



2007

Abteilung für Neurologie der Universität Ulm

Prof. Dr. A.C. Ludolph



Steinhövelstraße



Uni West



Uni Ost



Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort	3
2	Mitarbeiter	10
3	Gastaufenthalte	12
4	Statistische Daten der Klinik	13
5	Die Abteilung Neurologie im Universitätsverbund	14
6	Forschungsschwerpunkte	16
6.1	Motorische Systemerkrankungen	16
6.2	Demenzerkrankungen (M. Alzheimer und andere)	19
6.3	Extrapyramidalmotorische Erkrankungen	22
6.4	Morbus Huntington	24
6.5	Epilepsie	25
6.6	Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS	28
6.7	Neuropathische Schmerzsyndrome	29
6.8	Neuromuskuläre Erkrankungen	30
6.9	Ambulanz für Motoneuronerkrankungen	31
6.10	Stroke Unit, Intermediate Care und Aufnahmestation	35
6.11	Ionenkanalerkrankungen	38
6.12	Neuroonkologie	41
6.13	Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie	42
6.14	Geriatrischer Schwerpunkt - Neurologie	49
6.15	Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation	50
6.16	Modelle motorischer Systemerkrankungen	52
6.17	Biologische Marker und genetische Risikofaktoren der ALS	53
6.18	Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen	56
6.19	Stammzelltherapie	57
6.20	Axonale Regeneration	60
6.21	Sektion Neurophysiologie	61
6.22	Neurochemisches-Neuroimmunologisches Labor	64
6.23	Dysphagiediagnostik	67
7	Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse	69
8	Lehre	77
9	Habilitationen und Promotionen	79
10	Publikationen 2007	81
10.1	Originalarbeiten und Übersichtsartikel	81
10.2	Buchbeiträge	88

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 2007.

Vorgeschichte, Stand und Perspektiven

Im Jahr 2007 hat sich in der Klinik für Neurologie eine Vielzahl der Entwicklungen der zwei vorhergehenden Jahre fortgesetzt. Alle Erfassungen der Leistungsdaten der Abteilung zeigten weiterhin einen sehr erfreulichen Trend; dies war aber nur durch eine höhere Effektivität und Arbeitsbelastung aller zu erreichen. Dies lag daran, dass auch im Jahr 2007 die zur Verfügung stehenden Ressourcen – noch - nicht gestärkt werden. Hier warten wir noch auf die Umsetzung von bereits erfolgten Entscheidungen, den endgültigen Umzug der Ambulanzen am Safranberg an das RKU, den Neubau am RKU, eine engere räumliche Nähe der Gruppen in der experimentellen Neurologie, um nur die wichtigsten Projekte zu nennen. Am unangenehmsten wirkt sich der Platzmangel in der stationären Patientenversorgung aus; hier haben wir trotz oder wegen erheblich gestiegener Patientenzahlen Mühe, schwarze Zahlen zu schreiben. Erfreulich war, dass die Zahl der neurowissenschaftlich ausgerichteten Berufungen und Strukturmaßnahmen eine erfreuliche Tendenz aufwies; neben dem Amtsantritt von Prof. Otto haben wir uns sehr über die Berufung von Prof. Thal auf die W3 Stelle für Neuropathologie gefreut, gleichermaßen über die Einrichtung einer Sektion Neuroradiologie am Universitätsklinikum Ulm (Leitung: PD Dr. Schmitz), darüber hinaus waren wir über die Nachricht erfreut, dass Frau Prof. Liss die W3 Stelle in der Physiologie angenommen hat, Herr Prof. Riepe auf die W3 Stelle für Gerontopsychiatrie bei Prof. Becker berufen wurde und schließlich deutete sich an, dass sich im Rahmen der Neuberufungen von Prof. Rudolph (Molekulare Medizin) und Prof. Britsch (Molekulare und zelluläre Anatomie) in der Zukunft multiple und fruchtbare Anknüpfungspunkte ergeben. Das Jahr war aber auch durch eine große Zahl von der Klinik durchgeführten Veranstaltungen geprägt; der 5. Deutsche Parkinsonkongreß, das internationale Reisensburgsymposium zu



Tauopathien, die Südwestdeutsche Wanderversammlung (zum vierten Mal), aber auch die Benefizveranstaltung zur ALS und der von uns maßgeblich organisierte Welt-Huntington-Kongress in Dresden band einige Kräfte, wurden aber von allen Beteiligten auch als Erfolge wahrgenommen.

Krankenversorgung

Die Zunahme der Akutaufnahmen hielt weiter an. Noch im Nachklang der Aufstockung der Akut- und Aufnahmestation (ehemals „Stroke Unit“) auf 15 Betten im Jahre 2006 nahm die Zahl der aufgenommenen Akutpatienten wiederum um 10 % auf jetzt knapp 2300 zu. Dies bedeutet, dass 75 % der Aufnahmen Akutaufnahmen waren und hatte die unangenehme Konsequenz, daß die durchschnittliche Liegezeit auf dieser Station mit etwas weniger als 3 Tagen weiter sank und wir aus diesem Grunde Abschlüsse in Kauf nehmen mussten, die aber zu keinem größeren Defizit führten. Erfreulich war auch, dass die Zahl der intravenös oder intraarteriell lysierten Schlaganfallpatienten einen Anteil von 20 % erreichte. Für elektive Aufnahmen wuchsen die Wartezeiten auf etwa 4 Wochen an. Diese unerfreuliche Situation wird aber durch die zugesagte Erweiterung der Klinik behoben werden. Dies sollte die Möglichkeit mit einschließen, Phase B Betten zu belegen (aus Platzmangel geschieht dies derzeit nur in Ausnahmefällen) und eine größere Zahl von intensivpflichtigen Patienten aufzunehmen. Auch im Rehabilitationsbereich (Phase C und AHB) herrscht Bettenmangel. Es war eine sehr erfreuliche Entwicklung, dass Herr PD Dr. Riecker gemeinsam mit der Logopädie die Schluckdiagnostik weiter ausbauen konnte, insbesondere auch unter Einschluß endoskopischer Methoden. Diese Diagnostik kommt den Schlaganfallpatienten besonders zu Gute; aber auch Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der ALS und Parkinson-Syndrome, die einen erheblichen Anteil unserer stationären und ambulanten Patienten ausmachen, profitieren davon. Die Zahl der epilepsiechirurgischen Eingriffe stieg ebenso wie die stereotaktischen Eingriffe in der Parkinson- und Tremortherapie auf hohem Niveau weiter an; dies haben wir auch und ganz besonders der exzellenten Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurochirurgie zu verdanken.

Die Zahl der Patienten in den hochspezialisierten Sprechstunden (M. Huntington, Motoneuronerkrankungen, interdisziplinäre Neurofibromatoseambulanz, Multiple Sklerose, M. Parkinson, Epilepsie, Schmerz, Demenz) nahm deutlich zu. Wir hoffen, dass die extreme Raumnot hier und im klinischen Studienzentrum (siehe unten) wie

versprochen durch den Bau des neuen Ambulanzgebäudes auf dem Eselsberg aufgehoben wird. Auch die neuroonkologische Ambulanz blühte unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Lerche und Herrn Dr. Cepek weiter auf.

Lehre und Fortbildung

In der Evaluation der Lehrleistungen nimmt die Neurologie erfreulicherweise kontinuierlich einen Spitzenplatz ein. Frau PD Dr. von Arnim - unterstützt von Herrn Dr. Süßmuth - führte einige innovative Änderungen des Unterrichts ein, die von den Studenten sehr gern angenommen wurden. Dazu gehört die Einführung eines neuroanatomischen Grundkurses vor dem klinischen Untersuchungskurs, der aktuell von Herrn Prof. Böckers (Anatomie und zelluläre Neurobiologie), Herrn Prof. Thal (Neuropathologie) und Mitarbeitern unserer Klinik (Prof. Kassubek, PD Dr. Riecker, Prof. Landwehrmeyer) sowie in Zukunft unter Beteiligung der Sektion Neuroradiologie (Herrn PD Dr. Schmitz) kollegial gestaltet wird. Sehr großen Anklang fand die strukturierte und kompakte Vorbereitung zum Hammerexamen, vielleicht auch – aber nicht nur – wegen der reichlichen Verpflegung, die den gestressten Studenten während der Abendstunden gereicht werden konnte. Zur Qualitätsverbesserung der Lehre führte die Einführung eines Lehrarchivs mit Patientenvideos und klinischem Bildmaterial. Zu den klinisch orientierten Veranstaltungen der Anatomie und Zellbiologie („Dr. House“) trug die neurologische Klinik gern bei.

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 eine grundlagenorientierte Thematik. Wir führten Fortbildungsveranstaltungen zur Liquordiagnostik, zur Epileptologie, zu Demenzen und zum Morbus Parkinson durch. Das 11. 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 im vorherigen Jahr organisierten wir zusammen mit Prof. Falkai die traditionsreiche Südwestdeutsche Wanderversammlung für Neurologen und Psychiater. In den letzten Jahren hat sich die Teilnehmerzahl dieser Veranstaltung auf höherem Niveau als vor 5 Jahren stabilisiert. Den Höhepunkt des Jahres stellte sicher der 5. Deutsche Parkinsonkongreß dar, der einen sehr hohen qualitativen Standard bot aber auch sehr gut besucht war; auf dem wissenschaftlichen Kongreß konnten wir über 800 Gäste begrüßen. Aber auch die für die betroffe-

nen Patienten organisierten Veranstaltungen im Stadthaus wurden von über 200 Teilnehmern besucht. Kurz vor dem Parkinsonkongreß, im Januar 2007, fand auf der Reisensburg im Rahmen der Veranstaltungsreihe „Frontiers in Neurodegeneration“ ein internationales Symposium zu Tauopathien statt, das von etwa 100 Teilnehmern aus aller Welt zu intensiven Diskussionen genutzt wurde. Schließlich organisierten wir gemeinsam mit der Konzertpianistin Susanne Wendel und dem Intendanten Günther Heyme im November 2007 ein Benefizkonzert für die ALS, dessen Qualität und Atmosphäre großen Anklang fand.

Die wachsende Zahl von Ulmer habilitierten Neurowissenschaftlern ermöglichte es uns einen neurowissenschaftlich orientierten Unterricht in der Graduiertenschule aufzubauen (Dr. Steinacker, Prof. Böckers), der nicht nur die Möglichkeit beinhaltete den Dr. rer. nat zu erwerben, sondern auch am Ph.D.-Programm Neuroscience teilzunehmen.

Wissenschaft und Forschung

Wer gedacht hatte, dass die rasante Entwicklung des klinischen Studienzentrums eine – auch nur vorläufige - Grenze erreicht hätte, sah sich gründlich getäuscht. Es konnte weiter personell aufgestockt werden, derzeit arbeiten 11 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 2007/2008 mehr als 40 klinische Studien betreut; eine große Zahl wurde von uns initiiert oder geleitet. Es wird im Jahr 2008 notwendig sein, diesen Bereich nach einer Phase des sehr raschen Wachstums weiter zu strukturieren. Es wäre eine sehr positive Entwicklung, falls dafür auch bessere räumliche Bedingungen gewährt würden – was zumindest in Aussicht steht. 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. Insbesondere die steigenden Fördermittel, die diesem Netzwerk zukommen, beweist seinen überragenden Erfolg. Wir versuchen unsere Strukturen auch den neuen Erfordernissen der Durchführung von Investigator initiated trials (IITs) anzupassen. Dies erfordert eine enge Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum, der Rechtsabteilung, der Ethikkommission, der Biomathematik und vielen anderen, die an diesen sehr komplizierten und finanziell aufwendigen Netzwerken mitwirken.

Es zeigt sich aber auch, dass eine Einübung der geforderten Abläufe durchaus nicht unmöglich ist, und wir führen nach Anfangsschwierigkeiten wieder eine steigende Anzahl von IITs durch. Von diesen Aktivitäten profitieren naturgemäß vor allem Untersuchungen zu selteneren Erkrankungen, wie dem M. Huntington, der ALS und atypischen Parkinsonsyndromen. Die Motivation der Beteiligten wird durch die Biobank (Prof. Tumani; Prof. Otto) und die Genbank (immortalisierte Lymphoblastenkulturen bei Prof. Mertens, Virologie) und ihre raschen und produktiven Nutzungsmöglichkeiten erhöht. Untersuchungen zur Genetik werden leider noch vorwiegend mit Gruppen außerhalb Ulms durchgeführt; hier sind die Tübinger Neurologie (Prof. Gasser) und Frau Prof. Klein aus Lübeck, aber auch John Hardy (NIH) und Frau PD Neumann (München) an erster Stelle zu nennen.

Die Daten zum natürlichen Verlauf des M. Huntington (mehr als 500 Patienten) stehen kurz vor der Publikation, die ersten Daten der NNIPPS-Studie zum natürlichen Verlauf von MSA und PSP ($N > 750$) sind in Druck. 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 (Herr Dr. Cepek, Prof. Dr. Lerche) und der entzündlichen ZNS-Erkrankungen (Prof. Dr. Tumani) wurden umfangreiche klinische Studien betrieben.

Im Jahre 2007 blieb die lang geplante und gewünschte Zusammenführung der Ressourcen für die klinische Forschung weiterhin im Blickfeld, es zeichnet sich für das



Jahr 2008 aber auch die Möglichkeit der räumlichen Zentrierung und damit der Schaffung einer besseren Kommunikationsstruktur ab. Hier sind die bestehenden Möglichkeiten der regelmäßig wöchentlich durchgeführten und sehr gut angenommenen Journal Clubs von Jun. Prof. Fischer und Frau Dr. Witting (Photo) vorbildlich, obwohl eben doch durch die Entfernungen – vor allem für die klinisch tätigen Kollegen - beeinträchtigt. Noch befinden sich unsere

Laboratorien weit verstreut im Keller des RKU (Muskellabor, Liquorlabor, experimen-

telles MRT Auswertung), auf O 25 (in vitro- und in vivo-Arbeiten zu motorischen Systemdegenerationen, chemische Präkonditionierung, Alzheimer-Forschung, Neuroregenerationslabor), unsere Tierställe befinden sich in der Tierversuchsanlage bei Prof. Jilge und schließlich arbeiten 4 Gruppen im Zentrum für klinische Forschung: Kanalerkrankungen (Prof. Dr. Lerche), Stammzell-Gruppe (Dr. Habisch), Proteomics/Demenzen (Prof. Dr. Otto/Dr. Steinacker), Morbus Huntington (Dr. Lindenberg/Prof. Dr. Landwehrmeyer). Hinzugekommen sind im Jahr 2007 die Gruppen von Frau Dr. Lindenberg und Frau Dr. Witting/Dr. Weyth.

Die Zusammenarbeit mit den theoretischen Instituten ist vorbildlich; internationalen Ruf hat die Arbeitsgruppe von Prof. Lerche und Frau Dr. Weber, die zwischen der angewandten Physiologie (Prof. Lehmann-Horn) und unserer Abteilung angesiedelt ist; die enge Zusammenarbeit mit dem Institut für Anatomie und Zellbiologie von Prof. Böckers ist für uns unverzichtbar geworden. Hier ist besonders die Arbeit im Bereich des motorischen Systemdegenerationen (Herr Liebau, Frau Bucher, Frau Braunstein, Herr Teuchert) aber auch die von Frau PD Dr. Arnim (M. Alzheimer) zu nennen. Auch die Zusammenarbeit mit der Kleintier Imaging Einheit (Dr. Stiller) und dem Proteomics Bereich von Böhringer-Ingelheim in Biberach 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 Motoneuronerkrankungen vor allem durch die Zusammenarbeit mit Prof. Phil Wong (Baltimore), Prof. P. Shaw (Sheffield), Prof. Peter Andersen (Umea), Prof. J.P. Löffler und Prof. L. Dupuis (Straßburg), Prof. L. vandenBerg (Utrecht) und Prof. Wim Robberecht (Leuven) im Rahmen vor allem der europäischen ALS Gruppe gewährleistet; Frau Dipl. Ing. Schwalenstöcker hat im Rahmen eines Aufenthalts in Baltimore den Austausch mit der Gruppe von Phil Wong intensiviert.

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. Der intensive Kontakt zur Gruppe von Kenneth Fischbeck (NIH) sowie John Hardy (NIH, Genetik) hat sich in Kooperationsprojekte umsetzen lassen, die im Jahr 2007 sowohl einen Austausch von Personen (Dr. Waibel) als auch von Daten (auf dem Boden unserer Genbank, Prof. Mertens, Virologie) nach sich zieht.

Personalien

Herr PD Dr. Huber und Herr PD Dr. Uttner haben erfolgreich ihre Habilitationen abgeschlossen, Frau Dr. Sperfeld hat die Habilitation eingereicht. Herr Prof. Lerche und Herr Prof. Kassubek wurden zu apl. Professoren ernannt. Herr Prof. Tumani ist zum Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik gewählt worden, Herr Prof. Ludolph zum Chair der Europäischen ALS/MND Gruppe. Herr Prof. Lerche hat einen Ruf auf eine W2 Professur in Leipzig abgelehnt. Frau PD Dr. von Arnim ist in das WIN-Kolleg der Heidelberger Akademie der Wissenschaften aufgenommen worden und hat den Frauenförderpreis der Universität Ulm erhalten. Herr Dr. Wuttke und Herr Dr. Hermann (jetzt Neurologische Universitätsklinik Dresden, AG Storch) haben jeweils den Promotionspreis der Universität erhalten; Dr. Wuttke hat einen durch ein DFG Stipendium unterstützten Forschungsaufenthalt in Boston angetreten (MGH-HMS Center For Neurons System Repair, Depts. of Neurosurgery und Neurology, Program in Neuroscience, Harvard Medical School).

2 Mitarbeiter

Ärztliche Mitarbeiter

Prof. Dr. Kassubek Jan	Leitender OA Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Tumani Hayrettin	Geschäftsführender OA Klinik für Neurologie
PD Dr. Huber Roman	Personalführender 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, Leiter der Neurol. Ambulanz
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. Bönsch Andre N.	Dr. Mueller Susanne
Dr. Brettschneider Johannes	Dr. Mueller Timo
Dr. Cepek Lukas	Dr. Osterfeld Nadine
Dr. Connemann Julia K.	Dr. Palm Christian
Dr. Dorst Johannes	Dr. Pinkhardt Elmar
Dr. Dürr Ruth	Dipl. Psych. Heimrath Johanna
Dr. Endruhn Sonja	Dr. Röbling Robert
Dr. Fellbecker Ansgar	Dr. Schleyer Manuela
Dr. Feurer Regina	Dr. Schulze Bettina
Dr. Gastl Regina	Dr. Süßmuth Sigurd
Dr. Gattermann Jens A.	Dr. Trabold Rene
Dr. Gdynia Hans-Jürgen	Dr. Unrath Alexander
Dr. Hendrich Corina	PD Dr. Uttner Ingo (Neuropsych.)
Dr. Hirt Valerie	Dr. Waibel Stefan
Dr. Issa Hasem	Dr. Wallnöfer Monika
Dr. Krzovska Marija	Dr. Winkler Andrea
Dr. Kühnlein Peter	Dr. Wolf Christian
Dr. Lezius Franziska	Dr. Wuttke Thomas
Dr. Lindner Ewald	Dr. P. Weydt

Naturwissenschaftler

Dr. Psych. Bothe Marc	Dr. rer. nat. Lindenberg Katrin Sarah
Dipl. Biol. Braunstein Kerstin	Dipl. Biol. Lintner Anja-Silke
Dipl. Biol. Bucher Selina	Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Lulè Dorothée
Dr. rer. nat. Diekmann Volker	Maljevic Snezana
Dr. Fang Lubin	Meyer Stepfan
Jun. Prof. Dr. rer. nat. Fischer D.	Dipl. Biochem. Müller Adrienne
Glinkemann Bruno	Popa Oana
Dr. rer. nat. Habisch Hans-Jörg	Dipl. Ing. Schwalenstöcker Birgit
Dipl. Biol. Hauk Thomas	Dipl. Ing. Schwanzar Daniel
Dipl.-Chem. Henschel Volker	Dr. Schwarzmüller Thomas
Heiligensetzer Cora	Dr. rer. nat. Steinacker Petra
Dr. rer. nat. Jürgens Reinhart	Teuchert Marko
Kühne Ralf	Dipl. Biol. von Einem Björn
Dipl. Biotech. Lee Ji Eun	Dr. rer. nat. Witting Anke
Dr. rer. nat. Lehmensiek Vera	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	Mayer Stephan	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	Hagenmüller Andrea	Reitberger Tina
Derner Hanne	Kritsch Petra	Rist Michael
Freudenberger Isabella	May Yasko	Schiller Christoph
Haas-Jobelius Hiltrud	Pfänder Diana	Wessel Tina

Sekretärinnen

Adam Sonja	Hedtke Angela	Pirch Gabi
Benda Olga	Holland Silvia	Schneider Susanne
Berginski Ute	Jürgens Anna	Veyhl Irmgard
Buck Regina	Miller Alice	Weber Monika
Eckrich Elke	Nowak Ramona	
Fröhlich Elke	Osswald Monika	

Pflegepersonal

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

Study Nurses

Barth Katrin	Luckert Kerstin	Tiller Nicole
Buck Andrea	Maier Melanie	Trautmann Sonja
Donniacuo Antonia	Raubold Sabine (Ltd.)	Wehrle Manuela
Fränkle Heike	Schüle Sandra	

3 Gastaufenthalte

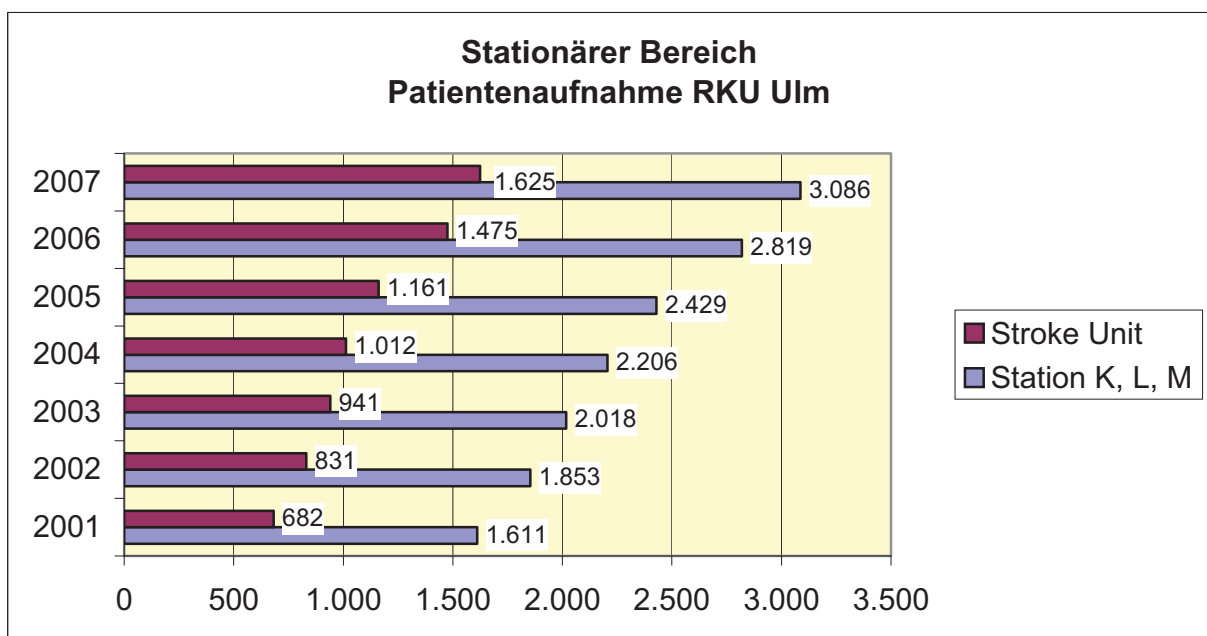
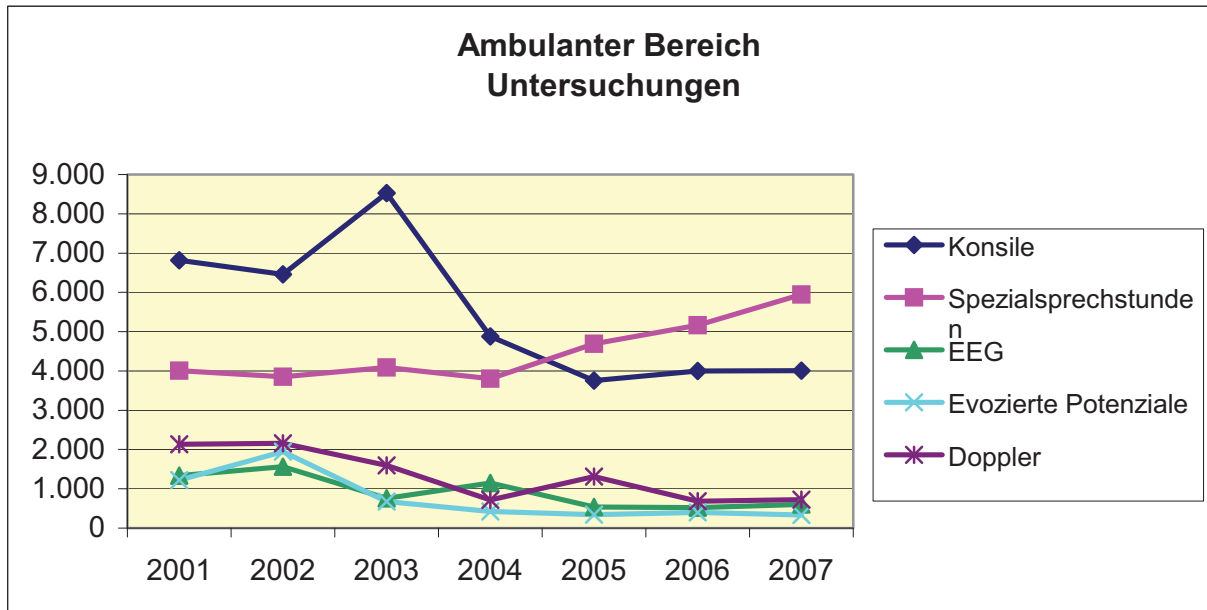
Forschungsaufenthalte ärztlicher Mitarbeiter in auswärtigen Laboratorien und Krankenhäusern

Dr. S. Waibel	Laboratory of Neurogenetics, Dr. John Hardy, National institute on Aging, National Institute of Health, , Bethesda, USA
Dipl. Ing. B. Schwalenstöcker	Labor Professor Philip Wong, PhD, The Solomon H. Snyder Department of Neuroscience, Johns Hopkins University, Room: 558 Ross Building, 720 Rutland Ave., Baltimore, MD 21205, USA
Dr. T. Wuttke	Labor Prof. Jeffrey Macklis, MGH-HMS Center For Neurons System Repair, Depts. of Neurosurgery und Neurology, Program in Neuroscience, Harvard Medical School

Forschungsaufenthalte auswärtiger Wissenschaftler in Ulm

Dr. A. Pusnik	Slowenien, University Clinic of Ljubljana 01.02.2007-31.03.2007
Dr. H. Issa	Syrien, 4-jährige Weiterbildung; Beginn: 16.04.2007

4 Statistische Daten der Klinik



5 Die Abteilung Neurologie im Universitätsverbund

Prof. Dr. 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. Klug 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 einer konsekutiv steigender Operationsfrequenz fort. Dies ist einerseits der gestiegenen Zahl von prächirurgischen Monitoringplätzen zuzuschreiben, andererseits setzten wir die vertrauensvolle Zusammenarbeit mit Herrn Chefarzt Dr. Baier (Abteilung für Epileptologie, Weißenau) weiter fort. 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 mit 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. Auch im neu eingerichteten geriatrischen Forschungszentrum wird sich die Abteilung für Neurologie engagieren. Das Neurozentrum zeigte hinsichtlich Publikationsleistung und Drittmittelinwerbung weiter einen herausragenden Aufwärtstrend und konnte durch eine erfreuliche Zahl von Neuerungen gestärkt werden. Dazu gehören die Berufungen von Frau Prof. Liss, Herrn Prof. Otto, Herrn Prof. Riepe, Herrn Prof. Britsch und Herrn Prof. Thal. Es hat sich ebenfalls gezeigt, dass auch mit Herrn Prof. Rudolph einige höchst interessante Anknüpfungspunkte auf dem Gebiet der Alterungsmechanismen existieren. Besonders fruchtbar war wiederum 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 (Prof. Becker, Günzburg) und der

Angewandten Physiologie (Prof. Lehmann-Horn). Auch mit der Abteilung von Prof. Spitzer wurde die fruchtbare Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Bildgebung fortgesetzt (PD Dr. Riecker, Dr. Lulé). 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, des M. Alzheimer 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 aufgebaute interdisziplinäre Tierverhaltens-Einheit steht nach der Aufbauphase der vergangenen Jahre allen interessierten Abteilungen der Medizinischen Fakultät zur Verfügung. Auch die Zusammenarbeit an Modellen für Alterung in der klinischen Forschergruppe von Frau Prof. Scharffetter-Kochanek (Dermatologie) wurde ebenso erfolgreich fortgesetzt wie die langjährige erfolgreiche Zusammenarbeit mit der Virologie (Prof. Mertens) im Bereich der Genetik. Mit der Neurochirurgie wurde über die Epilepsiechirurgie hinaus im Bereich der Tiefen-Hirnstimulation (Prof. Richter), mit der Orthopädie auf dem Gebiet der Querschnittserkrankungen (Prof. Reichel), mit der Kardiologie im Bereich der Schlaganfallversorgung (Prof. Hombach) und der Radiologie (Prof. Brambs) im Bereich der Schnittbild-diagnostik erfolgreich kooperiert.

6 Forschungsschwerpunkte

6.1 Motorische Systemerkrankungen

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Dr. A.D. Sperfeld, Dr. S. Waibel, Dr. A. Felbecker, Dr. J. Dorst, Dr. P. Kühnlein,
Dr. S. Endruhn, Dr. C. Hendrich, Dr. D. Lulé, Dipl. Psych. J. Heimrath, S. Raubold, M. Maier

Dipl. Ing. B. Schwalenstöcker, Dipl. Biol. K. Braunstein, Dipl. Biol. S. Bucher,
Tanja Wipp, S. Meyer, M. Kelm, M. Teuchert, K. Hähnel

Die klinische und grundlagenorientierte Beschäftigung mit motorischen Systemdegenerationen ist weiter ein Schwerpunkt der Klinik. Wir sehen im Jahr über 800 Patienten aus dieser Erkrankungsgruppe und organisieren und nehmen an symptomorientierten und pharmakologischen Therapiestudien teil. Im Jahre 2007 wurde die internationale Therapiestudie mit Copaxone weitergeführt. Danach wurde die Arbeit an der Nachfolgestudie für die Substanz Ono 2506 aufgenommen; 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 (EMA) vorgegeben. Der Versuch, eine große Zahl von Patienten verlässlich zu diagnostizieren und in die Studie einzuschließen, die am Beginn der Erkrankung stehen, wurde von vielen Seiten mit einiger Skepsis aufgenommen. Es gelang aber, in Europa mehr als 400 Patienten in einem relativ kurzen Zeitraum zu rekrutieren. Es ist erfreulich zu konstatieren, daß die Rekrutierung in Deutschland besonders erfolgreich verlief. Wir stehen vor der Durchführung eines deutschlandweiten Investigator Initiated Trials (IIT) mit Pioglitazone; der Aufbau der administrativen Struktur für diese Therapiestudie stellte uns vor Schwierigkeiten, die mit Hilfe vieler, insbesondere des Universitätsklinikums Ulm gemeistert werden konnte. Die therapeutische Effektivität dieser Substanz wird gemeinsam mit Prof. Heneka (Bonn) und der Firma Takeda untersucht. Prof. Heneka hat neben anderen Gruppen mit seinen tierexperimentellen Untersuchungen die Grundlage für den Einsatz von Pioglitazone bei der ALS gelegt.

Leider wurde aber auch im Jahr 2007 deutlich, dass es auf dem Gebiet der klinischen Therapieentwicklung bei der ALS zu einem Stillstand hinsichtlich der Umset-

zung erfolgversprechender Substanzen aus dem Tierversuch gekommen ist; ein herausragendes Beispiel war der Effekt des im Tierversuch erfolgreichen Minocyclins. In der Vergangenheit hatten wir uns engagiert, Standards für die Durchführung experimenteller Therapiestudien zu etablieren. Diese Standards sind inzwischen publiziert; allerdings zeigte die Minocyclinstudie besonders deutlich, welche Defizite auch im Design klinischer Therapiestudien existieren; so widerlegte die Studie die - auch dogmatisch vertretene – Ansicht, dass der gebräuchlichste Score, der ALS-FRS, einen linearen Abfall aufweist, und darüber hinaus gab es Hinweise darauf, dass es keine Vorhersage über den individuellen Krankheitsverlauf gibt, der vor Beginn der eigentlichen Studie bestimmt werden kann („lead in design“).

Wir haben uns im Jahr 2007 weiter auf die systematische Arbeit zur Evaluierung der nicht-medikamentösen Therapien der ALS fokussiert; die einzigartige Datenbank zur nicht-invasiven Heimbeatmung wurde fortgeführt (Herr Dr. Kühnlein, Herr Dr. Felbecker). Wir haben uns bemüht, diese symptomatische Therapieform der alveolären Hypoventilation bei bestehender Indikation früher als bisher einzusetzen. Die Behandlung führt 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, von über einem halben Jahr. Herr Dr. Kühnlein hat sich besondere Verdienste bei dem Versuch erworben, eine Verbesserung der Technik der Maskenbeatmung bei bulbären Patienten zu erreichen. Es ist für uns eine Priorität, 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. Im Fokus steht die rechtzeitige Anlage einer PEG und die Vermeidung der bekannten Komplikationen dieses Eingriffs, insbesondere der Frühsterblichkeit durch eine Reduktion der pulmonalen Leistungsfähigkeit, aber auch durch eine übermäßige Kalorienzufuhr („refeeding Syndrom“). Weitere Studien zur Ernährung des ALS Patienten bezogen sich auf den optimalen Zeitpunkt der Anlage einer PEG; als biologi-

sche Marker dienten die BIA (Bioelektrische Impedanz-Analyse), aber auch Parameter des Fett- und Glukosestoffwechsels. Hier nahmen wir die neuen Ergebnisse zu positiven Effekten einer fett- und kalorienreichen Ernährung gern in unsere laufenden Untersuchungen mit auf.

Ein besonderer Forschungsschwerpunkt war die Untersuchung der prämorbidem Persönlichkeit des ALS-Patienten, aber auch der Veränderungen, die im Laufe der aggressiven Erkrankung zu beobachten sind. Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass die prämorbidem 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. Auch die Depressionsrate ist nur leicht- bis mäßiggradig erhöht und ist interessanterweise nicht vom Schweregrad der Behinderung abhängig. Diese Tatsache wird von uns weiter verfolgt und ist möglicherweise für die immer wieder aufflackernde Debatte zu Sterbehilfe und Euthanasie bei der ALS von Bedeutung. Auf unserer Seite sind maßgeblich Frau Dr. Lulé und Frau Heimrath an den Arbeiten beteiligt.

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 und Herrn Prof. Otto durch Herrn Dr. Brettschneider, Dr. Süßmuth sowie Frau Dr. Steinacker 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. Scharfetter-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.

Auf dem Gebiet der Genetik haben wir mit Philip Wong (Baltimore), Luc Dupuis (Straßburg) und Reinhard Sedlmaier (München) unsere Arbeiten zum Dynactin und Dynein fortgesetzt, zur Genetik des TDP43 arbeiten wir mit Frau PD Neumann (Mün-

chen) zusammen, bei den Hypoxiegeenen kooperierten wir mit Prof. Gasser (Tübingen) und bei der Untersuchung interessanter Familien setzten wir auf die Zusammenarbeit mit Frau Prof. Klein (Lübeck) sowie John Hardy und Bryan Traynor (NIH). Die Genetik der primären Lateralsklerose wird mit der Gruppe von Pamela Shaw (Sheffield) untersucht.

Die genannten Arbeiten wurden vor allem durch das BMBF, das ENMC, die Packard Foundation, die DFG, Fresenius, Pfrimmer, Teva, Ono Pharmaceuticals, Takeda und BREAS gefördert.

6.2 Demenzerkrankungen (M. Alzheimer und andere)

PD Dr. C. von Arnim, PD Dr. R. Huber, Dr. S. Jesse, Dr. M. Krzovska, Prof. Dr. M. Otto, Dr. E. Schuck, Dipl.-Psych. M. Bothe, PD Dr. I. Uttner

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 degenerativen Demenzen abzugrenzen, da bei diesen Erkrankungen deutlich mehr therapeutische Optionen offen stehen.

Die Entwicklung von Methoden zur Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen sind daher wissenschaftlicher Schwerpunkt der Gedächtnissprechstunde. Ein besonderes Ziel dabei ist, etablierte und neu entwickelte neuropsychologische Untersuchungsparadigmen 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 mittels eines „Testing-the-Limits“-Ansatzes 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. Zudem werden in langjähriger Kooperation mit dem Neurochemischen Labor der Neurologischen Abteilung des RKU (Prof. Dr. Tumani, Prof. Dr. Otto) routinemäßig Abeta 42 und Tau-Protein als sensitive Marker zur Früh- und Differentialdiagnostik erhoben und neue Biomarker zur Frühdiagnostik bei Alzheimer und Parkinsondemenz evaluiert.

Durch die mannigfaltigen diagnostischen Möglichkeiten können verschiedene Ursachen dementieller Symptome 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 derzeit verschiedene klinische Studien mit viel versprechenden, neuen Therapieansätzen unternommen.

Durch die zunehmende Überalterung unserer Gesellschaft werden Demenzen mehr und mehr zu einem zentralen Problem, was sich in den stetig zunehmenden Patientenzahlen der Ambulanz widerspiegelt. Neben der medizinischen Versorgung wird auch der sozialmedizinische Aspekt berücksichtigt und eng mit den sozialen Ansprechstellen in Ulm zusammen gearbeitet.

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. Frau PD Dr. v. Arnim ist seit 2007 Stipendiatin des WIN-Kollegs der „Heidelberger Akademie der Wissenschaften“. Das WIN-Kolleg hat zum Ziel, herausragenden wissenschaftlichen Nachwuchs in Baden-Württemberg in Projekten fächerübergreifender Forschung zu fördern und jungen Wissenschaftlern, die an interdisziplinärer Kommunikation interessiert sind, ein Forum für die wissenschaftliche Kooperation anzubieten, das es in dieser Form bisher nicht gab. Innerhalb des WIN-

Projektes „Neuroplastizität und Immunologie bei kognitiver Beeinträchtigung im Alter“ werden in Kooperation mit der Universität Konstanz (Dr. Kolassa / Dr. Manea) einerseits klinisch relevante sekundärpräventive Ansätze, andererseits die Rolle neuer Biomarker bei Alzheimer Demenz untersucht.

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 6. Ulmer Alzheimerstag 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, der Landesstiftung Baden-Württemberg und der Heidelberger Akademie der Wissenschaften.



Arbeitsgruppe Prof. Otto

6.3 Extrapyrimalmotorische 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 unter Leitung von Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer (s. dort). Das Ziel dieser Sprechstunden ist die individuelle, kontinuierliche Betreuung der Patienten mit Bewegungsstörungen, insbesondere bei bestehenden diagnostischen und/oder therapeutischen Problemen. Die Neurologische Klinik ist Mitglied im Kompetenznetz Parkinson, und 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 2007 über 850 Patienten betreut (Angabe ohne Studienpatienten), entsprechend einer weiteren Steigerung gegenüber dem Vorjahr.

Hinsichtlich der weiter gehenden Aktivitäten der Klinik im Hinblick auf Parkinsonerkrankungen waren die ersten Monate des Jahres 2007 maßgeblich durch die Vorbereitungen für den 5. Deutschen Parkinson-Kongress in Ulm geprägt, der vom 7. – 10. März 2007 stattfand und als ein großer Erfolg von allen beteiligten Wissenschaftlern und Klinikern gewürdigt wurde. Somit wurde die Position der Ulmer Universitätsklinik innerhalb der Deutschen Parkinson-Gesellschaft weiter gefestigt. Bezüglich einer Kurz-Zusammenfassung der Kongressinhalte wird auf den Text auf S. 69 verwiesen.

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

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

Der klinische Schwerpunkt der Spezialsprechstunde für Parkinson-Syndrome liegt weiterhin sowohl in der Differenzialdiagnose (einschließlich Erstdiagnostik) als auch auf der Differenzialtherapie 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 (^{18}F -DOPA-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 eingesetzt.

Die Therapieoption der Tiefen Hirnstimulation für das fortgeschrittene Stadium des Morbus Parkinson wurde weiterhin erfolgreich 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 essentiellm Tremor wird die Tiefe Hirnstimulation (mit Zielpunkt Nucleus ventralis intermedius thalami) in Ulm eingesetzt.

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2007 weiter 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.

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

Restless-legs-Syndrom

Prof. Dr. J. 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 Selbsthilfegruppen für RLS (Ulm, Heidenheim, Schwäbisch Gmünd) 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 2007 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. Dr. G.B. Landwehrmeyer, Dr. P. Weydt

Der klinische Schwerpunkt dieser Spezialsprechstunde liegt auf der Beratung, Behandlung und umfassenden Betreuung von Huntington-Kranken und ihren Familien. Zusätzlich nahm auch im Jahr 2007 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 Hintergrund wurde 2007 das europäische HD Netzwerkes (EHDN) weiter ausgebaut.

Die Basisstudie des Europäischen HD Netzwerkes 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.

Als Monitoring-Zentrum ist Ulm darüber hinaus in die TRACK-HD Studie eingebunden, deren Ziel es ist, an ausgewählten Zentren weltweit Methoden für therapeutische Huntington Studien zu entwickeln und zu validieren.

Im Jahr 2007 fand unter der Präsidentschaft von Prof. Landwehrmeyer in Dresden der 3. Welt Huntington-Kongress statt.

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

6.5 Epilepsie

Prof. Dr. H. 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 pharma-

koresistenten 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 Firma *UCB* 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 Epilepsiethe-

rapie stehen auf dem aktuellen Stand der Technik zur Verfügung. Seit 2002 haben wir einen Kooperationsvertrag mit dem Epilepsiezentrum Bodensee, so dass ein umfassendes Angebot der Maximalversorgung für Epilepsiepatienten im gesamten Raum Ulm-Bodensee besteht, von der allgemeinen Versorgung Epilepsiekranker, über die Betreuung schwerst betroffener, geistig und körperlich behinderter Epilepsiepatienten bis hin zur Epilepsiechirurgie. Die Fallzahl der operierten Patienten wurde durch diese Maßnahmen in den letzten Jahren weiter gesteigert.

Regelmässige Fortbildungsveranstaltungen beinhalten die alle jährlich stattfindenden Epilepsie-Symposien im RKU und in der Weissenau, die allgemeine und spezielle epileptologische Themen umfassen, sowie diverse Abendveranstaltungen in der Region, EEG-Fortbildungen und Informationsabende für Patienten. Hervorzuheben ist unsere 1-2 jährliche Veranstaltung zum Tag der Epilepsie im Stadthaus Ulm, die am 7.10.08 wieder stattfinden wird und in deren Mittelpunkt Fragen der Patienten stehen, mit denen auch die Themen abgestimmt werden.

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. Dr. Grön, Ulm*).
- Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten durch bessere Auswertung vorhandener Kernspindaten (post-processing) und durch ein 3 Tesla Gerät (*Kooperation mit PD Dr. Schmitz, Ulm*).
- Schwerpunkt der experimentellen Forschung sind genetische und pathophysiologische Untersuchungen bei idiopathischen erblichen Epilepsiesyndromen und verwandten Krankheiten (siehe 6.11).

6.6 Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS

Prof. Dr. H. Tumani

Mitarbeiter: Ärzte: Dr. J. Brettschneider, Dr. V. Hirt, Dr. A. C. Palm, Dr. S. Süßmuth

Study Nurse: H. Fränkle; K. Luckert, A. Donniacuo

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 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 Verlaufsparmeter 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 orale 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 Immunomodulatoren darstellen können.

Es werden regelmäßige Fortbildungsveranstaltungen für Betroffene in Kooperation mit der Selbsthilfegruppe „AMSEL“ und für Ärzte organisiert und durchgeführt.

Die Veranstaltungen und Projekte werden unterstützt durch Aventis-Teva, Bayer, Biogen, Merck-Serono, Novartis und Roche.

6.7 Neuropathische Schmerzsyndrome

Prof. Dr. B. Landwehrmeyer, Dr. R. Klug, Dr. J. Connemann

Migräne und Kopfschmerzserkrankungen

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 Therapie 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

Dr. A.-D. Sperfeld; ärztliche Mitarbeiter: R. Gastl, Dr. H.-J. Gdynia

Die Ambulanz für Neuromuskuläre Erkrankungen feierte 2007 ihr 10jähriges Bestehen. Das vornehmliche Aufgabengebiet umfasst die Diagnostik, die Therapiekontrolle, die Nachbetreuung und die Beratung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und betreuenden Ärzten. In diesem Rahmen werden erbliche Neuropathien, kongenitale, degenerative, entzündliche und stoffwechselbedingte Myopathien sowie Störungen der neuromuskulären Endplatte und seltene Kanalerkrankungen betreut. Eine konsiliarische Zusammenarbeit besteht bei minderjährigen Patienten aus demselben Erkrankungsspektrum mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum Ulm (SPZ). Seit 2006 werden Patienten mit Muskelerkrankungen und einer Herzbeteiligung gemein-

sam mit den Kollegen der Kardiologischen Universitätsklinik Ulm (Dr. A. Imhof, Prof. N. Marx, Prof. V. Hombach) in einer Herzinsuffizienzprechstunde gesondert betreut.

Im Jahre 2007 wurden 403 Patienten betreut. Insbesondere bei speziellen diagnostischen Fragestellungen, wie biochemische Analysen oder seltenen Gendefekten erfolgen die Untersuchungen in enger Absprache mit dem Muskellabor am RKU, dem Muskellabor der neurologischen Klinik der Universität Halle (Prof. Dr. S. Zierz) und dem Friedrich Baur Institut in München. Etabliert und in größeren Abständen fanden gemeinsame Weiterbildungsveranstaltungen statt. Eine kleinere Kooperation entstand mit der Humangenetik der Universität Aachen zu bislang ungeklärten autosomal rezessiven Myopathien.

6.9 Ambulanz für Motoneuronerkrankungen

Prof. Dr. A. C. Ludolph, Dr. A.-D. Sperfeld

ärztliche Mitarbeiter: C. Hendrich, S. Endruhn, Dr. A. Felbecker, Dr. J. Dorst

Ebenfalls 10jähriges Bestehen konnte die Ambulanz für Motoneuronerkrankungen begehen. Nach wie vor ist sie etabliertes Bindeglied zwischen Hausärzten, niedergelassenen Neurologen, umliegenden Kliniken und dem stationären Bereich der neurologischen Universitätsklinik im RKU in der Diagnostik, Therapie, Hilfsmittelberatung und -versorgung und Betreuung von Patienten mit Motoneuronerkrankungen. Es wurden 2007 ca. 550 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. Neben der gemeinsam mit den hausärztlichen Kollegen angestrebten symptomorientierten und palliativen Therapie wird hohe Aufmerksamkeit auf die adäquate Hilfsmittelversorgung gelegt. Das ist insbesondere bei Patienten mit dem Wunsch einer Tracheotomie wichtig, da hier ein multimodales Pflegekonzept unabdingbar für die häusliche Versorgung der Patienten ist. Hier wird neben einer Ernährungsberatung auch die Hilfe in der Auswahl eines Intensivpflegedienstes angeboten. Die Einleitung und Auswahl physikalischer, ergotherapeutischer und logopädischer Therapieverfahren wird in enger Absprache mit den Kotherapeuten des RKUs getroffen.

Zudem bietet die Ambulanz durch ihr großes Einzugsgebiet Möglichkeit, Patienten für klinische Studien zu rekrutieren. Im Jahr 2007 konnte eine Studie der Firma ONO 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 und invasiven 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 Alm-Gesprächskreises statt.

Wissenschaftliche Projekte

Parallel zu den klinischen Fragestellungen werden über die Ambulanz Patienten für verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen rekrutiert.

Mit der Förderung der Deutschen Herzstiftung, der Kooperation mit der Klinik für Kardiologie des Robert Bosch Krankenhauses in Stuttgart (Prof. Dr. U. Sechtem, Dr. A. Yilmaz) wurde eine Studie zur kernspintomographisch erfassbaren Herzmanifestation bei Dystrophinopathien konzipiert, beantragt und begonnen. Dieses Projekt ist zunächst für 2 Jahre geplant und soll dem frühzeitigen Aufdecken, dem Erkennen von kardialen Veränderungen im Krankheitsverlauf und der Therapiekontrolle mit Hilfe der nichtinvasiven MRT des Herzens dienen. Im Rahmen einer Doktorarbeit von Frau I. Sapunova-Mayer wurden alle Patienten mit einer bislang nicht klassifizierten Muskeldystrophie nachuntersucht. Das Projekt ist derzeit noch in Bearbeitung.

Neben den Medikamentenstudien wurde die Studie zur Evaluation der Ernährungssituation von ALS-Patienten nach einer Ernährungssondenanlage abgeschlossen. Zudem wird in Kooperation mit der Humangenetik der Universität Bochum und dem Institut für Humangenetik ein Mutationsscreening für Cu/Zn SOD-Mutationen, nach Veränderungen im VAPB-Gen und Progranulingen angeboten. Auf wissenschaftlicher Basis erfolgt in der sehr gut etablierten Kooperation mit Ingenium (München) das Mutationsscreening im Motorprotein Dynactin.

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 2200 Lymphoblastenkulturen angelegt.

Palliativsprechstunde

Die Aufgabe der Palliativsprechstunde 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.

Hereditäre Spastische Paraparese (HSP)

Prof. Dr. J. Kassubek, Dr. A.-D. Sperfeld, Dr. R. Gastl

In der seit 4 Jahren neu etablierten HSP-Ambulanz werden Patienten aus weiten Teilen Deutschlands mit dem seltenen Krankheitsbild der hereditären/familiären oder sporadischen spastischen Spinalparalyse diagnostiziert und betreut. Neben der differenzialdiagnostischen Einordnung eines para- oder tetraspastischen Syndroms fokussiert sich die klinische Diagnostik auf die verschiedenen Varianten der Spinalparalysen (s. auch Kassubek und Sperfeld, PsychoNeuro (2007)). Zudem werden symptomatische Therapieverfahren erörtert bzw. in die Wege geleitet und die Heilmittelversorgung optimiert. In Zusammenarbeit mit der Familiengenetischen Beratungsstelle der Universität Ulm wird bei familiärer Erkrankung die Einleitung einer genetischen Beratung und Diagnostik angeboten.

Neben einer sehr engen Zusammenarbeit mit der HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland und der Tom-Wahlig-Stiftung für HSP ist die HSP-Sprechstunde Bestandteil des HSP-Teilprojektes des Deutschen Netzwerks für erbliche Bewegungsstörungen (GeNeMove). In diesem Rahmen wurde die fortlaufende Rekrutierung und die Erhe-

bung von Verlaufsdaten zur Erfassung des klinischen Verlaufes der verschiedenen Varianten der HSP durchgeführt, bei der die Spezialsprechstunde 2007 an der weiteren Rekrutierung von Patienten beteiligt war. Unter Beteiligung von Ulmer Patientendaten konnte hierbei ein Projekt zur Häufigkeitsbestimmung von SPG10 erfolgreich abgeschlossen werden ("SPG10 is a rare cause of spastic paraplegia in European families", in Revision). Ein weiteres genetisches Projekt zur Häufigkeit der SPG6-Variante in den bislang noch nicht genotypisierten HSP-Familien wurde ebenfalls abgeschlossen (Publikation eingereicht). Das im Jahr 2006 im weitergefassten Rahmen des GeneMove-Netzwerkes initiierte bizenrische Projekt zusammen mit der HSP-Sprechstunde der Universität Tübingen (Prof. L. Schöls), bei dem eine MRT-Studie durchgeführt wurde zur planimetrischen Erfassung von Myelon-Volumina bei HSP-Patienten mittels einer neuartigen standardisierten Auswertemethode, wurde hinsichtlich der Datenauswertung abgeschlossen. Zudem ist die Publikation zum klinischen Projekt "Copingverhalten von Betroffenen einer HSP" in Zusammenarbeit mit Dr. F.R. Kreuz in Vorbereitung.

Eigene Forschungsarbeiten beschäftigten sich mit den zentralnervösen Beteiligungen bei der HSP. So konnten Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren abgeschlossen und publiziert werden: Neben den Daten zur regionalen Atrophie bei komplizierten und unkomplizierten HSP-Formen mittels der Voxel-basierten Morphometrie (Kassubek J et al., Amyotroph Lateral Scler. 2007) sind hier ebenfalls die Daten zur globalen zerebralen Atrophie in Korrelation zur möglichen kognitiven Beeinträchtigung zu nennen (Uttner I et al., Neurosci Lett 2007). Als ein MRT-basiertes Projekt der Spezialsprechstunde wurden Diffusion Tensor Imaging (DTI)-Daten bei einer großen Anzahl von HSP-Patienten mittels der weiter entwickelten Software TIFT auf Gruppenniveau neu analysiert (s. auch Bildgebung in der Neurologie). Ein Teil der Daten wurde unter methodischen Aspekten publiziert (Mueller HP et al., Biomed Eng Online 2007), die vollständige Publikation ist in Vorbereitung.

6.10 Stroke Unit, Intermediate Care und Aufnahmestation

PD Dr. R. Huber

In der abgeschlossenen Periode kam es nach den erheblichen Veränderungen 2005 und 2006 im Bereich der Patientenzahlen zu einer Phase der Konsolidierung. Nach dem deutlichen Anstieg der Zuweisungen 2006 und auch noch im ersten Quartal 2007 blieb die Zahl der Aufnahmen zwischen April und Dezember auf sehr hohem Niveau konstant. Diese Phase konnte dabei in mehrer Hinsicht genutzt werden. So wurde im Jahr 2007 der bereits seit 2005 in der Entwicklung befindliche Behandlungspfad Schlaganfall fertiggestellt. Auf Grund der zu Ende des Jahres anstehenden KTQ-Zertifizierung des Gesamthauses wurde die Implementierung des Leitfadens jedoch in das Folgejahr verschoben. Darüber hinaus erfolgten personelle wie organisatorische Anpassungen an die veränderten Rahmenbedingungen durch die im DRG-System abzurechnende Komplexpauschale Schlaganfall (OPS 898.1). So wurde eine erneute Bedarfsberechnung für den medizinisch-therapeutischen Personalbereich durchgeführt. Die medizinisch ohnehin sinnvolle aber jetzt unter den vorgeannten Bedingungen auch abrechnungsrelevant gewordene zwingend tägliche Behandlung entsprechender Defizite durch krankengymnastische, ergotherapeutische und logopädische Maßnahmen resultierte im letzten Quartal in einer Erweiterung der Personalressourcen in allen angesprochenen Bereichen. Auf Grund des Mangels an entsprechend qualifizierten Fachkräften konnte jedoch im logopädischen Bereich bislang keine geeignete Einstellung erfolgen. Im ärztlichen Dienst erfolgt die Betreuung des Aufnahmebereiches und der Überwachungseinheit nunmehr mit 7 Assistenzärztinnen im Wechsel- und Schichtdienst. Die Vordergrundbetreuung des peripheren stationären neurologischen Bereiches nach 23:00 Uhr obliegt seit Herbst 2007 ebenfalls diesen Kollegen. Grund ist die Reformation der ärztlichen Hausbereitschaft. Die bislang resultierenden häufigen Abwesenheiten im Stationsdienst nach 24h-Diensten hatten zu erheblichen Komplikationen im ärztlichen Ablauf geführt. Die mittlerweile gewonnenen ersten Erfahrungen bestätigen diesen Eindruck und haben zu einer von allen Seiten begrüßten Verbesserung geführt. Auch im Bereich des Pflegedienstes der Stroke Unit erfolgten einige Veränderungen. So wurde eine dezentrale Leitungsstruktur initiiert und ein umfassendes Einarbeitungskonzept für neue Mitarbeiter entwickelt und umgesetzt. Die beabsichtigte langsame Heranführung an

die gestiegenen Verantwortlichkeiten trägt den kontinuierlich wachsenden Ansprüchen durch die Zunahme multimorbider Patienten im versorgten Patientengut Rechnung. Dies wird auch durch den weiterhin sehr hohen Anteil von hochbetagten (über 80-jährigen) Patienten bedingt. Diese Gruppe von Patienten bildet inzwischen 1/5 aller Aufnahmen, 1/4 aller Schlaganfälle und sogar 1/3 aller ischämischen Insulte.

Im zurückliegenden Jahr wurde auch die Rate an Patienten, die einer akuten Gefäßrekanalisation zugeführt wurden noch einmal erheblich gesteigert. Mit zunehmender Konsequenz wurden dabei kernspintomographische Erkenntnisse umgesetzt, was zu einer Fibrinolyserate von 18% aller zugewiesenen ischämischen Insulte führte. Somit wurden die Quoten vergleichbarer überregionaler Zentren deutlich übertroffen. Allerdings beruht dies fast ausnahmslos auf einer Zunahme der systemischen intravenösen Fibrinolyse. Hingegen stagnierte die Anzahl an intraarteriellen Fibrinolyse, da leider die an dieser Stelle in den Vorjahren bereits mehrfach erwähnte Einrichtung eines interventionellen Katheterplatzes am RKU weiterhin nicht umgesetzt ist.

In Zusammenarbeit mit der radiologischen Abteilung der Universität Ulm wurde das Programm zur Behandlung proximaler Gefäßverschlüsse der A. Carotis interna, mit kombiniertem mechanisch-fibrinolytischem Ansatz und stentgestützter perkutaner transluminaler Angioplastie fortgeführt. 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 mehrerer 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). Im Laufe des Jahres 2007 wurden die Ergebnisse mehrerer Multi-Zenter-Studien publiziert, an denen die Neurologische Abteilung der Universität Ulm partizipiert hatte. Überraschend für alle zeigten die lange erwarteten Ergebnisse der dritten Phase II-Studie zum Einsatz von Desmoteplase beim akuten ischämischen Insult im 3-9h Fenster unter MRT-Mismatch-Selektions-Kriterien weder eine Verbesserung klinischer Outcome-Befunde noch von untersuchten Surrogat-Parametern wie einer raschen Rekanalisierung. Allerdings kam es wider der klinischen Erfahrung in dem sicherlich für die Stu-

die hochselektioniertem Patienten Klientel auch in der Placebo-Gruppe in der Hälfte der Fälle zu einer frühen Rekanalisierung. Nach der gepoolten Analyse der 3 randomisierten Studien zum Einsatz der Hemikraniektomie bei raumfordernden Medianinfarkten wurden zwischenzeitlich auch die Einzelergebnisse der HAMLET und DESTINY Studie publiziert. Dies führte auch in unserem Zentrum zu einer erheblich höheren Akzeptanz des nicht nur mortalitäts- sondern vielmehr auch morbiditätssenkenden Eingriffes. In Zusammenarbeit mit der neurochirurgischen Abteilung der Universität Ulm wurden daher im Vergleich zu den Vorjahren erheblich mehr Patienten einer entsprechenden Behandlung zugeführt. Strittig bleibt jedoch der optimale Zeitpunkt eines derartigen Eingriffes. So zeigte in den vorgenannten Studien ein Eingriff innerhalb eines Tages nach Auftreten von klinischen Symptomen kein verbessertes Outcome im Vergleich zu einer Behandlung am zweiten Tag. Ältere Studien stützen jedoch pathophysiologische Überlegungen, welche eine frühere Versorgung wünschenswert erscheinen lassen, um Sekundärschäden zu vermeiden. In einer retrospektiven Auswertung wurden daher in Zusammenarbeit mit der neurochirurgischen Abteilung der Universität Ulm bildmorphologische Daten sogenannter Territorialischämien anhand Ihrer initialen Läsionsgröße analysiert und mit dem klinischen Verlauf korreliert. Hierbei zeigte sich die Diffusionswichtung als ausreichend spezifisch und sensitiv, um die Einleitung einer entsprechenden operativen Versorgung zu einem frühen Zeitpunkt anhand der zu bestimmenden Parameter zuzulassen.

Im Bereich der Multizenter-Studien wurde des weiteren die Teilnahme an der sekundärprophylaktischen Studie PERFORM mit einem TP-Antagonisten (Terutroban), welcher in einem doppelblinden Ansatz mit ASS verglichen wird weitergeführt sowie die Teilnahme an einer Beobachtungsstudie zum frühen Einsatz von Aggrenox® im Vergleich zu ASS (EARLY-Studie) begonnen.

In der experimentellen Schlaganfall-Arbeitsgruppe wurden die serologischen Untersuchungen weitergeführt, die im Verlauf die Perspektive eine prähospitalen Unterscheidung hämorrhagischer und ischämischer Insulte ermöglichen könnten, wobei hierdurch frühzeitige therapeutische Maßnahmen angestrebt werden sollen.

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 familiären Neugeborenen- und Säuglingskrämpfen. Wir kooperieren diesbezüglich in Ulm mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum der Kinderklinik (Prof. Bode) sowie im Rahmen des nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN2, NGFNplus) mit der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn (Prof. Elger, Prof. Beck, Prof. Kunz) und dem Max-

Dellbrück Zentrum in Berlin bzw. dem Kölner Genzentrum (CCG) (Dr. Sander, Prof. Nürnberg), ferner mit zahlreichen anderen Kliniken und Ambulanzen in Deutschland, um die Patienten für genetische Untersuchungen zu rekrutieren. Ein weiteres Anliegen sind paroxysmale Bewegungsstörungen, wie kinesio gene, nicht kinesio gene 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 Attacken 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 Pathophysiologie 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 not-

wendigen 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 der 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 Subschwellerbereich 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 werden 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 belastungsinduzier-

ten 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, Dr. L. Cepek, Dr. M. Wallnöfer

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 therapie-refraktären 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/nfkllinik.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

Prof. Dr. J. Kassubek; Mitarbeiter: PD Dr. A. Riecker, Dr. A. Unrath, Dr. H.-P. Müller, Dr. E. H. Pinkhardt, 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 MRT-Bildgebung des Gehirns / ZNS sowie der multimodalen Fusion von Neuroimagingtechniken wurden 2007 durchgeführt. Untersuchungen zu spezifischen Fragestellungen neurologischer Erkrankungen (Schwerpunkt: neurodegenerative Erkrankungen) waren hierbei der Fokus.

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 Primärer Lateralsklerose (PLS) wurde bezüglich Datenakquisition abgeschlossen, eine methodisch vergleichbare Studie zu Patienten mit spinobulbärer Muskelatrophie Kennedy wurde publiziert. Eine Studie mit im Longitudinaldesign erhobenen Daten für eine VBM-Analyse bei Morbus Huntington wurde hinsichtlich der erweiterten Datenanalyse abgeschlossen (Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie der Technischen Universität München), die Publikation befindet sich in Vorbereitung. Die VBM-basierte Studie zu regionalen Strukturveränderungen des Gehirns bei dem bislang größten MRT-basiert untersuchten Kollektiv an Patienten mit Restless Legs-Syndrom wurde publiziert, ebenso wie 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. Die second level-Analyse der VBM-Auswertung bei amyotropher Lateralsklerose in Kollaboration mit der Neurologischen Universitätsklinik

Hannover wurde hinsichtlich technischer Aspekte weiter ergänzt, die Publikation befindet sich in Vorbereitung.

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 publiziert sowie bei weiteren hyperkinetischen Syndromen respektive Angststörungen im Kindesalter hinsichtlich Datenakquisition abgeschlossen. Eine SPM-basierte Studie zu einer neuen automatisierten ROI-Analysetechnik, zunächst mit Anwendung im Bereich des Striatum bei Patienten mit Chorea-Akanthozytose, wurde in Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Epilepsiezentrum in Zürich initiiert, von diesem technischen Ansatz sind weitere Erkenntnisse zu erwarten. Zudem wurde im Rahmen derselben Kooperation eine neue Technik zur Detektion fokaler kortikaler Dysplasien entwickelt ("Automatic Curvilinear Reformatting") und publiziert.

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 4-Jahres-Daten abgeschlossen. Weitere 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. Die Neurologische Klinik ist hierbei in zahlreichen Studien als MRT-Zentrum mit besonderer Organisationsstruktur (für frequent MRI- Akquisition) und Expertise (¹H-MR-Spektroskopie, Magnetisierungstransfer-Imaging) etabliert. Auch bei internationalen MRT-basierte Studien zum Morbus Huntington (Querschnitts- und Longitudinal-Design) im Rahmen des Europäischen Huntington-Netzwerkes ist die Neurologische Klinik Ulm involviert, einschließlich der Leitung der entsprechenden Working Group Neuroimaging. Weiterhin ist Ulm das nationale Koordinationszentrum der NNIPPS-Studie an Patienten mit Multisystematrophie und progressiver supranukleärer Paralyse hinsichtlich der MRT-Datenauswertung.

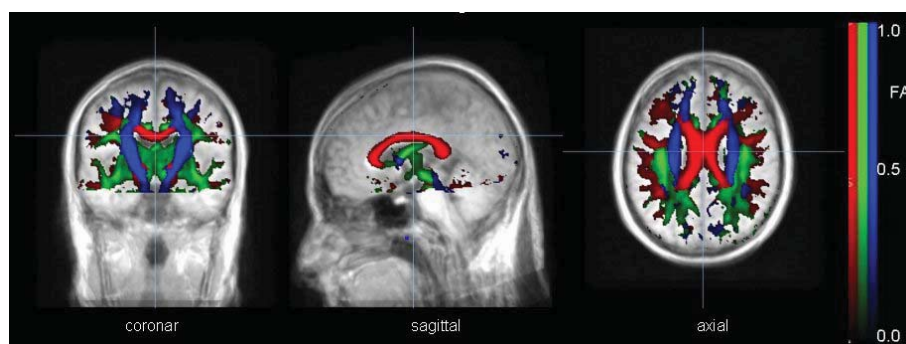
Zuletzt wurden zwei klinisch orientierte Studien abgeschlossen: zum einen ein Projekt zur retrospektiven quantitativen Analyse und Bewertung spinaler epiduraler Lipomatosen, zum zweiten - in Zusammenarbeit mit der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität Ulm - eine Studie zum unterschiedlichen Potential von TOF-MRT-Angiographie und TrueFISP-Sequenzen bei der Unterscheidung angeborener und erworbener Gefäßanomalien im hinteren Gefäßstromgebiet des Gehirns.

MR-Diffusions-Bildgebung

Die konzentrierte Weiterentwicklung der hausinternen Software TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking) durch Dr. H.-P. Müller zusammen mit Dr. A. Unrath eröffnete die Möglichkeit zur weitestgehend automatisierten und standardisierten Auswertung von Diffusionstensor-Bildgebung (DTI), diffusionsgewichteten MRT (DWI) und Magnetisierungs-Transfer Imaging (MT)-Daten.

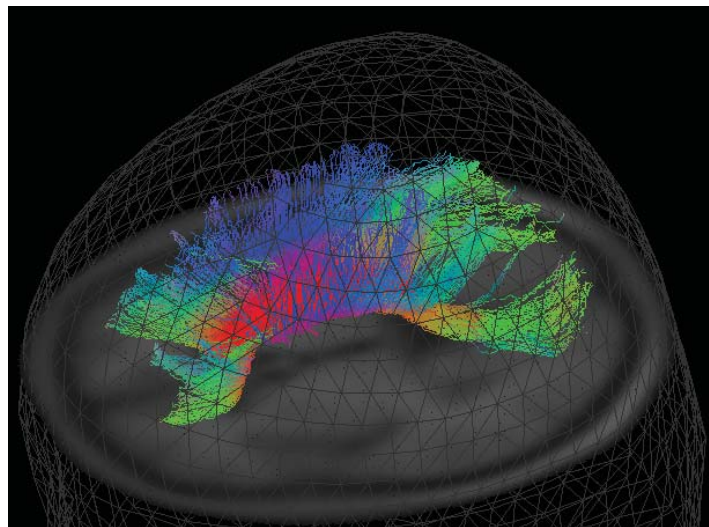
1) Diffusionstensor-Bildgebung (DTI)

Der wesentliche Anteil der weiterentwickelten Analysefunktionen von TIFT findet sich im Bereich DTI. Nach extensiven Optimierungen der methodisch anspruchsvollen Normalisierung von DTI-Daten auf ein zu jeder Studie separat anzufertigendes Populations-, Scanner- und Sequenz-spezifisches Template ist ein Ganzhirn- und voxel-basierter Gruppenvergleich bei Patienten- bzw. Probandenkollektiven möglich. Als Quantifizierungsparameter wird die Analyse des Gerichtetheitsmaßes (fraktionale Anisotropie, FA) herangezogen.



FA-maps – die Farbkodierung (rot – grün – blau) entspricht der Hauptrichtung der Diffusion jeweils für die x-, y-, und z-Richtung.

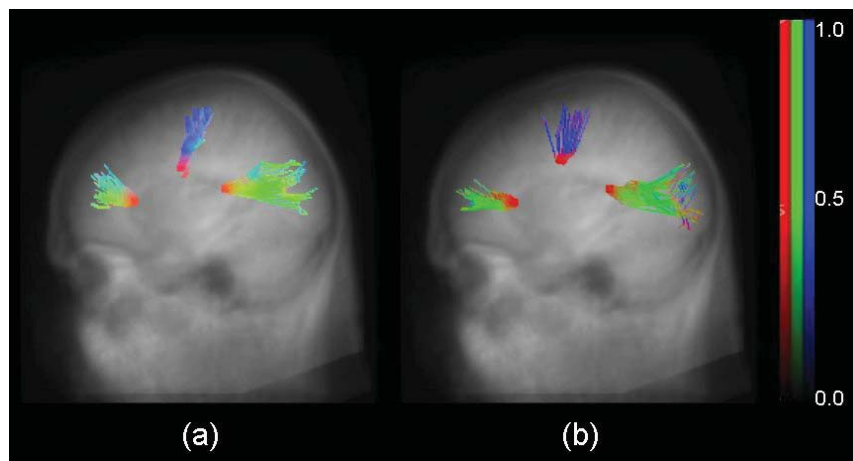
Zusätzlich kann die Gerichtetheit zur Visualisierung der Faserbündel durch sogenanntes Fibertracking (FT) verwendet werden. Hierbei wird die Richtungsinformation, welche jedem Voxel innewohnt, umgerechnet zur *in vivo*-Darstellung der wahrscheinlichen Nervenfaserverläufe im Bereich der Weißen Substanz des Gehirns. Diese komplexe Anforderung an die Robustheit einer Traktographie verlangt mannigfaltige mathematisch differente Algorithmen. Die in TIFT verwendeten methodischen Ansätze wurden zwischenzeitlich publiziert (H.-P. Müller et al., Phys Med Biol 2007).



Darstellung der Traktverläufe bei einem gesunden Probandenkollektiv ausgehend vom Balken.

FT eignet sich neben der Visualisierung der Neuroanatomie am Lebenden auch zu prächirurgischen Fragestellungen im Hinblick auf den Verlauf von Nervenfasertrakten wie der Pyramidenbahn; diesbezüglich wurde die Methodik bereits in Einzelfällen eingesetzt.

Unter Anwendung von TIFT wurden große Patientengruppen mit neurodegenerativen Krankheitsbildern wie der Hereditären Spastischen Paraparese und der X-chromosomalen bulbospinalen Muskelatrophie Kennedy sowie ein umfangreiches Kollektiv mit idiopathischem Restless-Legs Syndrom (RLS) untersucht. Für alle Studien wurde die TIFT-basierte Datenanalyse abgeschlossen.

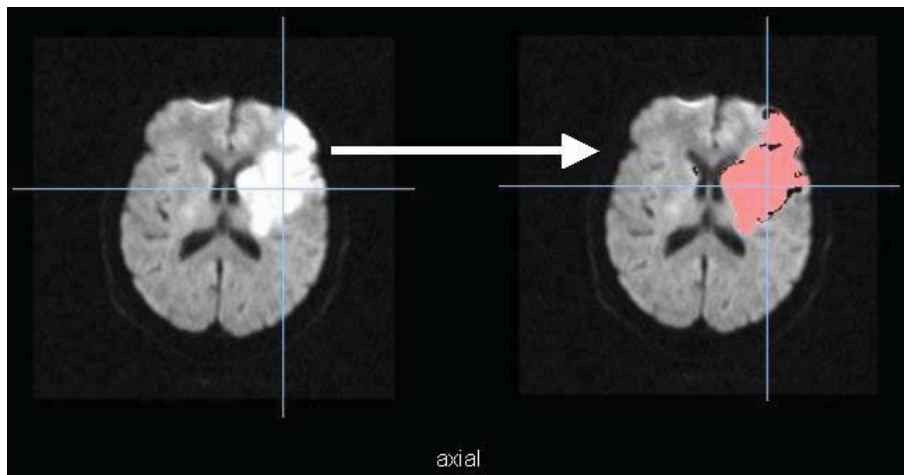


Beispiel für eine Applikation des Fiber Trackings (FT) bei neurodegenerativem Krankheitsbild – ‚Glas-hirn‘-Projektionen des FT: (a) FT mit Startpunkten im corpus callosum bei gesunden Probanden. (b) bei Patienten mit verdünntem corpus callosum (komplizierte HSP). Der statistische Vergleich der unterliegenden FA-Werte zeigt hoch signifikante Unterschiede.

Eine weitere Anwendung von TIFT findet sich in der Differenzierung von Dyslexie-Patienten und Normalpersonen. Die entsprechende Studie ist zur Publikation eingereicht.

2) Diffusionsgewichtetes MRT (DWI)

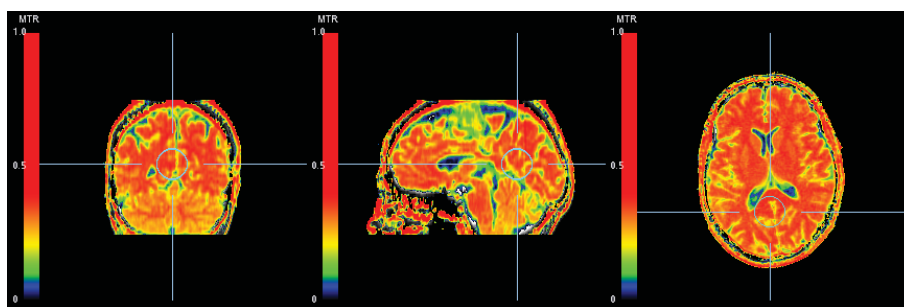
Hervorzuheben ist im Hinblick auf DWI die auf halbautomatischen Algorithmen basierende dreidimensionale Ausmessung von Schlaganfallarealen mit dem Ziel der Verlaufs- und Prognose-Abschätzung von Territorialinsulten sowie die Korrelation dieser morphologischen Daten mit serologischen Parametern. Bisher wurden unter Verwendung von TIFT nahezu 300 Datensätze unterschiedlicher Patienten mit Schlaganfällen analysiert.



Automatische Bestimmung des Volumens einer Läsion aus DWI-MR-Datensätzen – repräsentative Schicht.

3) Magnetisierungs-Transfer-Imaging (MT)

Die neuesten Entwicklungen finden sich in der Auswertung von Magnetisierungs-Transfer Daten. Die MT-Technik ist ein Verfahren, mit dem selektiv das MR-Signal von an Makromoleküle gebundenen Protonen unterdrückt werden kann. Mit dieser Technik können ansonsten Veränderungen an ansonsten unauffälliger Weißer Substanz gefunden werden. Erste Schritte zur Analyse dieser Datensätze mit der TIFT-Software wurden eingeleitet.



Quantifizierung des Magnetisierungs-Transfers mit der TIFT-Software.

¹H-MR-Spektroskopie

Die Anwendung der Analysemethode von ¹H-MR-Spektroskopie-Messungen unter Verwendung der Software LCModel® zur quantitativen Erfassung von Metabolitenkonzentrationen *in vivo* wurde bei neurodegenerativen Erkrankungen weiter intensi-

viert. Das Projekt zur Primären Lateralsklerose (PLS) wurde hinsichtlich der Datenakquisition und -analyse abgeschlossen. Ein neues Projekt zur MR-gestützten Analyse von metabolischen zerebralen Veränderungen bei Patienten mit Progeroid-syndromen (Schwerpunkt Xeroderma pigmentosum) wurde initiiert.

Funktionelle MRT (fMRT)

Zentrale Fragestellungen 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). Die funktionellen Studien des Projektes untersuchten neben der Fragestellung zur rein sensorischen Verarbeitung zusätzlich die Fragestellung der Verarbeitung von sozialen Informationen mit emotionalem Bezug. Es wurden optimierte Eventdesignstimulationen genutzt. Die fMRT-Untersuchung des sensorischen Paradigmas wurde an 14 ALS-Patienten und 19 gesunden Probanden im 1,5 T-MRT-Gerät durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgt derzeit. Die fMRT-Untersuchungen des sozial-emotionalen Paradigmas erfolgte am 3 T-Gerät in Zusammenarbeit mit der Psychiatrie III. Bisher wurden 12 ALS-Patienten und als Vergleichskollektiv 15 gesunde Probanden und ein stark bewegungseingeschränkter Polyneuropathiepatient untersucht. Weitere Untersuchungen an ALS- und Polyneuropathiepatienten sind geplant.

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

Weitere drei fMRT-Projekte wurden weiter geführt. Hierbei ist zum einen ein BMBF-gefördertes Projekt in Zusammenarbeit mit 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 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 Geriatriischer Schwerpunkt - Neurologie

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

Seit 1995 wird im Rahmen des Geriatriischen Zentrums Ulm (GZU) die interdisziplinäre Kooperation auf geriatrischem Fachgebiet zum einen im wissenschaftlichen Bereich, zum anderen in der Umsetzung bei der täglichen Krankenversorgung koordiniert und optimiert. Dies beinhaltet auch die Präsentation sowohl in Fortbildungen als auch in allgemeinverständlichen Vorträgen für die Bevölkerung. Dies wird von der Abteilung Neurologie wesentlich mitgeprägt. Prof. Ludolph ist stellv. Leiter des Lenkungsausschusses. Unter der neuen Leitung der Geschäftsstelle durch Frau PD Dr. v. Arnim und Dr. Dreinhöfer (Orthopädie) wurde die neue Homepage des GZU (<http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/zentren/geriatriisches-zentrum.html>) ins Netz gestellt, eine neue Geschäftsordnung ist auf dem Weg und mehrere Forschungsinitiativen wurden angestoßen. Ein Erfolg des GZU war, dass unterstützt vom Land Baden-Württemberg ein „Kompetenzzentrum für Geriatrie und Alterungsforschung“ an der Universität Ulm gegründet wurde mit dem Ziel, die Forschung auf diesem Bereich weiter voran zu führen.

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 ent-

sprechend der Notwendigkeit intensiver interdisziplinärer Betreuung diese Patienten nach Abschluss der neurologischen Akutbehandlung– soweit möglich – innerhalb der beteiligten Kliniken des Geriatrischen Zentrums weiter betreut und verlegt werden. Im Schlaganfallbereich zeigte sich 2007 insbesondere die Rate der hochbetagten (über 80-jährigen) Patienten mit akuten vaskulären Ereignissen deutlich zunehmend. 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. kognitive Störungen / 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 liegen wesentliche Schwerpunkte sowohl im Bereich der klinischen als auch der Grundlagenforschung zu Ursachen, Mechanismen, Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten neurodegenerativer Erkrankungen (ALS, M. Parkinson, M. Huntington, M. Alzheimer). Darüber hinaus ist die Abteilung in die Klinische 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 (PD Dr. Huber)
- Integriertes Seminar-Modul 9, „Mit 66 Jahren“ (PD Dr. v. Arnim, Prof. Dr. Tümani, Prof. Dr. Otto, PD Dr. Uttner)

6.15 Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation

PD Dr. I. Uttner, Prof. Dr. J. Kassubek

Neuropsychologische Funktionseinschränkungen zählen zu den häufigsten Folgen einer Erkrankung des Gehirns unabhängig von deren Ätiologie und Lokalisation. Entsprechende Störungen bestehen oft weit über das Akutstadium hinaus mit mitunter erheblichen Auswirkungen auf den privaten und beruflichen Alltag der Betroffenen und ihrer Angehörigen. Unsere Spezialambulanz versteht sich als Anlaufstelle für Patienten mit primär nicht-dementiellen neurologischen Erkrankungen, insbesondere Patienten nach Schlaganfall, deren bestehende oder vermutete kognitive Beschwer-

den bislang nicht oder nur unzureichend diagnostiziert und behandelt wurden oder die nach erfolgter stationärer Rehabilitation über persistierende kognitive Defizite klagen und sich hinsichtlich weiterführender Therapiemaßnahmen informieren wollen. Sie schließt damit die bislang im Großraum Ulm bestehende Lücke in der Versorgung dieser Patienten jenseits der stationären Akut- und Nachsorge und bietet insbesondere auch dem betreuenden niedergelassenen Arzt sowie Kliniken ohne eigene neuropsychologische Abteilung die Möglichkeit einer umfassenden neuropsychologischen Mitbeurteilung. Im Zentrum der klinischen Tätigkeit steht die differentialdiagnostische Einordnung und Quantifizierung kognitiver Defizite anhand gut validierter psychometrischer Verfahren und genauer klinischer Untersuchung. Soweit erforderlich, werden weitere diagnostische Maßnahmen (MRT, EEG etc.) veranlasst, zudem kann eine Einschätzung hinsichtlich möglicher therapeutischen Optionen vorgenommen werden. Bei Bedarf kann auch eine Weiterbehandlung in unserer Klinik erfolgen, die von der stationären Frührehabilitation (Phase B und C) über die Anschlußheilbehandlung (Phase D) bis hin zur teilstationären Rehabilitation alle wesentlichen Rehabilitationsstufen und –angebote (computergestütztes Funktionstraining; alltagspraktische Hilfen Therapie von Sprach-, Sprech-, Schluck- und Stimmstörungen) abdeckt.

Wissenschaftlich besteht eine enge Kooperation mit der Gedächtnisambulanz, in deren Mittelpunkt die Entwicklung und Validierung eines neuartigen, plastizitätsorientierten Gedächtnistests (Testing-the-Limits) steht. Ein weiteres Forschungsprojekt befasst sich mit dem neuropsychologischen Langzeit-Outcome von Patienten mit transienter globaler Amnesie und der Frage, inwieweit sich die kognitiven Leistungen derjenigen Patienten mit hippokampalen Diffusionsstörungen von jenen ohne derartige Auffälligkeiten unterscheiden.

6.16 Modelle motorischer Systemerkrankungen

Dipl. Biol. S. Bucher, Dipl. Biol. K. Braunstein, Dipl. Ing. (FH) B. Schwalenstöcker, Prof. Dr. A.C. Ludolph



Mit Hilfe von in-vivo-Modellen versuchen wir experimentelle Therapieformen zu entwickeln, die dann im zweiten Schritt auf den Menschen übertragen werden sollen. Im Berichtszeitraum haben wir zwei unterschiedliche Schwerpunkte verfolgt. Zum einen, haben wir an dem bewährten transgenen Cu/Zn-SOD-Mausmodell gearbeitet und zum anderen die Herstellung eines weiteren Mausmodells für motorische Systemerkrankungen vorbereitet. In dem Cu/Zn-SOD Mausmodell für amyotrophe Lateralsklerose (ALS) haben wir die neuroprotektive Wirkung des Immunmodulators FTY720 untersucht. Im Gegensatz zu herkömmlichen Immunsuppressiva, die die T- und B-Zellaktivierung, Proliferation und Effektorfunktion beeinträchtigen wirkt FTY720 auf den Zellverkehr und verhindert, dass Lymphozyten zu dem peripheren, entzündeten Gewebe zirkulieren. Des weiteren haben wir an dem Cu/Zn-SOD-Mausmodell, im Rahmen einer Nachfolgestudie, die Beeinflussung der Neurogenese mittels antisense Oligonuklotiden weiter untersucht und die erfolgreiche Kooperationen mit Herrn Prof. Bogdahn aus der neurologischen Klinik Regensburg fortgesetzt. Darüber hinaus haben wir umfangreiche strukturelle MRT-Untersuchungen in diesem Modell durchgeführt. 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 eine erhöhte transversale Relaxationszeit in verschiedenen motorischen Hirnstammkernen aufzeigen. Dabei steigt die Relaxationszeit im Verlauf der Erkrankung longitudinal an. Eine für die ALS typische Vakuolisierung in den Hirnstammkernen wird für die Veränderung der Signalintensität verantwortlich gemacht. Im nächsten Schritt wurde versucht die Signalveränderungen im Hirnstamm durch Gabe des antioxidativen Mittels Vitamin E zu beeinflussen. Wir konnten zeigen, dass die Gabe von Vitamin E die transversale Relaxationszeit in den Hirnstammkernen weniger stark ansteigen lässt, als bei unbehandelten Tieren. Damit eignet sich die transversale Relaxationszeit sehr gut als Biomarker im Hirnstamm des transgenen Mausmodells.

Ziel des, im letzten Jahr, neu dazugekommenen, zweiten Schwerpunkts ist die Generierung eines neuen transgenen Mausmodells, mit einer Mutation in der p150-Untereinheit des Motorprotein Dynaktin. Ausgehend von mehr als 20 klinisch belegten, zum Teil krankheitsverursachenden Mutationen haben wir begonnen die funktionellen Auswirkungen dieser Mutationen in unterschiedlichen zellulären Systemen zu charakterisieren.

Die Arbeiten wurden gefördert durch Novartis, Boehringer-Ingelheim, Regenion, das BMBF und die Packard Foundation.

6.17 Biologische Marker und genetische Risikofaktoren der ALS

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



Dipl. Ing. (FH) B. Schwalenstöcker, Dipl. Biol. K. Braunstein

Bei der amyotrophen Lateralsklerose werden aktuell folgende Gene untersucht:

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 Systemdegeneration gelten. So weisen murine Modelle mit einer Mutation in einer Untereinheit des zytosolischen Dyneins (DNCHC1) klinische und morphologische Kennzeichen einer motorischen Systemerkrankung auf. In einer Familie mit einer langsam progredienten, autosomal 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

ten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) gezielt nach Sequenzveränderungen im DCTN1-Gen. gesucht. Bei der Untersuchung von 1.700 ALS-Patienten wurden bei 7,6% der Patienten Mutationen in der p150- Untereinheit des Dynaktin-Gens gefunden. Dieses Ergebnis wird jedoch dadurch relativiert, dass bei 4,6% der untersuchten gesunden Kontrollpersonen ähnliche Befunde erhoben werden 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, die Funktionsveränderungen, die die Mutationen bewirken sowohl in in-vitro-Modellen (primäre murine Hippokampus- und Motoneuronenkulturen) 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 (Demenz vom Alzheimer Typ) und geringer (cortikobasale Degeneration) Prävalenz. Auch die Guam-Variante der ALS, eine zur typischen ALS klinisch benachbarte Motoneuron-Erkrankung, 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 Phänotyps einer Motoneuronerkrankung beim Tier führt. Daraufhin haben wir das GluR2-Gen untersucht, haben allerdings keine Unterschiede zwischen Kontrollen und ALS-Patienten gefunden. Jedoch konnten wir einen Polymorphismus im Promotor des gleichen Gens detektieren, 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 geschlechtsbedingte positive Korrelationen. Frauen zeigen diesen Haplo-Typ häufiger und haben einen bulbären Beginn. Unsere Ergebnisse erklären die kontrovers aufgenommenen Resultate, die vor 3 Jahren in Nature Genetics von Lambrechts und Mitarbeitern publiziert worden, in zufriedenstellender Weise: Damals wurde mit Hilfe von Assoziationsstudien, die in vier verschiedenen Populationen durchgeführt wurden, publiziert, dass in drei Populationen dieser Haplo-Typ mit dem Auftreten von ALS korreliert. Wir konnten diese Sichtweise korrigieren – der Haplo-Typ korreliert mit dem Erkrankungsalter.

Bei der Suche nach geeigneten präklinischen Biomarkern für die ALS konnten wir im letzten Jahr große Fortschritte erzielen. Bei MRT-Untersuchungen in dem transgenen Cu/Zn-SOD Mausmodell konnten bereits in der präklinischen Phase der Erkrankung Veränderungen im Gehirn nachgewiesen werden. Die Veränderungen zeigen sich in Form einer erhöhten transversalen Relaxationszeit in verschiedenen motorischen Hirnstammkernen. Dabei steigt Relaxationszeit im Verlauf der Erkrankung longitudinal an. Verantwortlich für diese Veränderung der Signalintensität ist eine für die ALS typische Vakuolisierung in den Hirnstammkernen. Damit eignet sich die transversale Relaxationszeit sehr gut als Biomarker im Hirnstamm des transgenen Mausmodells.

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

6.18 Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen

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

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 wichtiger Schwerpunkt 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 direkte Auswirkungen auf die Expression mitochondrialer Gene auch in andere nicht-neuronalen Zellen hat, zwingen diese Einsichten zu völlig neuen therapeutische Ansatzpunkte, die über eine reine Neuroprotektion hinausgehen müssen. Von besonderem Interesse sind hier neben den Muskelzellen die Mikroglia als Immunzellen des Gehirns.

Die klinische Bedeutung dieser grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten wird unterstrichen durch die Beobachtung, dass genetische Risikofaktoren für Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und Artherosklerose auch Einfluss auf den Verlauf des Morbus Huntington haben. Die molekularen Mechanismen, die diesem unerwarteten Zusammenhang zwischen Metabolismus und Neurodegeneration zugrundeliegen werden zur Zeit in Kollaboration mit der Arbeitsgruppe von Professor Patsch von der Paracelsus Universität Salzburg erarbeitet.

6.19 Stammzelltherapie

Dr. H.J. Habisch



Charakterisierung und Optimierung von adulten Stammzellen *in vitro*

Adulte Stammzellen können aus zahlreichen Organen des Erwachsenen isoliert werden und *in vitro* unter spezifischen Kulturbedingungen in Zellen verschiedener 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 anderen Hirnstrukturen. Sie können aus Mäusen auf einfachem Wege isoliert und gezüchtet werden. Zellen des Mittelhirns 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 Gönzburg einer Hippocampusresektion unterzogen werden, können wir **adulte humane NSC** isolieren und im Labor kultivieren (ein Kooperationsprojekt mit Prof. Storch, Dresden, und Prof. Antoniadis, Gönzburg). Nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen 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, Zellwanderung oder Differenzierung *in situ* stimuliert werden.

Eine besonders interessante Gruppe adulter Stammzellen wird ebenfalls in unserer Arbeitsgruppe intensiv 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 werden. 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. Ähnliche Ergebnisse fanden wir auch mit *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Außerdem wirken diese Faktoren direkt auf NSC. Derzeit untersuchen wir gerade die Effekte von konvertierten MSC auf NSC *in vitro* in Hinblick auf Proliferation, Differenzierung und Zellwanderung.

Mit diesen Eigenschaften könnten diese Zellen sowohl für neue regenerative als auch neuroprotektive Ansätze für ansonsten therapieresistente Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Amyotrophe Lateralsklerose eingesetzt werden. Unlängst haben wir, ebenfalls durch genomweite RNA-Chip-Analyse, die Expression zweier Gene in konvertierten MSC entdeckt, die erstmals für die Alzheimersche Erkrankung einen kausalen Therapieansatz mit Stammzellen ermöglichen könnten. Diese Befunde werden daher zunächst *in vitro* weiter untersucht, bevor ihre therapeutische Potenz in einem Tiermodell dieser Erkrankung untersucht wird. 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 neurodegenerativer Erkrankungen

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 das Überleben der Zellen im Liquor zu spielen. Bisherige, von anderen Arbeitsgruppen publizierte Studien, haben die Zellen jeweils peripher appliziert. Dies könnte aber, spätestens beim Einsatz dieser Zellen am Menschen, gravierende Nebenwirkungen der Zellen verursachen, denn 99% der applizierten verbleiben in der Peripherie. Daher untersuchen wir durch zusätzliche zellprotektive Faktoren und Auswahl geeigneter Subpopulationen das Überleben der Zellen zu optimieren, die gerichtete Zellwanderung zu beeinflussen, sowie die neurotrophen Eigenschaften der Zellen selbst zu

maximieren, um den therapeutischen Erfolg zu verbessern. Dies gilt auch für ein Tiermodell des Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer, in denen die Effizienz der Zellen getestet werden soll.

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

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 Sensibilitätsstörungen 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 kompensieren. 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 Sektion Neuropsychologie

Leiter: Prof. Dr. J. Kassubek; akadem. Mitarbeiter: Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker, Dr. rer. nat. V. Diekmann, Dr. rer. nat. R. Jürgens, Dr. rer. nat. D. Lulé, Dr. med. E. Pinkhardt

Im Rahmen des DFG-Projekts „Biologische Prinzipien der Sensorfusion“ wurden Untersuchungen fortgesetzt, bei denen es um die Frage geht, wie der Mensch während der Beobachtung visueller Bewegungsmuster (ohne feste Landmarken) Entfernungen schätzt (ein Vorgang, der als „Pfad-Integration“ bezeichnet wird). Im Jahr 2007 standen Untersuchungen im Fokus, in wie weit Mechanismen der Zeitkognition zur Pfad-Integration beitragen. In psychophysischen Versuchen mit gesunden Probanden wurde gezeigt, dass die Winkelschätzung von Drehbewegungen und die Reproduktion von Zeitintervallen sehr ähnliche Genauigkeiten haben und dass diese Ge-

naugigkeit bei simultaner Darbietung von Geschwindigkeits- und Zeitinformation verbessert wird. Um der Hypothese nachzugehen, dass Winkelschätzungen bei bewegten Reizen unlösbar mit Mechanismen der Zeitkognition verbunden sind, wurden diese Experimente mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) weitergeführt: hiermit wurde untersucht, in wie weit für Zeitkognition typische Hirnareale auch bei der Pfadintegration aktiviert werden. Die DFG hat dazu einer weiteren Verlängerung des Projekts zugestimmt.

Im Bereich Okulomotorik wurde der Vergleich zwischen Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS), Patienten mit den atypischen Parkinsonsyndromen Multisystematrophie (MSA) und Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) sowie Gesunden fortgeführt. Dabei konzentrierte sich das Interesse auf den möglichen Beitrag von okulomotorischen Messungen zur frühzeitigen Differenzierung zwischen der PSP vom Parkinsontyp (PSP-Parkinsonismus = PSP-P im Gegensatz zur 'klassischen' PSP = Richardson-Syndrom, RS) und dem IPS, deren beider klinische Zeichen im Frühstadium schwierig zu unterscheiden sind. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Verlangsamung der reaktiven sakkaden bei PSP-P als frühes Zeichen einer Blickparese, während IPS-Patienten eine zu Gesunden nicht unterschiedliche Sakkadengeschwindigkeit erreichten. Dies wurde bisher nicht berichtet und kann bei der Differenzialdiagnose bedeutsam sein. Die entsprechende Publikation befindet sich im Review-Prozess.

Bei präsymptomatischen Huntington-Patienten wurde die zweite von insgesamt vier im jährlichen Abstand stattfindenden Messungen abgeschlossen. Bei dieser Studie ("PREDICT") dienen u. a. okulomotorische Parameter (wie z. B. Genauigkeit und Geschwindigkeit sakkadischer Augenbewegungen) als quantitative Marker, deren mögliche Veränderung als Anzeichen einer beginnenden Erkrankung interpretiert werden kann. Ein Vergleich der Messungen aus dem ersten und zweiten Jahr der Studie ergab keine systematischen Veränderungen. Im Übrigen wurden im Okulomotorik-Labor der Sektion Neurophysiologie weiterhin regelmäßig Untersuchungen bei neurologischen Patienten mit Bewegungsstörungen durchgeführt.

Im Rahmen des DFG-Projektes zur „kortikalen Reorganisation bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“ wurden die bisherigen Ergebnisse zur kortikalen Plastizität des motorischen und emotionalen Systems von ALS-Patienten ergänzt. Mit Hilfe des

fMRT und des EEG wurde der Frage nach der pathologischen Beteiligung extramotorischer Systeme bei der ALS weiter nachgegangen. Zum einen wurde die veränderte Verarbeitung von emotionalen Informationen in Gesichtern untersucht. Aus einer vorherigen Studie war bekannt, dass ALS-Patienten Defizite bei der korrekten Zuordnung von Emotionen in Gesichtern zeigen. Mit fMRT wurde im Jahr 2007 bei ALS-Patienten die Verarbeitung auf funktioneller kortikaler Ebene untersucht und mit der von gesunden Personen verglichen. Aktuell erfolgt die Auswertung der Daten. Die Erkenntnisse bezüglich verhaltensrelevanter Veränderungen und damit auch des emotionalen Erlebens und Lebens der ALS-Patienten haben unter anderem weit reichende Konsequenzen in Bezug auf die Diskussion zu „End-of-Life“-Entscheidungen. Zum anderen wurde damit begonnen, die Wahrnehmung biologischer Bewegungen durch ALS-Patienten zu untersuchen. Die Erkennung solcher Bewegungen stellt eine menschliche Fähigkeit dar, bei der man davon ausgeht, dass die eigene Erfahrung der wahrnehmenden Person einen maßgeblichen Einfluss auf die Sensitivität für diesen spezifischen Stimulus hat. Entsprechend ist anzunehmen, dass ein körperlich stark bewegungseingeschränkter ALS-Patient im Vergleich zu einer gesunden Person eine veränderte Wahrnehmung von Bewegungsreizen aufweist. Die Verarbeitung wird sowohl auf Verhaltensebene (Latenz bis zur Erkennung) als auch auf funktioneller Ebene (fMRT und EEG) untersucht.

Schließlich wurden Untersuchungen begonnen, in denen die generelle sensorische Verarbeitung bei ALS-Patienten mit der von gesunden Personen verglichen wurde. Dazu wurden einfache visuelle, akustische und taktile Reize dargeboten und die funktionelle kortikale Antwort mittels fMRT aufgezeichnet. Erste Ergebnisse bestätigen die Vermutung einer subklinischen Beteiligung des sensorischen Systems bei diesen Patienten. Die Fortsetzung der Förderung des Projektes wurde bei der DFG beantragt.

Im Arbeitsbereich funktionelle Kernspintomographie (fMRT) wurden verschiedene Hard- und Software-Entwicklungen begonnen oder weitergeführt:

So wurde mit der Erweiterung der 8-Kanalversion eines speziellen, batteriebetriebenen Verstärkers für die Registrierung elektrophysiologischer Signale während des MRT-Scan-Prozesses begonnen. Die zugehörige Software zur Artefaktreduktion wurde um Module zur Reduktion von Reizartefakten und zum Mitteln evozierter Antwortsignale erweitert. Für die Durchführung der fMRT-Experimente des DFG-

Projektes „Biologische Prinzipien der Sensorfusion“ wurde das visuelle Reizparadigma entworfen und als Softwarelösung auf einem Notebook realisiert und in das selbst entwickelte fMRT-Reizsteuersystem integriert. Für die statistische Auswertung mittels SPM wurden verschiedene Modelle entwickelt und umfangreiche Batchprogramme zu deren Auswertung erstellt.

Für das DFG-Projekt „Kortikale Reorganisation bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“ wurde ein Paradigma zur Auslösung von BOLD-Antworten auf visuelle, akustische und taktile Reize entwickelt und aufgebaut, mit dem die sensorische Informationsverarbeitung bei ALS-Patienten untersucht wird. Für die Reizparadigmen wurden Erkenntnisse genutzt, die im Rahmen von theoretischen Voruntersuchungen und durch Computersimulationen zur Optimierung der BOLD-Antwortsignale gewonnen wurden.

Für das gleiche Projekt wurde zudem ein Reizsystem entwickelt, mit dem die Erkennung biologischer Bewegungsmuster untersucht wird. Das System beruht auf computergenerierten Filmen, die entweder sich zufällig bewegendende Punkte zeigen oder solche, deren Bewegung einem gehenden Menschen zugeordnet werden kann; es ist sowohl für Untersuchungen mit fMRT als auch für EEG geeignet.

6.22 Neurochemisches-Neuroimmunologisches Labor

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

Mitarbeiter: Ärzte: Dr. J. Brettschneider, Dr. C. Palm, Dr. S. Süßmuth.

Naturwissenschaftler: Dr. V. Lehmsiek; Dr. L. Fang-Hanemann

MTA's: D. Vogel, C. Ondratschek, R. Aksamija, H. Mogel, D. Schattauer, A. Pabst

Seit 1999 besteht in unserer Abteilung ein Liquorlabor, dass inzwischen einen Probenumsatz von über 1600 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 Liquorlabor auch die für den Erwerb des Fachzertifikates Liquordiagnostik erforderliche Ausbildung angeboten werden.

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

Darüber hinaus fand erstmals die Jahrestagung der DGLN mit Vorstandswahlen in Ulm statt. Zum neuen Vorsitzenden der DGLN wurde Prof. Dr. H. Tumani gewählt. Als weitere Vorstandsmitglieder wurden Dr. Dr. Manfred Uhr (MPI München) zum Stellvertreter, Dr. Hans-Jürgen Kühn (Uniklinik Leipzig) zum Sekretär, und Dr. Manfred Wick (München-Großhadern) zum Schatzmeister gewählt. Die Ziele der DGLN beinhalten Interessensvertretung, Unterstützung und Weiterentwicklung der interdisziplinär orientierten labormedizinischen Fachgebiete Liquordiagnostik und klinische Neurochemie

Bedeutung der Liquoranalytik:

Die Analyse des Liquors ist ein essentieller Bestandteil der neurologischen Diagnostik. Neben dem Nachweis oder Ausschluß eines entzündlichen erregers- 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 autochthone Produktion von Immunglobulinen oder erregerspezifischen Antikörpern treffen zu können, ist die parallele Untersuchung von Liquor und Blut erforderlich, da die größten Proteinfractionen 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.

<i>Untersuchungsmaterial:</i>	Liquor, Serum, sonstige Proben bei V.a. Liquorrhoe
<i>Untersuchte Parameter:</i>	(siehe Homepage der Klinik, Anforderungszettel als Download-Dokument erhältlich)
<i>Zytologie:</i>	Liquor-Zellzahl, Liquorzellbild
<i>Proteine:</i>	Gesamtprotein, Immunglobuline (IgG, IgA und IgM), oligoklonale IgG-Banden mit Isoelektrischer Fokussierung
<i>Erregerspezifische Antikörper:</i>	Borrelien (IgG, IgM), FSME (IgG, IgM), Masern, Röteln, Zoster, Herpes-simplex, Herpes-zoster, CMV
<i>ZNS-spezifische Proteine:</i>	Beta-Trace (Prostaglandin-D-Synthase), Transthyretin, Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin, sCD14, IL-6, Vit. B12, Homocystein
<i>Demenzmarker:</i>	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 der 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

6.23 Dysphagiediagnostik

PD Dr. A. Riecker, B. Lindner-Pfleghar, F. Schradt, M. Friedrich, U. Pfeifle

Im Jahr 2007 wurde durch PD Dr. Axel Riecker in Zusammenarbeit mit den logopädischen Mitarbeitern begonnen, die Dysphagiediagnostik am RKU zu etablieren. Hierzu wurden neben theoretischen und praktischen Fortbildungen auch eine Endoskopieeinheit zur fiberendoskopischen Untersuchung des Schluckaktes angeschafft. Die vorbereitenden Maßnahmen zur endgültigen Etablierung haben bis November 2007 angedauert.

Die Neurologische Klinik im RKU betreut schwerpunktmäßig Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und Patienten mit Schlaganfällen. Innerhalb dieser Erkrankungen kommt es wie der abgebildeten Tabelle zu entnehmen ist in unterschiedlicher Häufigkeit zu Schluckstörungen:

Schlaganfall:	Akutphase ca. 50%, chronische Phase ca. 25%
Morbus Parkinson:	ca. 50%
Multiple Sklerose (MS):	ca. 30–40% (positive Korrelation mit Behinderungsgrad)
Progressive supranukleäre Blickparese (PSP; Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom):	im Verlauf sehr häufig
Multisystematrophien (MSA):	im Verlauf sehr häufig
Schweres Schädel-Hirn-Trauma:	50–60% in der Akutphase
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS):	im Verlauf fast immer, in ca. 25% bulbärer Beginn, dann regelhaft
X-chromosomal rezessive spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) Typ Kennedy:	im Verlauf sehr häufig
Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP):	häufig, besonders bei den Sonderformen „Polyneuritis cranialis“ und „Miller-Fisher-Syndrom“ (MFS)
Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP), Critical-Illness-Myopathie (CIM) bzw. Langzeitbeatmung/intensivstationäre (medikamentöse) Maßnahmen:	bezüglich CIP und CIM keine Angaben in der Literatur, nach eigenen Erfahrungen nicht selten; nach Langzeitbeatmung ca. 80%
Myasthenia gravis:	im Verlauf sehr häufig
Dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert-Batten):	ca. 70%
Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD):	Regelhaft
Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), Einschlusskörpermyositis (inclusion body myositis = IBM):	stark abweichende Zahlen, insgesamt häufig; besonders bei IBM nicht selten initiales Symptom
Mitochondriale Erkrankungen:	abhängig von Erkrankung; z. B. beim seltenen Kearns-Sayre-Syndrom häufig
Zentrale pontine Myelinolyse:	sehr häufig
Paraneoplastische Syndrome:	eher selten (bei paraneoplastischer Myositis, s.o., häufig)

Im Rahmen dieser Grunderkrankungen auftretende Schluckstörungen führen häufig zu Mangelernährung, Aspirationspneumonien, Kommunikationsstörungen, etc. und machen speziell angepasste Behandlungskonzepte notwendig. Um diese Patienten und ihre Angehörigen nach den aktuellen Richtlinien der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und unter neuesten Gesichtspunkten beraten und behandeln zu können, ist es unter anderem unerlässlich ein klinisches Schluck-Screening und ggf. eine endoskopische Schluckuntersuchung durchzuführen. Diese Untersuchung stellt im Verlauf auch die Basis einer entsprechenden logopädischen Übungstherapie dar. Im Jahr 2007 wurden bisher ca. 150 fiberendoskopische Schluckuntersuchungen bei stationären Patienten durchgeführt.

7 Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse

In der Zeit vom 7. – 10. März 2007 fand der **5. Deutsche Parkinson-Kongress** in Ulm statt, welcher zweijährlich von der Deutschen Parkinson-Gesellschaft e. V. in Zusammenarbeit mit der Deutschen Parkinson-Vereinigung e. V. veranstaltet wird und in diesem Jahr von der Neurologischen Universitätsklinik Ulm wissenschaftlich geleitet und organisiert wurde (Kongresspräsident Prof. A. C. Ludolph, Kongresssekretär Prof. J. Kassubek).



Kongresseröffnung: OB a.D. Dr. M. Rommel, Professor Dr. A.C. Ludolph, OB I. Gönner, Verleihung der Ehrenpräsidenschaft der DPG an Professor Dr. P. Riederer durch Prof. Dr. H. Reichmann



Industrierausstellung im Congress-Centrum Ulm

Sowohl von Seiten der Quantität der Kongressteilnahme – hier wurde mit etwa 900 Teilnehmern die bislang höchste Zahl bei einem Deutschen Parkinson-Kongress erreicht – als auch von Seiten der äußerst hohen Qualität der wissenschaftlichen Beiträge konnte der Kongress als wesentliches Element der nationalen neurologischen Konferenzlandschaft weiter etabliert werden. Inhaltlich wurden die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Ätiopathogenese, Diagnostik und Therapie nicht nur der unterschiedlichen Formen der Parkinsonsyndrome, sondern des gesamten Spektrums der neurodegenerativen Bewegungsstörungen vorgestellt. Die zwei Präsidientensymposien spiegelten das Kongress-Konzept wieder, indem zum einen zur Ätiologie des Morbus Parkinson unterschiedliche Grundlagen-basierte Synopsen von der Zellpathologie und der Genetik bis hin zur Frage der Neuroinflammation vorgestellt wurden und zum anderen neue Daten zu den atypischen Parkinsonsyndromen PSP und MSA dargestellt wurden. Es wurde das weite klinische und wissenschaftliche Spektrum der modernen Pharmakotherapie, der Genetik und Gentherapie sowie der Themenkomplex der operativen Parkinsontherapie bis hin zu Zellersatzstrategien beleuchtet. Die präsentierenden Arbeitsgruppen konnten demonstrieren, dass die Fortschritte der letzten Zeit in der symptomatischen Therapie des Morbus Parkinson sowohl pharmakologisch, u.a. durch Kombination verschiedener dopaminerger Substanzen in unterschiedlicher Applikationsform, als auch invasiv, u.a. im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation, zu erheblichen Verbesserungen des klinischen Krankheitsverlaufes und der Lebensqualität der Erkrankten geführt haben, wobei die nicht-motorischen Symptome einen relevanten Stellenwert in den Datenpräsentationen und den Diskussionen einnahmen. Techniken wie der Fortschritt bei der Entwicklung des Einsatzes von Stammzellen wurden als zukünftige Verfahren diskutiert, so wie insgesamt der Kongress als Forum für intensive Fachdiskussionen zu spezifischen Aspekten einzelner neurodegenerativer Syndrome angenommen wurde. Es ist gelungen, die Themen hierbei den Bogen um das weite Spektrum von der Grundlagenforschung bis zu Diagnostik und Therapie für Kliniker spannen zu lassen, so dass beide Felder soweit wie möglich verbunden wurden, um möglichst schnellen Eingang in den klinischen Alltag zu finden. Dies war insbesondere dadurch möglich, dass das wissenschaftliche Programm mit einem Fortbildungsprogramm kombiniert war, welches im Sinne einer Anwendung neuer Erkenntnisse bei Fragestellungen in der Klinik alle bei der Behandlung beteiligten Fachdisziplinen ansprach. Durch die integrative Kombination mit einem eigenen Programm der Patientenvereinigung Deutsche Par-

kinson-Vereinigung e. V. gelang zudem die Einbeziehung der Patienten und Selbsthilfegruppen. Zusammenfassend wurde in einem Feld der Medizin, in dem in den letzten Jahren eine fulminante Entwicklung hinsichtlich pathophysiologischer Erkenntnisse, der Etablierung von Biomarkern und vor allem der innovativen therapeutischen und krankheitsmodifizierenden Strategien stattgefunden hat, eine stimulierende Konferenz für alle beteiligten Wissenschaftler und Kliniker veranstaltet, die der neurowissenschaftlichen Szene in Ulm weiteren Auftrieb geben wird.

18. – 20. Januar 2007 – Frontiers in Neurodegeneration: ***Tauopathies with Parkinsonism***, veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. A.C. Ludolph, Prof. Dr. J. Kassubek und Prof. Dr. B. Landwehrmeyer

11. – 12. Mai 2007 - ***Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie***, organisiert und durchgeführt von Prof. Dr. H. Tumani und Prof. Dr. M. Otto

28. – 29. September 2007 – ***4. Symposium der Epilepsiezentren Ulm und Bodensee***, veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. A.C. Ludolph und Prof. Dr. H. Lerche

4. Oktober 2007 – ***MS-Symposium für Patienten und Angehörige***, Veranstaltung für die Selbsthilfegruppe Multiple Sklerose (AMSEL) veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. H. Tumani



Scientific Center
University of Ulm



Reisensburg Castle





**Frontiers in Neurodegeneration:
Tauopathies with Parkinsonism**

January 18 – 20, 2007
Reisensburg, Germany

Thursday, January 18, 2007

18:00	Welcome Reception with fingerfood (see page 24)
19:15 – 19:30	Introduction and Welcome A. C. Ludolph, Ulm, DE
19:30 – 21:00	Keynote Lecture Therapeutic targets in Tauopathies E. & E.-M. Mandelkow, Hamburg, DE Tauopathies with Parkinsonism – clinical features A. Lang, Toronto, CA

Friday, January 20, 2007

Session 1: Tauopathies with Parkinsonism – disease entities Chairs: A. E. Lang, Toronto, CA J.-P. Vonsattel, New York, US	
08:30 – 08:40	PSP
	Clinical presentation D. Burn, Newcastle-upon-Tyne, UK
08:40 – 08:50	Pathology M. Tolnay, Basel, CH
08:50 – 09:00	Discussion
CBD	
09:00 – 09:10	Clinical presentation A. E. Lang, Toronto, CA
09:10 – 09:20	Pathology J.-P. Vonsattel, New York, US
09:20 – 09:30	Discussion
FTDP-17	
09:30 – 09:40	Clinical presentation J. C. van Swieten, Rotterdam, NL
09:40 – 09:50	Pathology M. Neumann, Philadelphia, US
09:50 – 10:00	Discussion
PSP/CBD/FTDP-17	
10:00 – 10:30	Discussion
10:30	Coffee

Friday, January 19, 2007

Session 1: Tauopathies with Parkinsonism – disease entities Chairs: J. Garcia de Yébenes, Madrid, ES G. U. Hoglinger, Marburg, DE	
11:00 – 11:15	Niemann-Pick Type C M. T. Vanier, Pierre-Bénite, FR
11:15 – 11:30	ALS-Parkinsonism-Dementia Complex of Guam – Neuguinea J. Steele, Columbia, US
11:30 – 11:45	Atypical Parkinsonism of Guadeloupe D. Caparros-Lefebvre, Valenciennes, FR
11:45 – 12:00	Post-encephalitic Parkinsonism (PEP) K. Jellinger, Vienna, AT
12:00 – 12:30	Discussion
12:30	Lunch

Friday, January 19, 2007

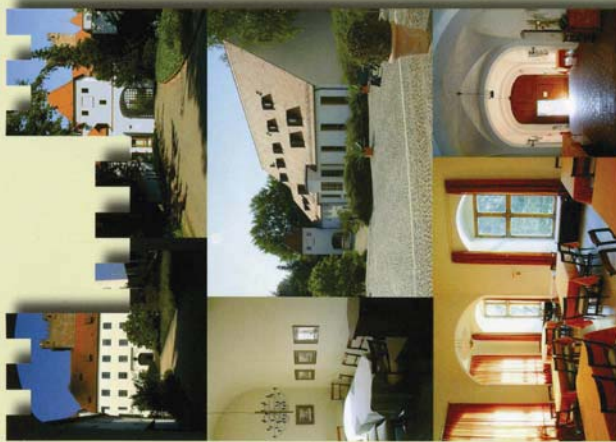
Session 2: Tauopathies with Parkinsonism – etiology Chairs: C. Klein, Lübeck, DE T. Gasser, Tübingen, DE	
Monogenic etiologies	
14:00 – 14:30	Mutations within the Tau gene P. Heutink, Amsterdam, NL
14:30 – 14:45	Familial PSP J. Garcia de Yébenes, Madrid, ES
14:45 – 15:00	Park-8 Z. K. Wozniak, Jacksonville, US
15:00 – 15:15	Identification of genetic risk factors for PSP M. Hutton, Jacksonville, US
15:15 – 15:30	Discussion
15:30	Coffee

Friday, January 19, 2007

Session 3: Tauopathies with Parkinsonism – pathophysiology Chair: P. Heutink, Amsterdam, NL	
16:00 – 16:30	Physiological role of tau E. Mandelkow, Hamburg, DE
16:30 – 17:00	Regulation of tau isoform expression G. D. Schellenberg, Seattle, US
17:00 – 17:30	Hyperphosphorylation of tau M. Goeder, Cambridge, UK
17:30 – 18:00	Aggregation of tau: structural features E.-M. Mandelkow, Hamburg, DE
18:00 – 18:30	Clearance of tau J. J. Lucas, Madrid, ES
18:30 – 19:00	Inflammatory mediators and microglial activation M. G. Spillantini, Cambridge, UK
20:00	Dinner (see page 24)

Scientific Center
University of Ulm

Reisensburg Castle



**Frontiers in Neurodegeneration:
Tauopathies with Parkinsonism**

**January 18 – 20, 2007
Reisensburg, Germany**

Saturday, January 20, 2007

Session 4:

Tauopathies – potential therapeutic targets

Chair: M. G. Spillantini, Cambridge, UK

Aggregates formed by tau
E.-M. Mandelkow, Hamburg, DE

Hyperphosphorylated tau
M. Goedert, Cambridge, UK

Axonal dysfunction
M. Coleman, Cologne, DE

Inflammatory alterations
P. L. McGeer, Vancouver, CA

Discussion

09:30 – 09:45

Coffee

09:45

Saturday, January 20, 2007

Session 5:

Tauopathies – biological markers and imaging

Chairs: J. Kassubek, Ulm, DE

G. B. Landwehrmeyer, Ulm, DE

MRI

PSP – diagnostic MR imaging
M. Verin, Rennes, FR

PSP – rates and regions of
atrophy
N. Fox, London, UK

PET

PSP, CBD, FTD – PET imaging
K. A. Frey, Ann Arbor, US

Wet biomarkers

Proteomic approaches to
diagnosis and disease progression
M. Otto, Ulm, DE

H. Tumani, Ulm, DE

Discussion

11:45 – 12:00

Lunch

12:00

Saturday, January 20, 2007

Session 6:

Tauopathies with Parkinsonism – clinical trials

Chairs: Y. Agid, Paris, FR

I. Litvan, Louisville, US

PSP – Clinical assessment
D. Burn, Newcastle-upon-Tyne, UK

PSP – Natural history
according to NNIPPS
N. Leigh, London, UK

D. Burn, Newcastle-upon-Tyne, UK

PSP – Interventions

Riluzole in PSP

G. Bensimon, Paris, FR

A. C. Ludolph, Ulm, DE

Controlled trials in PSP
I. Litvan, Louisville, US

Coffee

15:00

Saturday, January 20, 2007

Session 7:

Towards a network for clinical trials in PSP

Chairs: A. C. Ludolph, Ulm, DE

W. H. Oertel, Marburg, DE

Building a network

G. B. Landwehrmeyer, Ulm, DE

The lay organizations

M. Koe, Wapenham, UK

Orphan disorders and EMEA

A. Saint-Raymond, London, UK

Precinical / clinical interface – the
BIAR perspective

T. Reum, Bonn, DE

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 2007	
Fr. Prof. Orla Hardiman Dublin	„New aspects in ALS“
Prof. Dr. T. Münte Magdeburg	„Handlungsüberwachung: neue Befunde und klinische Implikationen“
PD Dr. H. Bätzner Mannheim	„Gangstörungen bei Subkortikaler Vaskulärer Enzephalopathie“
Fr. Prof. Dr. A.-E. Lehesjoki Helsinki	„Molecular background of progressive myoclonus epilepsy“
Prof. Dr. S. Schwab Erlangen	„Perspektive der Neuroprotektion beim Schlaganfall“
Prof. C. Bassetti Zürich	„Schlaf und Schlaganfall“
Dr. M. Baier Berlin	„Die Glia-Aktivierung bei Prion-Infektionen des ZNS“
Univ.-Doz. Dr. M. Auer-Grumbach , Graz	„Hereditäre Neuropathien - Aktuelle Richtlinien der genetischen Diagnostik“
Feierlichkeiten 40 Jahre Uni Ulm - Symposium	„Im Fokus: Alter in der Gesellschaft - von der Forschung in den Alltag“
Prof. Dr. W. Wick Heidelberg	„Aktuelle Therapiestudien in der Neuroonkologie“
Wintersemester 2007/08	
Prof. P. Wong Baltimore	„Mechanism-based Therapy for Alzheimer's Disease: Opportunities and Limitations“
Prof. L. Van den Berg Utrecht	„ALS research in Utrecht – current focus of interest“
Dr. M. Prosiegel Bad Heilbrunn	„Neuroanatomie von Schluckstörungen -Implikationen für die Therapie“
Prof. G.R. Fink Köln	„Vom Schlag getroffen? - Experimentelle Ansätze zur Therapie schlaganfallinduzierter neurologischer Defizite“
Prof. U. Schlegel Bochum	„Neue medikamentöse Therapien bei primären Gehirntumoren“
Dr. K. Kasischke Rochester	„Molecular imaging of cellular function in neurological diseases using emerging technologies in multiphoton microscopy“
Prof. C. Gerloff Hamburg	„Adjuvante Neurostimulation nach Schlaganfall: Hype oder Hope?“
Prof. M. Bähr Göttingen	„Neurodegeneration, Neuroprotektion: am Beispiel der MS und des M. Parkinson“
PD Dr. B. Schoser München	„Aktuelle Aspekte zur Behandlung von hereditären und erworbenen Myopathien“
Dr. R. Thomas Köln	„Neuroonkologie & Genetik“

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) und Schlaganfall (OA PD Dr. Huber) durchgeführt.

6.-7.Juli 2007 – **Liquordiagnostik-Kurs**. Grundlagen und interaktive klinische Fallbeispiele. Zweitägige Fortbildung zur Liquordiagnostik veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. H. Tumani und Prof. Dr. M. Otto. Die Veranstaltung wurde durch die CME-Kommission der DGN und BVDN nach Kategorie C eingestuft und mit 16 CME-Punkten akkreditiert.

10. Mai 2007 - **Neurologie Workshop** - Fobi NR 91371; Kategorie A 4 Punkte
PD Dr. R. Huber, unterstützt von Sanofi-Aventis,
Niedergelassene Kollegen und Kollegen der umliegenden Häuser.



Programm:

- **Differenzialdiagnose dissoziativer Anfälle**
(Dr. Y. Weber)
- **Primärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls**
(PD Dr. R. Huber)
- **Wann sollte die Parkinsontherapie unter die Haut gehen? Optionen beim fortgeschrittenen M. Parkinson**
(Prof. Dr. J. Kassubek)
- **Ernährung und Demenz – aktuelle Studien**
(PD Dr. C.A. von Arnim)
- **Der interessante Fall: „Progrediente Dysphagie: eine seltene Differenzialdiagnose zu einer Motoneuronerkrankung bei einer 75jährigen Patientin“**
(Dr. H.-J. Gdynia)
- **Der interessante Fall: „Progrediente Demenz und Paraspastik bei einem 32jährigen Patienten“**
(Dr. M. Krzovska)
- **ALS in der Terminalphase und Euthanasie: ein Thema nur in den Niederlanden?**
(Dr. D. Lulé)
- **Argumente für die prächirurgische Epilepsiediagnostik bei Hirntumoren mit Epilepsie**
(Prof. H. Lerche)
- **Einzug neuer MRT-Techniken in die klinische Anwendung**
(Dr. A. Unrath)
- **Multiple Sklerose: aktuelle und zukünftige Immuntherapie**
(Prof. Dr. H. Tumani)

24. November 2007 - **11. Ulmer Neurologie-Symposium**, veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. Kassubek und Prof. Dr. A.C. Ludolph.

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 (PD Dr. von Ar-

nim) an der Gestaltung der zahlreichen Lehrveranstaltungen mitgewirkt.



Auf Grund der zunehmenden Relevanz der Prüfungen der Abteilungen in der Humanmedizin wurde die Stelle eines Prüfungsbeauftragten eingerichtet, welche von Herrn Prof. Kassubek übernommen wurde. Unterstützt wird das „Lehre-Team“ von Herrn Dr. Süßmuth und im Sekretariat leisten Frau Weber und Frau Benda wertvolle Mitarbeit.

2007 wurde das PJ-Logbuch Neurologie auf den Weg gebracht. Dies stellt für die PJ-Studenten eine wichtige, strukturierte Hilfe beim Erreichen der Lernziele dar und wird von diesen sehr gut angenommen. Jedem PJ-Studenten wird ein Assistenzarzt als Tutor auf Station zur Seite gestellt und die Betreuung durch Oberärzte findet engmaschig statt. Dazu kommen eine Zwischenevaluation und ein Abschlussfallbericht.

In der Evaluation wurden wieder hervorragende Ergebnisse erzielt, die dem außerordentlichen Engagement aller in der Lehre Beteiligten zu verdanken sind. Hervorzuheben ist hier, dass sowohl im U-Kurs als auch im Hauptpraktikum der Spaß an der Neurologie mit großem Erfolg vermittelt wird. Das Ulmer Lerncurriculum Neurologie wurde 2007 als eines der ersten fertig gestellt und ist online einsehbar (<https://studiendekanat.medizin.uni-ulm.de/curriculum/anfang.php>). Eine Neuerung für uns alle ist die M2-Prüfung, das so genannte „Hammerexamen“. Um unsere Studenten noch besser darauf vorzubereiten wurde als neue Veranstaltung erstmals 2007 das „Hammerexamensrepetitorium Neurologie - Den Nagel auf den Kopf schlagen“ durchgeführt, welches bei Cola und Pizza in ungezwungener Atmosphäre eine motivierende Lernatmosphäre ermöglicht. Die praxisnahe Vermittlung prüfungsrele-

vanter Themen stieß bei Lehrenden und Lernenden auf sehr großen Anklang und wird fortgesetzt.

An der Prüferschulung zur neuen M2-Prüfung haben 2007 Prof. Kassubek, Frau Dr. Sperfeld und PD Dr. Riecker, sowie 2008 Prof. Lerche und Prof. Tumani teilgenommen. Frau PD von Arnim hat 2007 das „Baden-Württemberg Zertifikat Hochschuldidaktik in der Medizin“ vom Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg (MWK) erhalten.

Die wissenschaftliche Ausbildung der bei uns promovierenden Studenten profitierte vom Journal Club von Frau Dr. Witting und den regelmäßigen Doktorandenseminaren von Herrn Juniorprofessor Fischer in Zusammenarbeit mit der Neurobiologie (PD Dr. W. Stein).

Darüber hinaus beteiligt sich die Neurologie am Graduiertenkolleg „Molekulare Medizin“ im Bereich „Neuroscience“ sowohl im Master als auch im PhD-Studiengang, der im letzten Jahr als Exzellenz-Graduiertenschule aufgenommen wurde.

Zusammenfassend sind auf allen Ebenen exzellente Ergebnisse im Bereich Lehre erreicht worden, was sich auch in der Leistungsorientierten Mittelvergabe in diesem Bereich niederschlägt.

9 Habilitationen und Promotionen

Habilitationen 2007

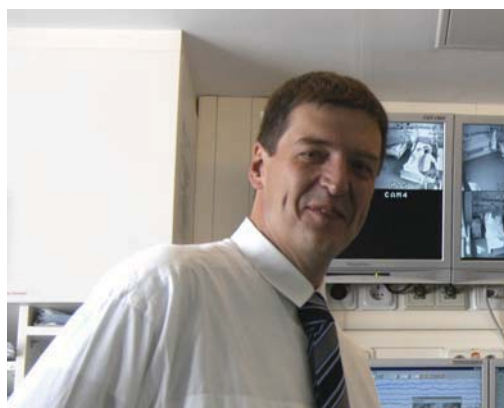
PD Dr. Uttner Ingo

„Mnestische Störungen bei neurologischen Erkrankungen: Untersuchungen zum deklarativen Gedächtnis“



PD Dr. Huber Roman

„Endogene und exogene Modifikationen zerebraler Hypoxietoleranz“



Promotionen 2007

Binder Ellen

„Die zerebralen Korrelate des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und ihre Modulation durch L-Dopa“

Dorst Johannes

„Identifizierung von eloquenten Kortexarealen der nicht-dominanten Hemisphäre mittels funktioneller transkranieller Dopplersonographie: Überprüfung einer mentalen Rotationsaufgabe und eines Memoryparadigmas“

Flaith Leonie

„Klinik, elektrophysiologische und kernspintomographische Untersuchungen bei adulten Vorderhornkrankungen“

Geiger Julia

„Immunhistochemische Analyse der spannungsabhängigen Kalium-Kanäle KCNQ2 und KCNQ3 in Hirnschnitten von Mäusen im verschiedenen Entwicklungsstadien“

Hermann Andreas

“In vitro neurogenesis of adult neural stem cells from bone marrow and brain”

Huber Lea

„Eisenstoffwechsel in einem Zellmodell für Amyotrophe Lateralsklerose“

Kempf Katrin Ursula

„Analyse des Phänotyps von SOD1-negativen fALS – Familien: Eine Untersuchung vor Vorbereitung von Kopplungsanalysen“

Klehmet Juliane

„T Cell epitope spreading to Myelin Oligodendrocyte glycoprotein in HLA-DR4 transgenic mice during experimental autoimmune encephalomyelitis“

Maisel Martina

“Comparative analyses of the neurogenic capacity of human neuroprogenitor populations derived from neural and mesodermal tissue”

Tan Eva Maria

“Interaktion zwischen α -Synuclein und Dopamintransporter: Untersuchungen an heterologen Expressionsmodellen“

Westebbe Dirk

„Longitudinale Effekte der nichtinvasiven Heimbeatmung bei der Amyotrophen Lateralsklerose – eine prospektive Untersuchung bei 61 Patienten“

Widmann Alexandra S.

„Quantitative Auswertung spinaler Motoneurone nach intracisternaler Transplantation von Stammzellen in ein Mausmodell der Amyotrophen Lateralsklerose“

10 Publikationen 2007

10.1 Originalarbeiten und Übersichtsartikel

	Autor Titel Zeitschrift
1.	Ackermann H, Mathiak K, Riecker A. The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: Clinical and functional imaging data. Cerebellum 2007;6:202-13
2.	Ammermann H, Kassubek J, Lotze M, Gut E, Kaps M, Schmidt J, Rodden FA, Grodd W. MRI brain lesion patterns in patients in anoxia-induced vegetative state. J Neurol Sci 2007;260:65-70
3.	Baba Y, Baker MC, Le Ber I, Brice A, Maeck L, Kohlhase J, Yasuda M, Stoppe G, Bugiani O, Sperfeld AD, Tsuboi Y, Uitti RJ, Farrer MJ, Ghetti B, Hutton ML, Wszolek ZK. Clinical and genetic features of families with frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 with a P301S tau mutation. J Neural Transm 2007;114:947-950
4.	Baranczyk-Kuzma A, Usarek E, Kuzma-Kozakiewicz M, Kazmierczak B, Gajewska B, Schwalenstoecker B, Ludolph AC. Age-related changes in tau expression in transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Neurochem Res 2007;32(3):415-21
5.	Bengel D, Susa M, Schreiber H, Ludolph AC, Tumani H. Early diagnosis of rhinocerebral mucormycosis by cerebrospinal fluid analysis and determination of 16s rRNA gene sequence. Eur J Neurol 2007 ;14 :1067-1070
6.	Bibl M, Mollenhauer B, Lewczuk P, Esselmann H, Wolf S, Trenkwalder C, Otto M, Stiens G, R��ther E, Kornhuber J, Wiltfang J. Validation of amyloid-beta peptides in CSF diagnosis of neurodegenerative dementias. Mol Psychiatry 2007;12(7):671-80
7.	Bibl M, Esselmann H, Mollenhauer B, Weniger G, Welge V, Liess M, Lewczuk P, Otto M, Schulz JB, Trenkwalder C, Kornhuber J, Wiltfang J. Blood-based neurochemical diagnosis of vascular dementia: a pilot study. J Neurochem 2007;103:467-74
8.	Bj��rkqvist M, Leavitt BR, Nielsen JE, Landwehrmeyer B, Ecker D, Mulder H, Brundin P, Peters��n A. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript is increased in Huntington Disease. Movement Disord 2007;22:1952-1954
9.	Brettschneider J, Widl K, Schattauer D, Ludolph AC, Tumani H. Cerebrospinal fluid erythropoietin (EPO) in amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett 2007;416:257-260

10.	Brettschneider J, Lehmensiek V, Tumani H. Identification of disease-related biomarkers by proteome analysis of cerebrospinal fluid in Guillain-Barre syndrome. Future Neurology 2007;2(6):629-31
11.	Bucher S, Braunstein KE, Niessen HG, Kaulisch T, Neumaier M, Stiller D, Boeckers TM, Ludolph AC. Vacuolization correlates with spin-spin relaxation time in motor brainstem nuclei and behavioural test in the transgenic G93A-SOD1 mouse model of ALS. Eur J Neurosci 2007;26:1895-1901
12.	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 2007;23:22-28
13.	Dorst J, Kuehnlein P, Sperfeld AD, Ludolph AC. Therapieoptionen bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Nervenheilkunde 2007; 5:362-367
14.	Flaiz C, Kämpchen K, Matthies C, Hanemann CO. Actin rich protrusions and non-localised GTPase activation in merlin deficient schwannomas. J Neuropath Exp Neur 2007;66:608-616
15.	Gastl R, Ludolph AC. Genussgift Alkohol. Folgen für das Nervensystem. Der Allgemeinarzt 2007; 1(29):42-44
16.	Gastl R, Ludolph AC. Amyotrophe Lateralsklerose. Nervenarzt 2007;12:1449-1457
17.	Gdynia HJ, Sperfeld AD, Flaith L, Kuehnlein P, Unrath A, Ludolph AC, Kassubek J. Classification of phenotype characteristics in adult-onset spinal muscular atrophy. Eur Neurol 2007;58:170-176
18.	Gdynia HJ, Sperfeld AD, Ludolph AC. Neuronale Zeroidlipofuszinosen des Erwachsenenalters. Nervenarzt 2007;78:139-144
19.	Gdynia HJ, Huber R, Kastrup A, Riecker A. Atypical botulism sparing palsy of extraocular muscles. Eur J Med Res 2007;12:300-301
20.	Gdynia HJ, Sperfeld AD, Hanemann CO. Central-core-Myopathie. Eine Erkrankung mit Relevanz im Kindes- und Erwachsenenalter. Nervenarzt 2007;78:387-392
21.	Gdynia HJ, Unrath A, Palm C, Huber R. Brain abscess caused by streptococcus pneumoniae with acute onset and rapid progressive symptoms. Eur J Med Res 2007;12:181-182
22.	Groeneveld GJ, Graf M, Van Der Tweel I, van den Berg LH, Ludolph AC. Alternative trial design in amyotrophic lateral sclerosis saves time and patients. Amyotroph Lateral Scler 2007;8:266-269

23.	Gröschel K, Terborg C, Schnaudigel S, Ringer T, Riecker A, Witte OW, Kastrup A. Effects of physiological aging and cerebrovascular risk factors on the hemodynamic response to brain activation: a functional transcranial Doppler study. Eur J Neurol 2007;14:125-131
24.	Habisch HJ, Schwalenstöcker B, Danzeisen R, Neuhaus O, Hartung HP, Ludolph AC. Limited effects of glatiramer acetate in the high-copy number hSOD1-G93A mouse model of ALS. Exp Neurol 2007;206:288-295
25.	Habisch HJ, Janowski M, Binder D, Kuzma-Kozakiewicz A, Widmann A, Habisch A, Schwalenstöcker B, Hermann A, Brenner R, Lukomska B, Domanska-Janik K, Ludolph AC, Storch A. Intrathecal application of neuroectodermally converted stem cells into a mouse model of ALS: Limited intraparenchymal migration and survival narrows therapeutic effects. J Neural Transm 2007;114:1395-1406
26.	Hanemann CO, Diebold R, Kaufmann D. Role of NF2 Haploinsufficiency in NF2-associated polyneuropathy. Brain Pathology 2007;17:371-6
27.	Hempelmann A, Cobilanschi J, Heils A, Muhle H, Stephani U, Weber Y, Lerche H, Sander T. Lack of evidence of an allelic association of a functional GABRB3 exon 1a promoter polymorphism with idiopathic generalized epilepsy. Epilepsy Res 2007;74:28-32
28.	Hendrich C, Gastl R, Ludolph AC. Neurotoxizität des Alkohols. Welche klinisch wichtigen Effekte sind gesichert? InFo NP 2007;9:28-32
29.	Hirschfeld G, Berneburg M, Arnim von CAF, Iben S, Ludolph AC, Scharffetter-Kochanek K. Progeroid-Syndrome. Klinik und Molekularbiologie der vorzeitigen Alterung. Dtsch. Ärzteblatt 2007;6:246-353
30.	Hirschfeld G, Sperfeld AD, Kassubek J, Scharffetter-Kochanek K, Sunderkötter C. Transiente globale Amnesie (TGA) während oraler Arzneimittlexposition. Hautarzt 2007;58:149-152
31.	Huang B, Schiefer J, Sass C, Landwehrmeyer GB, Kosinski CM, Kochanek S. High-capacity adenoviral vector-mediated reduction of Huntington aggregate load in vitro and in vivo. Hum Gene Ther 2007;18:303-311
32.	Huber R, Gdynia HJ, Kühnlein P, Schmitz B. Local intravenous fibrinolysis in deep cerebral vein thrombosis. Nervenarzt 2007;78(12):1430-4
33.	Ikonomidou C, Scheer I, Wilhelm T, Juengling FD, Titze K, Stöver B, Lehmkuhl U, Koch S, Kassubek J. Brain morphology alterations in the basal ganglia and the hypothalamus following prenatal exposure to antiepileptic drugs. Eur J Paediatr Neurol 2007;11:297-301

34.	Kassubek J. Häufige Komorbidität: Fast jeder zweite Patient wird dement. NeuroTransmitter 2007;4:64-65
35.	Kassubek J, Braune S, Büttner R, Fuchs G, Greulich W, Hahne M, Müngersdorf M, Reuter I. Dopaminerge Stimulation: orale Applikation mit kontrollierter Freisetzung versus transdermale Applikation. Aktuel Neurol 2007;Suppl 1:S31-S32
36.	Kassubek J. Improved screening for a widespread disorder with therapeutic options: restless legs syndrome. Eur J Neurol 2007;14:951
37.	Kassubek J, Jüngling FD, Baumgartner A, Unrath A, Ludolph AC, Sperfeld AD. Different regional brain volume loss in pure and complicated hereditary spastic paraparesis: A voxel-based morphometric study. Amyotroph Lateral Sc 2007;8:328-336
38.	Kassubek J, Juengling FD, Sperfeld AD. Widespread white matter changes in Kennedy disease: a voxel based morphometry study. J Neurol Neurosurg Psych 2007;78:1209-12
39.	Kassubek J, Sperfeld AD. Differenzialdiagnostik der spastischen Spinalparalyse. Abgrenzung neurodegenerativer Erkrankungen gegen symptomatische Genese. Psychoneuro 2007, 33:467-470
40.	Kassubek J. Einsatz von Rotigotin bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung. Aktuel Neurol 2007,Suppl4:S279-S283
41.	Kosinski CM, Schlangen C, Gellerich FN, Gizatullina Z, Deschauer M, Schiefer J, Young AB, Landwehrmeyer GB, Toyka KV, Sellhaus B, Lindenberg KS. Myopathy as a first symptom of Huntington's disease in a Marathon runner. Movement Disord 2007;22:1637-1640
42.	Kosinski CM, Landwehrmeyer GB. Choreatische Bewegungsstörungen. Nervenarzt 2007;78:37-50
43.	Landwehrmeyer B, Dubois B, Garcia de Yebenes J, Kremer B, Gaus W, Kraus PH, Przuntek H, Dib M, Doble A, Fischer W, Ludolph AC, EHDl Study Group. Riluzole in Huntington's disease: a three year, randomised controlled study. Ann Neurol 2007;62:262-72
44.	Lehmensiek V, Süßmuth SD, Brettschneider J, Tauscher G, Felk S, Gillardon F, Tumani H. Proteome analysis of cerebrospinal fluid in Guillain-Barré syndrome (GBS). J Neuroimmunol 2007;185:190-194
45.	Lehmensiek V, Süßmuth SD, Tauscher G, Brettschneider J, Felk S, Gillardon F, Tumani H. Cerebrospinal fluid proteome profile in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2007;13:840-849

46.	Lerche C, Bruhova I, Lerche H, Steinmeyer K, Wei AD, Strutz-Seeböhm N, Lang F, Busch AE, Zhorov BS, Seeböhm G. Chromanol 293B binding in KCNQ1 (Kv7.1) channels involves electrostatic interactions with a potassium ion in the selectivity filter. Mol Pharmacol 2007;71:1503-1511
47.	Ludolph AC, Bendotti C, Blaugrund E, Hengerer B, Löffler JP, Martin J, Meininger V, Meyer T, Moussaoui S, Robberecht W, Scott S, Silani V, van d. Berg L, (ENMC Group for the establishment of guidelines for the conduct of preclinical and proof of concept studies in ALS/MND models). Guidelines for the preclinical in vivo evaluation of pharmacological active drugs for ALS/MND: Report on the 142 nd ENMC international workshop. Amyotroph Lateral Scler 2007;8(4):217-23
48.	Lulé D, Diekmann V, Anders S, Kassubek J, Kuebler A, Ludolph AC, Birbaumer N. Brain responses to emotional stimuli in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 2007;254:519-527
49.	Lulé D, Diekmann V, Kassubek J, Kurt A, Birbaumer N, Ludolph AC, Kraft E. Cortical plasticity in amyotrophic lateral sclerosis: motor imagery and function. Neurorehabil Neural Repair 2007;21:518-526
50.	Maisel M, Herr A, Milosevic J, Hermann A, Habisch HJ, Schwarz S, Kirsch M, Antoniadis G, Brenner R, Hallmeyer-Elgner S, Lerche H, Schwarz J, Storch A. Transcription profiling of adult and fetal human neuroprogenitors identifies divergent paths to maintain the neuroprogenitor cell state. Stem Cells 2007;25:1231-1240
51.	Mollenhauer B, Bibl M, Esselmann H, Steinacker P, Trenkwalder C, Wiltfang J, Otto M. Tauopathies and synucleinopathies: Do cerebrospinal fluid beta-amyloid peptides reflect disease-specific pathogenesis? J Neural Transm 2007; 114:919-927
52.	Mollenhauer B, Steinacker P, Bahn E, Bibl M, Brechlin P, Schlossmacher MG, Locascio JJ, Wiltfang J, Kretschmar HA, Poser S, Trenkwalder C, Otto M. Serum Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein and Cerebrospinal Fluid Tau: Marker Candidates for Dementia with Lewy Bodies. Neurodegener Dis 2007; 4: 366-375
53.	Mühlau M, Weindl A, Wohlschläger AM, Gaser C, Städtler M, Valet M, Zimmer C, Kassubek J, Peinemann A. Voxel-based morphometry indicates relative preservation of the limbic prefrontal cortex in early Huntington disease. J Neural Transm 2007;114:367-372
54.	Mühlau M, Gaser C, Wohlschläger AM, Weindl A, Städtler M, Valet M, Zimmer C, Kassubek J, Peinemann A. Striatal gray matter loss in Huntington's disease is leftward biased. Movement Disord 2007;22:1169-1201
55.	Müller HP, Unrath A, Ludolph AC, Kassubek J. Preservation of diffusion tensor properties during spatial normalization by use of tensor imaging and fibre tracking on a normal brain database. Phys Med Biol 2007;52:N99-N109

56.	Mueller HP, Unrath A, Sperfeld AD, Ludolph AC, Riecker A, Kassubek J. Diffusion tensor imaging and tractwise fractional anisotropy statistics: quantitative analysis in white matter pathology. Biomed Eng Online 2007; 6(1):42
57.	Müller A, Hauk TG, Fischer D. Astrocyte-derived CNTF switches mature RGCs to a regenerative state following inflammatory stimulation. Brain 2007;130:3308-3320
58.	Münch C, Meyer R, Linke P, Meyer T, Ludolph AC, Haas J, Hemmer B. The p 150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in multiple sclerosis. Acta Neurol Scan 2007;116(4):231-4
59.	Neumaier B, Deisenhofer S, Furst D, von Arnim CA, Thees S, Buck AK, Glatting G, Landwehrmeyer GB, Krause BJ, Muller HD, Sommer C, Reske SN, Mottaghy FM. Radiosynthesis and evaluation of [(11)C]BTA-1 and [(11)C]3'-Me-BTA-1 as potential radiotracers for in vivo imaging of beta-amyloid plaques. Nuklearmedizin 2007;46: 271-280
60.	Niessen HG, Debska-Vielhaber G, Sander K, Angenstein F, Ludolph AC, Hilfert L, Willker W, Leibfritz D, Heinze HJ, Kunz WS, Vielhaber S. Metabolic progression markers of neurodegeneration in the transgenic G93A-SOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurosci 2007; 25:1669-1677
61.	Riecker A, Ackermann H, Schmitz B, Kassubek J, Herrnberger B, Steinbrink C. Bilateral language function in callosal agenesis. An fMRI and DTI study. J Neurol 2007; 254:528-530
62.	Riecker A, Nägele T, Henneke M, Schöls L. Late onset vanishing white matter disease. J Neurol 2007;254:544-545
63.	Sabolek M, Unrath A, Sperfeld AD, Conemann BJ, Kassubek J. Psychotische Störung unter Rofecoxib. Rofecoxib-induced psychosis. Psychiat Prax 2007;34:200-202
64.	Scheithauer MC, Wick M, Tumani H. Laborchemische Diagnostik der Liquorrhoe. Chemical analysis of cerebrospinal fluid leakage. J Lab Med 2007;31:201-205
65.	Sperfeld AD, Unrath A, Kassubek J. Restless legs syndrome in hereditary spastic paraparesis. Eur Neurol 2007;57:31-35
66.	Thees S, Neumaier B, Glatting G, Deisenhofer S, von Arnim CAF, Reske SN, Mottaghy FM. Radiation dosimetry and biodistribution of the beta-amyloid plaque imaging tracer ¹¹ C-BTA-1 in humans. Nuklearmedizin 2007;5:175-180
67.	Tumani H, Uttner I. Influences on cognition by immunosuppression and immunomodulation in multiple sclerosis. J Neurol 2007;254(Suppl)2:II/69-II/72

68.	Unrath A, Ludolph AC, Kassubek J. Brain metabolites in definite amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. J Neurol 2007; 254:1099-1106
69.	Unrath A, Kassubek J. Computer-based 3D MR imaging analysis in amyotrophic lateral sclerosis: common and specific factors among studies. Am J Neuroradiol 2007;28:1626-1627
70.	Unrath A, Juengling FD, Schork M, Kassubek J. Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: an optimised voxel-based morphometry study. Movement Disord 2007;22:1751-1756
71.	Uttner I, Baumgartner A, Sperfeld AD, Kassubek J. Cognitive performance in pure and complicated hereditary spastic paraparesis: a neuropsychological and neuroimaging study. Neurosci Lett 2007;419:158-161
72.	Uttner I, Kraft E, Nowak DA, Müller F, Phillipp J, Zierdt A, Hermsdörfer J. Mirror movements and the role of handedness: Isometric grip forces changes. Motor Control 2007;11:16-28
73.	Uttner I, Weber S, Freund W, Schmitz B, Ramspott M, Huber R. Transient global amnesia – full recovery without persistent cognitive impairment. Eur Neurol 2007;58:146-151
74.	Viviani R, Beschoner P, Jaeckle T, Hipp P, Kassubek J, Schmitz B. The bootstrap and cross-validation in neuroimaging applications: estimation of the distribution of extrema of random fields for single volume tests, with an application to ADC maps. Human Brain Mapping 2007;28:1075-1088
75.	Walker RH, Danek A, Uttner I, Offner R, Reid M, Lee S. McLeod phenotype without the McLeod syndrome. Transfusion 2007;47:299-305
76.	Widl K, Brettschneider J, Schattauer D, Süßmuth S, Huber R, Ludolph AC, Tümani H. Erythropoietin in cerebrospinal fluid: age-related reference values and relevance in neurological disease. Neurochem Res 2007;32:1163-1168
77.	Wolf RC, Vasic N, Schönfeldt-Lecuona C, Landwehrmeyer GB, Ecker D. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in presymptomatic Huntington's disease: evidence from event-related fMRI. Brain 2007; 130:2845-57
78.	Wolf RC, Spiess J, Vasic N, Huber R. Valvular strands and ischemic stroke. Eur Neurol. 2007;57(4):227-31
79.	Wuttke T, Jurkat-Rott K, Paulus W, Garncarek M, Lehmann-Horn F, Lerche H. Peripheral nerve hyperexcitability due to dominant-negative KCNQ2 mutations. Neurology 2007;69:2045-53

80.	Xu WH, Huber R, Riepe MW. Gender- and region-specific expression of insulin receptor protein in mouse brain: effect of mild inhibition of oxidative phosphorylation. J Neural Transm 2007;114:373-377
-----	--

10.2 Buchbeiträge

	Autor	Titel	In:
1.	Kassubek J, Juengling FD.	Multimodality functional neuroimaging.	In: C. Stippich (Ed.): Clinical functional MRI – Presurgical functional neuroimaging. Springer (Berlin/Heidelberg/New York) 2007:191-210
2.	Otto M, Tumani H, Ludolph A, Mettenleiter T, Groschup H.	Prion-Erkrankungen	In Klinische Infektiologie, R. Marre, T. Mertens et al., Editors. 2007:901-912, Elsevier - Urban und Fischer: München, Jena
3.	Tumani H.	Leitlinien und Methodenkatalog der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie.	In Petereit/Sindern/Wick (Hrsg.) Liquordiagnostik. Springer 2007:1-68
4.	Uttner I, Tumani H, Gold R.	Einfluss von Immunsuppression und Immunmodulation auf die Kognition (Kapitel 2, S. 10-17)	In: Calabrese P (Ed.). Multiple Sklerose und Kognition. Georg Thieme Verlag 2007
5.	Zettl U, Tumani H, Buchmann J.	Kindliche Multiple Sklerose und Liquorbefunde.	In Zettl/Köhler/Buchmann (Hrsg.) Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter. Georg Thieme Verlag 2007:33-36

