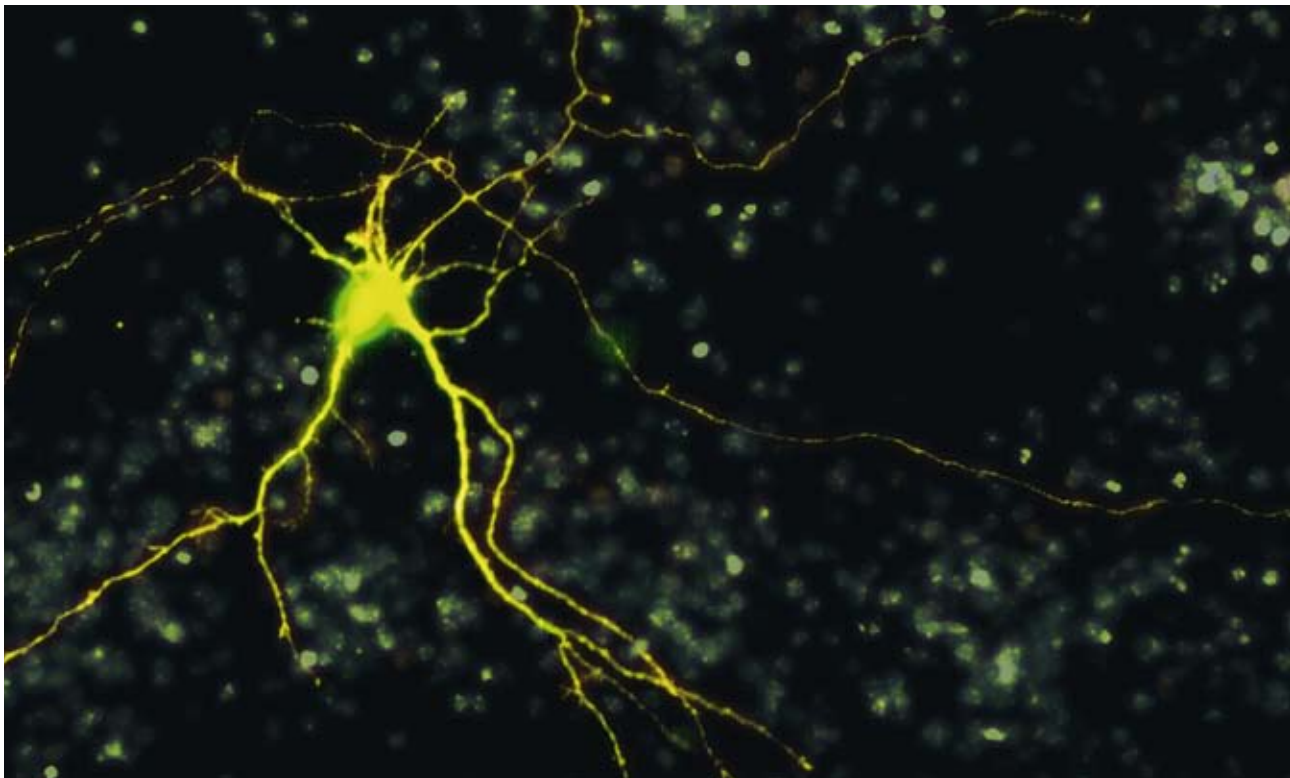


Zentrum Neurologische Medizin - Abteilung Neurologie

Centre for Neurological Medicine - Department of Neurology



Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Mechanismen neuronaler De- und Regeneration, Neuroprotektion
 - ▷ Bakterielle Entzündungen des zentralen Nervensystems und neurologische Intensivmedizin
 - ▷ Humane spongiforme Enzephalopathien
 - ▷ Neuromuskuläre Erkrankungen
 - ▷ Multiple Sklerose
 - ▷ Klinische Schlaganfallforschung und funktionelle Kernspintomographie
 - ▷ Mechanisms of Neuronal De- and Regeneration, Neuroprotektion
 - ▷ Bacterial Central Nervous System Infections and Neurological Intensive Care
 - ▷ Human Spongiform Encephalopathies
 - ▷ Neuromuscular Diseases
 - ▷ Multiple Sclerosis
 - ▷ Clinical Research in Stroke Medicine and Functional Neuroimaging
-



Abteilungsdirektor Head of Department

Prof. Dr. med. Mathias Bähr

Kontaktdaten Contact

Abteilung Neurologie

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN

Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen

Telefon +49-551 / 39-6684, Fax +49-551 / 39-8405

neurolog@med.uni-goettingen.de

www.mi.med.uni-goettingen.de/neurologie/

Hochschullehrer/innen Professors and Lecturers

+49-551 /

Bähr, Mathias	Prof. Dr. med.	mbaehr@gwdg.de	39-6603/6684
Fuchs, Eberhard (Neurobiologie, DPZ)	Prof. Dr. med.	hreichardt@med.uni-goettingen.de	39-3365
Kastrup, Andreas	Prof. Dr. med.	akastru@gwdg.de	39-5822
Kermer, Pawel (Itd. OA)	Prof. Dr. med.	pkermer@gwdg.de	39-6356
Kitze, Bernd	PD Dr. med.	bkitze@gwdg.de	39-6715
Nau, Roland	Apl. Prof. Dr. med.	rnau@gwdg.de	
Prange, Hilmar	Apl. Prof. Dr. med.	hprange@gwdg.de	
Zerr, Inga	Prof. Dr. med.	izerr@aol.com	39-8455
Gerber, Joachim	Jun.-Prof. Dr. med	jgerber@gwdg.de	
Diem, Ricarda (bis 08/2007)	PD. Dr. med.	rziem@gwdg.de	
Weishaupt, Jochen	PD Dr. med.		39-6636
Schmidt, Holger	PD Dr. med.	hschmid2@gwdg.de	39-8434
Schmidt, Jens	PD Dr. med.	j.schmidt@med.uni-goettingen.de	39-8407
Simons, Mikael	Prof. Dr. med.	msimons@gwdg.de	3899533

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen Other Group Leaders

Lingor, Paul	PD Dr. med.	plingor@gwdg.de	39-12581
Döppner, Thorsten	Dr. med.	thorsten.doepner@medizin.uni-goettingen.de	39-14139
Kügler, Sebastian	Dr. med.	sebastian.kuegler@med.uni-goettingen.de	39-8351

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 Fokus 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 und 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

Anhand von *in vitro* und *in vivo*-Modellen (z.B. MPTP-Modell; transgene Mäuse BAG-1) werden Signaltransduktionsmoleküle, die früh in der Zelltodkaskade wirken und damit möglicherweise molekulare

Angriffspunkte für zukünftige Medikamente bieten, untersucht. Im Zentrum unseres Interesses stehen Mitglieder der BAG Proteinfamilie sowie Chaperone. Wir konnten in mehreren Modellen nachweisen, dass BAG-1 Überexpression zu einer deutlichen Zelltod-Reduktion führt. Dabei gilt der Modulation von zellulären Reparatorenzymen (z.B. Chaperone der Hsp70-Familie), der Aggregation von mutiertem Protein und der Proteindegradationsmaschinerie (UPS) besondere Aufmerksamkeit. Modelle für die Parkinson- und Huntington-Erkrankung sowie SCA3 und tau-assoziierte Demenzen sind im Labor etabliert.

Mitochondriale Zelltodmechanismen, pathologische Proteinaggregation und translationale Therapieansätze bei Parkinson'scher Erkrankung und amyotropher Lateralsklerose

Mitochondriale Zelltodwege werden unter spezieller Berücksichtigung der neu beschriebenen apoptotischen Änderung der Form und Beweglichkeit von Mitochondrien untersucht. Wir konnten zeigen, dass es im Rahmen der neuronalen Apoptose zu einer frühen und schnellen Teilung der Mitochondrien kommt, welche auch kausal für die Zytochrom c-Freisetzung und für den neuronalen Zelltod notwendig ist. Außerdem konnten wir mit Zyklin-abhängiger Kinase (CDK5) die erste Signaltransduktionskinase beschreiben, welche apoptotische mitochondriale Teilung während der Apoptose reguliert. Zusätzlich erforscht die Gruppe die Bedeutung pathologischer Proteinaggregation im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen. Mittels FRET/FLIM-Techniken und fluoreszenzbasierten Biosensoren werden beispielsweise Protein-Protein-Interaktionen ALS-verursachender mutierter Superoxid-Dismutase 1 (SOD1) sowie daraus sich ergebende funktionelle Veränderungen dargestellt. Wir konnten eine differentielle Interaktion von SOD1 mit Ubiquitin und Hsp70 auf der Ebene einzelner intakter Zellen darstellen, und fanden veränderte zelluläre Proteinfaltungsaktivitäten durch Expression mutierter SOD1. Um das Aggregations- und Löslichkeitsverhalten von neurodegenerations-assoziierten Proteinen zielmolekül-spezifisch zu beeinflussen suchen wir nach SUMO-Modifikation (SUMOylierung) solcher Proteine, generieren entsprechende SUMOylierungs-spezifische Mutanten und untersuchen den Einfluss der veränderten SUMOylierung auf Aggregation und Toxizität. Wir konnten beispielsweise α -Synuklein als neues SUMO target identifizieren und zeigen, dass diese posttranslationale Modifikation einen starken Einfluss auf Aggregation und Toxizität von α -Synuklein hat. Schließlich geht die Arbeitsgruppe translationale und präklinische Probleme neuer Therapien für M. Parkinson und ALS an. Wir führen beispielsweise präklinische Untersuchungen mit pegyliertem G-CSF als Neuroprotektivum durch, und beschäftigen uns mit der Entwicklung Aggregations-inhibierender Wirkstoffe zur Behandlung der Parkinson'schen Erkrankung und der ALS.

Molekulare Mechanismen der Neurode- und -regeneration im ZNS

Axonale Degeneration ist ein wichtiger initialer Schritt in der Pathogenese degenerativer und traumatischer ZNS-Erkrankungen. Mit Hilfe von *in vivo*-Mikroskopie werden degenerative Vorgänge in Echtzeit am lebenden Tier untersucht, um Aufschlüsse über die früheste Phase axonaler Schädigung zu erhalten. Modelle der Sehnerv- und

Rückenmarksläsion werden benutzt, um die regenerative Antwort und die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen im ZNS besser zu verstehen. Proregenerative und neuroprotektive therapeutische Ansätze konnten mit Hilfe kleinmolekularer Substanzen und Adenoassoziierten viralen Vektoren getestet werden. Weiterhin werden protektive und regenerationsfördernde Signalkaskaden in Modellen degenerativer Erkrankungen, z.B. im dopaminergen nigrostriatalen System oder in Motoneuronen (ALS-Modell) untersucht. Im Rahmen dieser Untersuchungen ließen sich wichtige Schlüsselproteine identifizieren, die im Rahmen künftiger therapeutischer Ansätze bei Erkrankungen des ZNS eingesetzt werden könnten.

Experimentelle Schlaganfallforschung: Untersuchungen zu Pathophysiologie und regenerativen Therapieansätzen nach zerebraler Ischämie

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. Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Arbeiten liegt dabei auf eine Beeinflussung der neuronalen Regeneration nach zerebraler Ischämie. So ist seit einigen Jahren bekannt, dass auch das adulte Gehirn die Fähigkeit zur neuronalen Regeneration in definierten Regionen wie der Subventrikulärzone der Seitenventrikel und der Subgranulärzone des Gyrus Dentatus besitzt. Die Mehrzahl dieser neu entstandenen Zellen geht jedoch innerhalb weniger Wochen wieder zu Grunde ohne dabei zu einer funktionellen Erholung des Gewebes beizutragen. Ziel ist es daher unter Verwendung neuroprotektiver Substanzen diese endogene Neurogenese zu unterstützen, um eine Reduktion des funktionellen post-ischämischen Defizits zu erzielen. Weitere Experimente beschäftigen sich mit dem therapeutischen Potential hämatopoetischer und neuraler Stammzellen in der Behandlung der zerebralen Ischämie im Zusammenspiel mit endogenen neuronalen Vorläuferzellen. Neben dem Tiermodell der zerebralen Ischämie kommen verschiedene zellbiologischen Methoden, Zellkultur und Verhaltensversuche zur Anwendung.

Virale Gentransfervektoren für Genterapie und Grundlagenforschung

Wir haben hocheffiziente Gentransfervektoren entwickelt, basierend auf verschiedenen Serotypen des Adeno-Assoziierten Virus (AAV). Diese Vektoren werden einerseits verwendet, um in Tiermodellen neurodegenerativer und monogenetischer Erkrankungen therapeutische Ansätze zu entwickeln, z.B. in Modellen traumatischer Läsionen, des Morbus Parkinson und seltener Stoffwechselerkrankungen. Andererseits verwenden wir Gentransfertechnologie zur gezielten physiologischen Manipulation bestimmter Zelltypen des Zentralnervensystems, um Mechanismen neurodegenerativer Erkrankungen zu erforschen. Hierbei werden vor allem fluoreszierende Sensorproteine spezifisch in Neuronen oder Gliazellen exprimiert, um Fluktuationen von essentiellen Signaltransduktionsmolekülen zu erfassen.

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

Using diverse *in vitro* and *In vivo* model systems (e.g. MPTP-model, 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 the BAG-1 protein family 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.

Mitochondrial cell death mechanisms, pathological protein aggregation and translational approaches to Parkinson's disease and amyotrophic lateralsclerosis

Mitochondrial cell death mechanisms are investigated with a special focus on the newly discovered aspect of mitochondrial morphology and motility. We could demonstrate early and rapid mitochondrial fission during neuronal apoptosis, which causally contributes to cytochrom c release and neuronal cell death. Moreover, we identified CDK5 as the first signal transduction kinase regulating apoptotic mitochondrial fission. In addition, the group studies pathological protein aggregation in the context of neurodegenerative disease. We used FRET/FLIM techniques and fluorescence-based biosensors to visualize protein/protein interaction of ALS-associated mutant superoxide dismutase 1 (SOD1) and respective functional consequences thereof. We found evidence for a differential interaction of mutant SOD1 with ubiquitin and Hsp70 at the level of single intact cells, and detected altered protein folding activities upon mutant SOD1 overexpression. In order to target-specifically manipulate solubility and aggregation behaviour of proteins associated with neurodegeneration, we search for SUMO modification (SUMOylation) of such proteins, create respective SUMOylation-deficient mutants and study their aggregation and toxicity patterns. E.g., we provided proof for α -synuclein SUMOylation and a major impact of this post-translational modification on α -synuclein aggregation and toxicity. Finally, the group is addressing translational and pre-clinical problems of new therapies for Parkinson's disease and ALS. E.g., we are developing pegylated G-CSF as a neuroprotective approach, and are involved in the development of aggregation inhibiting compounds for the treatment of Parkinson's disease and ALS.

Molecular mechanisms of neurode- and regeneration in the CNS

Axonal degeneration is an important initial step in the pathogenesis of degenerative and traumatic CNS-disorders. Using *in vivo*-microscopy, degenerative processes can be studied in the living animal, which may help to understand the mechanisms during the earliest phase of axonal degeneration. Models of optic nerve and spinal cord lesion are employed to study the regenerative response of CNS axons. Proregenerative and neuroprotective therapeutic approaches were tested using small molecule drugs and adeno-associated viral vectors. Moreover, signalling cascades involved in neuroprotection and regeneration have been studied in models of degenerative disorders, such as the dopaminergic nigro-striatal system or in motoneurons (ALS-model). Here, we were able to identify key proteins, which may be used as targets in future therapeutic approaches in CNS diseases.

Experimental stroke research: Studies on pathophysiology and regenerative therapeutic approaches after cerebral ischemia

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. Our work focuses on studying mechanisms underlying neural regeneration after cerebral ischemia. In recent years, it has become obvious that endogenous neurogenesis also persists in the adult mammalian brain within the subventricular zone of the lateral ventricle and the subgranular zone of the dentate gyrus. However, the functional relevance of this phenomenon still remains elusive since the vast majority of new-born cells die within weeks after birth. We therefore study effects of neuroprotective substances on endogenous neurogenesis thereby hopefully yielding a reduction of post-ischemic functional deficits. Further experiments deal with the therapeutic potential of haematopoietic and adult neural stem cells in the treatment of ischemic stroke as a means to support endogenous neurogenesis. The animal model of cerebral ischemia is combined with different methods of cell biology, cell culture and various behavioural tests.

Viral gene transfer vectors for genetic therapy and manipulation of CNS physiology

Based on several serotypes of the Adeno-Associated Virus (AAV) we have developed highly sophisticated gene transfer tools, which are mainly used for two different areas of focus: first, we develop and validate therapeutic strategies for the treatment of neurodegenerative or rare monogenic disorders in animal models, including models of traumatic lesion, Parkinson's Disease and metabolic disorders. Second, we exploit vector technology for targeted manipulation of defined populations of CNS cells, in order to elucidate mechanisms which lead to neurodegenerative processes. In this respect, we focus on fluorescent probes for signal transducers like Ca^{2+} and cAMP, which can be expressed selectively in neurons or glia, e.g. in organotypic cultures of certain brain areas.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Mathias Bähr
Prof. Dr. med. Pawel Kermer
PD Dr. med. Jochen Weishaupt
PD Dr. med. Paul Lingor
Dr. med. Thorsten Döppner
Dr. med. Sebastian Kügler

Kooperationen Cooperations

Prof. W. Brück, Prof. C. Stadelmann, Abteilung Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen
Prof. O. Brüstle, Institut für rekonstruktive Neurobiologie, Bonn
Prof. Dr. Dr. H. Ehrenreich, MPI für Experimentelle Medizin, Göttingen
Prof. J. Frahm, MPI für Biophysikalische Medizin, Göttingen
Prof. E. Fuchs, Deutsches Primatenzentrum Göttingen
Prof. J. Gärtner, Abteilung Neuropädiatrie, Universitätsmedizin Göttingen
PD Dr. Bernhard Mueller, Abbott, Ludwigshafen
Prof. Dr. Hilmar Bading, Interdisciplinary Center for Neuroscience, University of Heidelberg
Dr. Frank Bradke, Max-Planck-Institute for Neurobiology, Martinsried
Dr. Stefan Eimer, European Neuroscience Institute, Göttingen
Dr. Paulo Koeberle, Division of Anatomy, University of Toronto
Dr. Flavio Maina, Institut de Biologie du Developpement de Marseille Luminy, Marseille
Prof. Dr. Fred Wouters, Institut für Neuro- und Sinnesphysiologie, Universität Göttingen
Prof. Dr. Frauke Melchior, Zentrum für Molekulare Biologie, Heidelberg

Drittmittelförderung Funding

NeuroNE Network of Excellence (2008)
Wings For Life Spinal Cord Research Foundation (2008)
Ernst und Berta Grimmke Stiftung (2008)
Wings For Life Spinal Cord Research Foundation (2007)
DFG research center for Molecular Physiology of the Brain (2006-2008)
Forschungsförderungsprogramm UMG (2005)
DFG "Gentherapie erblicher Stoffwechselerkrankungen" 2006 - 2008
BMBF „Spinal cord repair“ 2006 - 2008
Thyssen-Stiftung 2006-2009
National Ataxia Foundation 2006
High Q-Foundation 2008

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Planchamp V, Bermel C, Toenges L, Kügler S, Reed J.C., Kermer P, Bähr M, Lingor P (2008). BAG1 promotes axonal outgrowth and regeneration *in vivo* by activation of Raf-1 and reduction of ROCK activity. *Brain* 131:2606-19 [8,6].
Ganesan S., Rohde G., Sroka K., Dohm C.P., Reed J.C., Kermer P., Wouters F.S., Bähr M., Weishaupt J.H. (2008) Mutant SOD1 detoxification mechanisms in intact single cells. *Cell Death & Differentiation* 15:312-21 [7,5].
Esposito A., Dohm C.P., Kermer P., Bähr M., Wouters F.S. (2007) α -synuclein and its disease-related mutants interact differentially with the microtubule protein tau and associate with the actin cytoskeleton. *Neurobiol Dis* 26(3):521-31 [4,1].
Nitzan A, Kermer P., Shirvan A, Bahr M, Barzilai A, Solomon AS (2006) Examination of cellular and molecular events associated with optic nerve axotomy. *Glia* 54(6):545-56 [5,0].
Dohm C.P., Siedenberg S., Liman J., Esposito A., Wouters F.S., Reed J.C., Bähr M., Kermer P. (2006) Bax inhibitor-1 protects neurons from oxygen-glucose deprivation. *J. Mol Neurosci* 29:1-8 [3,0].
Planchamp V, Bermel C, Tönges L, Ostendorf T, Kügler S, Reed JC, Kermer P, Bähr M, Lingor P (2008): BAG1 promotes axonal outgrowth and regeneration *in vivo* via Raf-1 and reduction of ROCK activity. *Brain*. 2008 Oct;131(Pt 10):2606-19. Epub 2008 Aug 29. (IF: 8.568)
Lingor P, Tönges L, Pieper N, Bermel Ch, Barski L, Planchamp V, Bähr M: ROCK inhibition and CNTF inter-act on intrinsic signalling pathways and differentially regulate survival and regeneration in retinal ganglion cells *Brain*. 2008 Jan;131(Pt 1):250-63. Epub 2007 Dec 5. (IF: 8,568)
Loh SHY, Francescuti L, Lingor P, Bähr M, Nicotera P: Identification of new kinase clusters required for neurite outgrowth and retraction by a loss-of-function RNA interference screen. *Cell Death Differ*. 2008 Feb;15(2):283-98. Epub 2007 Nov 16. (IF: 8,254)

Meuer K, Suppanz IE, Lingor P, Planchamp V, Görlicke B, Fichtner L, Braus GH, Dietz GPH, Jakobs S, Bähr M, Weishaupt JH (2006): Cyclin-dependent kinase 5 is an upstream regulator of mitochondrial fission during neuronal apoptosis. *Cell Death Differ*. 2007 Apr;14(4):651-61. Epub 2007 Jan 12. (IF: 8,254)

Pietrancosta N, Moumen A, Dono R, Lingor P, Planchamp V, Bähr M, Kraus JL, Maina F (2006): Imino-tetrahydro-benzothiazole Derivatives as p53 Inhibitors: Discovery of a Highly Potent in Vivo Inhibitor and Its Action Mechanism. *J Med Chem*. 2006 Jun 15;49(12):3645-3652 (IF: 5,115)

Doepfner TR, Nagel F, Dietz GP, Weise J, Tönges L, Schwarting S, Bähr M (2009) TAT-Hsp70-mediated neuroprotection and increased survival of neuronal precursor cells after focal cerebral ischemia in mice. *JCBFM*, 29(6):1187-96.

Shevtsova Z, Malik I, Garrido M, Schöll U, Bähr M, Kügler S Potentiation of in vivo neuroprotection by BclX(L) and GDNF co-expression depends on post-lesion time in deafferented CNS neurons. *Gene Ther*. 2006 Nov;13(22):1569-78

Chen J, Wu J, Apostolova I, Skup M, Irintchev A, Kügler S, Schachner M. Adeno-associated virus-mediated L1 expression promotes functional recovery after spinal cord injury. *Brain*. 2007 Apr;130(Pt 4):954-69.

Kügler S, Hahnwald R, Garrido M, Reiss J. Long-term rescue of a lethal inherited disease by adeno-associated virus-mediated gene transfer in a mouse model of molybdenum-cofactor deficiency. *Am J Hum Genet*. 2007 Feb;80(2):291-7

Hartelt N, Skorova E, Manzke T, Suhr M, Mironova L, Kügler S, Mironov SL Imaging of respiratory network topology in living brainstem slices. *Mol Cell Neurosci*. 2008 Mar;37(3):425-31.

S. Ganesan, G. Rohde, K. Eckermann, K. Sroka, M.K. Schaefer, C.P. Dohm, P. Kermer, G. Haase, F. Wouters, M. Bähr, J.H. Weishaupt. Mutant SOD1 detoxification mechanisms in intact single cells. *Cell Death Differ* 2008, 15: 312-21.

Meuer K, Suppanz IE, Lingor P, Planchamp V, Görlicke B, Fichtner L, Braus GH, Dietz GP, Jakobs S, Bähr M, Weishaupt JH. Cyclin-dependent kinase 5 is an upstream regulator of mitochondrial fission during neuronal apoptosis. *Cell Death Differ* 2007, 14: 651-61.

K. Meuer, M. Bähr und J.H. Weishaupt. CDK5 and mitochondrial cell death pathways. L.-H. Tsai, Herausgeberin. (2007) Springer Science and Business Media, Norwell, MA, USA.

J. H. Weishaupt, C. Bartels, E. Pölkling, J. Dietrich, G. Rohde, B. Poeggeler, N. Mertens, S. Sperling, M. Bohn, G. Hüther, A. Schneider, A. Bach, A.-L. Sirén, R. Hardeland, M. Bähr, K.-A. Nave, H. Ehrenreich. Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J Pineal Res* 2006, 41: 313-23

K. Meuer, C. Pizer, P. Teismann, C. Krüger, B. Görlicke, R. Laage, P. Lingor, K. Peters, J.C.M. Schlachetzki, K. Kobayashi, G.P.H. Dietz, A. Bach, J.B. Schulz, M. Bähr, A. Schneider, J.H. Weishaupt. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) is neuroprotective in a model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2006, 97: 675-86.

2. Multiple Sklerose

Klinische MS-Forschung

Schwerpunkt der klinischen MS-Forschung in der Abteilung Neurologie der UMG sind zwei Phase-II-Studien, die beide in der Abteilung initiiert wurden: 1. die VisionProtect-Studie (Phase-IIb, 3 Center) bei Patienten mit Retrobulbärneuritis, die zusätzlich zu Steroiden mit Erythropoetin behandelt werden. 2. die MS-Immunadsorption-Studie (Phase-IIa, 1 Center) bei MS Patienten mit schweren, Steroid-refraktären Erkrankungsschüben, die mittels Immunadsorption behandelt werden. Beide Studien basieren auf der Grundlagenforschung zur MS in Göttingen und werden in Zusammenarbeit mit anderen Abteilungen der UMG durchgeführt (vor allem mit den Abteilungen Ophthalmologie, Neuroradiologie und Nephrologie). Darüberhinaus wird eine MR-Spektroskopie-Studie bei schubförmiger und sekundär-progredienter MS durchgeführt. Die Abteilung nimmt an mehreren multizentrischen Phase-III MS-Studien teil.

Mechanismen der Myelinbiogenese

Myelin wird von Oligodendrozyten als eine multilamelläre Membran gebildet, welche Axone im zentralen Nervensystem umwindet. Die Myelinisierung ist nicht nur für die schnelle Erregungsübertragung der Axone, sondern auch für den neuronalen Stoffwechsel wichtig. Ein Verlust von Myelin führt zu schwerwiegenden Erkrankungen wie z.B. der Multiplen Sklerose. Ziel unserer Forschung ist es, die molekularen Mechanismen der Myelinbiogenese zu entschlüsseln, um neue Therapieansätze zur Remyelinisierung zu entwickeln. Um diesem Ziel ein Stück näher zu kommen, ist das Verständnis der Myelinbiogenese während der normalen Entwicklung von entscheidender Bedeutung. Wir verfolgen deshalb folgende Ziele: Aufschlüsselung der molekularen Mechanismen des Aufschlüsselung der molekularen Mechanismen des Myelinwachstums, des Myelintransports sowie der Myelin-Assemblierung. Außerdem sollen die Neuron-Glia Signaltransduktionswege in diesen Prozessen untersucht werden.

2. Multiple Sclerosis

Mechanisms of myelin biogenesis

During the development of the central nervous system oligodendrocytes wrap their plasma membrane around the axons to form the myelin membrane sheet, a tightly packed membrane stack that provides electrical insulation for nerve conduction. Axonal insulation by myelin facilitates rapid nerve conduction and is essential for neuronal metabolism. Damage to the myelin sheath as it for example occurs in multiple sclerosis (MS) results in severe neurological disability not only by slowing down nerve conduction, but also as a result of neurodegeneration. Our main goal is to come up with new approaches of how to promote remyelination in demyelinating diseases. To realize this goal we need to understand how myelin is formed during normal development. The focus of this project will therefore be on the molecular mechanism of myelination. My proposal has the following major aims: 1) to understand the molecular mechanisms of myelin membrane growth, 2) transport and 3) assembly, and 4) to identify neuron to glia signalling cascades that regulate these processes.

Clinical MS research

The Department of Neurology has recently initiated 2 investigator-driven phase-II studies: firstly, the VisionProtect-Study (phase-IIb, 3 Centers) for patients with optic neuritis who are treated with erythropoetin in addition to steroids; secondly, the MS-Immunadsorption-Study (phase-IIa, 1 center) for MS patients with severe steroid-refractory MS relapses who are treated with immunoadsorption. Both studies rely on basic research results with respect to MS obtained in Göttingen and are performed in cooperation with other clinical departments at the University of Goettingen (mainly the Departments of Ophthalmology, Neuroradiology and Nephrology). Furthermore, we started an MR-spectroscopy study in relapsing-remitting and secondary progressive MS. The Department of Neurology recruits patients for several multi-center MS phase-III trials.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. Katharina Hein

Prof. Dr. M. Simons

PD Dr. B. Kitzte

Kooperationen Cooperations

Dr. P. Dechent, MR-Forschung Neurologie / Psychiatrie

Dr. M. Koziol, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, UMG

Dr. C. Ciupka, Abteilung Ophthalmologie, UMG

Prof. Dr. R. Klingel, Apherese Forschungsinstitut Köln

PD Dr. Ricarda Diem, Abteilung Neurologie, Universität Homburg / Saar

Drittmittelförderung Funding

DFG, SFB523, bis 2009

DIAMED Medizintechnik GmbH, Köln

BayerVital GmbH

Serono

BMBF (VisionProtect Studie)

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

A. Schneider, L. Rajendran, M. Honsho, M. Gralle, G. Donnert, F. Wouters, S.W. Hell, and M. Simons (2008) Flotillin-dependent clustering of the amyloid precursor protein regulates its endocytosis and processing in neurons. *J Neurosci.* 28(11):2874-82.

K. Trajkovic, C. Hsu, S. Chiantia, L. Rajendran, D. Wenzel, F. Wieland, P. Schwille, B. Brügger and M. Simons (2008) Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science* 319(5867):1244-7.

A. Kippert, K. Trajkovic, L. Rajendran, J. Ries, and M. Simons (2007) Rho regulates membrane transport in the endocytic pathway to control plasma membrane specialization in oligodendroglial cells. *J Neurosci.* 27(13):3560-70.

M. Simons and K. Trajkovic (2006) Neuron-glia communication in the control of oligodendrocyte function and myelin biogenesis. *J Cell Sci.* 119:4381-9.

D. Fitzner, A. Schneider, A. Kippert, W. Möbius, K. I. Willig, S. W. Hell, G. Bunt, K. Gaus, and M. Simons (2006) Myelin basic protein-dependent plasma membrane reorganization in the formation of myelin. *EMBO J.* 25(21):5037-48.

K. Trajkovic, A. S. Dhaunchak, J. Goncalves, D. Wenzel, G. Bunt, K.-A. Nave and M. Simons (2006) Neuron to glia signalling triggers myelin membrane exocytosis from endosomal storage sites. *J Cell Biol.* 172: 937-48.

I. Gadajski, S. Boretius, S.K. Williams, P. Lingor, J. Knöferle, M.B. Sättler, R. Fairless, S. Hochmeister, K.W. Sühs, T. Michaelis, J. Frahm, M.K. Storch, M. Bähr, R. Diem (2009) Role of n-type voltage-dependent calcium channels in autoimmune optic neuritis. *Ann Neurol.* 66(1):81-93.

M.B. Sättler, S.K. Williams, C. Neusch, M. Otto, J.R. Pehlke, M. Bähr, R. Diem (2008) Flupirtine as neuroprotective add-on therapy in autoimmune optic neuritis. *Am J Pathol.* 173(5):1496-507.

K. Hein, A. Köhler, R. Diem, M.B. Sättler, I. Demmer, P. Lange, M. Bähr, M. Otto (2008) Biological markers for axonal degeneration in CSF and blood of patients with the first event indicative for multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2;436(1):72-6.

A. Millonig, A. Dressel, D. Bahner, A. Bitsch, T. Bogumil, E. Elitok, B. Kitzte, H. Tuman, F. Weber, C. Gneiss, F. Deisenhammer (2008) MxA protein-an interferon beta biomarker in primary progressive multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 15(8):822-6.

K. Maier, A.V. Kuhnert, N. Taheri, M.B. Sättler, M.K. Storch, S.K. Williams, M. Bähr, R. Diem (2006) Effects of glatiramer acetate and interferon-beta on neurodegeneration in a model of multiple sclerosis: a comparative study. *Am J Pathol.* 169(4):1353-64.

3. Bakterielle Entzündungen des zentralen Nervensystems und neurologische Intensivmedizin

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,

Hirnschwellung und sekundäre zerebrale Durchblutungsstörungen, 2.) die Stimulation residenter Mikrogliazellen im ZNS durch bakterielle Produkte und 3.) direkte Neurotoxizität einiger Bakterienbestandteile. Axonale Schädigung ist ein häufiges Ereignis bei bakterieller Meningitis. 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.

Besonders ausgeprägt ist der Nervenzellschaden bei bakterieller Meningitis im Gyrus dentatus der Formatio hippocampi. In dieser Hirnregion entstehen auch im Erwachsenenalter noch junge Neurone. Die Arbeitsgruppe „ZNS-Infektionen“ hat im Berichtszeitraum die Neurogenese nach bakterieller Meningitis im Tierexperiment und an menschlichen Autopsiefällen untersucht. Sowohl beim Tier als auch beim Menschen kommt es nach bakterieller Meningitis zu einer vorübergehenden Steigerung der Neurogenese. Ob dies die Rehabilitation erleichtert, ist nicht bekannt.

Im Berichtszeitraum hat unsere Arbeitsgruppe begonnen, den Einfluss (wiederholter) systemischer Infektionen auf den Verlauf experimenteller neurodegenerativer Erkrankungen zu untersuchen. Darüber hinaus haben wir uns mit dem Beitrag der Mikrogliazellen zur Resistenzfähigkeit des Gehirns gegen Infektionen befasst.

Die Arbeitsgruppe „ZNS-Infektionen“ arbeitet mit dem folgenden Methodenspektrum: Bakterienkulturen *in vitro*, Zellkulturen (Mikroglia, Neuronale Zellen, Organotypische Kulturen der Formatio hippocampi), Tiermodelle der Streptococcus pneumoniae- und Escherichia coli-Meningitis und -Sepsis (Kaninchen, Maus), Molekularbiologie, Histologie, Immunhistochemie sowie konfokale Lasermikroskopie.

Neuroinfektiologische klinische Studien und neurologische Intensivmedizin

Die Neuroborreliose in Europa ist hinsichtlich ihrer lebensqualitativen und kognitiven Residuen wenig untersucht. U.S.-amerikanische Daten sind nur bedingt auf unsere Verhältnisse übertragbar, weil die Neuroborreliose in Europa durch andere Borrelien-Subspezies bedingt wird, die auch eine andere, ortsspezifische klinische Symptomatik hervorrufen.

Im klinischen Alltag stellen sich häufig Probleme bei der Zuordnung von vor allem unspezifischen Befunden bei positiver Borrelienserologie.

In unseren Studien analysieren wir einerseits die tatsächlichen neurologischen, neuropsychologischen und lebensqualitativen Defizite nach nachgewiesener Neuroborreliose. Andererseits versuchen wir, bei Patienten mit vermuteter chronischer Verlaufsform einer Neuroborreliose, bei denen wir außer einer Seropositivität keine Anhaltspunkte für eine neurologische Beteiligung finden können, gute Parameter zu definieren, die es erlauben, eine Neuroborreliose auszuschließen. In der Zielsetzung sollen also Ausschlussfaktoren mit hohem negativ-prädiktiven Wert definiert werden.

Kernpunkte umfassen:

- ▷ Prognoseparameter bei bakterieller Meningitis
- ▷ Identifikation von Trennparametern zwischen viraler und bakterieller Meningitis
- ▷ Kognitives Behandlungsergebnis bei malignem A. cerebri media-Infarkt
- ▷ Kernspintomographische Veränderungen, die durch eine bakterielle Meningitis hervorgerufen werden
- ▷ Genetische Suszeptibilitätsfaktoren für die Entwicklung einer bakteriellen Meningitis

3. Bacterial Central Nervous System Infections and Neurological Intensive Care

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. Axonal injury is a frequent event in bacterial meningitis. 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.

Neuronal injury in bacterial meningitis is most prominent in the dentate gyrus of the hippocampal formation. In this brain region young neurons are produced also in adulthood. The research group „CNS infections“ in the reporting period has studied neurogenesis after bacterial meningitis in animal experiments and in human autopsy cases. Both in experimental animals and man neurogenesis is transiently increased after bacterial meningitis. Whether this facilitates rehabilitation, is unknown.

In the reporting period, our group has started to study the impact of (repeated) systemic infections on the course of experimental neurodegenerative diseases. Moreover, we have addressed the contribution of microglial cells to the resistance of the brain against infections.

The research group „CNS Infections“ works with the following methods: bacterial cultures *in vitro*, cell cultures (microglia, neuronal cells, organotypic cultures of the hippocampal formation), animal models of *Streptococcus pneumoniae* and *Escherichia coli* meningitis and sepsis (rabbit, mouse), molecular biology, histology and immunohistochemistry, confocal Laser microscopy.

Clinical studies in the field of neuroinfectiology and neurological intensive care

Data on Neuroborreliosis in Europe concerning cognitive and quality of life related sequelae is sparse. American findings cannot be transferred easily because the Lyme-disease in U.S. is caused by other subspecies of *Borrelia* than here in central Europe. This results in different clinical presentations of the disease.

In clinical practice, it is not hard to diagnose acute borreliosis but sometimes very difficult to exclude Neuroborreliosis as the cause for non-specific symptoms in patients with positive serum-antibodies against borrelia. In our studies we quantify the actual extent of neurological and cognitive sequelae after proven Neuroborreliosis, and we try in the second arm of our efforts to find good negative predictive parameters to exclude Neuroborreliosis in patients with suspected chronic borreliosis and normal CSF analysis.

Major points include:

- ▷ Markers predicting outcome patients with bacterial meningitis
- ▷ Discriminatory parameters to discriminate between viral from bacterial meningitis
- ▷ Cognitive outcome of patients after space occupying media infarction
- ▷ MR-morphological alterations after bacterial meningitis
- ▷ Identification of genetic factors for the acquisition of bacterial meningitis

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. med. Sandra Ebert

Dr. med. Annette Spreer

Prof. Dr. med. Roland Nau

PD Dr. Holger Schmidt

Kooperationen Cooperations

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

Prof. Dr. rer. nat. Singh Chhatwal, Department. Microbial Pathogenicity, Gesellschaft für biologische Forschung Braunschweig

Prof. Dr. med. Helmut Eiffert, Abteilung Medizinische Mikrobiologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. med. Joachim Gerber, Abteilung Neurologie, Universität Aachen

Prof. Dr. rer. nat. Sven Hammerschmidt, Abteilung Genetik der Mikroorganismen, Universität Greifswald

Prof. Dr. med. Uwe K. Hanisch, Abteilung Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen

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

Dr. med. Gregor Zysk, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie, Universität Düsseldorf

Dr. K. Jung, Dept. of Medical statistics, UMG

Prof. Dr. N. von Ahsen, Dept. of Clinical Chemistry, UMG

Prof. M. Luther, MPI for Dynamics and self-organisation, Göttingen

Prof. Dr. med. Schmutzhard, Dept. of Neurology, University of Innsbruck

Prof. Dr. N. von Steinbüchel, Dept. of Med. Psychology and Med. Sociology, UMG

Dr. K. Kallenberg, Dept. of Neuroradiology, UMG

Dr. P. Dechent, Dept. of MR-Research, UMG

Drittmittelförderung Funding

Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, ab 2008

DFG, Na 165/4-3 bis 2006

Eli Lilly International Foundation, 2005-2007

Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, 2005-2007

Nds. Ministerium für Wissenschaft und Kultur, Hannover (2006-2008)

Lindemann-Stiftung

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

A. Mildner, M. Djukic, D. Garbe, A. Wellmer, W.A. Kuziel, M. Mack, R. Nau, M. Prinz: Ly-6G+CCR2-myeloid cells rather than Ly-6ChighCCR2⁺ monocytes are required for the control of bacterial infection in the central nervous system. *J. Immunol.* 181 (2008) 2713-2722

M. Goos, P. Lange, U.K. Hanisch, M. Prinz, J. Scheffel, R. Bergmann, S. Ebert, R. Nau: Fibronectin is elevated in the cerebrospinal fluid of patients suffering from bacterial meningitis and enhances inflammation caused by bacterial products in primary mouse microglial cell cultures. *J. Neurochem.* 102 (2007) 2049-2060

A.I. Iliev, J.R. Djannatian, R. Nau, T.J. Mitchell, F.S. Wouters: Cholesterol-dependent actin remodeling via RhoA and Rac1 activation by the Streptococcus pneumoniae toxin pneumolysin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 104 (2007) 2897-2902

Schmidt H, Heimann B, Djukic M, Mazurek C, Fels C, Wallesch CW, Nau R (2006) Neuropsychologische sequelae of bacterial and viral meningitis. *BRAIN* 129: 333-45.

Djukic, M.; Schmidt-Samoa, C.; Jüngermaier, P.; von Steinbüchel, N.; Eiffert, H.; Nau, R.; Schmidt, H. Welche Erkrankungen haben Patienten, die mit dem Verdacht auf eine chronische Neuroborreliose vorgestellt werden? *Aktuelle Neurologie*, 2008, 35, 3

Schmidt, H.; Cohrs, S.; Heinemann, T.; Goerdt, C.; Djukic, M.; Heimann, B.; Wallesch, C. & Nau, R. Sleep disorders are long-term sequelae of both bacterial and viral meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77, 554-558

Schmidt, H.; Brunner, E.; Nau, R., Reply: neuropsychological sequelae of bacterial meningitis: the influence of alcoholism and adjunctive dexamethasone therapy. *Brain*, 2006, 129, E47

Schmidt, H.; Heinemann, T.; Harscher, S.; Neubieser, K.; Kastrup, A.; Rieckmann, K.; Nau, R. Dekompressive Hemikraniotomie nach A. cerebri media-Totalinfarkt - neurologisches, neuropsychologisches und psychiatrisches Behandlungsergebnis 2007, 34, Akt. Neurologie, 55

Schmidt, H.; Broessner, G.; Schmutzhard, E.; Gerber, J.; Ferbert, A.; Walter, S.; Maschke, M.; Djukic, M.; Rostasy, K.; Otto, M.; von Ahnen, N., Auftreten von Polymorphismen in genen für Rezeptoren der innate Immunabwehr und für AQP4 bei Patienten mit bakterieller Meningitis, 2008, Akt. Neurologie 35, 22

4.**Humane spongiforme Enzephalopathie****Epidemiologie, Diagnose und molekulare Pathologie**

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:

- ▷ Die Epidemiologie der Prionerkrankungen für Deutschland durch eine aktive Überwachung. Dabei werden die gemeldeten Verdachtsfälle durch einen Arzt der Studiengruppe jeweils vor Ort untersucht. Ärztliche Kollegen und das öffentliche Gesundheitswesen werden beraten
- ▷ Die Risikofaktoren der sporadischen CJK werden in einer Fallkontrollstudie untersucht. Schwerpunkte bilden dabei sowohl genetische Risikofaktoren als auch umweltbezogene Einflüsse
- ▷ 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 eu-

ropäischen Zentren wird derzeit eine differenzierte Analyse der Bildgebung zur Diagnostik einzelner molekularer CJK-Subtypen vorgenommen

- ▷ Die Entwicklung biochemischer Verfahren/ Etablierung von Testmethoden zum Nachweis der abnormen Form des Prionproteins (PrP^{Sc}) *in vivo* im nicht neuronalen Gewebe
- ▷ Die Proteomanalyse des Liquor cerebrospinalis bei CJK und anderen Demenzen
- ▷ Die Funktion des zellulären Prionproteins im Zellkulturmodell und *in vivo*.
- ▷ Prospektive Therapiestudie zu Tetracyklinen (als potentielle PrP^{Sc} Liganden) bei CJK

Vaskuläre Demenzen

Demenzen bei Erkrankungen der hirnversorgenden Gefäße kommen häufig mit breiten Überlappungen von anderen neurodegenerativen Demenzen, wie z.B. der Alzheimerdemenz vor. In den aktuellen Studien über diese so genannten „vaskulären Demenzen“ werden Patienten mit vaskulären Läsionen prospektiv eingeschlossen. Ziel ist, die Natur der sog. „white matter lesions“ im MRT zu klären und CSF (Cerebrospinal fluid) basierte Biomarker zu identifizieren, die zur verbesserten Abgrenzung der Vaskulären Demenz und der Mischdemenz beitragen und zusammen mit der Bildgebung die Klärung der pathophysiologischen Zusammenhänge erlauben.

In eine seit Juni 2008 laufende Untersuchung zu prognostischen Faktoren bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ werden Patienten mit einer rasch progressiven Demenz eingeschlossen. In einem prospektiven Setting werden die Patienten bundesweit neuropsychologisch und klinisch mit regelmäßigen Follow-ups untersucht. Ziel ist die Identifizierung von Risikofaktoren sowie Biomarkern (Bildgebung, Liquor, Blut, Genetik) zur Differentialdiagnose, Abschätzung der Prognose und Ansprechen auf Therapie.

4.**Human Spongiform Encephalopathies****Epidemiology, diagnosis and molecular pathology**

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

- ▷ Development of tests for detection of PrPSc 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.
- ▷ 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 PrPSc ligand) in CJD.

Vascular dementia

Dementia caused by diseases of the cerebral blood vessels is common, overlapping the clinical and pathophysiological features in other neurodegenerative diseases. In a prospective study on vascular dementia patients with “white matter lesions” are enrolled. Brain imaging and CSF based biomarkers are used to clarify the pathophysiological processes in vascular and mixed dementia. Furtheron patients with rapid progressive Alzheimer’s disease are recruited throughout Germany. In a prospective study design patients are examined by neuropsychological and clinical tests and follow up investigations are performed. Our goal is to identify risk factors for disease progression in AD and biomarkers for differential diagnosis, disease prognosis and response to therapy (neuroimaging, CSF, blood, genomic studies).

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

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, Universitätsmedizin Göttingen

PD 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 Schmerr, 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

Drittmittelförderung Funding

Prof. Dr. I. Zerr

BMBF Brain imaging as an aid to determine molecular subtype in prion diseases 2008-2009

BMBF CJK-Netz (Forschungsnetz zur Verbesserung der Früh- und Differentialdiagnose der CJK und rasch progressiver Demenzen) bis 2006

BMBF, TSE-Diagnostik (Forschungsplattform), bis 2007

EU, Development of a blood screening assay for diagnosis of prion diseases in humans (prion-screen) 2007-2010

EU NoE:Neuroprion (Prevention, control and management of prion diseases) 2004-2009

EU NoE Neuroprion: The 37 kDa laminin receptor and the membrane bound PrPc as targets in TSE therapy 2004-2009

EU, Public Health Program (European CJD Surveillance), 2004-2007

RKI/BMGs Nationales Referenzzentrum für transmissible spongiforme Enzephalopathien 2006-2011

WHO-Referenzlabor für Liquordiagnostik bei CJD, seit 2000

Janssen-Cilag A randomized double blind placebo controlled trial on long term treatment of Galantamine in mild to moderately severe Alzheimer’s disease 2008-2012

Amersham Buchler/GE Healthcare PDT301-An open-label phase 3 clinical study to assess the striatal uptake of an intravenous solution containing the dopamine transporter radio-ligand, DaTSCAN, in subjects with DLB 2002-2006

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Ramijak, S., Asif, AR, Armstrong VW, Wrede A, Groschup, M, Buschmann, A, Schulz-Schaeffer, W, Bodemer, W, Zerr, I. Physiological role of the cellular prion protein (PrPc): protein profiling study in two cell culture systems. *Journal of Proteome Research*, 2008, 7(7): 2681-95

Krasnianski, A., Bartl, M., Sanchez Juan, P.J., Heinemann, U., Meissner, B., Varges, D., Schulze-Sturm, U., Schulz-Schaeffer, W.J., Kretzschmar, H.A., Zerr, I. Fatal familial insomnia: clinical features and early identification. *Ann Neurology*, 2008; 63(5):658-61

Gmitterová, K., Heinemann, U., Bodemer, M., Krasnianski, A., Meissner, B., Kretzschmar, H.A., Zerr, I. 14-3-3 CSF levels in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease differ across molecular subtypes *Neurobiol Aging*, 2008, Mar 5 (Epub ahead of print)

Heinemann, U., Krasnianski, A., Meissner, B., Varges, D., Bartl, M., Stoeck, K., Kallenberg, K., Schulz-Schaeffer, W.J., Steinhoff, B.J., Kretzschmar, H.A., Zerr, I. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-years surveillance. *Brain* 2007; 130 (5): 1350-9

Dietz, K., Raddatz, G., Wallis, J., Müller, N., Zerr, I., Duerr, H-P., Lefèvre, Seifried, E., Löwer, J. Blood transfusion and spread of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis*; 2007 Jan; 13(1):89-96

Krasnianski, A., Schulz-Schaeffer, W. J., Kallenberg, K., Meißner, B., Collie, D. A., Roeber, S., Bartl, M., Heinemann, U., Varges, D., Kretzschmar, H. A., Zerr, I. Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain* 2006;129:2288-96

Sanchez-Juan, P., Green, A., Ladogana, A., Cuadrado-Corrales, N., Sánchez-Valle, R., Mitrova, E., Stoeck, K., Sklaviadis, T., Kulczycki, J., Hess, K., Bodemer, M., Slivarichová, D., Saiz, A., Calero, M., Ingrosso, L., Knight, R., Janssens, A. C. J. W. van Duijn, C. Zerr, I. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006;67 (4):637-43.

Collins, S. J., Sanchez-Juan, P., Masters, C. M. L., Klug, G. M., van Duijn, C., Poleggi, A., Pocchiari, M., Almonti, S., Cuadrado-Corrales, N., de Pedro-Cuesta, J., Budka, H., Gelpi, E., Glatzel, M., Tolnay, M., Hewer, E., Zerr, I., Heinemann, U., Kretzschmar, H. A., Jansen, G. H., Olsen, E., Mitrova, E., Al-pérovitch, A., Brandel, J-P., Mackenzie, J., Murray, K., Will, R. G. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic CJD. *Brain* 2006; 129:2278-87

Weise, J., Sandau, R., Schwarting, S., Crome, O., Wrede, A., Schulz-Schaeffer, W., Zerr, I. Bähr, M. Deletion of Cellular Prion Protein Results in Reduced Akt Activation, Enhanced Postischemic Caspase-3 Activation, and Exacerbation of Ischemic Brain Injury. *Stroke* 2006;37(5):1296-300.

Krasnianski, A., Meissner, B., Schulz-Schaeffer, W. J., Kallenberg, K., Bartl, M., Heinemann, U., Varges, D., Kretzschmar, H. A., Zerr, I. Clinical features and diagnosis of the MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2006;63(6):876-80.

5. Neuromuskuläre Erkrankungen

Sowohl bei primär entzündlichen als auch bei degenerativen Muskelerkrankungen führt eine chronische Entzündungsreaktion der Muskelfasern zur Degeneration und verhindert eine physiologische Regeneration. Wir untersuchen die Grundlagen pro-inflammatorischer und Protein-akkumulierender Mechanismen in Muskelzellen. Hierbei kommen verschiedene Modelle *in vitro* (Myotuben, Myoblasten, Adenovirus-vermittelte Überexpression bzw. Genblockade mittels siRNA) und *in vivo* (Mausmodell der Einschlusskörpermyositis, experimentelle autoimmune Myositis, iNOS- bzw. BACE1-defiziente Maus, mdx-Maus) zur Anwendung. Es stehen vor allem Mole-

küle wie das Zytokin IL-1 β , das Chemokin CXCL-9, die β -Sekretase BACE-1 sowie β -Amyloid im Vordergrund. Wir konnten zeigen, dass es bei der Einschlusskörpermyositis zu einer direkten Assoziation zwischen der Überexpression von IL-1 β und der Akkumulation von β -Amyloid kommt. Dieser Mechanismus wird auch in Zusammenhang mit Zelltod und Zellstressmechanismen wie Hitzeschockproteinen weiter untersucht.

5. Neuromuscular Diseases

In primary inflammatory as well as in degenerative disorders of the skeletal muscle, chronic inflammation causes degeneration of the muscle and prevents physiologic recovery. We investigate basic mechanisms of inflammation and accumulation of protein in muscle cells. We use various models *in vitro* (myotubes, myoblasts, adenoviral-mediated overexpression or gene silencing by siRNA) and *in vivo* (mouse models of inclusion body myositis, experimental autoimmune myositis, iNOS- and BACE1-deficient mice, mdx-mice). We are particularly interested in molecules such as the cytokine IL-1 β , the chemokine CXCL-9, the β -secretase BACE1 as well as β -amyloid. We could demonstrate that, in sporadic inclusion body myositis, there is a direct association between overexpression of IL-1 β and accumulation of β -amyloid. This mechanism will be further analyzed in the context of cell death and cell-stress mechanisms including heat shock proteins.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Jens Schmidt

Kooperationen Cooperations

Prof. S. Zierz, Neurologie, Universität Halle

PD Dr. S. Roßner, Biochemie, Universität Leipzig

PD Dr. C. Schneider-Gold, Neurologische Klinik, Universität Bochum

Dr. O. Wirths, Mol. Psychiatrie, Universitätsmedizin Göttingen

Dr. M. Schmitz, Prof. I. Zerr, Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen

Dr. A. Wrede, Prof. W. Brück, Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen

Dr. L. Klinge, Pädiatrie, Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. D. Liebetanz, Klin. Neurophysiologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. M.C. Dalakas, Imperial College, London, UK

Prof. C. Münz, Dr. J. Lunemann Neuroimmunologie, Universität Zürich, CH

PD Dr. R. Voll, Innere Medizin, Universität Erlangen

Prof. Dr. I. Nishino, Neuromuscular Center, Tokyo, Japan

Dr. M. Kitazawa, Prof. F. La Ferla, Biological Sciences, UC Irvine, CA, USA

Drittmittelförderung Funding

Association Française Contre les Myopathies (AFM) 2006-2007

AFM (seit 2008)

DFG (Schm 1669/2-1) seit 2006

Fritz Thyssen Stiftung (seit 2008)

diverse Förderung durch Industriemittel

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Schmidt J, Barthel K, Wrede A, Salajegheh M, Bähr M, Dalakas MC. Interrelation of inflammation and APP in sIBM: IL-1 β induces accumulation of β -amyloid in skeletal muscle. *Brain* 2008; 131: 1228-1240

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

Linker RA, Weller C, Lühder F, Mohr A, Schmidt J, Knauth M, Metselaar JM, Gold R. Liposomal Glucocorticosteroids in Treatment of Chronic Autoimmune Demyelination: Long-term Protective Effects and Enhanced Efficacy of Methylprednisolone Formulations. *Exp. Neurol* 2008

Lunemann JD*, Schmidt J*, Schmid D, Barthel K, Wrede A, Dalakas MC, Münz C. β -amyloid is a Substrate of Macroautophagy in Sporadic Inclusion Body Myositis. *Ann Neurol* 2007; 61: 476-483; *equal contribution

Salajegheh M, Raju R, Schmidt J, Dalakas MC. Upregulation of Thrombospondin-1 (TSP-1) and its binding partners, CD36 and CD47, in sporadic inclusion body myositis. *J Neuroimmunol* 2007; 187:166-174

Gelderblom H*, Schmidt J*, Londoño D, Bai Y, Quandt J, Hornung R, Marques A, Martin R, Cavadid D. Role of Interleukin 10 during Persistent Infection with the Relapsing Fever Spirochete *Borrelia turicatae*. *Am J Pathol* 2007; 170: 251-262; * equal contribution.

6. Klinische Schlaganfallforschung und funktionelle Kernspintomographie

Klinische Schlaganfallforschung

Die Angioplastie mit Stent-Intervention zur Therapie einer hochgradigen Karotis-Stenose als alternative Therapieoption bei einem selektierten Patientengut im Vergleich zur konventionellen Operation ist Forschungsschwerpunkt unserer Arbeitsgruppe. Anhand prospektiv erhobener Daten werden sowohl klinische als auch methodische Parameter hinsichtlich des klinischen Outcome nach einer Stent-Intervention zur Identifikation von Risikofaktoren evaluiert.

Darüber hinaus liegt ein Hauptaugenmerk auf dem Unterschied zwischen chirurgischer und interventioneller Therapie in Hinblick auf zerebrale Mikroläsionen. Um selbst klinisch inapparente Läsionen zu untersuchen, erfolgt eine serielle Anfertigung diffusionsgewichteter MRT-Bilder sowie eine longitudinale neuropsychologische Testung um die klinische Relevanz dieser Mikroembolien einordnen zu können.

Durch eine enge Anbindung an unsere vaskuläre Ambulanz wird eine langfristige Betreuung der Patienten realisiert. In einem Teilprojekt wird hierbei ein besonderes Augenmerk auf die Detektion, klinische Signifikanz und Therapie von Restenosen gelegt.

Funktionelle Kernspintomographie

Ausgehend von der Vielzahl klinischer Studien zu funktionellen Veränderungen in der Folge nach einem Schlaganfall im Sinne zerebraler Plastizität sollen physiologische Abläufe im Bereich des somatosensorischen Systems mittels funktioneller Kernspintomographie näher charakterisiert werden. Ein besonderer Fokus liegt hier auf inhibitorischen, interhemispherellen Prozessen sowie der Analyse altersabhängiger Unterschiede im Bereich des sensiblen Systems.

6. Clinical Research in Stroke Medicine and Functional Neuroimaging

Clinical Research in Stroke Medicine

Angioplasty and Stenting for the therapy of high-graded carotid stenosis as an alternative therapeutic option in a selected patient population is the main focus of our study group.

By means of prospective data analysis, clinical as well as methodological parameters are extracted with respect to clinical outcome after carotid stenting in order to identify potential risk factors.

Another important aspect of our studies is the comparison of surgical and interventional therapy considering cerebral microlesions. In order to detect clinically silent lesions, serial diffusion-weighted imaging is performed and additionally, neuropsychological testing is carried out to assess the clinical impact of such microemboli.

For a long-term follow-up, patients are closely monitored in our vasculature ambulance. This particularly allows the detection of restenoses, evaluation of their clinical significance and possible therapy as part of our studies.

Functional Neuroimaging

Based on the large number of clinical studies assessing functional alterations as a consequence of ischemic stroke in terms of cerebral plasticity, the aim of our studies is the further evaluation of physiological processes in the somatosensory system using functional magnetic resonance imaging. We mainly focus on inhibitory, interhemispherical mechanisms as well as the assessment of age-dependent differences in the sensory system.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. A. Kastrup

Dr. med. K. Gröschel

Kooperationen Cooperations

Klinische Schlaganfallforschung / Clinical Research in Stroke Medicine

Prof. U. Ernemann, Prof. T. Nägele, Abteilung Neuroradiologie der Universität Tübingen

Prof. M. Knauth, Dr. S. M. Pilgram-Pastor, Abteilungen für Neuroradiologie der Universität Göttingen

PD Dr. T. Stojanovic, Abteilung Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Göttingen
Prof. T. Neumann-Haefelin, Dr. O.C. Singer, Abteilung Neurologie der Universität Frankfurt
Prof. N. von Steinbüchel, PD H. Schmidt, Abteilung Medizinische Psychologie der Universität Göttingen

Prof. Dr. Dr. H. Ehrenreich, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen

Prof. V. Thijs, Abteilung Neurologie der Universität Leuven, Belgien

Funktionelle Kernspintomographie Functional Neuroimaging

Dr. J. Baudewig, Dr. P. Dechent, Sektion MR-Forschung in der Neurologie & Psychiatrie der Universität Göttingen

Prof. O.W. Witte, Dr. C. Klingner, Dr. R. Huonker, Neurologische Universitätsklinik Jena

Klinische Studien Clinical Studies

EPO-Study (Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Efficacy Study of Recombinant Human Erythropoietin in Acute Ischemic Stroke) NCT00604630

PERFORM (Prevention of cerebrovascular and cardiovascular Events of ischaemic origin with teRutroban in patients with a history of ischaemic stroke or transient ischaemic attack) IS-RCTN66157730

EARLY (EARLY 3-Months Aggrenox Treatment Started Within 24 Hrs of Ischemic Stroke Onset vs. After One Week 100 mg ASA) NCT00562588

MITI (Intravenous Administration of Microplasmin for Treatment of Acute Ischemic Stroke) NCT00123305

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Kastrup A, Gröschel K, Ringer TM, Redecker C, Cordesmeier R, Witte OW, Terborg C (2008) Early disruption of the blood-brain barrier after thrombolytic therapy predicts hemorrhage in patients with acute stroke. *STROKE* 39(8):2385-7.

Gröschel K, Pilgram SM, Ernemann U, Schnaudigel S, Nägele T, Knauth M, Kastrup A (2008) Aortic calcification on plain chest radiography predicts embolic complications during carotid artery stenting. *EUR J NEUROL*. 15(7):730-6.

Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM, Kastrup A (2008) New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *STROKE* 39(6):1911-9.

Kastrup A, Gröschel K, Schnaudigel S, Nägele T, Schmidt F, Ernemann U (2008) Target lesion ulceration and arch calcification are associated with increased incidence of carotid stenting-associated ischemic lesions in octogenarians. *J VASC SURG*. 47(1):88-95.

Kastrup A, Gröschel K, Nägele T, Riecker A, Schmidt F, Schnaudigel S, Ernemann U (2008) Effects of age and symptom status on silent ischemic lesions after carotid stenting with and without the use of distal filter devices. *AM J NEURORADIOL*. 29(3):608-12.

Gröschel K, Knauth M, Ernemann U, Pilgram SM, Schnaudigel S, Kastrup A (2008) Early treatment after a symptomatic event is not associated with an increased risk of stroke in patients undergoing carotid stenting. *EUR J NEUROL*. 15(1):2-5.

Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG, Kastrup A, Rovira A, Liebeskind DS, Gass A, Rosso C, Derex L, Kim JS, Neumann-Haefelin T; MR Stroke Study Group Investigators (2008) Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *ANN NEUROL*. 63(1):52-60.

Gröschel K, Ernemann U, Larsen J, Knauth M, Schmidt F, Artschwager J, Kastrup A (2007) Pre-procedural C-reactive protein levels predict stroke and death in patients undergoing carotid stenting. *AM J NEURORADIOL*. 28(9):1743-6.

Kastrup A, Ernemann U, Nägele T, Gröschel K (2006) Risk factors for early recurrent cerebral ischemia before treatment of symptomatic carotid stenosis. *STROKE* 37(12):3032-4.

Kastrup A, Nägele T, Gröschel K, Schmidt F, Vogler E, Schulz J, Ernemann U (2006) Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *STROKE* 37(9):2312-6.

Gröschel K, Ernemann U, Schulz JB, Nägele T, Terborg C, Kastrup A (2006) Statin therapy at carotid angioplasty and stent placement: effect on procedure-related stroke, myocardial infarction, and death. *RADIOLOGY* 240(1):145-51.

Anhang Appendix

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

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

K. Herzog, Dartsellung von Mikrosatteliten in Kandidatengen für neurodegenerative Erkrankungen und ihre Assoziation zur CJK

S. Ramljak, Physiological function of the cellular prion protein (PrP^C): protein profiling study in two cell culture systems

H. Achak, Therapieveruch der Creutzfeldt-Jakob Krankheit mit Doxycyclin

F. Meyne, Das Zelluläre Prionprotein im Liquor cerebrospinalis von Patienten mit neurologischen Erkrankungen

K. Kittner, Risikofaktoren der sporadischen CJK: Eine Fall-Kontrollstudie von 1993 bis 2006 in Deutschland

Freimann F, Dr. med., Neuroprotektion durch vektorvermittelte Genexpression von Calbindin D28K bei fokaler zerebraler Ischämie. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Harrigfeld B, Dr. med., Die Bedeutung von Ferritin im Liquor im Vergleich zu anderen Surrogatmarkern für Krankheiten des zentralen Nervensystems. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Kiel S, Dr. med., Neuroprotektion durch Melatonin bei der experimentellen bakteriellen Meningitis. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Middelborg M, Dr. med., Gibt es einen Zusammenhang zwischen Major Depression und Autoimmunitätsstörungen oder anderen Erkrankungen der Schilddrüse? Dissertation Universität Göttingen 2008.

Müller F, Dr. med., Creutzfeldt-Jakob-Krankheit - Eine Anwendung der Kriterien für die neue Variante auf deutsche CJK-Verdachtsfälle. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Ressel C, Dr. med., Labordiagnostik der Neuroborreliose - Unterschiede kommerzieller Enzym-

immuno-Assays und deren Einfluss auf die diagnostische Qualität. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Schilg L, Dr. med., Der Einfluss pränataler Dexamethasonbehandlung auf neuronale Proliferation und Differenzierung in der Formatio hippocampi des Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*). Dissertation Universität Göttingen 2008.

Unzicker C, Dr. med., Cannabinoidrezeptor CB1 und Endothelin-B-Rezeptor: Interaktion im Hippokampus. Dissertation Universität Göttingen 2008.

von Rüden C, Dr. med., Einfluss subinhibitorischer Konzentrationen von Antibiotika und potentiell antimikrobiell wirksamen Nicht-Antibiotika auf die Produktion und Freisetzung von Pneumolysin in vitro. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Zech W, Dr. med., Über die Auswirkungen systemischer bakterieller Begleitinfektionen bei Amyotropher Lateralsklerose. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Bösenberg-Große C, Dr. med., Klinischer Verlauf bei jungen Patienten mit sporadischer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Edler J, Dr. med., Differentialdiagnostische Untersuchung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD), Alzheimer Demenz (AD) und Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) anhand des Auftretens von verschiedenen Bewegungsstörungen. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Kellert M, Dr. med., Einfluss einer *Streptococcus pneumoniae*-Infektion auf den Verlauf der experimentell autoimmunen Enzephalomyelitis bei Mäusen. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Rau C, Dr. med., Neuroprotektive Effekte und intrazelluläre Signalwege von Ciliari Neurotrophic Factor in einem Rattenmodell für Multiple Sklerose. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Richter J, Dr. med., Kinetik von Neuronen-spezifischer Enolase (NSE) und S-100 und Veränderungen der Blut-Hirn Schranke von Hirntumorpatienten unter Radiotherapie des Zerebrums. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Siedenberg S, Dr. med., Bax-Inhibitor-1-vermittelte Neuroprotektion. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Abu-Isa J, Dr. med., Antineuronale Antikörper bei Hashimoto-Enzephalitis. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Ajaaj R, Dr. med., Liquorbefunde bei Herpes-simplex-Enzephalitis und Varicella-Zoster-Virus-Reexazerbation im Quer- und Längsschnitt. 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.

Djannatian J, Dr. med., Mechanismen der Neuronenschädigung durch Pneumolysin JNK-Inhibitor I als vielversprechendes Therapeutikum gegen Pneumokokken-Meningitis. 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 Tumornekrose-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.

Korinith S, Dr. med., Die Beeinflussung der visuellen Wahrnehmung von chromatischen und achromatischen Reizen durch transkranielle Magnetstimulation. 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.

Meier J, Dr. med., Invasion von Monozyten in Gliomzell-sphäroide. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Meyer Z, Hörste G, Dr. med., Therapeutische Anwendung des Progesteronantagonisten „Onapriston“ im transgenen Rattenmodell der Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 1A (CMT1A). Dissertation Universität Göttingen 2006.

Pehlke J, Dr. med., Entzündung und axonale Schädigung in Läsionen der Multiplen Sklerose. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Pölkling E, Dr. med., Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose mit Melatonin anhand des G93A SOD1-transgenen Maus-Modells. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Roscher D, Dr. med., Untersuchung zur Validierung des Video-Assistierten Monitoring therapeutischer Prozesse. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Schermann S, Dr. med., Zeitreihenanalyse des systolischen Blutdrucks - Anwendung von nicht-linearen Auswerteverfahren in der Medizin. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Varges D, Dr. med., Determinierende diagnostische Faktoren des differentialdiagnostischen Spektrums der sporadischen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Schmidt C, Dr. med. dent., Neurologische Komplikationen bei Hepatitis-C-Erkrankten unter besonderer Berücksichtigung der medikamentösen Therapie. Dissertation Universität Göttingen 2007.

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

Kaiser M, Dr. rer. nat., Differentielle Expression und Funktion eines glialen Kaliumkanals (Kir4.1, KCNJ10) im Rückenmark und Bedeutung in einem neurodegenerativen Krankheitsmodell. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Sroka K, Dr. rer. nat., Huntingtin toxicity is ameliorated by BAG1 through modulation of its aggregation, degradation and subcellular distribution. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

25./26. April 2008 Tagung der Nationalen Referenzzentren, Göttingen

Vortragsreihe „Neues aus der Prionenforschung“ an der Klinik für Neurologie, Oktober 2006- Dezember 2008

DGPPN Berlin, 22.-25.11.2006: Symposium Creutzfeldt-Jakob Erkrankung und andere rasch progrediente Demenzen: neue Aspekte in der Diagnostik

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

Prof. I. Zerr

Steering Committee member EUROCJD (clinical diagnosis and investigations)

External Scientific board, Biobank, Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie), federführend für die Leitlinie Prionerkrankungen

Mitglied des Internen Beirats der deutschen TSE-Forschungsplattform

EU: Working group „Blood-CJD Transmission“, Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices (SCMPMD) and „Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Gutachtertätigkeit

International Research Advisory Council, Alberta Prion Research Institute, Canada

Medical research Council, UK

United States-Israel Binational Science Foundation

Sonstiges:

Associate Editor in Journal of Alzheimer disease

Erfindung/Patent: „Method and device for diagnostic investigation of biological samples“ Patentanmeldung US 10/802,175

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Frauenförderung 2007, „Mikroglia-vermittelter Neuronenschaden bei bakteriellen ZNS-Infektionen - Mechanismen und neuroprotektive Ansätze“ (Sandra Ebert)

Frauenförderung 2007, „Optimierung der Therapie der bakteriellen Meningitis (neuroprotektive Therapiestrategien)“ (Annette Spreer)

Frauenförderung 2008, „Rolle der Entzündung bei der adulten Neurogenese“ (Simone Tauber)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Mechanismen und funktionelle Relevanz der Neurogenese bei der bakteriellen Meningitis“ (Simone Tauber)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2008, „Einsatz von Rho Kinase-Inhibitoren im ALS-Modell“ (Lars Tönges)

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Einfluss neuroprotektiver Fusionsproteine auf Überleben und Differenzierung transplanteder Stammzellen und die endogene Neurogenese nach zerebraler Ischämie“ (Jens Bernd Weise)

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

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