompartimentalisierung wichtiger Stoffwechselwege des Kohlenhydrat-Metabolismus untersucht und konnten zeigen, dass der Parasit ein ungewöhnliches Repertoire und eine ungewöhnliche Lokalisierung einiger am Energiestoffwechsel beteiligter Enzyme besitzt. Zurzeit beschäftigen wir uns mit einer Komponente der parasitären mitochondrialen Atmungskette, die beim Menschen nicht vorkommt und deshalb als potenzielles „drug-target“ in Frage kommt. Wir konnten ein Quinolon-Derivat identifizieren, dass

dieses Enzym (Typ-II-NADH-Dehydrogenase) mit hoher Affinität inhibiert und in nanomolaren Konzentrationen das Wachstum des Parasiten hemmt.

#### **Modulation der Interferon-regulierten Immunantwort gegen *Toxoplasma gondii***

Eine effektive Immunabwehr des Parasiten basiert auf einer T-Zell-vermittelten Immunität. Interferon (IFN)-gamma ist der wichtigste Regulator einer effektiven Immunantwort gegen *Toxoplasma*. Um dennoch dauerhaft in seinen Wirten überleben zu können, hat *T. gondii* jedoch Mechanismen entwickelt, die es ihm ermöglichen, die IFN-regulierte Immunantwort abzuschwächen. Wir konnten nachweisen, dass *T. gondii* die Expression von MHC Klasse II-Molekülen in verschiedenen antigen-präsentierenden Zellen des Menschen und der Maus vermindert und dadurch eine CD4-T-Zell-Antwort inhibiert. Außerdem wird auch die induzierbare NO-Synthase, die durch Produktion von Stickstoffmonoxid zur Parasitenabtötung beitragen kann, nach Infektion mit *T. gondii* herunterreguliert. Wir konnten zeigen, dass der Parasit IFN-gamma-regulierte Wirtszellantworten verhindert, indem die Acetylierung von Histonen blockiert ist und dadurch die entsprechenden Gene nicht abgelesen werden können. Mit diesen Informationen ergeben sich zukünftig eventuell neue Strategien für eine verbesserte Behandlung der Toxoplasmose.

#### **Inhibierung von Wirtszellapoptose (Programmierter Zelltod) durch *Toxoplasma***

Die Apoptose ist ein wichtiger Abwehrmechanismus der angeborenen und erworbenen Immunantwort gegen intrazelluläre Parasiten. Wir konnten nachweisen, dass *T. gondii* einen frühzeitigen Wirtszelltod durch Inhibierung der Wirtszellapoptose unterbinden kann. Wir haben drei unterschiedliche Mechanismen identifiziert und charakterisiert, durch die *Toxoplasma* die Wirtszellapoptose effektiv verhindert. So wird die Rezeptor-vermittelte Apoptose durch Spaltung und Degradierung der Caspase 8 nach Infektion mit *Toxoplasma* blockiert. Der durch Mitochondrien regulierte Apoptoseweg wird dagegen durch eine verminderte Aktivierung der Proteine Bax und Bak sowie durch Hemmung der Caspase 9 vermittelt. Unter Verwendung eines zellfreien in vitro-Systems haben wir zeigen können, dass die Aktivierung der Caspase 9 durch exkretorisch-sekretorische Proteine von *T. gondii* blockiert wird. Zurzeit untersuchen wir detailliert die Beteiligung spezifischer Parasitenproteine an der Hemmung der Wirtszellapoptose.

#### **Mechanismen der Persistenz von *Toxoplasma gondii* in Skelettmuskelzellen**

Ein Großteil der Infektionen des Menschen mit *T. gondii* geht mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den Verzehr von ungenügend gegartem Fleisch infizierter Schlachttiere zurück, das persistierende Bradyzoiten enthält. Wir untersuchen daher in einem BMBF-geförderten Verbundprojekt Mechanismen der Stadiendifferenzierung und Persistenz in Skelettmuskelzellen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Skelettmuskelzellen eine geeignete Wirtszelle für die intrazelluläre Vermehrung des Parasiten darstellen. Die Differenzierung von schnell replizierenden Tachyzoiten zu potentiell persistierenden

Bradyzoiten findet dabei in Skelettmuskelzellen in Abwesenheit exogener Stressfaktoren mit deutlich höherer Effizienz statt als in Fibroblasten. IFN-gamma führt in Skelettmuskelzellen zu einer im Vergleich zu Fibroblasten starken Hemmung der Parasitenvermehrung. Diese Reduktion des Parasitenwachstums in Skelettmuskelzellen ist jedoch nicht mit einer verstärkten Differenzierung zum Bradyzoitenstadium verbunden.

### 3. Toxoplasmosis

Toxoplasmosis is transmitted by the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* and regarded as one of the most common parasitic diseases worldwide. However, the acute infection is subclinical and the parasites are able to partially evade the host's immune response and to differentiate from the replicative tachyzoite into the dormant bradyzoite stage, which enables them to survive for the lifetime of their host in brain and muscle tissue. The characteristics of immune evasion and parasite persistence are investigated in several aspects.

#### *Epidemiology, diagnosis, and therapy of toxoplasmosis*

Diagnosis of toxoplasmosis still needs improvement. Therefore, we generate recombinant parasite antigens that are investigated in regard to their usefulness for diagnosis and prognosis. In cooperation with other laboratories and clinicians, we also analyse the impact of the current German treatment regime on pregnancy-related toxoplasmosis.

#### *Stage specific genes in Toxoplasma gondii*

The aim of our research is to understand the differentiation process between tachyzoites and bradyzoites at the molecular level. One approach is to cultivate infected cells under various stress conditions or under conditions where nutrients are depleted, in order to identify factors and environments which are strong inducers for bradyzoite differentiation. In a second approach, knock-out mutants for stage specifically regulated genes are generated and mutants are analyzed for their differentiation behaviour afterwards.

#### *Metabolism in Toxoplasma gondii*

*T. gondii* possesses a rudimental plastid, which is essential for parasite survival. We performed detailed analysis on the compartmentalization of enzymes involved in the carbohydrate metabolism and could show that the parasite possesses an unusual repertoire as well as an unusual localization of several enzymes involved in the energy metabolism. We are currently investigating a component of the parasitic mitochondrial chain which is absent in humans and is thus suitable as a putative drug target. We could identify a quinolone-like compound that inhibited this enzyme (type-II NADH dehydrogenase) with high affinity and in nanomolar concentrations leads to growth inhibition of the parasite.

#### *Modulation of interferon-regulated immune responses against Toxoplasma gondii*

An efficient immune response against the parasite relies on T cell-mediated immunity. Interferon (IFN)-gamma critically regulates an efficient immune response to *T. gondii*. In order to survive in its host, *T. gondii* has however evolved mechanisms to counterbalance IFN-regulated immune responses. We have shown that *T. gondii* down-regulates the expression of MHC class II-molecules in different antigen-presenting cells of humans and mice, thereby inhibiting an efficient CD4 T cell-response. In addition, expression of the anti-parasitic effector molecule iNOS is also inhibited after parasitic infection. The parasite-mediated inhibition of IFN-gamma responses is achieved by blocking the acetylation of histones and thereby avoiding gene transcription. These findings may lead to novel strategies for developing an improved therapy against toxoplasmosis.

#### *Inhibition of host cell apoptosis (programmed cell death) by Toxoplasma gondii*

Apoptosis is an important effector mechanism of the innate and adaptive immune response against intracellular parasites. We have shown that *T. gondii* is able to inhibit apoptotic host cell death. Subsequently, we have identified three distinct mechanisms by which *Toxoplasma* efficiently inhibits host cell apoptosis. Death receptor-mediated apoptosis is inhibited by cleavage and degradation of caspase 8. In contrast, apoptosis regulated via mitochondria is blocked by decreasing the activation of Bax and Bak and by inhibiting caspase 9. The latter mechanism involves the secretion of excretory molecules by *T. gondii*. Currently, the impact of distinct parasite proteins on the inhibition of host cell apoptosis is further characterized.

#### *Persistence of Toxoplasma gondii in skeletal muscle cells*

Humans largely acquire infections with *T. gondii* by ingestion of undercooked meat from livestock containing persistent bradyzoites. We therefore examine mechanisms of stage differentiation and persistence in skeletal muscle cells. The results show that this cell type sustains the intracellular replication of the parasite. Differentiation from tachyzoites to potentially persisting bradyzoites occurs more readily in muscle cells in absence of exogenous stress factors than in fibroblasts. On the other hand, IFN-gamma strongly inhibits parasite replication in skeletal muscle cells, but does not induce stage differentiation. These results indicate cell type-specific interactions of *T. gondii* with skeletal muscle cells that may be crucial for transmission to humans.

#### **Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders**

Dr. rer. nat. Wolfgang Böhne

Prof. Dr. med. Uwe Groß

PD Dr. rer. nat. Carsten Lüder

#### **Kooperationen Cooperations**

Dihazi H, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

Ferguson DJP, Nuffield Department of Pathology, University of Oxford, UK

Fischer K., Institute for Biology, University of Tromsø, Norway

Häcker G, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, TU München  
Hlobil H, Laborärzte Sindelfingen  
Jomaa H, Hintz M, Institut für Biochemie, Universität Giessen  
Kerscher S, Brandt U, Molekulare Bioenergetik, Fachbereich Medizin, Universität Frankfurt  
Landgrebe J, Hitt R, Transkriptomanalyselabor, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen  
Liesefeld O, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Charité Universitätsmedizin Berlin  
Schlüter D, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Magdeburg  
Schmitz I, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universität Düsseldorf  
Schulze-Osthoff K, Universität Tübingen  
Schwarz RT, Debierre-Grockiego F, Institut für Virologie, Universität Marburg  
Striepen B, Department of Cellular Biology, University of Georgia, USA  
Tenter A, Institut für Parasitologie, Universität Gießen; Institut für Parasitologie, Tierärztliche Hochschule Hannover  
Tietze L, Institut für Organische und Biomolekulare Chemie, Universität Göttingen  
Wastling J, Faculty of Veterinary Science, University of Liverpool

#### Drittmittelförderung Funding

BMBF, Schwerpunktprogramm ‚Zoonosen‘ (Groß), 2007-2010  
BMBF, Schwerpunktprogramm ‚Zoonosen‘ (Lüder), 2007-2010  
DFG, Normalverfahren (Bohne), 2005-2008  
DFG, Normalverfahren (Lüder), 2007-2009  
DFG, Schwerpunktprogramm 1131 (Lüder), 2002-2006  
EU-COST ‚Life or death of protozoan parasites‘ (Lüder), 2008-2014

#### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Ferreira da Silva M da F, Barbosa HS, Groß U, Lüder CGK (2008) Stress-related and spontaneous Stage differentiation of *Toxoplasma gondii*. Mol BioSys 4: 824-34.  
Fleige, T., N. Pfaff, U. Groß and W. Bohne (2008). Localization of gluconeogenesis and TCA-cycle enzymes and first functional analysis of the TCA-cycle in *Toxoplasma gondii*. INT J PARASITOL 38: 1121-1132  
Friesen, J., T. Fleige, U. Groß, and W. Bohne (2008). Identification of novel bradyzoite-specific *Toxoplasma gondii* genes with domains for protein-protein interactions by suppression subtractive hybridization. MOL BIOCHEM PARASITOL 157: 228-232  
Hippe D, Lytovchenko O, Schmitz I, Lüder CGK (2008) Fas/CD95-mediated apoptosis of type II cells is blocked by *Toxoplasma gondii* primarily via interference with the mitochondrial amplification loop. Infect Immun 76: 2905-12.  
Fleige, T., K. Fischer, D.J.P. Ferguson, U. Groß, and W. Bohne (2007). Carbohydrate metabolism in the *Toxoplasma gondii* apicoplast: localization of three glycolytic isoenzymes, the single pyruvate dehydrogenase complex and a plastid phosphate translocator. EUKARYOT CELL 6: 984-996  
Saleh, A., J. Friesen, S. Baumeister, U. Groß, and W. Bohne (2007). Growth inhibition of *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum* by Nanomolar Concentrations of HDQ (1-hydroxy-2-decyl-4(1H)quinolone): a High Affinity Inhibitor of Alternative (type II) NADH Dehydrogenases. ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER 51: 1217-1222  
Vutova P, Wirth M, Hippe D, Gross U, Schulze-Osthoff K, Schmitz I, Lüder CGK (2007) *Toxoplasma gondii* inhibits Fas/CD95-triggered cell death by inducing aberrant processing and degradation of caspase 8. Cell Microbiol 9: 1556-70.  
Debierre-Grockiego F, Hippe D, Schwarz RT, Lüder CGK (2007) *Toxoplasma gondii* glycosylphosphatidylinositols are not involved in *T. gondii*-induced host cell survival. Apoptosis 12: 781-90.  
Holpert, M., U. Gross and W. Bohne (2006). Disruption of the bradyzoite-specific P-type (H<sup>+</sup>)-ATPase *PMA1* in *Toxoplasma gondii* leads to decreased bradyzoite differentiation after stress stimuli but does not interfere with mature tissue cyst formation. MOL BIOCHEM PARASITOL 146:129-133  
Lang C, Algner M, Beinert N, Groß U, Lüder CGK (2006) Diverse mechanisms employed by *Toxoplasma gondii* to inhibit IFN- $\gamma$ -induced major histocompatibility complex class II gene expression. Microbes Infect 8: 1994-2005.

## 4. Mykologie

### Adhärenz von *Candida*

Als fakultativ pathogene opportunistische Infektionserreger besiedeln *Candida* Hefen nicht nur die menschlichen Schleimhäute, sondern sie rufen auch schwere systemische Infektionserkrankungen hervor. Um die Interaktion von *Candida* Hefen mit Komponenten der Immunabwehr zu untersuchen, wurden in-vitro Modelle mit verschiedenen Zellsystemen (Epithel, Endothel, Makrophagen) etabliert. Innerhalb dieser Modelle wird einerseits die Expression bestimmter Virulenzfaktoren des Pilzes (z.B. die sekretorischen Aspartatproteinasen, Sap) charakterisiert, andererseits werden mögliche Auswirkungen auf die Wechselwirkung zwischen Pilz und Wirtszelle bei Einsatz neuer therapeutischer Strategien untersucht.

### MykoLabNet-D

Das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Systemische Mykosen untersucht zusammen mit mehr als 60 externen Laborpartnern epidemiologische Zusammenhänge systemischer Mykosen, insbesondere Candidämien. Hierbei konnte gezeigt werden, dass hierzulande in den letzten Jahren durch *Candida albicans* verursachte Fungämien zugunsten von nicht-albicans *Candida*-Arten abnehmen. Die antimykotische Resistenzsituation kann derzeit noch als entspannt angesehen werden.

### Azol-Resistenzmechanismen bei *Candida* Spezies

Es gibt zwei bekannte, prinzipiell unterschiedliche Resistenzmechanismen gegenüber der klinisch bedeutsamen Gruppe der Triazole: Modifikation der Targetstruktur (Lanosterol Demethylase Erg11) durch Punktmutation oder die transient verstärkte Expression von Effluxpumpen (Cdr oder Mdr Protein). Derzeit wird der Einsatz von Effluxinhibitoren zur Kombinationstherapie bei Candidosen diskutiert. Daher haben wir die Verbreitung dieser beiden Mechanismen in einem Kollektiv Fluconazol- und /oder Voriconazol resistenter klinischer Isolate untersucht und gravierende Unterschiede zwischen den beiden am stärksten verbreiteten humanpathogenen Hefen *Candida glabrata* und *C. albicans* gefunden. Desweiteren konnten wir zeigen, dass die intrinsische Resistenz von *C. glabrata* gegenüber Triazolen weder auf Efflux noch auf Veränderungen der Sterolbiosynthese zurückgeht. Im Gegensatz dazu gibt es bei *C. albicans* starke Überlappungen beider Phänotypen.

### Aspergillus-Mykosen

Pilz-Proteasen als mögliche pharmakologische Zielmoleküle stehen im Zentrum dieses Projekts, da sie als potentielle Virulenzfaktoren von *Aspergillus* angesehen werden. Sekretorische und zelluläre Proteasen des Pilzes wurden von uns biochemisch charakterisiert und gereinigt. Zur Funktionsanalyse wurden die entsprechenden Gene deletiert; die dabei erhaltenen Mutanten werden dann im Hinblick auf eine eventuelle Virulenzminderung getestet. Um infektionsrelevante Komponenten des Pilzes zu identifizieren, untersuchen wir im 2D-Immunoblot und im Immuno-Screening

*Aspergillus* cDNA-Banken mit Patientenseren. Bereits identifizierte Antigene werden rekombinant hergestellt und sollen im Tierversuch auf eine Eignung als Impfstoff geprüft werden.

#### **Diagnostik und Pathogenese von invasiven Mykosen**

Für die fluoreszenzmikroskopische Diagnostik von Mykosen finden Diaminostilbene, sogenannte optische Aufheller, Verwendung. Wir zeigten, dass ein typischer Aufheller im Tier apathogen ist und sich zur vitalen Mykosedagnostik mit bildgebenden Verfahren eignet. Dazu wurde der Aufheller mit einem gebräuchlichen Radionuklid iodiert. Dieses neue Radiodiagnostikum war im Tier in der Lage, bei i.v.-Anwendung tiefliegende Mykoseherde zu erkennen. Invasive Zygomycosen bedrohen vor allem Diabetiker. Typische Nekrosen bei Zygomycose entstehen durch Gerinnsel, die sich um die Pilze in Blutgefäßen bilden. Wir haben Proteinasen von entsprechenden Isolaten untersucht und ein Subtilisin identifiziert, das Fibrinogen parakoaguliert und vermutlich die blockierende Gerinnung auslöst. Ziel dieser Untersuchung ist die Identifizierung von therapeutisch verwendbaren Subtilisin-Inhibitoren, die die pathologische Blutgerinnung hemmen. Schliesslich wurden auch drei kommerziell vertriebenen Antigentests zur Candidose-Diagnostik evaluiert.

#### **Zellwandaufbau bei *Candida species***

Die opportunistischen Hefen *Candida albicans* und *C. glabrata* verursachen beim immunsupprimierten Patienten meist tödlich verlaufende, systemische Infektionen. Sowohl für die Pathogenese als auch als Zielstruktur zur Entwicklung neuer Antimykotika kommt der Zellwand der Hefen eine zentrale Rolle zu. Diese besteht, neben makromolekularen Kohlenhydratanteilen (beta-1,3-Glukan, beta-1,6-Glukan, Chitin) aus einer Vielzahl von Mannoproteinen. Zellwandproteine übernehmen essentielle Aufgaben für den Pilz, sind kovalent in die Zellwand eingebunden und z. T. hoch glykosyliert. In unserer Arbeitsgruppe werden mittels biochemischer und molekularer Methoden (u.a. 2-D-Gelelektrophorese, Q-TOF-MS) Zellwandproteine identifiziert und deren Funktion charakterisiert.

#### **Intrazelluläre Entwicklung von Mikrosporidien**

Mikrosporidien sind intrazelluläre Pilze, die – ebenso wie Toxoplasmen - bei Immunsuppression zu systemischen Infektionen führen können und daher als vergleichendes Modell zu *T. gondii* von uns eingesetzt werden. Einzigartig ist der Invasionsmechanismus der Mikrosporidien, der auf einer Injektion des Sporoplasmas in die Wirtszelle beruht. Wir haben begonnen die Biogenese der parasitophoren Vakuole zu untersuchen, in der sich der Modelorganismus *Encephalitozoon cuniculi* nach dieser Injektion entwickelt. Mit Hilfe von „time lapse“ Videomikroskopie konnten wir nachweisen, dass die Membran der parasitophoren Vakuole von der Zytoplasmamembran der Wirtszelle stammt und durch den Einbau von Poren modifiziert wird, die einen Nährstoffimport aus dem Zytosol der Wirtszelle ermöglichen.

## 4. Mycology

#### **Adherence of *Candida***

*Candida* yeasts are facultative opportunistic pathogenic microorganisms. They colonise human mucosa. However, *Candida* yeasts are also able to cause severe systemic infections. To investigate the interaction of *Candida* with components of the immune defence, in vitro models with different cell systems (epithelia, endothelia, macrophages) have been established. In these models, the expression of virulence factors of *Candida* yeasts (e.g. secretory aspartic proteases, Sap) is analysed. On the other hand, possible modifications of new therapeutic strategies on the interaction of yeasts with the host cells are studied.

#### **MykoLabNet-D**

The *National Reference Center (NRC) for Systemic Mycoses*, together with more than 60 external laboratory partner institutions, is investigating the epidemiology of systemic mycoses, especially of candidemia. During the last years we could show that fungemia caused by *Candida albicans* is decreasing in favour of non-*Candida* species. In Germany, antimycotic resistances are still observed at low frequencies.

#### **Azole resistance mechanisms in *Candida species***

There are two distinct known resistance mechanisms towards the clinically important antifungal triazole drugs: modification of the target structure (lanosterol demethylase Erg11) through point mutations or the increased expression of drug efflux pumps (Cdr or Mdr proteins). Currently, the use of efflux inhibitors for a combined therapy in candidiasis is discussed. Therefore, we investigated the distribution of these mechanisms in a collective of fluconazole and/or voriconazole resistant clinical isolates and found distinct differences between the two most common human pathogenic yeasts *Candida glabrata* and *C. albicans*. We were able to show, that the intrinsic resistance towards azole antifungals of *C. glabrata* is neither due to efflux, nor changes in ergosterol biosynthesis, while in *C. albicans* these two phenotypes largely overlap.

#### **Invasive *Aspergillus***

The project focuses on fungal proteinases, which are regarded as potential virulence factors and thus, potential drug targets. Secreted and cellular proteinases have been purified and biochemically characterised. In order to explore their biological function, the corresponding proteinase genes were deleted and mutants were tested for virulence. With a view to finding further fungal proteins which are relevant for pathogenesis, we perform immunoscreening on fungal proteins separated by 2D-electrophoresis and on an *Aspergillus* cDNA expression library using patients' sera. Antigens which have already been identified by this latter method are then expressed recombinantly and will be tested as potential vaccine candidates in an animal model.

### Diagnosis and pathogenesis of invasive mycoses

In fluorescence microscopy of mycoses optical brighteners as diaminostilbenes can be used as suitable diagnostic agents. We demonstrated that one typical optical brightener is non-pathogenic and retains its specificity of binding fungal elements in living mice. Consequently, the brightener was labelled with a diagnostically approved radioiodide. After parenteral application this new radio-diagnostic agent was able to detect deep seated mycotic foci in the living host through scintigraphy. Invasive zygomycoses (syn. mucormycoses) particularly threaten diabetic patients. In zygomycosis typical necroses are triggered by blood clotting, which arises in the vicinity of fungal elements that preferentially invade blood vessels. We investigated the proteinases of respective fungal isolates and were able to identify a subtilisin-like enzyme which causes paracoagulation of human fibrinogen and possibly initiates the aforementioned coagulation. The aim of this study is to identify potentially therapeutic subtilisin-inhibitors that might prohibit the pathologically blood coagulation during zygomycosis. In addition, the performance in serodiagnostic routine of three commercially available *Candida* antigen tests was evaluated.

### Analysis of the Yeast Cell Wall

Opportunistic yeasts, such as *Candida albicans* and *C. glabrata*, cause life threatening systemic infections in the immunocompromised host. The cell wall of *Candida spp.* is an essential cell organelle important for morphological plasticity and pathogenesis. Therefore, it is an attractive target for antifungal drug development. Carbohydrates, such as beta-1,3-Glucan, beta-1,6-Glucan and Chitin constitute the structural backbone of fungal cell walls. In addition, numerous mannoproteins are covalently linked to the backbone. The cell wall proteins mediate fundamental features to the wall and thereby make it a highly dynamic organelle. In our group, we identify and characterise cell wall proteins using biochemical and molecular tools (i.e. 2-D-electrophoresis, Q-TOF-MS-analysis)

### Intracellular Development of Microsporidia

Microsporidia are intracellular fungi, which – like *Toxoplasma* – might lead to systemic infection in the immunocompromised patient and which thus serve as a comparable model to *Toxoplasma gondii*. Microsporidia possess a unique invasion mechanism, which is based on the injection of the sporoplasm into the host cell. We have started to investigate the biogenesis of the parasitophorous vacuole, in which the model organism *Encephalitozoon cuniculi* replicates after invasion. With the aid of time lapse video microscopy we could demonstrate that the origin of the parasitophorous vacuole membrane is the surface membrane of the host cell. Furthermore, we showed that the parasitophorous vacuole membrane contains pores, which allow nutrient import from the host cell.

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. rer. nat. Wolfgang Bohne  
Prof. Dr. med. Margarete Borg-von Zepelin (bis / until 12/2007)  
Prof. Dr. med. Uwe Groß  
Prof. Dr. med. Utz Reichard  
Prof. Dr. med. Reinhard Rüchel (bis / until 06/2007)  
PD Dr. med. Michael Weig

### Kooperationen Cooperations

Blaschke S, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen  
Brau G, Krappmann S, Abteilung Molekulare Genetik, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen  
Diallinas G, Biologische Fakultät, Universität Athen, Griechenland  
d'Enfert C, Institut Pasteur, Paris, Frankreich  
Kelly S, University of Wales Swansea, UK  
Klis F, de Groot P, SILS, Fungal research group, University of Amsterdam, Niederlande  
Kuchler K, Medizinische Universität Wien, Österreich  
Lehmann P, Medical College of OHIO in Toledo, Spanien  
Mellado E, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spanien  
Monod M, Service de Dermatologie, Universitätsklinik Lausanne, Schweiz  
Odds, F, University of Aberdeen, UK  
Oellerich M, Asif A, Abteilung Klinische Chemie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen  
Rupp S, Fraunhofer Gesellschaft, Stuttgart  
Sanglard D, Universitätsklinik Lausanne, Schweiz  
Schild D, Neurophysiologie und Zelluläre Biophysik, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen  
Tintinot K, Robert Koch Institut Berlin  
Würzner R, Institute for Hygiene and Social Medicine, University of Innsbruck, Österreich  
Wulf G, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

### Drittmittelförderung Funding

BMG (NRZ für Systemische Mykosen) (Groß), 2001-2010  
DFG, Normalverfahren (Reichard), 2002-2006  
DFG, Schwerpunktprogramm 1160 (Groß/Bohne), 2004-2010  
DFG, Schwerpunktprogramm 1160 (Weig), 2004-2008  
EU, EURESFUN, LSHM-CT-2005-518199 (U. Groß), 2005 - 2008  
José-Carreras-Stiftung (Reichard), 2007-2009  
RKI-Sonderförderprogramm (Bader/Groß/Weig) 2008

### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

De Groot PWJ, Kraneveld EA, Yin QY, Dekker HL, Groß U, Crielard W, De Koster CG, Bader O, Klis FM, Weig M (2008) The cell wall of the human pathogen *Candida glabrata*: differential incorporation of novel adhesin-like wall proteins. *EUCARYOT Cell* 7: 1951-1964  
Goudela S, Reichard U, Amillis S, Diallinas G (2008) Characterization and kinetics of the major purine transporters in *Aspergillus fumigatus*. *FUNGAL GENET BIOL.* 45: 459-472.  
Rönnebauer, K., U. Groß and W. Bohne (2008). The nascent parasitophorous vacuole membrane of *E. cuniculi* is formed by host cell lipids and contains pores which allow nutrient uptake. *EUKARYOT CELL* 7:1001-1008  
Schmidt P, Walker J, Selway L, Stead D, Yin Z, Enjalbert B, Weig M, Brown AJP (2008) Proteomic analysis of the pH response in the fungal pathogen *Candida glabrata*. *PROTEOMICS*, 8: 534-544.  
Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, Weig M, Groß U (2007) Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida spp.* To six antifungal agents: results from a surveillance study on fungemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J ANTIMICROBIAL CHEMOTHER.* 60: 424-428  
De Groot PWJ, Yin QY, Weig M, Sosinska GJ, Klis FM and De Koster CG (2007) Mass spectrometric identification of covalently-bound cell wall proteins from the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *YEAST*, 24: 267-278.  
Weig M, Brown AJP (2007) Genomics and the development of new diagnostics and anti-Candida drugs. *TRENDS MICROBIOL.* 15: 310-317.  
Asif, A. R., Oellerich, M., Armstrong, V. W., Riemenschneider, B., Monod, M. & Reichard, U. (2006) Proteome of Conidial Surface Associated Proteins of *Aspergillus fumigatus* Reflecting Potential Vaccine Candidates and Allergens. *J PROTEOME RES.* 5: 954-962.

Mirbod-Donovan F, Schaller R, Hung CY, Xue J, Reichard U, Cole GT (2006) Urease produced by *Coccidioides posadasii* contributes to the virulence of this respiratory pathogen. *INFECT IMMUN*, 74: 504-515.

Reichard U, Léchenne B, Asif AR, Streit F, Grouzmann E, Jousson O, Monod M (2006) Sedolisins, a new class of secreted proteases from *Aspergillus fumigatus* with endoprotease or tripeptidyl-peptidase activity at acidic pHs. *APPL ENVIRON MICROBIOL*, 72: 1739-1748

## 5. Klinische Mikrobiologie und Internationale Gesundheit

### *Klinische Mikrobiologie*

Innerhalb dieses Schwerpunktes werden in enger Kooperation zwischen Medizinischer Mikrobiologie und den klinischen Disziplinen auf dem gesamten Gebiet der Infektionsmedizin gegenwärtige Themen bearbeitet, die von aktueller Brisanz sind oder sich im klinischen Alltag ergeben.

### *Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Systemische Mykosen Nationales Konsiliarlabor für Toxoplasmose*

Aufgrund der Expertise wurde die Abteilung Medizinische Mikrobiologie vom Bundesgesundheitsministerium bzw. dem Robert-Koch-Institut zur nationalen Anlaufstelle für klinische Fragestellungen bei Systemmykosen und Toxoplasmose ernannt. In dieser Hinsicht sind vor allem epidemiologische Aspekte und die Verbesserung diagnostischer Ansätze von Interesse.

### *Epidemiologische Dynamik bakterieller Infektionskrankheiten*

(a) *Clostridium difficile* wurde 1978 erstmals als Erreger der antibiotika-assoziierten Diarrhoe beschrieben; heute ist dieses obligat anaerobe, grampositive Stäbchen der bedeutendste bakterielle Erreger der nosokomialen Diarrhoe. In den letzten Jahren hat sich seine Epidemiologie geändert: Nicht nur die Therapie mit Antibiotika propagiert die Erkrankung, sondern auch andere auslösende Faktoren, wie z.B. die Therapie mit Zytostatika. Darüber hinaus spielen u.a. abdominalchirurgische Eingriffe eine Rolle, weshalb man heute von der CDAD, der *C. difficile*-assoziierten Diarrhoe spricht. Seit 2002 werden neue hypervirulente Stämme beobachtet. In einer Kooperation mit dem Institute for Public Health in Maribor, Slovenia, werden alle klinischen Isolate ribotypisiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass neben dem Ribotyp 027 ein neuer hypervirulenter Ribotyp 078 auch in Deutschland zunehmend beobachtet wird.

(b) Resistenzmechanismen bei multiresistenten gramnegativen Stäbchen (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*): Die Therapie von Infektionen mit *Pseudomonas spp.* und *Acinetobacter spp.* wird zunehmend erschwert durch Resistenz dieser Erreger gegen fast alle bekannten Klassen von Antibiotika. Bisher ist dabei die Carbapenem-Resistenz in Deutschland im Vergleich zu Südeuropa noch niedrig. In Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut in Wernigerode wird das Auftreten von Metallo-Betalaktamasen erfasst, die bei der Carbapenem-Resistenz eine wichtige Rolle spielen.

### *Vergleich von pp65-Test und quantitativer Real-Time PCR zum Nachweis einer aktiven Zytomegalievirus-Infektion*

Blutproben immunsupprimierter Patienten werden routinemäßig im Hinblick auf eine aktive Zytomegalievirus-Infektion untersucht. Der pp65-Test gilt hierbei immer noch als „Gold-Standard“, obwohl dieser Test arbeitsaufwendig und subjektiv in seiner Auswertung ist. In den letzten Jahren wurden vermehrt quantitative Real-Time PCR Verfahren als Alternative zum pp65-Test entwickelt. In einer von uns durchgeführten Studie wurden anhand von insgesamt 334 Proben beide Tests sowohl auf ihre Auswertbarkeit hin untersucht, als auch auf die Möglichkeit der Einbettung dieser Tests in den täglichen Laborablauf. Hierbei erwies sich die Real-Time PCR im Hinblick auf die bewerteten Parameter als das überlegene diagnostische Verfahren.

### *Internationale Gesundheit*

#### *Epidemiologie bakterieller Infektionen in Ghana*

Die Abteilung hat seit 2000 im Rahmen eines Entwicklungshilfeprojekts bakteriologische Diagnostik in drei christlichen Krankenhäusern in Ghana etabliert. Dabei wurde u.a. gezeigt, dass multiresistente *Salmonella Typhi* für einen überwältigenden Anteil von Sepsiskämien verantwortlich sind. Die Multiresistenz vieler bakterieller Spezies steht dabei im Zentrum der weiteren Untersuchungen.

#### *Molekulare Infektiologie und Tropenmedizin in Indonesien*

Im Rahmen einer Partnerschaft zwischen der Universitätsmedizin Göttingen und der Medizinischen Fakultät der Universität Syiah Kuala in Banda Aceh/Indonesien wird einerseits die Entwicklung eines entsprechenden Masterstudienprogramms in Banda Aceh u.a. durch jährliche Frühjahrs- oder Sommerschulen unterstützt und andererseits gemeinsam wissenschaftlich an der Etablierung molekularbiologischer Schnellteste zum Nachweis von Mykobakterien und ausgewählten Resistenzen gearbeitet.

## 5. Clinical Microbiology and International Health

### *Clinical Microbiology*

In a close cooperation between *Medical Microbiology* and clinical disciplines topics of high clinical relevance are investigated.

### *National Reference Center (NRC) for Systemic Mycoses National Consulting Laboratory for Toxoplasmosis*

The *Department of Medical Microbiology* was appointed as the national expert for clinically relevant aspects of systemic mycoses and toxoplasmosis by the Federal Ministry of Health and the Robert-Koch-Institute. In this respect, epidemiology and improvement of diagnosis are of particular interest.

### Dynamics in epidemiology of infectious diseases

(a) *Clostridium difficile* was identified in 1978 as the causative agent of antibiotic-associated diarrhoea. Today, it is the most important bacterial pathogen that causes nosocomial diarrhoea. The epidemiology has changed during the last years: Not only antibiotic therapy induces this clinical complication but also cytostatic agents or intestinal surgery. Therefore, we nowadays talk about *C. difficile*-associated disease (CDAD). Since 2002, new hypervirulent strains have been observed. In cooperation with the Institute for Public Health in Maribor, Slovenia, all clinical isolates are ribotyped, demonstrating that in addition to ribotype 027, the new hypervirulent ribotype 078 is increasingly emerging in Germany.

(b) Resistance mechanisms in multiresistant gramnegative bacilli (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*): Treatment of infections with *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. becomes increasingly difficult because especially these bacteria evince resistances against nearly all classes of antibiotics. So far, the rate of carbapenem resistance in Germany is still low when compared to South Europe. In cooperation with the Robert-Koch-Institute in Wernigerode the emergence of metallo-beta-lactamases will be monitored and characterized because these play a predominant role for carbapenem resistances.

### Comparison between pp65 antigenemia assay and quantitative real-time PCR for detection of active Cytomegalovirus infection in routine diagnostics (Lugert)

Testing blood samples of immunocompromised patients for the presence of active cytomegalovirus infection is routinely performed. Thereby, the pp65 antigenemia assay is still considered as the „gold standard“ in many laboratories although it is labour-intensive and subjective (in reading). As an alternative, quantitative real-time PCR assays have emerged in recent years. We have routinely investigated 334 specimens comparing both assays with special regard to evaluability and the possibility to embed these assays in daily laboratory diagnostics. Thereby, real-time PCR turned out to be the superior assay with regard to the parameters focused on.

### International Health

#### Epidemiology of bacterial infectious diseases in Ghana

Since 2000, the department has established bedside bacteriology diagnostics in three Christian hospitals in Ghana. It could be shown that multiresistant *S. Typhi* strains are responsible for most of the cases of septicaemia. Multiresistance of many bacterial species will be in the focus of future investigations.

#### Molecular Infectiology and Tropical Medicine in Indonesia

Within the context of the partnership of the University Medical Center Göttingen und the Medical Faculty of the University Syiah Kuala in Banda Aceh/Indonesia, the development of a Master study programme on *Molecular Infectiology and Tropical Medicine* is being supported, also by organising annual spring and summer schools that are either held in Indonesia or in Germany, respectively. In addition, a scientific cooperation aims at the development of molecular

rapid test systems for the detection of mycobacteria and defined resistances that hereon can be introduced in Aceh.

### Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Uwe Groß

Dr. phil. nat. Raimond Lugert

Dipl.-Biol. Ortrud Zimmermann

### Kooperationen Cooperations

de Ciman R, St. Francis Xavier Hospital Assin Foso, Ghana

Mulyadi, UNSYIAH Banda Aceh, Indonesia

Pfeifer Y, Robert-Koch Insitut Nosokomiale Infektionen, Wernigerode

Rupnik M, Institute for Public Health Maribor, Slovenia

Stich A, Missionsärztliches Institut Würzburg

Syrhul, UNSYIAH Banda Aceh, Indonesia

Tintelnot K, RKI Berlin

Witte W, Nationales Referenzzentrum für Stapylokokken, Robert-Koch-Institut, Bereich Wernigerode

### Drittmittelförderung Funding

BMG (NRZ für Systemische Mykosen), 2001-2010 (Groß)

DAAD (Partnerschaft UMG-UNSYIAH) (Groß), 2007-2010

### Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Lugert R, Reichard U, Hufert FT, Groß U (2009) Comparison between pp65 antigenemia assay and quantitative real-time PCR for detection of active Cytomegalovirus infection in routine diagnostics. *DIAGN MICROBIOL INFECT DIS*, in press.

Perkhofer S, Locher M, Cuenca-Estrella M, Rüchel R, Würzner R, Dierich MP, Lass-Flörl C (2008) Posaconazole enhances the activity of amphotericin B against hyphae of zygomycetes in vitro. *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER*, 52: 2636-2638.

Rupnik M, Widmer A, Zimmermann O, Eckert C, Barbut F (2008) *Clostridium difficile* toxinotype V, ribotype 078, in animals and human. *J CLIN MICROBIOL*, 46: 2146

Sennhenn-Kirchner S, Weustermann S, Mergeryan H, Jacobs HG, Borg-von Zepelin M, Kirchner B (2008) Preoperative sterilization and disinfection of drill guide templates. *CLIN ORAL INVESTIG*, 12: 179-187.

Sennhenn-Kirchner S, Klaue S, Wolff N, Mergeryan H, Borg von Zepelin M, Jacobs HG (2007) Decontamination of rough titanium surfaces with diode lasers: microbiological findings on in vivo grown biofilms. *CLIN ORAL IMPLANTS RES*, 18: 126-132.

Thomas KM, Zimmermann O, Schupp P, Thoms S, Emmert S (2007) *Nocardia otitidiscaviarum*: cause of long-term cutaneous abscesses on the leg of an immunocompetent man. *ARCH DERMATOL*, 143: 1086-1087

Kaplanek P, de Boer A, Groß U, De Groot P, Hube B, Weig M (2006) *Candida* and candidosis today: where are we, and where to go? *FEMS YEAST RES* 6: 1290-1294

Lennon ÁM, Buchalla W, Brune L, Zimmermann O, Groß U, Attin T (2006) The ability of selected oral microorganisms to emit red fluorescence. *CARIES RES*, 40: 2-5.

Lugert R, Schettler C, Groß U (2006) Comparison of different protocols for DNA preparation and PCR for the detection of fungal pathogens in vitro. *MYCOSES*, 49: 298-304.

Reichard U, Möller H, Eiffert H, Ramadori G, Schwörer H (2006) [Successful management of malaria tropica with 50 % parasitaemia]. *DTSCH MED WOCHENSCHR*, 131:2010-2012.

## Anhang Appendix

### Habilitationen

Weig M, PD Dr. med., Untersuchungen zur Diagnostik und Pathogenese von Pilzkrankungen, Habilitation Universität Göttingen 2006

Werner G, PD Dr. rer. nat., Enterokokken: Epidemiologie und Antibiotikaresistenzen, Habilitation Universität Göttingen 2007

Lüder C, PD Dr. rer. nat., Antigenpräsentation bei der Toxoplasmose, Habilitation Universität Göttingen 2006

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

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

Heermann S, Dr. med., Untersuchungen zur Serodiagnostik von Chlamydien-Infektionen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Lababidi B, Dr. med., Evaluation of five recombinant antigens as diagnostic markers for the serodiagnosis of invasive aspergillosis. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Naujoks B, Dr. med., Inhibierung der *Toxoplasma-gondii*-Replikation durch Hemmung der mitochondrialen Atmungskette. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Sattelmacher F, Dr. med., Untersuchungen zum putativen Effektorprotein CPn1020 des Typ-III Sekretionssystems von *Chlamydomphila pneumoniae*. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Braß F, Dr. med., Serodiagnostik von *Campylobacter-jejuni*-Infektionen mit rekombinanten Antigenen. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Bunz de Mattes C, Dr. med., Interaktion von *Candida*-Hefen mit den Zytoskelettproteinen von Epithel- und Endothelzellen. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Debusmann F, Dr.med., Vergleich von Antigentests in der Candidose-Diagnostik. Dissertation Universität Göttingen 2007

Feldmann S, Dr. med. Einsatz rekombinanter *Campylobacter jejuni* Proteine für die Serodiagnostik bei Patienten mit Guillian-Barré-Syndrom. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Friesen J, Dr. med., Identifizierung und Charakterisierung von stadienspezifisch exprimierten Genen in *Toxoplasma gondii*. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Pohl SF, Dr. med., Molekulare Charakterisierung von Plasmiden klinischer Isolate von *Campylobacter jejuni*. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Schaumburg F, Dr. med., Hemmung der Wirtszellapoptose durch *Toxoplasma gondii*. Molekulare Mechanismen der verminderten Cytochrom-c-induzierten Caspase-Aktivierung im zellfreien System. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Seifert T, Dr. med. Beeinflussung der Adhärenz von *Candida albicans* durch Antimykotika an epithelialen Zellen. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Braß F, Dr. med., Serodiagnostik von *Campylobacter-jejuni*-Infektionen mit rekombinanten Antigenen. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Keller P, Dr. med., Inhibierung der Cytochrom-c-induzierten Caspase-3-Aktivität durch *Toxoplasma gondii* im zellfreien System. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Kuhns M, Dr. med., Untersuchungen zum putativen Effektorprotein CPn0809 des Typ-III Sekretionssystems von *Chlamydomphila pneumoniae*. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Polch, T, Dr. med. Identifizierung und Charakterisierung des Effektorproteins CPn1020 von *Chlamydomphila pneumoniae*. Dissertation Universität Göttingen 2006.

**Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere) Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)**

De Boer A, Dr. rer. nat., Characterization of the cell wall protein Pga29p in the human pathogenic fungus *Candida albicans*. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Gais A, Dr. rer. nat., Untersuchungen zur Inhibierung der Expression der Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) nach Infektion mit *Toxoplasma gondii*. Dissertation Universität Göttingen 2008

Hippe D, Dr. rer. nat., Mechanismen der Inhibierung von Wirtszellapoptose durch *Toxoplasma gondii*. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Müller N, Dr. rer. nat., Identifikation und funktionelle Charakterisierung von Effektorproteinen des Typ III Sekretionssystems von *Chlamydomphila pneumoniae*. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Rönnebäumer K, Dr. rer. nat., Die parasitophore Vakuole des Mikrosporidiums *Encephalitozoon cuniculi*. Biogenese und Metabolitaustausch. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Dasti JI, Dr. rer. nat., Identification and characterization of *Campylobacter jejuni* factors relevant for the infection process. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Schmidt P, PhD, Molecular mechanisms of the human pathogen *Candida glabrata* involved in the interaction with the host. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Fleige T, Dr. rer. nat., Kompartimentalisierung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels in *Toxoplasma gondii*. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Saleh A, Dr. rer. nat., Characterization of alternative NADH dehydrogenases in the respiratory chain of *Toxoplasma gondii* as a novel drug target. Dissertation Universität Göttingen 2006.

**Diplomarbeiten Diploma Theses**

Ichsan I, Master, Investigation of ancient bone samples for the detection of bacterial pathogens by PCR. Masterarbeit Molecular Medicine, Universität Göttingen 2008.

Bahnweg A, Dipl.-Biol., Molekulare Mechanismen der Spaltung und Degradierung von Caspase 8 in Wirtszellen des intrazellulären Parasiten *Toxoplasma gondii*. Diplomarbeit, Biologische Fakultät, Universität Göttingen 2008.

Ens L, Dipl.-Biol., Lokalisierung von Enzymen des Kohlenhydratstoffwechsels in *Toxoplasma gondii*. Diplomarbeit, Biologische Fakultät, Universität Göttingen 2007.

Hopf V, Dipl.-Biol., Funktionelle Analyse des GPI-abhängigen Zellwandproteins Pga36 bei *Candida albicans*. Diplomarbeit, Biologische Fakultät, Universität Göttingen 2007.

Hildebrandt A, Dipl.-Biol., Einfluss von *Toxoplasma gondii* auf Histonmodifikationen und Transkriptionsmaschinerie bei der IFN- $\gamma$ -induzierten Genexpression in Mausemakrophagen. Diplomarbeit, Biologische Fakultät, Universität Göttingen 2006.

**Bachelorarbeiten Bachelor Theses**

Ganz M, Bachelor Molekulare Medizin, Modulation von Fas/CD95-vermittelter Apoptose durch *Toxoplasma gondii*. Aktive Inhibierung oder nekrotischer Zelltod? Bachelorarbeit, Medizinische Fakultät, Universität Göttingen 2008.

Bareiß B, Bachelor Molekulare Medizin, Hemmung der Cytochrom c-induzierten Caspase 3-Aktivität durch *Toxoplasma gondii*. Bachelorarbeit, Medizinische Fakultät, Universität Göttingen 2007.

Orlik J, Bachelor Molekulare Medizin, Untersuchungen zur induzierten Phagozytose als möglicher Invasionsmechanismus des humanpathogenen Mikrosporidiums *Encephalitozoon cuniculi*. Bachelorarbeit, Medizinische Fakultät, Universität Göttingen 2007.

**Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings**

24.-29.09.2008, 16th Japanese-German Cooperative Symposium on Protozoan Diseases, PD Dr. Carsten Lüder, Göttingen.

30.8.2008, 3. Göttinger Tag der Impf- und Reisemedizin, Prof. Dr. Uwe Groß, Göttingen.

3.-5.04.2008, Interdisciplinary Forum on Leishmaniasis, Koorganisator PD Dr. Carsten Lüder, Heidelberg

15.3.-3.4.2008, DAAD Summerschool „How to establish Tropical Medicine and Molecular Biology at UNSYIAH in Banda Aceh/Indonesia, Prof. Dr. Uwe Groß, Banda Aceh/Indonesia

9.-15.9.2007, DAAD Meeting „How to establish Tropical Medicine and Molecular Biology at UNSYIAH in Banda Aceh/Indonesia, Prof. Dr. Uwe Groß, Göttingen

14.-16.6.2007, Three-Country-Meeting Parasitology, Koorganisator Prof. Dr. Uwe Groß, Straßburg, France

4.11.2006, 2. Göttinger Tag der Impf- und Reisemedizin, Prof. Dr. Uwe Groß, Göttingen.

22.3.-3.4.2006, DAAD-Summerschool, "Strengthening the Partnership between the Medical Faculty of UNSYIAH in Banda Aceh/Indonesia and German Institutions: Developing Infectious Diseases, Tropical Medicine and Molecular Biology". Prof. Dr. Uwe Groß, Banda Aceh/Indonesia

**Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards**

Prof. Dr. Helmut Eiffert

Anerkennung als Infektiologe (DGI) durch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

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

Prof. Dr. Margarete Borg-von Zepelin (bis 12/2007)

DIN-Kommission - Antimykotikatestung

Prof. Dr. Uwe Groß

Beirat, Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie

Fachberater, Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin

Sachverständiger, IMPP

Verwaltungsausschuss der COST Aktion 857 Apicomplexan Biology in the Post-Genomic Era

Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS)

PD Dr. Carsten Lüder

Vorsitzender, Fachgruppe ‚Eukaryontische Krankheitserreger‘ der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)

Prof. Dr. Reinhard Rüchel (bis 06/2007)

Kommission Infektionsepidemiologie des Robert-Koch-Instituts, Berlin

Vorsitzender, Arbeitsgemeinschaft Klinische Mykologie der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft

**Universitäre Gremien / University Boards**

Prof. Dr. Uwe Groß

Klinikkonferenz

**Fachgutachtertätigkeit Function as Expert Consultant**

Prof. Dr. Helmut Eiffert

Landesstiftung Baden-Württemberg

**Prof. Dr. Uwe Groß**

Czech Grant Agency, Tschechische Republik

DFG

INSERM Frankreich

Martinistiftung, Hamburg

Wiener Wissenschafts-, Forschungs- und Technologiefonds

Wissenschaftsrat

**PD Dr. Carsten Lüder**

Schering Stiftung

Deutsche Herzstiftung

**Herausgebertätigkeit Editorial Work**

**Prof. Dr. Margarete Borg-von Zepelin (bis 12/2007)**

Editorial Board, Mycoses

**Prof. Dr. Uwe Groß**

Editorial Board, Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit

Editorial Board, Parasitology Research

**PD Dr. Carsten Lüder**

Editorial Board, Trends in Parasitology

Editorial Board, Parasitology Research

**Prof. Dr. Reinhard Rüchel (bis 06/2007)**

Editorial Board, Medical Mycology,

Editorial Board, Mycoses

**Internationale wissenschaftliche Kooperationen**

**International Scientific Cooperations**

de Ciman R, St. Francis Xavier Hospital Assin Foso, Ghana

Diallinas G, Biologische Fakultät, Universität Athen, Griechenland

d'Enfert C, Institut Pasteur, Paris, Frankreich

Ferguson DJP, Nuffield Department of Pathology, University of Oxford, UK

Fischer K., Institute for Biology, University of Tromsø, Norway

Havelaar, AH, Bilthoven, Niederlande

Kelly S, University of Wales Swansea, UK

Klis F, de Groot P, SILS, Fungal research group, University of Amsterdam, Niederlande

Kuchler K, Medizinische Universität Wien, Österreich

Lehmann P, Medical College of OHIO in Toledo

Mellado E, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spanien

Monod M, Service de Dermatologie, Universitätsklinik Lausanne, Schweiz

Mulyadi, UNSYIAH Banda Aceh, Indonesia

Odds, F, University of Aberdeen, UK

Rupnik M, Institute for Public Health Maribor, Slovenia

Sanglard D, Universitätsklinik Lausanne, Schweiz

Spielman A, Department of Tropical Public Health, Boston, USA

Striepen B, Department of Cellular Biology, University of Georgia, USA

Wastling J, Faculty of Veterinary Science, University of Liverpool, UK

Würzner R, Institute for Hygiene and Social Medicine, University of Innsbruck, Österreich

**EU-Projekte European Research Projects**

EU-COST, BM0802 „Life or death of protozoan parasites (C. Lüder), seit 2008

EURESFUN, LSHM-CT-2005-518199 (U. Groß), 2005-2008

**Stipendiaten Scholarship Holders**

Hippe D, Stipendium der Karl-Enigk-Stiftung, 2006-2008

Ichsan, DAAD-Stipendium, 2008

Ichsan, Stipendium des Governors von Aceh, Indonesien, 2009-2011

Kaplanek P, Georg-Christoph Lichtenberg Stipendium des Landes Niedersachsen, 2004-2006

Lababidi B, Stipendium des Königreichs Syrien, 2004-2008

Lin SS, Stipendium der Croucher Foundation Hongkong, 2006-2009

Malik A, DAAD-Stipendium, 2007-2009

Muhammad M, Stipendium des Königreichs Syrien, 2008-2013

Saleh A, DAAD-Stipendium, 2003-2006

**Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte Specialised Research Equipment**

FACSCalibur Durchflußzytometer

LaserScan Mikroskop

TimeLapseVideo-Mikroskop

**Patente Patents**

1-Hydroxy-2-Alkyl-4(1H)quinolone zur Therapie von parasitären Infektionen von Mensch und Tier (Bohne W und Groß U), 2007