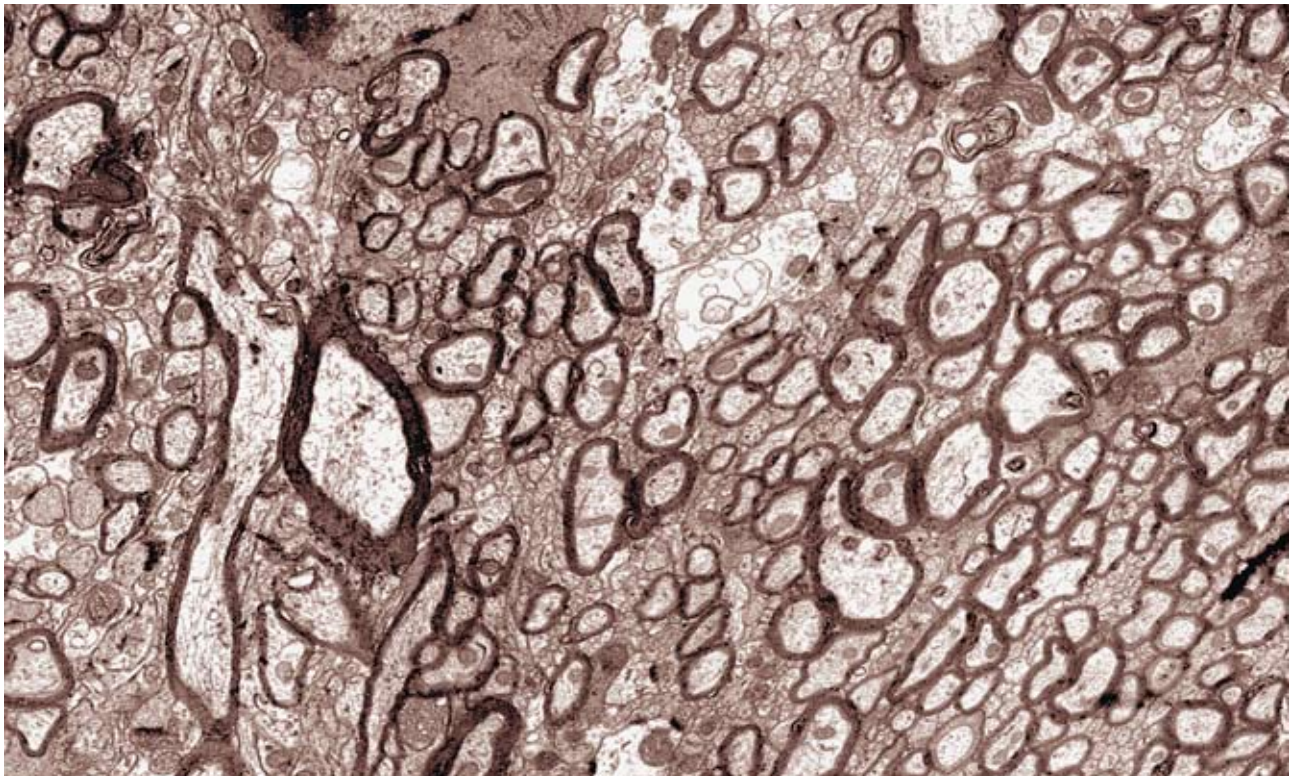


Zentrum Pathologie und Rechtsmedizin
Abteilung Neuropathologie
Centre for Pathology and Legal Medicine
Department of Neuropathology



Forschungsschwerpunkte **Research Foci**

- ▷ Immunopathologie der Multiplen Sklerose
 - ▷ Axonale Schädigung bei entzündlicher Entmarkung und Mechanismen der Remyelinisierung
 - ▷ Mechanismen und Konsequenzen mikroglialer Aktivierung
 - ▷ Prion- und Demenzforschung
 - ▷ Mechanismen zytotoxischer T-Zellen bei der Interaktion von Neuronen
- ▷ Immunopathology of Multiple Sclerosis
 - ▷ Axonal Damage in Inflammatory Demyelination and Mechanisms of Remyelination
 - ▷ Mechanisms and Consequences of Microglial Activation
 - ▷ Prion and Dementia research
 - ▷ Molecular effectors during cytotoxic T cell neuron engagement
-



Abteilungsdirektor **Head of Department**

Prof. Dr. med. Wolfgang Brück

Kontakt Daten **Contact**

Abteilung Neuropathologie
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-22700, +49-551 / 39-12700
 Fax +49-551 / 39-8472
neuropat@med.uni-goettingen.de
www.neuropathologie.med.uni-goettingen.de

Hochschullehrer/innen **Professors and Lecturers**

+49-551 /

Brück, Wolfgang	Prof. Dr. med.	wbrueck@med.uni-goettingen.de	39-22700
Hanisch, Uwe-Karsten	Prof. Dr.	ukhanisch@med.uni-goettingen.de	39-6520
Stadelmann-Nessler, Christine	Prof. Dr. med.	cstadelmann@med.uni-goettingen.de	39-12610
Schulz-Schaeffer, Walter J.	PD Dr. med.	wjschulz@med.uni-goettingen.de	39-22707
Merkler, Doron	PD Dr. med.	merkler@med.uni-goettingen.de	39-14340

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen **Other Group Leaders**

Metz, Imke	Dr. med.	imetz@gwdg.de	39-22702
Wegner, Christiane	Dr. Dr. med.	chrwegner@gmx.de	39-6617

EINLEITUNG

Die Aufgaben der Abteilung liegen in den Bereichen Forschung, Lehre, und Krankenversorgung. Im Bereich Krankenversorgung wird die komplette neuropathologische Diagnostik von Hirntumoren, Tumoren peripherer Nerven sowie der Muskel- und Nervenbiopsiediagnostik geleistet. Die Forschung befasst sich mit verschiedenen Aspekten entzündlicher und degenerativer Erkrankungen des Zentralnervensystems. Ein Schwerpunkt stellt die Multiple Sklerose dar, deren Ursachen, pathogenetische Grundlagen und immunologische Effektormechanismen untersucht werden. Diese Untersuchungen werden begleitet von verschiedenen Studien im Tiermodell der Multiplen Sklerose, der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis. Gleichzeitig werden grundlegende Untersuchungen zu Mechanismen des Myelinabbaus durch Makrophagen und Mikroglia durchgeführt. Die Untersuchungen zu neurodegenerativen Erkrankungen befassen sich mit der Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung sowie anderen übertragbaren spongiformen Enzephalopathien. In der Lehre werden schwerpunktmäßig die allgemeinen Grundlagen sowie die speziellen Aspekte der Neuropathologie im Rahmen der Vorlesungen, Praktika und Kurse des Zentrums Pathologie geleistet.

PREFACE

The tasks of the Department lie in the areas of research, teaching and patient care. Provision of patient care includes the carrying out of complete neuropathological diagnoses of brain tumours, tumours of the peripheral nervous system, as well as muscle and nerve biopsies. One area of research focuses on multiple sclerosis, its causes, pathogenetic basis, and immunological mechanisms. These investigations are accompanied by various studies in the animal model of multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. At the same time, basic research is being carried out on the mechanisms of myelin degradation through macrophages and microglia. Research in neurodegenerative diseases focuses on Creutzfeldt-Jakob disease, as well as on other transmissible spongiform encephalopathies. Teaching encompasses not only general basics, but also special aspects of neuropathology that are covered in lectures, practicals and in courses offered by the Centre for Pathology.

1. Immunpathologie der Multiplen Sklerose

Die Identifizierung histopathologisch heterogener Muster der Entmarkung bei der Multiplen Sklerose (MS) führte zu der Hypothese, dass Untergruppen von MS-Patienten identifiziert werden können, die einer differentiellen Behandlung zugeführt werden müssen. Eine detaillierte Untersuchung eines großen Patientenkollektivs mittels moderner immunpathologischer Methoden belegte die ausgesprochene Heterogenität in den Mustern der Entmarkung

bei der MS, wobei vier differente Muster der Entmarkung definiert werden: 1. T-Zell/Makrophagen-medierte Entmarkung, 2. Antikörper/Komplement-medierte Entmarkung, 3. Entmarkung mit distaler Oligodendrogliopathie und Oligodendrozytenapoptose und 4. Primäre Oligodendrozyten-degeneration in der periplaqueweißen Substanz. Diese pathologischen Befunde belegen die bekannte klinische, radiologische und genetische Heterogenität der Erkrankung und legen eine subtypen-basierte Therapie der MS nahe. Erste Ansätze hierzu lieferten Untersuchungen, in denen wir zeigen konnten, dass MS-Patienten mit dem Typ II (Antikörper/Komplement-medierte Entmarkung) signifikant von einer Plasmapherese profitierten. Die in vivo Identifikation dieser Subtypen bei MS-Patienten sowie die weitere detaillierte Charakterisierung der MS-Läsionen ist Ziel weiterführender Untersuchungen. Hierbei stehen pathologisch-radiologische Korrelationen sowie die Suche nach Serum- und genetischen Markern im Vordergrund. Mechanismen der Remyelinisierung als regeneratives Phänomen sowie neurodegenerative Aspekte der MS wie Axonverlust und kortikale Entmarkung stehen im Mittelpunkt weiterer laufender Untersuchungen, die von tierexperimentellen Studien in verschiedenen Modellen begleitet werden.

1. Immunopathology of Multiple Sclerosis

The identification of histopathologically heterogeneous patterns of demyelination in multiple sclerosis (MS) led to the hypothesis that subgroups of MS patients can be identified in which differentiated treatment regimes must be applied. A detailed investigation of a large patient collective based on modern immunopathological methods showed marked heterogeneity in the demyelination patterns in MS, and four different demyelination patterns were defined: 1. T-cell/macrophage-mediated demyelination; 2. antibody/complement-mediated demyelination; 3. demyelination with distal oligodendrogliopathy and oligodendrocyte apoptosis and 4. primary oligodendrocyte degeneration in the periplaque white matter. These pathological findings support the known clinical, radiological and genetic heterogeneity of the disease and suggest a subtype-based treatment of MS. Initial approaches in this direction comprised studies in which we have already shown that MS patients with type II (antibody/complement-mediated demyelination) benefited significantly from therapeutic plasma exchange. The in vivo identification of these subtypes in MS patients, as well as further detailed characterization of MS lesions is the goal of ongoing investigations. Purpose of these investigations is the pathological-radiological correlations as well as the search for serum and genetic markers. Mechanisms of remyelination as regenerative phenomenon as well as neurodegenerative aspects of MS such as axonal loss and cortical demyelination are the focus of further studies in which animal experimental studies in various models are being used.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Wolfgang Brück

Prof. Dr. med. Christine Stadelmann-Nessler

Dr. med. Imke Metz

Dr. Dr. med. Christiane Wegner

Kooperationen Cooperations

Prof. C. Lucchinetti, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Prof. Hans Lassmann, Institut für Hirnforschung, Wien, Österreich

PD Dr. Michael Sailer, Neurologische Klinik, Universität Magdeburg

Drittmittelförderung Funding

SFB Transregio 43 (DFG) 2008-2011

Gemeinnützige Hertie-Stiftung, 2006-2009

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Goldschmidt T, Antel J, König FB, Brück W, Kuhlmann T. Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity. *Neurology*. 2009 Jun 2;72(22):1914-21.

Klopfleisch S, Merkler D, Schmitz M, Klöppner S, Schedensack M, Jeserich G, Althaus HH, Brück W. Negative impact of statins on oligodendrocytes and myelin formation in vitro and in vivo. *J Neurosci*. 2008 Dec 10;28(50):13609-14.

Zeis T, Probst A, Steck AJ, Stadelmann C, Brück W, Schaeren-Wiemers N. Molecular changes in white matter adjacent to an active demyelinating lesion in early multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2009 Jul;19(3):459-66. Epub 2008 Oct 31.

König FB, Wildemann B, Nessler S, Zhou D, Hemmer B, Metz I, Hartung HP, Kieseier BC, Brück W. Persistence of immunopathological and radiological traits in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008 Nov;65(11):1527-32.

Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, Thomsen K, Mandrekar J, Altintas A, Erickson BJ, König F, Giannini C, Lassmann H, Linbo L, Pittock SJ, Brück W. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1759-75. Epub 2008 Jun 5.

Kuhlmann T, Miron V, Cuo Q, Wegner C, Antel J, Brück W. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1749-58. Epub 2008 May 30.

Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Brück W. Cortical pathology in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2008 Jun;21(3):229-34. Review

Prinz M, Schmidt H, Mildner A, Knobloch KP, Hanisch UK, Raasch J, Merkler D, Detje C, Gutcher I, Mages J, Lang R, Martin R, Gold R, Becher B, Brück W, Kalinke U. Distinct and nonredundant in vivo functions of IFNAR on myeloid cells limit autoimmunity in the central nervous system. *Immunity*. 2008 May;28(5):675-86.

Mildner A, Schmidt H, Nitsche M, Merkler D, Hanisch UK, Mack M, Heikenwalder M, Brück W, Priller J, Prinz M. Microglia in the adult brain arise from Ly-6ChiCCR2+ monocytes only under defined host conditions. *Nat Neurosci*. 2007 Dec;10(12):1544-53.

Metz I, Lucchinetti CF, Openshaw H, Garcia-Merino A, Lassmann H, Freedman MS, Atkins HL, Azzarelli B, Kolar OJ, Brück W. Autologous haematopoietic stem cell transplantation fails to stop demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain*. 2007 May;130(Pt 5):1254-62. Epub 2007 Feb 9.

Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Brück W, Mandler RN, Weinschenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain*. 2007 May;130(Pt 5):1194-205. Epub 2007 Feb 4.

Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006 Dec;129(Pt 12):3165-72. Epub 2006 Aug 18. Erratum in: *Brain*. 2007 Mar;130(Pt 3):879.

2.**Axonale Schädigung bei entzündlicher Entmarkung und Mechanismen der Remyelinisierung**

Forschungsergebnisse der letzten Jahre weisen darauf hin, dass nicht so sehr der Verlust an Myelinscheiden, sondern vielmehr das Ausmaß an axonaler Schädigung mit der bleibenden klinischen Be-

hinderung der MS-Patienten korreliert. Axonale Schädigung wird vorwiegend in frühen, entzündlichen MS-Läsionen gefunden. Eine Korrelation von CD8-positiven T-Zellen und Makrophagen mit der Anzahl APP-positiver axonaler Sphäroide als Ausdruck der akuten axonalen Schädigung konnte festgestellt werden. Die Pathogenese der axonalen Schädigung in MS-Läsionen ist weitgehend ungeklärt. Die ausgeprägte Heterogenität zwischen verschiedenen Patienten führte zu der Hypothese, dass möglicherweise auch Varianten entzündlicher ZNS-Erkrankungen mit primärer Immunattacke gegen axonale Proteine existieren. Außerdem stellt sich die Frage, inwieweit bei manchen Patienten eine gesteigerte endogene Vulnerabilität gegenüber axonaler Schädigung durch entzündliche Mediatoren besteht. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen werden neue experimentelle Modelle entwickelt, die die menschliche Pathologie besser als bisher verfügbare Modelle reflektieren.

Ein wesentlicher prädisponierender Faktor für axonale Schädigung ist die Entmarkung. So stehen Bestrebungen, die Bildung neuer Markscheiden zu fördern, im Mittelpunkt therapeutischer Ansätze für die multiple Sklerose. Remyelinisierte Axone können in ca. 40% der Läsionen gefunden werden; allerdings beschränken sich die remyelinisierten Areale häufig auf den Läsionsrand. Patienten mit ausgeprägter Remyelinisierung stehen solchen mit kaum nachweisbarer Remyelinisierung gegenüber. Wir gehen unter anderem der Frage nach, ob Polymorphismen in myelinisierungssassoziierten Genen die individuelle Remyelinisierungskapazität beeinflussen.

2.**Axonal Damage in Inflammatory Demyelination and Mechanisms of Remyelination**

The severity of permanent clinical disability in MS patients is largely determined by the extent of axonal loss. Our studies in a large number of MS autopsies indicate that the extent of axonal loss is heterogeneous between patients - and relatively homogeneous between different lesions of the same patient. Thus, two main hypotheses form the basis of our axon-related research projects: 1) that a genetically determined, differential vulnerability may influence the susceptibility towards inflammatory axonal damage, and 2) that in a subpopulation of patients, axons may be damaged via a specific - primary or secondary - attack of the immune system. With our large collection of MS autopsy brains, we are currently generating a data base of genetic polymorphisms and allelic variants of candidate genes (e.g., ApoE, Cox-2, CNTF, oestrogen receptor 1, and CCR5). Genotype frequencies are then correlated with well-defined histopathological parameters, e.g., extent of remyelination and percentage of axonal loss. In corresponding EAE experiments, mice models with gene deficiencies (potentially important for axonal function, e.g. stathmin and ApoE), are being examined.

In previous studies, we have shown that the extent of remyelination is heterogeneous between MS patients. On the one hand, this may be caused by metabolic, "genetic" differences of oligodendrocytes between patients; while the extent of axonal loss or a

differential axonal permissiveness for remyelination could impede successful remyelination. A study in over 150 MS autopsies was carried out to correlate the efficiency in remyelination with polymorphisms in myelination-associated candidate genes designed to identify candidate molecules and pathways for therapeutic intervention. Substances promoting remyelination are currently tested in vitro and in animal models. Testing pro-remyelinating substances in humans is currently hampered by the lack of a reliable imaging correlate for remyelination. Recently, we applied the cuprizone mouse model of non-inflammatory demyelination to delineate a multi-parameter approach that is able to identify animals with remyelination. This model is at present modified to allow the identification of MRI parameters for remyelination in brain tissue altered by demyelination and inflammation.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. med. Christine Stadelmann-Nessler

PD Dr. med. Doron Merkler

Kooperationen Cooperations

PD Dr. med. Ricarda Diem, Abteilung Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. rer. nat. Klaus-Armin Nave, Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Göttingen

Prof. Dr. Norbert Sommer, Klinik für Neurologie, Marburg

Prof. Dr. rer. nat. Jens Frahm, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Universität Göttingen

Prof. Dr. med. Hans Lassmann, Institut für Hirnforschung, Wien, Österreich

Prof. Dr. rer. nat. Patrizia Casaccia-Bonnel, Dept. of Neuroscience and Cell Biology, Piscataway, NJ, USA

Prof. Dr. rer. nat. Christiane Richter-Landsberg, Abteilung Molekulare Neurobiologie, Oldenburg

Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer, Klinik für Neurologie, Düsseldorf

Drittmittelförderung Funding

Gemeinnützige Hertie-Stiftung

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Juniorforscherguppe in der Klinik, gemeinsam mit PD Dr. med. Ricarda Diem, 2003-2006

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Stefan Lüth, Samuel Huber, Christoph Schramm, Thorsten Buch, Stefan Zander, Christine Stadelmann, Wolfgang Brück, David C. Wraith, Johannes Herkel, Ansgar W. Lohse. Ectopic expression of neural autoantigen in mouse liver suppresses experimental autoimmune neuroinflammation by inducing antigen-specific Tregs. *J Clin Invest* 2008; 118:3403-3410

Na SY, Cao Y, Toben C, Nitschke L, Stadelmann C, Gold R, Schimpl A, Hünig T. Naïve CD8 T-cells initiate spontaneous autoimmunity to a sequestered model antigen of the central nervous system. *Brain* 2008; 131(Pt 9):2353-65. Epub 2008 Jul 10.

Brüstle A, Heink S, Huber M, Rosenplänter C, Stadelmann C, Yu P, Arpaia E, Mak TW, Kamradt T, Lohoff M. The development of inflammatory TH-17 cells requires interferon-regulatory factor-4. *Nature Immunol* 2007; 8:958-966.

Stahnke T, Stadelmann C, Netzler A, Wübhenhorst E, Brück W, Richter-Landsberg C. Differential Upregulation of Heme Oxygenase-1 (HSP32) in Glial Cells after Oxidative Stress and in Demyelinating Disorders. *J Mol Neurosci* 2007; 32:25-37.

Merkler D, Ernsting T, Kerschensteiner M, Brück W, Stadelmann C. A new focal EAE model of cortical demyelination: MS-like lesions with rapid resolution of inflammation and extensive remyelination. *Brain* 2006; 129:1972-1983.

Merkler D, Bösecke R, Schmelting B, Czéh B, Fuchs E, Brück W, Stadelmann C. Differential macrophage/microglia activation in cortical EAE lesions in the marmoset. *Brain Pathol* 2006; 16:117-123.

Nessler S, Stadelmann C, Bittner A, Schlegel K, Gronen F, Brück W, Hemmer B, Sommer N. Suppression of autoimmune encephalomyelitis by a neurokinin-1 receptor antagonist - a putative role for substance P in CNS inflammation. *J Neuroimmunol* 2006; 179:1-8.

3.

Mechanismen, Konsequenzen und Beeinflussung mikroglialer Aktivierung

Eine Aktivierung mikroglialer Zellen, die als Makrophagen-Äquivalent des ZNS gelten, ist nicht nur Folge sondern kritischer Bestandteil neuropathologischer Veränderungen, wobei neben prinzipiell protektiven auch schädigende Einflüsse resultieren können. Molekulare Signale (aktivierende und modulierende Faktoren), zelluläre Mechanismen (Rezeptoren und intrazelluläre Signalwege) und funktionelle Konsequenzen (Produktion von Mediatoren und Effektoren, Phagozytose, Expression von Oberflächenmolekülen für Zellinteraktionen) des Aktivierungsprozesses, wie sie bei der Multiplen Sklerose (MS) von vermuteter Bedeutung sind, werden dabei in verschiedenen Projekten untersucht. *Diversität reaktiver Phänotypen*: Während frühere Auffassungen davon ausgingen, dass der mikrogliale Aktivierungsprozess einem Stereotyp folgt, wenig Anpassungen an bestimmte Situationen zulässt und kaum durch Einflüsse anderer Zellen gesteuert wird, kann man heute für Makrophagen allgemein und die Mikroglia als Makrophagen-Äquivalent des ZNS unterschiedliche reaktive Phänotypen darstellen. Bei der MS scheint die Phagozytose von geschädigten Myelin-Strukturen Voraussetzung für (partielle) Remyelinisierung zu sein. Eine rasche Entfernung von potentiell autoimmunogenem Material könnte auch das Risiko weiterer Immunattacken verringern, andererseits aber auch zur Myelinantigenpräsentation beitragen. In Modellen der Konfrontation von Mikroglia/Makrophagen mit geschädigtem Nervengewebe wurde dabei ein von bisher bekannten (induzierbaren) reaktiven Phänotypen unterscheidbarer Phänotyp identifiziert, der eine *a priori* anti-inflammatorische Ausrichtung mit Tendenz zur Unterstützung von Th2-Immunantworten aufweist. *Protein-Tyrosin-Kinase (PTK)-Signaling*: Der putative Protein-Tyrosin-Kinase (PTK)-Inhibitor Tyrphostin AG126 hat in verschiedenen Modellen entzündlicher Erkrankungen protektive Effekte gezeigt. Wir können in der EAE, einem Tiermodell der MS, ebenfalls mildernde Einflüsse auf den Krankheitsverlauf nachweisen. In einer ersten Orientierung auf ein intrazelluläres Target fokussierten wir auf eine AG126-sensitiven PTK-Aktivität, die durch unterschiedliche extrazelluläre Faktoren über Stimulation von *Toll-like receptors* (TLR) in Mikroglia aktiviert wird und über zentrale intrazelluläre Signalwege (MAPK-Kaskaden, Kalzium-Niveau) die Reaktionsfähigkeit der Zellen (z.B. Ansprechen auf Komplementfaktoren und Ko-transmitter) sowie deren exekutive Leistungen (z.B. Produktion immunregulatorischer Faktoren, Expression von funktionellen Oberflächenrezeptoren) steuert. Nach einer Charakterisierung der Einbindung und ungefähren hierarchischen Einordnung in das Signalgeschehen von TLR1/2, TLR3, TLR4, TLR6/2 und TLR9 sowie dabei resultierender Konsequenzen konnten wir die Bruton's tyrosine kinase als ein mögliches PTK-Target identifizieren. Andererseits stießen wir bei einer systematischen Charakterisierung alternativer Mechanismen auf ein Zerfallsprodukt des AG126, welches der eigentliche bzw. wesentliche Träger der Aktivitäten ist. Die entsprechende Verbindung wird nun weiter untersucht, da sie eine neue Leitstruktur für entzündungshemmende Wirkungen darstellt. *Serumfaktoren als Signale und Modulatoren*:

Ein wichtiges Kompartiment, aus dem bei Gewebeschädigungen oder Störungen der Blut-Hirn-Schranken-Funktion Mikroglia-relevante Signale in das ZNS-Parenchym übertreten, stellt das Blut dar. Serumkomponenten, wie beispielsweise Proteasen der Gerinnungskaskade, können dabei über unterschiedliche Mechanismen (z.B. *protease-activated receptors*, PAR) gliale und neuronale Funktionen steuern. Allerdings wurden dabei in der Vergangenheit auch funktionelle Fehlzusammenhänge vorgenommen, so z.B. Thrombin (Faktor IIa) mikrogliale Konsequenzen zugeordnet, die eigentlich nicht auf diese Protease selbst entfallen. Die Charakterisierung tatsächlicher PAR-abhängiger Thrombin-Funktionen für Mikroglia und Aufdeckung eines TLR4-getragenen Mechanismus für Thrombin-assoziierte Wirkungen stand im Mittelpunkt dieses Projektes. Wir haben den Rezeptor- und Signal-Mechanismus inzwischen aufgeklärt und die eigentlich verantwortliche Plasma-Komponente identifiziert. Dieses Protein, selbst an der Koagulation beteiligt, stellt einen endogenen Agonisten des TLR4 dar. *Mikroglia-Tumor-Interaktionen*: In diesem Projekt (Kooperation mit der Abteilung Onkologie/Hämatologie) beschäftigen wir uns mit der Rolle der Mikroglia bei der Metastasierung. Wir beobachten, dass Mikroglia den Invasionsprozess aktiv unterstützt und damit Brustkrebszellen die Besiedelung des Gehirns ermöglicht. Wir konnten aber auch einen intrazellulären Signalweg identifizieren, dessen Unterbrechung die Einwanderung stoppt. In diesem Projekt verfolgen wir nun die Mechanismen der Tumorunterstützung sowie deren Umkehrung. Dabei stehen spezifische Kandidaten endogener Liganden, Rezeptoren und Signalwege sowie exogene Einflussnahmen im Vordergrund der Untersuchungen.

3. Mechanisms, consequences and modulation of microglial activation

Activation of microglial cells, considered the macrophage equivalent of the CNS, is not only a consequence but critical element of neuropathological changes. In addition to basically protective functions, damaging outcomes can also result. Molecular signals (activating and modulating factors), cellular mechanisms (receptors and intracellular signalling pathways) and functional consequences (production of mediators and effectors, phagocytosis, expression of surface molecules for cell interactions) of the activation process with assumed importance for multiple sclerosis (MS) are subject of various projects. *Diversity of reactive phenotypes*: While earlier concepts thought the microglial activation process followed a stereotype, with little adaptation to specific situations, and influenced little by other cells, today we know there are distinct reactive phenotypes for macrophages in general and for microglia as the macrophage equivalent of the ZNS. In MS, phagocytosis of damaged myelin structures seems to be a prerequisite for (partial) re-myelination. Rapid removal of potentially auto-immunogenic material could also lower the risk for further immune attacks, while also contributing to myelin antigen presentation. In models of confrontation of microglia/macrophages with damaged nerve tissue,

we identified a novel phenotype which can be distinguished from other known (inducible) reactive phenotypes. It reveals an *a priori* anti-inflammatory orientation with bias for supporting Th2 immune responses. *Protein tyrosine kinase (PTK) signalling*: The putative protein tyrosine kinase (PTK) inhibitor tyrphostine AG126 revealed protective effects in various models of inflammatory diseases. We can demonstrate in EAE, an animal model of MS, also beneficial influences on the course of the disease. In a first orientation on an intracellular target, we focussed on an AG126-sensitive PTK activity, which is activated by various extracellular factors through stimulation of Toll-like receptors (TLR) in microglia. It controls cellular responsiveness (e.g. to complement factors and co-transmitters) and executive performance (e.g. synthesis of immunoregulatory factors or expression of functional cell surface receptors) via central intracellular pathways (MAPK cascades, calcium level). Following characterization of the involvement and first hierarchical positioning within signalling events of TLR1/2, TLR3, TLR4, TLR6/2 and TLR9, as well as their resulting consequences, we identified Bruton's tyrosine kinase as a potential target. On the other hand, in a systematic study on alternative mechanisms we found a breakdown product of AG126 to be the actual and relevant carrier of the activities. This compound is currently being investigated further, as it could represent a new lead structure for anti-inflammatory actions. *Serum factors as signals and modulators*: Blood represents an important compartment from which microglia-relevant signals can penetrate the CNS parenchyma upon tissue injury or impairment of the blood-brain barrier function. Serum components, like proteases of the coagulation cascade, can thus influence glial and neuronal functions through different mechanisms (e.g. protease-activated receptors, PAR). In the past, however, functions have also been wrongly assigned, for example, certain effects on microglia to thrombin (factor IIa), which actually do not rely on the protease. The foci of this project have been to characterize true PAR-dependent thrombin functions and to unravel a TLR4-carried mechanism of thrombin-associated effects. We have determined the receptor and signalling mechanism and identified the responsible plasma component. This protein, itself participating in the coagulation, serves as an endogenous agonist for TLR4. *Mikroglia-tumour interactions*: In this project (collaboration with the Department of Oncology/Haematology), we are working on the role of microglia in the formation of metastases. We observed that microglia actively support the invasion process, thereby enabling breast cancer cells to settle in the brain. However, interruption of an intracellular signalling pathway which we identified can also stop the infiltration. In this project, we follow the mechanisms of tumour support as well as its reversal. This investigation thus centres around the specific candidates of endogenous ligands, receptors and signalling pathways as well as exogenous modes of interference.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. rer. nat. habil. Uwe-Karsten Hanisch

Kooperationen Cooperations

Prof. Claudia Binder, Dr. Tobias Pukrop, University of Göttingen

Prof. Jürgen Wienands, University of Göttingen

Prof. Michael Heneka, University of Bonn, Germany

Prof. Helmut Kettenmann, Max Delbrück Center of Molecular Medicine, Berlin, Germany

Prof. Thomas Berger, Prof. Markus Reindl, University of Innsbruck, Austria

Prof. Shlomo Rotshenker, Hebrew University Jerusalem, Israel

Prof. Thomas Möller, University of Washington, Seattle, USA

Prof. Peter Teismann, University of Aberdeen, Scotland

Prof. Robert Harris, Karolinska Institute Stockholm, Sweden

Prof. Joannathan Kipnis, University of Virginia, Charlottesville, USA

Drittmittelförderung Funding

DFG Sonderforschungsbereich 507, 2002-2004

Niedersächsisch-israelische Gemeinschaftsvorhaben, Volkswagen-Stiftung, 2005-2007

Gemeinnützige Hertie-Stiftung, 2006-2008

DFG Sonderforschungsbereich/Transregio 43, 2008-2011

DFG Forschergruppe 942, 2008-2010

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Hoffmann A, Hofmann F, Just I, Lehhardt S, Hanisch UK, Brück W, Kettenmann H, Ahnert-Hilger G, Markus Höltje M (2008) Inhibition of Rho-dependent pathways by Clostridium botulinum C3 protein induces a proinflammatory profile in microglia. *Glia* 56: 1162-1175.

Prinz M, Schmidt H, Mildner A, Knobloch KP, Hanisch UK, Detje C, Gutcher I, Mages J, Lang R, Martin R, Merkler D, Raasch J, Gold R, Becher B, Brück W, Kalinke U (2008) Distinct and nonredundant in vivo functions of IFNAR on myeloid cells and autoimmunity in the central nervous system. *Immunity* 28: 675-686.

Weinstein JR, Ettinger R, Zhang M, Andersen H, Hanisch UK, Möller T (2008) Thrombin regulates CD40 expression in microglial cells. *Neuroreport* 19: 757-760.

Prinz M, van Rossum D, Hanisch UK (2008). Interleukin-2 as a neuroregulatory cytokine. In: *Cytokines and the brain*, *Neuroimmune biology* 7 (PHELPS C, KORNEVA E, eds), Elsevier, Amsterdam, 145-165.

Hanisch UK, Johnson TV, Kipnis J (2008) Toll-like receptors: roles in neuroprotection? *Trends Neurosci* 31:176-182.

van Rossum D, Hilbert S, Straßenburg S, Hanisch UK*, Brück W* (2008) Myelin-phagocytosing macrophages in isolated sciatic and optic nerves reveal a unique reactive phenotype. *Glia* 56: 271-283. *equal contribution

Weinstein JR, Swarts S, Bishop C, Hanisch UK, Möller T (2008) Lipopolysaccharide is a frequent and significant contaminant in commercial-grade preparations of putative microglia-activating factors. *Glia* 56:16-26.

Mildner A, Schmidt H, Nitsche M, Merkler D, Hanisch UK, Mack M, Heikenwälder M, Brück W, Priller J, Prinz M (2007) Microglia in the adult brain arise from Ly-6Chi monocytes only under defined host conditions. *Nat Neurosci* 10: 1544-1553.

Hanisch UK, Kettenmann H (2007) Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci* 10: 1387-1393.

Goos M, Lange P, Hanisch UK, Prinz M, Scheffel J, Bergmann R, Ebert S, Nau R (2007) 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: 2049-2060.

Kuhn SA, Hanisch UK, Ebmeier K, Beetz C, Brodhun M, Reichart R, Ewald C, Deufel T, Kalff R (2007) A paediatric supratentorial primitive neuroectodermal tumour associated with malignant transformation and a clonal origin of both components. *Neurosurg Rev* 30: 143-149.

Herrmann I, Kellert M, Schmidt H, Mildner A, Hanisch UK, Brück W, Prinz M, Nau R (2006) Streptococcus pneumoniae infection aggravates experimental autoimmune encephalomyelitis via Toll-like receptor 2. *Infect Immun* 74: 4841-4848.

Möller T, Weinstein JR, Hanisch UK (2006) Activation of Microglial cells by thrombin: Past, present and future. *Sem Thromb Hemostas* 32: 69-76.

Schwartz M, Butovsky O, Brück W, Hanisch UK (2006) Microglial phenotype: Is the commitment reversible? *Trends Neurosci* 29: 68-74.

4.**Prion- und Demenzforschung****Pathophysiologie und Krankheitsbilder bei TSE**

Transmissible spongiforme Enzephalopathien (auch Prionkrankheiten genannt) sind neurodegenerative Erkrankungen bei Menschen und Tieren, die nach einer Jahrzehnte dauernden Inkubationszeit immer mit dem Tod enden. Scrapie, BSE und Creutzfeldt-Jakob Krankheit zeigen dabei das gemeinsame Krankheitsprinzip, dass ein Zelloberflächenprotein (das Prionprotein) neben seiner physiologischen auch in einer pathologischen Konformation auftritt. Das Protein gewinnt mit dieser pathologischen Konformation zwei krankheitsrelevante Eigenschaften: es aggregiert und entzieht sich dadurch teilweise dem körpereigenen Abbau und es kann dem physiologischen Prionprotein seine pathologische Konformation aufzwingen und sich dadurch vermehren. Neben sporadischem und hereditärem Auftreten können TSE akquiriert werden, also durch Einbringen des infektiösen Agens von außen in den Körper ausgelöst werden (BSE). Dabei können auch Artenbarrieren überwunden werden (Variante der Creutzfeldt-Jakob Krankheit). Verschiedene klinische Krankheitsbilder der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beim Menschen gehen mit typischen neuropathologischen Schädigungsmustern einher. Wir haben diese Schädigungsmuster charakterisiert und die Art des Einflusses einer genetischen Variation an der Position 129 des Prionproteingens (Methionin/Valin-Polymorphismus) sowie des Prionproteintypes auf das Schädigungsmuster identifiziert. Damit ist die CJD die erste neurodegenerative Erkrankung, bei der ein Zusammenhang zwischen Einflussfaktoren und der Betroffenheit einzelner Nervenzellgruppen (sog. selektiver neuronaler Vulnerabilität) hergestellt werden konnte. Interessanterweise ließen sich die Charakteristika der menschlichen Schädigungsmuster auch bei den TSE der Tiere erkennen. Daraus lässt sich schließen, dass Prionfehlfaltungstypen (PrPSc-Typen) über die Artengrenzen hinaus das klinische Bild und das neuropathologische Schädigungsmuster bei TSE bestimmen.

Pathologische Proteinaggregation und Neurodegeneration

Etliche neurodegenerative Erkrankungen gehen mit Ablagerungen von Proteinen des Nervensystems (z.B. Prionprotein, α -Synuclein, Amyloidprecursorprotein (APP)-Fragment A-beta, Tau-Protein) einher. Bislang ist völlig unklar, wie die Proteinaggregatablagerungen zur Neurodegeneration führen. Für die Demenz mit Lewy-Körperchen haben wir zeigen können, dass α -Synucleinaggregate in der Präsynapse (=Sendeseite) eine Degeneration der Dendritenköpfchen (dendritic spines) (=Empfängerseite) zur Folge haben. Damit kann erstmals der Prozess der Neurodegeneration in einen ursächlichen Zusammenhang mit den α -Synucleinaggregaten gebracht werden. Wir untersuchen, ob ähnliche Zusammenhänge auch für andere neurodegenerative Erkrankungen zu finden sind.

4. Prion and Dementia Research

Pathophysiology and disease pattern in TSE

Transmissible spongiform encephalopathies (also known as prion diseases) are neurodegenerative diseases in humans and animals which, following an incubation time often lasting decades, invariably end in death. Scrapie, BSE and Creutzfeldt-Jakob disease display a common disease principle, in which a cell surface protein (the prion protein) acquires a pathological conformation that leads to two disease-relevant properties: it accumulates and partly escapes from the body's own degradation and it can force its pathological conformation onto the physiological prion protein and thus reproduce itself. In addition to the sporadic and hereditary occurrence of TSE, the disease can also be acquired, that is, induced by the infectious agent entering the body from the outside (BSE). This can involve breaking the species barrier (variants of Creutzfeldt-Jakob disease). Various clinical disease patterns of CJD in humans are associated with typical neuropathological patterns of degradation. We have characterised these degradation patterns and identified the way a genetic variation influences Position 29 of the prion protein gene (methionin/valin-polymorphism) and how prion protein type influences degradation pattern. CJD is thus the first neurodegenerative disease for which a connection between influence factors and the way individual nerve cell groups are affected (so-called selective neuronal vulnerability) could be demonstrated. Interestingly, the characteristic degradation pattern in humans can also be recognised in TSE in animals. From this we can conclude that the type of prion misfolding (PrP^{Sc} types) that determines the clinical picture and the neuropathological degradation pattern with TSE lies above the species barrier.

Pathological protein aggregation and neurodegeneration

A number of neurodegenerative diseases are associated with the deposition of proteins of the nervous system (e.g. prion protein, α -synuclein, amyloid precursor protein (APP), fragment A-beta and tau protein). Till now it has been completely unclear how deposits of protein aggregation lead to neurodegeneration. For dementia with Lewy bodies, we have been able to show that deposits of α -synuclein in the presynapsis (on the sending end) result in degeneration of the dendritic spines (on the receiving end). Thus for the first time the process of neurodegeneration can be brought into a causative relationship with the α -synuclein aggregates. We are now investigating whether similar connections for other neurodegenerative diseases can also be found

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Walter Schulz-Schaeffer

Kooperationen Cooperations

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

Dr. S. L. Benestad, National Veterinary Institute, Dep of Pathology, Oslo, Norway Prof. Dr. B. Brenig/ Prof. Dr. H.-P. Czerny/Dr. W. Wemheuer, Institut für Tiermedizin, Agrarwissenschaftliche Fakultät, Universität Göttingen (BSE)

Prof. Dr. G. Hunsmann, Dr. D. Motzkus, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen

Prof. Dr. F.-J. Kaup, Prof. Dr. W. Bodemer, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen

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

Prof. Dr. A. Giese, PR Dr. E. Kim, Neurochirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. P. Dechent, Dr. G. Helms, MR-Forschung, Universitätsmedizin Göttingen

Prof. Dr. C. Trenkwalder, PD Dr. B. Mollenhauer, Elenaklinik Kassel

Prof. Dr. C. Griesinger, NMR-based Structural Biology, MPI für biophys. Chemie, Göttingen

Prof. Dr. L. Kreienbrock, IBEI, TiHo Hannover

Prof. Dr. H.-A. Schoon, Institut für Veterinär-Pathologie, Universität Leipzig

Prof. Dr. H. Müller, Institut für Virologie, Veterinärmedizin, Universität Leipzig

Prof. Dr. R. Hoffmann, Bioanalytik, Zentrum für Biotechnologie und Biomedizin, Universität Leipzig

Prof. Dr. K-H. Schäfer, Biotechnologie in der Mikrosystemtechnik, FH Kaiserslautern

Dr. E. Holznagel, Primatenzentrum, PEI, Langen

Dr. E. Comoy, CEA, Paris, France

Dr. L. Ingrosso, Dr. F. Cardone, Istituto Superiore di Sanita, Rome, Italy

Prof. Dr. K. Fassbender, Neurologie, Universität Homburg/Saar

Prof. Dr. G. Deuschl, Dr. N. Margraf, Neurologie, Uni Kiel

Drittmittelförderung Funding

MWK/VolkswagenStiftung, TSE-Koordinierungsstelle und Forschergruppe 2007-2011

EU-Projekt FP4-2004-LIFESCIHEALTH5 Prionscreen 2007-2009

DFG-Projekt BSE-Suszeptibilität 2008-2010

Alberta Prion Research Institute Research Grant Comprehensive risk assessment of potential CWD-transmission to humans 2009-2013

DFG-Projekt

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Mollenhauer B, Cullen V, Kahn I, Krastins B, Outeiro TF, Pepivani I, Ng J, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA, McLean PJ, Trenkwalder C, Sarracino DA, Vonsattel JP, Locascio JJ, El-Agnaf OM, Schlossmacher MG. Direct quantification of CSF alpha-synuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. *Exp Neurol*. 2008 Oct;213(2):315-25.

Ramijak S, Asif AR, Armstrong VW, Wrede A, Groschup MH, Buschmann A, Schulz-Schaeffer W, Bodemer W, Zerr I. Physiological role of the cellular prion protein (PrP^C): protein profiling study in two cell culture systems. *J Proteome Res*. 2008 Jul;7(7):2681-95.

Kramer M, Behrens C, Schulz-Schaeffer W. Selective detection, quantification, and subcellular location of alpha-synuclein aggregates with a protein aggregate filtration assay. *Biotechniques*. 2008 Mar;44(3):403-11.

Uhmann A, Dittmann K, Nitzki F, Dressel R, Koleva M, Frommhold A, Zibat A, Binder C, Adham I, Nitsche M, Heller T, Armstrong V, Schulz-Schaeffer W, Wienands J, Hahn H. The hedgehog receptor patched controls lymphoid lineage commitment. *Blood*. 2007 Sep 15;110(6):1814-23.

Schulz-Schaeffer W, Thomzig A, Wrede A, Wemheuer W, Brenig B, Kratzel C, Lemmer K, Beekes M. Accumulation of pathological prion protein PrP^{Sc} in the skin of animals with experimental and natural scrapie. *PLoS Pathogens*. 2007 May 25;3(5):e66

Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ. Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neuroscience*. 2007 Feb 7;27(6):1405-10

Watzlawik J, Skora L, Frense D, Griesinger C, Zweckstetter M, Schulz-Schaeffer WJ, Kramer ML. Prion protein helix I promotes aggregation but is not converted into beta-sheet. *Journal of Biological Chemistry*. 2006 Oct 6;281(40):30242-50.

Weise J, Sandau R, Schwarting S, Crome O, Wrede A, Schulz-Schaeffer W, Zerr I, Bahr M. Deletion of cellular prion protein results in reduced Akt activation, enhanced posts ischemic caspase-3 activation, and exacerbation of ischemic brain injury. *Stroke*. 2006 May;37(5):1296-300.

5. Molekulare Effektormechanismen bei der Interaktion von zytotoxischen T-Zellen mit Neuronen

Die immunprivilegierte Eigenschaft des Zentralen Nervensystem (ZNS) ist eine alte Beobachtung. Experimentelle, sowie klinische Daten konnten aber auch nachweisen, dass das ZNS ein immunologisches Ziel bei virus-induzierten und autoimmunen Krankheiten

sein kann. Als Folge einer Virusinfektion kommt es zur Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen, welche die Funktion des ZNS beeinflussen können. Im Versuch die Infektion einzudämmen, attackieren ferner Lymphozyten infizierte Zellen. Dies führt wiederum zur weiteren Gewebeschädigungen im Gehirn oder Rückenmark und entsprechender Verschlimmerung der klinischen Symptomatik. Das CD8+ T-Zellen (ZTLs) bei Virus Infektionen und autoimmunen Prozessen des ZNS eine wichtige Rolle einnehmen können ist weitläufig anerkannt. Basierend auf histopathologischen Studien wurde bei Multiple Sklerose Patienten zudem gezeigt, dass Neurone und deren Prozesse ein immunologisches Ziel von ZTLs darstellen können. Nach heutiger Datenlage wird postuliert, dass ZTLs bei der MS zu Gewebeschäden während eines Schubes und auch möglicherweise während der chronischen Krankheitsphase beitragen. Antigen spezifische Wechselwirkungen zwischen Neuronen und ZTLs via MHC Klasse I wurden *in vitro* Studien nachgewiesen. Jedoch ist es weniger gut bekannt, ob ZTLs direkt in einer Epitop spezifischen Art und Weise auch *in vivo* mit Neuronen interagieren oder ob neuronale Strukturen vielmehr im Rahmen von "bystander" Schädigungsmechanismen beschädigt werden, die als Folge einer allgemeiner Entzündung im ZNS stattfinden. Wir haben kürzlich ein neues Tiermodell etabliert und charakterisiert, welche es erlaubt die involvierten Mechanismen während der Interaktion zwischen ZTL und Neuron *in vivo* zu studieren. Mit Hilfe dieses Modells, untersuchen wir 1.) die grundsätzlichen molekulare Voraussetzungen für eine Epitop spezifische Wechselwirkung *in vivo*, 2.) die Mechanismen, welche es Neuronen erlauben, einem tödlichen ZTL Angriff entgegenzuwirken, und 3.) die Auswirkung auf die Neuroplastizität als Folge einer ZTL-vermittelten nicht-zytolytischen Viruselimination aus Neuronen.

5. Molecular effectors during cytotoxic T-cell neuron engagement

Immunoprivilege of the central nervous system (CNS) is an old observation, but experimental as well as clinical evidence supports the notion that the CNS can become a target in virus-induced disease and in autoimmune diseases. Inflammation in response to viral infection results in the release of cytokines and chemokines that can affect the function of the CNS. Furthermore, lymphocytes may directly attack infected cells in an attempt to resolve infection, thus further damaging infected areas of the brain or spinal cord and aggravating disease. The importance of CD8+ T cells in virus-induced immunopathology is widely acknowledged and also their role as effectors in autoimmune diseases of the CNS, such as multiple sclerosis (MS), has become increasingly recognized. In MS, it has been noted that neurons and neuronal processes might become a target of CD8+ cytotoxic T cells (CTLs). Based on histological evidence, it was postulated that CD8+ T cells are one of the predominant cell type causing damage during relapses and possibly also in the chronic phase. Evidence was provided for antigen-specific interaction by MHC class I restricted CD8+ T cells with neurons *in vitro*. However it is less well established whether CTLs can directly interact in an epitope-specific

manner *in vivo* or whether axons are damaged in processes that occur secondarily to general inflammation (bystander damage). We recently established and characterized a new animal model that allows the analysis of molecular requirements of CTL neuroraxonal interaction *in vivo*. Using this model, we address questions dealing with 1.) molecular basic requirements for epitope-specific CTL-neuron interaction *in vivo*, 2.) the processes that allow neurons to counteract lethal CTL attack and 3.) the impact on neuroplasticity of non-cytolytic CTL-mediated virus clearance in chronic CNS infection.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Doron Merkler

Kooperationen Cooperations

Prof. Daniel Pinschewer, Department of Pathology and Immunology, University of Geneva, Switzerland

Prof. Martin Kerschensteiner, Institute for Clinical Neuroimmunology, University Hospital Munich, Germany

Prof. Thomas Misgeld, TUM and Center for Integrated Protein Science, Munich, Germany

Prof. Tanja Kuhlmann, Institute for Neuropathology, University Munster, Germany

Prof. Mikael Simons, MPI for Experimental Medicine and Department for Neurology Göttingen, Germany

Drittmittelförderung Funding

Gemeinnützige Hertie-Stiftung 2006-2008

SFB Transregio 2008-2011

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Schmidt H, Raasch J, Merkler D, Klinker F, Krauss S, Brück W, Prinz M. Type I interferon receptor signalling is induced during demyelination while its function for myelin damage and repair is redundant. *Exp Neurol*. 2008 Dec 14.

Kloppfleisch S*, Merkler D*, Schmitz M, Kloppner S, Schedensack M, Jeserich G, Althaus HH, and Bruck W. Negative Impact of Statins on Oligodendrocytes and Myelin Formation In Vitro and In Vivo. *J Neurosci*. Dec 10;28(50):13609-14; * Shared first author

Lang PA, Contaldo C, Georgiev P, El-Badry M, Recher M, Kurrer M, Cervantes-Barragan L, Ludwig B, Calzascia T, Bolinger B, Merkler D, Odermatt B, Bader M, Graf R, Clavien PA, Hegazy AN, Löhning M, Harris NL, Ohashi PS, Hengartner H, Zinkernagel RM, Lang KS. Aggravation of viral hepatitis by platelet-derived serotonin *Nature medicine* 2008 Jul; 14(7):756-61.

Prinz M, Schmidt H, Mildner A, Knobloch KP, Hanisch UK, Raasch J, Merkler D, Detje C, Gutcher I, Mages J, Lang R, Martin R, Gold R, Becher B, Brück W, Kalinke U. Distinct and Nonredundant In Vivo Functions of IFNAR on Myeloid Cells Limit Autoimmunity in the Central Nervous System. *Immunity* 2008 May;28(5):675-86.

Mildner A, Schmidt A, Nitsche M, Merkler D, Hanisch UK, Mack M, Heikenwälder M, Brück W, Priller J and Prinz M. Microglia in the adult brain arise from Ly-6ChiCCR2+ monocytes only under defined host conditions. *Nature Neuroscience* 2007 Dec;10(12):1544-53

Recher M, Lang KS, Navarini A, Hunziker L, Lang PA, Fink K, Freigang S, Georgiev P, Hangartner L, Zellweger R, Bergthaler A, Hegazy A, Eschli B, Theocharides A, Jeker LT, Merkler D, Odermatt B, Hersberger M, Hengartner H and Zinkernagel RM. Extralymphatic virus sanctuaries as a consequence of potent T cell activation. *Nature medicine* 53 2007 Nov; 13(11):1316-23

Nessler S, Boretius S, Stadelmann C, Bittner A, Merkler D, Hartung HP, Michaelis T, Brück W, Frahm J, Sommer N, Hemmer B. Early MRI changes in a mouse model of multiple sclerosis are predictive of severe inflammatory tissue damage. *Brain* 2007 Aug; 130(Pt 8):2186-98.

Stettner GM, Rostasy KM, Ludwig HC, Merkler D, Fahsold R, Gärner J. Infratentorial meningioma in an 8-year-old child as first sign of neurofibromatosis type 2. *Neuropediatrics* 2007 38(1):29-31

Bergthaler A, Merkler D, Horvath E, Bestmann L, Pinschewer DD. Contributions of the lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein and polymerase to strain-specific differences in murine liver pathogenicity. *J Gen Virol* 88(Pt 2): 592-603

Maier K, Merkler D, Ger J, Taheri N, Kuhert AV, Williams SK, Neusch C, Bähr M, Diem R. Multiple neuroprotective mechanisms of minocycline in autoimmune CNS inflammation. *Neurobiol Dis*. 2007 Mar; 25 (3): 514-25.

Maier K, Merkler D, Ger J, Taheri N, Kuhert AV, Williams SK, Neusch C, Bähr M, Diem R. Multiple neuroprotective mechanisms of minocycline in autoimmune CNS inflammation. *Neurobiol Dis*. 2007 Mar; 25 (3): 514-25

Anhang Appendix

Habilitationen

Merkler, Doron, „Studium histopathologischer Läsionssubtypen und Remyelinisierungsvorgänge in der weissen und grauen Substanz im Tiermodell der Multiplen Sklerose“

Habilitatiion, Universität Göttingen 2008

Kuhlmann T, Oligodendroglialer und axonaler Schaden in Multiple-Sklerose Läsionen. Habilitation Universität Göttingen 2007.

Schulz-Schaeffer W, Charakterisierung neuropathologischer Läsionsprofile bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Habilitation Universität Göttingen 2006.

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

Jens Watzlawik, Dr. rer. nat., Einfluss der Helix 1 und des β -Faltblattes auf die Aggregation des Prionproteins und seine Amyloidstruktur, Univesität Göttingen, 2007

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

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

Böscke R, Dr. med., Kortikale Läsionen im Multiple-Sklerose-Modell der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis bei Callithrix-jacchus-Marmosetten. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Fischer I, Dr. med., Immunhistochemische Analyse des Entzündungsinfiltrates in Multiple-Sklerose-Läsionen unter Berücksichtigung der immunpathogenetischen Subtypen. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Jäger W, Dr. med., Die Bedeutung des p75-Neurotrophinrezeptors bei der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE). Dissertation Universität Göttingen 2008.

Wagner D, Dr. med., Oligodendroglialer Zelltod im Cuprizon-Modell. Dissertation Universität Göttingen 2008.

Schmidt H, Dr. med., Vergleichende Untersuchung zweier Verfahren der geburtshilflichen Epiduralanalgesie zur Patientenzufriedenheit unter Berücksichtigung methodenrelevanter anästhesiologischer, geburtshilflicher und organisatorischer Daten. Dissertation Universität Göttingen 2007.

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

Roeske S, Dr. med., Die Rolle des interzellulären Adhäsionsmoleküls 1 (ICAM-1) im Prozess der Myelinphagozytose durch Makrophagen während der Wallerschen Degeneration. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Wollrath A, Dr. med., Die Rolle von Transformierendem Wachstumsfaktor beta-2 (TGF- β 2) bei der Makrophagen- und Mikroglia- vermittelten Myelinphagozytose in vitro. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Hilbert S, Dr. med. dent., Die Rolle von Interleukin-6 beim Myelinabbau durch Makrophagen. Dissertation Universität Göttingen 2007.

Ulf Schulze-Sturm, Dr. med., Typisierung des neuropathologischen Läsionsprofils und des PrPSc-Ablagerungsmusters im Thalamus bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung im Abhängigkeit von Prionproteintyp und Codon-129-Polymorphismus, Universität Göttingen, 2009

Ria Uhlig, Dr. med., Nachweis Diabetes-mellitus-Typ-II-assoziiertes Proteinablagerungen in extrazerebralen Geweben mittels PET-blot, Universität Göttingen, 2008

Wiebke Wemheuer, Dr. med. vet., Typisierung von Scrapieformen beim Schaf und Vergleich mit den Typen der Creutzfeldt-Jakob Krankheit (CJD), Universität Göttingen, 2008

Jan F.B. Edler, Dr. med, Differentialdiagnostische Untersuchung der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD, Alzheimer Demenz (AD und Demnz mit Lewy-Körperchen (LB) anhand des Auftretens von verschiedenen Bewegungsstörungen, Universität Göttingen, 2007.

Lucas Schirmer, Neuronale und axonale Plastizität bei der Multiplen Sklerose, Disseration Universität Göttingen, 2009

Jens Pehlke, Kontakte zwischen inflammatorischen Zellen und Axonen in Läsionen der Multiplen Sklerose, Disseration Universität Göttingen, 2006

Preise und Auszeichnungen Prizes and Awards

Prof. Dr. med. Christine Stadelmann-Nessler, Sobek-Nachwuchspreis für MS-Forschung 2005

PD Dr. Doron Merkler, „Auszeichnung für herausragende Publikationen von Nachwuchswissenschaftlern“ (Auszeichnung vom Stiftungsrat der Georg-August-Universität) 2007

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

Prof. Dr. W. Brück

International Society of Neuropathology

Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

Neurowissenschaftliche Gesellschaft

Editorial Board: Acta neuropathologica

Ärztlicher Beirat DMSG

Prof. Dr. rer. nat. habil. Uwe-Karsten Hanisch

Editorial Board member of Glia

Reviewer for journals, including. *Eur J Neurosci, Exp Neurol, Glia, Int Arch Allerg Immunol, J Gerontol, J Leukocyte Biol, J Neurochem, J Neuroimmunol, J Neurosci, J Neuroinflamm, Neurosci, Trends in Neurosciences, Trends in Immunology*

Reviewer for the Swiss National Fond for the Promotion of Science, NOW (The Netherlands), Parkinson's Disease Society (UK), MRC (UK), NHS (UK), Wellcome Trust (UK), U.S.-Israel Binational Science Foundation

PD Dr. W. Schulz-Schaeffer, JunProf. Dr. Ch. Stadelmann

Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

Dr. rer. nat. H. Siebert

Neurowissenschaftliche Gesellschaft

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Frauenförderung 2006, "Oligodendroglialer Schaden in MS-Läsionen sowie mögliche therapeutische Ansätze" (Tanja Kuhlmann)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Verteilung von Ionenkanälen und Zelladhäsionsmolekülen während der Myelinisierung und in remyelinisierenden Läsionen von Maus und Mensch“ (Tanja Kuhlmann)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „Rolle der deubiquitinierenden Protease UBP43 für die Gewebemöostase im Gehirn“ (Marco Prinz)

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2007, „Charakterisierung kortikaler Oligodendrozyten bei Multipler Sklerose“ (Christiane Wegner)

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2006, „In vivo analysis of effector pathways utilized by cytotoxic T cells targeting the neuroaxonal unit“ (Doron Merkler)

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2008 „Strategien der neuronalen Selbstverteidigung, die Rolle von neuronalem MHC Klasse I für CTL Angriff und Neuroplastizität (Teilprojekt B03 im Rahmen des SFB TRR 43)“ (Doron Merkler)

Schutzrechte, Patente Intellectual Property Rights

Greig IR, Teismann P, Hanisch UK, Brück W (2009) 3-Phenyl-acrylonitrile derivatives for the treatment or prophylaxis of neurodegenerative diseases, for example Parkinson's disease. United Kingdom Patent Application No. 0802128.9 (filed 5 February 2008), processed for University of Göttingen via Science Bridge, statement of inventorship and of right to grant of a patent of the Intellectual Property Office London, reference WJW/LP6494975, May 29, 2009.

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. C. Lucchinetti, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Prof. H. Lassmann, Institut für Hirnforschung, Wien, Österreich

EU-Projekte European Research Projects

Contract LSHM-CT-2004-503039, "BrainNet Europe II", 2004-2009

Contract LSHM-CT-2005-018637 "NeuroproMiSe", 2005-2010

Contract SP5A-CT-2007-044438 "PrionScreen" 2007-2010

Firmenkooperationen Industrial Cooperations

Fa. Biogen, Fa. Serono, Fa. TEVA