2006

Abteilung für Neurologie der Universität Ulm

Abteilung Neurologie im RKU Ulm

Prof. Dr. A. C. Ludolph

Inhaltsverzeichnis

1 Vorwort ... 3
2 Mitarbeiter ... 9
3 Gastaufenthalte ... 11
4 Statistische Daten der Klinik ... 12
5 Die Abteilung Neurologie im Universitätsverbund ... 13
6 Forschungsschwerpunkte ... 15
6.1 Motorische Systemerkrankungen ... 15
6.2 Demenzerkrankungen (M. Alzheimer und andere) ... 18
6.3 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen ... 20
6.4 Morbus Huntington ... 22
6.5 Epilepsie ... 23
6.6 Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS ... 25
6.7 Neuropathische Schmerzsyndrome ... 26
6.8 Neuromuskuläre Erkrankungen ... 28
6.9 Hereditäre Spastische Paraparese (HSP) ... 32
6.10 Schlaganfall – Stroke Unit und Neurologische Überwachungs-/Aufnahmestation ... 33
6.11 Ionenkanalerkrankungen ... 37
6.12 Neuroonkologie ... 40
6.13 Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie ... 41
6.14 Geriatrischer Schwerpunkt - Neurologie ... 45
6.15 Modelle motorischer Systemerkrankungen ... 47
6.16 Biologische Marker und genetische Risikofaktoren der ALS ... 48
6.17 Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen ... 50
6.18 Stammzelltherapie ... 50
6.19 Sektion Neurophysiologie ... 53
6.20 Axonale Regeneration ... 56
6.21 Neurochemisches-Neuroimmunologisches Labor ... 57
6.22 Dysphagiediagnostik ... 60
7 Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse ... 61
8 Lehre ... 66
9 Habilitationen und Promotionen ... 67
10 Publikationen 2006 ... 68
10.1 Originalarbeiten und Übersichtsartikel ... 68
10.2 Buchbeiträge ... 75

1 Vorwort

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Die folgenden Seiten beschreiben die Entwicklung der Abteilung für Neurologie an der Universität Ulm für den Zeitraum des Jahres 2006.

Vorgeschichte, Stand und Perspektiven

Das Jahr 2006 war - kontrastierend mit den Vorjahren - durch eine weitgehende personelle Stabilität gekennzeichnet. Die Drittmitteleinwerbung konnte auf noch höherem Niveau stabilisiert werden, das Publikationsniveau stieg, und es gelang, die Patientenzahlen im Akutbereich zu verdoppeln, was erhebliche zusätzliche Belastungen für die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter mit sich brachte.

Krankenversorgung

Die wichtigste Veränderung im Bereich der Krankenversorgung war die Aufstockung der Akut- und Aufnahmestation (ehemals „Stroke Unit“) auf 15 Betten. Dies hatte zur Folge, dass die Zahl der Akutaufnahmen innerhalb von 12 Monaten von 1200 auf 2100 Patienten stieg. Gleichzeitig blieb die durchschnittliche Liegezeit auf dieser Station mit etwas mehr als 3 Tagen etwa konstant. Die Erweiterung schloss ein modernes Aufnahmezimmer sowie 3 Betten für das prächirurgische Monitoring bei Epilepsiepatienten mit ein. Durch diese Lösung konnte eine Integration der Überwachungspatienten in eine einzige Einheit erreicht werden; ein Ziel, das wir seit Jahren verfolgten. Der Bettenmangel im Rehabilitatonskrankenhaus Ulm (RKU) ist aber immer noch erheblich; er bezieht sich nicht mehr auf die Kapazität für Akutaufnahmen, sondern jetzt auf die – mehr oder weniger - elektiv aufgenommen Patienten. Diese für die Klinik – auch finanziell – noch unerfreuliche Situation lässt sich dadurch in Kürze in ihrem Ausmaß beschreiben, dass Wartezeiten für die stationäre Aufnahme von über 4 Wochen existieren, dass die Zahl der Elektivaufnahmen unter 1000 liegt und die (Früh)Verlegungsrate von Akutpatienten immer noch immens hoch ist. Notfallaufnahmen nehmen etwa 75 % der Gesamtaufnahmen ein. Wenngleich wir also sehr froh über die Erweiterung sind, wird es weiterhin wichtig werden, die Zahl der regulä-

ren neurologischen Betten zu erhöhen. Dies schließt die Möglichkeit Phase B Betten zu belegen (derzeit meist aus Platzmangel nicht möglich) mit ein. Die Patientenzahlen im AHB und Phase C steigen weiter an; aber auch in der Phase C herrscht Bettenmangel. Erfreulich war auch, dass die Zahl der Operationen in der Epilepsiechirurgie so weit anstieg, dass die Zahl der Eingriffe uns die Qualifikation für ein Zentrum der Spitzenklasse in Deutschland verleiht. Auch die Zahl der stereotaktischen Eingriffe in der Parkinson- und Tremortherapie zeigte eine auf hohem Niveau steigende Tendenz.
Die Zahl der Patienten in den hochspezialisierten Sprechstunden (Huntington, Motoneuronerkrankungen, interdisziplinäre Neurofibromatoseambulanz, Multiple Sklerose, M. Parkinson, Epilepsie, Schmerz) nahm deutlich zu. Wir hoffen, dass die Raumnot hier und im klinischen Studienzentrum (siehe unten) wie versprochen im Jahr 2008 durch den Bau des neuen Ambulanzgebäudes auf dem Eselsberg aufgehoben wird. Auch die neuroonkologische Ambulanz blühte unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Lerche weiter auf.

Lehre und Fortbildung

In der Evaluation der Lehrleistungen nimmt die Neurologie nach wie vor einen Spitzenplatz ein. Herr Prof. H. Tumani wirkte maßgeblich an der Initiative des Studiendekanats zur Neugestaltung der Lehre in den klinischen Fächern mit. Es hat sich sehr bewährt, auswärtige Lehrkräfte, insbesondere die außerplanmäßigen Professoren, in der Lehre einzusetzen. Diese erhalten bei der Evaluation regelmäßig die allerbesten Benotungen.
Eine große Zahl von Gästen aus dem In- und Ausland hielten in der Abteilung für Neurologie Vorträge; traditionell fokussieren die Rednerinnen und Redner sowohl auf klinische Themen als auch auf grundlagenorientierte Thematik. Wir führten Fortbildungsveranstaltungen zur Liquordiagnostik, zum Querschnittssyndrom (gemeinsam mit der Orthopädie), zur Epileptologie und zum Morbus Parkinson durch. Das 10. Ulmer Neurologie-Symposium wurde wie in den letzten Jahren Ende November veranstaltet und war gut besucht. Mitglieder der Klinik für Neurologie haben im Jahr 2006 über 400 Vorträge auf nationaler und internationaler Ebene gehalten. Wie in den vorhergehenden zwei Jahren organisierten wir, diesmal zusammen mit Prof. Falkai, Homburg Saar, die traditionsreiche Südwestdeutsche Wanderversammlung für Neurologen und Psychiater. Der Versuch die Attraktivität der Veranstaltung durch

die Integration von Fortbildungsveranstaltungen zu erhöhen scheint gelungen zu sein.

Wissenschaft und Forschung

Im Zentrum der Entwicklung stand das klinische Studienzentrum. Es konnte personell aufgestockt werden, derzeit arbeiten 7 Study nurses, 3 Dokumentare, 2 Sekretärinnen, ein Informatiker und vier Ärzte (und einige Teilzeitkräfte) in diesem rasch wachsenden Teil der Abteilung. Es wurden zum Jahreswechsel 2006/2007 35 Studien betreut; eine große Zahl wurde von uns initiiert oder geleitet. Nachdem der Container am RKU ausgebaut wurde, dient er vor allem zur Umsetzung der Aktivitäten der Initiative von Prof. Landwehrmeyer und seiner Gruppe im Rahmen des europäischen Huntingtonnetzwerks; aber auch die Schmerzsprechstunde und die damit assoziierten Studien sind hier untergebracht. Leider leidet das klinische Studienzentrum auch unter den Konsequenzen seines seit Jahren kontinuierlichem Wachstums; es ist nicht nur die Raumnot, es sind auch die unterschiedlichen Standorte (RKU, Container, Safranberg), die eine effizientere Arbeit und Vernetzung, vor allem der Datenbanken, beeinträchtigen. Leider ist in den letzten Jahren durch die Probleme bei der Finanzierung die Zahl der Investigator initiated trials (IITs), wie überall in Europa, besonders bei Orphan Indikationen zurückgegangen. Von den Studienaktivitäten profitieren Untersuchungen zum natürlichen Verlauf von M. Huntington, ALS und atypischen Parkinsonsyndromen; auch die Biobank (Prof. Tumani; Prof. Otto) und die Genbank (immortalisierte Lymphoblastenkulturen bei Prof. Mertens, Virologie) werden im Rahmen dieser klinischen Aktivitäten weiter ausgebaut.. Untersuchungen zur Genetik bezogen sich unter anderem auf das Dynactin, das Dynein-Gen, das Spastin-Gen, das VEGF-Gen, Angiogenin und Kinesin. Die Zusammenarbeit mit Prof. Ropers aus dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin wurde weitergeführt, die mit der Tübinger Neurologie (Prof. Gasser) und Frau Prof. Klein aus Lübeck ausgebaut.

Die Daten zum natürlichen Verlauf des M. Huntington werden derzeit ausgewertet, die NNIPPS-Studie wurde hinsichtlich der Sicherung der Datenqualität im Jahr 2006 abgeschlossen. Dabei waren die Daten zur Effektivität der pharmakologischen Intervention negativ; die Auswertung und die Auseinandersetzung mit den Daten zum natürlichen Verlauf bei 750 Patienten wird uns noch weit über das Jahr 2006 und 2007 hinaus beschäftigen.

Auch im Bereich des Morbus Parkinson (Prof. Dr. Kassubek), der amyotrophen Lateralsklerose (Frau Dr. Sperfeld), der hereditären spastischen Paraparese (Prof. Dr. Kassubek, Frau Dr. Sperfeld), der primären Lateralsklerose (Frau Dr. Sperfeld, Prof. Dr. Kassubek), des Restless Legs-Syndroms (Prof. Dr. Kassubek), der Epileptologie (Prof. Dr. Lerche, Frau Dr. Weber), der Demenzen (Frau PD Dr. von Arnim, Prof. Otto), der Hirntumoren (Frau Dr. Häfner, Prof. Dr. Lerche) und der entzündlichen ZNS-Erkrankungen (Prof. Dr. Tumani) wurden umfangreiche klinische Studien betrieben.

Wenn also die lang geplante und gewünschte Zusammenführung der Ressourcen für die klinische Forschung im Blickfeld bleibt, so scheint eine Zusammenlegung der experimentellen Forschung noch in der weiten Ferne zu liegen. Unsere Laboratorien befinden sich weit verstreut im Keller des RKU (Muskellabor, Liquorlabor, experimentelle MRT Auswertung), auf O 25 (in vitro- und in vivo-Arbeiten zu motorischen Systemdegenerationen, chemische Präkonditionierung, Alzheimer-Forschung, Neuroregenerationslabor), unsere Tierställe finden sich in der Tierversuchsanlage bei Prof. Jilge und schließlich arbeiten 4 Gruppen im Zentrum für klinische Forschung: Kanalerkrankungen (Prof. Dr. Lerche), Stammzell-Gruppe (Prof. Storch, Dr. Habisch), Proteomics/Demenzen (Prof. Dr. Otto), Morbus Huntington (Dr. Lindenberg/Prof. Dr. Landwehrmeyer).

Der frei gewordene Platz den Prof. Hanemann hinterlassen hat, wurde von Prof. Otto (Arbeitsaufnahme am 1.1.2006) übernommen. Er hat aus Göttingen eine Anzahl von Mitarbeitern nach Ulm gebracht und erfreut sich bereits jetzt einer erheblichen Förderung. Für das Jahr 2007 ist vor allem im Bereich der experimentellen in vivo Forschung ein erheblicher Platzmangel vorherzusehen; so erfreulich unsere Beteiligung in der klinischen Forschergruppe „Mechanismen der Alterung“ von Prof. Scharffetter-Kochanek auch ist; wir wissen nicht, wo wir die Tierhaltung durchführen sollen, die in vitro Untersuchungen werden unter sehr beengten Bedingungen im Labor von Prof. Tumani durchgeführt. Der Raummangel führte ärgerlicherweise dazu, dass einige der experimentellen Tieruntersuchungen nicht unter den gewohnten Qualitätsstan-

dards durchgeführt werden konnten (keine funktionellen Endpunkte). Leider muss für das Jahr 2007 vorhergesehen werden, dass aufgrund der dynamischen Entwicklung (neue Gruppen, Ausweitung des Fremdmittelerwerbs) die Situation sich nicht bessern, sondern verschärfen wird. Wir hoffen auf eine Vorstellung durch die Medizinische Fakultät.

Es ist immer wieder erfreulich zu erwähnen, wie gut die Zusammenarbeit mit den vorklinischen Instituten ist; seit Jahren gibt es eine sehr erfolgreiche Arbeitsgruppe, die zwischen der angewandten Physiologie (Prof. Lehmann-Horn) und unserer Abteilung (vor allem Prof. Dr. Lerche, Frau Dr. Weber) angesiedelt ist; die Zusammenarbeit mit dem Institut für Anatomie und Zellbiologie von Prof. Böckers ist noch intensiver geworden. Hier ist besonders die Arbeit im Bereich des motorischen Systemdegenerationen (Frau Bucher, Frau Braunstein, Herr Teuchert) aber auch die von Frau Dr. Weber (Kanalerkrankungen) zu nennen. Auch die Zusammenarbeit mit der Kleintier Imaging Einheit von Böhringer-Ingelheim in Biberach (Dr. Stiller) war intensiv und fruchtbar.

Die MRT Forschung profitiert vor allem von den Aktivitäten von Prof. Kassubek und PD Riecker; Herr Dr. H.P. Müller unterstützt diese Arbeit genauso wie die Sektion Neurophysiologie mit physikalischem und informationstechnologischem Know-How; Schwerpunkte lagen auf der klinischen Anwendung der Volumetrie, des funktionellen MRT und des Diffusion Tensor Imaging.

Die internationale Anbindung der Abteilung ist auf dem Gebiet der Motoneuronekrankungen vor allem durch die Zusammenarbeit mit Prof. P. Shaw (Sheffield), Prof. Peter Andersen (Umea), Prof. Wim Robberecht (Leuwen) und dem Kings College (Prof. Nigel Leigh) im Rahmen der europäischen ALS Gruppe gewährleistet; beim M. Huntington ist naturgemäß das internationale Huntington-Netzwerk von Prof. Landwehrmeyer zu nennen, das mehr als 50 Abteilungen in Europa integriert. Auch aus der NNIPPS-Studie ist ein europäisches Netzwerk gewachsen, das unsere Klinik und Forschung in die internationale Expertise integriert. Das deutsch-polnische Projekt zu ALS, MSA und PSP hat sich hinsichtlich der Daten- und Genbank weiter entwickelt; der intensive Kontakt zur Gruppe von Kenneth Fischbeck (NIH) sowie John Hardy (NIH, Genetik) hat sich in Kollaborationsprojekte umsetzen lassen, der beginnend im

Jahr 2006, sehr intensiv im Jahr 2007 einen Austausch von Daten (auf dem Boden unserer Genbank, Prof. Mertens Virologie) und Personen nach sich zieht. Gleiches gilt für die Zusammenarbeit mit Prof. Philip Wong (John Hopkins University, Baltimore); auch hier wurde eine Zusammenarbeit finanziert, die sich in einen 2007 umgesetzten Austausch von Daten und Personen umsetzen lässt. Es ist auch von Interesse zu erwähnen, dass wir in einer Zusammenarbeit mit dem russischen Gesundheitsministerium und Prof. Veronica Skvortsova (Moskau) beim Aufbau einer Kette von Stroke Units in Moskau und anderen russischen Städten mithelfen.

Personalien

Herr Dr. Henkel und Herr Dr. Sabolek beendeten ihre Facharztausbildung; kurz nach dem Abschluss wurden sie Oberärzte an der Universitätsklinik Kiel (Neurologisch-verhaltensmedizinische Schmerzklinik) beziehungsweise Universitätsklinik Greifswald. Wir haben uns über diesen beruflichen Schritt nach vorn gefreut und wissen, dass wir sozial und fachlich kompetente Kollegen verloren haben, mit denen wir sicher gern in persönlicher und fachlicher Verbindung bleiben werden.

Auf der anderen Seite sind mit Herrn Dr. Weyth und Frau Dr. Witting (aus der Arbeitsgruppe von Albert la Spada, Seattle), Frau Dr. Lindenberg (aus der Arbeitsgruppe von Prof. Anne Young, Boston) erfahrene Wissenschaftler zu uns gestoßen, von denen wir neue Anregungen für unsere Arbeit erwarten können.

Prof. Otto nahm am 1.1.2006 seine Arbeit als W3 Professor und Leiter der Poliklinik und des Proteomicslabor auf; seine rechte Hand im Labor war Frau Dr. Steinacker. Herr Dr. Cepek nahm, nachdem er seine Psychiatriezeit absolviert hat, seine Arbeit auf der neurologisch-anästhesiologischen Intensivstation auf. Beide hatten bereits in Göttingen mit ihm zusammengearbeitet.

Herr Dr. Riecker und Frau Dr. von Arnim habilitierten sich für das Fach Neurologie und wurden zu Oberärzten ernannt; Herr Priv. Doz. Lerche wurde zum apl. Prof. ernannt und erhielt einen Ruf auf eine W2 Professur nach Leipzig.

2 Mitarbeiter

Ärztliche Mitarbeiter

Prof. Dr. Kassubek Jan	Leitender OA Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Tumani Hayrettin	Geschäftsführender OA Klinik für Neurologie
Dr. Huber Roman	OA Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Landwehrmeyer Bernhard	OA Poliklinik für Neurologie
Prof. Dr. Lerche Holger	OA Klinik für Neurologie, Heisenbergstipendiat
Prof. Dr. Otto Markus	OA Klinik für Neurologie
PD Dr. Riecker Axel	OA Klinik für Neurologie
Dr. Sperfeld Anne-Dorte	OÄ Klinik für Neurologie
PD Dr. von Arnim Christine	OÄ Klinik für Neurologie
Dr. Weber Yvonne	OÄ Klinik für Neurologie

Dr. Arnold Eva Maria	Dr. Mueller Susanne
Dr. Brettschneider Johannes	Dr. Osterfeld Nadine
Dr. Dorst Johannes	Dr. Palm Christian
Dr. Dürr Ruth	Dr. Pinkhardt Elmar
Dr. Ecker Daniel	Dipl. Psych. Ritter Vera
Dr. Endruhn Sonja	Dr. Röbling Robert
Dr. Fellbecker Ansgar	Dr. M. Sabolek
Dr. Feurer Regina	Dr. Schleyer Manuela
Dr. Gastl Regina	Dr. Süßmuth Sigurd
Dr. Gdynia Hans-Jürgen	Dr. Trabold Rene
Dr. Häfner Carla	Dr. Unrath Alexander
Dr. Hirt Valerie	Dr. Uttner Ingo (Neuropsych.)
Dr. Kämpchen Katherine	Dr. Waibel Stefan
Dr. Klug Roland	Dr. Wallnöfer Monika
Dr. Krzovska Marija	Dr. Winkler Andrea
Dr. Kühnlein Peter	Dr. Wolf Christian
Dr. Lezius Franziska	Dr. Wuttke Thomas
Dr. Mueller Timo	Dr. P. Weydt

Naturwissenschaftler

Dipl. Biol. Braunstein Kerstin	Dr. rer. nat. Lindenberg Katrin Sarah
Dipl. Biol. Bucher Selina	Dipl.Biol. Lintner Anja-Silke
Dr. rer. nat. Diekmann Volker	Dr. rer. nat. Dipl. Biol.Lulè Dorothèe
Jun. Prof. Dr.rer.nat. Fischer D.	Maljevic Snezana
Glinkemann Bruno	Dipl. Biochem. Müller Adrienne
Dr. rer. nat. Habisch Hans-Jörg	Popa Oana
Dipl. Biol. Hauk Thomas	Dipl. Biol. Schwalenstöcker Birgit
Dipl.-Chem. Henschel Volker	Dipl. Ing. Schwanzar Daniel
Dr. rer. nat. Jürgens Reinhart	Dr. Schwarzlmüller Thomas
Kühne Ralf	Dr. rer. nat. Steinacker Petra
Dipl. Biotech. Lee Ji Eun	Teuchert Marko
Dr. rer. nat. Lehmensiek Vera	Dipl. Biol. von Einem Björn
Lehr Stefan	Dipl.-Chem. Zettelmeißl Heinz
Dr. rer. nat. Lehnert Stefan	

Technische Assistenten

Achberger Regina	Görz Eva Maria	Ondratschek Christa
Aksamija Refika	Jäger Heidrun	Pabst Alice
Appel Carmen	König Doris	Piller Nicole
Bail Sigrid	Leistner Claudia	Schattauer Dagmar
Bellan-Koch Astrid	Lenk Thomas	Seltenheim Sabine
Blazevic Dragica	Löpke Sylke	Trautmann Sonja
Boschka Sonja	Meier Stephen	Vogel Dagmar
Fauß Renate	Milde Susanna	Wipp Tanja
Fuchs Sonja	Mogel Helga	

Logopädie

Lindner-Pfleghar Beate	Pfeifle Ute	
Friedrich Margit	Schradt Falk	

Ergotherapie

Bailer Heike	Jeni Gabi	Stamm Heilgard
Heger-Mayr Kerstin	Schultheiß-Beranek Helene	

Krankengymnastik

Brecht Ilona	Kritsch Petra	Schäfer Eike
Derner Hanne	May Yasko	Schiller Christoph
Falschebner Tina	Pfänder Diana	
Haas-Jobelius Hiltrud	Rist Michael	

Sekretärinnen

Benda Olga	Eckrich Elke	Osswald Monika
Berginski Ute	Fröhlich Elke	Pirch Gabi
Betz Regine	Holland Silvia	Veyhl Irmgard
Brosch Hilde	Jürgens Anna	Weber Monika
Buck Regina	Miller Alice	

Pflegepersonal

Pflegedirektor: Herr Leuthner. Der Pflegedienst der Neurologie im RKU umfasst 60 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.

Study Nurses

Barth Katrin	Held Christine	Raubold Sabine (Ltd.)
Buck Andrea	Maier Melanie	Schüle Sandra
Fränkle Heike	Niess Anke	

3 Gastaufenthalte

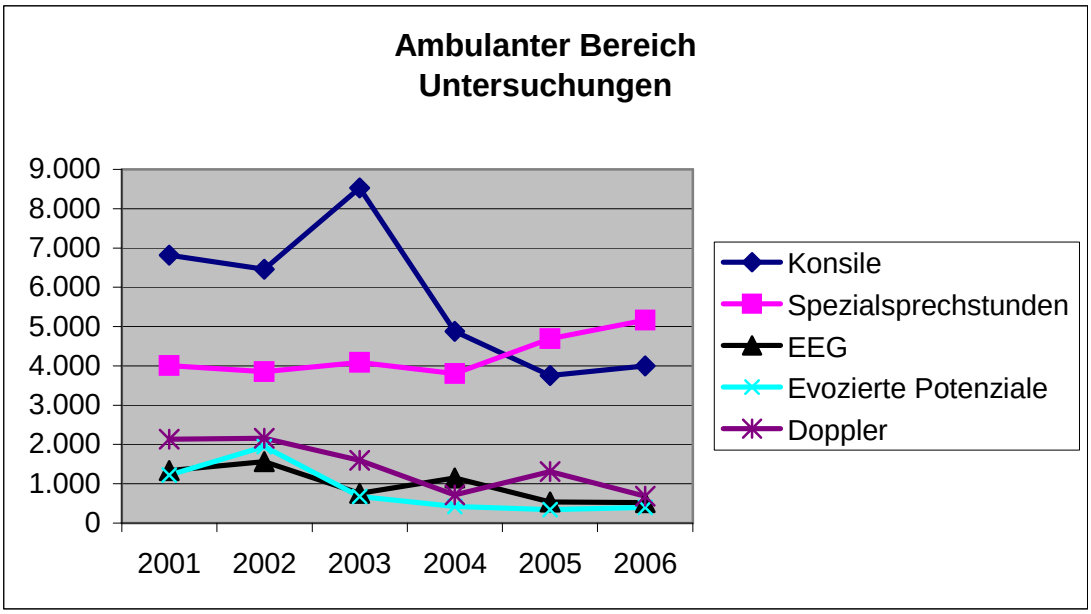
Forschungsaufenthalte auswärtiger Wissenschaftler in Ulm

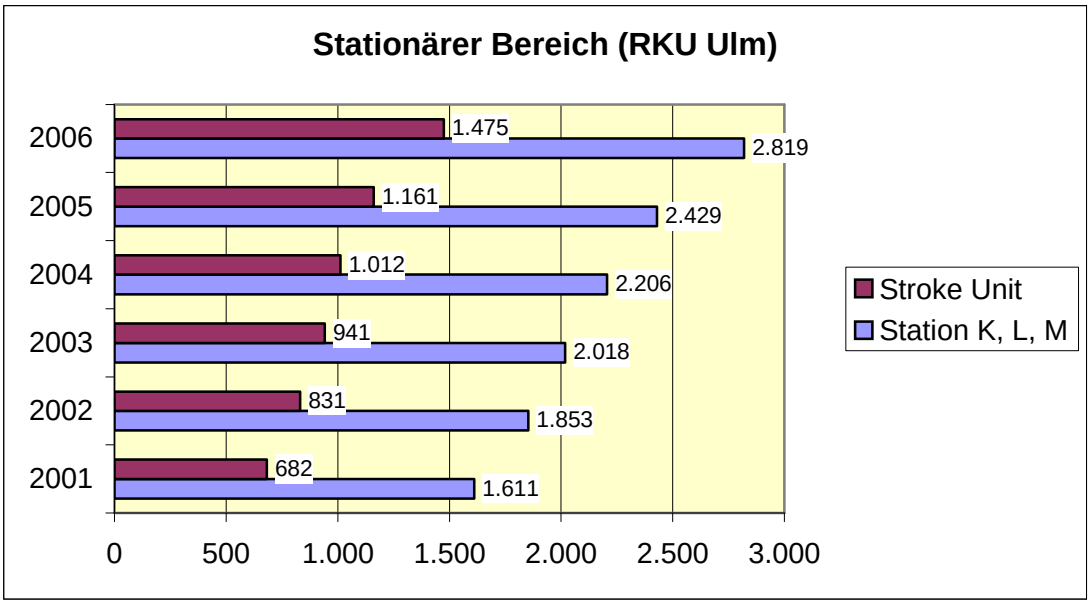
Bautsi Aikaterini	September / Oktober 2006, 67 Anixeos stz, Veria 59100, Greece, Educational visit. EFNS „Department to Department“ Programme. Supervisor: Dr. Winkler, Dr. Gdynia, Dr. Sperfeld
Dr. Fenk Gao	März / Mai 2006, Peking University, First Hospital, Study clinical neurochemistry. Supervisor: Prof. Tumani

Forschungsaufenthalte ärztlicher Mitarbeiter in auswärtigen Laboratorien und Krankenhäusern

22.08. – 06.09. 2006	„Klinische Studien zur Viliuisk-Enzephalomyelitis in Yakutien“ DFG-gefördertes Projekt Prof. A.C. Ludolph, Prof. H. Tumani, Prof. Dr. J. Kassubek

4 Statistische Daten der Klinik





5 Die Abteilung Neurologie im Universitätsverbund

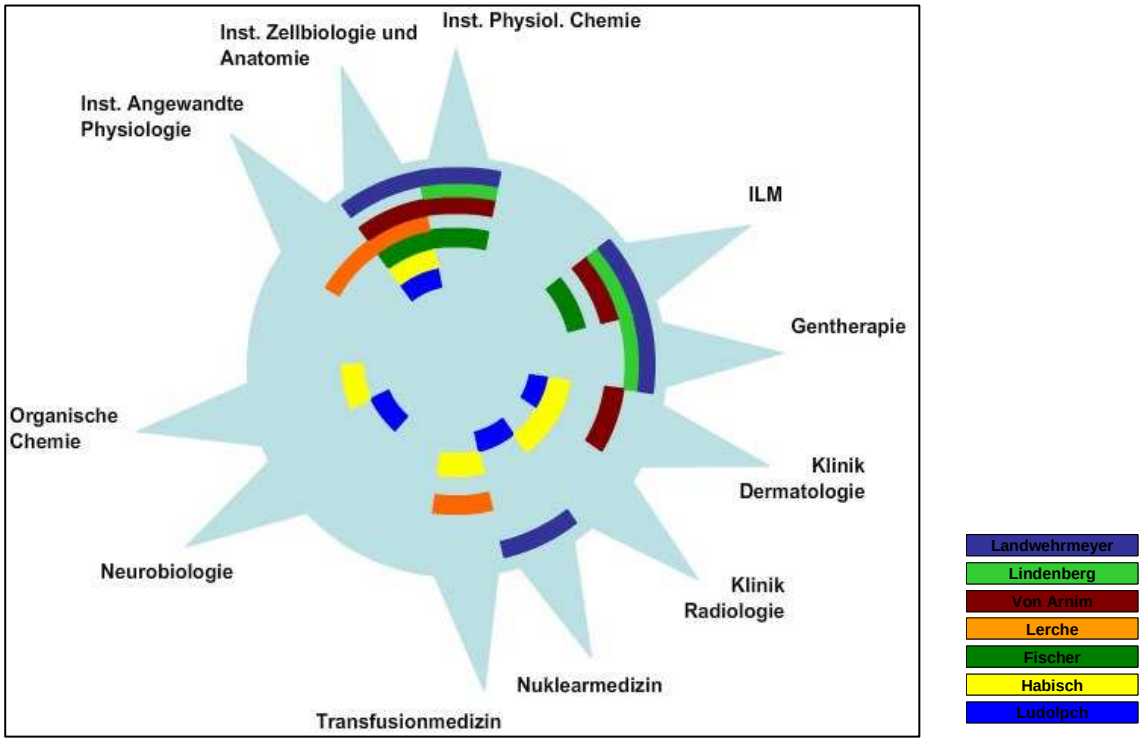
Prof. AC Ludolph

Die Abteilung engagierte sich wie in den letzten Jahren im Schmerzzentrum, im Muskelzentrum, im Epilepsiezentrum, im Geriatrischen Zentrum und Neurozentrum der Universität Ulm. Herr Prof. Landwehrmeyer und Herr Dr. Henkel vertreten im Schmerzzentrum die neurologischen Erkrankungen, hier fokussieren wir auf die chronisch-neurogenen Schmerzen und Kopfschmerzen. Alle klinischen Aktivitäten waren auch mit drittmittelfinanzierten wissenschaftlichen Projekten verknüpft. Das Epilepsiezentrum wird auf Seiten der Neurologie vor allem durch Frau Dr. Weber, Herrn Dr. Röbling und Herrn Prof. Lerche repräsentiert; hier setzte sich der Aufwärtstrend der vergangenen Jahre im Rahmen im Bereich der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und der konsekutiv steigender Operationsfrequenz fort. Dies ist einerseits der gestiegenen Zahl von Ableitplätzen zuzuschreiben, andererseits wurde die vertrauensvolle Zusammenarbeit mit Herrn Chefarzt Dr. Baier (Abteilung für Epileptologie, Weißenau) weiter intensiviert. Es wurden regelmäßige prächirurgische Fallkonferenzen durchgeführt. Frau Oberärztin Dr. Sperfeld und Frau Dr. Rosenbohm, Dr. Gdynia und Frau Dr. Gastl leiten das Muskellabor und sind Schlüsselpersonen im Rahmen des Muskelzentrums. Dem Muskelzentrum kommt auch die langjährige enge Zusammenarbeit von Herrn Prof. Lerche und Prof. Lehmann-Horn zu gute.

Frau PD Dr. von Arnim betreut neurologisch das Geriatrische Zentrum und wurde im Jahr 2006 zur Geschäftsführerin ernannt. Wir hoffen, dass das Neurozentrum durch einige - im Jahr 2007 umzusetzende - Berufungsverfahren eine weitere Stärkung erhält, immerhin gehören 4 Abteilungen des Neurozentrums zu den stärksten Abteilungen der Ulmer Fakultät. Besonders erfreulich entwickelte sich die Zusammenarbeit mit der Abteilung von Prof. Böckers (Anatomie und Zellbiologie), der Abteilung für Neurobiologie (Prof. Wolf, Prof. Ehret aus der Fakultät für Biologie), der Psychiatrie von Herrn Prof. Becker in Günzburg und der neu aufgebauten Abteilung von Prof. Richter in Ulm (Neurochirurgie am Safranberg). Die Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Böckers erstreckt sich sowohl auf Personen als auch auf Inhalte; besonders zu erwähnen sind die Interaktionen auf dem Gebiet der Epileptologie und der Motoneuronerkrankungen. Mit der Abteilung für Neurobiologie ergeben sich Anknüpfungspunkte beim Tier-MRT sowie an transgenen Modellen, es konnten aber auch personelle

Verbindungen geschaffen werden. Mit Herrn Prof. Becker aus der Psychiatrie Günzburg setzten wir – wie mit der Abteilung Psychiatrie III (Prof. Spitzer) – den Assistentenaustausch fort. Die interdisziplinäre Tierverhaltens-Einheit wurde nach der Aufbauphase der vergangenen Jahre von Frau Braunstein in Betrieb genommen. Ein wesentliches Betätigungsfeld ist die Analyse des Phänotyps von Modellen für Alterung in der klinischen Forschergruppe von Frau Prof. Scharffetter-Kochanek (Dermatologie). Es ist zu erwähnen, dass die langjährige erfolgreiche Zusammenarbeit mit der Virologie (Prof. Mertens) im Bereich der Genetik, mit der Neurochirurgie im Bereich der Tiefenhirnstimulation und Epilepsiechirurgie (Prof. Richter), der Orthopädie auf dem Gebiet der Querschnittserkrankungen (Prof. Reichel), der Kardiologie im Bereich der Schlaganfallversorgung (Prof. Hombach) sowie der Radiologie (Prof. Brambs), mit dem gemeinsam das MRT und das CT betrieben wurde, fortgesetzt werden konnte. Es zeigte sich auch, dass durch die Zusammenarbeit mit der Neurochirurgie in Ulm die Arbeit im Akutbereich auf der Aufnahmestation durch die kooperative Haltung des Leiters Prof. Rickels viele Probleme aus dem interdisziplinären Bereich in vorbildlicher Weise kollegial und rasch gelöst werden können.

Kooperationen der Arbeitsgruppen der Experimentellen Neurologie mit anderen Institutionen/ Kliniken innerhalb der Universität Ulm



6 Forschungsschwerpunkte

6.1 Motorische Systemerkrankungen

Prof. A.C. Ludolph

Wir haben die Beschäftigung mit motorischen Systemdegenerationen weiter ausgebaut. Wir sehen im Jahr über 800 Patienten mit diesen Erkrankungen und führen symptomorientierte und pharmakologische Therapiestudien durch. Im Jahre 2006 stand pharmakologisch der experimentelle Einsatz von Copaxone, eine Substanz, auf deren Potential wir selbst tierexperimentell aufmerksam gemacht haben, im Rahmen einer internationalen Therapiestudie im Vordergrund. Danach führten wir die Nachfolgestudie für die Substanz Ono 2506 durch; dieser Modulator der Astrozytenfunktion hatte in einer ersten Studie interessanterweise ausschließlich einen Effekt auf Patienten gehabt, die innerhalb der ersten 14 Monate nach Erkrankungsbeginn behandelt worden waren. Bei der jetzt durchgeführten Untersuchung handelt es sich um den Versuch einer Reproduktion dieses Resultats; dieses Vorgehen wurde von der Zulassungsbehörde (EMEA) vorgegeben. Wir haben auch die administrativen und finanziellen Grundlagen für die Durchführung eines deutschlandweiten Investigator Initiated Trials (IIT) mit Pioglitazone gelegt. Die therepeutische Effektivität dieser Substanz wird gemeinsam mit Prof. Heneka (Münster) und der Firma Takeda untersucht. Prof. Haneka hat mit seinen tierexperimentellen Untersuchungen die Grundlage für den Einsatz von Pioglitazone bei der ALS gelegt.

Leider muß jedoch gesagt werden, dass es auf dem Gebiet der klinischen Therapieentwicklung bei der ALS in den letzten Jahren zu einem Stillstand hinsichtlich der Umsetzung erfolgversprechender Substanzen aus dem Tierversuch gekommen ist; viele hoffnungsvolle experimentelle Ansätze ließen sich nicht in erfolgreiche klinisch-therapeutische Strategien umsetzen. Daher wurde von uns im European Neuromuscular Center (ENMC) in Naarden (Holland) eine Konferenz initiiert, die sich zum Ziel machte, Standards für die Durchführung experimenteller Therapiestudien zu etablieren (Abb.1). Diese Standards wurden geschaffen, sind inzwischen international akzeptiert und stehen vor der Publikation.

Wir haben die systematische Arbeit zur Evaluierung der nicht-medikamentösen Therapien der ALS intensiviert; es steht die nicht-invasive Heimbeatmung (Herr Dr. Kühnlein, Herr Dr. Waibel) als symptomatische Therapieform der alveolären Hypo-

ventilation im Vordergrund. Diese Therapie führt aber nicht nur zur Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten, sondern auch sekundär zu einer Erhöhung der Lebenserwartung. Unsere Zahlen bei weit über 150 Kranken zeigen eine Verlängerung der Überlebenszeit bei spinalem Beginn von etwa einem Jahr; bei bulbärem Beginn, bei dem besondere Probleme der Maskenanpassung auftreten (die wir durch Verbesserung der Technik versuchen zunehmend zu beherrschen), von über einem halben Jahr. Dabei ist uns wichtig, dass die Autonomie des Patienten bei dieser Form der Beatmung erhalten bleibt. Wir haben durch Aufklärungsarbeit versucht, die Frequenz von Notfallintubationen im Großraum Ulm und darüber hinaus zu reduzieren. Dies ist gelungen und wenn diese Maßnahme doch – gegen den Willen des Patienten - vorgenommen wird, gelingt es uns meist den Patienten wieder zu entwöhnen und ihn nicht-invasiv zu beatmen.

Außerdem haben wir uns besonders der Optimierung der Ernährung der Patienten gewidmet. Wir haben eine internationale Konferenz zur Ernährung des ALS-Patienten organisiert; dabei waren die wesentlichen Experten aus Europa und USA, aber auch die Industrie vertreten. Wir haben als spezifische Probleme bei der ALS den Einsatzzeitpunkt der enteralen Ernährung, die Frühsterblichkeit nach Beginn der enteralen Ernährung (innerhalb der ersten Wochen), das Problem des Refeeding-syndroms und das Problem der optimalen Nahrungszusammensetzung identifiziert. Ein erster Versuch diese Probleme zu lösen wurde im Rahmen einer kontrollierten Studie eingeleitet, die die Ursache der frühen Übersterblichkeit erfassen und korrigieren soll. Die Studien zur Behandlung der Hypersiallorrhoe und der Kommunikationsstörungen wurden fortgesetzt.
Ein besonderer Forschungsschwerpunkt war die Untersuchung der prämorbiden und morbiden Persönlichkeit des ALS-Patienten. Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass die prämorbide Persönlichkeit eines Menschen, der an ALS erkrankt, sich deutlich von anderen unterscheidet: ALS-Patienten gelten als besonders aktiv, dies bezieht sich auf die physische und psychische Aktivität, empathisch, vielleicht sogar rastlos. In einer Fortführung der etablierten Zusammenarbeit mit PD Dr. Kübler aus der Medizinischen Psychologie in Tübingen (Leiter: Prof. Birbaumer) gelang es uns zu zeigen, dass die Einschätzung der Lebensqualität und des affektiven Zustands des ALS Kranken zwischen dem Patienten selbst und seiner Umgebung signifikant differiert: der Patient schätzt seine Situation erheblich besser ein als seine Umgebung. Diese

interessante Tatsache wird von uns weiter verfolgt und ist möglicherweise für die immer wieder aufflackernde Euthanasiedebatte bei der ALS von Bedeutung.

Auch die Entwicklung von biologischen Markern für den klinischen und präklinischen Krankheitsprozess stand weiter im Vordergrund der Forschung; dabei wurden aus dem Labor von Herrn Prof. Tumani durch Herrn Dr. Brettschneider und Dr. Süßmuth weit beachtete Arbeiten publiziert. Diese Arbeit wird auch ein Schwerpunkt der nächsten Jahre – der „postgenetischen Ära“ – sein. Sie wird darüber hinaus in die klinische Forschergruppe von Frau Prof. Scharffetter-Kochanek zum Thema „Altern“ integriert werden. Prof. Dr. Kassubek und Frau OÄ Dr. Sperfeld haben sich besonders intensiv mit Bildgebungsmarkern, nicht nur bei der ALS, sondern auch bei der hereditären spastischen Paraparese (HSP), beim M. Kennedy und der primären Lateralsklerose beschäftigt.

Die genannten Arbeiten wurden vor allem durch das BMBF, die Tom-Wahlig Stiftung, das ENMC, die DFG, Fresenius, Pfrimmer, Tewa, Ono Pharmaceuticals, Takeda und BREAS gefördert.

Teilnehmer der Naarden Konferenz März 2006

6.2 Demenzerkrankungen (M. Alzheimer und andere)

Leitung: PD Dr. C. von Arnim, Prof. Dr. M. Otto, Dr. R. Huber
Mitarbeiter: Dr. I. Uttner, Dr. M. Krzovska, Dr. E. Schuck

Seit 2006 wird die Gedächtnisambulanz als Spezialambulanz geführt. Die Gedächtnissprechstunde ist eine überregionale Anlaufstelle für Patienten, bei denen subjektiv oder von Angehörigen bemerkt, Gedächtnisstörungen bestehen und die an einer möglichst frühen Diagnosestellung interessiert sind. Die Frühdiagnostik ist gerade deshalb von Bedeutung, weil mit den mittlerweile zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufes bei degenerativen Demenzerkrankungen erreicht werden kann. Dies heißt auch, daß sich Restfunktionen bei frühem Behandlungsbeginn nachhaltig erhalten lassen, wobei das Auftreten schwerer Funktionsstörungen verzögert werden kann. Dies resultiert für die Betroffenen und Ihre Angehörigen in einer substantiellen Verbesserung ihrer Lebensqualität. Entscheidend ist allerdings ebenfalls die nicht degenerative Demenzen abzugrenzen, da bei diesen Erkrankungen deutlich mehr therapeutische Optionen offen stehen.

Im Rahmen eines BMBF-Projektes ist weiterhin eine bundesweit durchgeführte Studie zur Therapie der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung in die Demenzsprechstunde integriert.

Die Entwicklung von Methoden zur Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen sind daher wissenschaftlicher Schwerpunkt der Gedächtnissprechstunde. Ein besonderes Ziel dabei ist, etablierte und neu entwickelte neuropsychologische Testungen in einer Form anzuwenden, die altersbezogene physiologische Gedächtnisveränderungen von krankheitsbedingten Prozessen trennt. Dabei werden im Rahmen der Gedächtnisambulanz wissenschaftliche Arbeiten zur Differentialdiagnose von Demenz und Depression im Alter in einem „Testing-the-Limits“-Ansatz durchgeführt. Daneben werden in Zusammenarbeit mit der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Ulm (PD Dr. Mottaghy, Prof. Dr. Reske) Untersuchungen zur Quantifizierung von für die Alzheimer-Erkrankung typischen extrazellulären Amyloid-Proteinaggregaten in unterschiedlichen Erkrankungsstadien mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) durchgeführt. Darüber hinaus wird in langjähriger Kooperation mit dem Neurochemischen Labor der Neurologischen Abteilung des RKU (Prof. Dr. Tumani, Prof. Dr. Otto) die Bestimmung von Abeta 42 und Tau-Protein als Routinediagnostik zur

Früh- und Differentialdiagnostik durchgeführt. Des Weiteren werden neue Biomarker zur Frühdiagnostik bei Alzheimer und Parkinsondemenz evaluiert.

Durch die mannigfaltigen diagnostischen Möglichkeiten können verschiedene Ursachen dementieller Symtome differentialdiagnostisch gut abgegrenzt und gezielt therapiert werden. Neben Fragestellungen zur Frühdiagnostik werden daher im Rahmen der Sprechstunde selbstverständlich auch individuell zugeschnittene medikamentöse Behandlungen eingeleitet und ggf. adaptiert. In der Ambulanz werden auch klinische Studien mit neuen Therapieansätzen unternommen.

In einem weiteren Ansatz wurde die Kooperation mit der Parkinsonambulanz intensiviert, um Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung und Vorliegen einer Demenz eine optimale Diagnostik und Therapie ihrer Gedächtnisstörungen zu ermöglichen.

Parallel zu dem genannten klinischen Schwerpunkt wird die Pathophysiologie der Alzheimer Demenz in einem experimentellen Arbeitsschwerpunkt untersucht. In der Arbeitsgruppe von Frau PD Dr. v. Arnim werden molekulare Grundlagen von M. Alzheimer in Zellkultur untersucht. Hier liegt der Schwerpunkt auf Transport und Prozessierung von Amyloid Precursor Protein (APP) und seinen Sekretasen. Ziel dieser Untersuchungen ist es, neue Ansätze zur Prävention der Alzheimerschen Erkrankung zu finden. In der Arbeitsgruppe von Prof. Otto wird versucht mittels proteomischer Methoden neue diagnostische Marker für die Alzheimer und Parkinsondemenz zu ermitteln. In einem Grundlagen orientieren Schwerpunkt wird insbesondere die Entstehung von Aggregatzuständen untersucht.

Es wurden zudem verschiedene Fortbildungen für niedergelassene Ärzte und Informationsveranstaltungen für Betroffene und Ihre Angehörigen durchgeführt. Besonders erwähnenswert ist hierbei der inzwischen 5. Ulmer Alzheimertag mit großer Resonanz in der Ulmer Bevölkerung in enger Kooperation mit dem geriatrischen Zentrum Ulm, ZAWIW, Stadt Ulm, Paritätischen Sozialdiensten und Diakonie.

Die Arbeitsgruppe wird hierbei unterstützt von der Alzheimer Forschungsinitiative, der Hirnliga, dem BMBF, der EU und der Landesstiftung Baden-Württemberg.

6.3 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen

Prof. Dr. J. Kassubek

In der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt der Schwerpunkt weiterhin in der Betreuung von Patienten mit idiopathischem und atypischem Parkinson-Syndrom, Tremorerkrankungen (z. B. essentieller Tremor) und Restless-Legs-Syndrom, zudem werden auch seltene Bewegungsstörungen wie z.B. Morbus Wilson betreut. Unabhängig besteht eine Spezialsprechstunde für Morbus Huntington im Rahmen des Europäischen Huntington-Netzwerkes unter Leitung von Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer (s. dort). Das Ziel dieser Sprechstunden ist die individuelle, kontinuierliche Betreuung dieser Patienten, insbesondere bei diagnostischen und/oder therapeutischen Problemen. Die Neurologische Hochschulambulanz dient als Referenzzentrum für die Region. Ein besonderer Schwerpunkt der Ambulanz für Bewegungsstörungen liegt im klinischen Einsatz und der Erprobung neuer Therapieformen für diese Erkrankungen. Insgesamt wurden 2006 als der größten Spezialsprechstunde der Neurologischen Hochschulambulanz über 800 Patienten betreut.

M. Parkinson und atypische Parkinson-Syndrome (Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparalyse, kortikobasale Degeneration)

Prof. Dr. J. Kassubek, Mitarbeiter: Dr. A. Unrath, Dr. E. H. Pinkhardt, T. Müller, R. Feurer, S. M. Schüle (Study Nurse)

Der klinische Schwerpunkt der Spezialsprechstunde für Parkinson-Syndrome liegt weiterhin sowohl in der Differentialdiagnose (einschließlich Erstdiagnostik) als auch auf der Differentialtherapie von Patienten mit Parkinson-Syndrom in verschiedenen Erkrankungsstadien. Dabei werden alle modernen diagnostischen Prozeduren und alle modernen therapeutischen Verfahren angeboten. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit den Regionalgruppen der Deutschen Parkinson-Vereinigung und der regionalen Selbsthilfegruppe für juvenile Parkinsonsyndrome.

Für die Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen ist neben der im Mittelpunkt stehenden klinischen Untersuchung insbesondere der Einsatz funktioneller bildgebender Verfahren von Wichtigkeit, neben der Magnetresonanztomographie zur Ausschlussdiagnostik symptomatischer Parkinsonsyndrome und zur Diagnostik atypischer Parkinsonsyndrome vor allem die Positronenemissionstomographie (PET).

Diesbezüglich besteht eine Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Ulm (Direktor: Prof. Dr. Reske) für Untersuchungen mittels ^{18}F-DOPA-PET bzw. zur Darstellung der postsynaptischen Dopamin-D_2-Rezeptoren mittels ^{11}C-Raclopride-PET.

In der Therapie des Morbus Parkinson werden alle modernen therapeutischen Optionen angeboten. Dabei liegt einer der Schwerpunkte auf der Hochdosis-Therapie mit Dopaminagonisten und der Kombinationstherapie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium. Die Therapie mittels subkutaner Applikation von Apomorphin, als intermittierende Gabe mittels Pen oder als kontinuierliche Applikation mittels Pumpe, wurde intensiv fortgeführt. Auch die kontinuierliche Gabe von L-DOPA als Suspension über eine Pumpe via PEJ wird bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung angeboten, entsprechende Personalschulungen in der Klinik wurden durchgeführt.

Die Therapieoption der Tiefen Hirnstimulation für das fortgeschrittene Stadium des Morbus Parkinson wurde zunehmend angewendet. Die Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm (Dr. K. Seitz) zur Implantation von Elektroden zur tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus wurde weiter ausgebaut; in diesem Rahmen werden die Patienten mit tiefer Hirnstimulation in einer interdisziplinären Sprechstunde der Neurologischen und Neurochirurgischen Kliniken der Universität Ulm betreut. Auch zur operativen Therapie von essentiellem Tremor wurde die tiefe Hirnstimulation (mit Zielpunkt Nucleus ventralis intermedius thalami) 2006 in Ulm eingesetzt.

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2006 deutlich ausgebaut. Ziel der zahlreichen laufenden und der neu initiierten Studien, insbesondere zu Dopaminagonisten in unterschiedlichen Applikationsformen und zu potentiell neuroprotektiven Wirkstoffen, ist es, Substanzen zu identifizieren, die den Verlauf dieser progredienten Erkrankung günstig beeinflussen können. Für die organisatorische Betreuung der Studien samt Dokumentation war die Neubeschäftigung einer für die Studien bei Bewegungsstörungen speziell abgestellten Study Nurse (Frau S. M. Schüle) von unschätzbarem Vorteil.

Hinsichtlich Bildgebungs-basierter Verfahren/Studien wird auf entsprechende Abschnitte im Kapitel "Bildgebende Verfahren in der Neurologie" verwiesen.

Restless-legs-Syndrom

Prof. Dr. Kassubek, Dr. A. Unrath

Die Spezialsprechstunde für das Restless-legs-Syndrom (RLS) wurde aufgrund der großen Akzeptanz weiter ausgebaut. Es besteht eine sehr enge Kooperation sowohl mit der regionalen Selbsthilfegruppe für RLS als auch mit der übergeordneten deutschen Restless Legs Vereinigung RLS e. V.; im Rahmen dieser Zusammenarbeit wurde die Öffentlichkeitsarbeit hinsichtlich dieser häufig nicht erkannten oder unzureichend behandelten Erkrankung in weiteren Vorträgen intensiviert.
Die klinischen Schwerpunkte dieser Spezialsprechstunde liegen in der Diagnosestellung der Erkrankung anhand standardisierter Kriterien, der Differentialdiagnostik sowie der Therapie mit dopaminergen Pharmaka und anderen Substanzen. Die RLS-Ambulanz ist zertifiziertes Zentrum eines Netzwerks zur optimierten Betreuung betroffener Patienten in Form eines RLS-Patientenregisters.
Die Ambulanz für RLS nahm 2006 an mehreren klinischen Prüfungen als Studienzentrum teil. Hinsichtlich Bildgebungs-basierter Verfahren/Studien wird auf entsprechende Abschnitte im Kapitel "Bildgebende Verfahren in der Neurologie" verwiesen.

6.4 Morbus Huntington

Prof. G.B. Landwehrmeyer, Dr. D. Ecker

Der klinische Schwerpunkt dieser Spezialsprechstunde liegt auf der Beratung, Behandlung und umfassenden Betreuung von Huntington-Kranken und ihren Familien. Zusätzlich nahm auch im Jahr 2006 die Zuweisungen zur Differentialdiagnose (Phänokopien der Huntington-Erkrankung ohne Mutationsnachweis) und die Beratung und Untersuchung von Mutationsträgern vor dem Ausbruch von Symptomen einen breiten Raum ein. Der klinische wie wissenschaftliche Schwerpunkt ist allerdings die longitudinale Untersuchung von Patienten insbesondere im Frühstadium der Huntington-Erkrankung.
Das wissenschaftliche Hauptanliegen der Huntington-Spezialambulanz ist die klinische Erprobung potentiell neuroprotektiver Therapieansätze und die Entwicklung und Evaluation von biologischen Progressionsmarkern für die Huntingtonsche Erkrankung. Vor diesem Hintergund lag 2006 der Schwerpunkt der Ambulanz auf drei gros-

sen multizentrischen Studien, an denen die Neurologie der Uni Ulm im Rahmen des Euro HD Netzwerkes federführend beteiligt ist.
Die Basisstudie des Europäischen HD Netzwerks ist die REGISTRY-Studie. Sie erfasst alle Huntington Patienten, die interessiert und bereit sind an klinischen Studien teilzunehmen. Mit ihr wird ermittelt wie Huntington Patienten und ihre Angehörigen mit der Erkrankung zurechtkommen.
Ergänzt wird dieses Projekt durch die PREDICT Studie, deren Ziel es ist, durch die longitudinale klinische Beobachtung von asymptomatischen HD-Mutationsträgern die ersten Symptome der Erkrankung zu erfassen und so frühe therapeutische Interventionen zu ermöglichen.
Mit der Amarin-Studie konnte Ende 2006 auch eine therapeutische Studie abgeschlossen werden. Die Ergebnisse werden zur Zeit ausgewertet.
Weitere Fortschritte hat der Aufbau des europäischen HD Netzwerkes (EHDN) gemacht. Im Jahr 2006 wurde die Verfassung des EHDN verabschiedet und Prof. Lanwehrmeyer wurde zum Vorsitzenden des Netzwerks gewählt.

Die Arbeiten werden gefördert durch die Firma Sanofi und die HighQ-Foundation.

6.5 Epilepsie

Prof. Dr. Lerche, Dr. Y. Weber

Klinische Basis des Forschungsschwerpunktes Epileptologie sind die Spezialambulanz Epilepsie im Rahmen der Poliklinik und die stationäre Diagnostik und Behandlung im RKU einschließlich eines präoperativen Video-EEG-Monitorings im Rahmen eines Epilepsiechirurgieprogramms (Epilepsiezentrum Ulm).
In der Epilepsieambulanz werden Patienten mit therapeutisch schwierigen generalisierten und fokalen Epilepsien betreut. Insbesondere werden Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff in Frage kommen, in der Ambulanz ausgewählt und ins RKU zu einem Video-EEG-Monitoring weitergeleitet. Zur Erweiterung des Behandlungsangebotes nehmen wir zudem als Prüfzentrum im Rahmen von Medikamentenstudien teil. Es werden regelmäßig doppelblinde Studien der Phasen 2 und 3 mit antikonvulsiven Substanzen durchgeführt, die neue Wirkmechanismen aufweisen und deshalb die berechtigte Hoffnung auf eine Erweiterung des Behandlungsspektrums erlauben. Zudem werden

bekannte Substanzen in Phase 4 Studien weiter evaluiert und in Vergleichstudien in der Monotherapie getestet, was unsere Therapieoptionen insbesondere beim Einsatz der neueren Medikamente objektivieren soll.
Seit dem 1.1.2002 haben wir eine Beratungsstelle ‚Epilepsie und Schwangerschaft' eingerichtet. Diese beinhaltet eine Sprechstunde und telefonische Beratung zu den Themen Kinderwunsch und Schwangerschaftsplanung bei Patientinnen mit Epilepsie, antiepileptische Therapie während Schwangerschaft und Stillzeit und zyklusgebundene Anfälle. Die Beratungsstelle wird durch die Firmen *UCB* und *Novartis* weiterhin unterstützt.

Das stationäre Diagnostik- und Therapieangebot umfasst neben der Routine-EEG und der MRT-Diagnostik mit einem auf epileptologische Fragestellungen speziell abgestimmten Programm zusätzlich die Möglichkeit der 24h-EEG-Ableitung ohne zusätzliche Video-Dokumentation (mobiles Langzeit-EEG) und das oben bereits angesprochene Video-EEG-Intensiv-Monitoring zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik und zur differenzialdiagnostischen Klärung unklarer paroxysmaler Ereignisse. Das differenzialdiagnostische Programm wird zudem zur Abgrenzung kardiovaskulärer orthostatischer Dysregulationen durch die polygraphische Kipptischuntersuchung erweitert.

Nach der Gründung des Epilepsiezentrums Ulm im Februar 1994 und der Zustimmung des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung im Juli 1994 wurden im Epilepsiechirurgieprogramm auch epilepsiechirurgische Eingriffe in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm in Günzburg durchgeführt. Möglichkeiten für eine intraoperative Elektrokortikographie stehen seit April 1998 zur Verfügung. Seit 2002 werden zunehmend auch sog. invasive Ableitungen mit intracraniellen Elektroden durchgeführt. Alle apparativen Voraussetzungen nach den Qualitätsstandards der Arbeitsgemeinschaft für präoperative Epilepsiediagnostik und operative Epilepsietherapie stehen auf dem aktuellen Stand der Technik zur Verfügung. Seit 2002 haben wir einen Kooperationsvertrag mit dem Epilepsiezentrum Bodensee, so dass das Angebot für die Epilepsiechirurgie auf den gesamten Raum Ulm-Bodensee ausgedehnt wurde. Durch diese Maßnahmen wurde die Fallzahl in den letzten Jahren kontinuierlich gesteigert, Ziel sind über 30 Eingriffe pro Jahr, was im Jahr 2006 erreicht wurde.

Regelmässige Fortbildungsveranstaltungen beinhalten die alle 2 Jahre stattfindenden Epilepsie-Symposien im RKU, die allgemeine und spezielle epileptologische Themen umfassen, sowie diverse Abendveranstaltungen in der Region, EEG-Fortbildungen und Informationsabende für Patienten. Hervorzuheben ist unsere alljährliche Veranstaltung zum Tag der Epilepsie im Stadthaus Ulm, die am 4.10.2006 wieder stattfand. Dieses Mal wurden Fragen von Patienten in den Mittelpunkt gestellt, die wir im Vorfeld v.a. mit dem Jugendtreff für Epilepsiepatienten in Ulm und aus dem täglichen Umgang mit unseren Patienten erarbeitet hatten, und die in Vorträgen und in einer Expertenrunde beantwortet wurden.

Aktuelle Forschungsschwerpunkte der epileptologischen Arbeitsgruppe:

- Darstellung von Gedächtnisprozessen mit der funktionellen Kernspintomographie. Untersuchung des Arbeitsgedächtnis bei idiopathischen generalisierten Epilepsien (*Kooperation mit Prof. Gruber, Homburg, und Dr. Kraft Ulm, jetzt München*); Untersuchungen des verbalen und non-verbalen episodischen Gedächtnis bei Temporallappenepilepsien (*Kooperation mit Prof. Riepe, Berlin und PD Dr. Grön Ulm*).
- Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten durch bessere Auswertung vorhandener Kernspindaten und zukünftig durch 3 Tesla Geräte.
- Schwerpunkt der experimentellen Forschung sind genetische und pathophysiologische Untersuchungen bei idiopathischen erblichen Epilepsiesyndromen, die sich in zunehmendem Maße als Ionenkanalerkrankungen herausstellen (siehe 6.11).

6.6 Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS

Prof. H. Tumani
Mitarbeiter: Study Nurse: Fr. H. Fränkle; *Ärzte*: Dr. J. Brettschneider, Dr. Hirt, Dr. A. C. Palm, Dr. S. Süßmuth

Seit 1999 besteht an der Neurologischen Poliklinik der Universität Ulm eine Spezialsprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen, wobei die Multiple Sklerose (MS), Neuroborreliosen und ZNS-Vaskulitiden den Schwerpunkt darstellen.
Im klinischen Bereich werden Differenzialdiagnose und Differentialtherapie der MS in Abhängigkeit von Krankheitsstadium durchgeführt.

Im Rahmen der Diagnostik kommen neben der standardisierten klinischen Untersuchung auch moderne bilddiagnostische Methoden (standardisierte Messung des Hirnparenchyms) und aktuellste neurochemische Untersuchungen im Liquor (siehe Neurochemisches Labor) zur Anwendung.
Im Bereich der Kausaltherapie (Immunmodulatoren, Immunsuppression) werden alle therapeutischen Optionen angeboten, wobei wir uns bezüglich der etablierten und zugelassenen Präparate an den Empfehlungen der deutschsprachigen multiple Sklerose Therapie-Konsensusgruppe (MSTKG) orientieren. Unsere Klinik hat das Zertifikat „anerkanntes MS-Zentrum“ der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. erworben.
Die wissenschaftlichen Schwerpunkte umfassen sowohl den diagnostischen als auch den therapeutischen Bereich. Im diagnostischen Bereich fokussieren wir auf die Identifizierung und Evaluation von objektivierbaren Verlaufsparameter für die Krankheitsaktivität und Krankheitsprogression mittels Bildgebung (z.B. brain-parenchymal fraction) und biochemischen Markern (z. B. neuronale und gliale Marker im Liquor und im Serum).
Für die Entwicklung noch wirksamerer Therapiestrategien werden klinische Prüfungen durchgeführt, die entweder monozentrisch nur in unserer Klinik stattfinden (Ultrahochdosis-Kortikosteroidtherapie im akuten Schub) oder Teil multizentrischer internationaler Therapiestudien sind (Beta-Interferone, Glatirameracetat, andere Immunmodulatoren auch als oral verabreichbare Präparate). Ziel dieser Studien ist die Untersuchung der Verträglichkeit sowie der Wirksamkeitsnachweis neuerer einzelner oder kombinierter Präparate, die aufgrund ihrer günstigeren Anwendbarkeit (orale Applikation, 4-wöchentliche i.v.-Gabe) oder anderem Wirkmechanismus eine Alternative oder Ergänzung zu den etablierten Immunodulatoren darstellen können.

Die Arbeiten werden unterstützt durch Aventis-Teva, Biogen, Schering und Serono.

6.7 Neuropathische Schmerzsyndrome

Prof. Dr. Landwehrmeyer, Dr. Klug, Dr. Ecker

Migräne und Kopfschmerzerkrankungen

Mit der neurologischen Schmerzambulanz bieten wir unseren Patienten eine Spezialambulanz innerhalb des interdisziplinären Schmerzzentrums Ulm. Neben den sehr

häufig auftretenden primären Kopfschmerzformen werden neuropathische Schmerzsyndrome in unserer Ambulanz diagnostiziert und behandelt.

Zu den primären Kopfschmerzen zählen insbesondere die Migräne, der Spannungskopfschmerz sowie der Clusterkopfschmerz. Neuropathische Schmerzen finden ihre Ursache in einer Läsion des zentralen oder peripheren Nervensystems. Hierzu gehören Neuralgien (z. B. Trigeminus- und postzosterische Neuralgie), Polyneuropathien, Nerven-, Wurzel- oder Plexusverletzungen (Phantomschmerz) sowie zentrale Schmerzen im Rahmen von Infarkten oder Tumoren des Gehirns oder des Rückenmarks.

Wir bieten unseren Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen unterschiedlicher Genese die Quantitative Sensorische Testung (QST) an. Durch eine standardisierte Ermittlung der Schmerzschwellen für Warm- und Kälteempfindung sowie der Schmerzanalyse unterschiedlicher spitzer Reize (Pin-Pricks) erschließen sich anhand der Befundmuster unterschiedliche verursachende Mechanismen des zentralen oder peripheren Nervensystems. In Abhängigkeit der Ergebnisse wird die analgetische Therpie spezifisch der Symptomatik und den Bedürfnissen der Patienten angepaßt.

Nach erfolgter Diagnostik bieten wir unseren Patienten ein multimodales Therapiekonzept nach neuesten internationalen Standards. Ausreichend Zeit für die Patienten und deren Angehörige ist uns stets ein wichtiges Anliegen. Für interessierte Patienten besteht die Möglichkeit zur Teilnahme an laufenden Studien, die in Zusammenarbeit mit anderen Kliniken der Universität Ulm oder aber multizentrisch im Rahmen von BMBF-Projekten durchgeführt werden. Therapiestudien zur Erprobung neuer Wirksubstanzen sowie die funktionelle Bildgebung (PET = Positronen-Emissions-Tomographie) bilden in diesem Zusammenhang wissenschaftliche Schwerpunkte.

Bei unzureichender ambulanter Versorgung besteht die Möglichkeit einer stationären Therapie in der Neurologischen Universitätsklinik Ulm, Bereich RKU.

Nach erfolgter Diagnostik werden für ausgewählte Schmerzpatienten in einer interdisziplinären Schmerzkonferenz das individuell persönliche Schmerzproblem diskutiert, die Therapie festgelegt und in regelmäßigen Abständen der Behandlungsverlauf besprochen. Bezüglich invasiver Verfahren besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurochirurgie Günzburg sowie mit der Anästhesiologischen Schmerzambulanz der Universität Ulm.

Die Arbeiten werden gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

6.8 Neuromuskuläre Erkrankungen

Dr. A.-D. Sperfeld

Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen

Die im Jahre 1997 ins Leben gerufene Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen hat ihren hauptsächlichen Aufgabenbereich in der Diagnostik, der Therapiekontrolle, der Nachbetreuung und der Beratung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und betreuenden Ärzten. Zudem sollen zeitnah in Frage kommende Patienten über neue Therapieverfahren informiert werden und auch klinische Studien vorbereitet und durchgeführt werden. Im Jahre 2006 wurden ca. 400 Patienten betreut. Das Spektrum reicht von Neuropathien über Muskeldystrophien, stoffwechselbedingten Myopathien, entzündlichen Muskelerkrankungen bis hin zu Überleitungsstörungen und seltenen Kanalerkrankungen. In der Diagnostik muskelkranker Kinder besteht eine konsiliarische Zusammenarbeit mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum Ulm (SPZ). In Zusammenarbeit der Neuromuskulären Ambulanz, des Muskellabors am RKU und dem Friedrich Baur Institut in München werden insbesondere familiäre Myopathien untersucht und gemeinsame Weiterbildungsveranstaltungen organisiert. Zudem besteht eine neue Kooperation mit der Kardiologischen Ambulanz der Universität Ulm (Prof. Hombach) um Patienten mit einer Herzbeteiligung im Rahmen ihrer Grunderkrankung optimal, auf hohem wissenschaftlichem Niveau zu betreuen.
Die neuromuskuläre Sprechstunde steht unter der Leitung von OÄ Dr. Sperfeld. Weitere ärztliche Mitarbeiterinnen sind Frau S. Endruhn, Frau R. Gastl und Herr Dr. H.-J. Gdynia.

Ambulanz für Motoneuronerkrankungen

Ein etabliertes Bindeglied zwischen niedergelassenen Ärzten und dem klinischen Bereich stellt seit dem Jahre 1997 die Ambulanz für Motoneuronerkrankungen dar. Hauptsächlich werden Personen mit degenerativen motorischen Systemerkrankungen wie die Spinale Muskelatrophie und die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), aber auch atypische Erkrankungen wie die spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy (SBMA Kennedy) oder seltene kindliche Varianten betreut. Hauptaugenmerk liegt in der Diagnostik, in der Betreuung und auch in der Beratung von Betroffenen und ihren

behandelnden Ärzten. In die Überlegungen zu einer suffizienten Therapie, die aus einem vornehmlich symptomatischen Ansatz besteht, werden neben der Anwendung von Medikamenten auch Fragen zur optimalen Hilfsmittelversorgung und Einleitung physikalischer Therapieverfahren bearbeitet. Weiterhin bietet die Ambulanz durch ihr großes Einzugsgebiet Möglichkeit, Patienten für klinische Studien zu rekrutieren. Im Jahr 2006 konnte eine Studie der Firma TEVA begonnen und die Rekrutierungsphase abgeschlossen werden. In Zusammenarbeit mit dem Humangenetischen Institut der Universität Ulm werden Fragen hinsichtlich möglicher genetischer Ursachen bearbeitet und in Einzelfällen auch eine entsprechende Diagnostik angeboten.
Ein wichtiger Schwerpunkt bildet die palliative Therapie. Dazu gehören die Anpassung einer nichtinvasiven Heimbeatmung und auch die Prävention möglicher Ernährungsdefizite. Diese Aspekte werden in einer separaten Sprechstunde (siehe Palliativsprechstunde) detaillierter erörtert. In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke finden halbjährlich Informationsveranstaltungen des ALS-Gesprächskreises statt. Jährlich werden etwa 900 Patienten betreut.
Die Motoneuron-Ambulanz wird von Prof. Dr. A. C. Ludolph und von Fr. Dr. A. Sperfeld geleitet. Ärztliche Mitarbeiter sind Frau C. Hendrich, Frau S. Endruhn, Herr Dr. P. Kühnlein, Herr Dr. A. Felbecker, Herr Dr. J. Dorst, Herr Dr. H.-J. Gdynia und Herr Dr. S. Waibel.

ALS Ambulanz
Dr. S. Waibel
Assistenzarzt
S. Raubold
Studienschwester
Dr. A. Sperfeld
Oberärztin
Therapeutenteam
Ergotherapie, Physiotherapie, Logopädie
Prof. Dr. A. C. Ludolph
Chefarzt
Dr. S. Endruhn
Assistenzärztin
Dr. P. Kühnlein
Assistenzarzt

Wissenschaftliche Projekte

Parallel zu den klinischen Fragestellungen werden über die Ambulanz Patienten für verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen rekrutiert. Weiterhin wurde die 2005 begonnende Studie zur Evaluation der Ernährungssituation von ALS-Patienten in Kooperation mit dem Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Stuttgart Hohenheim weitergeführt.

In Kooperation mit dem Institut für Humangenetik wird ein Mutationsscreening für Cu/Zn SOD-Mutationen angeboten, auf wissenschaftlicher Basis in Kooperation mit Ingenium (München) das Motorprotein Dynactin und in Kooperation mit dem Humangenetischen Institut der Universität Gießen Alsin untersucht.

Der Aufbau der Patientendatenbank und der Genbank, die von 1998 bis Sommer 2000 von der DGM finanziert wurde, geht nach wie vor aus lokalen Mitteln weiter. Für die Motoneuronerkrankungen/ALS-Genbank ist inzwischen eine Umstellung auf Lymphoblasten und damit unerschöpfliche DNA erfolgt. Bisher sind knapp 1700 Lymphoblastenkulturen angelegt.

Pallativsprechstunde

Die Aufgabe der Pallativsprechstunde besteht in der Indikationsstellung und Einleitung einer nichtinvasiven (invasiven) Heimbeatmung und bietet konsekutiv auch die Langzeitversorgung von chronisch ateminsuffizienten Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen der Region an. Diese Einrichtung wird in enger Kooperation mit der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des RKU geführt. Es dominieren nasale, nichtinvasive Beatmungstechniken. Über das Muskelzentrum besteht eine Mitgliedschaft in der Arbeitsgemeinschaft der deutschen Heimbeatmungszentren und im Europäischen Konsortium of Respiratory Insufficiency. Ulm hat hierbei auch an der Erstellung von Richtlinien für die Therapie von heimbeatmeten Patienten mitgewirkt. Einen Schwerpunkt des Einsatzes der nichtinvasiven Heimbeatmung bildet die ALS, wobei die Beatmungssprechstunde an unserer Langzeitstudie zur Lebensqualität mitwirkt.

6.9 Hereditäre Spastische Paraparese (HSP)

Leiter: Prof. Dr. J. Kassubek, Oberärztin: Dr. A.-D. Sperfeld

In der im Jahre 2003 neu ins Leben gerufenen HSP-Ambulanz werden Patienten mit familiärer oder sporadischer spastischer Spinalparalyse betreut. Im Wesentlichen werden neben der Diagnostik der verschiedenen Varianten der Spinalparalysen und differentialdiagnostischen Fragen symptomatische Therapieverfahren und die Heilmittelversorgung optimiert. Gleichzeitig wird bei familiärer Erkrankung die Einleitung einer genetischen Diagnostik in Zusammenarbeit mit der Familiengenetischen Beratungsstelle der Universität Ulm angeboten. Als eines der wenigen Zentren in Deutschland, welche sich mit dieser seltenen Erkrankung beschäftigen, werden Patienten aus weiten Teilen Deutschlands in der Ambulanz behandelt. Es besteht eine sehr enge Zusammenarbeit mit der HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland.

Die von der Tom-Wahlig-Stiftung (http://www.fsp-info.de/) unterstützte monozentrische Studie zur symptomatischen Therapie mit L-Dopa ("prospektive, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von L-Dopa bei Patienten mit HSP"; EudraCT-Nummer 2004-004509-11) wurde abgeschlossen und statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse werden aktuell für die Veröffentlichung vorbereitet.

Die Sprechstunde nimmt an dem HSP-Teilprojekt des Deutschen Netzwerks für erbliche Bewegungsstörungen (GeNeMove) teil. In diesem Rahmen war die Spezialsprechstunde 2006 an der weiteren Rekrutierung von Patienten beteiligt. Unter Beteiligung von Ulmer Patientendaten konnte hierbei ein Projekt zu partiellen SPAST-Deletionen als einer bislang unterbewerteten Ursache eines autosomal dominanten HSP-Subtyps erfolgreich abgeschlossen werden (Beetz et al., Neurology 2006). Ein weiteres genetisches Projekt steht kurz vor seinem Abschluss.

Das Projekt zur Etablierung einer HSP-spezifischen Skala zur Beurteilung des klinischen Schweregrades, bei dem die Ulmer Spezialsprechstunde eines der wesentlichen Zentren war, konnte mit der Publikation dieser "Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)" abgeschlossen werden (Schüle et al., Neurology 2006).

Im weitergefassten Rahmen des GeneMove-Netzwerkes wurde von der HSP-Sprechstunde ein bi-zentrisches Projekt zusammen mit der HSP-Sprechstunde der Universität Tübingen (Prof. L. Schöls) initiiert, bei dem in Anlehnung an ein Projekt

mit Nachweis von reduzierten Myelondurchmessern bei Patienten mit unkomplizierter und komplizierter HSP (Sperfeld et al., 2005) eine weiter führende MRT-Studie durchgeführt wurde zur planimetrischen Erfassung von Myelon-Volumina bei HSP-Patienten mittels einer neuartigen standardisierten Auswertemethode. Hierzu wurden in Ulm nach der Etablierung der entsprechenden spezifischen Sequenzen Datensätze von HSP-Patienten (n=11) und von zwei unterschiedlichen Kontrollkollektiven (Ulmer Kollektiv, n=11 sowie Tübinger Kontrollkollektiv, n=10) akquiriert. Die abschließende Datenauswertung ist in Bälde zu erwarten.

Als ein weiteres MRT-basiertes Projekt der Spezialsprechstunde wurden Diffusion Tensor Imaging (DTI)-Daten bei einer großen Anzahl von HSP-Patienten erhoben und mittels der neu entwickelten Software TIFT auf Gruppenniveau analysiert. Die Publikation ist in Vorbereitung.

Im Rahmen der oben genannten engen Zusammenarbeit mit der Selbsthilfegruppe wurde zudem ein klinisches Projekt durchgeführt, das den klinischen Eindruck einer erhöhten Frequenz von Restless Legs-Syndrom (RLS) bei HSP-Patienten systematisch untersuchte. Bei einer Umfrage bei 132 HSP-Patienten wurde eine Assoziation bei mindestens 20,5 % der Patienten festgestellt, welche dann in persönlichen Interviews bestätigt werden konnte. Es ist somit von einer erhöhten RLS-Frequenz, in der Studie mit zudem meist mittlerem bis hohem Schweregrad, bei HSP auszugehen, welche somit eine therapeutisch relevante Komorbidität darstellt.

Die Datenauswertung zum klinischen Projekt "Copingverhalten von Betroffenen einer HSP" in Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Vivantes Humboldt-Klinikum GmbH, Berlin (Dr. F. Kreuz) wurde ebenfalls hinsichtlich der statistischen Auswertung abgeschlossen; die Publikation ist in Vorbereitung.

6.10 Schlaganfall – Stroke Unit und Neurologische Überwachungs-/Aufnahmestation

Dr. R. Huber

Nach der Erweiterung der Station im Jahr 2005 auf 15 kontinuierlich über eine zentrale Monitoring-Einheit zu überwachende Bettplätze kam es im Jahr 2006 zu dem erwarteten Anstieg der Patientenzahlen. Im Gesamtverlauf des Jahres wurden mit ca. 2400 Patienten etwa doppelt so viele Patienten wie im Vorjahr durch die Einheit aufgenommen. Im Zusammenhang mit dieser Umstrukturierung wurden auf der Station auch vermehrt Patienten auf Grund nicht-vaskulärer Ursachen behandelt, wobei

insbesondere die Patientengruppe mit Erkrankungen aus dem epileptischen Formenkreis aber auch aus dem Bereich der akut entzündlichen und parainfektiösen Erkrankungen zu nennen sind. Diesem Umstand wurde auch namentlich durch Umbenennung von „Stroke Unit“ in „Stroke Unit/ Neurologische Überwachungs- und Aufnahmestation“ Rechnung getragen. Die Zunahme der Patientenzahlen führte zu einer erheblichen ärztlichen und pflegerischen Arbeitsverdichtung und Erschöpfung der personellen Kapazität, so dass der Einsatz weiteren ärztlichen aber auch pflegerischen Personals notwendig war und perspektivisch auch weiter sein wird. Im Schlaganfallbereich zeigte sich 2006 insbesondere die Rate der hochbetagten (über 80-jährigen) Patienten mit akuten Schlaganfällen deutlich zunehmend. Hierbei bestätigte sich der bereits in den Vorjahren beobachtete Trend durch einen nochmaligen ca. 50% Anstieg dieser Patientengruppe, die mittlerweile fast 20% aller behandelten Schlaganfallpatienten stellt. Die Qualitätssicherung wurde wie bereits in den Vorjahren über eine Nachbetreuung und Dokumentation aller Schlaganfallpatienten im Rahmen des Schlaganfallregisters des Kompetenznetzwerkes Schlaganfall durch eine telefonische Nachbeobachtung auf 5 Jahre gesichert, wobei im Rahmen der vom Land Baden-Württemberg geforderten zusätzlichen prozeduralen Qualitätssicherung weiterhin ein erhöhter Dokumentationsaufwand besteht.

Die im Jahr 2005 erreichte Rate an Patienten, die einer akuten Gefäßrekanalisation zugeführt wurden, hat sich im Jahr 2006 stabilisiert und entspricht weiterhin den Quoten vergleichbarer überregionaler Zentren. Dies betraf sowohl Patienten, die innerhalb des für intravenöse fibrinolytische Therapieansätze relevanten 3 Stunden Fensters behandelt wurden als auch Patienten, die jenseits der 3 Stunden nach Auftreten von Symptomen eine intravenöse oder kathetergestützte intraarterielle Fibrinolyse erhielten. Als entscheidendes Kriterium für die Indikationsstellung zur Behandlung mit rtPA diente bei der letzteren Gruppe weiterhin die kernspintomographische Bildgebung, die durch die differenzierte Diffusions-und Perfusionsdarstellung ein mittlerweile in mehreren Studien bestätigtes geeignetes Selektionskriterium bei Patienten mit einer zeitlichen Latenz von mehr als 3 Stunden nach Auftreten von Symptomen bis zum Beginn der Therapie darstellt. Im Gegensatz hierzu ist der Einsatz dieser Methode bei früheren Therapiezeitpunkten in die Diskussion geraten, wobei gegen Ende des Jahres eine Analyse der innerhalb von 3 Stunden behandelten Patienten begonnen wurde, die klären soll, inwieweit eine frühe fibrinolytische Behandlung

auch im Falle eines nicht vorliegenden Mismatches zu einer Verbesserung des Zustandsbildes führt.
Im therapeutisch-klinischen Bereich wurden die Teilnahme an mehreren internationalen multizentrischen Studien fortgeführt, um den Betroffenen, die für eine der in der klinischen Routine verwendeten Therapieformen nicht geeignet waren, eine Behandlungsoption zu eröffnen. Die seit September 2005 laufende Studie mit Desmoteplase, einer fibrinolytischen Alternativsubstanz, wurde vielversprechend abgeschlossen, wobei aktuell eine weitere Studienphase kurz vor der Initiierung steht, welche letztlich zeitnah zur Zulassung des Medikamentes führen soll. Des weiteren erfolgreich abgeschlossen wurde eine neuroprotektive Phase II Studie, hier ist ebenfalls im Jahr 2007 mit dem Beginn der Phase III Studie zu rechnen. Dies scheint insbesondere in Hinblick auf die letztlich negativen Ergebnisse mit der mit Spannung erwarteten und 2006 publizierten Neuroprotektionsstudie mit NXY bemerkenswert. Begonnen wurde des weiteren die Teilnahme an einer sekundärprophylaktischen Studie (PERFORM) mit einem TP-Antagonisten, welcher in einem doppelblinden Ansatz mit ASS verglichen wird.

Die 2006 begonnene monozentrische Studie in Kooperation mit der kardiologischen und gefäßchirurgischen Abteilung der Universität Ulm zur Stabilisation fortgeschrittener arteriosklerotischer Veränderungen bei hochgradigen Stenosen der A. Carotis mit neueren Antidiabetika (Thiazolidinedione, Rosiglitazon) mit anti-entzündlichen und potentiell anti-atherogenen Eigenschaften wurde erfolgreich beendet, hier ist eine weiterführende Studie zum klinischen Einsatz der Substanzen in Planung. Im laborchemisch-experimentellen Bereich wurden Kooperationsstudien mit dem Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik zur Frage der körpereigenen (endogenen) zerebralen Regeneration abgeschlossen, eine vorläufige Auswertung erbrachte keinen Hinweis für eine Mobilisation mesenchymaler CD34+ Stammzellen aus dem Knochenmark zur Regeneration nach ischämischem Insult. Ebenfalls abgeschlossen wurde die Datenerhebung zur Analyse Erythropoetin-abhängiger Verlaufsveränderung nach ischämischem Insult. Untersuchungen zur Kombination mehrer serologischer Marker zur differentialdiagnostischen Einordnung akut aufgetretener neurologischer Defizite im Rahmen eines von der Firma Biosite entwickelten Stroke-Panels konnten keine Effektivität bzw. Nutzen der verwendeten ELISA-Methode nachweisen. Im Folgenden wurden serologische Untersuchungen begonnen, die im

Verlauf die Perspektive eine prähospitalen Unterscheidung hämorrhagischer und ischämischer Insulte ermöglichen könnten, wobei hierdurch frühzeitige therapeutische Maßnahmen angestrebt werden sollen.
Während nach den jüngsten Ergebnissen der HAMLET und DESTINY Studien die Frage nach dem prinzipiellen Einsatz einer Hemikraniotomie bei den sogenannten malignen Mediainsulten entgültig geklärt sein dürfte, ist der optimale Zeitpunkt eines derartigen Eingriffes nach wie vor ungeklärt. Insbesondere die Befürchtung einer möglicherweise überflüssigen Operation bedingt hierbei im Einzelfall erhebliche Verzögerungen mit der Konsequenz möglicherweise vermeidbarer cerebraler Sekundärschäden. In einer retrospektiven Auswertung wurden daher Daten zum Verlauf sogenannter Territorialischämien anhand Ihrer initial bildgebenden Charakteristika erhoben, welche derzeit anhand eines hausintern entwickelten Software-Programms hinsichtlich Ihrer prognostischen Wertigkeit analysiert werden.

Die in den letzten Jahren etablierte Zusammenarbeit mit der radiologischen Abteilung der Universität Ulm wurde 2006 durch die Diskussion über die medizinisch dringend notwendige Einrichtung einer 2-Ebenen Angiographie am RKU bestimmt. Die Einrichtung eines geeigneten Katheterplatzes soll unter anderem die in Zusammenhang mit den o.g. intraarteriellen Fibrinolysebehandlungen auftretenden Transportzeiten an die bisherige Angiographie-Einheit am Safranberg vermeiden. Eine abschließende Entscheidung hierüber steht allerdings derzeit noch aus. Weitergeführt wurde das Programm zur Behandlung proximaler Gefäßverschlüsse der A. Carotis interna, wobei im Einzelfall erfolgreich ein kombinierter Ansatz mechanischer und fibrinolytischer Methoden unter additiver Verwendung einer akuten stentgestützten perkutanen transluminalen Angioplastie eingesetzt wurde. In Kooperation mit der gleichen Abteilung wurde auch die Katheter-gestützte Implantation von Stents der Halsschlagader (Carotis-Stent) zur Sekundärprophylaxe bei hochgradigen Verengungen der blutzuführenden Gefäße des Gehirns weitergeführt. Entsprechend der 2006 erhaltenen Ergebnisse mehrer internationaler randomisierter Studien wurde die Indikation hierzu unter Berücksichtigung zahlreicher Parameter wie der Plaquemorphologie und der anatomischen Zugangsbedingungen in Übereinkunft mit der etablierten neurologisch-radiologisch-gefäßchirurgischen Fallkonferenz zurückhaltender gestellt. Erfreulicherweise zeigen sich weiterhin auch bei dem mittlerweile deutlich größerem Nachbeobachtungsintervall keine erneuten Verengungen (Rezidivstenosen). Abgeschlossen

wurde eine klinisch-experimentelle Arbeit zur Frage des Einsatzes einer morphologischen Kernspinsequenz (TrueFISP) als Ergänzung zur funktionellen Time of Flight (TOF)-Angiographie, um anatomische Varianten des vertebrobasilären Gefäßsystems von erworbenen Veränderungen im Rahmen akuter Ischämien des posterioren Stromgebietes zu unterscheiden.

6.11 Ionenkanalerkrankungen

Idiopathische Epilepsien, paroxysmale Bewegungsstörungen, Myotonien und periodische Paralysen

Prof. Dr. H. Lerche

Der Begriff Ionenkanalerkrankung umfasst eine heterogene Gruppe von Erbkrankheiten, bei denen Mutationen in Ionenkanalgenen Erregungsstörungen der Muskulatur oder des Nervensystems verursachen. Die Mutationen bewirken eine Änderung des Schaltverhaltens dieser membranständigen Proteine, was entweder zu einem vermehrten oder verminderten Öffnen der Kanäle führt („gain“ oder „loss of function“). Dadurch kommt es zu einer elektrischen Instabilität der Zellmembran, die für die Störung der Erregungsbildung und -ausbreitung verantwortlich ist. Die bisher identifizierten neurologischen Ionenkanalerkrankungen sind die Myotonien und periodischen Paralysen, die episodischen Ataxien, die familiäre hemiplegische Migräne sowie zunehmend idiopathische Epilepsiesyndrome: die häufigen Formen idiopathischer generalisierter Epilepsien (Absence-Epilepsien = Pyknolepsie, juvenile myoklonische Epilepsie = Impulsiv Petit Mal, Aufwach Grand Mal), die sog. generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus, die schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters (Dravet-Syndrom) und eine Form schwer behandelbaren frühkindlichen Grand Mals, die familiären Neugeborenenkrämpfe, die nächtliche Frontallappenepilepsie. Ein allgemeines Charakteristikum von Ionenkanalerkrankungen ist das attacken- oder episodenförmige Auftreten. Zwischen den Anfällen (interiktal) sind die Patienten oft unauffällig, wie dies z. B. von Epilepsiepatienten gut bekannt ist.

Im Rahmen der Epilepsie- und Muskelsprechstunden der neurologischen Ambulanz, wenn erforderlich auch stationär, werden Patienten mit den genannten Erkrankungen betreut. Vor allem bei Familien mit erblichen Epilepsien führen wir genetische und pathophysiologische Untersuchungen durch und testen neue therapeutische Zielstrukturen, die sich aus solchen Untersuchungen ergeben. Besondere Interessen liegen bei den idiopathischen generalisierten Epilepsien, Fieberkrämpfen sowie fami-

liären Neugeborenen- und Säuglingskrämpfen. Wir kooperieren diesbezüglich in Ulm mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum der Kinderklinik (Prof. Bode) sowie im Rahmen des nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN2) mit der Klinik für Epileptologie und der Humangenetik der Universität Bonn (Dr. Heils) und dem Max-Dellbrück Zentrum in Berlin (Dr. Sander), ferner mit zahlreichen anderen Kliniken und Ambulanzen in Deutschland, um die Patienten für genetische Untersuchungen zu rekrutieren. Ein weiteres Anliegen sind paroxysmale Bewegungsstörungen, wie kinesiogene, nicht kinesiogene oder belastungsinduzierte Dyskinesien, die z.T. gemeinsam mit Epilepsiesyndromen familiär gehäuft vorkommen und bei denen pathophysiologische Parallelen zu erwarten sind. In Kooperation mit der Abteilung für Angewandte Physiologie der Universität Ulm (Prof. Lehmann-Horn) wird zudem bei Muskelerkrankungen, episodischen Ataxien und Migränepatienten nach neuen genetischen Defekten gesucht.

Experimentelle Ergebnisse

Ionenkanäle bilden die Grundlage der Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen. Es ist deshalb pathophysiologisch gut verständlich, dass Mutationen in Ionenkanalgenen erbliche Krankheiten des Zentralnervensystems und der Skelettmuskulatur hervorrufen können. Durch die Kombination von genetischen und elektrophysiologischen Untersuchungen wurden in den vergangenen 15 Jahren diese sog. Ionenkanalerkrankungen entdeckt und charakterisiert. Die Pathophysiologie der bisher bekannten Erkrankungen konnte zu einem großen Teil bis auf die molekulare Ebene aufgeklärt werden, da die mutierten Kanäle mit der Patch-Clamp-Technik sehr genau funktionell analysiert werden können. Dies weist den Ionenkanalerkrankungen eine besondere Rolle bei der Erforschung der Pathogenese von Erbkrankheiten zu und macht sie zu interessanten Modellkrankheiten für häufigere Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik. Insbesondere konnte in den vergangenen Jahren dadurch die Pathophysologie von erblichen Epilepsien näher beleuchtet werden.

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich überwiegend mit der Genetik, Pathophysiologie und Therapie idiopathischer Epilepsiesyndrome, die eine genetische Ursache haben und sich in zunehmendem Maße als Ionenkanalerkrankungen des Zentralnervensystems herausstellen. In den vergangenen Jahren haben wir zunächst bei relativ seltenen, monogenen Epilepsien pathophysiologische Zusammenhänge aufgeklärt und in jüngster Zeit in einer Kooperation mit Herrn Dr. Armin Heils in Bonn auch erstmals ein Gen beschrieben, in dem Mutationen alle häufigen Formen der idiopathischen

generalisierten Epilepsien hervorrufen können (Absence-Epilepsien, juvenile myoklonische Epilepsie, Aufwach Grand-Mal). Es handelt sich dabei um einen Chloridkanaldefekt, der die GABAerge Hemmung im Zentralnervensystem über den notwendigen transmembranären Chloridgradienten beeinflusst und dadurch epileptische Anfälle auslösen kann. Auch Mutationen im GABA-Rezeptor selbst wurden bei verschiedenen Formen idiopathischer Epilepsien entdeckt. Wir haben nun mit Herrn Heils die erste Mutation in diesem Molekül entdeckt, die eine klassische Absence-Epilepsie verursachen kann. Der mutierte Rezeptor verliert dabei seine Funktion komplett und wird nicht in die Zellmembran eingebaut, was zu einer Reduktion der Hemmung im Gehirn und dadurch zu epileptischen Anfällen führt. Wir beobachten also zunehmend eine klinische, genetische und pathophysiologische Überlappung idiopathischer generalisierter Epilepsie-Syndrome, bei die GABAerge Hemmung eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielt.

Unsere Kooperation wird v.a. vom Nationalen Genomforschungsnetz und zeitweise der Volkswagenstiftung gefördert. Aufbauend auf diesen Ergebnissen konnte unter unserer massgeblichen Beteiligung in diesem Jahr ein grosses europäisches Verbundprojekt eingeworben werden, in dem diese Untersuchungen intensiviert werden.

Wir haben uns ferner mit den benignen familiären Neugeborenenkrämpfen (BFNC) beschäftigt. Diese werden durch Mutationen in zwei neuronalen spannungsgesteuerten Kaliumkanälen (KCNQ2 & KCNQ3) verursacht, die zu einem reduzierten Kaliumausstrom und damit zu einer Übererregbarkeit der Zellmembran und epileptischen Anfällen führt. Wir konnten jetzt zeigen, dass insbesondere der Subschwellenbereich eines Aktionspotentials ganz entscheidend für die Funktion dieser Kanäle ist, da Mutationen, die ausschliesslich in diesem wichtigen Spannungsbereich Veränderungen hervorrufen die Krankheit auslösen können.

Parallel mit der Klonierung der neuronalen KCNQ-Kanäle und der Entdeckung von Mutationen bei BFNC wurde ein Antikonvulsivum mit einem völlig neuartigen Wirkmechanismus, der Aktivierung von KCNQ-Kaliumkanälen, entdeckt. Retigabin bewirkt also das Gegenteil der BFNC-Mutationen und stabilisiert damit das Ruhemembranpotential, was epileptische Anfälle sehr potent verhindern kann. Wir haben die Bindungsstelle dieser Substanz im Aktivierungstor des KCNQ2-Kanals lokalisiert. Der Kanal wird durch Retigabin im offenen Zustand stabilisiert, was den Aktivierungsmechanismus molekular sehr gut erklären kann. Diese Untersuchungen wer-

den für die Entwicklung weiterer Substanzen mit spezifischerer Wirkung und weniger Nebenwirkungen von Bedeutung sein.
Schliesslich beschäftigen wir uns mit paroxysmalen Bewegungsstörungen und haben jetzt erstmals die molekulare Pathophysiologie der paroxysmalen belastungsinduzierten Dyskinesie (PED) charakterisiert. Wir haben mit unseren Untersuchungen ein neues Krankheitsbild identifiziert, bei dem die PED mit einer Hämolyse und Echinozytose verbunden ist. Ursache ist eine Mutation im Glucosetransporter der Erythrozytenmembran und der Blut-Hirn-Schranke, die letztendlich zu einem kombinierten Energiedefizit und einer Störung des Elektrolytgleichgewichtes führt, da der Transporter durch die Mutation für monovalente Kationen durchlässig wird. Dies kann das episodische Auftreten der Bewegungsstörung unter körperlicher Belastung sehr gut erklären.

Gefördert durch die DFG, das BMBF, die EU, die Thyssen-Stiftung, die Volkswagen-Stiftung, das Land Baden-Württemberg und die Universität Ulm

6.12 Neuroonkologie

Prof. Dr. H. Lerche

Im Jahr 2004 wurde eine neuroonkologische Ambulanz aufgebaut und die ambulante und stationäre Behandlung neuroonkologischer Patienten standardisiert. Die Patientenzahlen sind seitdem kontinuierlich gestiegen. Schwerpunkt ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren und die Verknüpfung mit der Epilepsiechirurgie, da viele Patienten, v.a. mit niedrigmalignen Tumoren, auch an therapierefraktären epileptischen Anfällen leiden.
Die Neurologische Klinik ist ferner an der Interdisziplinären Neurofibromatose Klinik der Universität Ulm beteiligt. In dieser Sprechstunde werden sowohl NF1 als auch NF2 Patienten mit multiplen hereditären Tumoren betreut. Eine ausführliche Darstellung dieser Klinik und der beteiligten Fachdisziplinen findet sich auf der Internet Seite http://www.uni-ulm.de/klinik/neuro-chirurgie/nfklinik.htm .
Daneben sei auch auf die Internetseite der NF Selbsthilfegruppe Ulm http://www.neurofibromatose.selbsthilfe.org/ hingewiesen.

6.13 Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie

Leiter: Prof. Dr. J. Kassubek; Mitarbeiter: PD Dr. A. Riecker, Dr. A. Unrath, Dr. H.-P. Müller, Dr. E. H. Pinkhardt, T. Müller, Mitarbeiter der Sektion Neurophysiologie, S. Fuchs (Studien-MTA)

Zahlreiche Projekte zur Weiter- und Neu-Entwicklung sowie zur Anwendung unterschiedlicher moderner Verfahren der strukturellen und funktionellen magnetresonanztomographischen Bildgebung des Gehirns / ZNS sowie der multimodalen Fusion von Imagingtechniken wurden 2006 initiiert als auch andere abgeschlossen. Untersuchungen zu spezifischen Fragestellungen neurologischer Erkrankungen im klinischen Kontext waren hierbei der wesentliche Aspekt.

Strukturelle MRT-Bildgebung

Hinsichtlich struktureller MRT-Daten wurden mittels der Voxel-basierten Morphometrie (VBM), d.h. der Ganzhirn-basierten statistischen Analyse von dreidimensionalen MRT-Datensätzen zur Identifizierung regionaler Strukturveränderungen, unterschiedliche neurologische Erkrankungen untersucht und das topographische Verteilungsmuster der zerebralen Veränderungen dargestellt.

Die VBM-basierte Studie zu regionalen Strukturveränderungen des Gehirns bei dem bislang größten MRT-basiert untersuchten Kollektiv an Patienten mit Restless Legs-Syndrom wurde bezüglich Datenanalyse abgeschlossen, die Publikation befindet sich im Review-Prozess. Darüber hinaus wurden Daten im Querschnittsdesign erhoben bei weiteren neurodegenerativen Erkrankungen zur Detektion regionaler zerebraler Hirnsubstanzveränderungen, z.B. bei Patienten mit Primärer Lateralsklerose (PLS), die Datenakquisition des entsprechenden Kollektivs ist hier noch nicht abgeschlossen. Eine Studie mit im Longitudinaldesign erhobenen Daten für eine VBM-Analyse bei Morbus Huntington wurde hinsichtlich Datenanalyse abgeschlossen (Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie der Technischen Universität München). Mit dieser Klinik besteht zudem eine intensive Zusammenarbeit für VBM-basierte Korrelations-Subanalysen an dem großen Kollektiv an Patienten mit Chorea Huntington für Auswertungen unter spezifischen Fragestellungen, zwei Projekte (zur relativen Erhaltung des limbischen präfrontalen Kortex im Rahmen der Huntington-assoziierten Atrophie bzw. zur Lateralität der zerebralen Atrophieprozesse) wurden abgeschlossen und publiziert. Auch das externe Kollaborations-Projekt zur VBM-

Analyse hinsichtlich zerebraler Veränderungen bei pränataler Antiepileptika-Exposition mit der Kinderklinik der Charité Berlin / der Abteilung für Pädiatrische Neurologie der Technischen Universität Dresden wurde abgeschlossen, ebenso die second level-Analyse der VBM-Auswertung bei amyotropher Lateralsklerose in Kollaboration mit der Neurologischen Universitätsklinik Hannover.
Die ergänzenden MRT-Analysen mit ROI-basierten, absolut quantifizierenden Verfahren (*MRreg*) wurden fortgeführt und, in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Ulm, hinsichtlich der Amygdala- und Hippocampus-Volumetrie bei Tourette-Syndrom im Kindesalter abgeschlossen sowie bei Angststörungen im Kindesalter initiiert.
Bezüglich der unterschiedlichen Projekte mit struktureller MRT des Gehirns und des Myelons bei Patienten mit Hereditärer Spastischer Paraparese (HSP) wird auf die entsprechenden Abschnitte des Berichtes der HSP-Spezialambulanz verwiesen.
Eine longitudinale Studie zur 3D-MRT-basierten standardisierten Bestimmung der globalen zerebralen Atrophie zusammen mit der Spezialsprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen wurde bei Patienten mit Multipler Sklerose und gesunden Kontrollen fortgeführt und nunmehr hinsichtlich der 3-Jahres-Daten abgeschlossen. Korrelationsanalysen wurden durchgeführt. Eine Fortführung des Projektes mit Datenerhebung über 5 Jahre ist geplant.

Im Rahmen pharmakologischer Therapiestudien mit MRT-Monitoring nahm die Neurologische Klinik in MRT-verantwortlicher Funktion an zahlreichen internationalen Studien teil, insbesondere zur Behandlung der Multiplen Sklerose aber auch von dementiellen Erkrankungen; hierfür wurden standardisierte MRT-Protokolle etabliert. Entsprechendes gilt für internationale MRT-basierte Studien zum Morbus Huntington (Querschnitts- und Longitudinal-Design) im Rahmen des Europäischen Huntington-Netzwerkes einschließlich der Leitung der entsprechenden Working Group Neuroimaging; in diesem Rahmen wurde ein Workshop der "Dry Biomarkers" zusammen mit der Arbeitsgruppe "Wet Biomarkers" am 10.05 bis 12.05. in Lund, Schweden veranstaltet. Weiterhin ist Ulm das nationale Koordinationszentrum der NNIPPS-Studie an Patienten mit Multisystematrophie und progressiver supranukleärer Paralyse hinsichtlich der MRT-Datenauswertung.

Diffusionsgewichtete MRT-Bildgebung

Insbesondere durch die konzentrierte Weiterentwicklung der hausinternen Software TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking) durch Dr. H.-P. Müller bietet diese (neben Preprocessing-Funktionen wie Datenkonvertierung und Bildbetrachtung) vielfältige Möglichkeiten zur automatisierten und somit anwenderfreundlichen Auswertung von diffusionsgewichteten MRT (DWI) und Diffusionstensor-Bildgebung (DTI).

Hervorzuheben ist im Hinblick auf DWI die auf halbautomatischen Algorithmen basierende dreidimensionale Ausmessung von Schlaganfallarealen mit dem Ziel der Verlaufs- und Prognose-Abschätzung von Territorialinsulten sowie die Korrelation dieser morphologischen Daten mit serologischen Parametern. Bisher wurden in Kooperation mit Dr. R. Huber unter Verwendung von TIFT 200 Datensätze unterschiedlicher Patienten mit Schlaganfällen analysiert.

Der wesentliche Anteil der weiterentwickelten Analysefunktionen von TIFT findet sich jedoch im Bereich DTI. So ist zusätzlich zur bisherigen Funktionalität von ROI-gestützten Analysen des Gerichtetheitsmaßes (fraktionale Anisotropie, FA) von DTI-Datensätzen nach extensiven Optimierungen der methodisch anspruchsvollen Normalisierung von DTI-Daten auf ein zu jeder Studie separat anzufertigendes Populations-, Scanner- und Sequenz-spezifisches Template nun ein Ganzhirn- und Voxel-basierter Gruppenvergleich bei Patienten- bzw. Probandenkollektiven möglich. Unterschiedliche 3-D-Visualisierungsmöglichkeiten wurden implementiert. Die aufwändige Methodik von TIFT und die insbesondere für DTI-Daten unverzichtbare Beibehaltung von Tensoreigenschaften unter Normalisierung wurden publiziert. Unter Anwendung von TIFT wurden große Patientengruppen mit neurodegenerativen Krankheitsbildern wie der HSP und der X-chromosomalen bulbospinalen Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom) sowie ein Kollektiv von mehr als 50 Patienten aus der Ambulanz für Bewegungsstörungen mit idiopathischem Restless-Legs Syndrom (RLS) untersucht. Weiter wurde ein Modul in TIFT implementiert, welches sich dadurch auszeichnet, dass auf der Grundlage von DTI anhand der Vorzugsrichtung innerhalb eines untersuchten Voxels wahrscheinliche Nervenfaserverläufe im Bereich der Weißen Substanz des Gehirns *in vivo* dargestellt werden konnen (Traktographie oder Fiber Tracking). Die Software enthält entsprechend der unterschiedlichen Anforderungen an die Robustheit einer Traktographie mehrere mathematisch differente Algorithmen. Fiber tracking eignet sich neben der Visualisierung der Neuroanatomie am

Lebenden insbesondere auch zu prächirurgischen Fragestellungen im Hinblick auf den Verlauf von Nervenfasertrakten wie der Pyramidenbahn; diesbezüglich wurde die Methodik bereits in Einzelfällen eingesetzt.

^{1}H-MR-Spektroskopie

Die Anwendung der im Vorjahr eingeführten Analysemethode von ^{1}H-MR-Spektroskopie-Messungen unter Verwendung einer kommerziellen Software (LCModel®) zur quantitativen Erfassung von Metabolitenkonzentrationen *in vivo* wurde bei neurodegenerativen Erkrankungen wie beispielsweise der Primären Lateralsklerose (PLS) weiter intensiviert. Das Projekt zur longitudinalen Untersuchung bei ALS-Patienten wurde hinsichtlich der Datenanalyse abgeschlossen und publiziert: hier konnte erstmalig in der Literatur im Zeitraum von sechs Monaten eine signifikante Abnahme von NAA im klinisch weniger stark betroffenen Motorkortex nachgewiesen werden.

Funktionelle MRT (fMRT)

Zentrale Fragstellungen des DFG-geförderten Projektes zur „kortikalen Reorganisation bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“ wurden mit Hilfe der funktionellen Bildgebung (fMRT mit BOLD-Messung) bearbeitet (s. auch Klinikbericht der Sektion Neurophysiologie). Für die funktionellen Studien im Projekt wurden neben dem Design zur rein sensorischen Verarbeitung (I) zusätzlich zwei Designs zur sozialen Informationsverarbeitung (II und III) konzipiert. Der Focus der Fragestellung zur Verarbeitung von sozialen Informationen bezieht sich zum einen auf emotionale Inhalte (II), sowie zum anderen auf Bewegungsinhalte (III). Für die funktionellen Studien werden optimierte Eventdesign- (I und II) sowie Blockdesignstimulationen (III) genutzt. Die ersten Untersuchungen an gesunden Probanden wurden im 1,5 Tesla MRT-Gerät durchgeführt. Untersuchungen von weiteren gesunden Probanden und Patienten mit ALS sind geplant.

In Zusammenarbeit mit der Klinik der Psychiatrie III der Universität Ulm wurde ein fMRT-Projekt bei 3 Tesla zu den neuronalen Korrelaten des Belohnungssystems bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation initiiert und mit der Datenakquisition begonnen.

Weiterhin wurden durch PD Dr. Riecker drei neue Projekte begonnen bzw. weiter geführt. Hierbei ist zum einen ein BMBF-gefördertes Projekt in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Claudia Steinbrink aus dem Transferzentrum für Neurowissenschaften und Lernen, Ulm, zu nennen, bei dem es besonders um die Untersuchung der Ursachen geht, die zu einer Lese-Rechtschreibstörung führen können. Es werden zum einen Verhaltensexperimente zur Vokaldiskrimination durchgeführt, zum anderen wird die Verarbeitung von Zeitdauerunterschieden bei deutschen Vokalen mittels fMRT untersucht. Desweiteren wurde in Kooperation mit der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen ein seit 6 Jahren bestehendes DFG-gefördertes Projekt weitergeführt, bei dem es um die Erforschung der Grundlagen sprechmotorischer Kontrollfunktionen geht und das drei verschiedene Forschungsansätze zusammen führt: einen fMRT-basierten, einen klinisch-neurophonetischen und einen Modellierungsansatz. Ein drittes Forschungsprojekt beschäftigte sich mit Alterungs- und Reorganisationsphänomenen bei gesunden Menschen im Alter und Patienten nach Schlaganfall in enger Zusammenarbeit mit der Neurologischen Universitätsklinik Göttingen. Dabei werden insbesondere die neuronalen Mechanismen bei einfachen motorischen Aufgaben und die Auswirkungen auf die ipsi- und kontralateral hemmenden Einflüsse des Kortex auf subkortikale Strukturen untersucht.

6.14 Geriatrischer Schwerpunkt - Neurologie

PD Dr. C. von Arnim, Prof. Dr. J. Kassubek, Dr. I. Uttner, Dr. R. Huber, Prof. Dr. M. Otto, Prof. Dr. A.C. Ludolph

Das Ziel des Geriatriekonzeptes Baden-Württemberg ist die Verbesserung der Versorgung geriatrischer Patienten. Dem wird einerseits durch verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit, andererseits durch gezielte Betreuung von Patienten mit bestimmten Krankheitsbildern im Rahmen von Spezialsprechstunden Rechnung getragen. Dies beinhaltet auch die wissenschaftliche Beschäftigung mit geriatrisch relevanten Fragestellungen und die Präsentation sowohl in Fortbildungen als auch in allgemeinverständlichen Vorträgen für die Bevölkerung.

Anfang 2006 wurde die Stelle des Sekretärs des Geriatrischen Zentrums Ulm vakant. Von Seiten des Lenkungsausschusses wurde im Sinne des o.g. Konzeptes be-

schlossen, die seit mehr als 10 Jahren durch einen Mitarbeiter der Bethesda Geriatrische Klinik belegte Position nunmehr von mehreren Personen der Universitätsklinik im Rotationsverfahren zu besetzten. Daher wurde jeweils ein Mitglied der medizinischen, orthopädischen und neurologischen Universitätsklinik als Leiter der Geschäftsstelle berufen. Die verantwortliche Position, die auch die organisatorischen Aufgaben beinhaltet, wird unter den Dreien jeweils jährlich rotieren, beginnend mit Frau PD Dr. von Arnim (Neurologie), gefolgt von Herrn Dr. Dreinhöfer (Orthopädie).

Ein Schwerpunkt der Abteilung Neurologie der Universität Ulm sind neurodegenerative Erkrankungen; hierbei handelt es sich um Erkrankungen des höheren Lebensalters. Mehr als die Hälfte der stationär betreuten neurologischen Patienten sind Patienten mit einem Alter über 65 Jahre.
Erwähnenswert ist zudem die Betreuung von Patienten mit Schlaganfall auf der Stroke-Unit der neurologischen Abteilung der Universität Ulm. Die meisten dieser Patienten sind ebenfalls über 65 Jahre. Damit liegt häufig Multimorbidität vor, so dass ausgehend von ihrem stationären Aufenthalt in der Neurologie diese Patienten intensiv interdisziplinär betreut werden und – soweit möglich – innerhalb der beteiligten Kliniken des Geriatrischen Zentrums weiter betreut und verlegt werden. Im Schlaganfallbereich zeigte sich 2006 insbesondere die Rate der hochbetagten (über 80-jährigen) Patienten mit akuten Schlaganfällen deutlich zunehmend. Hierbei bestätigte sich der bereits in den Vorjahren beobachtete Trend durch einen nochmaligen ca. 50% Anstieg dieser Patientengruppe, die mittlerweile fast 20% aller behandelten Schlaganfallpatienten stellt. Neben der allgemeinen neurologischen Ambulanz werden in der Neurologischen Poliklinik der Universitätsklinik Ulm zahlreiche Spezialsprechstunden durchgeführt. Hierbei finden besonders die Spezialsprechstunden, bei denen Erkrankungen, die bei geriatrischen Patienten gehäuft vorkommen (z.B. Demenz, Bewegungsstörungen, Epilepsie, Gefäßerkrankungen) besondere Beachtung.
Die Relevanz geriatrischer Fragestellungen insbesondere im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen spiegelt sich auch in den Forschungsaktivitäten der Abteilung wider. Hier sind wesentliche Schwerpunkte sowohl im Bereich der klinischen als auch der Grundlagenforschung Ursachen, Mechanismen, Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten neurodegenerativer Erkrankungen (ALS, M. Parkinson, M. Huntington, M. Alzheimer). Darüber hinaus ist die Abteilung in der Klinischen Forschergruppe „Altern“ (Abteilung Dermatologie, Fr. Prof. Scharffetter-Kochanek) integriert.

Die Aspekte der Besonderheiten der Betreuung geriatrischer Patienten wurden auch wieder 2006 in folgenden Lehrveranstaltungen besonders hervorgehoben:

- Q7, Medizin des Alterns (Dr. Huber)
- Q10, Prävention - Gesundheitsförderung (Dr. Uttner, PD Dr. v. Arnim, Prof. Otto)
- Integriertes Seminar-Modul 9, „Mit 66 Jahren“ (Dr. Uttner, PD Dr. v. Arnim, Prof. Tumani)

Experimentelle Neurologie

6.15 Modelle motorischer Systemerkrankungen

Frau Bucher, Frau Braunstein, Frau Schwalenstöcker, Frau Hähnel, Herr Teuchert, Prof. Dr. Ludolph

Wir versuchen experimentelle Therapieformen in in-vivo-Modellen zu entwickeln, die dann im zweiten Schritt auf den Menschen übertragbar werden.

Im Berichtszeitraum haben wir schwerpunktmäßig an zwei Modellsystemen gearbeitet; einem Tiermodell, das auf Dyneinmutationen beruhte, und dem bewährten Modell der Cu/Zn-SOD-Maus. Wir haben weiter an den Phänotypen der Dyneinmaus gearbeitet, die neben einem Verlust von Motoneuronen auch ein verändertes Angstverhalten aufweist. Die Tiere aus der Kreuzung der beiden Modelle, die die durch einen Verlust vom Motoneuron gekennzeichnet sind, jedoch zu einer Verlangsamung des Verlaufs und einer Verlängerung der Lebenserwartung der Doppelmutanten führte, werden weiterhin untersucht.

Wir haben darüber hinaus an der Cu/Zn-SOD-Maus an der neuroprotektiven Wirkung von Memantine gearbeitet, wobei es sich hier um eine nicht-kompeteive Blockierung des NMDA-Rezeptors handelt und in einer Verminderung eines pathologisch erhöhten Kalziumstroms resultiert. Des weitern haben wir an einer gezielten, gentherapeutischen Beeinflussung der Neurogenese und an immunmodulatorischen Substanzen gearbeitet. Dabei haben wir erfolgreiche Kooperationen mit Herrn Prof. Bogdahn aus der neurologischen Klinik Regensburg aufgenommen.

Wir haben im Rahmen dieser Versuche auch zeigen können, dass Funktion und Überleben als primärer Endpunkt beim Tier variieren können; das heißt eine Substanz die auf das Überleben wirkt, keineswegs die Funktion (hier ist vor allem die motorische Funktion gemeint) verbessert und umgekehrt.

Darüber hinaus führten wir umfangreiche strukturelle MRT-Untersuchungen in diesem Modell durch. Ziel dieser Untersuchungen war es Veränderungen im Gehirn im Verlauf der Krankheit bei transgenen Cu/Zn-SOD-Mäusen zu detektieren. Durch diese Versuche konnten wir bereits in der präklinischen Phase strukturelle Veränderungen im Hirnstamm aufzeigen.

Die Arbeiten wurden gefördert durch Merz, Novartis, Böhringer-Ingelheim, Regenion und das BMBF.

6.16 Biologische Marker und genetische Risikofaktoren der ALS

PD Dr. Ch. Münch, Prof. A.C. Ludolph, Dr. A.D. Sperfeld, Prof. Dr. Tumani, Dipl. Ing. (FH) B. Schwalenstöcker, Dipl. Biol. Braunstein, Dipl. Biol. Bucher

Wir untersuchten die folgenden Gene bei der ALS:

1.) Der Dynein-Dynactin-Komplex: Der molekulare Motor Dynein sowie der Multiprotein-Komplex Dynactin sind am retrograden axonalen Transport von Organellen und Vesikeln beteiligt. Es handelt sich um Mikrotubuli-assoziierte Motorproteine, die als Kandidatengene der motorischen Systemdgeenratin gelten. So weisen murine Modelle mit Mutationen in einer Untereinheit des zytosolischen Dyneins (DNCHC1) klinische und morphologische Kennzeichen einer motorischen Systemerkrankung auf. In einer Familie mit einer langsam progredienten, autosominal dominanten Erkrankung des zweiten motorischen Neurons wurde eine ursächliche Missensemutation in der p150-Untereinheit (DCTN1) des Dynactin-Komplexes beschrieben. In diesem Zusammenhang wurde in unserer Arbeitsgruppe erstmalig bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) gezielt nach Sequenzveränderungen bei DCTN1-Gens bei bisher 1200 ALS-Patienten gesucht. Wir haben immerhin bei 5 % der Patienten Mutation im Dynactin-Gen gefunden; dies Ergebnis wird dadurch relativiert, dass wir bei 1,7 % der Kontrollen ähnliche Befunde erheben konnten. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass einzelne Mutationen als Risikofaktoren, Polymorphismen aber auch als krankheitsverursachende Gene zu werten sind. Die nächsten Jahre werden dazu genutzt werden, die Funktionsveränderungen, die die Mutationen verursachen sowohl in in-vitro-Modellen (Hippokampus) als auch im transgenen Tier (Drosophila, Maus) zu charakterisieren.

2.) Das Tau-Gen: Das Tau-Protein gehört zur Gruppe der Mikrotubuli-assoziierten Proteine. Die Vernetzung von Tau und neuronalen Mikrotubuli ermöglicht Zellwachstum, Zellbewegungen und Transportprozesse. Tau spielt eine pathogenetische Rolle bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen mit hoher (DAT) und geringer (cortikobasale Degeneration) Prävalenz. Auch die Guam-Variante der ALS, eine zur typischen ALS klinisch benachbarte Motoneuronerkrankung, ist durch eine Tau-Pathologie gekennzeichnet. Etwa 5 % der ALS-Patienten leiden an einer Demenz vom Frontalhirn-Typ. Diese Patienten weisen jedoch keine morphologischen Merkmale einer Tau-Pathologie auf. Aufgrund der Variabilität des Phänotypes der ALS, der Tau-Akkumulation bei der Guam-ALS sowie der essentiellen Rolle des Tau-Proteins für das neuronale Zytoskelett untersuchen wir das Tau-Gen bei der ALS. Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein spezifischer Haplo-Typ, der auch bei der PSP und bei den frontotemporalen Demenzen auftritt, bei sporadischen Patienten mit ALS überrepräsentiert ist.

3.) Die AMPA-Rezeptor Untereinheit GluR2: Wir hatten in den letzten Jahren gezeigt, dass im transgenen Tier ein genetisch veränderter AMPA-Rezeptor, der vermehrt Kalzium in die Zelle lässt (etwa Verdopplung des Kalziumeinstroms) zu einer früheren Manifestation des Phenotyps einer Motoneuronerkrankung beim Tier führt. Daraufhin haben wir das GluR2-Gen untersucht, wir haben keine Unterschiede zwischen Kontrollen und ALS-Patienten gefunden. Wir haben jedoch einen Polymorphismus im Promotor des gleichen Gens detektiert, der bei ALS-Patienten in deutschen Population häufiger vorzukommen scheint. Wir versuchen dieses Ergebnis jetzt in Assoziationsstudien zu validieren.

4.) Das VEGF-Gen: Unsere Ergebnisse, die zusammen mit Prof. Gasser aus Tübingen, PD Meyer aus Berlin und PD Anneser aus München erhoben wurden, zeigen, dass Polymorphismen im Promotor des VEGF-Gens mit dem Alter bei Erkrankungsbeginn korreliert sind; daher gibt es auch positive Korrelationen vom Geschlecht (Frauen zeigen diesen Haplo-Typ häufiger) und bulbärem Beginn. Unsere Ergebnisse erklären die kontrovers aufgenommenen Resultate, die vor 3 Jahren in Nature Genetics von Lambrechts und Mitarbeitern publiziert worden, in zufrieden stellender Weise: Es wurde in 4 verschiedenen Populationen mit Hilfe von Assoziationsstudien gefunden, dass in 3 Populationen dieser Haplo-Typ mit dem Auftreten von ALS kor-

reliert; wir mussten diese Sichtweise korrigieren – der Haplo-Typ korreliert mit dem Erkrankungsalter.

Die Arbeiten werden gefördert durch das Zentrum für Klinische Forschung Ulm, der Verumstiftung sowie dem Bundesministerium für Bildung und Forschung.

6.17 Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen

Prof. G.B. Landwehrmeyer, Dr. rer. nat. K.S. Lindenberg, Dr. med. P. Weydt

Die klinische Arbeit mit Patienten mit der Huntington-Erkrankung wird ergänzt durch Laboruntersuchungen, die zum Ziel haben, durch weitere Aufklärung der Pathogenese von monogenetischen neurodegenerativen Erkrankungen mit einem vergleichbaren Mutationsmechanismus wie bei der Huntington-Erkrankung Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen zu erarbeiten. Ein neuer Schwerpunkt, der im Jahre 2006 entwickelt wurde beruht auf der Beobachtung, dass systemische metabolische Veränderungen eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Morbus Huntington spielen.
So konnte gezeigt werden, dass die Mitochondrien der Skelettmuskulatur sowohl bei Menschen mit Morbus Huntington als auch in transgenen Mausmodellen der Huntington'schen Erkrankungen frühzeitig in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Vor dem Hintergrund von anderen Studien, die zeigen konnten, dass die Huntington-Mutationen dierkte Auswirkungen auf die Expression mitochondrialer Gene auch in anderem nicht neuronalen Zellen hat, zwingen diese Einsichten zu völlig neuen therapeutische Ansatzpunkte, die über eine reine Neuropotektion hinausgehen müssen.

6.18 Stammzelltherapie

Dr. Habisch, Prof. Storch

Charakterisierung und Optimierung von adulten Stammzellen *in vitro*

Adulte Stammzellen können aus verschiedenen Organen des Erwachsenen gewonnen werden und können *in vitro* unter spezifischen Kulturbedingungen in verschiedene Gewebe differenziert werden.
Neurale Stammzellen (NSC) kommen v.a. in der Subventrikulärzone der lateralen Ventrikel vor, aber auch im Hippocampus und in geringerem Ausmaß in vielen ande-

ren Hirnstrukturen. Sie können aus Mäusen auf einfachem Wege isoliert und gezüchtet werden. Zellen des Mesencephalons etwa differenzieren durch Zugabe spezifischer neurotropher Faktoren in funktionelle dopaminerge Neurone. Dies sind genau jene Nervenzellen, die bei der Parkinsonerkrankung absterben. Von Epilepsiepatienten, die an der Neurochirurgie Günzburg einer Hippocampusresektion unterzogen werden, können wir ***adulte humane NSC*** isolieren und im Labor kultivieren (ein Kooperationsprojekt mit Prof. Storch, Dresden, und Prof. Antoniadis, Günzburg). Nicht zuletzt aufgrund der teils großen Unterschiede der physiologischen Funktion neuraler Stammzellen bei Mensch und Tier (so wandert ein Großteil muriner NSC *in vivo* zum bulbus olfactorius – ein Teil des Gehirns, der nur bei Tieren eine wesentliche Rolle spielt), als auch *in vitro* (murine NSC z.B. proliferieren wesentlich schneller), dienen unsere Untersuchungen einer genauen Charakterisierung dieser schwer verfügbaren und daher wenig untersuchten humanen NSC. Dabei konnten wir etwa zeigen, dass diese Zellen *in vitro* ebenfalls in funktionelle Neurone und Gliazellen differenzieren können, dass aber die relativen Anteile verschiedener Nervenzellsubtypen sich von jenen muriner NSC unterscheiden. Eine unlängst von uns durchgeführte Studie, bei der wir das Genexpressionsprofil mittels RNA-Chip-Technologie und real-time RT-PCR untersucht haben, hat deutliche Unterschiede zwischen adulten und fetalen humanen NSC aufgezeigt. Dies deutet auch auf unterschiedliche physiologische Funktionen hin. Obwohl NSC schon aufgrund ihrer intrinsischen (genetischen) "Programmierung" sehr effektiv in ausgereifte, funktionelle Nervenzellen differenzieren können, ist die Verwendung muriner oder anderer tierischer NSC nicht zuletzt aufgrund möglicher immunologischer Komplikationen (Transplantatabstoßung), die Verwendung humaner NSC durch ihre limitierte Verfügbarkeit und aufgrund ethischer Probleme eingeschränkt. Sie dienen daher primär der Grundlagenforschung, könnten in der Zukunft aber durch exogene Beeinflussung (z.B. pharmakologischer Art) zur Proliferation, Migration oder Differenzierung *in situ* stimuliert werden.

Eine besonders interessante Gruppe adulter Stammzellen wird ebenfalls intensiv in unserer Arbeitsgruppe untersucht: ***Mesenchymale Knochenmarksstromazellen (MSC)***. Sie können auf recht einfache Weise aus dem Knochenmark isoliert werden. Im Rahmen einer engen Kooperation mit Prof. Brenner (Orthopädie, Ulm) wurden diese Zellen schon sehr gut charakterisiert. MSC proliferieren *in vitro* über mehrere Passagen sehr gut und können auf relativ einfachem Wege in andere Zellen mesenchymalen Ursprungs (Knochen-, Knorpel- und Fettgewebezellen) differenziert wer-

den. Diese Zellen sind aber auch für die Neurologie von besonderem Interesse: So konnten wir zeigen, dass sie unter geeigneten Kulturbedingungen (unter erniedrigter Sauerstoffkonzentration, d.h. 3% anstelle 21%, sowie durch Serumentzug und Suspension) in Zellen *"konvertiert"* werden können, die NSC-ähnliche Eigenschaften besitzen. Dazu gehört, dass sie nach Konvertierung eine Reihe von Genen exprimieren, die auf einen neuralen Charakter hinweisen. Zudem können sie im Anschluss an diese Konvertierung in Zellen differenziert werden, die einerseits noch mehr und v.a. für reifere Nerven- und Gliazellen typische Gene exprimieren, und andererseits den Neurotransmitter Dopamin freisetzen. Von echten Nervenzellen kann man jedoch nicht sprechen, da sie weder Aktionspotentiale generieren noch Synapsen ausbilden. Eine weitere Eigenschaft dieser konvertierten MSC macht sie für die Neurologie besonders interessant: Nach Konvertierung bilden diese Zellen *neurotrophe Faktoren*. Dies sind Proteine, die Nervenzellen schützen und sogar das Aussprossen neuer Axone bewirken können. Kürzlich konnten wir zeigen, dass die Zellen u.a. *hepatocyte growth factor* (HGF) in großen Mengen freisetzen – allerdings erst nach Konvertierung. Einige externe Tierstudien haben bereits die erstaunlichen neuroprotektiven Eigenschaften von HGF aufgezeigt. Damit könnten diese Zellen sowohl für neue regenerative als auch neuroprotektive Ansätze für ansonsten therapieresistente Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Amyotrophe Lateralsklerose eingesetzt werden. Für die klinische Anwendung wären diese Zellen in vielfacher Weise von Vorteil: Nach verhältnismäßig einfach durchzuführender Knochenmarkspunktion und kurzzeitiger in vitro-Kultur könnten die Zellen *autolog* (d.h. ohne Transplantat-Abstoßungsreaktionen auszulösen) transplantiert werden. Adulte Stammzellen besitzen darüber hinaus, im Unterschied zu embryonalen oder fetalen Stammzellen, kaum karzinogenes Potential.

Stammzelltherapeutische Ansätze in Tiermodellen von Morbus Parkinson und Amyotropher Lateralsklerose

Um die von uns *in vitro* gezüchteten Stammzellen erstmals auch *in vivo* zu untersuchen, wurden frisch isolierte MSC und konvertierte MSC in ein **Mausmodell der Amyotrophen Lateralsklerose** transplantiert (in Kooperation mit Prof. Storch sowie im Rahmen eines deutsch-polnischen Kooperationsprojekts mit Prof. Domanska-Janik, Dr. Janowski und Dr. Kuzma, Warsaw). Die Zellen wurden in die Cisterna magna, einer relativ leicht zugänglichen Stelle des Liquorraums, injiziert. Diese erste

groß angelegte Studie zeigte zwar keine nennenswerten positiven Effekte der Zellen auf die Motorik und das Überleben der Tiere, jedoch konnten wir wesentliche Einblicke in das Verhalten der Zellen *in vivo* gewinnen und können daher zukünftige Experimente besser planen. Eine entscheidende und limitierende Rolle dabei scheint die Zelldosis zu spielen. Da histologische Untersuchungen an Tieren stets nur post mortem möglich sind, etablieren wir im Moment eine Methode, die uns erlauben soll, die transplantierten Zellen auch im lebenden Organismus zu verfolgen: Die zu transplantierenden Stammzellen sollen vor Injektion mit ***Nanopartikeln*** markiert und mittels Magnetresonanztomographie (MRT) sichtbar gemacht werden. Nanopartikel sind kleine Partikel mit einem Durchmesser von weniger als 1 µm, bestehend aus einem Eisenkern (der gut im MRT detektierbar ist) und einer Kunststoffummantelung. In unserer Studie sollen neuartige Nanopartikel mit interessanten Oberflächeneigenschaften verwendet werden, die in der Arbeitsgruppe von Prof. Landfester (Organische Chemie, Ulm) entwickelt wurden. In Zusammenarbeit mit Prof. Aschoff (Röntgendiagnostik, Ulm) werden die markierten Zellen schließlich mittels MRT *in vivo* detektiert. Zukünftig wird uns für diese Untersuchungen auch ein Kleintier-MRT mit deutlich höherem Auflösungsvermögen in Ulm zur Verfügung stehen.

Die Arbeiten werden gefördert durch die Landesstiftung Baden-Württemberg und durch das BMBF.

6.19 Sektion Neurophysiologie

Leiter: Prof. Dr. J. Kassubek; akadem. Mitarbeiter alphabetisch: Prof. em. Becker, Dr. V. Diekmann, Dr. R. Jürgens, Frau Dr. rer. nat. Dipl. Biol. D. Lulé, Dr. E. Pinkhardt

Im Rahmen des DFG-Projekts „Biologische Prinzipien der Sensorfusion“ wurde bei gesunden Probanden untersucht, unter welchen Bedingungen Bewegungen der visuellen Umgebung oder der Unterlage wahrgenommen werden, während der Proband sich selbst bewegt und wie solche Bewegungen wiederum in die eigene Orientierung im Raum einfließen. Erwartungsgemäß hatten Drehungen großflächiger optischer Umgebungsmuster im Vergleich zu Drehungen der Unterlage (auf der sich die Person befand) einen weit größeren Einfluss auf die Eigenorientierung. Dieser Einfluss scheint aber so gut wie nicht davon abzuhängen, ob der Proband die gleichzeitige Drehung der Umgebung bewusst wahrnimmt oder nicht. Die Ergebnisse lassen

sich im Rahmen eines Modells der gewichteten Mittelwertbildung von Sinnesinformationen und zusätzlichen kognitiven Faktoren (Vorab-Informationen und Erwartungen) erklären. Die kognitiven Einflüsse werden in diesem Modell immer dann stärker gewichtet, wenn die aufsteigenden Informationen der beteiligten Sinnesorgane schwach sind oder nicht miteinander übereinstimmen. Ein Antrag auf Verlängerung des Projektes um ein weiteres Jahr wurde von der DFG bewilligt.

Die Integration der bildgebenden Verfahren (Neuroimaging) in das methodische Spektrum der Sektion wurde weiter ausgebaut. Die für Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) entwickelte 8-Kanal-Version eines speziellen, batteriebetriebenen Verstärkers für die Registrierung elektrophysiologischer Signale wurde in umfangreichen Untersuchungen zusammen mit speziellen Elektroden erfolgreich erprobt und wird jetzt routinemäßig in den von der DFG geförderten Forschungsprojekten „Kortikale Reorganisation bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“ und „Sensorfusion“ eingesetzt. Eine auf 16 Kanäle erweiterte Version des Verstärkers wird zukünftig auch für die prächirurgische Epilepsiediagnostik im MRT-Scanner zur Verfügung stehen. Die für das Verstärkersystem entwickelte Software wurde um eine graphische Benutzerschnittstelle und um weitere Module zur Artefaktreduktion erweitert.
Für die Verbesserung ereignisgesteuerter fMRT-Messungen mittels BOLD-Effekt wurden Simulationsrechnungen durchgeführt, die zeigen, dass es optimale Reizkonfigurationen mit einer Periodik von etwa 14 s gibt. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden neue Reizparadigmen u.a. für das DFG-Projekt „kortikale Reorganisation bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“ und zur Untersuchung eloquenter Hirnareale in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik mit visuellen, akustischen und taktilen Reizen entwickelt und in ersten Probeversuchen erfolgreich getestet. Für das erstgenannte DFG-Projekt „ALS“ wurde weiterhin eine Software entwickelt, mit der Filme mit sogenannter „biological motion“ erzeugt werden können, d.h. einer koordinierten Bewegung von Punktmustern, die vom menschlichen Betrachter als sich bewegende Personen gedeutet werden. Die so erzeugten Filme können als visuelle Reize zur Untersuchung veränderter Wahrnehmung bei ALS-Patienten eingesetzt werden. Die entsprechenden Untersuchungen an Patienten wurden begonnen.
Im Rahmen des DFG-Projektes zur „kortikalen Reorganisation bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“ wurden die bisher gefundenen Ergebnisse, die Veränderun-

gen bei Patienten mit ALS im motorischen und emotionalen System zeigen, durch weitere Untersuchungen bestätigt und ergänzt. Dabei wurde mittels fMRT der Frage nachgegangen, in wie weit bei ALS auch noch weitere kortikale Systeme beteiligt sind. Dazu wurde ein Versuchsaufbau für das MRT konzipiert, mit dem die generelle sensorische Verarbeitung bei den Patienten mit ALS geprüft werden soll. Erste Hinweise bestätigen eine subklinische Beteiligung des somatosensorischen Systems bei diesen Patienten. Des Weiteren wurde in Verhaltenstestungen untersucht, in wie weit Äquivalente der im fMRT gefundenen Änderungen auch auf Wahrnehmungsebene existieren sowie dem Phänomen der seit langem postulierten persönlichen Charakteristika der ALS-Patienten nachgegangen. Auf der Wahrnehmungsebene wurde gezeigt, dass ALS-Patienten einen negativen Inhalt emotionaler Stimuli signifikant schlechter erkennen als Vergleichspersonen. Zur Klärung der Frage, ob es sich bei den Veränderungen auf Verhaltensebene um ein diagnosespezifisches Phänomen bei ALS handelt oder ob diese Veränderungen mehr als ein psychologisches Epiphänomen einer fatalen Prognose zu betrachten sind, welches aufgrund der veränderten Lebensumstände auftritt, wurden die gleichen Verhaltensuntersuchungen auch bei Patienten im terminalen Stadium einer Erkrankung vollständig anderer Genese (i.e. Karzinom-Patienten mit infauster Prognose) durchgeführt. Die Erkenntnisse bezüglich verhaltensrelevanter Änderungen und damit auch des emotionalen Erlebens und Lebens der Patienten mit der unheilbaren Erkrankung ALS haben unter anderem weit reichende Konsequenzen in Bezug auf die Diskussion zu „End-of-Life“ Entscheidungen. Die DFG hat Fördermittel zur Fortsetzung dieses Projekts für ein weiteres Jahr bewilligt.

Im Bereich Okulomotorik wurden Augenbewegungen von Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom analysiert und mit Daten von gesunden Kontrollen und von Patienten mit atypischen Parkinson Syndromen verglichen (Multisystematrophie vom Parkinsontyp (MSA) und Progressiver Supranukleärer Blickparese (PSP)). Die Ergebnisse zeigen, dass quantitative Messungen der Augenbewegungen nicht nur bei der PSP (durch Bestimmung der Sakkaden-Geschwindigkeit) sondern auch bei MSA (durch Muster-Analyse der glatten Augenfolgebewegungen) einen signifikanten Beitrag zur Differentialdiagnostik liefern. In einer weiteren Studie wurde bei präsymptomatischen Genträgern der dem Morbus Huntington zu Grunde liegenden Mutation die erste Reihe von insgesamt vier im jährlichen Abstand stattfindenden Messungen

abgeschlossen. Bei dem Projekt im weiteren Kontext der „PREDICT“-Studie dienen u. a. okulomotorische Parameter (wie z. B. Genauigkeit und Geschwindigkeit sakkadischer Augenbewegungen) als quantitative Marker, deren mögliche Veränderung als Anzeichen einer beginnenden Erkrankung im Sinne eines Biomarkers interpretiert werden kann. Schließlich wurden im Okulomotorik-Labor der Sektion Neurophysiologie weiterhin regelmäßig konsiliarische Untersuchungen bei Patienten der Neurologischen Klinik mit Bewegungsstörungen durchgeführt.

6.20 Axonale Regeneration

Prof. Dr. D. Fischer

Die Vielfalt und Präzision der neuronalen Verknüpfungen im Gehirn und im Rückenmark ermöglichen die außergewöhnlich komplexen motorischen, sensorischen und kognitiven Leistungen des Zentralen Nervensystems (ZNS). Das ZNS kann diese

Leistungen aber nur dann erbringen, wenn seine Struktur und Funktion intakt sind. Durch Unfälle oder Erkrankungen bedingte Verletzungen des ZNS können zur Unterbrechung von Faserbahnen führen und dadurch meist schwerwiegende und irreparable Bewegungs- und Sensibilitäts-störungen zur Folge haben. Beispiele hierfür sind die Querschnittslähmung bei Verletzungen des Rückenmarks oder die irreparable Erblindung nach Schädigungen der Sehnerven. Bis heute gibt es noch keine klinisch relevanten Therapieverfahren zur Heilung.

Der Hauptgrund für die permanenten Funktionsverluste durch diese Verletzungen liegt in der mangelnden spontanen Regenerationsfähigkeit durchtrennter Axone im ZNS. Die Ursachen hierfür sind nach wie vor nicht ausreichend verstanden. Ein tieferes Verständnis der molekularen Mechanismen ist aber notwendig, um neue therapeutische Ansatzpunkte entwickeln zu können. Neue Strategien zur erfolgreichen axonalen Regeneration haben auch klinische Relevanz für die Behandlung von Schlaganfällen oder neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Multiple Sklerose, Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer. So könnten z. B. nach erfolgreicher Stimulation gesunde Neurone erneute axonale Verbindungen zu den ursprünglichen Zielgebieten der degenerierten Neurone herstellen und so funktionelle Defizite kompen-

sieren. Die Entwicklung von innovativen Therapieverfahren zur axonalen Regeneration stellt heute daher eine der größten Herausforderungen der klinischen Neurowissenschaften dar.
Das Ziel unseres Labors besteht einerseits darin, die molekularen Ursachen des Regenerationsdefizits im ZNS zu untersuchen und zu verstehen sowie andererseits neue therapeutische Ansatzpunkte für eine erfolgreiche Regeneration zu entwickeln.

Hierfür verwenden wir Nervenzellen der Netzhaut, die so genannten Retinalen Ganglienzellen (RGZ). RGZ stellen typische Projektionsneurone des ZNS dar und zeigen nach einer Verletzung des Axons ebenfalls keine erneute Regeneration. In den letzten Jahren ist es uns gelungen Faktoren zu identifizieren, durch die diese Zellen zu einer erneuten Regeneration angeregt werden können. Ergänzend dazu haben wir gentherapeutische Strategien entwickelt, mit denen inhibitorische Signalwege, die ebenfalls für die Nicht-Regenerierbarkeit von ZNS-Neuronen verantwortlich sind, auszuschalten. Mit Hilfe dieser Verfahren ist eine moderate Regeneration im ZNS bei Nagern möglich. Im Mittelpunkt unserer gegenwärtigen Forschung steht die genaue Untersuchung der molekularen Mechanismen, die diesen regenerativen Prozessen zugrunde liegen bzw. diese ermöglichen. Dabei haben wir ein neues Protein identifiziert, das wir LINA genannt haben. Die Überexpression dieses Proteins fördert die axonale Regeneration. Ziel ist es hierdurch neue therapeutische Strategien zu entwickeln, die in Zukunft auch in anderen Bereichen des ZNS angewendet werden können und vielleicht auch beim Menschen Anwendung finden könnten.

6.21 Neurochemisches-Neuroimmunologisches Labor

Prof. Dr. H. Tumani, Prof. Dr. M. Otto

Mitarbeiter: Ärzte: Dr. J. Brettschneider, Dr. C. Palm, Dr. S. Süßmuth.
Naturwissenschaftler: Fr. Dr. V. Lehmensiek;
MTA's: Fr. D. Vogel, Fr. C. Ondratschek, Fr. R. Aksamija, Frau H. Mogel, Fr. D. Schattauer, Fr. A. Pabst

Seit 1999 besteht in unserer Abteilung ein Liquorlabor, dass inzwischen einen Probenumsatz von über 1500 Liquor-Serum Probenpaaren pro Jahr aufweist.

Durch die Verfügbarkeit einer großen Probenbank mit Schwerpunkt für neurodegenerative Erkrankungen und Multiple Sklerose können neue Methoden hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz unverzüglich evaluiert werden. Über die Liquorbank ergeben sich darüber hinaus nationale und internationale Kooperationsmöglichkeiten.
Aufgrund des angebotenen Methodenspektrums und der nachgewiesenen Qualitätsstandards gehört das Labor zu den wenigen Ausbildungslabors in Deutschland, die durch die Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN) zertifiziert sind. Neben der Routinediagnostik kann im Liqurlabor auch die für den Erwerb des Fachzertifikates Liquordiagnostik erforderliche Ausbildung angeboten werden.

Liquor-Preis für Dr. Sigurd Süßmuth

Dr. Sigurd D. Süßmuth (links) aus dem Institut für Neurologie der Universität Ulm ist von der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN) mit dem Liquor-Preis 2006 ausgezeichnet worden. Den Preis erhielt er bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für seine wissenschaftliche Arbeit zu atypischen Parkinsonsyndromen in der Arbeitsgruppe von Professor Hayrettin Tumani (rechts). Der Preis ist in diesem Jahr erstmals vergeben worden. Er soll Nachwuchswissenschaftler fördern, die im Bereich klinischer und grundlagenorientierter Neurochemie arbeiten. Die Arbeiten müssen nach einer Vorbegutachtung im Rahmen der Liquorsymposien bei den Jahrestagungen der DGN präsentiert werden. ■

In diesem Jahr fand zum vierten Mal der jährlich angebotene Liquordiagnostik-Kurs für Ärzte statt, indem Grundlagen und klinische Befundbeispiele interaktiv vermittelt werden.

Bedeutung der Liquoranalytik:
Die Analyse des Liquors ist ein essentieller Bestandteil der neurologischen Diagnostik. Neben dem Nachweis oder Ausschluß eines entzündlichen erreger- oder autoimmunologisch bedingten Prozesses liefert die Liquoruntersuchung wichtige Hinweise auf neoplastische Erkrankungen der Meningen und des ZNS, auf die CT-negative Subarachnoidalblutung sowie auf neurodegenerative Erkrankungen (dementielle Syndrome, ALS, atypische Parkinson Syndrome).

Liquoruntersuchungsprogramm:
Die Liquordiagnostik besteht aus einem dreiteiligen Stufenprogramm: Notfalldiagnostik (Beschaffenheit, Zellzahl, Gesamtprotein, Lactat), Basisdiagnostik (Differentialzellbild, Albumin, Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) und Spezialdiagnostik (oligoklonale Banden, erregerspezifische Antikörper, Markerproteine für krankheitsspezifische Aktivität und Progression).
Um eine Aussage über eine mögliche autochtone Produktion von Immunglobulinen oder erregerspezifischen Antikörpern treffen zu können, ist die parallele Untersuchung von Liquor und Blut erforderlich, da die größten Proteinfraktionen im Liquor aus dem Blut stammen. Die gebildeten Liquor-Blut-Quotienten werden schließlich in Abhängigkeit von der individuellen Blut-Liquor-Schrankenfunktion evaluiert.
Die Auswertung einer intrathekalen Synthese von Immunglobulinen erfolgt mit Hilfe der Quotientendiagramme, bei denen Liquor-Serum-Quotienten für IgG, IgA und IgM jeweils gegen den Liquor-Blut-Quotienten für Albumin (Parameter für Schrankenfunktion) aufgetragen werden. Die graphische Evaluation dieser Parameter erlaubt die Erfassung krankheitstypischer Befundkonstellationen, die eine hohe diagnostische Spezifität erreichen.

Evaluation des Liquorgesamtbefundes:
Insbesondere die Entwicklung eines integrierten Liquorgesamtbefundes mit der Möglichkeit, krankheitstypische Befundmuster darzustellen, hat durch seine Bedeutung in der Neurologie eine weite Verbreitung gefunden.
Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass nur dort wo eine integrierte Liquordiagnostik betrieben wird, den Erwartungen sowohl der Klinik als auch der Labormedizin Genüge getan wird. Entscheidend ist dabei die Kenntnis moderner Schrankenkonzepte, das Beherrschen empfindlichster Techniken der Zytologie und Proteindiagnostik (isoelektrische Fokussierung) und die enge Kooperation mit der Neurologischen Klinik.

Untersuchungsmaterial: Liquor, Serum, sonstige Proben bei V.a. Liquorrhoe

Untersuchte Parameter (siehe Homepage der Klinik, Anforderungszettel als Download-Dokument erhältlich):

Zytologie:	Liquor-Zellzahl, Liquorzellbild;
Proteine:	Gesamtprotein, Immunglobuline (IgG, IgA und IgM), oligoklonale IgG-Banden mit Isoelektrischer Fokussierung;
Erregerspezifische Antikörper:	Borrelien (IgG, IgM), FSME (IgG, IgM), Masern, Röteln, Zoster, Herpes-simplex, Herpes-zoster, CMV;
ZNS-spezifische Proteine:	Beta-Trace (Prostaglandin-D-Synthase), Transthyretin, Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin, sCD14, IL-6, Vit. B12, Homocystein
Demenzmarker:	Tau-Protein (Gesamt-, Phospho-Tau), Beta-Amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3-Protein (in der Differentialdiagnose einer CJD), S-100B, h-FABP Hypocretin-1 (in der Differentialdiagnose einer Narkolepsie).

Wissenschaftliche Aktivitäten:

- Pflege und Aktualisierung einer Liquor-Serum Probenbank
- Identifikation und Evaluation von Substanzen hinsichtlich ihrer Relevanz als Diagnose-, Aktivitäts- und Progressionsmarker bei chronisch-entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen mittels sensitiven Immunoassays und neueren proteomischen Verfahren
- Korrelation biochemischer Marker mit Bildgebungsmethoden (z.B. BPF, MR-Spektroskopie, PET)

6.22 Dysphagiediagnostik

PD Dr. A. Riecker, Dr. Wallnöfer, Dr. Kühnlein, Fr. Lindner-Pfleghar, Hr. Schradt, Fr. Pfeifle, Fr. Friedrich

Im Jahr 2006 wurde durch PD Dr. Axel Riecker in Zusammenarbeit mit Frau Lindner-Pfleghar von der Logopädie begonnen die Dysphagiediagnostik am RKU zu etablieren. Hierzu wurden neben theoretischen und praktischen Fortbildungen auch eine Endoskopieeinheit zur fiberendoskopischen Sondierung und Darstellung der Abläufe beim Schlucken angeschafft. Die vorbereitenden Maßnahmen zur endgültigen Etablierung werden noch bis Mitte 2007 andauern, so dass ab Herbst 2007 standardisierte Untersuchungen für stationäre und auch ambulante Patienten angeboten werden können.

7 Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse

Im Semester finden wöchentlich Fortbildungsveranstaltungen der Abteilung für Neurologie in Kooperation mit dem Neurozentrum Ulm statt. Dazu werden renommierte nationale und internationale Referenten zu grundlagenwissenschaftlichen und klinisch-wissenschaftlichen Themen eingeladen. Ferner wird vierzehntägig ein internes Doktorandenseminar durchgeführt.

Sommersemester 2006	
Prof. M. Jucker Tübingen	„Cerebrale Amyloidose: Tiermodelle, Mechanismen, therapeutischer Ausblick“
Frau Jun. Prof. B. Liss Marburg	„Degeneration of dopaminer-gic neurons – mouse models and mechanisms“
Prof. H.-W. Müller Düsseldorf	“Regeneration nach Rückenmarkverletzung”
Prof. D. Kullmann London	„Synaptic physiology: applications and perspectives“
Prof. M. Weller Tübingen	“Standards und Perspektiven der Therapie maligner Gliome”
Prof. H.-M. Meinck Heidelberg	„Stiff man-Syndrom und verwandte Erkrankungen“
Prof. C. Weiller Freiburg	„Dynamik der Reorganisation des Gehirns nach Schlaganfall“
Wintersemester 2006/07	
Frau PD Dr. Neumann München	“Identifizierung der Proteinkomponente in Ubiquitin-positiven Einschluessen bei Frontotemporaler Demenz und ALS”
Dr. Cybulla Freiburg	„M. Fabry“
Prof. Weis Aachen	“Neurotrophe Faktoren: Grundlage guter neuronaler Beziehungen”
Dr. Puls Berlin	„Genetische Untersuchungen neuropsychiatrischer Erkrankungen“
Frau Prof. Kirchheiner Ulm	„Pharmakogenetische Optimierung der Arzneimitteltherapie“
Prof. Benecke Rostock	„Das Essentieller-Tremor-Parkinsonismus-Übergangssyndrom – eine neue Bewegungskrankheit“
Prof. Ringelstein Münster	„Dissektionen der Zervikalarterien“
Prof. Schwarz Leipzig	„Plastizität nikotinerger Rezeptoren während der Degeneration dopaminerger Neurone“
Frau Prof. H. Flor Mannheim	„Lernen, Plastizität des Gehirns und chronische Schmerzen: Implikationen für die Therapie“

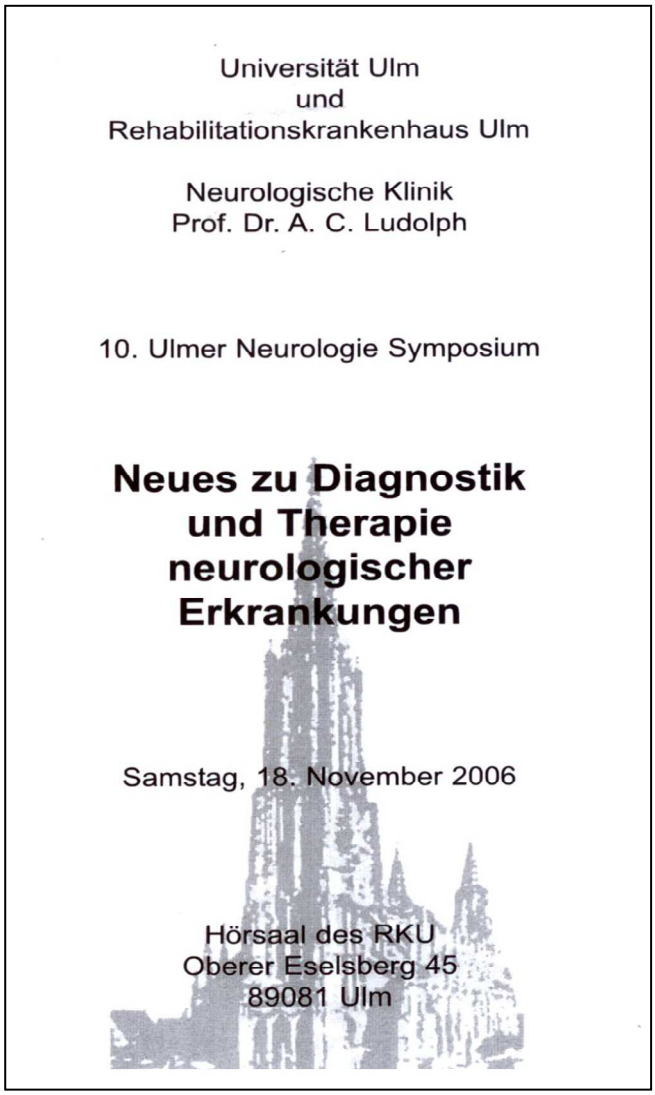
Vorstellung neuer Mitglieder des Neurozentrums am 30.10.2006 Villa Eberhardt	
Julia Kirchheiner, Institut für Naturheilkunde und Klinische Pharmakologie	*Pharmakogenetisch basierte Therapieempfehlungen - ein Nutzen für Langzeittherapie mit Psychopharmaka?*
Paul Dietl, Allgemeine Physiologie	*Mechanische Stimulations-Sekretions-Kopplung in Lungenepithelzellen*
Simone Kurt, Neurobiologie	*Die Rolle GABA(A)-vermittelter Inhibition im primären auditorischen Kortex der mongolischen Wüstenrennmaus*
Katrin Hille, Transferzentrum für Neurowissenschaften und Lernen	*Überblick über die Arbeit und Projekte des ZNL*
Roberto Viviani, Transferzentrum für Neurowissenschaf-ten und Lernen	*Arbeitsgedächtnis und Emotionsregulation*
Matthias Wittlinger / **Harald Wolf**, Institut für Neurobiologie	*Wüstenameisen als Modellsysteme für Orientierungsleistungen: Der Schrittintegrato*
Tobias Böckers, Abteilung Anatomie und Zellbiologie	*Makromolekülkomplexe organisieren die postsynaptische Dichte*

Einmal jährlich führt die Abteilung für Neurologie eine allgemein-neurologische CME-akkreditierte Fortbildungsveranstaltung für Kollegen in peripheren Krankenhäusern und niedergelassene Kollegen durch. Zudem wurden im Berichtszeitraum CME-akkreditierte Fortbildungsveranstaltungen zu den Themen Liquordiagnostik (OA Prof. Dr. Tumani), Schlaganfall (OA Dr. Huber) und Epileptologie (OA Prof. Dr. Lerche) durchgeführt. Ebenso finden regelmäßig epilepsiechirurgische Fallbesprechungen (OA Prof. Dr. Lerche), neurologisch-neuropathologische Konferenzen (Prof. Sommer, Prof. Landwehrmeyer) sowie Falldemonstrationen im Rahmen des Muskelzentrums (Dr. Sperfeld) statt.

15.-16.Juli 2006 – ***Liquorsymposium***. Zweitägige Fortbildung zur Liquordiagnostik veranstaltet und organisiert von Herrn Prof. Dr. H. Tumani

Oktober 2006 – 3. Ulmer Veranstaltungen zum ***Tag der Epilepsie- Ihre Fragen aus dem Alltag mit Epilepsie*** im Stadthaus Ulm für Patienten, Angehörige, Pflegende und betreuende Ärzte, veranstaltet und organisiert von Herrn Prof. Dr. H. Lerche und Frau Dr. Y. Weber

26.07.2006 - **Neurologie Workshop** - Fobi NR 91371; Kategorie A 4 Punkte
Dr. R. Huber, unterstützt von Sanofi-Aventis,
Niedergelassene Kollegen und Kollegen der umliegenden Häuser



November 2006 - ***10. Ulmer Neurologie-Symposium***, veranstaltet und organisiert von Herrn Prof. Dr. Kassubek und Prof. Dr. A.C. Ludolph.

Programm:

- **Die Relevanz der Semiologie epileptischer Anfälle für Diagnostik und Therapie** (Dr. Y. Weber)
- **Neurogene Schluckstörungen: Klinik und Therapie** (Dr. A. Riecker)
- **Schmerztherapie: was gibt es Neues?** (Prof. Dr. B. Landwehrmeyer)
- **Aktuelle Entwicklungen in der Labordiagnostik der Narkolepsie** (Prof. Dr. M. Otto)
- **Der interessante Fall: "Progrediente sensomotorische Polyneuropathie bei einem 76-jährigen Patienten nach täglicher Auspendelung seiner Nahrungsergänzung"** (Dr. T. Müller)
- **Der interessante Fall:"Rasch progrediente Bulbärparalyse bei einer 51-jährigen Patientin"** (Dr. H.-J. Gdynia)
- **Therapie maligner Gliome** (Prof. Dr. H. Lerche)
- **Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Demenz** (PD Dr. C. A. von Arnim)
- **Sekundärprophylaxe zerebraler Ischämien: aktuelle Studienlage** (Dr. R. Huber)
- **Monoklonale Antikörper in der MS-Therapie** (Prof. Dr. H. Tumani)

SCHÜLERNACHMITTAG am Montag, den 13. Februar 2006

Blick hinter die Kulissen der biomedizinischen Forschung
Veranstaltungsort: Universität Ulm, Oberer Eselsberg
Anmeldung und Organisation:
PD Dr. Dieter Brockmann
(dieter.brockmann@medizin.uni-ulm.de)
14.00 Uhr: Begrüßung der Schüler und Lehrer durch den Dekan der Medizinischen Fakultät Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin
14.10 Uhr: Begrüßung der Schüler und Lehrer durch
den Sprecher des Neurozentrums und Leiter der Abteilung für Neurologie Prof. Dr. Albert C. Ludolph
14.20 Uhr: Gruppeneinteilung und Abholung zu den
Laboren
14.30 Uhr: Labor
• Einführung in das jeweilige Forschungsgebiet durch
die Arbeitsgruppenleiter
• Praktische Übungen / Demonstrationsversuch
17.00 Uhr: Abschlussdiskussion mit den Arbeitsgruppenleitern
17.30 Uhr: Ende Labor
17.45 Uhr: Umtrunk mit Brezeln
18.30 Uhr: Ende der Veranstaltung

VERANSTALTUNGEN

Samstag; 18. Februar 2006 Kornhaus, Kornhausplatz Ulm 19.00 Uhr: Einlass 19.30 Uhr: Eröffnung (Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Direktor der Abteilung Neurologie und Sprecher des Neurozentrums, Ulm) 19.35 Uhr: Grußwort (Prof. Klaus-Michael Debatin, Dekan der Medizinischen Fakultät, Ulm) 19.40 Uhr: Grußwort (Sabine Mayer-Dölle, Sozial- und Kulturbürgermeisterin der Stadt Ulm)	19.45 Uhr: Normales und krankhaftes Altern des Gehirns (Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Ulm) 20.30 Uhr: Neuroleptika beim älteren Patienten (Prof. Dr. Thomas Becker, Günzburg) 21.15 Uhr: PRÄDEM – Demenz in Schwaben verhindern (Dr. Christine von Arnim, Ulm) 22.00 Uhr: Ende der Veranstaltung

VERANSTALTUNGEN

Sonntag, 19. Februar 2006
Stadthaus, Münsterplatz 50, Ulm

12.00 Uhr: Eröffnung (Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Direktor der Abteilung Neurologie und Sprecher des Neurozentrums, Ulm)
12.05 Uhr: Grußwort
(Oberbürgermeister Ivo Gönner, Ulm)

Morbus Parkinson:
Früher Schüttellähmung, heute behandelbar
12.15 Uhr: Therapie bei Parkinson-Erkrankung
(PD Dr. Jan Kassubek, Ulm)
12.30 Uhr: Diskussion mit Betroffenen und Mitgliedern der Selbsthilfegruppe
12.45 Uhr: Fragen an die Experten
Wenn Schmerzen nerven –
Von Kopfschmerzen und Nervenschmerzen
(PD Dr. Dietmar Bengel, Ravensburg;
Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer, Ulm)
14.15 Uhr: Einführung
(Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer, Ulm)
14.20 Uhr: Nicht alle Kopfschmerzen sind eine Migräne
(PD Dr. Dietmar Bengel, Ravensburg)
14.30 Uhr: Wenn Nerven schmerzen
(Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer, Ulm)
14.40 Uhr: Schmerztherapie – was hilft?
PD Dr. Dietmar Bengel, Ravensburg und Selbsthilfegruppen)
14.50 Uhr: Fragen an die Experten

Umgefallen? Epilepsie – nichts Geheimnisvolles
Und gut behandelbar! (PD Dr. Holger Lerche, Ulm)
15.00 Uhr: Grußwort
(Hilde Matthheis, Bundestagsabgeordnete der SPD)
15.05 Uhr: Was sind epileptische Anfälle und wie behandelt man sie? (Dr. Yvonne Weber, Ulm)
15.15 Uhr: Epilepsiechirurgie am Beispiel eines Patienteninterviews
(Dr. Martin Engelhardt, Günzburg)
15.25 Uhr: Wer kann neben dem Arzt helfen? – Erfahrungen von Betroffenene
(Ursula Schuster, Vorsitzende der Selbsthilfegruppen Baden-Württemberg)
15.35 Uhr: Fragen an den Experten

Sonntag, 19. Februar 2006
Stadthaus, Münsterplatz 50, Ulm

Die Amyotrophe Lateralsklerose
(Dr. Anne-Dorte Sperfeld, Ulm;
Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Ulm)
16.15 Uhr: Die ALS – ist die Erkrankung von Steven Hawking bei Fußballspielern häufiger?
(Dr. Anne-Dorte Sperfeld, Ulm)
16.30 Uhr: ALS-Selbsthilfegruppe
(Hildegard Salzberger, Stuttgart)
16.45 Uhr: Fragen an die Experten

Veitstanz – Tanz mit einem angekündigten Tod
17.00 Uhr: Einführung
(Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer, Ulm)
17.05 Uhr: Leben mit der Huntington Krankheit aus der Sicht der betroffenen Familien
(Christiane Lohkamp, Vorsitzende der Deutschen Huntington Hilf, Mitglied im Nationalen Ethikrat)
17.15 Uhr: Die Huntingtonkrankheit aus der Sicht der Ärzte und der Forschung
(Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer, Ulm)
17.25 Uhr: Fragen an die Experten

Multiple Sklerose – Leben und Arbeiten mit Multipler Sklerose (Prof. Dr. Hayrettin Tumani, Ulm)
18.00 Uhr: Einleitung: Was ist Multiple Sklerose und welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?
(Prof. Dr. Hayrettin Tumani, Ulm)
18.15 Uhr: Multiple Sklerose aus der Sicht der Betroffenen (Waltraud Witka, AMSEL)

„Schlag auf Schlag“ (Dr. Roman Huber, Ulm)
18.45 Uhr: Volkskrankheit Schlaganfall: Allgemeine Einleitung und Darstellung der Situation in Ulm
(Dr. Roman Huber, Ulm)
19.05 Uhr: Möglichkeiten der Vorsorge und der Behandlung (Dr. Sigurd Süßmuth, Ulm)
19.20 Uhr: Möglichkeiten der Nachsorge
(Dr. Roman Huber, Ulm; Dr. Bernd Schmitz, Ulm)
19.45 Uhr: Bericht eines Betroffenen über Symptome, den Effekt einer raschen Behandlung sowie die Notwendigkeit zur Nachsorge und Krankengymnastik
19.55 Uhr: Fragen an die Experten
20.00 Uhr: Schlusswort Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Direktor der Abteilung für Neurologie, Sprecher des Neurozentrums Ulm
20.15 Uhr: Ende der Veranstaltung

8 Lehre

Der Umsetzungsprozess der neuen Approbationsordnung hat die Dynamik in der Lehre forciert und das Spektrum des Lehrangebots erweitert. Mit großem Engagement haben alle Mitarbeiter der Abteilung und die Lehrbeauftragte (Prof. Tumani, PD Dr. von Arnim) an der Gestaltung der zahlreichen Lehrveranstaltungen mitgewirkt.

So werden nahezu alle Lehrveranstaltungen evaluiert (interne Lehrevaluation wird bei uns seit 1997 durchgeführt), die apl. Professoren gebeten, an der Lehre mitzuwirken (mit durchweg glänzendem an der Evaluation gemessenen Erfolg), die neurologische Beteiligung an den Querschnittsfächern, Wahlveranstaltungen, vorklinischem Unterricht und integrierten Seminaren erweitert (derzeit Beteiligung an 14 Lehrveranstaltungen), das elektronische Lehrarchiv erweitert und die Arbeit an dem Uni-internen Lehrprojekt (e-Learning; ehemals virtuelle Poliklinik) fortgesetzt. Derzeit wird aktiv ausgehend vom Studiendekanat an der Erstellung eines Ulmer Lerncurriculums gearbeitet, welches dann auch bald umgesetzt werden soll. Die wissenschaftliche Ausbildung der bei uns promovierenden Studenten profitierte vom Graduiertenkolleg, das von Herrn Prof. Landwehrmeyer stellvertretend geleitet wurde, und den regelmäßigen Doktorandenseminaren von Herrn Juniorprofessor Fischer in Zusammenarbeit mit der Neurobiologie (PD Dr. W. Stein). Weitere Fortbildungsveranstaltungen der Abteilung Neurologie sind unter Punkt 7 aufgeführt.

Darüber hinaus beteiligt sich die Neurologie am Graduiertenkolleg „Molekulare Medizin“ im Bereich Neuroscience sowohl im Master als auch im PhD-Studiengang.

9 Habilitationen und Promotionen

Abgeschlossene Habilitationen 2006:

PD Dr. Christine A.F. v. Arnim	Zelluläre Mechanismen von Transport und Prozessierung von Amyloid-Precursor-Protein (APP) und beta-Sekretase bei M. Alzheimer
PD Dr. Axel Riecker	Der Beitrag der vorderen Insel zur Sprachproduktion: funktionell-kernspintomographische Untersuchungen

Abgeschlossene Promotionen 2006:

Dr. Sylvie M. Etrich	Geschlechtsabhängigkeit der Hypoxietoleranz: Vermittlung über geschlechtsspezifische Mechanismen
Dr. Leonie Flaith	Klinik, elektrophysiologische und MRT-bildgebende Untersuchungen bei adulten Vorderhornerkrankungen
Dr. Alexander Unrath	Richtungsabhängige Farbcodierung des menschlichen Thalamus mittels Diffusion Tensor Imaging
Dr. rer. nat. Lulé Dorothée	Kortikale Plastizität bei progressiver neuronaler Degeneration – Untersuchungen bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose
Dr. Prechter Florian	Der A0/A0-Polimorphismus im Tau-Gen bei der Amyotrophen Lateralsklerose
Dr. Wuttke Thomas Volkmar	Charakterisierung des molekularen Wirkmechanismus des neuen Antikonvulsivums Retigabin am KCNQ2 Kaliumkanal

10 Publikationen 2006

10.1 Originalarbeiten und Übersichtsartikel

	Autor Titel Zeitschrift
1.	Arnim von CAF, Verstege E, Etrich SM, Riepe MW: Mechanisms of hypoxic tolerance in presymptomatic APP23 transgenic mice. Mech Ageing Dev 2006;127:109-114
2.	Arnim von CAF, Spoelgen R, Peltan ID, Deng M, Courchesne S, Koker M, Matsui T, Kowa H, Lichtenthaler SF, Irizarry MC, Hyman: GGA1 acts as a spatial switch altering amyloid precursor protein trafficking and processing. J Neurosci 2006;26:9913-9922
3.	Beetz C, Nygren AOH, Schickel J, Auer-Grumbach M, Bürk K, Heide G, Kassubek J, Klimpe S, Klopstock T, Kreuz F, Otto S, Schüle R, Schöls L, Sperfeld AD, Witte OW, Deufel T: High frequency of partial SPAST deletions in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. Neurology 2006;67:1926-1930
4.	Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Trenkwalder C, Brechlin P, Rüther E, Kornhuber J, Otto M, Wiltfang J: CSF diagnosis of Alzheimer`s disease and dementia with Lewy bodies. J Neural Transm 2006;113:1771-1778
5.	Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Klafki HW, Sparbier K, Smirnov A, Cepek L, Trenkwalder C, Rüther E, Kornhuber J, Otto M, Wiltfang J: CSF amyloid-β-peptides in Alzheimer`s disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson`s disease dementia. Brain 2006;129:1177-1187
6.	Björkqvist M, Petersen A, Carroll J, Nielsen J, Ecker D, Mulder H, Hayden MR, Landwehrmeyer B, Brundin P, Leavitt BR: Cerebrospinal fluid levels of orexin-A are not a clinically useful biomarker for Huntington disease. Clin Genet 2006;70: 78-79
7.	Brettschneider J, Petzold A, Junker A, Tumani H: Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis. Mult Scler 2006; 12: 143-148
8.	Brettschneider J, Petzold A, Süßmuth SD, Ludolph AC, Tumani H: Axonal damage markers in cerebrospinal fluid are increased in ALS. Neurology 2006;66: 852-856
9.	Brettschneider J, Petzold A, Süßmuth S. Landwehrmeyer B, Ludolph AC, Kassubek J, Tumani H: The neurofilament heavy chain NfH^{SMI35} in cerebrospinal fluid supports the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. Mov Disord 2006;21:2224-2227

10.	Brettschneider J, Petzold A, Claus A, Riepe M, Tumani H: The neurofilament heavy chain (NfH) in the cerebrospinal fluid diagnosis of Alzheimer`s disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2006;21:291-5
11.	Brettschneider J, Widl K, Ehrenreich H, Riepe M, Tumani H: Erythropoietin in the cerebrospinal fluid in neurodegenerative diseases. Neurosci Lett 2006;404:347-51
12.	Buerger K, Otto M, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, DeBernardis J, Kerkman D, Schroder J, Schonknecht P, Cepek L, McCulloch C, Moller HJ, Wiltfang J, Kretzschmar H, Hampel H: Dissociation between CSF total tau and tau protein phosphorylated at threonine 231 in Creutzfeldt-Jakob disease. Neurobiol Aging 2006;27:10-15
13.	Cao Ch, Lawrence D, Li Y, Arnim von CAF, Herz J, Su EJ, Makarova A, Hyman BT, Strickland DK, Zhang L: Endocytic receptor LRP together with tPA and PAI-1 coordinates Mac-1-dependent macrophage migration. EMBO J 2006;25:1860-1870
14.	Cepek L, Brechlin P, Steinacker P, Mollenhauer B, Klingebiel E, Bibl M, Kretzschmar HA, Wiltfang J, Otto M. Proteomic Analysis of the Cerebrospinal Fluid of Patients with Creutzfeldt-Jakob Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 23: 22-28
15.	Danzeisen R, Achsel T, Bederke U, Cozzolino M, Crosio C, Ferri A, Frenzel M, Gralla EB, Huber L, Ludolph AC, Nencini M, Rotilio G, Valentie JS, Carri MT: Superoxide dismutase 1 modulates expression of transferrin receptor. J Biol Inorg Chem 2006; 11: 489-498
16.	Danzeisen R, Schwalenstoecker B, Gillardon F, Buerger E, Krzykalla V, Klinder K, Schild L, Hengerer B, Ludolph AC, Dorner-Ciossek C, Kussmaul L: Targeted antioxidative and neuroprotective properties of the dopamine agonist pramipexole and its non-dopaminergic enantiomer SND919CL2x. J Pharmacol Exp Ther 2006;316: 189-199
17.	Dressel A, Kolb AK, Elitok E, Bitsch A, Bogumil T, Kitze B, Tumani H, Weber F: Interferon-beta1b treatment modulates cytokines in patients with primary progressive multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2006;114:368-73
18.	Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J: Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2006;21: 79-85
19.	Fernández-Santiago R, Sharma M, Mueller JC, Gohlke H, Illig T, Anneser J, Münch C, Ludolph AC, Kamm C, Gasser T: Possible genderdependent association of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene and ALS. Neurology 2006;66:1929-1931
20.	Gdynia HJ, Kassubek J, Sperfeld AD: Laryngospasm in neurological diseases. Neurocrit Care 2006;4: 163-167

21.	Gdynia HJ, Kurt A, Endruhn S, Ludolph AC, Sperfeld AD: Cardiomyopathy in motor neuron diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77: 671-673
22.	Gdynia HJ, Sperfeld AD, Haerter G: Histologic signs of inflammatory myopathy in familial Mediterranean Fever. J Clin Rheumatol 2006;12:265-6
23.	Gdynia HJ, Kühnlein P, Ludolph AC, Sperfeld AD: Hyperexzitabilitätssyndrome peripherer Nerven: Varianten, Differenzialdiagnosen und Therapie anhand eines Fallbeispieles. Akt Neurol 2006; 33:560-563
24.	Gdynia HJ, Sperfeld AD, Knirsch U, Homberg V, Rosenbohm A, Müller-Hocker J, Ludolph AC, Hanemann CO: Benign symmetric lipomatosis with axonal neuropathy and abnormalities in specific mitochondrial tRNA regions. Eur J Med Res 2006;11:545-6
25.	Geiger J, Weber YG, Landwehrmeyer B, Sommer C, Lerche H: Immunohistochemical analysis of KCNQ3 potassium channels in mouse brain. Neurosci Lett 2006;400: 101-104
26.	Gizatullina ZZ, Lindenberg KS, Harjes P, Chen Y, Kosinski CM, Landwehrmeyer BG, Ludolph AC, Striggow F, Zierz S, Gellerich FN: Low stability of huntington muscle mitochondria against Ca (2+) in R6/2 mice. Ann Neurol 2006;59: 407-411
27.	Groen G, Brandenburg I, Wunderlich AP, Riepe MW: Inhibition of hippocampal function in mild cognitive impairment: targeting the cholinergic hypothesis. Neurobiol Aging 2006;27: 78-87
28.	Grönholm M, Muranen T, Toby GG, Utermark T, Hanemann CO, Golemis EA, Carpen O: A functional association between merlin and HEI10, a cell cycle regulator. Oncogene 2006;25:4389-4398
29.	Hanemann CO, Bartelt-Kirbacht B, Dieboldt R, Kämpchen K, Langmesser S, Utermark T: Differential gene expression between human schwannoma and control Schwann cells. Neuropath Appl Neuro 2006;32:605-614
30.	Hellweg R, Lohmann P, Huber R, Kühl A, Riepe MW: Spatial navigation in complex and radial mazes in APP23 animals and neurotrophin signalling as a biological marker of early impairment. Learn Memory 2006;13:63-71
31.	Hempelmann A, Taylor KP, Heils A, Lorenz S, Prud´Homme SF, Nabbout R, Dulac O, Rudolf G, Zara F, Bianchi A, Robinson R, Gardiner RM, Covanis A, Lindhout D, Stephani U, Elger CH, Weber YG, Lerche H, Nürnberg P, Kron KL, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF, Sander T: Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia 2006;47:1682-1690
32.	Henkel K, Danek A, Grafman J, Butman J, Kassubek J: Head of the caudate nucleus is most vulnerable in Chorea-Acanthocytosis: A voxel-based morphometry study. Mov Disord 2006; 21:1728-1731

33.	Hermann A, Maisel M, Liebau S, Gerlach M, Kleger A, Schwarz J, Kim K-S, Antoniadis G, Lerche H, Storch A: Mesodermal cell types induce neurogenesis from adult human hippocampal progenitor cells. J Neurochem 2006;98:629-640
34.	Hermann A, Liebau S, Gastl R, Fickert S, Habisch HJ, Fiedler J, Schwarz J, Brenner R, Storch A: Comparative analysis of neuroectodermal differentiation capacity of human bone marrow stromal cells using various conversion protocols. J Neurosci Res. 2006;83:1502-14
35.	Homberg V, Ludolph AC: Ungesättigte Fettsäureester bei Chorea Huntington. Ist die Therapie mit Ethyl-EPA wirklich effektiv? Neurologie & Psychiatrie 2006;8 (2): 13
36.	Homberg V, Ludolph AC: Progressive supranukleäre Blickparese. Gibt es charakteristische Untergruppen? Neurologie & Psychiatrie 2006;8 (1): 24
37.	Hunter J, Maljevic S, Shankar A, Siegel A, Weissman B, Holt P, Olson L, Lerche H, Excayg A: Subthreshold changes of voltage-dependent activation of the K(V)7.2 channel in neonatal epilepsy. Neurobiol Dis 2006;24:194-201
38.	Jürgens R, Becker W: Perception of angular displacement without landmarks: evidence for Bayesian fusion of vestibular, optokinetic, podokinethetic, and cognitive information. Exp Brain Res 2006; 174(3):528-43
39.	Kassubek J, Juengling FD, Ludolph AG: Heterogeneity of voxel-based morphometry findings in Tourette`s syndrome: An effect of age? Ann Neurol 2006;59: 872-873
40.	Kassubek J, Sperfeld AD, Baumgartner A, Huppertz H-J, Riecker A: Brain atrophy in pure and complicated hereditary spastic paraparesis: a quantitative 3D MRI study. Eur J Neurol 2006, 13:880-886
41.	Kassubek J: Parkinsonerkrankung und Demenz. MMW-Fortschr Med 2006;52-52:36-37
42.	Khan LA, Bauer PO, Miyazaki H, Lindenberg KS, Landwehrmeyer BG, Nukina N: Expanded polyglutamines impair synaptic transmission and ubiquitin-proteasome system in Caenorhabditis elegans. J Neurochem 2006; 98:576-587
43.	Kühnlein P, Sperfeld AD, Ludolph AC, Huber R: Respiratorische Insuffizienz bei neuromuskulären Erkrankungen. Extracta psychiatrica/neurologica 2006;1 / 2:15-18

44.	Lewczuk P, Beck G, Ganslandt O, Esselmann H, Deisenhammer F, Regeniter A, Petereit HF, Tumani H, Gerritzen A, Oschmann P, Schroder J, Schonknecht P, Zimmermann K, Hampel H, Burger K, Otto M, Haustein S, Herzog K, Dannenberg R, Wurster U, Bibl M, Maler JM, Reubach U, Kornhuber J, Wiltfang J: International quality control survey of neurochemical dementia diagnostics. Neurosci Lett 2006; 409:1-4
45.	Lohmann P, Lange-Asschenfeldt C, Huber R, Riepe MW: The stamp of ancestry: roots of behavioral and neuronal impairment in adulthood. Exp Neurol 2006;200:104-111
46.	Ludolph AG, Juengling FD, Libal G, Ludolph AC, Fegert JM, Kassubek: Grey-matter abnormalities in boys with Tourette syndrome: magnetic resonance imaging study using optimised voxel-based morphometry. Brit J Psychiat 2006; 188: 484-485
47.	Ludolph AC: Workshop Report. 135th ENMC interantional Workshop: Nutrition in Amyotrophic Lateral Sclerosis. 18-20 of March 2005, Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disord 2006;16:530-538
48.	Ludolph AC*:* Matrix metalloproteinases – A conceptional alternative for disease-modifying strategies in ALS/MND? Exp Neurol 2006; 201:277-280
49.	Maetzke J, Sperfeld AD, Scharffetter-Kochanek K, Sunderkotter C: Vesicular and bullous eczema in response to intravenous immunoglobulins (IVIG). Allergy 2006; 61: 145-146
50.	Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J, Tilgen N, Beyer S, Weber YG, Schlesinger F, Ursu D, Melzer W, Cossette P, Bufler J, Lerche H, Heils A: A mutation in the $GABA_A$ receptor α_1-subunit is associated with absence epilepsy. Ann Neurol 2006;59:983-987
51.	Maljevic S, Lerche H: Ion channel dysfunctions in idiopathic epilepsies. Curr Med Lit Neurol 2006;22:33-47
52.	Meininger V, Asselain B, Guillet P, Leigh PN, Ludolph AC, Lacomblez L, Robberecht W: Pentoxifylline in ALS. A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled trial. Neurology 2006;66: 88-92
53.	Meisner F, Walcher D, Gizard F, Kapfer X, Huber R, Noak A, Sunder-Plassmann L, Bach H, Haug C, Bachem M, Stojakovic T, März W, Hombach V, Koenig W, Staels B, Marx N: Effect of rosiglitazone treatment on plaque inflammation and collagen content in nondiabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:845-850

54.	Mollenhauer B, Bibl M, Esselmann H, Steinacker P, Trenkwalder C, Brechlin P, Wiltfang J, Otto M: Selective reduction of amyloid β42 discriminates Alzheimer`s disease from Huntington`s disease: indication for distinct pathological events in amyloid β peptide aggregation. J Neurol Neurosurg Psych 2006;77:1201-1203
55.	Mollenhauer B, Bibl M, Wiltfang J, Steinacker P, Ciesielczyk B, Neubert K, Trenkwalder C, Otto M: Total tau protein, phosphorylated tau (181p) protein, beta-amyloid(1-42), and beta-amyloid(1-40) in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. Clin Chem Lab Med 2006b; 44: 192-5
56.	Mollenhauer B, Trenkwalder C, von Ahsen N, Bibl M, Steinacker P, Brechlin P, Schindehuette J, Poser S, Wiltfang J, Otto M: Beta-amlyoid 1-42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 22: 200-208
57.	Niessen HG, Angenstein F, Sander K, Kunz WS, Teuchert M, Ludolph AC, Heinze H-J, Scheich H, Vielhaber S: In vivo quantification of spinal and bulbar motor neuron degeneration in the G93A-SOD1 transgenic mouse model of ALS by T_2 relaxation time and apparent diffusion coefficient. Exp Neurol 2006;201:293-300
58.	Odin P, Oehlwein C, Storch A, Polzer U, Werner G, Renner R, Shing M, Ludolph AC, Schüler P: Efficacy and safety of high-dose cabergoline in Parkinson´s disease. Acta Neurol Scand 2006; 113:18-24
59.	Peltan ID, Thomas AV, Mikhailenko I, Strickland DK, Hyman BT, Arnim von CAF: Fluorescence lifetime imaging microscopy (FLIM) detects stimulus-dependent prosphorylation of the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) in primary neurons. Biochem Bioph Res Co 2006;349:24-30
60.	Pinkhardt EH, van Elst LT, Ludolph AC, Kassubek J: Amigdala size in amyotrophic lateral sclerosis without dementia: an in vivo study using MRI volumetry. BMC Neurology 2006;6:1-6
61.	Popa MO, Lerche H: Cu^{2+} (1,10 phenanthroline), is an open-channel blocker of the human skeletal muscle sodium channel. Brit J Pharmacol 2006;147:808-814
62.	Riecker A, Kassubek J, Groeschel K, Grodd W, Ackermann H: The cerebral control of speech tempo: Opposite relationship between speaking rate and BOLD signal changes at striatal and cerebellar structures. NeuroImage 2006; 29: 46-53
63.	Riecker, A, Gröschel K, Ackermann H, Steinbrink C, Witte O, Kastrup A: Functional significance of age-related differences in motor activation patterns. NeuroImage 2006;32:1345-1354

64.	Riepe MW, Kassubek J, Tracik F, Ebersbach G: Screening for cognitive impairment in Parkinson`s disease – which marker relates to disease severity. J Neural Transm 2006; 113: 1463-1468
65.	Roettig D, Leplow B, Eger K, Ludolph AC, Graf M, Zierz S: Only subtle cognitive deficits in non-bulbar amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol 2006;253: 333-339
66.	Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede R-D, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Huge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Meihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B: Quantitative sensory testing in the German research network on neuropathic pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. Pain 2006;123:231-243
67.	Sabolek M, Herborg A, Schwarz J, Storch A: Dexamethasone blocks astroglial differentiation from neural precursor cells. NeuroReport 2006;17:1719-23
68.	Schüle R, Holland-Letz T, Klimpe S, Kassubek J, Klopstock T, Mall V, Otto S, Winner B, Schöls L: The spastic paraplegia rating scale (SPRS). A reliable and valid measure of disease severity. Neurology 2006; 67: 430-434
69.	Seebohm G, Strutz-Seebohm N, Ureche ON, Baltaev R, Lampert A, Kornichuk G, Kamiya K, Wuttke TV, Lerche H, Sanguinetti C, Lang F: Differential roles of S6 domain hinges in the gating of KCNQ potassium channels. Biophys J 2006;90:2235-2244
70.	Spoelgen R, Arnim von CAF, Thomas AV, Peltan ID, Koker M, Deng A, Irizarry MC, Andersen OM, Willnow TE, Hyman T: Interaction of the cytosolic domains of sorLA/LR11 with the amyloid precursor protein (APP) and β-secretase β-site APP-cleaving enzyme. J Neurosci 2006;26: 418-428
71.	Teuchert M, Fischer D, Schwalenstoecker B, Habisch HJ, Boeckers T, Ludolph AC: A dynein mutation attenuates motor neuron degeneration in $SOD1^{(G93A)}$ mice. Exp Neurol 2006; 198: 271-274
72.	The K-Y, Fernandes J, Popa O, Alikov AK, Timmer J, Lerche H: Modeling of single noninactivating Na^+ channels: Evidence for two open and several fast inactivated states. Biophys J 2006;90:3511-3522
73.	Tumani H: Rare indications of IVIG therapy in neurological diseases based on case reports and small studies. J Neurol 2006;253:v66-v69
74.	Unrath A, Kassubek J: Symptomatic restless leg syndrome after lacunar stroke: A lesion study. Mov Disord 2006; 21:2027-2028

75.	Usarek E, Kuzma-Kozakiewcz M, Schwalenstöcker B, Münch C, Kazmierczak B, Ludolph AC, Baranczyk-Kuzma A: Tau isoforms expression in transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Neurochem Res. 2006; 31:597-602
76.	Uttner I, Mottaghy FM, Schreiber H, Riecker A, Ludolph AC, Kassubek J: Primary progressive aphasia accompanied by environmental sound agnosia: A neuropsychological, MRI and PET study. Psychiat Res-Neuroim 2006;146: 191-197
77.	Uttner I, Tumani H: Hochdosiskortisontherapie und Kognition. Nervenarzt 2006;77:647-651
78.	Weber YG, Roesche J, Lerche H: Epileptic nystagmus. Two case reports, clinical and pathophysiological review of the literature. J Neurol 2006;253:767-771
79.	Weber YG, Geiger J, Kämpchen K, Landwehrmeyer B, Sommer C, Lerche H: Immunohistochemical analysis of KCNQ3 potassium channels in mouse brain. Brain Res 2006;1077:1-6
80.	Wolf RC, Spiess J, Huber R: Lambl-Exkreszenzen und zerebral-ischämischer Insult. Nervenarzt 2006;77:1492-1494
81.	Wuttke T, Lerche H: Novel anticonvulsant drugs targeting voltage-dependent ion channels. Expert Opin Inv Drug 2006;15:1167-1177

10.2 Buchbeiträge

1.	Woitalla D, Przuntek, H, v Stuckrad-Barre, S, Otto, M (2006) Leitlinien zur Diagnostischen Liquorpunktion, *in* Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Diener, H. C., Ed.), Thieme Verlag
2.	Otto M (2006) Demenz- und Destruktionsmarker, *in* Referenzreihe Neurologie: Neurologische Labordiagnostik (Wildemann, Oschmann, Reiber, Ed.), Thieme Verlag
3.	Otto M (2006) Alzheimer Demenz, Lewy-Body Demenz, Prionerkrankungen, Multiinfarktdemenzen und andere Demenzen, *in* Referenzreihe Neurologie: Neurologische Labordiagnostik (Wildemann, Oschmann, Reiber, Ed.), Thieme Verlag
4.	122. Wanderversammlung. Unterstützt von der DGN und DGPPN. Sonderband der Fortbildungsakademie der 122. Wanderversammlung 2006. (A.C. Ludolph, Falkai P, Kassubek J – Herausgeber)