

.....2009.....

Abteilung für Neurologie der Universität Ulm 2009



Abteilung für Neurologie der Universität Ulm

Prof. Dr. A. C. Ludolph



UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM

RIKU

Inhaltsverzeichnis

1.	Vorwort.....	5
2.	Strukturen und statistische Daten.....	16
3	Mitarbeiter 2009.....	18
4	Gastaufenthalte.....	22
5	Forschungsschwerpunkte.....	23
5.1	Motorische Systemerkrankungen.....	23
5.1.1	Hereditäre Spastische Paraparese (HSP.....	26
5.2	Neuromuskuläre Erkrankungen.....	27
5.2.1	Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen.....	27
5.2.2	Muskellabor im RKU.....	30
5.3	Demenzerkrankungen.....	31
5.3.1	Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde.....	31
5.3.2	Grundlagenforschung Demenz.....	33
5.4	Extrapyramidalmotorische Erkrankungen.....	35
5.5	Morbus Huntington.....	38
5.6	Epilepsie.....	40
5.7	Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS.....	42
5.8	Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome.....	44
5.9	Ambulanz für Motoneuronerkrankungen.....	46
5.10	Schlaganfall, Stroke Unit, Monitoring-Einheit und Aufnahmestation.....	49
5.11	Idiopathische Epilepsien, paroxysmale Bewegungsstörungen, Myotonien und periodische Paralysen.....	52
5.12	Neuroonkologie.....	56
5.13	Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie.....	57
5.14	Geriatrischer Schwerpunkt - Neurologie.....	64
5.15	Sprechstunde für neurologische und neuro-psychologische Rehabilitation.....	66
5.16	Modelle motorischer Systemerkrankungen.....	67
5.17	Genetische Risikofaktoren der ALS.....	69
5.18	Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen.....	71

5.19	Axonale Regeneration.....	72
5.20	Sektion Neurophysiologie.....	74
5.21	Neurochemisches-Neuroimmunologisches Labor.....	79
5.22	Dysphagiediagnostik.....	82
5.23	Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen.....	84
5.24	AG Clinical Neuroanatomy.....	85
6	Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse.....	87
7	Lehre.....	91
8	Promotionen 2009.....	94
9	Publikationen 2009.....	96
9.1	Originalarbeiten.....	96
9.2	Buch und Buchbeiträge.....	109
10	Impressum.....	110

1 Vorwort

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Ich darf auf den folgenden Seiten die Entwicklung der Abteilung Neurologie an der Universität Ulm für den Zeitraum des Jahres 2009 beschreiben.

Das Jahr 2009 war durch erhebliche personelle Veränderungen gekennzeichnet; darüber hinaus warfen strukturelle Veränderungen, die im Jahr 2010 zu erwarten sind, ihre Schatten voraus. Insgesamt ließ sich auch im Jahr 2009 eine Steigerung der stationären und ambulanten Patientenzahlen, eine Steigerung des Fremdmittelaufkommens und der Publikationsleistung erzielen; auch in der Lehre nahm die Abteilung für Neurologie im Rahmen der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm einen der Spitzenplätze ein.



Die personellen Änderungen begannen mit dem 01.01.2009; Herr PD Dr. Brettschneider wurde zum Oberarzt ernannt. Im Laufe des Jahres wurde Herr PD Riecker zum außerplanmäßigen Professor ernannt und Herr PD Dr. Huber zum leitenden Oberarzt. Herr Prof. Tumani bekleidete wie in den Jahren zuvor die Rolle des geschäftsführenden Oberarztes. Zu Beginn des Jahres bezogen Herr Prof. Braak und Frau Dr. del Tredici die Räume der Arbeitsgruppe klinische Neuroanatomie im Zentrum für klinische Forschung; sie haben nach dem Umzug in Ulm im Jahre 2009 sehr schnell Fuß gefasst. Dies bezieht sich nicht nur auf ihre Arbeit in der Abteilung für Neurologie, sondern auch in der Medizinischen Fakultät. Gegen Ende des Jahres 2009 wurde Herr Prof. Braak eine Gastprofessur verliehen.

Herr Prof. Lerche trat seine Arbeit als Direktor der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen (Schwerpunkt Epileptologie) zum 1.12.09 an; ihm folgte Frau PD Dr. Weber als Oberärztin. Herr Dr. Kühnlein trat eine Oberarztposition in Coburg an,

Frau PD Dr. Sperfeld in Bad Saarow und Herrn Dr. Cepek in Günzburg. Herr Prof. Grodd unterstützte uns bei der Etablierung der Neuroradiologie in der Neurologie; dies wurde notwendig, da die radiologische Klinik der Universität Ulm aufgrund des Personalman- gels das MRT und CT in Ulm im RKU bedauerlicherweise nicht mehr betreuen konnte.

Personell wirft das Jahr 2010 seine Schatten insofern voraus, als Frau PD Dr. Jablon- ka (Würzburg) einen Ruf auf eine C3 Professur für neurodegenerative Erkrankungen (Schwerpunkt Motoneuronerkrankungen) in der Abteilung für Neurologie und an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm erhielt. Diese Professur ist deswegen her- vorzuheben, da sie eine Stiftungsprofessur darstellt, die allein durch Spenden von be- troffenen Patienten eingerichtet werden konnte. Sehr erfreulich war es, dass der zweit- plazierte der Liste, Herr Prof. Peter Andersen aus Umea (Schweden) sich ebenfalls entschloss nach Ulm zu kommen; ihm wird eine Gastprofessur verliehen werden, die er am 01.04.2010 antreten wird. Frau Dipl.-Betriebswirtin Irina Lemmer wurde als As- sistentin der Klinikleitung eingestellt, um die finanziellen Belange der Klinik (Forschung, Lehre, stationäre und ambulante Patienten) zu organisieren und integrieren.

Strukturell war es sehr erfreulich, dass für die Neurologie weitere Forschungsfläche gewonnen werden konnte; dies kam vor allem der Gruppe von Prof. Braak und Frau Dr. del Tredici zu gute. Diese konnte in der Nähe der meisten anderen neurolo- gischen Gruppen im Zentrum für klinische Forschung untergebracht werden.



Gegen Ende des Jahres erreichte uns die Nachricht, dass das vor einigen Jahren unter maßgeblicher Mitwirkung der Neurologie beantragte und über einem Jahrzehnt geplante 11,7 Tesla Tier-MRT gekauft wurde und im Jahr 2010 funktionsfähig sein wird. Darüber hinaus gelang es den neurologischen Gruppen an den Initiativen der Medizinischen Fakultät zur engeren Kooperation mit der Firma Zeiss und Boehringer-Ingelheim erfolgreich teilzunehmen.

EREIGNISSE UND VERANSTALTUNGEN

Im April 2009 wurde im Rahmen der International Graduate School (Exzellenz Initiative, DFG) eine Summer-School in Beijing gemeinsam mit dem ersten Krankenhaus der Beijing University (Beida Hospital) durchgeführt. Neben den chinesischen Referenten waren aus Ulm Herr PD Dr. Brettschneider, Herr Jun. Prof. Fischer, Prof. Landwehrmeyer, PD Dr. Huber und Prof. Ludolph aktive Referenten.

Anfang Juni 2009 wurde auf der Reizensburg ein Internationales Treffen zur Verbesserung der präklinischen Leitlinien (Preclinical Guidelines) zur Verbesserung der Medikamenten-Entwicklung und der translationalen Forschung bei der ALS abgehalten. Dieser 2. Workshop wurde im Rahmen der Europäischen ALS-Gruppe organisiert und hatte das Ziel die ja im Jahre 2007 publizierten ersten Guidelines zum Preclinical Animal Research bei der ALS zu verbessern. Die neuen Leitlinien werden in der ersten Ausgabe des ALS Journals im Januar 2010 publiziert werden.



Im Juli organisierte Herr Dr. Weydt federführend mit Frau Prof. Asa Petersen (Lund, Schweden), Frau Prof. Ana-Cristina Rego (Coimbra, Portugal) und Frau Prof. Maja Bresjanac (Ljubljana, Slowenien) auf der Reizensburg eine Summer School zum Thema „Neurodegeneration und Metabolismus“. Die Summer School wurde für das „Program of European Neuroscience Sum-

mer Schools (PENS)“ der FENS/IBRO ausgewählt und durch die International Graduate School of Molecular Medicine Ulm undlang es den neurologischen Gruppen an den Initiativen der Medizinischen Fakultät zur engeren Kooperation mit der Firma Zeiss und Boehringer-Ingelheim erfolgreich teilzunehmen. die Medizinische Fakultät der Uni Ulm unterstützt und fand bei den fast 100 Teilnehmern einen so großen Anklang, dass diese ab jetzt zweijährig abgehalten wird.

Am 26. und 27.06. hielt die Abteilung für Neurologie ihre jährliche Forschungskonferenz ab. Die Villa Eberhardt bot ein interessantes Diskussionsforum für alle Mitglieder der Neurologischen Klinik. Wie jedes Jahr hatte man den Eindruck, dass 14 Stunden reine Vorträge zwar eine lange Zeit sind, aber doch notwendig erscheinen um die Kenntnisse der Gruppen übereinander wieder aufzufrischen. Herr Prof. Tumani hat die Forschungskonferenz wie jedes Jahr organisiert und der Erfolg wird dadurch dokumentiert, dass sofort danach beschlossen wurde diese Tradition fortzuführen.

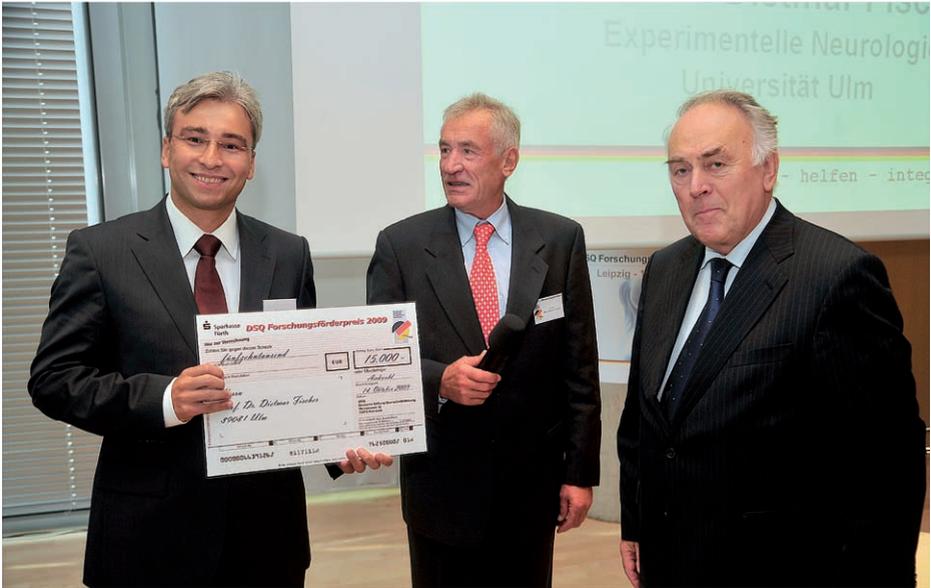
PD Dr. Brettschneider, Herr Prof. Tumani und Frau Dagmar Vogel haben wieder Liquorfortbildungskurse organisiert. Diese fanden am 16.-17. Juli 2009, 16.-17. Oktober 2009 und am 28. November 2009 statt. Alle Kurse waren schon frühzeitig durch die hohen Anmeldungszahlen überbelegt; daher denken wir darüber nach, wie wir diese Veranstaltung sogar in höherer Frequenz organisieren.

Ende Juli führte dann die International Graduate School eine erneute Summer School, diesmal in Wuhan, (China) durch. Aus der Abteilung für Neurologie nahm Frau Dr. Witting, aktiv teil.



Anfang September nahmen Mitglieder der Neurologischen Klinik an einer gemeinsamen Veranstaltung der Mongolischen Gesellschaft für Neurologie und einiger Deutschen Universitätskliniken (unter anderem Halle und Ulm) in Ulan Batar teil. Es kam nicht nur zu einer lebhaften Interaktion, sondern auch zu einer nachhaltigen Zusammenarbeit. Ab 2010 werden mongolische Gastärzte sich in der Abteilung für Neurologie der Universität Ulm ausbilden lassen. Selbstverständlich ist auch eine Wiederholung des Treffens im Jahr 2010 geplant.

Im Oktober 2009 erhielt Herr jun. Prof. D. Fischer den Wissenschaftspreis der Deutschen Stiftung Querschnitt.



Der Ministerpräsident von Sachsen-Anhalt, Prof. Böhmer, überreicht in Leipzig den Forschungsförderpreis der deutschen Stiftung Querschnittlähmung an Prof. Dr. Fischer (von links nach rechts: Prof. Fischer, Prof. Gerner, Prof. Böhmer)

Es ist auch erfreulich zu berichten, dass Herr Dr. Pinkhardt den mit 10 000 Euro und Frau Dr. C. Knauer mit 2 500 Euro dotierten Sana-Wissenschaftspreis im Dezember entgegen nehmen konnten. Frau A. Müller (Doktorandin von Jun. Prof. Fischer) erhielt bei der International Graduate School einen Geldpreis für die beste Doktorarbeit. Im November führten wir das Jahressymposium des Neurozentrums in der Villa Eberhardt durch; ein Wochenende später fand das 13. Ulmer Klinisch Neurologische Symposium statt, das wiederum, wie in den Vorjahren, auf lebhaftes Resonanz stieß.

Am 3. Wochenende des Julis 2009 wurde erstmals ein Treffen der Chefärzte der Neurologischen Kliniken in Schwaben organisiert. Es wurden gemeinsame Interessen definiert, die von einer besseren klinischen Vernetzung über eine koordinierte Personalaquise bis zu gemeinsamen Anträgen reichte, um Netzwerkstrukturen nachhaltig zu etablieren.

Klinisch ist bemerkenswert, dass die Abteilung für Radiologie der Universitätsklinik Ulm aus Personalmangel aus dem gemeinsamen Vertrag, die das gemeinsame Betreiben der Kernspintomographie und der Computertomographie in Ulm regelte, aussteigen musste. Da diese Situation relativ rasch entstand, haben wir es der Initiative von Prof. Kassubek, Prof. Riecker, Herrn Dr. Unrath und Herrn Dr. Pinkhardt, die sämtlich weitreichende fachgebundene MRT- und CT-Erfahrung haben, zu verdanken, dass die Schlaganfallversorgung und die allgemeine Akutversorgung in der Neurologie auf dem gewohnt hohen Niveau fortgeführt werden konnte. Immerhin können wir in der Universitätsklinik für Neurologie von einer fast 25%igen Lyse-Rate beim Schlaganfall (bei knapp 900 Schlaganfallpatienten, siehe gesonderter Bericht) und einer „door to needle Zeit“ von unter 35 Minuten sprechen. Hier ist auch Herrn Prof. Grodd (Sektion experimentelle Kernspintomographie in Tübingen) zu danken, der uns in dieser Notsituation unbürokratisch unter die Arme griff.

Im Oktober 2009 feierten wir das 25jährige Bestehen des RKU. Hierzu wurden über 2½ Tage Veranstaltungen im Stadthaus durchgeführt, die die Öffentlichkeit über das Spektrum der Neurologischen Erkrankungen, ihrer Diagnostik und Therapie informierten. Es ist hervorzuheben, dass diese Veranstaltung gemeinsam mit der Klinik für Physikalische und Rehabilitative Therapie und der Abteilung für Anästhesiologie und insbesondere auch der Klinik für Orthopädie am RKU durchgeführt wurde. Der Geist der Veranstaltung, der von freundschaftlicher Kollegialität geprägt war, spiegelt das Verhältnis der Abteilungen im RKU wider.

Das Ende des Jahres 2009 wurde beeinflusst und überschattet vom Tod des Gründers der Abteilung für Neurologie, Prof. Dr. Hans Helmut Kornhuber. Seinem Wirken ist ein gesonderter Beitrag gewidmet.

Ausblick

Das Jahr 2010 wird einschneidende Änderungen bringen. So wird Herr Dr. Kerling als Oberarzt die erfolgreiche Arbeit von Frau PD Weber und Herrn Prof. Lerche auf dem Gebiet der Epileptologie fortsetzen; Herr Dr. Unrath und Herr Dr. Pinkhardt werden die Neuroradiologie in der Neurologie übernehmen. Wir werden die Expertise in der klinischen ALS-Forschung durch das Hinzustoßen von Herrn Prof. Peter Andersen (ehemals Umea) verstärken; die zellbiologische Expertise wird durch den Ruf an Fr. Prof. Jablonka (ehemals Würzburg) auf internationales Niveau gehoben werden. Darüber hinaus wirft der Anbau des RKU's, derzeit visuell und akustisch, im Jahr 2010 auch strukturell seine Schatten voraus. Wir freuen uns auf die Integration der neurologischen Ambulanzen im RKU (bisher waren sie 5 km voneinander entfernt), die Erweiterung der Stroke Unit auf über 20 Betten sowie die Erweiterung der Allgemeinstationen. Ich glaube, dass es für alle Beteiligten erfreulich ist zu sehen, welch dynamisches Fach die Neurologie in Ulm geworden ist.

Zum Gedenken an Herrn Prof. Hans Helmut Kornhuber

Am 31.10.2009 musste die Ulmer Universitätsklinik für Neurologie von ihrem Gründer und die Universität Ulm von ihrem Gründungsprofessor Hans Helmut Kornhuber Abschied nehmen. Der im März 1996 emeritierte Ordinarius für Neurologie ist nach kurzer Krankheit im Alter von 81 Jahren verstorben.



»Freiheit – Forschung – Gehirn – Religion« war seine letzte Publikation überschrieben, ergänzt um den Untertitel »Wege durch dichtes Gelände«. Das äußerlich schlichte Büchlein, erschienen erst vor einigen Monaten, liest sich wie das wissenschaftliche und persönliche Vermächtnis des Verstorbenen. Die einzelnen Kapitel spiegeln in kompakter Form jene Erkenntnisse, Überzeugungen und Meinungen wider, für die der gebürtige Ostpreuße aus Königsberg zeitlebens gearbeitet, geworben und nicht selten auch gestritten oder gekämpft hat. Kantig gelegentlich und stets mit klaren, offenen Worten, fraglos auch geprägt von den frühen Erfahrungen seiner Generation: Krieg, Kriegsgefangenschaft, Fleiß, Disziplin. Mit 16 Jahren Pionier an der Ostfront, später fünf Jahre in sowjetischer Gefangenschaft – viel, im Grunde zuviel für »eine empfindliche Seele«, die er sich selbst zuschrieb. Vielleicht aber eine Erklärung für sein Verhalten als Arzt und als Vorgesetzter, das ihm langjährige Kollegen und Mitarbeiter übereinstimmend bescheinigten: »Sensibel wie kein anderer, unendlich geduldig und einfühlsam, ein ‚echter‘ Arzt und zugleich ein fördernder, fordernder und gerechter Vorgesetzter.«

Ausgestattet überdies mit beispielhafter Tatkraft und Energie, einer Gabe, die ihn bis zuletzt begleitete. Die ihm selbst schon im Studium die Realisierung seines Credo ermöglichte, für das er sich später als Ordinarius unermüdlich einsetzte: Die Warnung vor Schmalspurmedizinem. Lüder Deecke, sein ehemaliger Doktorand, später Kollege und Freund, von der Universität Wien als Neurologie-Professor ebenfalls schon seit Jahren emeritiert, hat zum 75. Geburtstag des Verstorbenen einige Fakten zum Pensum des jungen Kornhuber überliefert. Tagsüber Medizinstudium, nachts Philosophie und die großen Werke der Weltliteratur. Später tagsüber Oberarzt in der Klinik, abends und nachts neurophysiologische Experimente, gleichwohl noch wegweisende Publikationen

und Handbuchartikel.

Wie 1964 die Entdeckung des zerebralen Bereitschaftspotentials vor gewollten menschlichen Bewegungen und Handlungen, bekanntlich zusammen mit Deecke, unstrittig seine größte Leistung als Forscher und der wissenschaftliche Durchbruch schlechthin, weltweit mit höchster Aufmerksamkeit verfolgt und mit vielen hochkarätigen Ehrungen und Auszeichnungen gewürdigt.

Mehrere weitere bahnbrechende und bis heute anerkannte Forschungsergebnisse Kornhubers sind dem gegenüber etwas in den Schatten geraten. Zur Vielfalt von Gleichgewichts- und Blickstörungen etwa, über das Zusammenspiel von Gleichgewicht und Lagesinn oder die Entdeckung des Augenmuskelfeldes im Kleinhirn. Aber zu gewichtig waren eben auch die Randaspekte der noch in Freiburg entstandenen Arbeit über die menschliche Willensfreiheit, von der philosophischen Komponente bis zu strafrechtlichen Konsequenzen. Ganz abgesehen von einer späteren kontroversen, zum Teil gar erbitterten Diskussion über die seinerzeitigen Ergebnisse, ausgelöst durch deren Infragestellung seitens jüngerer Hirnforscher und noch im Sommer vergangenen Jahres ausgetragen auch in namhaften Medien.

Da hatte »HHK«, wie er sich gerne selbst nannte und dem Vernehmen nach auch in seiner Dietenbronner Klinik respektvoll genannt wurde, sein Ulmer Lebenswerk schon längst abgeschlossen. Seine damit verbundenen Verdienste gleichermaßen kompakt wie angemessen darzustellen, erscheint schlichtweg unmöglich. Nur erinnert sei an den mühsamen Aufbau der Neurologischen Universitätsklinik in Dietenbronn, später auch in Ulm, quasi aus dem Nichts entwickelt zu einer überaus angesehenen Klinik. An die Gründung einer Sprachschule und Schule für Sprachtherapeuten, Deecke zufolge die erste in Deutschland und mit ihrem Curriculum beispielgebend für alle folgenden. An eine Vielzahl weiterer Forschungsarbeiten über die Multiple Sklerose, über Ursachen des Bluthochdrucks, zu neurogenen Blasenstörungen und über den plötzlichen Kindstod, über Epilepsie und Schizophrenie, über die Rolle des Glutamats bei verschiedenen Therapien und über viele weitere Fragen mehr.

Erinnert sei ferner an Professor Hans Helmut Kornhubers unermüdliches Engagement in Sachen Erziehung und Bildung, dokumentiert nicht zuletzt durch die Einrichtung des Studium generale 1977, eine geisteswissenschaftliche Ersatzlösung

gewissermaßen mit einem breit gefächerten Vortragsprogramm und vielen prominenten Rednern aus Wissenschaft, Kunst, Literatur und Politik insbesondere. Rund 20 000 Deutsche Mark sammelte er binnen kurzem für die Bestückung der Studium generale-Bibliothek, viel Geld damals und auch Ausdruck des Respekts, den sich der Gründungsprofessor schon in seinen ersten elf Ulmer Jahren erworben hatte. Denn an die 1967 gegründete Universität berufen worden war er schon im Jahr 1966, als 38-Jähriger also. Ihr verbunden war er bis zuletzt. Seine Verdienste werden bleiben.

Die Ulmer Neurologie wird sich gern daran erinnern, wie Hans Helmut Kornhuber für sein Fach eingetreten ist, wie sehr er es gemocht hat. Wir haben diesen Enthusiasmus noch vor 1 ½ Jahren, als wir seinen 80. Geburtstag mit einem Symposium gefeiert haben, noch einmal erleben dürfen.

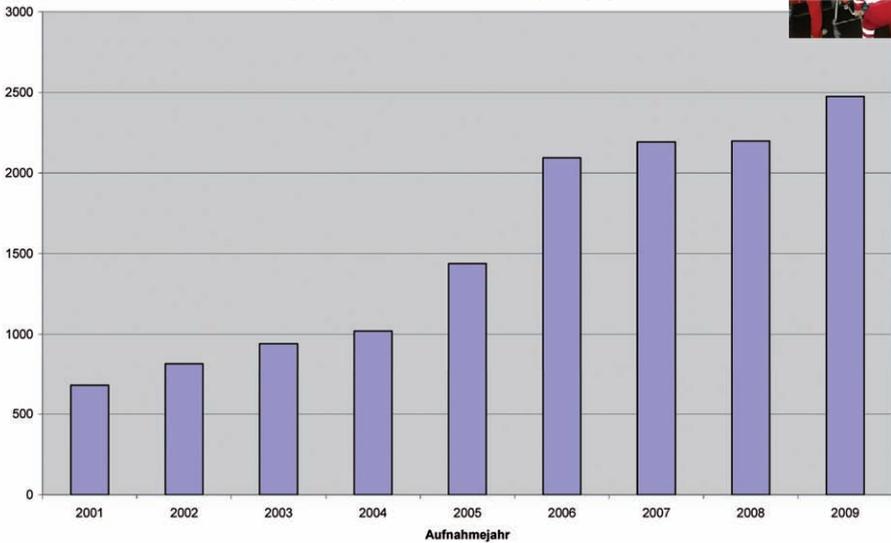
Überarbeitet von Prof. A.C. Ludolph nach einem Text von Willi Baur, Universität Ulm, Pressestelle (mit Erlaubnis).



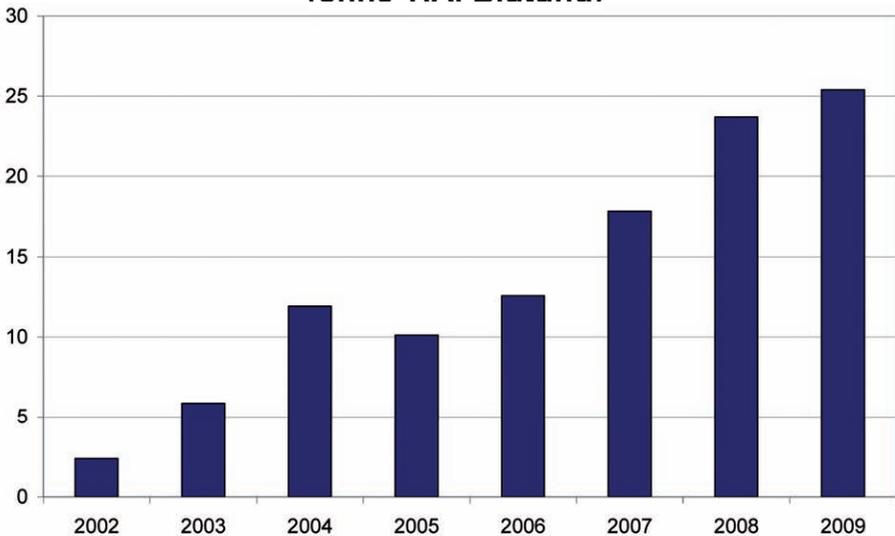
2 Strukturen und statistische Daten



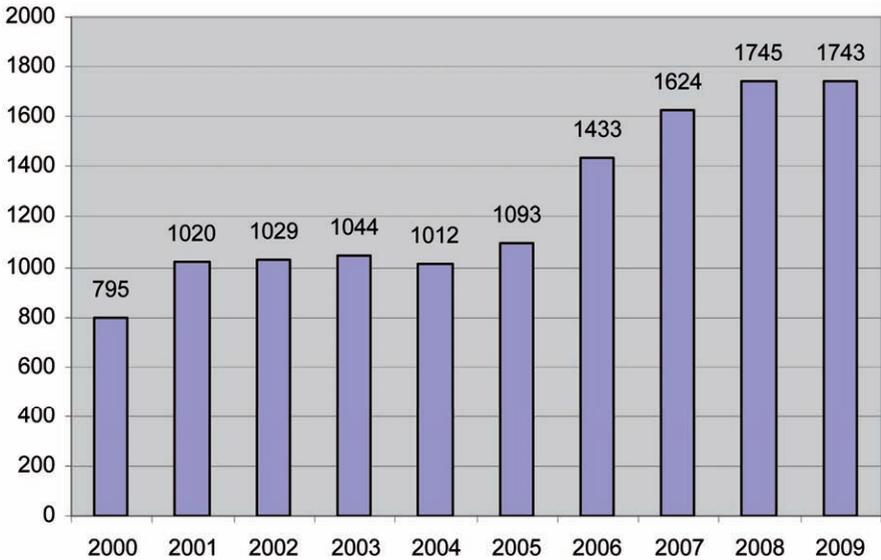
Gesamtaufnahmen SU



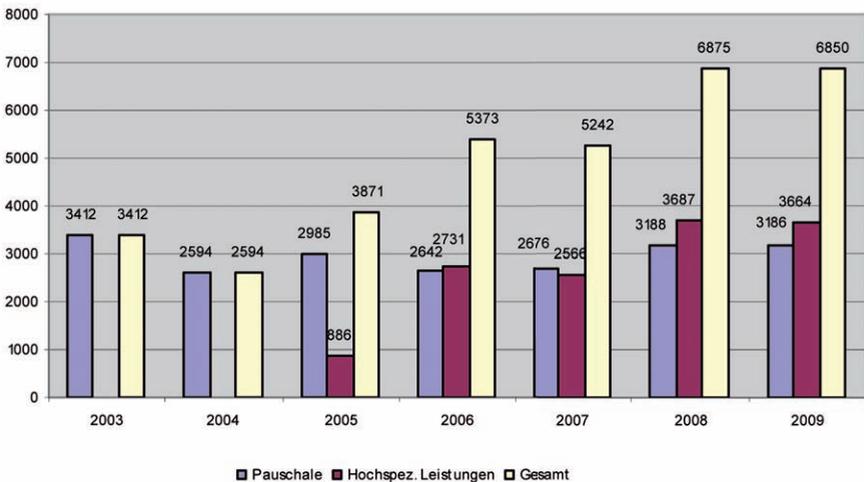
Fibrinolyse in % aller cerebral-ischämischen Insulte (ohne TIA, Blutung)



Liquorlabor - Anzahl der analysierten Samples (2000 - 2009)



Entwicklung der Fallzahlen in der Poliklinik (2003 - 2009)



3 Mitarbeiter 2009

Ärztliche Mitarbeiter

Prof. Dr. Kassubek Jan	Leitender Oberarzt
Prof. Dr. Tumani Hayrettin	Geschäftsführender Oberarzt
PD Dr. Huber Roman	Personalführender Oberarzt
Dr. Kerling Frank	Oberarzt
Prof. Dr. Landwehrmeyer Bernhard	Oberarzt
Prof. Dr. Lerche Holger	Oberarzt
Prof. Dr. Otto Markus	Oberarzt, Leiter der Neurol. Ambulanz
Prof. Dr. Riecker Axel	Oberarzt
PD Dr. Sperfeld Anne-Dorte	Oberärztin
Prof. Dr. von Arnim Christine	Oberärztin
PD Dr. Weber Yvonne	Oberärztin
PD Dr. Michael Orth	Oberarzt
PD Dr. Brettschneider Johannes	Oberarzt

Dr. Bach Athena	Dr. Knauer Carolin
Dr. Becker Felicitas	Dr. Krzovska Marija
Dr. Berger Rebecca	Dr. Kunz Martin
Dr. Cepek Lukas	Dr. Mueller Susanne
Dr. Dorst Johannes	Dr. Pinkhardt Elmar
Dr. Dürr Ruth	Dr. Riether Felix
Dr. Endruhn Sonja	Dr. Röbling Robert
Dr. Fathinia Panteha	Dr. Sapunova-Mayer Irina
Dr. Fergner Annette	Dr. Schleyer Manuela
Dr. Gastl Regina	Dr. Schulze Bettina
Dr. Gdynia Hans-Jürgen	Dr. Süßmuth Sigurd
Dipl. Psych. Heimrath Johanna	Dr. Unrath Alexander
Dr. Hendrich Corinna	PD Dr. Uttner Ingo (Neuropsych.)
Dr. Hoppner Anselm	Dr. Waibel Stefan
Dr. Issa Hasem	Dr. Walther Britta
Dr. Jesse Sarah	Dr. Weiland Ulrike
Dr. Klug Roland	Dr. Weydt Patrick
Dr. Knauer Katharina	

Naturwissenschaftler

Prof. Dr.-Ing. Becker Wolfgang	Medrian Irma
Dr. Psych. Bothe Marc	Dipl. Biochem. Müller Adrienne
Prof. Dr. Braak Heiko	Dr. rer. nat. Müller Hans-Peter
Dipl. Biol. Braunstein Kerstin	Nepper Solveig
Dr. Del Tredici Kelly	Dr. Nonnemacher Lisa
Dr. rer. nat. Diekmann Volker	Popa Oona
Dr. Fang Lubin	Renzer Cornelia
Jun. Prof. Dr. rer. nat. Fischer Dietmar	Rubinstein Olesia
Dr. Fischer Wilhelm	Dipl. Biol Schlögl Sonja
Glinkemann Bruno	Dipl. Ing. Schwalenstöcker Birgit
Gorges Martin	Dipl. Ing. Schwanzar Daniel
Gualazzini Sabina	Dipl. Tech. Sengottuvel Vetrivel
Dipl. Biol. Hauk Thomas	Sorg Sonja
Dipl.-Chem. Henschel Volker	Dr. rer. nat. Steinacker Petra
Dr. rer. nat. Reinhart Jürgens	Teodorescu Georgeta
Lang Dirk	Teuchert Marko
Dipl. Biotech. Lee Ji Eun	Dipl. Biol. von Einem Björn
Dr. rer. nat. Lehmsiek Vera	Vargas Albert
Lemmer Irina	Winter Sabrina
Dr. rer. nat. Lehnert Stefan	Dr. rer. nat. Witting Anke
Dr. rer. nat. Lindenberg Katrin Sarah	Dipl.-Chem. Zettelmeißl Heinz
Dipl.Biol. Lintner Anja-Silke	Zschemisch Silke
Dr. rer. nat. Dipl. Biol.Lulè Dorothée	

Finanz- und Personalmanagement

Irina Lemmer Dipl.-Betriebswirtin

Sekretärinnen

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

EDV und Medizinische Dokumentare

Agrawal Annemarie	Mayer Stephan
Barth Katrin	Tita Felix
Gualazzini Sabina	Vainer Irina
Kelm Theresia	Vitkin Katja
Kühne Ralph	

Technische Assistenten

Achberger Regina	König Doris
Aksamija Refika	Leistner Claudia
Appel Carmen	Lenk Thomas
Bail Sigrid	Löpke Sylke
Baumann Siegfried	Milde Susanna
Bellan-Koch Astrid	Mogel Helga
Blazevic Dragica	Ondratschek Christa
Boschka Sonja	Schattauer Dagmar
Ehmke Gabriel	Seltenheim Sabine
Fauß Renate	Trautmann Sonja
Fuchs Sonja	Vogel Dagmar
Görz Eva Maria	Wiederhold Christiane
Hofmann Verena Iris	Winter Sabrina
Jäger Heidrun	Wipp Tanja

Study Nurses

Donniacuo Antonia	Luckert Kerstin	Schäfer Carmen
Eschenbach Carolin	Maier Melanie	Schüle Sandra
Fränkle Heike	Raubold Sabine (Ltd.)	Trautmann Sonja

Logopädie

Lindner-Pfleghar Beate	Pfeifle Ute	Pfitzer Corneliu
Friedrich Margit	Schradt Falk	Meyer-Täuber Bruni

Ergotherapie

Bailer Heike	Jeni Gabriele	Steinruck Dominik
Bäßler Katrin	Hüfner Jeannette	Sterk Martina
Heger-Mayr Kerstin	Kunz Bernhard	

Krankengymnastik

Brecht Ilona	Hagenmüller Andrea	Pfänder Diana
Denninger Johannes	Hupfauer Yasko	Reitberger Tina
Derner Hanne	Jenowein Johanna	Schiller Christoph
Freudenberger Isabella	Kritsch Petra	Wessel Tina
Haas-Jobelius Hiltrud		

Pflegepersonal

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

4 Gastaufenthalte

Forschungsaufenthalte ärztlicher Mitarbeiter in auswärtigen Laboratorien und Krankenhäusern



Dr. rer.nat. Dorothee Lulé, PhD

Forschungsaufenthalt in Liège 2009 vom 01.01.-31.12.2009

Gastlabor: Coma Science Group, Cyclotron Research Centre - Sart Tilman, B30, University of Liège, 4000 Liège, Belgien

Im klinischen Alltag zeigt sich, dass die Diagnose für Störungen des Bewusstseins (disorders of consciousness, DOC), hervorgerufen durch Läsionen des Gehirns, nicht leicht am Krankenbett zu stellen ist. Aus diesem Grund haben sich verschiedene Methoden (z.B. Neuroimaging und Elektrophysiologie) etabliert, die als objektive Marker bei der Untersuchung des Bewusstseins eingesetzt werden und damit die klinische Beurteilung unterstützen können. Die Arbeitsgruppe um Steven Laureys beschäftigt sich seit Jahren mit diesen Methoden zur Verbesserung der Diagnosekriterien für DOC.

Ziel der Studie war die Prüfung der Nutzbarkeit von Brain Computer Interfaces (BCI) zur Unterstützung der klinischen Diagnose von DOC. Es wurde ein aktives auditorisches Paradigma basierend auf einem P300 4-choice Speller verwendet. Es wurden Patienten mit gravierenden motorischen Einschränkungen und verändertem Bewusstseinszustand untersucht: Locked-in Patienten (zeigen keine Einschränkung des Bewusstseins), minimally conscious state Patienten (zeigen fluktuierendes Bewusstsein) und Patienten im vegetativen Zustand (bei denen motorische, auditorische und visuelle Funktionen auf Reflexe reduziert sind).

Forschungsaufenthalte auswärtiger Wissenschaftler in Ulm

Dr. med. Róna-Vörös, Krisztina

Department of Neurology, University of Szeged, Faculty of Medicine, Ungarn

Stipendium: EFNS Scientific Fellowship, 2009, Dauer des Stipendiums: vom 1. Juni, 2009 bis 31. Mai, 2010

5 Forschungsschwerpunkte

5.1 Motorische Systemerkrankungen

Prof. Dr. A.C. Ludolph, Prof. Dr. J. Kassubek, Dr. S. Waibel, Dr. J. Dorst, 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, Dipl. Psych. S. Sorg, Dipl. Psych. D. Lang

Schwerpunkt unseres klinischen und grundlagenorientierten Forschungsstrebens sind weiterhin die motorischen Systemdegenerationen. Abbild dieser Arbeit ist die Betreuung von über 800 Patienten aus dieser Erkrankungsgruppe sowie die Teilnahme und Organisation symptomorientierter und pharmakologischer Therapiestudien.

Im Jahre 2009 wurden die beiden im Jahre 2008 begonnenen Studien, die Behandlung der ALS mit dem oralen Antidiabetikum Pioglitazon (GERP ALS) und dem Wirkstoff Talampanel (ALSTAR), fortgeführt. Die GERP ALS Studie läuft als Investigator Initiated Trial (IIT), der von unserem Studienzentrum organisiert wurde und an dem weitere 14 Motoneuron-Ambulanzen in Deutschland beteiligt sind. Diese Gruppe der Motoneuron-Ambulanzen bilden mittlerweile die Deutsche ALS-Gruppe, die in Zukunft weitere Fragestellungen zur ALS bearbeiten wird. Seit August 2009 läuft die Rekrutierungsphase der europäischen MitoTarget-Studie mit der Substanz TRO19622. Diese Substanz stabilisiert den Mitochondrienstoffwechsel und soll dadurch das Absterben der Mitochondrien verhindern, was wiederum zu einem verzögerten Untergang der Motoneuronen führen würde.

Wir haben uns im Jahr 2009 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. Dorst, Herr Dr. Waibel), in die 2010 auch HSP-Patienten aufgenommen werden sollen. Wir haben uns bemüht, diese symptomatische Therapieform der alveolären Hypoventilation bei bestehender Indikati-

on früher als bisher einzusetzen. Die Behandlung führt nicht nur zur Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten, sondern auch sekundär zu einer Erhöhung der Lebenserwartung. 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 im Jahre 2009 weiterhin 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“). Um zu diesen Fragestellungen eine größere Datenbasis zu erhalten, wurde mit dem Aufbau eines PEG-Registers in Deutschland begonnen. An diesem PEG-Register wird sich nahezu die gesamte Deutsche ALS-Gruppe beteiligen.

Weitere Studien zur Ernährung der ALS Patienten unter Berücksichtigung biologischer Marker wie die BIA (Bioelektrische Impedanz-Analyse), aber auch Parameter des Fett- und Glukosestoffwechsels sind in Arbeit.

Ein besonderer Forschungsschwerpunkt war die Untersuchung der persönlichen und psychologischen Auffälligkeiten von ALS-Patienten, die über die Veränderungen im motorischen System hinausgehen. Inwiefern es sich dabei um prämorbid Veränderungen handelt, oder um Auffälligkeiten, die sich aufgrund der veränderten Lebenssituation von ALS-Patienten im Laufe der aggressiven Erkrankung zeigen, wird seit Jahren diskutiert. ALS-Patienten gelten als besonders aktiv, dies bezieht sich auf die physische und psychische Aktivität; sie werden immer wieder als besonders optimistisch und freundlich beschrieben. In einer Fortführung der etablierten Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Kübler aus der Psychologie der Universität Würzburg und Herrn Prof. Dr. Birbaumer, Leiter der Medizinischen Psychologie in Tübingen, 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 liegt im Bereich von Patienten mit benignen Erkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder Reizdarmsyndrom. Interessanterweise ist weder der Grad der Depression noch die Höhe der Lebensqualität 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. Die Interaktion von Depression, Lebensqualität und Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder Maßnahmen, wie zum Beispiel nicht invasiver Beatmung, wird aktuell bei ALS-Patienten retrospektiv und prospektiv untersucht. Diese Untersuchungen werden zusammen mit den fMRT-Untersuchungen bei ALS-Patienten detailliert im Abschnitt der Arbeitsgruppe „Sektion Neurophysiologie“ beschrieben. Auf unserer Seite sind maßgeblich Frau Dr. Lulé, Frau Heimrath, Frau Sorg und Herr Lang 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 PD 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. Die Biomarker-Suche und –Entwicklung wird weiter fortgeführt, mehrere Publikationen folgen. Prof. Dr. Kassubek hat 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, Dynein und der Dynein Intermediate Chain (DIC) fortgesetzt, zur Genetik des TDP43 und des FUS/TLS arbeiten wir mit Frau PD Neumann (Zürich) 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 (Queens College) und Bryan Traynor (NIH). Die Genetik der primären Lateralsklerose wird mit der Gruppe von Pamela Shaw (Sheffield) untersucht. Wir planen die

Untersuchung weiterer Kandidatengene, sowie die Suche nach dem Zusammenhang der Telomerlängen bzw. Telomeraseaktivität mit dem Krankheitsverlauf der ALS (Prof. Rudolph). In Zusammenarbeit mit dem Labor von Leonard van den Berg wurden 1500 sporadische und familiäre ALS Proben im Rahmen eines Europäischen Whole Genome Projektes untersucht.

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

5.1.1 Hereditäre Spastische Paraparese (HSP)

Prof. Dr. J. Kassubek, Prof. Dr. A. C. Ludolph, Dr. R. Gastl, Dr. C. Hendrich

In der HSP-Ambulanz als Teil der Ambulanz für Motoneuronerkrankungen wurden auch 2009 Patienten aus weiten Teilen Deutschlands mit dem Krankheitsbild der hereditären/familiären oder sporadischen spastischen Spinalparalyse diagnostiziert und therapeutisch betreut. Neben der differenzialdiagnostischen Einordnung eines para- oder tetraspastischen Syndroms fokussiert sich die klinische Diagnostik auf die verschiedenen Varianten der Spinalparalysen. 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.

Eigene Forschungsarbeiten beschäftigten sich mit der MRT-basierten Erfassung der zentralnervösen Beteiligung bei der HSP. Es wurden Diffusion Tensor Imaging (DTI)-Daten zur mikrostrukturellen Analyse der Weißen Substanz bei einer großen Anzahl von HSP-Patienten mittels der weiter entwickelten Software *TIFT* auf Gruppenniveau im Vergleich zu anderen motorischen Systemdegenerationen wie der PLS analysiert; die Ergebnisse wurden zur Publikation bei *Human Brain Mapping* akzeptiert (s. auch Bildgebung in der Neurologie).

5.2 Neuromuskuläre Erkrankungen

5.2.1 Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen

Prof. Dr. J. Kassubek, Dr. H.-J. Gdynia, PD Dr. M. Orth, Dr. R. Gastl, Dr. A. Bach

Das Aufgabengebiet der Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen umfasst die Diagnostik, die Therapiekontrolle, die Nachbetreuung und die Beratung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in enger Zusammenarbeit mit den primär behandelnden 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 gemeinsam mit den Kollegen der Kardiologischen Universitätsklinik Ulm (Dr. A. Imhof, Prof. N. Marx, Prof. V. Hombach) in einer Herzinsuffizienzprechstunde gesondert betreut.

Im Jahre 2009 wurden in der neuromuskulären Ambulanz 356 Patienten betreut. Insbesondere bei speziellen diagnostischen Fragestellungen, wie biochemischen Analysen oder seltenen Gendefekten erfolgen die Untersuchungen in enger Absprache mit dem Muskellabor am RKU sowie dem Muskellabor der Neurologischen Klinik der Universität Halle. Von den ärztlichen Mitarbeitern der Ambulanz ist Herr Dr. Gdynia seit 2008 Mitglied bei TREAT-NMD („Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease“), einem von der Europäischen Union geförderten Exzellenznetzwerk. Das wichtigste Ziel dieses Netzwerks ist es, die Fragmentierung auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen innerhalb Europas zu überwinden, die derzeit klinische Studien verzögert und verhindert, dass alle Patienten eine einheitliche klinische Versorgung erhalten. Die Netzwerkpartner arbeiten an einer Reihe von Projekten, unter anderem an der Entwicklung einheitlicher Standards für Diagnose und Therapie, der Einrichtung harmonisierter internationaler Patientenregister, dem Aufbau eines internationalen Koordinationszentrums für klinische Studien und der Ausar-

beitung standardisierter Verfahren für die Bewertung der Toxizität, Qualität und Sicherheit neuer, innovativer Therapieformen bei neuromuskulären Erkrankungen. Darüber hinaus ist Herr Dr. Gdynia seit Anfang des Jahres 2009 Mitglied im Muskeldystrophie-Netzwerk (MD-Net).

Wissenschaftliche Projekte der Arbeitsgruppe für neuromuskuläre Erkrankungen

Parallel zu den klinischen Fragestellungen werden über die Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen Patienten für verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen rekrutiert. Mit der Förderung der Deutschen Herzstiftung und in Kooperation mit der Klinik für Kardiologie des Robert Bosch Krankenhauses in Stuttgart (Prof. Dr. U. Sechtem, Dr. A. Yilmaz) wird seit 2007 eine Studie zur kernspintomographisch erfassbaren Herzmanifestation bei Patienten mit progressiver Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener und Typ Duchenne durchgeführt. Dieses Langzeitprojekt soll dem frühzeitigen Aufdecken von kardialen Veränderungen im Krankheitsverlauf mit Hilfe der nichtinvasiven MRT des Herzens dienen. Die ersten Ergebnisse dieser Studie, im Jahr 2008 publiziert, unterstreichen den hohen Nutzen der kardialen MRT sowie die deutliche Überlegenheit dieser Methode gegenüber der standardmäßig durchgeführten Echokardiographie bei Patienten mit Dystrophinopathien. Im Jahr 2009 wurden die kernspintomographischen Untersuchungen fortgesetzt, die Patientenrekrutierung erfolgte unter anderem unter Mithilfe des DMD/BMD-Patientenregisters von TREAT-NMD.

Im Rahmen der selben Kooperation wurde weiterhin die 2008 begonnene Studie hinsichtlich des Einsatzes der kardialen MRT bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen (MELAS-Syndrom, MERRF-Syndrom, chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie, Kearns-Sayre-Syndrom) erfolgreich weitergeführt, erste Daten wurden im Jahr 2009 bereits veröffentlicht.

Eine weitere Kooperation besteht mit der Arbeitsgruppe von PD Dr. Huber, dem Leiter des Ultraschalllabors im RKU. Im Rahmen dieser Kooperation werden standardisierte Ultraschalluntersuchungen von Muskeln durchgeführt und unter quantitativen und qualitativen Gesichtspunkten ausgewertet. So wurden im Rahmen der Promotionsarbeit von Dr. H. Königer ultrasonographische Daten von Patienten mit entzündlichen

Myopathien, degenerativen Myopathien und Motoneuronerkrankungen quantitativ analysiert und im Jahr 2009 publiziert. Es ist geplant, diese Zusammenarbeit weiter zu führen und im Jahr 2010 um die quantitative und qualitative Nervensonographie zu erweitern.

Eine enge sowohl wissenschaftliche als auch klinische Zusammenarbeit besteht mit der von Herrn Prof. Dr. Kassubek geleiteten Arbeitsgruppe für Bildgebung hinsichtlich des standardisierten Einsatzes der Kernspintomographie der Muskulatur bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Hier werden sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich kernspintomographische Untersuchungen bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Die Auswertung der Untersuchungen erfolgt einerseits unter klinisch differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten, weiterhin sollen die bildmorphologischen Charakteristika von verschiedenen Myopathien im Rahmen eines Langzeitprojekts mit den Ergebnissen von Skelettmuskelbiopsien und elektromyographischen Untersuchungen korreliert werden.

5.2.2 Muskellabor im RKU

Dr. H.-J. Gdynia, Dr. R. Gastl, Dr. A. Bach, PD Dr. M. Orth, Prof. Dr. Tumani,
Frau H. Mogel

Im Jahr 2009 wurden insgesamt 74 Muskelbiopsien histologisch begutachtet. Im Muskellabor werden neben der Routinehistologie (Strukturmyopathien, entzündliche Myopathien, d.h. Poly/Dermatomyositis, Inclusion-Body-Myositis, mitochondriale Myopathien, Faserdisproportionen, MAD-Mangel, toxische Myopathien, Fettstoffwechselstörungen, neurogene Muskelatrophien) immunhistochemische Färbungen für alle derzeit einer Diagnostik zugänglichen Gliedergürteldystrophien, kongenitalen Myopathien sowie Dystrophinopathien durchgeführt. Die immunhistochemischen Methoden umfassen weiterhin Lymphozyten- und Oberflächenmarker für entzündliche Myopathien. Darüber hinausgehend werden aktuell Western-Blot Verfahren zur Analyse von Membranproteinen etabliert. Hinsichtlich der elektronenmikroskopischen Analyse der Muskulatur besteht eine Zusammenarbeit mit der neuropathologischen Abteilung der Universität Ulm (Prof. Dr. Thal).

Auf wissenschaftlichem Gebiet wurde im Jahr 2009 eine Kooperation mit dem von Herrn Prof. L. Rudolph geleitetem Institut für Molekulare Medizin der Universität Ulm begonnen. Im Rahmen dieser Kooperation sollen in einem Langzeitprojekt humane adulte Stammzellen der Muskulatur (sog. Satellitenzellen) aus Biopsiematerial extrahiert und molekulargenetisch hinsichtlich Alterungsveränderungen untersucht werden.

Eine weitere wissenschaftliche Zusammenarbeit besteht mit der Universitätsklinik für Orthopädie im RKU. In einem 2009 begonnenen Gemeinschaftsprojekt werden im Rahmen dieser Zusammenarbeit Muskelgewebeproben der autochthonen Rückenmuskulatur neuromuskulär gesunder Patienten histologisch und biochemisch charakterisiert. Ziel dieses Projektes ist es, Referenzwerte für diese Muskelgruppe zu definieren.

5.3 Demenzerkrankungen

5.3.1 Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

Ärzte: Dr. S. Jesse, Dr. M. Krzovska, Dr. E. Schuck, Dr. V. Steinwald, Prof. Dr. M. Otto, Prof. Dr. C. von Arnim

Psychologen: Dipl.-Psych. M. Bothe, PD Dr. I. Uttner

Study Nurses: A. Donniacuo, S. Gualazzini

Die Gedächtnissprechstunde ist eine überregionale Anlaufstelle für Patienten, bei denen leichte Gedächtnisstörungen bestehen und die an einer möglichst frühen Diagnostik interessiert sind ebenso wie für Patienten, bei denen bereits eine Demenz diagnostiziert wurde. Die Frühdiagnostik insbesondere der Alzheimer Demenz ist eine multimodale Diagnostik, die neben sorgfältiger neuropsychologischer Diagnostik, bildgebender und Laborausschlussdiagnostik auch die Liquordiagnostik mit Bestimmung der Demenzmarker umfasst. So kann bereits sehr früh die Diagnose und somit die Therapieindikation gestellt werden. Die aktuell zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen bewirken eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufes. Dies heißt auch, dass sich Funktionen 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.

Die Weiterentwicklung von Methoden zur Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen sind daher wissenschaftlicher Schwerpunkt der Gedächtnissprechstunde. Ein besonderes Ziel dabei ist, etablierte und neu entwickelte neuropsychologische Testungen in einer Form anzuwenden, die altersbezogene physiologische Gedächtnisveränderungen von krankheitsbedingten Prozessen trennt. Dabei werden im Rahmen der Gedächtnisambulanz wissenschaftliche Arbeiten zur Differentialdiagnose von Demenz und Depression im Alter in einem „Testing-the-Limits“-Ansatz durchgeführt. Darüber hinaus werden in bewährter Kooperation mit dem Neurochemischen Labor der Neurologischen Abteilung des RKU (Prof. Dr. Tumani, Prof. Dr. Otto) neue Biomarker zur Frühdiagnostik

bei neurodegenerativen Erkrankungen (M. Alzheimer, Frontotemporale Demenz, CJD und Parkinsondemenz) evaluiert.

So 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. Dies umfasst neben innovativen medikamentösen Ansätzen (passive Impfung, Histamin- und Serotoninmodulation, Grüner-Tee-Extrakt) auch ein neuroplastizitätsbasiertes auditives Computertraining ebenso wie sportliches Training und neue Ansätze bezüglich nutritiver Supplementierung.

Im letzten Jahr wurden über 500 Patienten von uns betreut, was auch die zunehmende Bedeutung dieses Krankheitsbildes widerspiegelt. Neben der medikamentösen Versorgung sind uns sozial-medizinische Aspekte sehr wichtig und wir arbeiten eng mit den sozialen Ansprechstellen in Ulm zusammen. Hieraus hat sich auch das Leuchtturmprojekt „Ultdem“ in Kooperation mit der Bethesda Klinik und den Kassen entwickelt, welches derzeit mit Unterstützung des BMG durchgeführt wird. Hierbei soll die Beratung und Betreuung Demenzkranker und ihrer Familien weiter vernetzt werden.

Besonders erwähnenswert ist der inzwischen 8. Ulmer Alzheimerstag mit großer Resonanz in der Ulmer Bevölkerung in enger Kooperation mit dem geriatrischen Zentrum Ulm, ZAWIW, Stadt Ulm, Paritätischen Sozialdiensten und Diakonie. Hier überzeugte der Auftritt der Schweizer Theatertruppe „Knotenpunkt“ mit dem interaktiven und packenden Stück „Rosa ist reif“.

Zudem waren Prof. von Arnim und Prof. Otto Mitglieder der Expertengruppe für die neuen S3-Leitlinie Demenzen, welche seit Ende 2009 online sind und wichtige Empfehlungen bezüglich Diagnostik und Therapie von Demenzerkrankungen geben.

5.3.2 Grundlagenforschung Demenz

Arbeitsgruppe von Arnim

Dipl.-Biol. S. Beyer, Dipl.-Biol. B. von Einem, A. Hellrung, I. Keller, D. Schwanzar, MSc, Dr. C. Schnack, Prof. Dr. C. von Arnim

Parallel zu dem genannten klinischen Schwerpunkt wird die Pathophysiologie der Alzheimer Demenz in einem experimentellen Arbeitsschwerpunkt untersucht. In der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. v. Arnim werden molekulare Grundlagen von M. Alzheimer in Zellkultur mittels immun-analytischer Methoden und innovativer mikroskopischer Methoden 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 Prof. Dr. v. Arnim ist seit 2007 Stipendiatin des WIN-Kollegs der „Heidelberger Akademie der Wissenschaften“. 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. Diese Arbeit und die Ergebnisse des WIN-Projektes wurden schon auf unterschiedlichen Veranstaltungen, wie „Altern(n) gestalten“ zur 100-Jahr-Feier der Heidelberger Akademie in Stuttgart und der Jahrestagung der Heidelberger Akademie in Heidelberg präsentiert.

Arbeitsgruppe Otto (Neurochemie und Neurodegeneration)

Dr. rer. nat. P. Steinacker, Dr. rer. nat. S. Lehnert, Dr. med. S. Jesse, Dr. rer. nat. B. Schulze, A. Pabst, S. Meier, E.-M. Görz, Prof. Dr. Otto

Ziel der Arbeitsgruppe ist es pathophysiologische Zusammenhänge neurodegenerativer Erkrankungen besser zu verstehen und diese Erkrankungen früher zu diagnostizieren. Hierbei werden insbesondere die Proteine untersucht, die bei den verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in den neuropathologischen Untersuchungen als Aggregate vorliegen. Für diese Untersuchungen werden Zellkulturmodelle, transgene Tiermodelle (APP, SOD1, Prp, 14-3-3) und das Wurmmodell (*C.elegans*) verwendet. Eine wesentliche Erkenntnis aus diesen Modellen war, dass das zelluläre Prionprotein in dem SOD1-Modell der Maus – einem Tiermodell, das die Amyotrophe Lateralsklerose abbildet – neuroprotektiv wirkt. Diese Neuroprotektion wird wahrscheinlich indirekt über eine Aktivierung von Glia-Zellen erreicht (Publikation: Steinacker et al.; *American Journal of Pathology*).



Zur besseren Frühdiagnose entwickelt und verwendet die Arbeitsgruppe proteomische Methoden, mit dem Ziel eine bessere Früh- und Differentialdiagnose unter anderem der Alzheimer Demenz, der Frontotemporalen Lobärdegenerationen, der Parkinson-Demenz und der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung zu erreichen. Diese Marker werden dann ebenfalls in anderen Erkrankungen untersucht, um die differentialdiagnostische Wertigkeit abzuschätzen. So ist es gelungen auch für Patienten mit Multipler Sklerose Marker und Antikörperkombinationen zu beschreiben, die für eine Frühdiagnose hilfreich sind (Publikationen: Linker et al. 2009, Brettschneider et al. 2009).

Die Arbeiten zur Frühdiagnose der Parkinsondemenz werden von der Landesstiftung Baden-Württemberg unterstützt. Hier leitet die AG ein Verbundprojekt mit Boehringer Ingelheim und der Universität Konstanz. Die Arbeiten zur Früh- und Differentialdiagnose anderer neurodegenerativer Erkrankungen werden durch drei EU Projekte gefördert (NeuroTAS, cNeupro, Antepirion).

Unterstützung durch AIF, BMBF, BMG, EU, Landesstiftung Baden-Württemberg und Heidelberger Akademie der Wissenschaften.

5.4 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen

Prof. Dr. J. Kassubek; Dr. E. H. Pinkhardt, Dr. A. Unrath, H. Issa, Dr. P. Fathinia, S. M. Schüle (Study Nurse)

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 betreut. Unabhängig besteht eine Spezialsprechstunde für Morbus Huntington unter Leitung von Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer (s. dort). Das Ziel der Spezialsprechstunde für



Bewegungsstörungen ist die individuelle, kontinuierliche Betreuung der Patienten mit Erkrankungen aus dem weiten Bewegungsstörungen-Spektrum, 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 im Jahr 2009 1365 Patienten betreut (Angabe ohne Studienpatienten), entsprechend einer deutlichen weiteren Steigerung gegenüber dem

Jahr 2008, in welchem mit 1150 Patienten bereits die bis dahin höchste Zahl ausgewiesen war.

M. Parkinson und atypische Parkinson-Syndrome

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.

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 (wie Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparalyse) 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 Therapie mit Dopaminagonisten (in unterschiedlichen Applikationsformen) und der Kombinationstherapie von Dopaminergika bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium. Der Einsatz von subkutaner Applikation von Apomorphin, als intermittierende Gabe mittels Pen oder als kontinuierliche Applikation mittels Pumpe, wurde fortgeführt. Desweiteren wurde insbesondere die kontinuierliche Gabe von L-DOPA als Suspension über eine Pumpe via PEJ (Duodopa) bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung deutlich verstärkt eingesetzt und stellte 2009 den großen Schwerpunkt der invasiven Therapieverfahren dar. Die Therapieoption der Tiefen Hirnstimulation für das fortgeschrittene Stadium des Morbus Parkinson wurde zudem weiterhin erfolgreich angewendet. Die Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm (Dr. K. Seitz) zur Implantation von Elektroden zur Tie-

fen Hirn stimulation des Nucleus subthalamicus wurde fortgeführt; 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, zudem auch bei Patienten mit Dystonie (mit Zielpunkt Globus pallidus internus).

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2009 weiter ausgebaut. Ziel der insgesamt sieben laufenden und der drei 2009 neu initiierten Studien, insbesondere zu Dopaminagonisten in unterschiedlichen Applikationsformen und zu neuen Wirkstoffen bei fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom (insbesondere mit dem Zielparameter Fluktuationen), ist es, Substanzen zu identifizieren, die den Verlauf dieser progredienten Erkrankung gütig beeinflussen können. Auch zu nicht-motorischen Symptomen (Parkinson-assoziierte Demenz) wurden hierbei Studien-Untersuchungen durchgeführt. Hinsichtlich Bildgebungs-basierter Verfahren/Studien oder Untersuchungen zu Liquor cerebrospinalis-Befunden wird auf entsprechende Abschnitte verwiesen.

Restless Legs-Syndrom

Prof. Dr. J. Kassubek, Dr. A. Unrath, Dr. E. H. Pinkhardt

Für die weiterhin sehr gut angenommene Spezialsprechstunde für das Restless Legs-Syndrom (RLS) besteht eine sehr enge Kooperation sowohl mit den regionalen Selbsthilfegruppen für RLS als auch mit der übergeordneten deutschen Restless Legs Vereinigung RLS e. V.; im Rahmen dieser Zusammenarbeit wurde die Öffentlichkeitsarbeit hinsichtlich dieser häufig nicht erkannten oder unzureichend behandelten Erkrankung fortgeführt.

Die klinischen Schwerpunkte dieser Spezialsprechstunde liegen in der Diagnosestellung der Erkrankung anhand standardisierter Kriterien, der Differenzialdiagnostik sowie der Differenzialtherapie mit dopaminergen Pharmaka und anderen Substanzen. Auch

im Bereich RLS nahm die Ambulanz für Bewegungsstörungen 2009 als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren teil. Die RLS-Ambulanz ist zertifiziertes Zentrum eines Netzwerks zur optimierten Betreuung betroffener Patienten in Form eines RLS-Patientenregisters. Hinsichtlich Bildgebungs-basierter Studien, insbesondere einer 3T-fMRT-Studie zu Auswirkungen auf das zerebrale Belohnungssystem durch dopaminerge Medikation bei RLS, wird auf entsprechende Abschnitte im Kapitel „Bildgebende Verfahren in der Neurologie“ verwiesen.

5.5 Morbus Huntington

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer, PD Dr. M. Orth, Dr. S. Süßmuth

Der klinische Schwerpunkt dieser Spezialsprechstunde liegt auf der Beratung, Behandlung und umfassenden Betreuung von Huntington-Patienten und ihren Familien. Besonders wichtig ist uns zudem die Beratung von Risikopersonen über die Nutzen und Risiken der prädiktiven Testung und die Untersuchung von Mutationsträgern vor dem Auftreten von Symptomen. Dies erfolgt in bewährter Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der Universität Ulm.

Wissenschaftlich beschäftigen wir uns mit der Suche nach Biomarkern, die das biologische Stadium der HK abbilden. Dies betrifft in erster Linie Genträger, die bislang keine Symptome aufweisen. Ein Beispiel hierfür ist die funktionelle Bildgebung in Zusammenarbeit mit Dr. C. Wolf in der psychiatrischen Klinik.

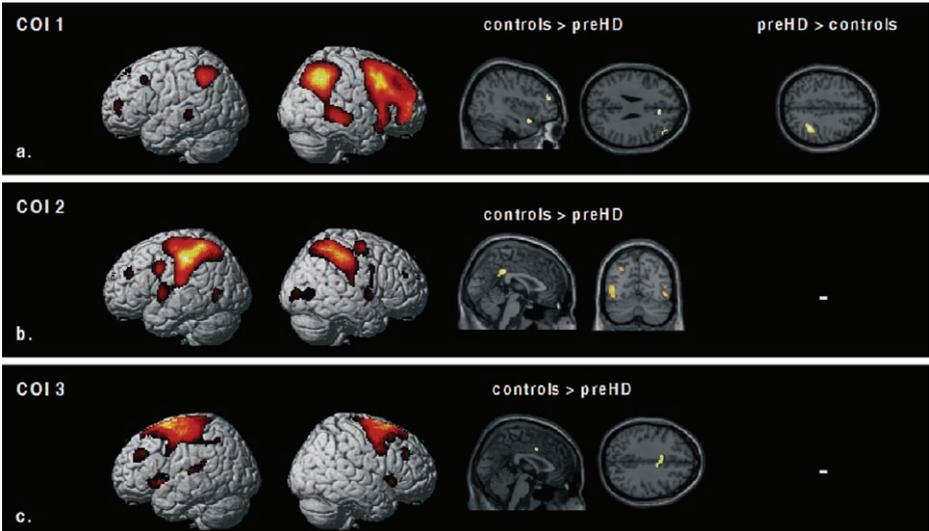


Figure. ICA-derived spatial pattern of the three COIs, i.e. functional networks of interest during the alertness task. Left: within-group activation maps for preHD and control subjects. Results of the 2nd level within-group analyses, $p < 0.001$, uncorrected.

Right: Changes in functional connectivity within each network of interest. Results of the 2nd level between-group analyses, $p < 0.005$, uncorrected at the voxel-level, spatial extent threshold of 30 contiguous voxels).

Ein wichtiger Schwerpunkt bleibt die Arbeit im europäischen Huntington Netzwerk (EHDN). EHDN entwickelt sich kontinuierlich weiter, die Zahl der teilnehmenden Länder wächst, und in der longitudinalen Beobachtungsstudie REGISTRY sind bereits mehr als 5000 Teilnehmer eingeschlossen worden. Neben der REGISTRY Studie haben wir 2009 weiter als Zentrum zur PREDICT Studie beigetragen, in der Ulm als eines von vielen Zentren aktiv ist. In PREDICT werden HK-Mutationsträger ohne klinische Zeichen der HK einmal im Jahr systematisch klinisch, aber auch mit Bildgebung und verschiedener Zusatzdiagnostik wie z.B. zur Okulomotorik untersucht. Ziel ist es, die Übergangsphase vom präsymptomatischen bis zum frühen symptomatischen Stadium besser zu verstehen. Dies ist z.B. wichtig für den richtigen Zeitpunkt einer ursächlichen Behandlung in der Zukunft.

Darüber hinaus fanden Therapiestudien zur Huntington-Krankheit statt. 2009 wurde die ACR16 Studie abgeschlossen, die Ergebnisse werden Anfang 2010 erwartet. Daneben hat die Dimebon Studie mit dem Ziel einer besseren Behandlung der kognitiven Domäne begonnen, und eine Studie mit Novartis befindet sich kurz vor dem Beginn.

Die Arbeiten werden gefördert durch die Firma Sanofi und die CHDI Foundation, vormals HighQ-Foundation).

5.6 Epilepsie

Prof. Dr. H. Lerche, PD Dr. Y. Weber

Das Epilepsiezentrum Ulm bietet sowohl eine Spezialambulanz für Epilepsiepatienten im Rahmen der Poliklinik als auch eine stationäre Diagnostik und Behandlung im RKU einschließlich eines präoperativen Video-EEG-Monitorings im Rahmen eines Epilepsiechirurgieprogramms.

In der Epilepsieambulanz werden Patienten mit therapeutisch schwierigen generalisierten und fokalen Epilepsien betreut. Insbesondere werden Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff in Frage kommen, in der Ambulanz ausgewählt und ins RKU zu einem Video-EEG-Monitoring weitergeleitet. Zur Erweiterung des Behandlungsangebotes nehmen wir zudem als Prüfzentrum im Rahmen von Medikamentenstudien teil. Es werden regelmäßig doppelblinde Studien der Phasen 2 und 3 mit antikonvulsiven Substanzen durchgeführt, die neue Wirkmechanismen aufweisen und deshalb die berechtigte Hoffnung auf eine Erweiterung des Behandlungsspektrums erlauben. Zudem werden bekannte Substanzen in Phase 4 Studien weiter evaluiert und in Vergleichstudien in der Monotherapie getestet, was unsere Therapieoptionen insbesondere beim Einsatz der neueren Medikamente objektivieren soll.

Seit dem 1.1.2002 haben wir eine Beratungsstelle ‚Epilepsie und Schwangerschaft‘ eingerichtet. Diese beinhaltet eine Sprechstunde und telefonische Beratung zu den Themen Kinderwunsch und Schwangerschaftsplanung bei Patientinnen mit Epilepsie,

antiepileptische Therapie während Schwangerschaft und Stillzeit und zyklusgebundene Anfälle. Die Beratungsstelle wird durch die 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 Epilepsiezentrum 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 Epilepsitherapie 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 all 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, 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 Arbeitsgedächtnisses bei idiopathischen generalisierten Epilepsien (Roebing et al. *Epilepsia* 2009; *Kooperation mit Prof. Gruber, Homburg, und Dr. Kraft Ulm, jetzt München*); Untersuchungen des verbalen und non-verbalen episodischen Gedächtnis bei Temporallappenepilepsien (Zwei Publikationen Roebing et al. im Review-Prozess; *Kooperation mit Prof. Dr. Grön, Ulm*).
- Schwerpunkt der experimentellen Forschung sind genetische und pathophysiologische Untersuchungen bei idiopathischen erblichen Epilepsiesyndromen und verwandten Krankheiten (s. separaten Forschungsbericht über idiopathische Epilepsien u. verwandte Erkrankungen).
- Durch den Weggang von Prof. Lerche, PD Weber und Dr. Roebing werden diese Schwerpunkte nach Tübingen verlagert jedoch in Kooperation mit dem Nachfolger in Ulm, Herrn Dr. Kerling, weiter verfolgt.

5.7 Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS

Prof. H. Tumani

Ärzte: PD Dr. J. Brettschneider, Dr. V. Hirt, Dr. I. Sapunova-Mayer, Dr. S. D. Süßmuth, Dr. F. Lauda

Study Nurses: Fr. H. Fränkle; Fr. Kerstin Luckert, Fr. Antonia 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 (standardisierte Messung des Hirnparenchyms, optische Kohärenztomographie) und aktuellste neurochemische Untersuchungen im Liquor (s. 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 Identi-

fizierung und Evaluation von objektivierbaren Verlaufsparemetern für die Krankheitsaktivität mittels Bildgebung 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 durchgeführt werden oder Teil multizentrischer internationaler Therapiestudien sind (Beta-Interferone, Glatirameracetat, monoklonale Antikörper, oral applizierbare Immunmodulatoren). 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.

Weiterhin finden regelmäßig Informationsveranstaltungen für Betroffene und Angehörige, und Symposien für Ärzte über aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Multiplen Sklerose.

Die Arbeiten werden unterstützt durch Aventis-Teva, Bayer-Vital, Biogen-Idec, Merck-Serono, Novartis, Roche).

5.8 Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome

Prof. Dr. B. Landwehrmeyer, PD Dr. M. Orth, Dr. R. Klug, Dr. P. Weydt, Dr. S. Süßmuth
Study nurses: C. Eschenbach, S. Trautmann

In der neurologischen Schmerzzambulanz, einer Spezialambulanz innerhalb des interdisziplinären Schmerzzentrums Ulm, werden schwerpunktmäßig die häufig auftretenden primären Kopfschmerzformen sowie neuropathische Schmerzsyndrome diagnostiziert und behandelt. Personell ergaben sich auch in 2009 mit dem Abschied von Dr. Klug (BKH Günzburg) wieder Veränderungen, seitdem verstärkt Dr. Süßmuth das Team.

Zu den am häufigsten behandelten Kopfschmerzen zählen weiterhin die Migräne, gefolgt von Spannungskopfschmerzen und Clusterkopfschmerz; zu den neuropathischen Schmerzsyndromen, deren Ursache in einer Läsion des zentralen oder peripheren Nervensystems liegt, zählen 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.



Bei der Symptomvielfalt der neuropathischen Schmerzen bietet die Quantitative Sensorische Testung (QST) eine große diagnostische Hilfestellung. Mit Hilfe dieser erweiterten Sensibilitätsprüfung kann ein individuelles sensorisches Profil des geschädigten Areal erstellt werden, und so anhand des Befundmusters auf verursachende Mechanismen des zentralen oder peripheren Nervensystems geschlossen werden. So kann in Abhängigkeit der Ergebnisse die analgetische Therapie spezifisch der Symptomatik und den Bedürfnissen der Patienten angepasst werden. Unsere in Kooperation mit anderen deutschen Schmerzzentren publizierte Arbeit in der Zeitschrift Pain über das standardisierte Protokoll und die QST-Referenzwerte gehört zu den 10 am meisten zitierten Publikationen der Jahre 2006-2008 (Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. Pain 2006;123[3]:231-243). In 2009 erlangten weitere Mitarbeiter unserer Ambulanz das Zertifikat zur standardisierten Durchführung der QST.

Für interessierte Patienten besteht die Möglichkeit zur Teilnahme an laufenden Studien, beispielsweise bei Chemotherapie-induzierten Polyneuropathien in Zusammenarbeit mit der onkologischen Abteilung der Inneren Medizin III der Uni Ulm (gefördert von der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.), oder im Rahmen einer Phase III-Studie zur Behandlung der Postzoster-Neuralgie. Kooperationen bestehen auch

mit der Anästhesiologischen Schmerzzambulanz der Universität Ulm, der Angewandten Physiologie, der Klinik für Neurochirurgie Günzburg und mit der Industrie (Boehringer Ingelheim).

5.9 Ambulanz für Motoneuronerkrankungen

Prof. Dr. A. C. Ludolph, Prof. Dr. J. Kassubek, Dr. S. Waibel, Dr. J. Dorst, C. Hendrich, Dr. U. Weiland, S. Raubold (Study Nurse), M. Maier (Study Nurse)

Die Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen verbindet Hausärzte, niedergelassene Neurologen, umliegende Kliniken und den stationären Bereich der Neurologischen Universitätsklinik im RKU in der Diagnostik, Therapie und umfassenden Betreuung von Patienten mit Motoneuronerkrankungen. Das Ziel ist die individuelle, kontinuierliche Betreuung der Patienten mit Motoneuronerkrankungen, insbesondere bei bestehenden diagnostischen und/oder therapeutischen Problemen, teilweise auch unter palliativmedizinischen Gesichtspunkten. Die Neurologische Hochschulambulanz dient hier als überregionales Referenzzentrum, und es werden zahlreiche Patienten zur Second Opinion diagnostisch vorgestellt. Es wurden 2009 380 Patienten mit degenerativen motorischen Systemerkrankungen mit Schwerpunkt Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), aber auch anderen Erkrankungen aus diesem Spektrum betreut.

Ein wesentlicher Punkt hierbei ist eine adäquate Versorgung mit therapeutischen Maßnahmen und Hilfsmitteln im Sinne einer symptomorientierten / palliativen Therapie. Es wird ergänzend zu einer Ernährungsberatung auch bei der Auswahl eines geeigneten Intensivpflegedienstes geholfen. Durch die Verfügbarkeit physiotherapeutischer, ergotherapeutischer und logopädischer Fachkräfte mit spezifischer Erfahrung in der Klinik werden alle notwendigen Therapieverfahren angeboten und Beratungen im Rahmen der Hochschulambulanz ermöglicht. Im Rahmen der Palliativtherapie bieten wir nichtinvasive Heimbeatmung sowie die Prävention möglicher Ernährungsdefizite an (siehe dazu auch: Palliativsprechstunde). In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft

für Muskelkranke (DGM) finden halbjährlich Informationsveranstaltungen des ALS-Gesprächskreises statt.

Die Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen war auch 2009 sehr erfolgreich in der Rekrutierung von Patienten für klinische Studien. Für die drei 2009 laufenden (und teilweise 2010 weiter geführten) klinischen Studien *MitoTarget TRO 19622*, *TEVA ALSTAR ALS-TAL-201* und *GERP-ALS* zu neuen Substanzen mit dem Ziel, den Verlauf dieser progredienten Erkrankung günstig zu beeinflussen, konnten jeweils die Zielvorgaben hinsichtlich der randomisierten Patienten übertroffen werden.

Genetische Ursachen der Erkrankung können in Zusammenarbeit mit dem Humangenetischen Institut der Universität Ulm bearbeitet werden und eine entsprechende Diagnostik in Einzelfällen angeboten werden.

Wissenschaftliche Projekte aus der Ambulanz für Motoneuronerkrankungen

Neben den Medikamentenstudien wurde die Ernährungssituation von ALS-Patienten nach einer Ernährungssondenanlage entsprechend der aktuellen Studienergebnisse aus unserer Abteilung optimiert und das PEG-Register weitergeführt. Es wird 2010 um HSP-Patienten erweitert. 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 dem Helmholtz-Institut (München) das Mutationsscreening in den Motorproteinen Dynactin, Dynein und der Dynein Intermediate Chain.

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 sind Lymphoblasten und damit unerschöpfliche DNA verfügbar.

Palliativsprechstunde

Die Palliativsprechstunde dient der Indikationsstellung und Einleitung einer nichtinvasiven oder invasiven Heimbeatmung und gewährleistet die Langzeitversorgung von chronisch ateminsuffizienten Patienten mit dem Schwerpunkt neuromuskulärer Erkrankungen. Über das Muskelzentrum besteht eine Mitgliedschaft in der Arbeitsgemeinschaft der deutschen Heimbeatmungszentren und im Europäischen Konsortium of Respiratory Insufficiency.

Darüber hinaus wird im Rahmen der Palliativsprechstunde ein umfassendes palliativmedizinisches therapeutisches Konzept zur symptomorientierten Therapie bei Patienten mit entsprechenden neurologischen Erkrankungen, Schwerpunkt neuromuskuläre Erkrankungen/Motoneuronenerkrankungen angeboten. Speziell hinsichtlich Schluckstörungen werden im Rahmen der Hochschulambulanz umfassende diagnostische Maßnahmen angeboten (Fiberoptische Endoskopische Evaluation des Schluckens, FEES), so dass konservative logopädische Maßnahmen bzw. die Indikation zu Sondenanlagen/~ernährung gezielt eingesetzt werden können.

5.10 Schlaganfall, Stroke Unit, Monitoring-Einheit und Aufnahmestation

PD Dr. R. Huber

Die bereits in den Vorjahren berichteten sehr hohen Fall- und Belegungszahlen wurden im Jahr 2009 nochmals um ca. 20% übertroffen. Wie bereits 2008 konnte dies bei einer weiterhin vollständigen Auslastung der stationären Betten im Wesentlichen nur über eine Steigerung der prästationären Behandlungen verwirklicht werden, da auf Grund der ohnehin kurzen Liegezeiten im Bereich der Stroke Unit/Intermediate Care eine weitere Verkürzung der Überwachung bei den akuten Schlaganfallpatienten mit einer erheblichen Einschränkung der medizinischen Qualität verbunden gewesen wäre und darüber hinaus im Kontext der DRG-Kodierung auf Grund der Bestimmungen der OPS 8981.0/1 (Komplexbehandlung Schlaganfall) auch zu Einschränkungen im Erlösbereich geführt hätte. Das vermehrte Patientenaufkommen war dabei vorwiegend im Bereich der Monitoring-Einheit auf Patienten mit nicht-vaskulären Erkrankungen wie z.B. epileptischen Anfallsleiden zurückzuführen. Im Gegensatz hierzu zeigte sich die Anzahl der versorgten Schlaganfallpatienten im Vergleich zum Vorjahr unverändert. Die Steigerung der Fallzahlen resultierte in einer erneuten Arbeitsverdichtung und somit gesteigerten Arbeitsbelastung. Daher wurde von allen beteiligten Seiten (Ärzte, Personalabteilung und Betriebsrat) bereits seit Beginn des Jahres 2009 auf Grund der anfallenden Mehrarbeit ein neues Konzept für die ärztliche Betreuung der Station erarbeitet. Äußert positiv ist hierbei zu erwähnen, dass von allen Seiten eine einhellige Zustimmung zur Notwendigkeit einer Vergrößerung der Personalressource gesehen wurde. Nach langen Diskussionen und zahlreichen Überlegungen führte dies zur Einführung eines ärztlichen Dreischichtsystems, welches im Dezember 2009 - naturgemäß nicht ohne Geburtswehen – initiiert wurde. Die Einrichtung dieses Systems bedingte eine Erhöhung des ärztlichen Personalbedarfs auf nunmehr 9 assistenzärztliche Stellen, wobei eine kontinuierliche wochentägliche Doppelbesetzung bis 23:00 Uhr seit Dezember 2009 den bislang durchgeführten und insbesondere vom Betriebsrat kritisierten Hausdienst ersetzte. Inwiefern die aktuelle Organisation und Aufgabenverteilung der Mitarbeiter auch in Hinblick auf die mittlerweile akribischen Überprüfungen des MdK bei der

Abrechnung der Komplexpauschalen angepasst werden muss, wird sich im Verlauf des Jahres 2010 zeigen.

Im Schlaganfallbereich zeigte sich weiterhin ein sehr hoher Anteil hochbetagter Patienten im Alter von mehr als 80 Jahren. Obwohl sich es in dieser Patientengruppe bei der Durchführung von Fibrinolyse aus Zulassungsgründen um off-label-Behandlungen mit rtPA handelt, verhält sich der Anteil der fibrinolytierten Patienten in dieser Patientengruppe strikt analog zum Anteil fibrinolyzierter Patienten in der Gesamtkohorte der Schlaganfallpatienten. So wurden im Jahr 2009 erstmalig bei >20% aller Schlaganfallpatienten eine Thrombolyse initiiert. Betrachtet man isoliert die Gruppe der manifesten ischämischen Insulte (also ohne Patienten mit TIA oder Blutung), wurden sogar mehr als 25% behandelt. Bezieht man sich letztlich nur auf die Patienten, die innerhalb der ersten 3 Stunden nach Auftreten das Krankenhaus erreichen, betrug die Wahrscheinlichkeit für eine akute rekanalisierende Behandlung unabhängig vom Alter der Patienten 50%. Damit erreicht die Stroke Unit in Ulm im Landesvergleich mit mehr als 170 Fibrinolyse/Jahr eine ca. 4-fache höhere Fibrinolyse-Rate als der Durchschnitt aller in die Versorgung akuter Schlaganfallpatienten eingebundener Kliniken Baden-Württembergs. Grundlegend hierfür ist neben der hohen Motivation der Ärzte und Pflegekräfte eine gute Zusammenarbeit mit den Rettungsdiensten sowie der freie Zugang zum MRT. Dieser gewährleistet weiterhin eine sehr hohe diagnostische Sicherheit, um für die Fibrinolyse geeignete Patienten zu selektionieren. Allerdings wird im Vergleich zu einer CT-basierten Diagnostik durch Durchführung eines MRT eine Zeitverzögerung verursacht, die bei einer hieraus resultierenden Behandlungsverzögerung durch eine Verlängerung der Door to Needle Zeit unweigerlich zu einer Minderung der Behandlungsqualität führt. Um derartige Mechanismen zu umgehen, wurde im Jahr 2009 ein neues Fibrinolyse-Regime eingeführt und die Behandlung mit rtPA noch im MRT nach Durchführung der DWI- und T2*-gewichteten Sequenz initiiert. Die zu diesem Zeitpunkt erhaltenen Informationen schließen einerseits mit einer der CT mindestens analogen Sensitivität die Hirnblutungen aus und bieten darüber hinaus in der DWI Informationen über das weitgehend irreversibel geschädigte Areal durch Nachweis des zytotoxischen Ödems, die weit über die anhand eines nicht-contrastmittelverstärkten CT's hinausgehen. Auf

Basis dieser Untersuchungen kann somit ohne Zeitverlust im Vergleich zur CT auch bei Durchführung eines MRT eine Fibrinolyse durchgeführt werden, wobei nach Behandlungsbeginn die Durchführung der weiteren MRT-Sequenzen erfolgen kann. Unter diesen Bedingungen konnte eine deutliche Verkürzung der Door to Needle –Zeit erreicht werden. Erste Analysen aus der zweiten Jahreshälfte zeigen nach Eintreffen in der Klinik einen aktuellen Zeitbedarf von unter 30 Minuten bis zum Beginn der Behandlung.

Weiterhin gleichbleibend stellt sich die Situation im Bereich der intraarteriellen Fibrinolyse dar. Der Anteil der lokal-arteriell behandelten Patienten beträgt noch immer weniger als 10% aller fibrinolytisch behandelten Patienten. Dies ist im Kontext mit den zahlreichen Veränderungen im Bereich der radiologischen Versorgung jedoch eher als Erfolg zu bewerten. Die unerwartete Beendigung der Kooperation mit der radiologischen Abteilung der Universität Ulm im Bereich der nicht-invasiven Bildgebung führte letztlich auch dazu, dass die für April 2009 geplante Einrichtung eines interventionellen Katheterplatzes am RKU vorerst nicht umgesetzt werden konnte. Nichtsdestotrotz wurde die Zusammenarbeit mit der radiologischen Abteilung zur interventionellen Schlaganfallbehandlung fortgeführt und vor allem die Bemühungen zur Behandlung proximaler Gefäßverschlüsse der A. Carotis interna, mit kombiniertem mechanisch-fibrinolytischem Ansatz und stentgestützter perkutaner transluminaler Angioplastie verstärkt. Für das Jahr 2010 ist hier die Durchführung einer monozentrischen Studie geplant, die die Effektivität dieser Maßnahmen überprüfen soll.

Im Bereich der Multi-Zenter-Studien. wurden 2009 zwei Akutstudien initiiert, wobei eine Rekrutierung auf dem gewohnt hohen Niveau erreicht wurde. So zählt die Klinik bei der AXXIS-Studie zum oberen Drittel der einschließenden Zentren, bei der MAG-Studie ist sie TOP-Rekrutierer. Gleichzeitig wurde gegen Ende des Jahres eine große Sekundärprophylaxe-Studie vorzeitig abgebrochen, wohingegen sich für die SIFAP-Studie das geplante Studienende abzeichnete. Hier kam es durch die zwar lästige - weil nachträgliche - aber durchaus relevante Einholung von optionalen Daten zu einem erheblichen Arbeitsaufwand. Zusammenfassend führen diese Veränderungen zu einer Umstrukturierung der Studienbedingungen im Sinne eines deutlich erweiterten klinisch experimentellen Ansatzes im Bereich der Akutversorgung, wohingegen die Zahl der se-

kundärprophylaktischen und diagnostischen Untersuchungen abnimmt.

Monozentrisch wurde nach der Publikation der Daten zur Stammzellmobilisation nach ischämischem Insult die Kooperation mit dem Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik zur Untersuchung der Inzidenz der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie im Kollektiv der Schlaganfallpatienten weitergeführt. Da es sich hierbei um sehr seltene Erkrankungen handelt, ist voresrt nicht mit wesentlichen Ergebnissen zu rechnen.

Erste Analysen der serologischen Untersuchungen von Markern zur prähospitalen Unterscheidung hämorrhagischer und ischämischer Insulte konnten zwar einzelne Kandidaten identifizieren, die signifikant unterschiedliche Ergebnisse für diese beiden Gruppen erbrachten. Allerdings erreichen diese Parameter isoliert keine ausreichende Spezifität bzw. Trennschärfe, so dass eine weitere Suche und die Etablierung eines Multi-Marker-Index möglicherweise eine realistische Alternative darstellen.

5.11 Idiopathische Epilepsien, paroxysmale Bewegungsstörungen, Myotonien und periodische Paralysen

Prof. Dr. H. Lerche, PD Dr. Y. Weber

Der Begriff Ionenkanal- /-transporter-Erkrankung umfasst eine heterogene Gruppe von Erbkrankheiten, bei denen Mutationen in Ionenkanal- oder -transporter-Genen 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 perio-

dischen Paralyse, 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 Kölner Genomzentrum (CCG) (Dr. Sander, Prof. Nürnberg), ferner mit zahlreichen anderen Kliniken und Ambulanzen in Deutschland und Europa (EU Projekt Epicure), 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 Ataxien und Migränepatienten nach neuen genetischen Defekten gesucht.

Experimentelle Ergebnisse

Ionenkanäle bilden die Grundlage der Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen. Es ist deshalb pathophysiologisch gut verständlich, dass Mutationen in Ionenkanalgenen erbliche Krankheiten des Zentralnervensystems und der Skelettmuskulatur hervorrufen können. Durch die Kombination von genetischen und elektrophysiologischen Untersuchungen wurden in den vergangenen 15 Jahren diese sog. Ionenkanalerkrankungen entdeckt und charakterisiert. Die Pathophysiologie der bisher bekannten Erkrankungen konnte zu einem großen Teil bis auf die molekulare Ebene aufgeklärt werden, da die mutierten Kanäle mit der Patch-Clamp-Technik sehr genau funktionell analysiert werden können. Dies weist den Ionenkanalerkrankungen eine besondere Rolle bei der Erforschung der Pathogenese von Erbkrankheiten zu und macht sie zu interessanten Modellkrankheiten für häufigere Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik. Insbesondere konnte in den vergangenen Jahren dadurch die 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. Z.B. wurden Mutationen im GABA(A)-Rezeptor, dem wichtigsten Molekül für die Hemmung im Säugerhirn, bei verschiedenen Epilepsieformen identifiziert und funktionell charakterisiert. Der mutierte Rezeptor verliert dabei einen grossen Teil oder vollständig seine Funktion und wird reduziert oder gar nicht in die Zellmembran eingebaut, was zu einer Reduktion der Hemmung im Gehirn und dadurch zu epileptischen Anfällen führt. Auch ein Chloridkanal, der wahrscheinlich für neuronale Chloridhomöostase und den für die GABAerge Hemmung wichtigen Chloridgradienten eine wichtige Rolle spielt, kann gestört sein. Wir beobachten also zunehmend, dass die GABAerge Hemmung eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielt. Dabei wird zunehmend deutlich, dass in der Pathogenese der häufigen, komplex-genetisch bedingten Formen der idiopathischen generalisierten Epilepsien seltene Polymorphismen in sehr unterschiedlichen Genen eine Rolle spie-

len, die bei Kontrollen nicht gefunden werden aber nur sehr kleine funktionelle Auswirkungen haben. Wir gehen davon aus, dass mehrere solcher Defekte bei Patienten mit solchen Epilepsien zusammenkommen müssen, damit es zu Anfällen kommt.

Ein Schwerpunkt unserer Arbeit mit Epilepsien befasst sich auch mit gutartigen familiären Anfällen des Neugeborenen- und Säuglingsalters (BFNS, BFNIS, BFIS). Zwei dieser Formen werden durch Mutationen in Natrium- oder Kaliumkanälen verursacht, die am Axoninitialsegment von Pyramidenzellen lokalisiert sind und dort die Aktionspotentialentstehung und die neuronale Feuerungsrate regulieren. Durch die Mutationen kommt es zu einem reduzierten Kaliumausstrom oder zu einem vermehrten Natriumeinstrom, was beides zu einer Übererregbarkeit der Zellmembran und epileptischen Anfällen führt. Wir konnten u.a. zeigen, dass insbesondere der Subschwellebereich eines Aktionspotentials ganz entscheidend für die Funktion dieser Kanäle ist, da Mutationen, die ausschließlich in diesem wichtigen Spannungsbereich Veränderungen hervorrufen, die Krankheit auslösen können. Ferner spielt das Expressionsverhalten dieser Kanäle während der Entwicklung für die Altersabhängigkeit dieser Epilepsien eine ganz wesentliche Rolle (Liao et al., Brain, in press; Maljevic et al., in Vorbereitung).

Schließlich beschäftigen wir uns mit paroxysmalen Bewegungsstörungen und haben erstmals die molekulare Pathophysiologie der paroxysmalen belastungsinduzierten Dyskinesie (PED) aufgeklärt, die durch Mutationen im Glucosetransporter der Blut-Hirn-Schranke (Glut1) verursacht wird. Unter Belastung kommt es durch einen reduzierten Glucosetransport wahrscheinlich v.a. in den Basalganglien zu einem Energiedefizit, das dann die Bewegungsstörungen bzw. unwillkürlichen Bewegungen auslöst. Wir haben mit unseren Untersuchungen auch ein neues Krankheitsbild identifiziert, bei dem die PED mit einer Hämolyse und Echinozytose in einer unserer Familien verbunden ist. Ursache ist eine besondere Mutation im Glucosetransporter, der auch in der Erythrozytenmembran exprimiert ist. Es kommt durch die Mutation zu einem Leck für Kationen, insbesondere auch für Kalzium, das dann vermehrt in die Zellen eindringt und dadurch den erythrozytären Zelltod mit Hämolyse auslöst (Weber et al. JCI 2008). Im weiteren Verlauf konnten wir in Kooperation mit anderen Arbeitsgruppen Mutationen in Glut1 auch bei Patienten mit spastischer Paraparese und frühkindlichen Absenceepilepsien

nachweisen und diese funktionell charakterisieren (Suls et al. Ann Neurol 2009, Weber et al. in Vorbereitung)

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

5.12 Neuroonkologie

Prof. Dr. H. Lerche, Dr. R. Berger

Im Jahr 2004 wurde eine neuroonkologische Ambulanz aufgebaut und die ambulante und stationäre Behandlung neuroonkologischer Patienten standardisiert. Schwerpunkt ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren und die Verknüpfung mit der Epilepsiechirurgie, da viele Patienten, v. a. mit niedrigmalignen Tumoren, auch an therapierefraktären epileptischen Anfällen leiden.

Die Neurologische Klinik ist ferner an der Interdisziplinären Neurofibromatose Klinik der Universität Ulm beteiligt. In dieser Sprechstunde werden sowohl NF1 als auch NF2 Patienten mit multiplen hereditären Tumoren betreut.

(Selbsthilfegruppe Ulm <http://www.neurofibromatose.com/>)

5.13 Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie

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

Zahlreiche wissenschaftliche Projekte zur Weiter- und Neu-Entwicklung sowie zur Anwendung unterschiedlicher Verfahren der modernen strukturellen und funktionellen MRT-Bildgebung des Gehirns sowie der multiparametrischen Fusion von Neuroimaging-Techniken wurden 2009 durchgeführt. Der Fokus der Untersuchungen zu spezifischen Fragestellungen neurologischer Erkrankungen stellten weiterhin neurodegenerative Erkrankungen und damit assoziierte MRT-Veränderungen dar. Eine wesentliche Studie und neuer Forschungsschwerpunkt war die Bestimmung des Körperfettgewebenteils mittels MRT bei Probanden und Patienten.

Strukturelle MRT-Bildgebung

Hinsichtlich struktureller MRT-Daten wurden mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM), d.h. der Ganzhirn-basierter statistischer Analyse von dreidimensionalen MRT-Datensätzen zur Identifizierung regionaler Strukturveränderungen, unterschiedliche neurologische Erkrankungen untersucht und das topographische Verteilungsmuster der zerebralen Veränderungen dargestellt. Bei der Studie zu regionalen Strukturveränderungen des Gehirns bei Patienten mit Angststörungen und hyperkinetischer Störung des Sozialverhaltens wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie die Datenanalyse abgeschlossen. Im Rahmen des Software-Projektes *TIFT* wurden VBM-vergleichbare Datenanalyseprotokolle von T1w 3D-MRT im Sinne einer multiparametrischen MRT-Analyse innerhalb einer gemeinsamen Software-Plattform abgeschlossen; eine erste methodisch orientierte Arbeit wurde publiziert.

Die MRT-Analyseprotokolle mit ROI-basierten, absolut quantifizierenden Verfahren (*MRreg*) wurden weiter fortgeführt und, in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Ulm, hinsichtlich der Amygdala- und Hippocampus-Volumetrie bei hyperkinetischen Syndromen respektive Angststörungen im Kindesalter hinsichtlich der Datenakquisition an weiter vergrößerten Kollektiven sowie der Datenanalyse abgeschlossen.

Zudem wurde eine Studie zur ROI-basierten Striatum-Volumetrie bei einem großen Kollektiv an Patienten mit M. Huntington begonnen. Im Vergleich hierzu wurde eine SPM-basierte Studie zu einer neuen automatisierten ROI-Analysetechnik, welche 2008 mit der ersten Anwendung bei Patienten mit Chorea-Akanthozytose in Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Epilepsiezentrum in Zürich publiziert worden war, mit Striatum-Volumetrie bei M. Huntington in Ergänzung zu den obig genannten methodischen Ansätzen an einem umfangreichen Patientenkollektiv bezgl. Datenanalyse abgeschlossen. Eine Validierung der automatisierten ROI-Analysetechnik war an unterschiedlichen Scannertypen an verschiedenen Standorten (Ulm, Freiburg, Zürich) erfolgt und wurde 2009 in *NeuroImage* 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 mit weiteren Korrelationsanalysen. Eine Studie zur Relevanz der MRT bei Neuritis nervi optici wurde hinsichtlich der Datenanalyse weitgehend abgeschlossen.

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 und 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-Akquisitionen) und Expertise (1H-MR-Spektroskopie, Magnetisierungstransfer-Imaging) etabliert.

Bei der Entwicklung der “EFNS Guidelines on the use of Neuroimaging in the Management of Motor Neuron Diseases“ war die Neurologische Klinik Ulm beteiligt. Auch bei internationalen MRT-basierten Studien zum Morbus Huntington einschließlich prä-symptomatischer Genträger im 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.

Bezüglich struktureller MRT-Bildgebung der Muskulatur wurde eine Studie zum standardisierten Einsatz der MRT (u.a. mit ödemsensitiven Sequenzen und KM-Gabe) bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen, die für eine Muskelbiopsie vorgesehen sind, wieder aufgenommen; hinsichtlich der Studien-Details wird hier auf den Bericht der Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen verwiesen.

MR-Diffusions-Bildgebung

Die beständige Weiterentwicklung der hausinternen Software TIFT (*Tensor Imaging and Fiber Tracking*, H.-P. Müller) ergab Verfeinerungen und Verbesserungen vor allem in den Bereichen:

- Gruppenvergleichende DTI Auswertungen
- Fiber-Tracking Methodik auf Gruppenniveau
- Visualisierung der multiparametrischen Analyse.

1. Diffusionsgewichtetes MRT (DWI)

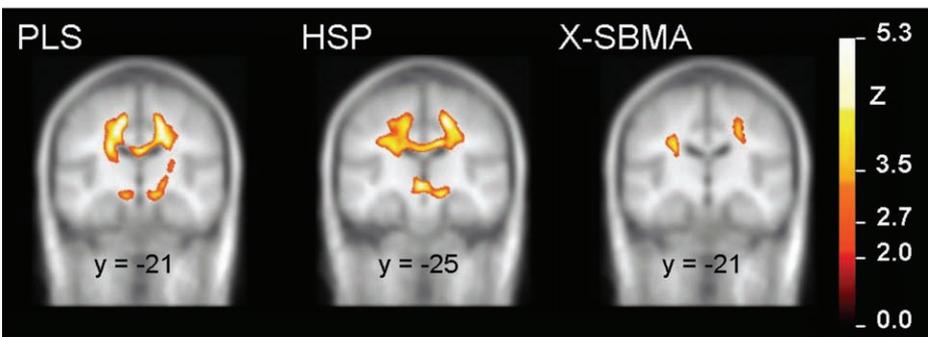
Die 3D-Analyse von Schlaganfallarealen mit dem Ziel der Verlaufs- und Prognose-Abschätzung von Territorialinsulten sowie die Korrelation dieser morphologischen Daten mit serologischen Parametern wurde unter Verwendung von TIFT auf weitere 300 Datensätze unterschiedlicher Patienten mit Schlaganfällen angewendet.

2. Diffusionstensor-Bildgebung (DTI)

Weiterentwickelte Analysefunktionen von TIFT finden sich erneut im Bereich DTI.

Nach der Entwicklung und Standardisierung der Normalisierungsfunktionen von DTI-Daten auf das stereotaktische Rahmensystem des MNI wurden weiterführende Techniken zu Ganzhirn- und Voxel-basierten Gruppendaten-Analysen von Patienten- bzw. Probandenkollektiven auf der Basis des Gerichtetheitsmaßes der fraktionalen Anisotropie (FA) entwickelt.

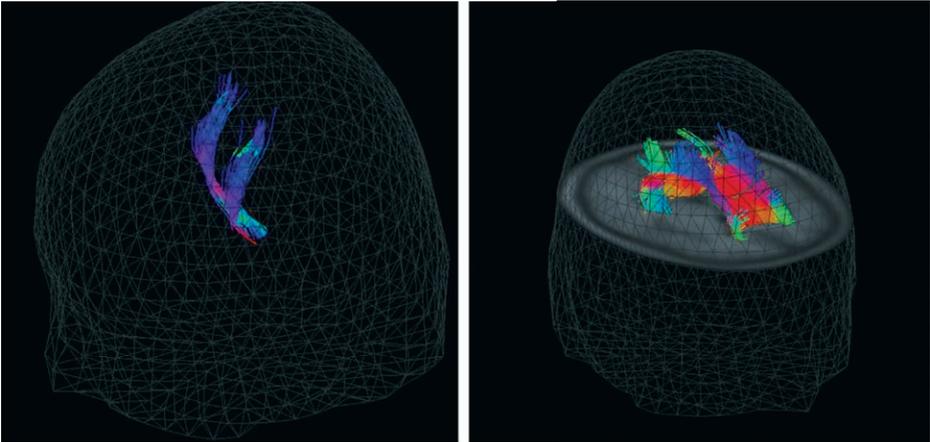
Unter Anwendung von TIFT wurden große Patientengruppen mit seltenen Motoneuronerkrankungen wie der Primären Lateralsklerose, der Hereditären Spastischen Paraparese und der X-chromosomalen bulbospinalen Muskelatrophie Kennedy vollständig analysiert und publiziert.



Ergebnisse der ganzhirnbasierten FA Analyse von Patienten vs. Kontrollen -Signifikanzschwellenwert $p < 0.05$, korrigiert für multiple Vergleiche. Links: PLS Patienten vs. Kontrollen, mittig: HSP Patienten vs. Kontrollen, rechts: X-SBMA Patienten vs. Kontrollen.

Wesentliche Neuerungen finden sich in der qualitativen und quantitativen Entwicklung der Auswertung von Traktographien, dem sogenannten Fiber Tracking (FT) auf Gruppenniveau. Hierbei wird die Diffusionsgerichtetheit der Weißen Substanz zur Visualisierung von Faserbündeln auf der Basis unterschiedlicher mathematischer Algorithmen analysiert. Hierdurch gelingt, über die in vivo-Faserdarstellung einzelner Subjekte hinaus, eine schematische Darstellung der wahrscheinlichen Nervenfaserverläufe im Bereich der Weißen Substanz für ein Gruppenkollektiv, z.B. für Patienten mit Motoneuro-

nerkrankungen und/oder gesunden Kontrollen. Unterschiede in definierten Fasertrakten wie z.B. dem Corpus callosum oder dem corticospinalen Trakt können sowohl qualitativ als auch quantitativ zur Detektion von Vulnerabilitätsmustern dienen.



Faserverläufe im corticospinalen Trakt (links) und mit Startpunkten im Corpus callosum (rechts).

Funktionelle MRT (fMRT)

Es wurde eine kombinierte fMRT-DTI-Studie zum Thema der sensorischen Verarbeitung bei der ALS abgeschlossen und publiziert. Es konnten funktionelle und strukturelle Veränderungen in sekundären sensorischen Arealen bei ALS-Patienten gezeigt werden, die wahrscheinlich mit einer Reduzierung der neuronalen Reizleitungsgeschwindigkeit im Zusammenhang stehen. Gleichzeitig konnten kompensatorische Prozesse in Arealen der höheren sensorischen Verarbeitung nachgewiesen werden, zumindest im frühen Stadium der Erkrankung ALS.

Weitere funktionelle Studien zur Verarbeitung von motorischen und nicht-motorischen Informationen bei der ALS werden im Abschnitt der Sektion Neurophysiologie beschrieben.

In Zusammenarbeit mit der Klinik der Psychiatrie III der Universität Ulm wurde das fMRT-Projekt bei 3 T zu den neuronalen Korrelaten des Belohnungssystems bei Patien-

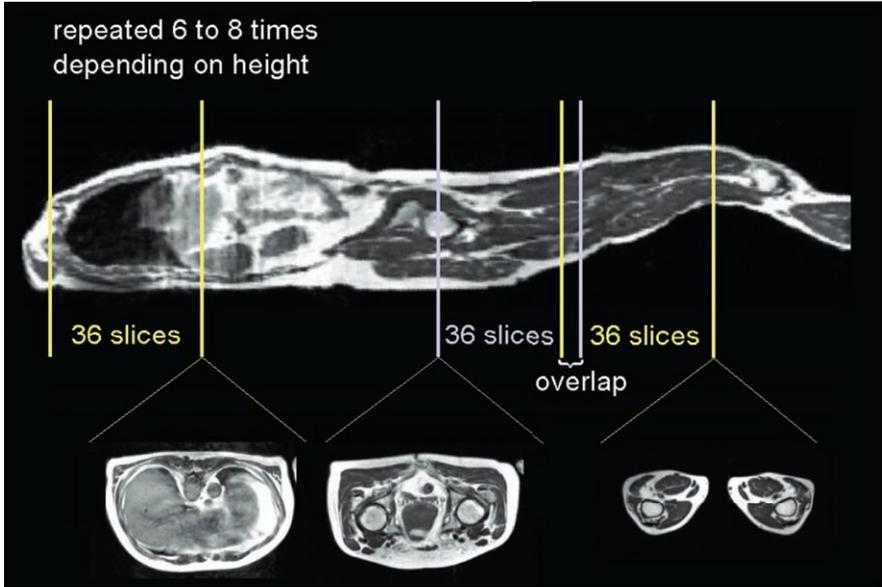
ten mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation abgeschlossen und publiziert. Das fMRT-Projekt zur Sprechmotorik bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom mit vergleichender Untersuchung zu Kontrollen bei komplementärer Untersuchung der Handmotorik bei 3 Tesla wurde hinsichtlich der Datenakquisition abgeschlossen (Prof. Riecker, Prof. Kassubek).

Weitere fMRT-Projekte wurden von Prof. Riecker fortgeführt. 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. Des Weiteren wurde in Kooperation mit der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen ein DFG-gefördertes Projekt weitergeführt, bei dem es um die Erforschung der Grundlagen sprechmotorischer Kontrollfunktionen geht.

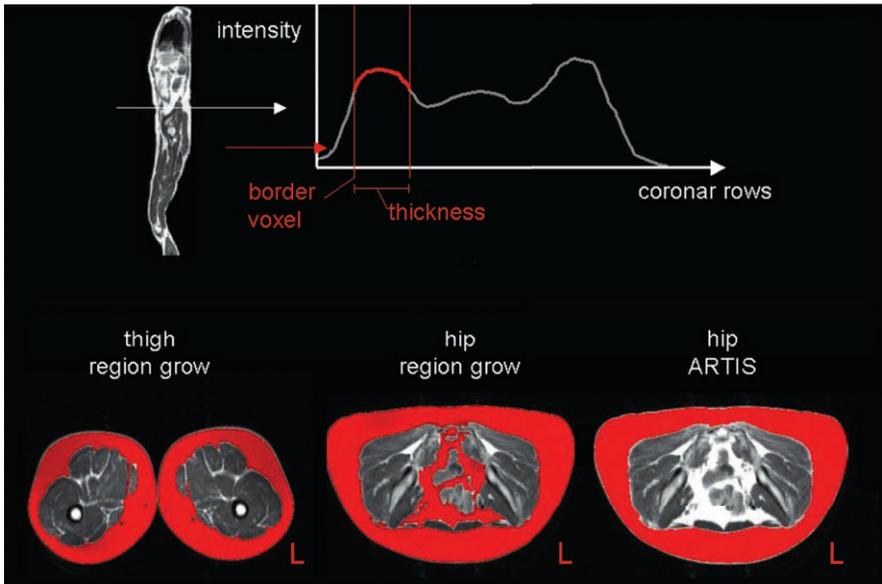
Quantifizierung des Körperfettanteils

Die Softwareoberfläche zur MRT-basierten Bestimmung und Quantifizierung des Körperfettanteils beim Menschen - ATLAS (Automatic Tissue Labeling and Analysis Software) – erlaubt das automatische oder halbautomatische Zusammenfügen von sequentiell aufgenommenen Datensätzen verschiedener Körperabschnitte einer Person zu einem Datensatz. Ausgehend von einem solchen Datensatz beinhaltet die Software zahlreiche neue Analysemöglichkeiten zur Segmentierung von subkutanem Fettgewebe (Entwicklung des ARTIS (Adapted Raytracing for Tissue Intensity Segmentation) – Algorithmus), zur Segmentierung von viszeralem Fettgewebe basierend jeweils auf Schwellenwertverfahren in Kombination mit morphologischen ‚region-grow‘-Algorithmen und deren quantitativer Auswertung, einschließlich der Implementierung interaktiver Bedienelemente sowie umfangreicher 2-D und 3-D Visualisierungsmöglichkeiten zur visuellen Kontrolle der Ergebnisse. Bisher wurden Datensätze von Probanden und ALS- sowie M. Parkinson-Patienten ausgewertet. Die Optimierung der Software dauert an.

Zusammenfügen der MRT-Einzelaufnahmen zu einem Gesamtdatensatz.



Schematische Darstellung des ARTIS-Verfahrens (oben), ARTIS im Vergleich zu konventionellem `region grow` (unten).



Hierauf aufbauend besteht die Basis für ein gemeinsames Projekt mit der Abteilung für in vivo imaging, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach zur Analyse des Fettgewebeanteils bei Kleintieren bei Hochfeld-MRT. Zur Auswertung der MRT-Daten von Cra-Mäusen und WT-Mäusen wurde das TCS (Tissue Classification Software)-Projekt begonnen.

5.14 Geriatricher Schwerpunkt - Neurologie

Prof. 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, Frau Prof. von Arnim Leiterin der Geschäftsstelle zusammen mit Vertretern aus Orthopädie und Med. Klinik.

Die Actife-Studie als Projekt des „Kompetenzzentrums Geriatrie“ wurde als interdisziplinäre, epidemiologische Studie 2009 begonnen und liegt gut im Zeitplan, über die Hälfte aller Daten sind bereits erhoben.

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. Auch bei den Schlaganfallpatienten nimmt der Anteil der älteren und sehr alten Patienten weiter zu. Bei diesen Patienten liegt häufig Multimorbidität vor, so dass ausgehend von ihrem stationären Aufenthalt in der Neurologie diese Patienten intensiv interdisziplinär betreut werden und – soweit möglich – innerhalb der beteiligten Kliniken des Geriatriischen Zentrums weiter betreut und verlegt werden.

Neben der allgemeinen neurologischen Ambulanz werden in der Neurologischen Poliklinik der Universitätsklinik Ulm zahlreiche Spezialsprechstunden durchgeführt. Hierbei finden besonders die Spezialsprechstunden, bei denen Erkrankungen, die bei geriatrischen Patienten gehäuft vorkommen (z.B. Demenz, Bewegungsstörungen, Epilepsie, Gefäßkrankungen) besondere Beachtung.

Die Relevanz geriatrischer Fragestellungen insbesondere im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen spiegelt sich auch in den Forschungsaktivitäten der Abteilung wider. Hier sind wesentliche Schwerpunkte sowohl im Bereich der klinischen als auch der Grundlagenforschung Ursachen, Mechanismen, Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten neurodegenerativer Erkrankungen (ALS, M. Parkinson, M. Huntington, M. Alzheimer).

Am 30.9.2009 fand der Landesgeriatrietag in Ulm statt. Auch hier waren Themen zu neuro-psychiatrischen Erkrankungen (Schlaganfall, Demenz, Depression) von zentralem Interesse.

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

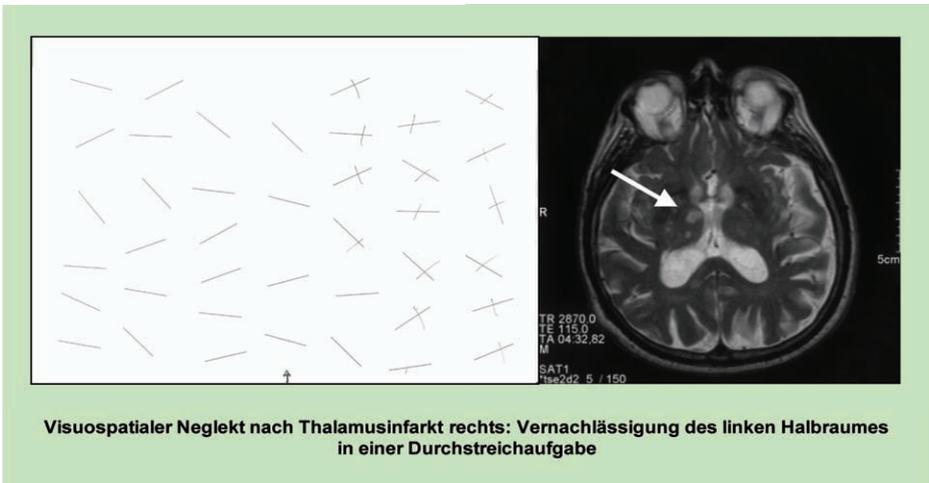
- Q7, Medizin des Alterns (PD Dr. Huber, PD Dr. Brettschneider)
- Integriertes Seminar-Modul 9, „Mit 66 Jahren“ (Prof. v. Arnim, Prof. Tumani, Prof. Otto, PD Dr. Uttner)

Mit Herrn PD Dr. Brettschneider hat 2009 ein weiterer Mitarbeiter der Klinik für Neurologie die Zusatzbezeichnung „Klinische Geriatrie im Fach Neurologie“ erworben.

5.15 Sprechstunde für neurologische und neuro-psychologische 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 im Jahr 2004 eingerichtete Spezialambulanz richtet sich primär an Patienten mit nicht-dementiellen neurologischen Erkrankungen und zielt darauf ab, bestehende oder vermutete neuropsychologische Einbußen näher zu objektivieren, im Verlauf zu beurteilen und ggf. über weiterführende Therapiemaßnahmen zu informieren. Sie schließt damit eine bis dahin im Großraum Ulm bestehende Versorgungslücke und bietet insbesondere auch dem betreuenden niedergelassenen Arzt sowie Kliniken ohne eigene neuropsychologische Abteilung die Möglichkeit einer umfassenden neuropsychologischen Mitbeurteilung.

Im Zentrum unserer Tätigkeit steht die sorgfältige Erfassung, Quantifizierung und differentialdiagnostische Einordnung 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 therapeutischer Optionen vorgenommen werden. Dies schließt grundsätzlich auch die Möglichkeit einer Weiterbehandlung in unserer Klinik ein, die von der stationären Rehabilitation (Phase 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. Zudem gewährleistet die enge Vernetzung mit den anderen an unserer Klinik angesiedelten Ambulanzen im Bedarfsfall die unkomplizierte und zügige Weiterverweisung.

5.16 Modelle motorischer Systemerkrankungen

Prof. Dr. A.C. Ludolph, Prof. Dr. T. Böckers, Prof. Dr. Phillip Wong, Dr. rer. nat K. E. Braunstein, Dr. med. S. Liebau, cand. med. M. Meyer-Ohlendorf, Dipl. Ing. (FH) B. Schwalenstöcker, Dr. med. Krisztina Vörös

Mit Hilfe verschiedener Mausmodelle für neurodegenerative Erkrankungen versuchen wir zum einen präklinische Therapien zu entwickeln, die dann in einem zweiten Schritt auf den Menschen übertragen werden; zum anderen wollen wir, durch die Einkreuzung zusätzlicher Defekte in bereits etablierte Mausmodelle sowie die Etablierung und Charakterisierung neuer Mausmodelle, weitergehende Einblicke in neurodegenerative Pathomechanismen gewinnen. So haben wir im letzten Jahr an dem etablierten transgenen Cu/Zn-SOD-Mausmodell für die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) eine präklinische Studie mit einer antikachektisch wirkenden Substanz durchgeführt, mit dem Ziel eine klinisch relevante Verzögerung des Krankheitsverlaufs zu erzielen. Hintergrund der Studie sind Befunde, dass das Risiko kachektischer ALS-Patienten, in den nächsten

sieben Monaten, zu versterben fast achtfach erhöht ist im Vergleich zu Patienten ohne Kachexie. Die Daten der Studie werden aktuell ausgewertet.

Die Arbeiten auf unserem zweiten Schwerpunkt umfassen unter anderem die Ausschaltung des Proteins PGC-1 alpha (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha) sowohl in dem high-copy- als auch dem low-copy- Cu/Zn SOD-Mausmodell. PGC-1alpha gehört zu einer Proteinfamilie von transkriptionellen Coaktivatoren, die einen starken Einfluss auf die mitochondriale Biosynthese und den oxidativen Stoffwechsel haben. Nachgewiesenermaßen wird PGC1-alpha unter physiologischen Bedingungen, die mit einem ausgeprägten mitochondrialen Energiebedarf assoziiert sind, stark induziert. Wir erwarten, durch das Ausschalten von PGC-1 alpha, den Phänotyp der Cu/Zn SOD-Maus zu verstärken und damit weitere Erkenntnisse über die Rolle der Mitochondrien und des oxidativen Stoffwechsels bei der ALS zu gewinnen. Dieses Projekt erfolgt in enger Kollaboration mit Dr. Patrick Weydt und der Arbeitsgruppe Huntington und knüpft an Erkenntnisse an, die durch Untersuchungen an Mausmodellen der Huntington Erkrankung gewonnen wurden.

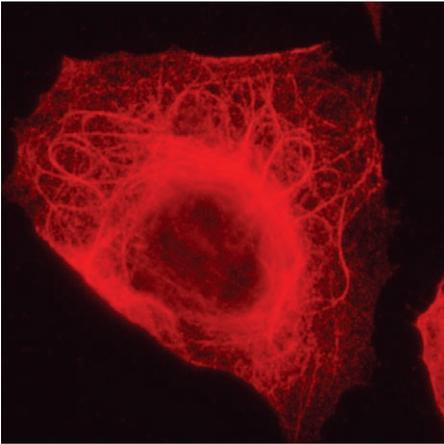
Die Etablierung und Charakterisierung neuer Mausmodelle erfolgt in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Tobias Böckers an der Uniklinik Ulm und der Arbeitsgruppe von Phillip Wong an der Johns Hopkins Universität in Baltimore, USA. Nach intensiven Untersuchungen in verschiedenen, zellulären Systemen, waren wir in der Lage aus mehr als 24 klinisch belegten Mutationen, in der p150-Untereinheit des Multi-Protein-Komplexes Dynaktin, zwei interessante Mutationen auszuwählen und transgene Mausmodelle zu generieren. Der Phänotyp der Foundertiere und deren Nachwuchs wird aktuell an der Johns Hopkins Universität in Baltimore, USA charakterisiert.

Die Arbeiten werden durch Santhera Pharmaceuticals AG, die Packard Foundation, und einen Pilot Grant der Thierry Latran Foundation (Dr. Weydt und Dr. Braunstein) gefördert.

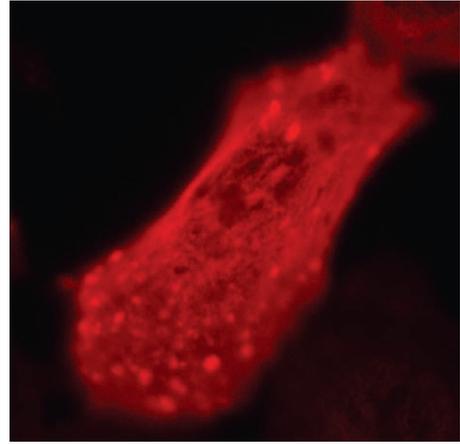
5.17 Modelle motorischer Systemerkrankungen

Prof. Dr. A.C. Ludolph, Prof. Dr. T. Böckers, Prof. Dr. Phil Wong, Prof. Dr. M. Neumann, Dr. rer. nat. K. E. Braunstein, Dr. S. Liebau, cand. med. M. Meyer-Ohlendorf, cand. med. M. Stockmann, Prof. Dr. S. Schneuwly, Dipl. Ing. (FH) B. Schwalenstöcker, PD Dr. A.D. Sperfeld, cand. Dr. rer. nat. Stefan Putz

Ein Schwerpunkt unserer Arbeit zur Aufklärung von Pathomechanismen, die bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) eine Rolle spielen, liegt zum einen in der funktionellen Charakterisierung von klinisch relevanten Mutationen in der p150-Untereinheit (DCTN1) des Dynaktin-Komplexes. Bei Dynaktin handelt es sich um einen Multi-Protein-Komplex, der eine wichtige Rolle beim retrograden, axonalen Transport von Vesikeln und Zellorganellen spielt. Neuere Forschungsergebnisse stützen die Hypothese, dass der Multi-Protein-Komplex Dynaktin ein Kandidatengen der motorischen Systemdegeneration ist. Bei der Untersuchung von 1.900 ALS-Patienten wurden bei 7,4% der Patienten insgesamt 24 Mutationen in der p150-Untereinheit des Dynaktin-Gens gefunden, die zu einem Aminosäureaustausch auf Proteinebene führen. In zahlreichen Untersuchungen wurden alle 24 Mutationen im Dynaktin-Gen, unter anderem hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Morphologie verschiedener Zelllinien und primärer Neuronenkulturen (Hippokampus-Neurone, Motoneurone) untersucht. Anhand der Ergebnisse auf zellulärer Ebene waren wir in der Lage zwei viel versprechende Mutationen zur weiteren Charakterisierung mittels transgener Mausmodelle auszuwählen. Die Zucht und Untersuchung der transgenen Mausmodelle erfolgt in Kooperation mit der Johns Hopkins Universität in Baltimore, USA.



Wildtyp-Dynaktin (ohne Mutation)
In der p150 Untereinheit
- Fluoreszenzmikroskopie, N2A-Zellen



Dynaktin mit einer Mutation in der
p150 Untereinheit – Fluoreszenzmikroskopie,
N2A-Zellen

Ein anderer Schwerpunkt unserer Arbeit, der im letzten Jahr neu dazu gekommen ist, umfasst die funktionelle Charakterisierung von klinisch belegten Mutationen in dem DNA/RNA-bindenden Protein, namens FUS (fused in sarcoma) bzw. TLS (translocated in sarcoma). Erst im letzten Jahr wurde bekannt, dass Mutationen in dem FUS/TLS-Gen sowohl für familiäre als auch sporadische Formen der ALS ursächlich sind. Bei FUS/TLS handelt es sich um ein multifunktionales Protein, mit wichtigen regulatorischen Funktionen u.a. bei der Genexpression, wie z. B. Transkription, Spleißen der RNA und RNA-Transport. Während das fus-Protein normalerweise hauptsächlich im Zellkern lokalisiert ist, konnte bei ALS Patienten mit einer Mutation im fus-Gen, sowohl eine verstärkte Akkumulation des mutanten Proteins im Zytoplasma, sowie eine Aggregatbildung im Zytoplasma nachgewiesen werden. Ziel unserer Untersuchungen ist die Verifizierung dieser Ergebnisse anhand von zwei klinisch belegten fus-Mutationen, aus unserer eigenen ALS-Datenbank, mit einem sehr unterschiedlichen Krankheitsverlauf zunächst auf zellulärer Ebene.

Die Arbeiten am Dynaktin-Gen werden durch die Packard Foundation gefördert.

5.18 Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen

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

In Ergänzung zur klinischen Arbeit mit Huntington-Patienten werden an zellulären Modellsystemen und transgenen Huntingtonmäusen verschiedene pathogenetische Mechanismen untersucht, die in Zukunft als mögliche Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen dienen sollen. Ein Forschungsschwerpunkt beruht auf der Beobachtung, dass systemische metabolische Veränderungen eine zentrale Rolle in dem Krankheitsverlauf des Morbus Huntington spielen.

Einen besonderen Fokus bilden hierbei mitochondriale und metabolische Veränderungen in neuronalen und nicht-neuronalen Zellen, z.B. Mikroglia und Skelettmuskelzellen. Die Projekte von Dr. rer. nat. Katrin Lindenberg und Dr. rer. nat. Anke Witting werden jeweils durch das Bausteinprogramm der Universität Ulm gefördert.

Eine Brücke zur klinischen Anwendung dieser grundlagenwissenschaftlichen Fragestellungen wird geschlagen durch Arbeiten, die zeigen, 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 zugrunde liegen, werden zur Zeit in Kollaboration mit der Arbeitsgruppe von Professor Dr. W. Patsch (Paracelsus Universität, Salzburg) erarbeitet und auf andere neurodegenerative Erkrankungen ausgeweitet. Diese Arbeiten wurden auf mehreren hochrangigen internationalen Kongressen (World Congress on Huntington's Disease in Vancouver, Kanada und 6th International Conference on Unstable Microsatellites and Human Disease, Guanacaste, Costa Rica) zu Plenarvorträgen ausgewählt und auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2009 mit dem Posterpreis im Bereich Neurogenetik ausgezeichnet. Die Ausweitung dieses Projektes auf die ALS wurde in das Förderprogramm der Latran Foundation aufgenommen.

Im Sommer 2009 wurde auf der Reisenburg die von Dr. Patrick Weydt mitentwickelte „PENS Summer School Metabolic Aspects of Chronic Brain Disease“ durchgeführt. Diese Sommerakademie wurde von der den IBRO, FENS, der Graduate School of Molecular Medicine Ulm und der Medizinischen Fakultät der Uni Ulm möglich gemacht und bot 35 in einem internationalen Wettbewerb ausgewählten Studenten die Möglichkeit mit den renommierten Wissenschaftlern der Sommerakademie Forschungsprojekte zum Thema Neurodegeneration und Metabolismus zu entwickeln und dann auf dem „2. Reisenburg Neurodegeneration Workshop“ zu präsentieren.

5.19 Axonale Regeneration

Prof. Dr. D. Fischer

Bei Verletzungen des zentralen Nervensystems, wozu auch das Rückenmark und der Sehnerv zählen, können zentrale Leitungsbahnen geschädigt werden. Dadurch wird die Reizweiterleitung vom Gehirn zu den peripheren Zielgebieten wie z. B. Muskeln oder umgekehrt von Sinnesreizen hin zum Gehirn unterbrochen. Die Reizweiterleitung im Rückenmark erfolgt über lange Ausläufer von Nervenzellen, den sogenannten Axonen, die bei einer Verletzung durchtrennt werden. Da diese Axone unter normalen Umständen nicht nachwachsen können, führen Schädigungen des Rückenmarks oft zu schwerwiegenden und irreparablen Funktionsverlusten wie Lähmungen und Sensibilitätsverlust, die für eine Querschnittslähmung typisch sind.

Ähnlich wie im Rückenmark sind auch die Axone im Sehnerven nach Verletzungen nicht mehr selbständig regenerationsfähig, was bei ausgeprägten Schädigungen zwangsläufig zu einer irreversiblen Erblindung führt. Da die Ursachen für diese Nicht-Regenerierbarkeit von Nervenzellen im Rückenmark und Sehnerven sehr ähnlich sind, eignet sich der Sehnerv und die in der Netzhaut befindlichen Nervenzellen hervorragend für die Untersuchung der Mechanismen, die diesem Sachverhalt zugrunde liegen. Aufgrund sei-

nes einfacheren anatomischen Aufbaus und guten chirurgischen Zugänglichkeit bietet sich der Sehnerv im ganz besonderen Maße für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Stimulation der axonalen Regeneration im Zentralen Nervensystem an.

Am Sehnerv konnten wir zeigen, dass retinale Nervenzellen (Retinale Ganglienzellen) durch die Induktion definierter entzündlicher Prozesse, wie diese zum Beispiel durch die Verletzung der Augenlinse ausgelöst werden, in einen regenerativen Zustand überführt werden können. Dadurch können Retinalen Ganglienzellen erneut Axone über weite Strecken in den verletzten Sehnerven regenerieren. Die Regenerationsfähigkeit lässt sich in Kombination mit weiteren, von uns entwickelten Ansätzen, vor allem der Gentherapie, nochmals deutlich steigern. In den vergangenen Jahren ist es uns gelungen, die Mechanismen der Stimulation von zentralen Neuronen durch „entzündliche Prozesse“ zu entschlüsseln. Wir konnten zeigen, dass bei einer „entzündlichen Stimulation“ bestimmte Zellen, sogenannte Astrozyten, die sich in Nachbarschaft zu den Nervenzellen befinden, kontinuierlich Proteine freisetzen. Diese Proteine interagieren direkt mit den geschädigten Nervenzellen in der Netzhaut und schalten in diesen bestimmte Signalwege an. Dadurch wird ein „axonales Regenerationsprogramm“ in den Neuronen aktiviert und diese können als Folge Axone nachwachsen lassen. Die Identifizierung dieser Proteine als „Initiatoren“ der regenerationsstimulierenden Effekte nach „entzündlicher Stimulation“ und die Ergründung der zugrunde liegenden Mechanismen bietet nun die Möglichkeit, die axonale Regeneration von Nervenzellen weiter zu optimieren. Darüber hinaus ist dadurch die Voraussetzung gegeben, die am Sehnerven entwickelten Ansätze auf Nervenzellen des Rückenmarks zu übertragen und so neue therapeutische Strategien zur Regeneration des Rückenmarks nach Verletzungen zu entwickeln.

5.20 Sektion Neurophysiologie

Leiter: Prof. Dr. J. Kassubek

akadem. Mitarbeiter: Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker, Dr. rer. nat. V. Diekmann, Dipl. – Ing. M. Gorges, Dipl. Psych. J. Heimrath, Dr. rer. nat. R. Jürgens, Dipl. Psych. D. Lang, Dr. rer. nat. D. Lulé, Dr. med. E. Pinkhardt, Dipl. Psych. S. Sorg

Im Bereich **Okulomotorik** wurde, neben den 2009 publizierten Untersuchungen zum differenzialdiagnostischen Wert der videookulographischen Untersuchungen bei unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen, die Auswirkung der Tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus auf die Okulomotorik bei 15 Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) untersucht. Vergleiche zwischen ON- vs. OFF Zustand des Stimulators im Vergleich zu konservativ behandelten IPS-Patienten zeigten bei den Augenbewegungen nur sehr geringe Veränderungen, während die Körper-Motorik der gleichen Patienten durch die Stimulation stark verbessert wurde. Wir vermuten, dass Störungen der Okulomotorik bei IPS zumindest teilweise auch auf Degeneration nicht-dopaminergere Systeme zurückzuführen sind. In einem weiteren Teil der Studie wurden neuropsychologische Parameter bei IPS-Patienten mit Tiefer Hirnstimulation im ON- vs. OFF Zustand im Vergleich zu konservativ behandelten IPS-Patienten untersucht; die Analyse ist abgeschlossen und die Arbeit unter Review.

Weitergeführt wurde die „PREDICT“-Studie mit präsymptomatischen Huntington-Patienten, bei denen jetzt die dritte oder vierte der insgesamt auf 7 Jahre verteilten jährlichen Untersuchungen durchzuführen war. Dabei dienen u. a. okulomotorische Parameter als quantitative Marker, deren mögliche Veränderung als Anzeichen einer beginnenden Erkrankung interpretiert werden kann.

Im Rahmen der 2008 begonnenen Studie zu okulomotorische Veränderungen bei subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie, SVE (Dissertationsarbeit von H. Issa) konnten > 25 Patienten untersucht werden. Okulomotorische Begleitsymptome dieser Erkrankung sind bisher wenig erforscht. Da die Pathologie vornehmlich die Weiße Substanz betrifft, vermuten wir Auswirkungen auf die kortikale Kontrolle von Augenbewegungen. Erwartungsgemäß fand sich ein vergleichsweise breites Spektrum von Veränderungen, darunter Störungen exekutiver Funktionen, sakkadische Intrusionen bei Fixation und während Folgebewegung sowie Störungen der sakkadischen Genauigkeit. Die okulomotorischen Daten werden nun in einer Korrelationsanalyse mit MRT-Daten analysiert, d.h. sowohl hinsichtlich der mit einer automatisierten Auswertetechnik (H.-P. Müller) bestimmten 'lesion load' (im gesamten Gehirn respektive Subregionen) als auch regionspezifisch hinsichtlich ROI-basierter Auswertung von DTI-Datensätzen zur Beurteilung der lokalen Gerichtetheit der Weißen Substanz.

Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit der Abt. Neuroinformatik (Prof. H. Neumann) wurden Experimente mit dem Ziel begonnen, mit Hilfe der glatten Folgebewegung den Einschwingvorgang der visuellen Bewegungswahrnehmung zu untersuchen, der entsteht, wenn die Bewegungsvektoren lokaler Strukturen eine andere Richtung haben als der globale Vektor. Ein weiteres Gemeinschaftsprojekt mit der Abt. Neuroinformatik zielt darauf ab, die Verformung der Flugbahn von Sakkaden durch Distraktoren zu untersuchen und durch ein Modell zu beschreiben. Als Vorarbeit dazu wurde damit begonnen, die erforderlichen Reiz- und Kalibrierprogramme zu erstellen.

Die wie bisher weitergeführten klinischen Untersuchungen von Patienten betrafen meist Fälle von Verdacht auf atypische Parkinson Syndrome.

Das DFG-Projekt „Biologische Prinzipien der Sensorfusion“ wurde mit einem Bericht an die DFG abgeschlossen. In diesem Projekt ging es unter anderem um die Frage, wie der Mensch aus der Beobachtung landmarkenfreier visueller Bewegungsmuster Entfernungen schätzt („Pfad-Integration“) und ob dabei auch Mechanismen der Zeitverarbeitung im Gehirn beteiligt sind. Hierzu hatten wir mittels fMRT die Hirnaktivität bei Pfadintegration, bei Zeitintervallschätzung und bei Kombinationen beider Aufgaben verglichen. In allen Versuchsbedingungen wurden Hirnareale aktiviert, die im Zusam-

menhang mit Zeitverarbeitung bekannt sind. Überraschenderweise war die Aktivierung vieler dieser Areale bei der reinen Pfadintegration sogar am größten, d. h. wenn keine explizite Zeit-Schätzung beteiligt war. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Pfadintegration auch Mechanismen der Zeitverarbeitung beteiligt sind und dass diese impliziten Formen der Zeitkognition offenbar umfangreiche Verarbeitungskapazitäten im Gehirn beanspruchen.

Im Rahmen des **DFG-Projektes zur „kortikalen Reorganisation bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“** wurden die bisherigen Ergebnisse zur pathologischen Beteiligung und kortikalen Plastizität im motorischen und in extramotorischen Systemen mit Hilfe von fMRT, DTI und EEG Untersuchungen bestätigt und erweitert.

Zum einen wurde die Wahrnehmung biologischer Bewegungen bei ALS-Patienten untersucht. Die Verarbeitung wurde sowohl auf Verhaltensebene (Latenz bis zur Erkennung) als auch auf funktioneller Ebene (EEG) untersucht. Bisherige Analysen bestätigen, dass ALS-Patienten eine größere Latenz zeigen bis eine biologische Bewegung erkannt wird. Im EEG zeigt sich bei Patienten und gesunden Personen eine erwartete Absenkung des Alpha-Rhythmus bei der Betrachtung von biologischer Bewegung. Die endgültige Analyse ist noch nicht abgeschlossen. Des Weiteren wurde ein Versuchsdesign erstellt, welches aktuell an gesunden Personen getestet wird, mit dem die Wahrnehmung alltagsrelevanter und körperbezogener Bewegungen auf funktioneller Ebene (fMRT) untersucht werden kann.

Die Analyse der Daten zur generellen sensorischen Verarbeitung bei ALS-Patienten wurde abgeschlossen und publiziert. Es wurden einfache visuelle, akustische und taktile Reize mittels fMRT untersucht, ergänzt durch mikrostrukturelle Untersuchungen mittels DTI. Die Ergebnisse der Untersuchung bestätigten die Hypothese einer veränderten Aktivierung des sensorischen Netzwerkes bei der ALS gegenüber gesunden Personen. Weitere Details finden sich im Bericht der Arbeitsgruppe „Bildgebung“.

Schließlich wurden Erkenntnisse aus einer vorherigen Studie weiter verfolgt, nach de-

nen ALS-Patienten Defizite bei der korrekten Zuordnung von Emotionen im sozialen Kontext (z.B. in Gesichtern) zeigen. Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass die veränderte Lebensperspektive die Wahrnehmung des Umfeldes und damit auch das Erkennen von Emotionen in Gesichtern beeinflusst. Es wurde ein entsprechendes Versuchsdesign für eine fMRT-Untersuchung erstellt, das aktuell bei gesunden Personen getestet wird. Parallel wird der tatsächliche soziale Umgang mit Hilfe von Tagebüchern und Videoaufzeichnungen erfasst und mit den Ergebnissen im MRT in Zusammenhang gebracht.

Die Förderung des ALS-Projektes durch die DFG wurde für weitere zwei Jahre genehmigt.

Um ein besseres Verständnis der „End-of-Life“-Entscheidungen bei der ALS zu bekommen, wurde eine prospektive longitudinale Untersuchung von ALS-Patienten zum Thema **„Entscheidungen zum Lebensende bei Patienten mit ALS – eine Erfassung und Evaluation der Determinanten“** initiiert. Zur Erfassung der Situation in Deutschland werden zum einen strukturierte Interviews bei ALS-Patienten durchgeführt, in denen die Lebenseinstellungen, das Wohlbefinden und der Weg der Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder und –verkürzender Maßnahmen untersucht wurden. Zudem soll die Frage geklärt werden, inwiefern kognitive Einschränkungen Einfluss auf die Entscheidungsfindung bei ALS-Patienten haben. Zum anderen werden in einer Retrospektivbefragung die tatsächlichen Umstände des Versterbens von ALS-Patienten in Deutschland erfasst und mit Daten aus den Niederlanden verglichen. Dafür werden auf postalischen Weg in anonymisierter Form niedergelassene Hausärzten und Neurologen befragt.

Es wurde ein Antrag auf Förderung bei der DFG eingereicht.

Im Arbeitsbereich **fMRT** wurde ein spezielles Kopfhauben-Elektroden-System, das auf einer sternförmigen Referenzelektrode basiert und in Zusammenarbeit mit der Firma EASYCAP (Herrsching) entwickelt wurde, erfolgreich getestet. Sowohl innerhalb und als auch außerhalb des MRT konnten mit dieser Kopfhaube und dem von uns entwickel-

ten 16-kanaligen batteriebetriebenen, MRT-kompatiblen Verstärker funktionelle EEG-Aktivitätsmuster in „Ruhe“ als auch bei visueller, akustischer und taktiler sensorischer Reizung gemessen werden.

Für die Untersuchung funktioneller Netzwerke im EEG wurde eine Methode zur Messung sehr langsamer, intrinsischer Potentiale (< 0.2 Hz) und ein Verfahren zur Untersuchung der Sender-Empfänger-Beziehung von Hirnarealen entwickelt, das auf der „Phase-Slope-Index“-Methode basiert. Als vorläufige Ergebnisse konnten bei gesunden Versuchspersonen mit Hilfe des Phase-Slope-Indexes z.B. Sender-Empfängerbeziehungen im Alphaband zwischen frontalen und zentralen Arealen und zwischen linken und rechten temporalen Arealen gezeigt werden. Zukünftig sollen aus simultan erhobenen EEG- und fMRI-Datensätzen „Ruhe“- und aufgabenbezogene funktionelle Netzwerke bei Probanden bestimmt werden und untersucht werden, wie sich neurologische Erkrankungen auf solche Netzwerke auswirken.

Zur Auswertung von EEG- und Verhaltensdaten, die während der Präsentation biologischer Bewegungsmuster bei gesunden Probanden und ALS-Patienten erhoben wurden, wurden zwei Softwarepakete entwickelt, zum einen zur Analyse von Erkennungsleistung und Reaktionszeit bei unverrauschter und verrauschter „biologic motion“, zum zweiten zur Auswertung des Aktivitätsniveaus des μ -Rhythmus unter verschiedenen Versuchsbedingungen.

Für visuelle und akustische Reizdarbietungen während fMRT-Untersuchungen wurden verschiedene Möglichkeiten untersucht und schließlich eine Lösung der Firma NordicNeuroLab (Bergen, Norwegen) ausgewählt. Die neue Anlage konnte im Dezember 2009 installiert und erfolgreich im Betrieb genommen werden. Sie steht jetzt z.B. für die fMRI-Messungen zur Bestimmung der Sprachdominanz z.B. im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik zur Verfügung.

5.21 Neurochemisches-Neuroimmunologisches Labor

Prof. Dr. H. Tumani

Ärzte: PD Dr. J. Brettschneider, Prof. Dr. M. Otto, Dr. S.D. Süßmuth

Naturwissenschaftler: Fr. Dr. V. Lehmsiek, Fr. Dr. L. Fang

Technische Assistenten: Fr. R. Aksamija, Fr. C. Ondratschek, Fr. R. Mojib, Fr. D. Vogel, Frau H. Mogel, Fr. D. Schattauer, Fr. A. Pabst

Seit 1999 besteht in unserer Abteilung ein Liquorlabor, das inzwischen einen Probenumsatz von über 1700 Liquor-Serum Probenpaaren pro Jahr aufweist.

Durch die Verfügbarkeit einer großen Probenbank mit Schwerpunkt für neurodegenerative (ALS, Demenz, Parkinson) und entzündliche Erkrankungen (Multiple Sklerose, Neuroborreliose, akute Meningoenzephalitis) können neue Methoden hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zeitnah 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 siebten Mal der jährlich angebotene Liquordiagnostik-Kurs für Ärzte statt, indem Grundlagen und klinische Befundbeispiele inter-aktiv vermittelt werden.

Bedeutung der Liquoranalytik:

Die Analyse des Liquors ist ein essentieller Bestandteil der neurologischen Diagnostik. Neben dem Nachweis oder Ausschluß eines entzündlich bedingten Prozesses liefert die Liquoruntersuchung wichtige Hinweise auf neoplastische Erkrankungen der Menin-

gen und des ZNS, auf die CT-negative Subarachnoidal-blutung sowie auf neurodegenerative Erkrankungen (dementielle Syndrome, ALS, atypische Parkinson Syndrome, Narkolepsie).



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

Untersuchte Parameter (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:

- Standardisierte Liquor-Serum Probenbank
- Identifikation und Evaluation von Substanzen hinsichtlich ihrer Relevanz als Diagnose-, Aktivitäts- und Progressionsmarker bei chronisch-entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen mittels Immunoassays und proteomischen Verfahren
- Korrelation biochemischer Marker mit strukturellen und funktionellen Bildgebungsverfahren.
- Betreuung von Medizinischen Doktorarbeiten

5.22 Dysphagiediagnostik

Prof. Dr. A. Riecker, B. Lindner-Pfleggar, F. Schradt, M. Friedrich, C. Pfitzer, U. Pfeifle, B. Meyer-Täuber

Im Jahr 2009 wurde in Zusammenarbeit der Abteilung Logopädie und Prof. Dr. Axel Riecker die Dysphagiediagnostik am RKU weiter etabliert und ausgebaut.

Die Neurologische Klinik im RKU betreut schwerpunktmäßig Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und Patienten mit Schlaganfällen.

Bei diesen 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-Syn- drom):	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 Mus- kelatrophie (SBMA) Typ Kennedy:	im Verlauf sehr häufig
Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP):	häufig, besonders bei den Sonder- formen „Polyneuritis cranialis“ und „Miller-Fisher-Syndrom“ (MFS)

Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP), Critical-Illness-Myopathie (CIM) bzw. Langzeitbeatmung/intensiv-stationäre (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 unterschiedlicher 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 2009 wurden 63 ambulante und 280 fiberendoskopische Schluckuntersuchungen bei stationären Patienten durchgeführt.

5.23 Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen

Dr. rer. nat. Anke Witting, cand. med. Annette Ferger, cand. med. Valentina Reimer, cand. med. Loretta Campanelli, stud. mol. med. Anne Buttgreit und Irma Merdian

Inflammation des ZNS-Gewebes ist ein wichtiges Merkmal fast aller neurodegenerativer Erkrankungen. Mikroglia, die Immunzellen des Gehirns, sind die zellulären Mediatoren dieser Entzündungsreaktion. An einer Reihe von transgenen Modellorganismen konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung von Mikrogliazellen den Ausbruch und klinischen Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen beeinflussen kann. Die Mikrogliaaktivierung hat dabei sowohl positive als auch negative Effekte auf den Krankheitsprozess. Ziel unsere Arbeitsgruppe ist es diese Effekte zu verstehen und so dazu beizutragen, die Mikrogliaaktivierung therapeutisch steuerbar zu machen. Das besondere Augenmerk unserer Studien liegt dabei auf den metabolischen Eigenschaften der Mikroglia. Metabolische Veränderungen sind kennzeichnend für viele neurodegenerative Erkrankungen, wie die Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), der Morbus Parkinson und der Morbus Huntington. Wir konnten zeigen dass metabolische Veränderungen der Mikrogliazellen zu einer veränderten inflammatorischen Antwort führen, die vor allem durch die Inhibierung der positiven Eigenschaften der Mikroglia gekennzeichnet sind. Ähnliche Veränderungen in der inflammatorischen Antwort konnten wir auch bei Mikroglia feststellen, die aus einem Tiermodell der ALS isoliert wurden. Unsere Arbeiten zeigen, dass bei neurodegenerativen Erkrankungen metabolische Prozesse eng mit den inflammatorischen Prozessen verknüpft sind. Veränderungen



des metabolischen Systems könnten daher für die erfolgreiche Therapie entzündlicher Prozesse im ZNS relevant sein. Die Arbeiten zu diesem Projekt werden durch das Bausteinprogramm der Universität Ulm gefördert.

2009 hat Anke Witting als Dozentin der Abteilung für Neurologie an der von der International Graduate School in Ulm durchgeführten Summer School in Wuhan (China) teilgenommen.

5.24 AG Clinical Neuroanatomy

Prof. Dr. med. Heiko Braak, Dr. med. Kelly Del Tredici, Siegrid Baumann (MTA),
Gabrielle Ehmke (MTA), Verena Hofmann (MTA)

Aims: Anatomical differentiation of architectonic units within the human nervous system is required to localize pathologies and pathological changes in neurodegenerative diseases. The group's work is morphologically based and its research focal points include sporadic Parkinson's disease, multiple system atrophy (MSA), Alzheimer's disease, progressive supranuclear palsy (PSP), argyrophilic grain disease (AGD), and most recently, amyotrophic lateral sclerosis.

1. Morbus Parkinson: Neuropathological staging
2. Morbus Alzheimer: Neuropathological staging
3. Parkinson-associated synucleinopathy in the human nervous system
4. Alzheimer-related cytoskeletal pathology in the human brainstem
5. Argyrophilic grain disease
6. Amyotrophic Lateral Sclerosis (Lou Gehrig's disease, motor neuron disease)

Morbus Parkinson: Staging and study of the Lewy pathology in the enteric, peripheral, and central nervous systems (ENS, PNS, CNS). The topographical distribution pattern of the Parkinson-associated Lewy pathology indicates that the pathological process underlying the disease begins outside the brain. In addition, the simultaneous occurrence of Parkinson- and Alzheimer-associated pathologies (AD/PD) in the nervous systems

of some individuals and its role in the development of dementia is being studied in co-operation with Drs. J.W. Langston (Parkinson s Institute of Sunnyvale, CA, USA), C. Racine, and B. Miller (University of California Medical School at San Francisco, CA, USA).

Morbus Alzheimer: Pathological microglia changes in co-operation with Prof. W. Streit (Department of Neuroscience, University of Florida, Gainesville FL, USA). A β -amyloid-related vascular and parenchymal pathology in collaboration Prof. D. Thal (Department of Neuropathology, University of Ulm).

Progressive supranuclear palsy and argyrophilic grain disease: Co-operation with PD Dr. G. Höglinger (Department of Neurology, University of Marburg).

Amyotrophic Lateral Sclerosis in co-operation with Profs. A.C. Ludolph (Department of Neurology, University of Ulm) and D. Thal (Department of Neuropathology, University of Ulm).

Expertise: Immunohistochemistry, light microscopy, anatomically based assessment of lesional distribution patterns associated with neurodegenerative diseases of the human nervous system.

Funding: German Research Council (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research, Hilde-Ulrichs Stiftung (Florstadt-Staden, Hessen).

6 Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse

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

Veranstaltungen Sommersemester 2009 Neurologische Universitätsklinik und Neurozentrum Ulm

- 20.04.09 **Prof. Dr. D. Thal** (Ulm) -Neuropathologische Konferenz
- 04.05.09 **PD Dr. Jurkat-Rott** - Muskelkolloquium
- 18.05.09 **Prof. Dr. Eduardo Rios** (Physiology and Molecular Biophysics, Chicago)
The functional consequences of ablation of calsequestrin in mouse muscle
- 25.05.09 **Prof. Dr. J. Volkmann** (Neurologie, Uni Kiel) - Update zur tiefen Hirnstimulation
- 08.06.09 **Prof. Dr. U. Rüb** (Neuropathologie, Uni Frankfurt) - AD und Hirnstamm
- 15.06.09 **Prof. Dr. U. Ziemann** (Neurologie, Uni Frankfurt) -Mechanismen und Modulation von motorischer Plastizität
- 26./27.06.09 **Forschungskonferenz der Neurologischen Universitätsklinik**
- 06.07.09 **Prof. Z.K. Wszolek** (Neuroscience, Mayo Clinic Florida) - Clinical genetics of parkinsonism and dementia
- 13.07.09 Prof. Dr. H. Wiendl (Neurologie, Uni Würzburg) - Zusammenhang von Inflammation und Neurodegeneration

Veranstaltungen Wintersemester 2009/2010

Neurologische Universitätsklinik und Neurozentrum Ulm

- 30.09.09 **8. Ulmer Alzheimerstag**
- 02.11.09 **Mary Dairin Kieran** (Lausanne) - Motoneuron disease models
- 09.11.09 **Prof. D. Thal** (Ulm) - Neuropathologie-Konferenz
- 13.11.09 **Jahressymposium Neurozentrum**
- 16.11.09 **Prof. J. Claßen** (Leipzig) - Schnell und langsam rekrutierbare, adaptive und maladaptive Plastizität
- 21.11.09 **Jahressymposium der Neurologischen Uniklinik Ulm**
- 30.11.09 **Prof. E. Schmutzhard** (Innsbruck) - Chronische Meningitis am Beispiel der ZNS-Tuberkulose
- 14.12.09 **Prof. J. Ravits** (Seattle) - ALS Microgenomics
- 11.01.10 **Dr. H.J. Gdynia**, PD Dr. Jurkat-Rott (Ulm) - Muskelkolloquium
- 18.01.10 **Prof. C. Mawrin** (Magdeburg) - Frataxin in Astrozyten und astrozytären Tumoren
- 25.01.10 **Dr. M. Daumer** (München) - Acceleromics: Die Kunst, mit mobilen Beschleunigungsmessern Diagnose und Therapie zu verbessern
- 01.02.10 **Prof. W.H. Oertel** (Marburg) - Parkinsonkrankheit und Demenz: Von der prä-klinischen Diagnostik zur krankheitsmodifizierenden Therapie
- 08.02.10 **Prof. C. Stippich** (Basel) - Interventionelle Neuroradiologie
- 22.02.10 **Prof. Ph. Wong** (Baltimore) - Role of TDP-43 in RNA metabolism and motor neuron disease

Seit Jahren 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 „Ungewöhnliche Ursachen cerebrovaskulärer Insulte“ (OA PD Dr. Huber) durchgeführt.

16.-17. Juli 2009, 16.-17. Oktober 2009, 28. November 2009– Liquordiagnostik-Kurs.

Grundlagen und interaktive klinische Fallbeispiele. Zweitägige Fortbildung zur Liquordiagnostik veranstaltet und organisiert von Herrn Prof. Dr. H. Tumani und PD Dr. Brettschneider und Frau D. Vogel. Die Veranstaltung wurde durch die CME-Kommission der DGN und BVDN nach Kategorie C eingestuft und mit 16 CME-Punkten akkreditiert.

30. September 2009 – 8. Ulmer Alzheimerstag
veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. C. von Arnim.

21. November 2009 - 13. Ulmer Neurologie-Symposium,
veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. J. Kassubek und Prof. Dr. A.C. Ludolph.

16.-17. Juli 2009, 16.-17. Oktober 2009, 28. November 2009– Liquordiagnostik-Kurs. Grundlagen und interaktive klinische Fallbeispiele. Zweitägige Fortbildung zur Liquordiagnostik veranstaltet und organisiert von Herrn Prof. Dr. H. Tumani und PD Dr. Brettschneider und Frau D. Vogel. Die Veranstaltung wurde durch die CME-Kommission der DGN und BVDN nach Kategorie C eingestuft und mit 16 CME-Punkten akkreditiert.

30. September 2009 – 8. Ulmer Alzheimerstag
veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. C. von Arnim.

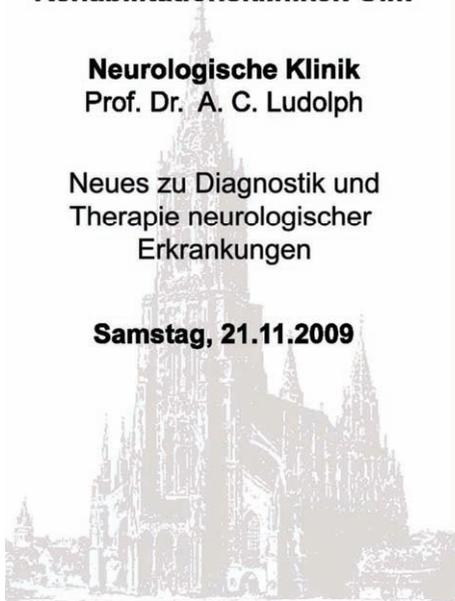
21. November 2009 - 13. Ulmer Neurologie-Symposium,
veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. J. Kassubek und Prof. Dr. A.C. Ludolph.

**Universitätsklinikum Ulm
und
Universitäts- und
Rehabilitationskliniken Ulm**

**Neurologische Klinik
Prof. Dr. A. C. Ludolph**

Neues zu Diagnostik und
Therapie neurologischer
Erkrankungen

Samstag, 21.11.2009



Wir bedanken uns für die Unterstützung folgender Firmen:



Programm

- 9:00 - 9:15 **Begrüßung**
(Prof. Dr. A. C. Ludolph)
- 9:15 - 9:35 **Motoneuronenerkrankungen:
Update 2009**
(Prof. Dr. A. C. Ludolph)
- 9:35 - 9:55 **Diagnose und Therapie von
Schluckstörungen:
ein Qualitätsmerkmal der Neurologie**
(PD Dr. A. Riecker)
- 9:55 - 10:15 **Das Dopamin dysregulationssyndrom:
ein relevantes Problem in der
Behandlung bei Morbus Parkinson**
(Prof. Dr. J. Kassubek)
- 10:15 - 10:35 **Liquormarker bei neurodegenerativen
Erkrankungen**
(Prof. Dr. M. Otto)
- 10:35 - 10:55 **Immuntherapie bei MS:
Stand und Perspektiven**
(PD Dr. J. Brettschneider)
- 10:55 - 11:05 **Eine 56jährige Patientin mit
progredientem Verlust der
orofacialen Willkürmotorik**
(PD Dr. I. Uttner)
- 11:05 - 11:20 Pause
- 11:20 - 11:30 **Eine 73jährige Patientin mit
subakutem palatalem und lingualem
Myoklonus**
(Dr. R. Berger)
- 11:30 - 11:50 **Neue Therapieoptionen bei
schwer behandelbarer Epilepsie**
(Dr. F. Kerling)
- 11:50 - 12:10 **Kardiale Beteiligung bei Myopathien**
(Dr. H.-J. Gdynia)
- 12:10 - 12:30 **Differenzialdiagnose der
Polyneuropathien:
neue Entwicklungen**
(Prof. Dr. B. Landwehrmeyer)
- 12:30 - 12:50 **10 Jahre Stroke-Unit in Ulm –
Fakten und Schlussfolgerungen**
(PD Dr. R. Huber)
- 12:50 - 13:00 **Auflösung / Diskussion der
Fallvorstellungen**

7 Lehre

Mit großem Engagement haben alle Mitarbeiter der Abteilung, die Lehrbeauftragten (PD Dr. Weber, PD Dr. Brettschneider, Stellvertretung Frau Prof. Dr. v. Arnim) und der Prüfungsbeauftragte (Prof. Kassubek) an der Gestaltung und Weiterentwicklung der zahlreichen Lehrveranstaltungen mitgewirkt. Im Sekretariat leisten Frau Weber, Frau Agrawal und Frau Benda wertvolle Mitarbeit.

In der Evaluation wurden auch in diesem Jahr 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.

Im WS 2009/2010 wurde erstmals eine standardisierte praktische Prüfung im Sinne eines OSCE (Objective Structured Clinical Examination) im Rahmen des Kurses Neurologie 2 durchgeführt. Dabei wurden am 06.11.09 in 4 Parcours zu je 4 verschiedenen Stationen (Reflexe, Hirnnerven, Motorik, Zerebellum) in der Neurologischen Klinik im RKU insgesamt 145 Studenten geprüft. Im Falle einer positiven Evaluation durch die Studierenden soll diese Form einer standardisierten praktischen Prüfung in den kommenden Semestern beibehalten und optimiert werden. Wir hoffen dadurch die praktischen Kenntnisse der Studenten weiter zu verbessern und zu vereinheitlichen. Besonderer Dank im Hinblick auf Vorbereitung und Durchführung des OSCE gebührt Frau Dr. Thea Rau und Frau Sibille Sapper vom Studiendekanat. Die schriftlichen Prüfungen werden mit Hilfe einer automatisierten Software hergestellt, die uns auch direkt eine Qualitätsanalyse erlaubt.

Die Ausbildung der PJ-Studenten liegt uns weiter sehr am Herzen. So wurde im WS 2009/10 mit der Einrichtung eigener Arbeitsplätze für die PJ-Studenten auf den Stationen begonnen. Außerdem wurde in Kooperation mit den neurologischen Kliniken der Umgebung ein Curriculum für Assistenzärzte und PJ-Studenten eingeführt, das in komprimierter Form die Grundlagen der wichtigsten neurologischen Erkrankungen vermittelt. Neben der persönlichen Betreuung auf den Stationen umfasst das Ausbil-

dungsangebot für PJ-Studenten weiter das „Hammerexamensrepetitorium Neurologie - Den Nagel auf den Kopf schlagen“. Bei Pizza & Cola wird dieses Abendseminar weiterhin von den Studenten sehr gut angenommen. Daneben tragen auch die klinisch-wissenschaftlichen Vorträge im Rahmen der Montagsseminare zur Ausbildung der PJ-Studenten bei. Das PJ-Logbuch Neurologie wird von den PJ-Studenten sehr gut angenommen. Dies stellt für die eine wichtige, strukturierte Hilfe beim Erreichen der Lernziele dar. 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. Eine Honorierung zur Wertschätzung der PJ-Studenten wurde von uns angestoßen. Die M2-Prüfung, das so genannte „Hammerexamen“ im Anschluss an das PJ ist inzwischen fast schon zur Routine geworden. An der Prüferschulung zur neuen M2-Prüfung haben 2009 Prof. von Arnim und PD Dr. Weber teilgenommen.

Die wissenschaftliche Ausbildung der bei uns promovierenden Studenten profitierte vom Journal Club von Frau Dr. Witting und den regelmäßigen Doktorandenseminaren von Frau Dr. Steinacker und Herrn Juniorprofessor Dr. Fischer.

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.

8 Promotionen 2009

• Denk, Katja

„Blickmotorik und Auge-Kopf-Koordination bei den atypischen Parkinson Erkrankungen (Multi-systematrophie und progressive supranukleäre Blickparese)“

• Fink Benedikt Daniel

„Effekte der nicht invasiven Heimbeatmung bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose vom bulbären Verlaufstyp“

• Gastl Regina

„Konversion von humanen adulten Knochenmarksstammzellen in neurale Stammzellen“

• Hwang Yu-I

„Die Bedeutung des Dopamintransporters für die selektive dopaminerge Neurotoxizität von β -Carbolinen: Toxikologische Studien an heterologen Expressionsmodellen des Dopamintransporters“

• Knauer Karolin

„Evaluation biochemischer Marker in der Differentialdiagnose der cerebralen Ischämie“

• Maier Isabel

„Prädiktive kernspintomographische Marker maligner Mediainsulte

• Oppl Felix

„Amyotrophe Lateral Sklerose. Beschreibung positiver und negativer Prädiktoren für Überlebenszeit- und Risikoanalysen. Eine retrospektive Untersuchung bei 523 Patienten“

• Pauli Sandra

„Emotionelles Verhalten und Lebensqualität von terminalen Karzinom- und ALS-Patienten – eine vergleichende Studie“

• Reichle Martin Joachim

„Metabolische, serologische, kardiale und respiratorische Veränderungen bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose nach perkutaner endoskopischer Gastrostomie und während des enteralen Kostaufbaus. Veränderungen und Komplikationen in der Kostaufbauphase“

• Schaal Matthias Cornelius

„Der Einfluss von L-DOPA in Kombination mit physiotherapeutischer Behandlung auf die neuronale Plastizität (kortikale und subkortikale Reorganisation) in den intrazerebralen motorischen Zentren nach Schlaganfall“

- **Scheerer Nico**

„Strukturelle und funktionelle Evaluation von Frontalhirnfunktionen bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie“

- **Trendafilova Anna**

„Eine epidemiologische Studie über Restless-Legs-Syndrom in einer ländlichen Bevölkerung in Tansania“

- **Schmalz Miriam**

„Bedeutung der Altersabhängigkeit zellulärer Hypoxietoleranz unter Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Einflüsse

9 Publikationen 2009

9.1 Originalarbeiten

1. ABLER B, GDYNIA HJ, ARNIM CAF. Polyneuropathie und monoklonale IgG/IgA-Gammapathie – differenzielle Neurografie anhand von zwei Fallbeispielen. *Fortsch Neurol Psychiat* 2009;77:105-109
2. ABLER B, HAHLBROCK R, UNRATH A, GRÖN G, KASSUBEK J. At-risk for pathological gambling: imaging neural reward processing under chronic dopamine agonists. *Brain* 2009;132:2396-2402
3. ALBRECHT P, SCHMITZ M, OTTO M, HEMMER B, ZERR I, HARTUNG HP, METHNER A. Free caspase activity in CSF of patients with dementia. *J Neurol* 2009;256:1561-2
4. AL CHALABI A, DÜRR A, WOOD NW, PARKINSON MH, CAMUZAT A, HULOT JS, MORRISON KE, RENTON A, SÜSSMUTH SD, LANDWEHRMEYER BG, LUDOLPH AC, AGID Y, BRICE A, LEIGH N, BENSIMON G. Genetic variants of the α -synuclein gene SNCA are associated with multiple system atrophy. *PloS One* 2009;4(9):e7114
5. AMANN B, GARCÍA DE LA IGLESIA C, MCKENNA P, POMAROL-CLOTET E, SANCHEZ-GUERRA M, ORTH M. Treatment-refractory schizoaffective disorder in a patient with dyke-davidoff-masson syndrome. *CNS Spectr* 2009 ;14(1):36-9
6. AZIZ NA, JURGENS CK, LANDWEHRMEYER GB; EHDN Registry Study Group, van Roon-Mom WM, van Ommen GJ, Stijnen T, Roos RA. Normal and mutant HTT interact to affect clinical severity and progression in Huntington disease. *Neurology* 2009;73(16):1280-5
7. BÄUMER T, HIDDING U, HAMEL W, BUHMANN C, MOLL CK, GERLOFF C, ORTH M, SIEBNER HR, Münchau A. Effects of DBS, premotor rTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(5):672-676
8. BÄUMER T, SCHIPPLING S, KROEGER J, ZITTEL S, KOCH G, THOMALLA G, ROTHWELL JC, SIEBNER HR, ORTH M, MÜNCHAU A. Inhibitory and facilitatory connectivity from ventral premotor to primary motor cortex in healthy humans at rest--a bifocal TMS study. *Clin Neurophysiol* 2009;120(9):1724-31
9. BATHEN-NOTHEN A, HEIDER C, FERNANDEZ AJ, BEINEKE A, SEWELL AC, OTTO M, TIPOLD A. Hypocretin measurement in an icelandic foal with narcolepsy. *J Vet Intern Med* 2009;23:1299-302

10. BECKER W, JÜRGENS R, KASSUBEK J, ECKER D, KRAMER B, LANDWEHRMEYER B. Eye-head coordination in moderately affected Huntington's Disease patients: do head movements facilitate gaze shifts? *Exp Brain Res* 2009;192:97-112
11. BENSIMON G, LUDOLPH AC, AGID Y, VIDAILHET M, PAYAN C, LEIGH PN, NNIPPS Study Group. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: The NNIPPS Study. *Brain* 2009;132:156-71
12. BIGLAN KM, ROSS CA, LANGBEHN DR, AYLWARD EH, STOUT JC, QUELLER S, CARLOZZI NE, DUFF K, BEGLINGER LJ, PAULSEN JS; PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group [including Landwehrmeyer B]. Motor abnormalities in premanifest persons with Huntington's disease: the PREDICT-HD study. *Mov Disord* 2009;24(12):1763-72
13. BOUSSER MG, AMARENCO P, CHAMORRO A, FISHER M, FORD I, FOX K, HENNERICI MG, MATTLE HP, ROTHWELL PM; PERFORM Study Investigators [including Huber R]. Rationale and design of a randomized, double-blind, parallel-group study of terutroban 30 mg/day versus aspirin 100 mg/day in stroke patients: the prevention of cerebrovascular and cardiovascular events of ischemic origin with terutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack (PERFORM) study. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(5):509-18
14. BRETTSCHEIDER J, PETZOLD A, SÜSSMUTH S, TUMANI H. Cerebrospinal fluid biomarkers in Guillain-Barré syndrome—where do we stand? *J Neurol* 2009;256(1):3-12
15. BRETTSCHEIDER J, TUMANI H, KIECHLE U, MUCHE R, RICHARDS G, LEHMENSIEK V, LUDOLPH AC, OTTO M. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PLoS One* 2009;4(11):e7638
16. BRETTSCHEIDER J, LEHMENSIEK V, MOGEL H, PFEIFLE M, DORST J, HENDRICH C, LUDOLPH AC, TUMANI H. Proteome analysis reveals candidate markers of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurosci Lett* 2009;468:23-27
17. BRETTSCHEIDER J, JASKOWSKI TD, TUMANI H, ABDUL S, HUSEBYE D, SERAJ H, HILL HR, FIRE E, SPECTOR L, YARDEN J, DOTAN N, ROSE JW. Serum anti-GAGA4 IgM antibodies differentiate relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis from primary progressive multiple sclerosis and other neurological diseases. *J Neuroimmunol* 2009;217(1-2):95-101

18. CAPETIAN P, KNOTH R, MACIACZYK J, PANTAZIS G, DITTER M, BOKLA L, LANDWEHRMEYER GB, VOLK B, NIKKHAH G. Histological findings on fetal striatal grafts in a Huntington's disease patient early after transplantation. *Neuroscience* 2009;160(3):661-75
19. CHANNON S, DRURY H, MARTINOS M, ROBERTSON MM, ORTH M, CRAWFORD S. Tourette's syndrome (TS): inhibitory performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology* 2009;23(3):359-66
20. COMI G, MARTINELLI V, RODEGHER M, MOIOLA L, BAJENARU O, CARRA A, ELOVAARA I, FAZEKAS F, HARTUNG HP, HILLERT J, KING J, KOMOLY S, LUBETZKI C, MONTALBAN X, MYHR KM, RAVNBORG M, RIECKMANN P, WYNN D, YOUNG C, FILIPPI M; PreCISe study group [including TUMANI H]. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9700):1503-11
21. DEISENHAMMER F, EGG R, GIOVANNONI G, HEMMER B, PETZOLD A, SELLEBJERG F, TEUNISSEN C, TUMANI H. EFNS guidelines on disease-specific CSF investigations. *Eur J Neurol* 2009;16(6):760-70
22. DIBBENS LM, MULLEN S, HELBIG I, MEFFORD HC, BAYLY MA, BELLOWS S, LEU C, TRUCKS H, OBERMEIER T, WITTIG M, FRANKE A, CAGLAYAN H, YAPICI Z, EPICURE Consortium, Sander T, Eichler EE, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF [including Lerche H, Weber Y]. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet* 2009;18: 3626-31
23. DICKSON DW, BRAAK H, DUDA JE, DUYSKAERTS C, GASSER T, HALLIDAY GM, HARDY J, LEVERENZ JB, DEL TREDICI K, WSZOLEK ZK, Litvan I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009;8:1150-57
24. DIENER HC, HARTUNG HP, BIEN CG, HACKE W, RINGELSTEIN EB, LUDOLPH AC, DEUTSCHL G, WILTFANG J, WELLER M, STEINHAUSEN K, STEMPEL B, DREPPER J, GRIEWING B, MEIER U, HERSCHEL M, HUMMEL K, PAAR WD, DINTSLOS CM, SCHADE-BRITTINGER C, WEBER R, WEINAR C. Klinische Studien in der Neurologie in Deutschland. *Akt Neurol* 2009;36:8-18
25. DIEKMANN V, JÜRGENS R, BECKER W. Deriving angular displacement from optic flow: a fMRI study. *Exp Brain Res* 2009;195:101-116

26. DUPUIS L, FERGANI A, BRAUNSTEIN KE, ESCHBACH J, HOLL N, RENE F, GONZALEZ DE AGUILAR JL, ZOERNER B, SCHWALENSTOECKER B, LUDOLPH AC, LOEFFLER JP. Mice with a mutation in the dynein heavy chain 1 gene display sensory neuropathy but lack motor neuron disease. *Exp Neurol* 2009;215:146-52
27. ECKER D, UNRATH A, KASSUBEK J, SABOLEK M. Dopamine agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study. *BMC Neurol* 2009;9(1):23 (1-6)
28. FANG L, HUBER-ABEL F, TEUCHERT M, HENDRICH C, DORST J, SCHATTAUER D, ZETTLMEISSEL H, WLASCHEK M, SCHARFFETTER-KOCHANEK K, TUMANI H, LUDOLPH AC, BRETTSCHEIDER J. Linking neuron and skin: Matrix metalloproteinases in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol Sci* 2009;285(1-2):62-6
29. FERNÁNDEZ-SANTIAGO R, HOENIG S, LICHTNER P, SPERFELD AD, SHARMA M, BERG D, WEICHENRIEDER O, ILLIG T, EGER K, MEYER T, ANNESER J, MÜNCH C, ZIERZ S, GASSER T, LUDOLPH A. Identification of novel Angiogenin (ANG) gene missense variants in German patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2009;256(8):1337-42
30. FREUDENMANN RW, KÜHNLEIN P, LEPPING P, SCHÖNFELDT-LECUONA C. Secondary delusional parasitosis treated with paliperidone. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(3):375-7
31. GDYNIA HJ, PALM C, KASTRUP A, RIECKER A. Vertebrobasilar insufficiency due to right aortic arch with isolation of the left subclavian artery. *J Clin Neurosci* 2009;16;89
32. GDYNIA HJ, PALM C, KASTRUP A, RIECKER A. Vertebrobasilar insufficiency due to right aortic arch with isolation of the left subclavian artery. *J Clin Neurosci* 2009;16;168
33. GDYNIA HJ, MÜLLER HP, LUDOLPH AC, KÖNINGER H, HUBER R. Quantitative muscle ultrasound in neuromuscular disorders using the parameters 'intensity', 'entropy', and 'fractal dimension'. *Eur J Neurol* 2009;16:1151-58
34. GDYNIA HJ, WEYDT P, ERNST A, KLEIN S, SPERFELD AD, RIECKER A. Myositis associated with localized lipodystrophy: an unrecognized condition? *Eur J Med Res* 2009;14(5):228-30
35. Gdynia HJ, Sperfeld AD, Rosenbohm A. Der Patient kann nicht pfeifen und nicht mit dem Strohalm trinken. *MMW Fortschr Med* 2009;22;151(3-4):5
36. GDYNIA HJ, SPERFELD AD, UNRATH A, LUDOLPH AC, SABOLEK M, STORCH A, KASSUBEK J. Histopathological analysis of skeletal muscle in patients with Parkinson's disease and 'dropped head'/'bent spine' syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(9):633-9

37. GHEBREMEDHIN E, DEL TREDICI K, LANGSTON JW, BRAAK H. Diminished tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the cardiac conduction system and myocardium in Parkinson's disease: an anatomical study. *Acta Neuropathol* 2009;118(6):777-84
38. GUERCHET M, HOUINATO D, PARAISO MN, von AHSEN N, NUBUKPO P, OTTO M, CLEMENT JP, PREUX PM, DARTIGUES JF. Cognitive impairment and dementia in elderly people living in rural Benin, west Africa. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:34-41
39. HELBIG I, MEFFORD HC, SHARP AJ, GUIPPONI M, FICHERA M, FRANKE A, MUHLE H, de KOVEL C, BAKER C, von SPICZAK S, KRON KL, STEINICH I, KLEEFUSS-LIE AA, LEU C, GAUS V, SCHMITZ B, KLEIN KM, REIF PS, ROSENOW F, WEBER Y, LERCHE H, ZIMPRICH F, URAK L, FUCHS K, FEUCHT M, GENTON P, THOMAS P, VISSCHER F, de HAAN GJ, MØLLER RS, HJALGRIM H, LUCIANO D, WITTIG M, NOTHNAGEL M, ELGER CE, NÜRNBERG P, ROMANO C, MALAFOSSE A, KOELEMAN BP, LINDHOUT D, STEPHANI U, SCHREIBER S, EICHLER EE, SANDER T. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41:160-2
40. HÖCHSMANN B, HUBER R, SCHAUWECKER P, SCHREZENMEIERT H, WIESNETH M, STORCH A. Hemispheric stroke does not mobilize CD34+ hematopoietic stem cells into the peripheral blood. *Neurology* 2009;72:1277-1278
41. HORNYAK M, BENES H, EISENSEHR I, HAAN J, KASSUBEK J, PEGLAU I, STIASNY-KOLSTER K, TRENKWALDER C. Depressive Erkrankungen beim Restless-legs-Syndrom. *Nervenarzt* 2009;80:1160-1168
42. HUPPERTZ HJ, KÜRTHEN M, KASSUBEK J. Voxel-based 3D MRI analysis for the detection of epileptogenic lesions at single subject level. *Epilepsia* 2009;50:155-6
43. JESSE S, STEINACKER P, CEPEK L, von ARNIM CA, TUMANI H, LEHNERT S, KRETZSCHMAR HA, BAIER M, OTTO M. Glial fibrillary acidic protein and protein S-100B: different concentration pattern of glial proteins in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *J Alzheimers Dis* 2009;17(3):541-51
44. JESSE S, STEINACKER P, LEHNERT S, GILLARDON F, HENGERER B, OTTO M. Neurochemical approaches in the laboratory diagnosis of Parkinson and Parkinson dementia syndromes: a review. *CNS Neurosci Ther* 2009;15(2):157-182
45. JESSE S, STEINACKER P, CEPEK L, ARNIM CV, TUMANI H, LEHNERT S, KRETZSCHMAR HA, BAIER M, OTTO M. Glial Fibrillary Acidic Protein and Protein S-100B: Different Concentration Pattern of Glial Proteins in Cerebrospinal Fluid of Patients with Alzheimer's Disease and Creutzfeldt-Jakob Disease. *J Alzheimers Dis* 2009;17(3):541-51

46. KAPPOS L, FREEDMAN MS, POLMAN CH, EDAN G, HARTUNG HP, MILLET DH, MONTALBAN X, BARKHOF F, RADÜ EW, METZIG C, BAUER L, LANIUS V, SANDBRINK R, POHL C; BENEFIT Study Group [including Tumani H]. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009;8(11):987-97
47. KASSUBEK J, UNRATH A. Unruhige Beine, unruhige Nächte: leidet Ihr Patient an einem Restless Legs Syndrom? *MMW-Fortschritte der Medizin* 2009;151(13): 65-69
48. KASSUBEK J. Unruhige Beine, unruhige Nächte: Leidet Ihr Patient an einem Restless-Legs-Syndrom? *Hausarzt Praxis* 2009;9:30-33
49. KLÖPPEL S, HENLEY SM, HOBBS NZ, WOLF RC, KASSUBEK J, TABRIZI SJ, FRACKOWIAK RSJ. Magnetic resonance imaging of Huntington's disease: preparing for clinical trials. *Neurosci* 2009;164:205-219
50. KLUG R, SÜSSMUTH S, LANDWEHRMEYER GB, ORTH M. Quantitative sensorische Testung (QST). *Med Welt* 2009;60:308-311
51. KRAFT E, LOICHINGER W, DIEPERS M, LULE D, SCHWARZ J, LUDOLPH AC, STORCH A. Levodopa-induced striatal activation in Parkinson's disease: A functional MRI study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:558-563
52. LAMBRECHTS D, POESEN K, FERNANDEZ-SANTIAGO R, AL-CHALABI A, DEL BO R, KHAN S, VAN VUGHT PWJ, MARKLUND SL, BROCKINGTON A, VON MARION I, ANNESER J, SHAW Ch, LUDOLPH AC, LEIGH NP, COMI GP, GASSER T, SHAW PJ, MORRISON KE, ANDERSEN PM, VAN DEN BERG L, THIJIS V, SIDDIQUE D, ROBBERECHT W. Meta-analysis of vascular endothelial growth factor variations in amyotrophic lateral sclerosis: increased susceptibility in male carriers or the – 2578AA genotype. *J Med Genet* 2009;46:840-846
53. LEIBINGER M, MÜLLER A, ANDREADAKI A, HAUKE TG, KIRSCH M, FISCHER D. Neuroprotective and axon growth-promoting effects following inflammatory stimulation on mature retinal ganglion cells in mice depend on ciliary neurotrophic factor and leukemia inhibitory factor. *J Neurosci* 2009;29(45):14334-41
54. LENCER R, STEINLECHNER S, STAHLBERG J, REHLING H, ORTH M, BAEUMER T, RUMPF HJ, MEYER C, KLEIN C, MUENCHAU A, HAGENAH J. Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(10):1176-9

55. LINKER RA, BRECHLIN P, JESSE S, STEINACKER P, LEE DH, ASIF AR, JAHN O, TUMANI H, GOLD R, OTTO M. Proteome profiling in murine models of multiple sclerosis: identification of stage specific markers and culprits for tissue damage. *PLoS One* 2009;4(10):e7624
56. LÖHLER J, HIRNER H, SCHMIDT B, KRAMER K, FISCHER D, THAL DR, LEITHÄUSER F, KNIPPSCHILD U. Immunohistochemical characterisation of cell-type specific expression of CK1delta in various tissues of young adult BALB/c mice. *PLoS One* 2009;4(1):e4174
57. LUDOLPH AC. Neuromuscular diseases: new hopes for alleviation and elimination. *Lancet Neurol* 2009;8:16-7
58. LUDOLPH AC, KASSUBEK J, LANDWEHRMEYER BG, BURN DJ, CAPARROS-LEFEBVRE D, GARCIA de YEBENES J, GASSER T, HEUTINK P, HÖGLINGER G, JAMROZIK Z, JELLINGER KA, KAZANTSEV A, KRETZSCHMAR H, LANG AE, LITVAN I, LUCAS J, MANDELKOW E, MANDELKOW EM, McGEER PL, MELQUIST S, OERTEL W, OTTO M, PAVIOUR D, REUM T, SAINT-RAYMOND A, SCHELLENBERG GD, STEELE JC, TOLNAY M, TUMANI H, VAN SWIETEN JC, VANIER MT, VONSATTEL JP, WAGNER S, WSZOLEK ZK. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathological basis, biological markers and treatment options. *Eur J Neurol* 2009;16:297-309
59. LUDOLPH AC, JESSE S. Evidence-based drug treatment in amyotrophic lateral sclerosis and upcoming clinical trials. *Ther Adv Neurol Dis* 2009;2:319-326
60. LULE D, ZICKLER C, HÄCKER S, BRUNO MA, DEMERTZI A, PELLAS F, LAUREYS S, KÜBLER A. Life can be worth living in locked-in Syndrome. *Prog Brain Res* 2009;177:339-51
61. LULÉ D, LUDOLPH AC, KASSUBEK J. MRI-based functional neuroimaging in ALS: An update. *Amyotrophic Lateral Scler* 2009;10(5-6):258-268
62. MAXEINER HG, ROJEWSKI MT, SCHMITT A, TUMANI H, BECHTER K, SCHMITT M. Flow cytometric analysis of T cell subsets in paired samples of cerebrospinal fluid and peripheral blood from patients with neurological and psychiatric disorders. *Brain Behav Immun* 2009;23:134-42
63. MÜLLER A, HAUKE TG, LEIBINGER M, MARIENFELD R, FISCHER D. Exogenous CNTF stimulates axon regeneration of retinal ganglion cells partially via endogenous CNTF. *Mol Cell Neurosci* 2009;41(2):233-46

64. MÜLLER HP, UNRATH A, RIECKER A, PINKHARDT EH, LUDOLPH AC, KASSUBEK J. Intersubject variability in the analysis of diffusion tensor images at the group level: fractional anisotropy mapping and fiber tracking techniques. *Magnetic Resonance Imaging* 2009;27:324-334
65. OLANOW CW, RASCOL O, HAUSER R, FEIGIN PD, JANKOVIC J, LANG A, LANGSTON W, MELAMED E, POEWE W, STOCCHI F, TOLOSA E, for the ADAGIO Study Investigators [including Ludolph AC]. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-1278
66. ORTH M, ROTHWELL JC. Motor cortex excitability and comorbidity in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosur Ps* 2009;80(1):29-34
67. ORTH M. CME Fortbildung Neurologie: Muskelbiopsie: wann und mit welcher Konsequenz? *INFO Neurologie und Psychiatrie* 2009;11(6): 44-46
68. PETZOLD A, BRETTSCHEIDER J, JIN K, KEIR G, MURRAY NM, HIRSCH NP, ITOYAMA Y, REILLY MM, TAKEDA A, TUMANI H. CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2009;40(1):42-49
69. PFISTER EL, KENNINGTON L, STRAUBHAAR J, WAGH S, LIU W, DiFIGLIA M, LANDWEHRMEYER B, VONSATTEL JP, ZAMORE PD, ARONIN N. Five siRNAs targeting three SNPs may provide therapy for three-quarters of Huntington's disease patients. *Curr Biol* 2009;19(9):774-8
70. PINKHARDT EH, KASSUBEK J, BRUMMER D, KÖLCH M, LUDOLPH AC, FEGERT M, LUDOLPH AG. Intensified testing for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in girls should reduce depression and smoking in adult females and the prevalence of ADHD in the longterm. *Medical Hypotheses* 2009; 72(4):409-412
71. PINKHARDT EH, SPERFELD AD, GDYNIA HJ, LUDOLPH AC, KASSUBEK J. The combination of dopa-responsive parkinsonian syndrome and motor neuron disease. *Neurodegener Dis* 2009;6:95-101
72. PINKHARDT E, KASSUBEK J, SÜSSMUTH S, LUDOLPH AC, BECKER W, JÜRGENS R. Comparison of smooth pursuit eye movement deficits in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256:1438-1446

73. RAUCHENZAUNER M, HABERLANDT E, ROSSLHUBER C, LUEF G, OTTO M, HAMMERER-LERCHER A, GRIESMACHER A, ROSTASY K. Cerebrospinal fluid and serum NT-proBNP concentrations in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2009;86:131-7
74. REIBER H, OTTO M, BECHTER K. Crash course: Cerebrospinal fluid diagnostics for psychiatrist and neurologist: Cerebrospinal fluid analysis for diagnosis of noninflammatory, dementive and psychiatric diseases. *Acta Neuropsychiatrica* 2009; 21: 58-61
75. RIECKER A, GASTL R, KÜHNLEIN P, KASSUBEK J, PROSIEGEL M. Dysphagia due to unilateral infarction in the vascular territory of the anterior insula. *Dysphagia* 2009;24:114-118
76. ROEBLING R, HUCH K, KASSUBEK J, LERCHE H, WEBER Y. Cervical spinal MRI in a patient with a vagus nerve stimulator (VNS). *Epilepsy Res.* 2009;84:273-275
77. ROEBLING R, LERCHE H. Painful seizures associated with a lesion in the midcingulate cortex. *J Neurol.* 2009;256(6):1012-4
78. ROEBLING R, SCHEERER N, UTTNER I, GRUBER O, KRAFT E, LERCHE H. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50:2456-65
79. RÜB U, HEINSEN H, BRUNT ER, LANDWEHRMEYER B, DEN DUNNERN W, GIERGA K, DELLER T. The human premotor oculomotor brainstem system – can it help to understand oculomotor symptoms in Huntington’s disease? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009; 35:4-15
80. SABOLEK M, BAUMANN B, HEINRICH M, MEYER AK, HERBORG A, LIEBAU S, MAISEL M, HERMANN A, VENTZ K, SCHWARZ J, WIRTH T, STORCH A. Initiation of dopaminergic differentiation of Nurr1(-) mesencephalic precursor cells depends on activation of multiple mitogen-activated protein kinase pathways. *Stem Cells* 2009;27(8):2009-21
81. SAINT-MARTIN C, GAUVAIN G, TEODORESCU G, GOURFINKEL-AN I, FEDIRKO E, WEBER YG, MALJEVIC S, ERNST JP, GARCIA-OLIVARES J, FAHLKE C, NABOUT R, LeGUERN E, LERCHE H, CHRISTOPHE PONCER J, DEPIENNE C. Two novel CLCN2 mutations accelerating chloride channel deactivation are associated with idiopathic generalized epilepsy. *Hum Mutat* 2009;30:397-405
82. SCHLÖTZER W, HUBER R, SCHMITZ BL. Stentgeschützte intrakranielle Angioplastie: Möglichkeiten und Grenzen der prä- und postinterventionellen CT-Angiografie. *ROFO-Fortschr Rontg* 2009;181(2):121-8
83. SCHMEISSER MJ, UNRATH A, OTTO M, TUMANI H, ABLER B. Moyamoya disease precipitating Sydenham’s chorea in a 19-year-old Caucasian woman. *Mov Disord* 2009;24(9):1402-3

84. SCHNEIDER SA, PAISAN-RUIZ C, GARCIA-GOROSTIAGA I, QUINN NP, WEBER YG, LERCHE H, HARDY J, BHATIA KP. GLUT1 gene mutations cause sporadic paroxysmal exercise-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2009;24(11):1684-1688
85. SHOICHET A, WAIBEL S, ENDRUHN S, SPERFELD AD, VORWERK B, MÜLLER I, ERDOGAN F, LUDOLPH AC, ROPERS HH, ULLMANN R. Identification of candidate genes for sporadic amyotrophic lateral sclerosis by array comparative genomic hybridisation. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10:162-169
86. SCHONEWILLE WJ, WIJMAN CA, MICHEL P, RUECKERT CM, WEIMAR C, MATTLE HP, ENGELTER ST, TANNE D, MUIR KW, MOLINA CA, THUIS V, AUDEBERT H, PFEFFERKORN T, SZABO K, LINDSBERG PJ, de FREITAS G, KAPPELLE LJ, ALGRA A; BASICS study group [including Huber R]. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009;8(8):724-30
87. SCHÜLE R, BONIN M, DÜRR A, FORLANI S, SPERFELD AD, KLIMPE S, MUELLER JC, SEIBEL A, VAN de WARRENBURG BP, BAUER P, SCHÖLS L. Autosomal dominant spastic paraplegia with peripheral neuropathy maps to chr12q23-24. *Neurology* 2008;72:1893-1898
88. SOUKUP GR, SPERFELD AD, UTTNER I, KARITZKY J, LUDOLPH AC, KASSUBEK J, SCHREIBER H. Frontotemporal cognitive function in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a controlled neuropsychological study of 20 patients. *J Neurol* 2009;256(11):1869-75
89. STEINACKER P, HENDRICH C, SPERFELD AD, JESSE S, LEHNERT S, PABST A, von ARNIM CA, MOTTAGHY FM, UTTNER I, TUMANI H, LUDOLPH A, OTTO M. Concentrations of beta-amyloid precursor protein processing products in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *J Neural Transm* 2009 Sep;116(9):1169-78
90. STEINBRINK C, ACKERMANN H, LACHMANN T, RIECKER A. Contribution of the anterior insula to temporal auditory processing deficits in developmental dyslexia. *Human Brain Mapp* 2009;30:2401-2411
91. STREIT WJ, BRAAK H, XUE QS, BECHMANN I. DYSTROPHIC (senescent) rather than activated microglial cells are associated with tau pathology and likely precede neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2009;118(4):475-85

92. SÜSSMUTH S, MAXON HJ, PINKHARDT E. BOTULINUMTOXIN als Therapieoption bei clozapininduzierter Hypersalivation. *Nervenheilkunde* 2009;9:649-651
93. SÜSSMUTH SD, LANDFESTER K, TUMANI H, LUDOLPH AC, BRETTSCHEIDER J. Blood-brain barrier in neurodegenerative diseases: perspectives for Nanomedicine. *Eur J Nanomed* 2009;2:39-47
94. SULS A, MULLEN SA, WEBER YG, VERHAERT K, CEULEMANS B, GUERRINI R, WUTTKÉ TV, SALVO-VARGAS A, DEPRez L, CLAES LR, JORDANOVA A, BERKOVIC SF, LERCHE H, DE JONGHE P, SCHEFFER IE. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol*. 2009;66(3):415-419
95. TABRIZI SJ, LANGBEHN DR, LEAVITT BR, ROOS RA, DURR A, CRAUFURD D, KENNARD C, HICKS SL, FOX NC, SCAHILL RI, BOROWSKY B, TOBIN AJ, ROSAS HD, JOHNSON H, REILMANN R, LANDWEHRMEYER B, STOUT JC; TRACK-HD investigators. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 2009;8(9):791-801
96. TEUNISSEN CE, PETZOLD A, BENNETT JL, BERVEN FS, BRUNDIN L, COMABELLA M, FRANCIOTTA D, FREDERIKSEN JL, FLEMING JO, FURLAN R, HINTZEN RQ, HUGHES SG, JOHNSON MH, KRASULOVA E, KUHLE J, MAGNONE MC, RAJDA C, REJDAK K, SCHMIDT HK, VAN PESCH V, WAUBANT E, WOLF C, GIOVANNONI G, HEMMER B, TUMANI H, DEISENHAMMER F. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology* 2009;73(22):1914-22
97. THOMALLA G, SIEBNER HR, JONAS M, BÄUMER T, BIERMANN-RUBEN K, HUMMEL F, GERLOFF C, MÜLLER-VAHL K, SCHNITZLER A, ORTH M, MÜNCHAU A. Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 2009;132(Pt 3):765-77
98. TUMANI H, LEHMENSIEK V, RAU D, GUTTMANN I, TAUSCHER G, MOGEL H, PALM C, HIRT V, SÜSSMUTH S, SAPUNOVA-MEYER I, LUDOLPH AC, BRETTSCHEIDER J. CSF proteome analysis in clinically isolated syndrome (CIS): Candidate markers for conversion to definite multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2009;452:214-217
99. TUMANI H, SAPUNOVA-MAYER I, SÜSSMUTH SD, HIRT V, BRETTSCHEIDER J. CIS case studies. *J Neurol Sci* 2009;287(S1):7-10

100. TUMANI H, RAU D, LEHMENSIEK V, GUTTMANN I, TAUSCHER G, PALM C, HIRT V, SÜSSMUTH S, BRETTSCHEIDER J. Liquorproteomanalyse bei klinisch isoliertem Syndrom und MS. *Nervenarzt* 2009;80(S1):30-31
101. TUMANI H, HARTUNG HP, HEMMER B, TEUNISSEN C, DEISENHAMMER F, GIOVANNONI G, ZETTL UK; The BioMS Study Group (Altintas A, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, Federiksen JL, Fleming JO, Franciotta D, Furlan R, Hintzen RQ, Johnson MH, Krasulova E, Kuhle J, Petzold A, Rajda C, Rejdak K, van Pesch V, Waubant E.). Cerebrospinal fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2009;35:117-27
102. TUMANI H, PFEIFLE M, LEHMENSIEK V, RAU D, MOGEL H, LUDOLPH AC, BRETTSCHEIDER J. Candidate biomarkers of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): Proteome analysis of cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* 2009;214(1-2):109-112
103. UTTNER I, TUMANI H, ARNIM CV, BRETTSCHEIDER J. Cognitive Impairment in Superficial Siderosis of the Central Nervous System: A Case Report. *Cerebellum* 2009;8:61-63
104. VAN ES MA, VELDINK JH, SARIS CGJ, BLAUW HM, VAN VUGHT PWJ, BIRVE A, LEMMENS R, SCHELHAAS HJ, GROEN E, HUISMAN MHB, VAN DER KOOIJ AJ, DE VISSER M, RIVADENEIRA F, HOFMAN A, RUJESCU D, STRENGMAN E, GOLDSTEIN D, MUGLIA P, SLOWIK A, UITTERLINDEN AG, HENDRICH C, WAIBEL S, MEYER T, LUDOLPH AC, GLASS JD, PURCELL S, LANDERS J, VERMEULEN SHM, KIEMENEY LA, WOKKE JHJ, CRONIN S, HARDIMAN O, FUMOTO K, PASTERKAMP RJ, MEININGER V, MELKI J, LEIGH PN, SHAW CE, AL-CHALABI A, BROWN RH, ROBBERECHT W, ANDERSEN PM, OPHOFF RA, VAN DEN BERG LH. Genome-wide association study identifies UNC13A and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics* 2009;41:1083-1087
105. WEBER YG, LERCHE H. Genetics of paroxysmal dyskinesias. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9(3):206-11
106. WEIMAR C, HOLLE DN, BENEMANN J, SCHMID E, SCHMINKE U, HABERL RL, DIENER HC, GOERTLER M, German Stroke Study Collaboration [including Huber R]. Current management and risk of recurrent stroke in cerebrovascular patients with right-to-left cardiac shunt. *Cerebrovasc Dis* 2009;28(4):349-56
107. WEIMAR C, BENEMANN J, HUBER R, MIECK T, KAENDLER S, GRIESHAMMER S, KATSARAVA Z, DIENER HC; German Stroke Study Collaboration. Long-term mortality and risk of stroke after transient ischemic attack: a hospital-based cohort study. *J Neurol* 2009;256(4):639-44

108. WELGE V, FIEGE O, LEWCZUK P, MOLLENHAUER B, ESSELMANN H, KLAFKI HW, WOLF S, TRENK-WALDER C, OTTO M, KORNHUBER J, WILTFANG J, BIBL M. Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2009;116:203-12
109. WEYDT P, SOYAL SM, GELLERA C, DIDONATO S, WEIDINGER C, OBERKOFER H, LANDWEHRMEYER GB, PATSCH W. The gene coding for PGC-1alpha modifies age at onset in Huntington's Disease. *Mol Neurodegener* 2009;4:3
110. WOLF RC, VASIC N, SCHÖNFELDT-LECUONA C, ECKER D, LANDWEHRMEYER GB. Cortical dysfunction in patients with Huntington's disease during working memory performance. *Hum Brain Mapp* 2009;30(1):327-39

9.2 Buch und Buchbeiträge

1. CENDES F, LOPES-CENDES I, BECK H, LERCHE H, ELGER CE. Mesial temporal lobe epilepsy. In: 'Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease', Lehmann-Horn F and Lerche H, Co-Editors for the Neurosciences, Editor in Chief: Lang F, Springer Verlag, 2009
2. KÖHLING R, LERCHE H. Lesion-associated partial epilepsies. In: 'Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease', Lehmann-Horn F and Lerche H, Co-Editors for the Neurosciences, Editor in Chief: Lang F, Springer Verlag, 2009
3. LERCHE H, MARINI C, GUERRINI R, ZARA F. Idiopathic generalized epilepsies. In: 'Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease', Lehmann-Horn F and Lerche H, Co-Editors for the Neurosciences, Editor in Chief: Lang F, Springer Verlag, 2009
4. LERCHE H, MALJEVIC S. Aetiology of idiopathic focal seizures. In: The Educational Kit on Epilepsies Vol 5. Focal Epilepsies. Editor: Panayiotopoulos CP, 2009
5. LERCHE H, SCHEFFET IE, BERKOVIC SF. Generalized (genetic) epilepsy with febrile seizures plus, severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome), intractable childhood epilepsy with generalized tonic clonic seizures and related syndromes. In: 'Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease', Lehmann-Horn F and Lerche H, Co-Editors for the Neurosciences, Editor in Chief: Lang F, Springer Verlag, 2009
6. LUDOLPH AG, KASSUBEK J. Ticstörungen und Tourette Syndrom (In: J. M. Fegert, A. Streeck-Fischer, H. J. Freyberger (Eds.): Psychiatrie und Psychotherapie der Adoleszenz und des jungen Erwachsenenalters. Schattauer (Stuttgart/New York) 2009: 539-555)

10 Impressum

Herausgeber: Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm
Abteilung für Neurologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph

Adresse: Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
Tel: + 49 731 177 1200
Fax: + 49 731 177 1202

Redaktion: PD Dr. med. Roman Huber
Olga Benda

Grafische Gestaltung, Olga Benda
Layout, Fotos Stephan Mayer

Auflage: 300

Druckerei PERANET • creativ solutions