

KLINIKBERICHT

Abteilung für Neurologie der Universität Ulm

2010

Ärztlicher Direktor der Klinik
Prof. Dr. A. C. Ludolph



Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM

RIKU

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Strukturen und statistische Daten.....	7
Mitarbeiter 2010	9
Forschungsaufenthalte / Gastaufenthalte	13
Forschungsschwerpunkte.....	15
Motorische Systemerkrankungen	15
Neuromuskuläre Erkrankungen.....	18
Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen.....	18
Muskellabor im RKU.....	20
Demenzerkrankungen.....	20
Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)	20
Grundlagenforschung Demenz	22
Arbeitsgruppe Otto (Neurochemie und Neurodegeneration).....	24
Extrapyramidalmotorische Erkrankungen.....	25
Morbus Huntington.....	27
Epilepsie	30
Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS	31
Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische.....	32
Schmerzsyndrome.....	32
Ambulanz für Motoneuronenerkrankungen	33
Schlaganfall, Stroke Unit, Monitoring-Einheit und Aufnahmestation.....	35
Neuroonkologie	36
Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie	37
(Arbeitsgruppe Neuroimaging).....	37
Geriatrischer Schwerpunkt - Neurologie	41
Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation.....	43
Modelle motorischer Systemerkrankungen	44
Genetische Risikofaktoren der ALS	44
Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen	46
Axonale Regeneration	47
Sektion Neurophysiologie.....	48
Neurochemisches-Neuroimmunologisches Labor.....	50
Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik/-Therapie.....	52
Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen	54
AG Clinical Neuroanatomy	55
Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse	56
Promotionen 2010	63
Publikationen	65
Originalarbeiten	65
Buch und Buchbeiträge.....	77
Impressum	78

Vorwort

Prof. Dr. A. C. Ludolph



Im Folgenden möchte ich die Entwicklungen der Abteilung Neurologie an der Universität Ulm sowie die wichtigsten Ereignisse des Jahres 2010 beschreiben.

Auch im Jahr 2010 erwies sich die Abteilung dank ihrer Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen weiterhin als sehr leistungsstark; alle Kennziffern (Stationäre und ambulante Patientenzahlen, Fremdmittelaufkommen, Publikationsleistungen, Verbundprojekte) konnten wiederum eine Steigerung erfahren. Besonderes Augenmerk legten wir auf die Lehre, um den Nachwuchs für unser Fach zu begeistern. Dank der Zusammenarbeit mit der Abteilung für Anatomie und Zellbio-

logie (Herrn Prof. Dr. Tobias Böckers) und dem Engagement der Oberärzte (insbesondere PD Dr. Johannes Brettschneider und Frau Prof. Dr. Christine von Arnim) konnten wir eine Fast-Track-Ausbildung für besonders neurologisch/neurowissenschaftlich Interessierte etablieren (NEURO TRACK). Dies sehen wir als komplementäre Einrichtung zu der seit langem etablierten Finanzierungsmöglichkeit von experimentellen oder anderen herausragenden Promotionen.

Die personellen Änderungen begannen mit dem 01.01.2010. Da Herr Prof. Dr. Jan Kasubek sich überwiegend der Forschung widmen konnte, bekleidete Herr PD Dr. Roman Huber die Rolle des leitenden Oberarztes im Rehabilitationskrankenhaus Ulm. Herr Prof. Dr. Hayrettin Tumani übernahm weiterhin die Aufgabe, des Geschäftsführenden Oberarztes. Herr Dr. Frank Kerling (ehemals leitender Oberarzt in der Epileptologie Erlangen, Prof. Stefan) trat seine Arbeit als Oberarzt und Nachfolger von Herrn Prof. Dr. Lerche und Frau PD Dr. Weber in der Epileptologie an. Frau PD Dr. Weber entschied sich dafür in Tübingen zu bleiben (seit dem 01.12.2009) und nicht einem Ruf nach Erlangen zu folgen.

Herr Dr. Prof. Peter Andersen (der gleichzeitig eine Professur in Umea inne hat) trat eine Gastprofessur ab dem 01.04.2010 an; es ist geplant, diese mindestens für 2 Jahre einzurichten; Professor Andersen soll die Arbeiten zur klinischen Genetik in Skandinavien mit unserer Genbank vernetzen. Seine Arbeit brachte bereits im ersten Jahr erhebliche Früchte; genauso wie diejenigen von Herrn Prof. Dr. Heiko Braak, der ja auch als Gastprofessor an unserer Abteilung weilt und die Arbeitsgruppe Neuroanatomie, gemeinsam mit seiner Frau Dr. Kelly Del-Tredici-Braak leitet. Herr Prof. Braak wurde im Laufe des Jahres in die Leopoldina aufgenommen. Weitere permanente Positionen in unserer Abteilung erhielten Prof. Grodd (ehemals experimentelle Kernspintomographie Tübingen) sowie Prof. Luc Dupuis (ehemals Strassbourg), die einen Teil ihrer Arbeitsleistung in die Abteilung in Ulm investieren.

An Herrn Junior Professor Dr. Dietmar Fischer ergingen 2 Rufe; er folgte schließlich

demjenigen aus Düsseldorf auf eine W2-Stelle. Ebenso zum 31.12.2010 verließ uns Herr Dr. Gdynia, der leitender Oberarzt der Klinik in Kapfenberg bei Ingolstadt wurde.

Herrn Prof. Landwehmeyer wurde von der Medizinischen Fakultät und dem Präsidenten der Universität Ulm ein Sabbat Jahr gewährt; während dieser Zeit wird er vorwiegend in den USA weilen, um dort von Boston und Princeton aus das Huntington Netzwerk (EHDN) weiter auszuweiten und organisatorisch zu forcieren.

Im Jahr 2010 hat sich Herr Dr. Heiko Nießen (Bildgebungsgruppe bei Böhringer Ingelheim, Biberach) in unserer Abteilung für experimentelle Neurologie habilitiert; Herr PD Orth hat sich nach Ulm umhabilitiert, ebenso Herr PD Neusch aus Singen. Frau Dr. Petra Steinacker, Herr Dr. Elmar Pinkhardt und Herr Dr. Sigurd Süßmuth (Bilder Seite 6) haben ihre Habilitation eingereicht. Wir haben die Stiftungsprofessur für Neurodegeneration (Schwerpunkt Motoneuronerkrankung) versucht zu besetzen; nachdem Frau PD Jablonka aus Würzburg überraschend absagte, steht die Abteilung jetzt in Verhandlungen mit Herrn Prof. Dr. Georg Haase aus Marseille. Darüber hinaus wurde die Junior-Professur, die ehemals Herr Dr. Fischer bekleidete, wieder ausgeschrieben.

Herr Prof. Dr. Markus Otto wurde die Ehre und Pflicht zuteil, das deutsche Netzwerk für frontotemporale Demenzen zu leiten. Insgesamt ist die Abteilung, auch aufgrund von einigen Gastärzten, die in Deutschland ihre Facharztausbildung erhalten, deutlich internationaler (oder sagt man besser globaler?) geworden; dies gilt vor allem für den wissenschaftlichen Bereich; hier arbeiten neben Prof. Andersen und Prof. Luc Dupuis, auch Gäste aus der Mongolei, aus Georgien, aus Syrien, Libyen und Ungarn. Namentlich zu nennen sind Frau Dr. Baigajlmaa aus Ulan Bator und Frau Dr. Vörös aus Szeged.

Herr Prof. Dr. Otto hat gemeinsam mit Herrn PD Dr. Brettschneider unsere Biobank professionalisiert; diese ist in der medizinischen Fakultät der Universität Ulm angesiedelt und wir hoffen, dass wir mit dieser Einrichtung den Anforderungen moderner



translationalen Forschung gerecht werden. Komplementär dazu waren die Anstrengungen der Abteilung (unter Leitung von Herrn Prof. Otto) Standard Operating Procedures für das Preprocessing von Biosamples im Rahmen der World Federation of Neurology Research Group ALS/MND zu etablieren; dazu fand ein Treffen auf der Reisenburg (Bild Seite 4) im Juli 2010 statt; Es ist als ein zu großer Erfolg zu werten, dass am Ende dieses Treffens ein Konsenspapier entstand, das zur Zeit in Druck ist.

An weiteren Ereignissen ist das 2. Deutsch-Mongolische Symposium in Ulan Bator im August dieses Jahres zu nennen, an dem 2 Mitglieder der Klinik (Frau Professor Dr. Christine von Arnim, PD Dr. Johannes Brettschneider) teilnahmen. Von großem Interesse war auch der Besuch von Herrn Professor Dr. P. Nicotera, dem Leiter des Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen in Bonn, im Juli in Ulm. Es ergibt sich die erfreuliche Tendenz, dass es zu einer engeren Zusammenarbeit zwischen dem DZNE und der Abteilung in Ulm kommen wird.



Große Anstrengungen müssen geleistet werden, um den Kongress der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke im März/April 2011 in Ulm vorzubereiten; Hier waren Herr Dr. Gdynia und Herr Dr. Waibel sehr hilfreich und es sei ihnen hier und jetzt schon gedankt. Die Abteilung organisiert ja im Jahr 2011 nicht nur den DGM Kongress, sondern auch den Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Hier war Herr Prof. Dr. Jan Kassubek, gemeinsam mit Congrex an den wesentlichen Planungen entscheidend beteiligt. Während des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie im Jahre 2010 in Mannheim führten

wir ein sehr gut besuchtes Benefizkonzert gemeinsam mit der Konzertpianistin Frau Susanne Wendel (Bild) durch; die Benefizkonzerte dienen dazu, den etablierten ALS Ambulanzen einen Hilfsmittelpool einzurichten. Es konnte durch den Einsatz der Künstler, insbesondere aber durch Frau Susanne Wendel, ein beträchtlicher Geldbetrag eingespielt werden, der einer lokalen ALS-Ambulanz in Ludwigshafen zugute kommt.



Prof. Dupuis



Prof. Fischer



Prof. Landwehrmeyer



Prof. Andersen

Die Feiern zu Professor Landwehrmeyers 50igsten Geburtstag blieben der Klinik nicht ganz verborgen; es wurde jedem deutlich, welch beträchtlicher Anteil Herrn Landwehrmeyer an dem Erfolg dieser Abteilung hat.



Dr. Orth



Dr. Steinacker



Dr. Pinkhardt



Dr. Süßmuth

Im Jahre 2010 haben wir ebenfalls das ALS Register Schwaben auf den Weg gebracht; wir hoffen, dass wir durch diese, durch die DFG geförderte, Maßnahme wesentliche Erkenntnisse zur Häufigkeit und Ursachenforschung der ALS beitragen können.

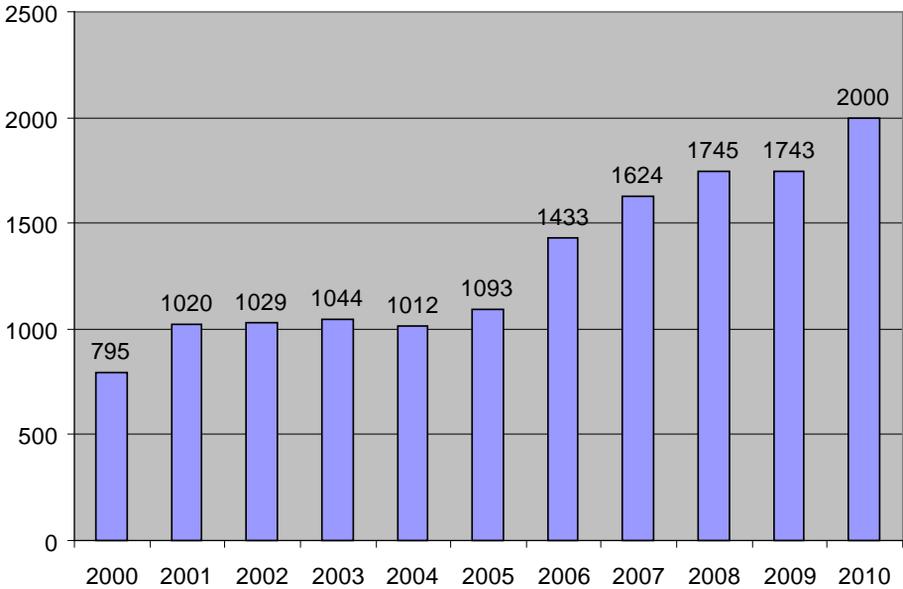
Ausblick:

Das Jahr 2011 wirft seine Schatten voraus....

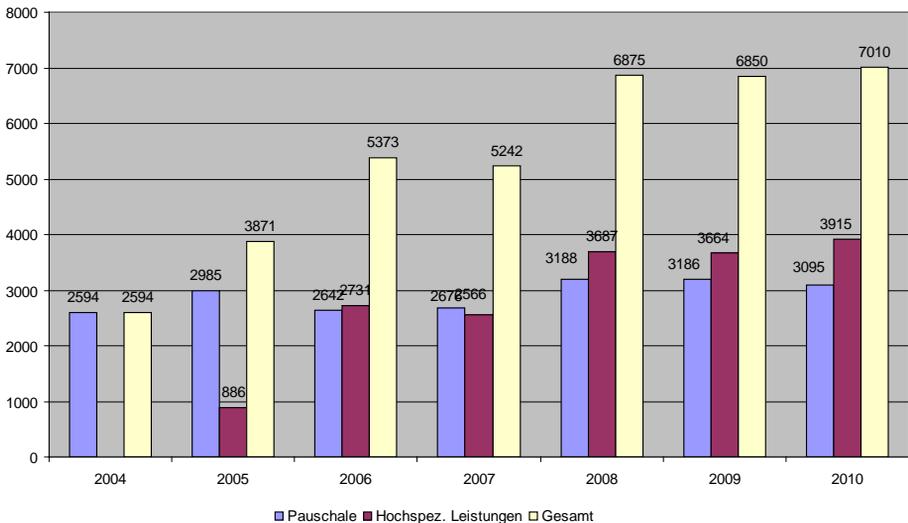


Wir werden in das neue klinische Studienzentrum einziehen und die neue Poliklinik benutzen können, die zellbiologischen Laborkliniken ausbauen und nicht zuletzt die Akutversorgung durch eine bessere Infrastruktur verbessern. Dies wird dann auch dazu führen, dass die lange erhoffte räumliche Zusammenführung der klinischen Neurologie tatsächlich eintritt. Die klinischen und poliklinischen Standorte werden von ehemals 5 und jetzt 4 zu einem Standort zusammengeführt; welche Auswirkungen dies für die Kostenstruktur und die Kommunikation und Effizienz der Arbeit haben wird, kann sich jeder, der diese Zahlen liest, lebhaft vorstellen.

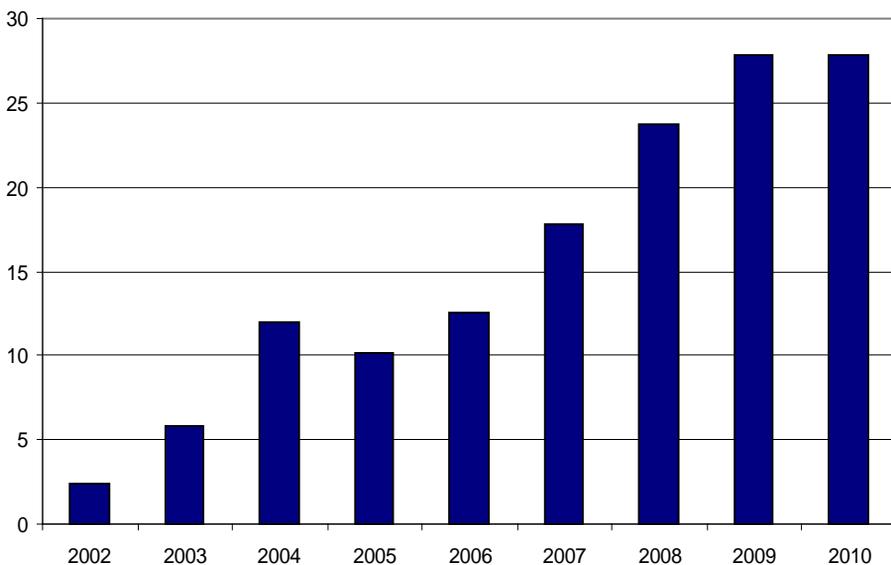
Liquorlabor - Anzahl der analysierten Samples
(2000 - 2010)



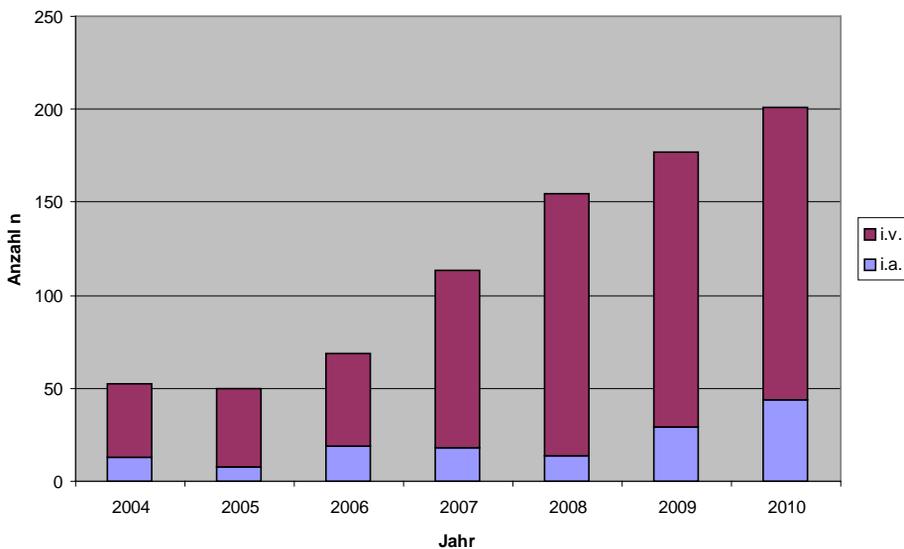
Entwicklung der Fallzahlen in der Poliklinik (2004 - 2010)



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



Fibrinolyse - Anzahl systemisch vs. lokal



Mitarbeiter 2010

Oberärzte

PD Dr. Huber, Roman	Leitender Oberarzt
Prof. Dr. Tumani, Hayrettin	Geschäftsführender Oberarzt
Prof. Dr. Otto, Markus	Oberarzt, Leiter der Neurol. Amb.
Prof. Dr. Kassubek, Jan	Oberarzt
Prof. Dr. Landwehrmeyer, Bernhard	Oberarzt
Dr. Kerling, Frank	Oberarzt
Prof. Dr. Riecker, Axel	Oberarzt
Prof. Dr. von Arnim, Christine	Oberärztin
PD Dr. Orth, Michael	Oberarzt
PD Dr. Brettschneider, Johannes	Oberarzt

Ärztliche Mitarbeiter

Dr. Becker, Felicitas	Dr. Kunz, Martin
Dr. Berger, Rebecca	Dr. Lauda, Florian
Dr. Daoud, Ahmad	Dr. Christina, Meyer
Dr. Dorst, Johannes	Dr. Mueller, Susanne
Dr. Dürr, Ruth	Dr. Niendorf, Simonetta
Dr. Endruhn, Sonja	Dr. Pinkhardt, Elmar
Dr. Fathinia, Panteha	Dr. Polivka, Dörte
Dr. Feneberg, Emily	Dr. Ponfick, Mathias
Dr. Gastl, Regina	Dr. Riether, Felix
Dr. Gdynia, Hans-Jürgen	Dr. Schuck, Elke
Dr. Gahr, Maximilian	Dr. Schulze, Bettina
Dipl. Psych. Heimrath, Johanna	Dr. Süßmuth, Sigurd
Dr. Hendrich, Corinna	Dr. Steinwald, Vera
Dr. Hoppner, Anselm	Dr. Unrath, Alexander
Dr. Issa, Hasem	PD Dr. Uttner, Ingo (Neuropsych.)
Dr. Jesse, Sarah	Dr. Waibel, Stefan
Dr. Kapfer, Tamara	Dr. Weiland, Ulrike

Ärztliche Mitarbeiter

Dr. Knauer, Katharina

Dr. Weydt, Patrick

Dr. Knauer, Carolin

Naturwissenschaftler

Dipl.-Biol. Andreadaki, Anastasia

Dr. rer. nat. Lehmensiek, Vera

Prof. Dr.-Ing. Becker, Wolfgang

Dr. rer. nat. Lehnert, Stefan

Dr. Psych. Bothe, Marc

Lungrin, Irina

Prof. Dr. Braak, Heiko

Merdian, Irma

Dipl. Biol. Braunstein, Kerstin

Dr. rer. nat. Müller, Hans-Peter

Dr. Del Tredici-Baak, Kelly

Nepper, Solveig

Dr. rer. nat. Diekmann, Volker

Schnack, Cathrin

Eschbach Judith, Mathilde

Dipl. Ing. Schwalenstöcker, Birgit

Dr. Fang, Lubin

Dipl. Ing. Schwanzar, Daniel

Jun. Prof. Dr. rer. nat. Fischer, Dietmar

Dipl. Tech. Sengottuvel, Vetrivel

Dr. Fischer, Wilhelm

Sorg, Sonja

Fleischer, Constanze

Dr. rer. nat. Steinacker, Petra

Gorges, Martin

Putz, Stefan

Hellrung, Anke

Rona-Vörös, Krisztina

Dr. rer. nat. Jürgens, Reinhart

Teuchert, Marko

Lang, Dirk

Dr. Tritsch, Christine

Leibinger, Marco

Dipl. Biol. von Einem, Björn

Dr. rer. nat. Lindenberg, Katrin

Dr. rer. nat. Witting, Anke

Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Lulè, Dorothee

Dipl.-Chem. Zettlmeißl, Heinz

Sekretärinnen

Adam, Sonja

Jürgens, Anna

Arndt, Sonja

Nisi, Elisabeth

Benda, Olga

Osswald, Monika

Berginski, Ute

Pirch, Gabi

Brun, Marion

Schneider, Susanne

Sekretärinnen

Eckrich, Elke	Schwarz, Sonja
Frank, Monika	Veyhl, Irmgard
Holland, Silvia	Weber, Monika

EDV und Medizinische Dokumentare

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

Finanz- und Personalmanagement

Dipl.-Betriebswirtin Lemmer, Irina

Technische Assistenten

Achberger, Regina	Langohr, Ramona
Aksamija, Refika	Leistner, Claudia
Appel, Carmen	Lenk, Thomas
Baumann, Siegfried	Löpke, Sylke
Boschka, Sonja	Milde, Susanna
Ehmke, Gabriele	Mogel, Helga
Fauß, Renate	Ondratschek, Christa
Fuchs, Sonja	Schattauer, Dagmar
Feldengut, Simone	Seltenheim, Sabine
Görz, Eva Maria	Vogel, Dagmar
Hofmann, Verena Iris	Wiesner, Diana
Jäger, Heidrun	Winter, Sabrina
Kelm, Markus	Wipp, Tanja
König, Doris	Fröhlich, Elke

Study Nurses

Baslic, Jenny	Luckert, Kerstin
Behovits, Martina	Maier, Melanie
Donniacuo, Antonia	Schäfer, Carmen
Eschenbach, Carolin	Raubold, Sabine (Ltd.)
Fränkle, Heike	Schüle, Sandra
Knehr, Antje Monja	Trautmann, Sonja
Kraft-Oberbeck, Ilonka	

Logopädie

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

Ergotherapie

Bailer, Heike	Jeni, Gabriele
Bäßler, Katrin	Kunz, Bernhard
Heger-Mayr, Kerstin	Rendel, Verena
Hüfner, Jeannette	Sterk, Martina

Krankengymnastik

Anacker, Alina	Gritsch, Petra
Beck, Kathrin	Haas-Jobelius, Hiltrud
Brecht, Ilona	Hagenmüller, Andrea
Denninger, Johannes	Hupfauer, Yasko
Derner, Hanne	Jenowein, Johanna
Dersch, Theresa	Schiller, Christoph
Freudenberger, Isabella	

Pflegepersonal

Pflegedirektorin: Frau Gajski Ksenija. Der Pflegedienst der Neurologie im RKU umfasst 60 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.

Forschungsaufenthalte / Gastaufenthalte

Forschungsaufenthalte wissenschaftlicher Mitarbeiter in auswärtigen
Laboratorien und Krankenhäusern



Dr. rer. nat. Kerstin E. Braunstein

Forschungsaufenthalt in Baltimore vom 01.04.2009-31.12.2011

Gastlabor: Neuropathology, Johns Hopkins School of Medicine
– Philip Wong, 705 Rutland Ave,
Baltimore, MD, 21205, USA

Bei der Erforschung von Motoneuronerkrankungen (MND) wurden in den letzten Jahren immer mehr Gene gefunden, bei denen Mutationen direkt oder indirekt mit den Erkrankungen im Zusammenhang stehen. Eines dieser Gene, welches eine Untereinheit des Motorproteins Dynaktin kodiert, ist das p150 Gen. In diesem Kontext wurden alle 32 Exone in einer aufwendigen Studie in mehr als 2500 ALS/MND Patienten und Kontrollen auf Mutationen untersucht. Nach eingehenden in-vitro Untersuchungen dieser Mutationen wurden zwei ausgewählt um neue transgene Mausmodelle zu erstellen.

Im Rahmen dieser Kooperation der beiden Institutionen wurden neue transgene Mausmodelle beider Mutationen in Baltimore hergestellt und werden nun im Rahmen dieser Studie charakterisiert. Das Ziel ist die Gewinnung neuer Erkenntnisse über die Auswirkung der Mutationen auf das Nervensystem, im speziellen auf Motoneurone, sowie die Erlangung neuer Einsichten in die Funktionsveränderungen des mutierten Proteins. Das Fernziel ist die Etablierung neuer experimenteller Krankheitsmodelle unter der Beteiligung des mutierten p150 Proteins für Motoneuronerkrankungen. Mit Hilfe dieser können sowohl weitergehende Erkenntnisse über den Krankheitsverlauf im Mausmodell gewonnen, als auch mögliche Therapiestudien durchgeführt werden.

Kooperation mit der Mongolei 2010

Im Rahmen der seit mehreren Jahren bestehenden Kooperation mit der Mongolei fand auch im September 2010 wieder ein gemeinsames zweitägiges Seminar deutscher und mongolischer Neurologen in Ulaanbaatar statt.

Nachdem Prof. Ludolph aufgrund wichtiger Termine leider nicht teilnehmen konnte, wurde unsere Klinik durch Prof. Dr. Christine v. Arnim und PD Dr. Johannes Bretschneider vertreten. Aus der Neurologischen Universitätsklinik Halle waren Prof. Dr. Stephan Zierz und Dr. Tobias Müller mit dabei, vom MDK Dr. Eike Winter. In den ersten Tagen erfolgte unter Leitung von Dr. Saraangerel, einer mongolischen Kollegin mit Ausbildung zur Neurologin in Halle, eine Exkursion in den Norden des Landes, an den Khovsgöl-See. Dieser ist der zweitgrößte See Asiens und liegt unmittelbar südlich der russischen Grenze. Er wurde von Ulaanbaatar zunächst per Flugzeug (nach Moron, einem kleinen Aimag-Zentrum) und dann per Geländewagen über eine „Piste“ erreicht.

Am Khovsgöl-See erfolgten tagsüber zu Fuß oder zu Pferd Ausflüge in eine landschaftlich atemberaubende, sibirisch-alpin geprägte Region mit dichten Nadelwäldern, Bergen bis zu über 3000 m, jeder Menge Yaks und Edelweiss. Abends erfolgte in der Jurte dann der letzte Schliff an den Vorträgen für das Seminar.



Nach der Rückkehr in die Hauptstadt Ulaanbaatar wurden die dortigen neurologischen Kliniken besichtigt. Dabei wurden gemeinsam mit den mongolischen Kollegen schwierige Patienten besprochen. Dann erfolgte das zweitägige Seminar, das von zahlreichen mongolischen Neurologinnen (männliche Neurologen sind in der Mongolei sehr selten) aus allen Teilen des Landes besucht wurde. Der inhaltliche Schwerpunkt lag diesmal auf entzündlichen ZNS-Erkrankungen. In der Folge konnte bei zahlreichen Gesprächen mit den mongolischen Kollegen die Basis für eine weitere Zusammenarbeit im klinischen und wissenschaftlichen Bereich ausgebaut werden.

Im Rahmen der Kooperation erfolgte im Dezember 2010 der Besuch der neurologischen Kollegin Dr. Bolorma und Dr. Baigalmaa im Liquorlabor.



„Ob ich gehe oder spurte – ich lande immer in der Jurte“ (Dschingis Busch)

Gäste 2010

Frau Dr. G. Baigalmaa	20.01.-15.04.2010 Ulaanbaatar, Mongolei
Frau Dr. T. Bolormaa	16.12.-15.03.2011 Ulaanbaatar, Mongolei
Dr. Biszak Bertalan	01.08.-30.09.2010 Heviz, Ungarn
Dr. Laura Addobati	26.9.-04.10.2010 U.O. Neurologia-Stroke Unit Ist. Auxologico Italiano Milano
Peter Munch Andersson	Gastprofessor, Institut of Pharmacology and Clinical Neuroscience, Umea University, Department of Neurology, Umea University Hospital, Umea, Sweden

Forschungsschwerpunkte Motorische Systemerkrankungen

Prof. Dr. A.C. Ludolph, Prof. Dr. J. Kassubek
Dr. S. Waibel, Dr. J. Dorst, C. Hendrich, Dr. M. Ponfick, S. Endruhn, 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. Hänel, 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 600 Patienten aus dieser Erkrankungsgruppe sowie die Organisation von und Teilnahme an symptomorientierten und pharmakologischen Therapiestudien.

Im Jahre 2010 wurden die beiden im Jahre 2008 begonnenen Studien, die Behandlung der ALS mit dem oralen Antidiabetikum Pioglitazon (GERP ALS) und dem Wirkstoff Talampanel (ALSTAR), abgeschlossen. Die GERP ALS Studie lief als Investigator Initiated Trial (IIT), der von unserem Studienzentrum organisiert wurde und an dem weitere 14 Motoneuron-Ambulanzen in Deutschland beteiligt waren. Diese Gruppe der Motoneuron-Ambulanzen bildet mittlerweile die Deutsche ALS-Gruppe, die in Zukunft weitere Fragestellungen zur ALS bearbeiten wird. Die im November 2009 begonnene europäische MitoTarget-Studie mit der Substanz TRO19622 wurde 2010 fortgeführt. Diese Substanz stabilisiert den Mitochondrienstoffwechsel und soll dadurch das Absterben der Mitochondrien verhindern, was wiederum zu einem verzögerten Untergang

der Motoneuronen führen würde. Darüber hinaus wurde die NOG153531 Studie begonnen, die untersucht, ob Nogo-A eine Rolle in der Pathophysiologie der ALS spielt.

Wir haben uns im Jahr 2010 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 Patienten mit anderen Formen von Motoneuronenerkrankungen aufgenommen werden konnten. Wir haben uns bemüht, diese symptomatische Therapieform der alveolären Hypoventilation bei bestehender Indikation früher als bisher einzusetzen. Die Behandlung führt nicht nur zur Verbesserung der klinischen Symptome der 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 2010 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 (Herr Dr. Dorst). 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.

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. Tumanı 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 AG Bildgebung (Prof. Dr. Kassubek) hat sich besonders intensiv mit Bildgebungsmarkern beschäftigt sowohl im Hinblick auf die Bildgebung des Gehirns als auch auf die MRT-basierte Körperfettanalyse, nicht nur bei der ALS, sondern auch bei anderen Motoneuronenerkrankungen (Details s. Kapitel Bildgebende Verfahren). Die Biomarker-Suche und –Entwicklung wird weiter intensiv fortgeführt.

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, Psychologie der Universität Würzburg und Herrn Prof. Dr. Birbaumer, Medizinische 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 deutlich benigneren Erkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder Reizdarmsyndrom. Bemerkenswerterweise 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.

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. Darüber hinaus wurde damit begonnen, alle in Ulm bekannten familiären ALS Fälle hinsichtlich ihrer genetischen Auffälligkeiten zu kartieren. Hier konnte erfreulicherweise ein erster Kontakt mit Herrn Prof. Kubisch, welcher im Herbst 2010 die Abteilung Humangenetik der Universität übernommen hat, geknüpft werden, aus dem in Zukunft eine enge Zusammenarbeit resultieren wird.

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

In der **HSP-Ambulanz** als Teil der Ambulanz für Motoneuronerkrankungen wurden auch 2010 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 Therapie-

verfahren 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 analysiert (s. auch Bildgebung in der Neurologie). Für die HSP wurde ebenso wie für andere Gruppen von Motoneuronerkrankungen (Kennedy-Syndrom, PLS) eine Datenbank-basierte Studie zur Phänotyp-Charakterisierung begonnen.

Neuromuskuläre Erkrankungen

Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen

Prof. Dr. J. Kassubek

Ärzte: Dr. H.-J. Gdynia, Dr. A. Rosenbohm, Dr. M. Ponfick, Dr. A. Bach, Dr. R. Gastl,
PD Dr. M. Orth

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 (Ärztlicher Direktor: Prof. W. Rottbauer) in einer Herzinsuffizienzprechstunde gesondert betreut.

Im Jahre 2010 wurden in der neuromuskulären Ambulanz 408 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 Ausarbei-

tung 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. Die 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) 2007 begonnene Studie zur kernspintomographischen Detektion der Herzmanifestation bei Patienten mit progressiver Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener und Typ Duchenne wurde im Jahr 2010 erfolgreich weitergeführt. 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 2010 wurden die kernspintomographischen Untersuchungen fortgesetzt, die Patientenrekrutierung erfolgte unter anderem unter Mithilfe des DMD/BMD-Patientenregisters von TREAT-NMD. Aktuell werden bereits die Ergebnisse der Verlaufsuntersuchungen ausgewertet und zur Publikation vorbereitet.

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; die ersten Daten wurden im Jahr 2010 ausgewertet, die entsprechende Publikation ist eingereicht.

Eine weitere Kooperation besteht seit mehreren Jahren mit der Arbeitsgruppe von PD Dr. Huber, dem Leiter des Ultraschallabors im RKU. Im Rahmen dieser Kooperation werden standardisierte Ultraschalluntersuchungen von Muskeln durchgeführt und unter quantitativen und qualitativen Gesichtspunkten ausgewertet.

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 mit den Ergebnissen von Skelettmuskelbiopsien und elektromyographischen Untersuchungen korreliert werden. Im Jahr 2010 wurde mit einer standardisierten Auswertung dieser kernspintomographischen Untersuchungen

begonnen, die entsprechenden Daten sind im Jahr 2011 zu erwarten.

Muskellabor im RKU

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

Im Jahr 2010 wurden insgesamt 108 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. Die Etablierung von Western-Blot Verfahren zur Analyse von Membranproteinen wurde im Jahr 2010 weitergeführt. Hinsichtlich der elektronenmikroskopischen Analyse der Muskulatur besteht nach wie vor eine Zusammenarbeit mit der neuropathologischen Abteilung der Universität Ulm (Prof. Dr. Thal).

Auf wissenschaftlichem Gebiet wurde 2010 die im Jahr 2009 etablierte Kooperation mit dem von Herrn Prof. L. Rudolph geleitetem Institut für Molekulare Medizin der Universität Ulm weitergeführt. Im Rahmen dieser Kooperation sollen in einem Langzeitprojekt humane adulte Stammzellen der Muskulatur (sog. Satellitenzellen) aus Biopsiematerial extrahiert und molekulargenetisch hinsichtlich Alterungsveränderungen untersucht werden.

Das im Jahr 2009 begonnene Gemeinschaftsprojekt mit der Universitätsklinik für Orthopädie im RKU konnte 2010 hinsichtlich der Datengewinnung abgeschlossen werden. Im Rahmen dieser Zusammenarbeit wurden Muskelgewebeproben der autochthonen Rückenmuskulatur neuromuskulär gesunder Patienten histologisch und biochemisch charakterisiert. Ziel dieses Projektes ist es, Referenzwerte für diese Muskelgruppe zu definieren. Die gewonnenen Daten werden aktuell ausgewertet und zur Publikation vorbereitet.

Demenzerkrankungen Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

Prof. Dr. C. von Arnim, Prof. Dr. M. Otto

Ärzte: Dr. S. Jesse, Dr. D. Polivka, Dr. E. Schuck, Dr. V. Steinwald

Neuropsychologie: PD Dr. I. Uttner

Study Nurses: A. Donniacuo, S. Gualazzini, J. Baslic

Die Gedächtnissprechstunde ist seit vielen Jahren als überregionale Anlaufstelle für Menschen mit Gedächtnisstörungen etabliert. Wir bieten in der Ambulanz das kom-

plette diagnostische Spektrum zur frühen Diagnostik bereits bei subjektiven Gedächtnisstörungen oder leichter kognitiver Beeinträchtigung an. Dies umfasst eine multimodale Diagnostik, die neben sorgfältiger neuropsychologischer Diagnostik, bildgebender und Labordiagnostik auch die Liquordiagnostik mit Bestimmung der Demenzmarker.

Die Weiterentwicklung von Methoden zur Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen ist ein zentraler wissenschaftlicher Schwerpunkt der Gedächtnissprechstunde. Besonders innovativer neuropsychologischer Testverfahren konnte die Nützlichkeit des „Testing-the-Limits“-Verfahren zur Unterscheidung von Gedächtnisveränderungen bei depressiven Erkrankungen von neurodegenerativen Prozessen dargestellt werden (Uttner et al., J Neurol 2010). Darüber hinaus werden in bewährter Kooperation mit dem Neurochemischen Labor der Neurologischen Abteilung des RKU (Prof. Dr. Tumani, Prof. Dr. Otto) neue Biomarker zur Früh- und Differentialdiagnostik bei neurodegenerativen Erkrankungen (M. Alzheimer, Frontotemporale Lobärdegeneration, CJD und Parkinsondemenz) evaluiert.

Bedingt durch die überdurchschnittliche Früh- und Differentialdiagnostik ist ein weiterer Schwerpunkt die Betreuung von Patienten mit seltenen Demenzerkrankungen. Dies betrifft die seltene familiäre Alzheimer Demenz, aber auch die verschiedenen Formen der frontotemporalen Lobärdegeneration. Genetische Ursachen werden zumeist in Kooperation mit dem humangenetischen Institut der Universität Ulm untersucht und eine entsprechende Diagnostik kann in Einzelfällen angeboten werden.

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 Therapien inkl. medikamentöser Behandlungen eingeleitet und ggf. adaptiert. Neben der medizinisch-medikamentösen Betreuung bieten wir auch sozialmedizinische Unterstützung und Beratung. Eine frühe und umfassende Behandlung kann das Auftreten schwerer Funktionsstörungen verzögern. Dies resultiert für die Betroffenen und ihre Angehörigen in einer substantiellen Verbesserung ihrer Lebensqualität.

In der Ambulanz werden derzeit verschiedene klinische Studien mit vielversprechenden, neuen Therapieansätzen durchgeführt. Dies umfasst neben innovativen medikamentösen Ansätzen (passive Immunisierung, Gabe von Immunglobulinen, Histamin- und Serotoninmodulation, antioxidative Strategien) auch ein neuroplastizitätsbasiertes auditives Computertraining (gefördert durch das WIN-Projekt „Neuroplastizität und Immunologie bei kognitiver Beeinträchtigung im Alter“ in Kooperation mit der Universität Konstanz) ebenso wie sportliches Training und neue Ansätze bezüglich nutritiver Supplementierung. Des Weiteren nehmen wir an der bundesweiten, BMBF geförderten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Statinen bei leichter kognitiver Beeinträchtigung (SimaMCI) teil.

Im letzten Jahr wurden weit über 500 Patienten von uns betreut, was auch die zunehmende Bedeutung dieses Krankheitsbildes widerspiegelt. Sozial-medizinische Aspekte

sind uns sehr wichtig und wir arbeiten eng mit den entsprechenden Ansprechstellen in Ulm zusammen.

Im Leuchtturmprojekt „Ultdem“ (gefördert vom BMG) in Kooperation mit der Bethesda Klinik und den Krankenkassen haben wir die analysiert inwiefern eine Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie in der Praxis umgesetzt wird. Hier ergeben sich Ansätze zur weiteren Optimierung der Betreuung von Demenzpatienten.

Im letzten Jahr gelang die Förderung durch das BMBF zum Aufbau eines Netzwerkes zur Erforschung frontotemporaler Lobärdegeneration im Kompetenznetz Demenzen unter der Leitung von Prof. M. Otto.

Die Gedächtnissprechstunde ist innerhalb des Universitätsklinikums eng mit klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Arbeitsgruppen verbunden und in überregionale Forschungs-Netzwerke integriert. Aktuelle Förderungen bestehen u. a. seitens des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), des Bundesgesundheitsministeriums (BMG) und der Industrie.

Grundlagenforschung Demenz

Arbeitsgruppe von Arnim

Prof. Dr. C. von Arnim

Dr.rer.nat. S. Beyer, Dr.rer.nat. B. von Einem, A. Hellrung, MSc, I. Keller, MSc,
D. Schwanzar, MSc, Dr. C. Schnack

Die Arbeit in unserem Labor fokussiert sich auf die Mechanismen der chronischen Neurodegeneration bei der Alzheimer Demenz (Morbus Alzheimer). M. Alzheimer ist die häufigste Ursache von Demenzerkrankungen mit großer sozioökonomischer Relevanz. Einhergehend mit Gedächtnisstörungen kommt es zuerst zu Funktionsstörungen der Nervenzellen und später zum Neuronenuntergang, wobei die Produktion und Anhäufung von Amyloid- β ($A\beta$) als ein wichtiger Faktor angesehen wird. $A\beta$ entsteht durch enzymatisches Schneiden des Amyloid-precursor-proteins (APP) durch die Enzyme β -Sekretase(BACE) und γ -Sekretase.

Apolipoprotein E ist der genetische Hauptrisikofaktor für Morbus Alzheimer. Wir untersuchen daher, wie die verschiedenen Isoformen von Apolipoprotein E und deren Rezeptor LRP, sowie die damit interagierenden Proteine das Auftreten von Morbus Alzheimer modulieren. Es gelang uns mittels innovativer bildgebender (Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy - FLIM) und immunanalytischer Methoden nachzuweisen, dass LRP ein kompetitives Substrat von APP des Schneideproteins β -Sekretase ist (von Einem, Exp Neurol 2010).

Ein anderer zugehöriger Teil der aktuellen Arbeit an den molekularen Mechanismen des M. Alzheimer beschäftigt sich mit dem Transport von APP und seinen Schneideproteinen (Sekretasen) und den funktionellen Auswirkungen von Sortierungs- und Transportproteinen auf die APP Prozessierung. Mit einer Vielzahl an aktuellen bildge-

benden, biochemischen und molekularbiologischen Methoden analysieren wir die Interaktion verschiedener Alzheimer-relevanter Proteine und den funktionellen Effekt auf APP und A β -Produktion. Im Bereich der molekularen Bildgebung entwickeln wir in Zusammenarbeit mit dem Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Meßtechnik (ILM, Ulm) innovative mikroskopische Methoden und Analytik. Ziel ist es zu verstehen, wie der Transport von APP und BACE innerhalb der Zelle reguliert und organisiert wird, um die Krankheitsmechanismen bei Morbus Alzheimer aufzuklären und neue therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Zudem untersuchen wir intrazelluläre Signalwege von APP und interagierenden Proteinen und konnten einen neuen intrazellulären Interaktionspartner (engulfment adapter phosphotyrosine binding (PTB) domain containing 1 (GULP1)) und dessen Einfluss auf den APP Metabolismus in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Böckers (Neuroanatomie, Ulm) und Prof. Thal (Neuropathologie, Ulm) charakterisieren (Beyer et al, Neurobiol Aging 2010).

Im Bereich der klinischen Forschung spielen Untersuchungen zu Biomarkern im Liquor eine wesentliche Rolle. Hier konnten wir neben der Charakterisierung der bekannten Biomarker Abeta und Tau auch neue potentielle Biomarker bei neurodegenerativen Erkrankungen identifizieren. Unsere Untersuchungen gemeinsam mit Prof. M. Riepe (Gerontopsychiatrie, Ulm) in Kooperation mit Roche zeigten, dass insbesondere Tau ein geschlechtsspezifischer Stadienmarker bei leichter kognitiver Beeinträchtigung ist (Riepe et al. Dem Ger cog dis 2010). In aktuellen Untersuchungen haben wir durch genetische Assoziation mit Biomarkern im Liquor Hinweise auf neue pathogenetische Mechanismen aufzeigen können. Hierbei zeigte sich in einer gemeinsamen Studie mit Prof. J. Stingl (Institut für Naturheilkunde & Klinische Pharmakologie, Ulm), dass bestimmte SNPs im Presenilin2 (PSEN2) Gen mit dem Abeta Niveau im Liquor assoziiert sind (Lebedeva et al, Neurobiol Aging 2010). Im interdisziplinären WIN-Kolleg der Heidelberger Akademie der Wissenschaften analysieren wir mit Kooperationspartnern aus den Arbeitsgebieten Neuropsychologie (Prof. I. Kolassa [inzwischen Universität Ulm], Dipl. Psych. F. Glöckner) und Analytische Chemie (Dr. M. Manea) der Universität Konstanz den Zusammenhang zwischen Biomarkern und neuroplastischen Veränderungen im Gehirn. Hierbei kommen immunanalytische und massenspektrometrische Methoden zum Einsatz.



Die Arbeiten zur Entwicklung Optischer Methoden zum in vivo Monitoring von Protein-Interaktionen am Beispiel der Alzheimer Demenz (OPTIMA) zusammen mit dem Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Meßtechnik – ILM, Ulm in Kooperation mit Industriepartnern (u. a. Boehringer Ingelheim, Becker&Hickl, Zeiss) werden durch die AIF gefördert. Dr. Cathrin Schnack (Bild) wird durch ein Bausteinstipendium der Universität Ulm gefördert. Frau Prof. Dr. v. Arnim ist „Kollegiatin“

der „Heidelberger Akademie der Wissenschaften“.

Förderung durch AIF und Heidelberger Akademie der Wissenschaften.

Arbeitsgruppe Otto (Neurochemie und Neurodegeneration)

Prof. Dr. Otto (Bild)

Dr. rer. nat. P. Steinacker, Dr. rer. nat. S. Lehnert, Dr. med. S. Jesse, Dr. med. Emily Feneberg, Dr. rer. nat. B. Schulze, Dipl. Psych. M. Bothe, A. Pabst, S. Meier, E.-M. Görz



Ziel der Arbeitsgruppe ist es pathophysiologische Zusammenhänge neurodegenerative 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, dass die Amyotrophe Lateralsklerose abbildet – neuroprotektiv wirkt. Diese Neuroprotektion wird wahrscheinlich indirekt über eine Aktivierung von Glia-Zellen erreicht (Publikation: Steinacker et al. 2010; 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. Um hier ein Hochdurchsatzverfahren zu entwickeln, werden nach einer proof-of-principle Phase im Rahmen verschiedener EU-Projekte diese Marker auf eine Nano-Plattform gebracht. Voraussetzung für die Etablierung solcher Verfahren ist allerdings, dass Laborstandards eingehalten werden und zur Neurochemischen Charakterisierung ein Routineprogramm durchgeführt wird (Standards in der Neurochemie: Jesse et al. 2010, J. Neurology). Hierzu würde insbesondere für eins unserer Gebiete eine Standardisierungskonferenz auf der Reisenburg abgehalten (Roadmap and standard operating procedures for biobanking and discovery of neurochemical markers in ALS).

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 vier Projekte gefördert (NADINE, NeuroTAS, cNeupro, Antepriion). Weiterhin konnte im Rahmen der BMBF-Ausschreibung Kompetenznetz „Neurodegenerative Demenzen“ von unserer Arbeitsgruppe ein Netzwerk zur Erforschung der Frontotemporalen Demenzen initiiert werden (www.ftld.de).

Extrapyramidalmotorische Erkrankungen

Prof. Dr. J. Kassubek

Ärzte: Dr. E. H. Pinkhardt, Dr. A. Unrath, H. Issa, Dr. P. Fathinia, M. Kunz

Study Nurses: S. M. Schüle, J. Baslic

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 Bewegungsstörungs-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 2010 1133 Patienten betreut (Angabe ohne Studienpatienten), so dass das sehr hohe Niveau gegenüber dem Jahr 2009, in welchem die bis dahin höchste Zahl ausgewiesen war, gehalten werden konnte.

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 Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen ist neben der im Mittelpunkt stehenden klinischen Untersuchung einschließlich der standardisierten Testung des Geruchssinnes und der Routineerhebung von Scores nichtmotorischer Symptome (u. a. ESS, BDI) und der apparativen Untersuchung der Okulomotorik als einem wissenschaftlichen Schwerpunkt insbesondere der Einsatz funktioneller bildgebender Verfahren von Wichtigkeit (Magnetresonanztomographie zur Ausschlussdiagnostik symptomatischer Parkinsonsyndrome und zur Diagnostik atypischer Parkinsonsyndrome sowie die nuklearmedizinische Bildgebung).

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 weiterhin regelhaft eingesetzt,

eine Teilnahme an einem nationalen Register wurde begonnen. Die Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm (Dr. K. Seitz) zur Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation 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 VIM 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 2010 auf hohem Niveau weiter deutlich ausgebaut. Ziel der insgesamt 11 laufenden bzw. 2010 neu initiierten Studien zum M. Parkinson, insbesondere zu Dopaminagonisten in unterschiedlichen Applikationsformen und zu neuen Wirkstoffen bei fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom mit dem Zielparameter motorischer Fluktuationen, ist es, Substanzen zu identifizieren, die den klinischen Verlauf dieser progredienten Erkrankung günstig beeinflussen können. Auch zu nicht-motorischen Symptomen (Parkinson-assoziierte respektive DA-assoziierte Tagesmüdigkeit) wurden hierbei Studien-Untersuchungen durchgeführt. Zudem wurden hinsichtlich atypischer Parkinsonsymptome klinische Prüfungen zu neuen pharmakologischen Therapieverfahren fortgeführt bzw. initiiert, u. a. eine Studie zur PSP mit Ulm (Prof. Ludolph) als LKP. Hinsichtlich wissenschaftlicher Studien zu Bildgebungs-basierten Verfahren und Untersuchungen zu Liquor cerebrospinalis-Befunden wird auf entsprechende Abschnitte verwiesen.

Restless Legs-Syndrom

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 RLS-Ambulanz ist zertifiziertes Zentrum eines Netzwerks zur optimierten Betreuung betroffener Patienten in Form eines RLS-Patientenregisters. Die klinischen Schwerpunkte der 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 2010 als Studienzentrum an zwei klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren teil.

Morbus Huntington

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer

Ärzte: 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 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. Daneben wird den Patienten die Teilnahme an klinischen Studien angeboten, sofern sie hierfür in Frage kommen.

Ein wichtiger Schwerpunkt bleibt die Arbeit im europäischen Huntington Netzwerk (EHDN, www.euro-hd.net). EHDN entwickelt sich kontinuierlich weiter, die Zahl der teilnehmenden Länder wächst, und in der longitudinalen Beobachtungsstudie REGISTRY sind bereits mehr als 7000 Teilnehmer eingeschlossen worden. Zwei Publikationen beschreiben das Studienprotokoll (1) und die Ergebnisse einer ersten Analyse der Querschnittsdaten (2).

In 2011 erfolgen Anstrengungen, die Beobachtungsstudien REGISTRY (EHDN) und COHORT (Huntington Study Group in Nordamerika) zu fusionieren. Eine globale Beobachtungsstudie, genannt ENROLL-HD, soll dann den wachsenden Anforderungen an die zu erhebenden Daten gerecht werden, aber auch die Vorbereitungen für zukünftige globale klinische Studien erleichtern (<http://www.huntington-assoc.com/enrollhd.pdf>).

Neben der REGISTRY Studie haben wir 2010 weiter als Zentrum zur PREDICT-HD Studie beigetragen, in der Ulm als eines von 4 europäischen neben einigen nordamerikanischen Zentren aktiv ist. In PREDICT-HD 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.

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

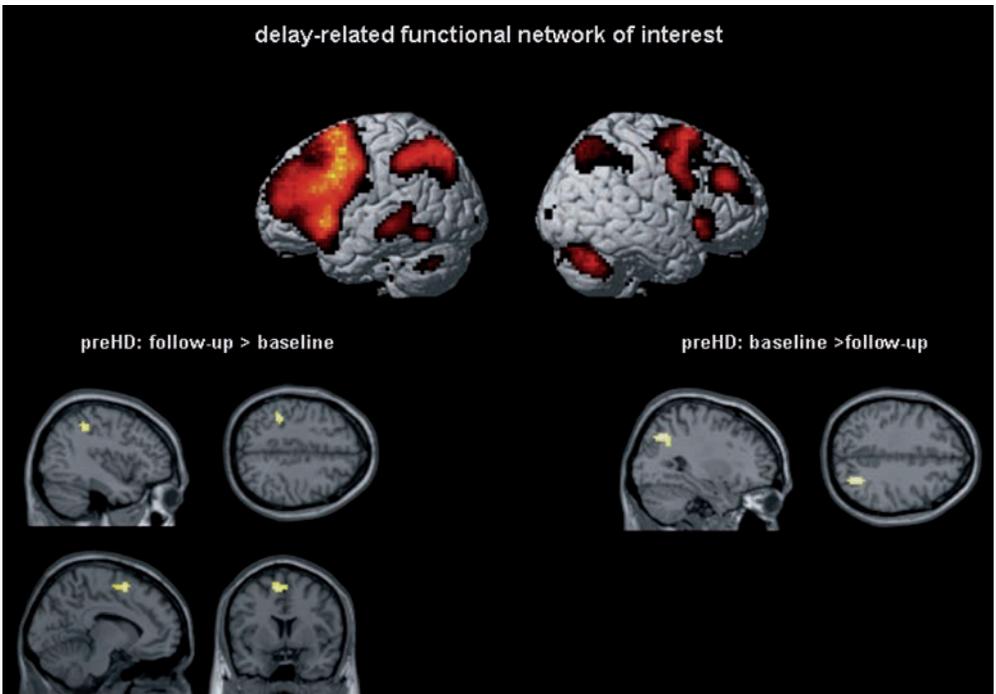


Figure 1. Within-group changes over time in functional connectivity. Analyses were performed for the frontostriatal network of interest derived from the ICA. Upper panel: Spatial functional connectivity map for both controls and preHD individuals (baseline and follow-up); one-sample t-test, $p < 0.001$, uncorrected at the voxel level, $p < 0.05$ corrected for spatial extent. Lower panel: At follow-up, preHD individuals showed increased connectivity in the left superior frontal gyrus and the left inferior parietal lobule (lower panel, left) as well as decreased connectivity in the right superior occipital gyrus (lower panel, right) compared to the baseline scan.

Daneben haben wir uns mit einer Analyse einer wichtigen klinischen Bezugsgröße für genetic modifying Studien beschäftigt. Hier besteht das Ziel darin, andere Faktoren als die CAG repeat Länge als potentielle Behandlungsziele auszumachen. Dies erfordert den Nachweis eines eindeutigen Einflusses z. B. einer Mutation auf den Zeitpunkt, zu dem erste eindeutige Zeichen der Huntington Krankheit vorliegen (age-at-onset). Es zeigt sich, dass die Einschätzung des Untersuchers, die normalerweise herangezogen wird, möglicherweise sehr ungenau ist. Eine datengestützte Bestimmung des age-at-onset mit longitudinalen Daten kann eine zusätzliche age-at-onset Bezugsgröße liefern (Figure 2, Manuskript eingereicht).

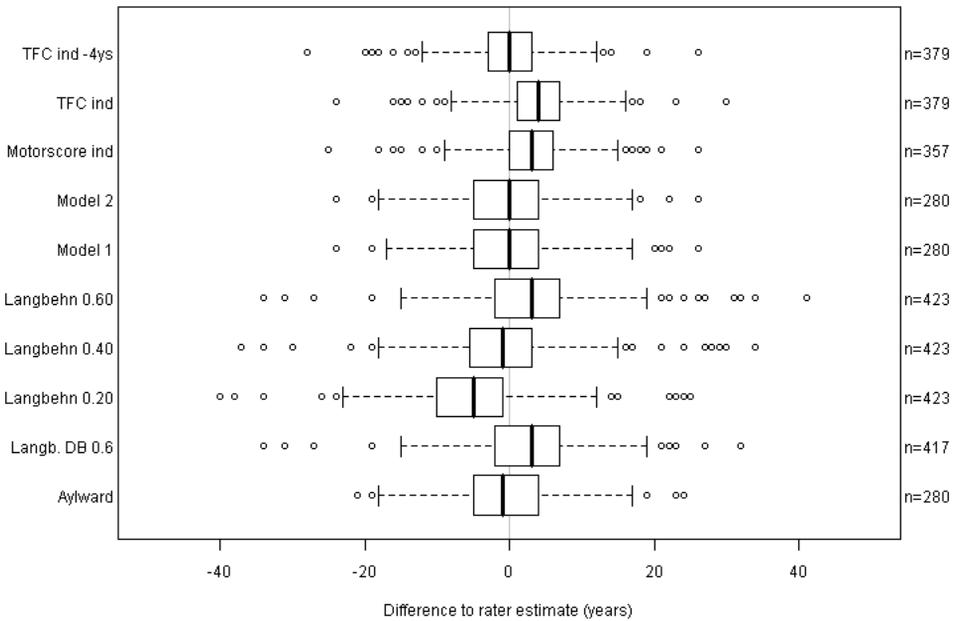


Figure 2: REGISTRY data: difference to rater estimate: The boxes of the boxplots contain 50% of the data and the median (vertical solid line), the bars indicate the 25%tile and the empty dots outliers. Abbreviations: TFC ind: regression derived TFC age-at-onset. TFC ind - 4 ys: regression derived TFC age-at-onset minus 4 years. Motorscore ind: regression derived motir age-at-onset. A. analog; Aylwars analogous. A. vextended: Aylward extended.

Darüber hinaus fanden Therapiestudien zur Huntington-Krankheit statt. 2009 wurde die ACR16 Studie abgeschlossen. Es zeigt sich ein Effekt auf die motorischen Symptome bei guter Verträglichkeit und gutem Sicherheitsprofil. Allerdings ergab auch eine Metaanalyse der europäischen MermaiHD und der nordamerikanischen HART in 2010, dass die Behandlung mit Huntexil® (45 mg zweimal am Tag) NICHT das vor der Studie definierte Signifikanzniveau für den primären Endpunkt (modifizierter Motorscore) erreichte (<https://www.euro-hd.net/html/projects/acr16/NeuroSearch-announcement-30.12.10.pdf>).

Die Dimebon Studie mit dem Ziel einer besseren Behandlung der kognitiven Domäne ist inzwischen in der open label Phase, und eine Studie in Zusammenarbeit mit Novartis befindet sich in der Rekrutierungsphase.

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

Epilepsie

OA Dr. F. Kerling (Bild)

Ärzte: Dr. A. Hoppner, Dr. E. Feneberg

Das Epilepsiezentrum Ulm bietet sowohl eine Spezialambulanz für Epilepsiepatienten als auch stationäre Diagnostik und Behandlung im RKU einschließlich eines präoperativen Video-EEG-Monitorings. Nach dem Weggang von Prof. Lerche und PD Weber nach Tübingen wurde die Leitung der Epileptologie von OA Dr. Kerling aus dem Epilepsiezentrum Erlangen übernommen.



In der **Epilepsieambulanz** werden Patienten mit schwer behandelbaren 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 zum Video-EEG-Monitoring weitergeleitet. Zur Erweiterung des Behandlungsangebotes nehmen wir zudem als Prüfzentrum im Rahmen von Medikamentenstudien teil. Es werden regelmäßig Phase-2- und Phase-3-Studien bei antikonvulsiven Substanzen mit neuen Wirkmechanismen durchgeführt. Diese Studien bieten für die Patienten eine Chance auf bessere Anfallskontrolle. Weiterhin werden Epilepsiepatienten bei allen medizinischen und psychosozialen Fragen (z. B. Berufswahl,

Kinderwunsch, Führerschein) beraten. Dabei arbeitet die Epilepsieambulanz eng mit den Beratungsstellen in Bayern und Baden-Württemberg zusammen.

Das stationäre Diagnostik- und Therapieangebot umfasst zum einen die MRT-Diagnostik mit einem auf epileptologische Fragestellungen speziell abgestimmten Programm. Hier sollen auch zunehmend Post-Processing Methoden wie die voxelbasierte Morphometrie zur besseren Darstellung epileptogener Foci eingesetzt werden. Zum anderen kann auf das komplette Angebot der EEG-Diagnostik zurückgegriffen werden. Diese umfasst das Routine-EEG, das mobile Langzeit-EEG und das oben bereits angesprochene Video-EEG-Intensiv-Monitoring zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Alle diagnostischen Maßnahmen sollen dazubeitragen, den Fokus möglichst genau zu lokalisieren und eine invasive Diagnostik überflüssig zu machen.

Neben der Fokuslokalisation werden auch Patienten zur differenzialdiagnostischen Abklärung anfallsartiger Ereignisse im Video-EEG untersucht. Das Spektrum der diagnostischen Methoden zur Abgrenzung kardiovaskulärer orthostatischer Dysregulationen wird durch die polygraphische Kipptischuntersuchung erweitert. Ein weiterer Schwerpunkt soll in Zukunft in der Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen im Rahmen neurologischer Erkrankungen liegen.

Das Epilepsiezentrum Ulm kann auf alle Techniken der prächirurgischen Video-EEG-Diagnostik einschließlich invasiver EEG-Ableitungen mit subduralen Streifen- und Plat-

tenelektroden sowie intracerebrale Tiefenelektroden zurückgreifen. Seit 2002 besteht eine Kooperation mit dem Epilepsiezentrum Bodensee mit dem Ziel eines umfassenden Angebots für Epilepsiepatienten im gesamten Raum Ulm-Bodensee. Diese reicht von der allgemeinen Versorgung Epilepsiekranker, über die Betreuung schwerst betroffener geistig und körperlich behinderter Epilepsiepatienten bis hin zur Epilepsiechirurgie. 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 diesjährige Veranstaltung zum Tag der Epilepsie, deren Mittelpunkt Fragen der Patienten stehen, mit denen auch die Themen abgestimmt werden. In diesem Jahr konnten wir im Stadthaus Ulm über 300 Interessierte begrüßen.

Aktuelle Forschungsschwerpunkte der epileptologischen Arbeitsgruppe:

- Outcomeprädiktoren für den nonkonvulsiven Status epilepticus
- Autonome Störungen bei Epilepsie
- Biomarker bei epileptischen Anfällen
- Verbesserung der Fokuslokalisation durch invasive Elektroden

Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS

Prof. H. Tumani

Ärzte: Dr. S. Niendorf, Dr. F. Lauda, Dr. T. Kapfer, PD Dr. J. Brettschneider,
Dr. S. D. Süßmuth,

Study Nurses: Fr. H. Fränkle; Fr. K. Luckert, Fr. M. Behovits

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 multiplen Sklerose Therapie-Konsensusgruppe (MSTKG) orientieren. Unsere Klinik ist seit 2007 durch die Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. als „anerkanntes MS-Zentrum“ zertifiziert.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte umfassen sowohl den diagnostischen als auch

den therapeutischen Bereich. Im diagnostischen Bereich fokussieren wir auf die Identifizierung und Evaluation von objektivierbaren Verlaufsparemtern 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 führen wir regelmäßig Informationsveranstaltungen für Betroffene und Angehörige, und Symposien für Ärzte über aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Multiplen Sklerose durch.

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

Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome

Prof. Dr. B. Landwehrmeyer

Ärzte: Dr. S. Süßmuth, Dr. F. Riether, PD Dr. M. Orth

Study nurses: C. Eschenbach, S. Trautmann

Die neurologische Schmerzambulanz ist eine Spezialambulanz innerhalb des interdisziplinären Schmerzzentrums Ulm, in der schwerpunktmäßig primäre Kopfschmerzformen sowie neuropathische Schmerzsyndrome diagnostiziert und behandelt werden. Zu den am häufigsten behandelten Kopfschmerzen zählen weiterhin komplizierte und atypische Verläufe der Migräne, gefolgt von Kombinationskopfschmerzen, Spannungskopfschmerzen und trigemino-autonomen Kopfschmerzen, wie dem Clusterkopfschmerz. Den zweiten Schwerpunkt bilden die neuropathischen Schmerzsyndrome, deren Ursache in einer Läsion des zentralen oder peripheren Nervensystems liegt. Hierzu zählen Neuralgien (z. B. Trigemino- und postzosterische Neuralgie), Polyneuropathien, Nerven-, Wurzel- oder Plexusverletzungen (Phantomschmerz) sowie zentrale Schmerzen im Rahmen von Infarkten oder Tumoren des Gehirns oder des Rückenmarks. Dabei kommt der Quantitativen Sensorischen Testung (OST) eine zunehmend wichtige Rolle als ergänzende diagnostische Methode zu, was an den zunehmenden Anfragen von auswärtigen Zuweisern zu erkennen ist. Mit Hilfe dieser erweiterten Sensibilitätsprüfung mit einer Testserie von 13 Tests wird ein individuelles sensorisches Profil des geschädigten Areals erstellt, das auf verursachende Mechanismen des zentralen oder peripheren Nervensystems hinweisen kann. So kann die analgetische Therapie spezi-

fischer an der Symptomatik und den Bedürfnissen der Patienten ausgerichtet werden. In 2010 wurde die Neurologische Schmerzambulanz Ulm in die Liste der 5 zertifizierten QST-Labore in Deutschland aufgenommen.

An Therapiestudien werden derzeit zum einen in Zusammenarbeit mit der onkologischen Abteilung der Inneren Medizin III der Uni Ulm die nichtmedikamentöse Behandlung der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathien mit der Galileo-Trainingsplattform durchgeführt (gefördert von der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.), zum anderen wurde eine neue Phase III-Studie mit einer intradermalen Applikation eines neuartigen Medikaments initiiert, die für Patienten mit einer Postzoster-Neuralgie offen steht.

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

Personell wurde die Schmerzambulanz auf dem ärztlichen Sektor in 2010 durch Herrn Felix Riether verstärkt.

Ambulanz für Motoneuronerkrankungen

Prof. Dr. A. C. Ludolph, Prof. Dr. J. Kassubek

Ärzte: Dr. S. Waibel, Dr. J. Dorst, C. Hendrich,

Dr. U. Weiland, Dr. M. Ponfick

Study Nurse: S. Raubold, M. Maier

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 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 2010 350 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 2010 sehr erfolgreich in der Rekrutierung von Patienten für klinische Studien. Die TEVA ALSTAR ALS-TAL-201 und GERP-ALS wurden abgeschlossen. Für klinische Studien MitoTarget TRO 19622 und NOG153531 konnten jeweils die Zielvorgaben hinsichtlich der randomisierten Patienten erreicht werden.

Genetische Ursachen der Erkrankung können in Zusammenarbeit mit dem Humangenetischen Institut der Universität Ulm bearbeitet 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 deutschlandweit etabliert. Es wurde 2010 um HSP-Patienten erweitert. Zudem wird in Kooperation mit der Humangenetik der Universität Bochum und dem Institut für Humangenetik ein Mutationscreening 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. Darüber hinaus werden in Zukunft genetische Untersuchungen in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Kubisch, dem neuen Leiter der Abteilung für Humangenetik der Universität Ulm, durchgeführt.

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/Motoneuronerkrankungen angeboten. Speziell hinsichtlich Schluckstörungen werden im Rahmen der Hochschulambulanz umfassende diagnostische Maßnahmen durchgeführt (Fibroptische Endoskopische Evaluation des Schluckens, FEES), so dass konservative logopädische Maßnahmen bzw. die Indikation zu Sondenanlagen/~ernährung gezielt eingesetzt werden können.

Schlaganfall, Stroke Unit, Monitoring-Einheit und Aufnahmestation

PD Dr. R. Huber

Ärzte: Dr. S. Müller, Dr. K. Knauer, Dr. C. Knauer,

Study Nurse: S. Raubold, M. Maier, E. Fröhlich

Die bereits in den Vorjahren berichteten sehr hohen Fall- und Belegungszahlen wurden im Jahr 2010 wiederum übertroffen (siehe Seite 11). Wie bereits 2009 konnte dies bei einer weiterhin vollständigen Auslastung der stationären Betten im Wesentlichen nur über eine Steigerung der prästationären Behandlungen verwirklicht werden, wobei zusätzlich die ohnehin kurzen Liegezeiten vorwiegend der nicht neurovaskulären Patienten nochmals verkürzt wurden. Im Rahmen einer konsequenten Belegungsplanung der akuten Schlaganfallpatienten konnte hier eine Einschränkung der medizinischen Qualität vermieden werden. Zusätzlich konnten die im Kontext der DRG-Kodierung auf Grund der Bestimmungen der OPS 8981.0/1 (Komplexbehandlung Schlaganfall) notwendige Überwachungsvorgaben gewährleistet werden. Dies ist umso erfreulicher, als dass das vermehrte Patientenaufkommen insbesondere auch auf eine Zunahme der neurovaskulären Patienten zurückzuführen war. Im Gegensatz hierzu war die Fallzahlsteigerung in den Vorjahren vorwiegend auf Patienten anderer neurologischer Erkrankungen zurückzuführen. Diese Steigerung der Fallzahlen verdeutlicht natürlich die Notwendigkeit der bereits ihre Schatten voraus werfenden Stationserweiterung, die im März 2011 erfolgen wird. Das bereits seit Dezember 2009 eingeführte ärztliche Dreischichtsystem und die kontinuierliche wochentägliche Doppelbesetzung bis 23:00 Uhr zeigte sich als richtungsweisend, da anhand der Spezifikation der o. g. Komplexpauschalen mehrmals täglich eine zwingende ärztliche klinische Befunderhebung bei allen Schlaganfallpatienten festgelegt wurde. Diese Erhebung konnte mittels der nunmehr etablierten ärztlichen Besetzung ohne größere Schwierigkeiten erfolgen, so dass die Qualitätssicherung hinsichtlich der der Komplexpauschalen ohne größere Schwierigkeiten gewährleistet werden konnte. Eine erneute Anpassung der Personalstruktur wird jedoch spätestens mit der Erweiterung der Station notwendig werden.

Im Schlaganfallbereich zeigte sich weiterhin ein sehr hoher Anteil hochbetagter Patienten im Alter von mehr als 80 Jahren. Während sich der Anteil der fibrinolytierten Patienten in dieser Patientengruppe in den Vorjahren strikt analog zum Anteil fibrinolyzierter Patienten in der Gesamtkohorte der Schlaganfallpatienten verhielt, wurden im Jahr 2010 erstmalig prozentual mehr Patienten im Alter von über 80 Jahren (34%) als in der Gruppe jüngerer Schlaganfallpatienten thrombolysiert. Insgesamt zeigte sich die Rate fibrinolytisch behandelter Patienten stabil. Analog zu den Vorjahren lag die Lyse-Rate bei den manifesten ischämischen Insulten (also ohne Patienten mit TIA oder Blutung), bei mehr als 25%. 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 weiterhin 50%. Im Rahmen der Fallzahlsteigerungen wurden auf der Stroke Unit in Ulm im Jahr 2010 erstmals mehr als 200 Fibrinolyse durchgeföhrt. Im Landesvergleich entspricht dies weiterhin einer ca. 4-fachen höheren Fibrinolyse rate als im Durchschnitt aller in die Versorgung akuter Schlaganfallpatienten eingebundener Klin-

ken Baden-Württembergs. Grundlegend hierfür ist der weiterhin gegebene freie Zugang zum MRT und die hiermit verbundene hohe diagnostische Sicherheit. Das im Jahr 2009 etablierte Fibrinolyse-Schema wurde weitergeführt, Behandlung mit rtPA noch im MRT nach Durchführung der DWI- und T2*-gewichteten Sequenz ermöglichte hierbei eine deutliche Reduktion der „Door to Needle“-Zeit. Aktuell besteht nach Eintreffen des Patienten in der Klinik ein Zeitbedarf von unter 45 Minuten bis zum Beginn einer entsprechenden Behandlung.

Naturgemäß stellt dieses Verfahren auch eine optimale Voraussetzung für die sogenannten Bridging-Verfahren dar. Hierbei wird nach Beginn einer systemischen Fibrinolyse (im vorliegenden Fall im noch im MRT) unter bestimmten Voraussetzungen wie zum Beispiel dem Vorliegen eines akuten proximalen ACI-Verschlußes ein intraarterielle Fibrinolyse und Thrombektomie durchgeführt. In diesem Kontext kam es im Jahr 2010 erstmals zu einem Anstieg der lokal-endovaskulär behandelten Patienten. So wurden im vergangenen Jahr immerhin etwas mehr als 20% der fibrinolytisch behandelten Patienten intraarteriell behandelt. Nochmals bleibt zu betonen, dass diese Steigerung trotz der weiterhin schwierigen Infrastruktur hinsichtlich des interventionellen Katheterplatzes gelungen ist.

Im Bereich der Multi-Zenter-Studien wurde 2010 die MAG- sowie die SIFAP-Studie beendet. Bei beiden Studien hat die Abteilung einen wesentlichen Beitrag geliefert, die Publikationsvorbereitungen für die SIFAP-Studie sind unter Ulmer Beteiligung in vollem Gang. Weitergeführt wurde die bereits 2009 begonnene AXXIS-Studie. Gleichzeitig wurde als Nachfolge einer bereits 2008 im Hause durchgeführten Phase II-Studie eine weitere akute Behandlungsstudie begonnenen (MACSI), bei der sich die Rekrutierung auf Grund der engen Einschlusskriterien bislang allerdings schleppend zeigt.

Nach mehreren Jahren ohne echte „Nassforschung“ wurden - getriggert von der abzusehenden Einrichtung eines Tiers-MRT - im zweiten Halbjahr 2010 Vorbereitungen für die Einrichtung eines Maus-Faden-Okklusionsmodelles getroffen. Das Modell soll im ersten Halbjahr 2011 etabliert werden und wird sich in Anlehnung an die bis 2005 in der Abteilung durchgeführten Untersuchungen zunächst im Wesentlichen mit hormonellen Einflüssen auf das Auftreten und das Ausmaß von Schlaganfällen beschäftigen.

Neuroonkologie

OA Dr. F. Kerling, Dr. R. Berger

Schwerpunkt ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren und sofern möglich 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(NF)-Sprechstunde der Universität Ulm beteiligt. In dieser Sprechstunde werden sowohl NF1 als auch NF2 Patienten mit multiplen hereditären Tumoren betreut. Dem interdisziplinären Team gehören Ärzte der Dermatologie, Humangenetik, Neurochirurgie, Neurologie und Pädiatrie an.

(Selbsthilfegruppe Ulm www.neurofibromatose.com)

Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie (Arbeitsgruppe Neuroimaging)

Prof. Dr. J. Kassubek (Bild)

Prof. Dr. A. Riecker, Prof. Dr. W. Grodd (April bis August), Dr. A. Unrath,

Dr. H.-P. Müller, Dr. E. H. Pinkhardt

Mitarbeiter der Sektion Neurophysiologie, S. Fuchs (Studien-RMTA)



Der Fokus der zahlreichen wissenschaftlichen Projekte zur Untersuchung spezifischer Fragestellungen mittels struktureller und funktioneller MRT-Bildgebung des Gehirns lag wie auch in den vorherigen Jahren im Jahr 2010 auf neurodegenerativen Erkrankungen und damit assoziierten MRT-Veränderungen. Neben der Applikation der bereits erprobten Methoden zur multiparametrischen Bildgebung wurde wesentlich der Forschungsschwerpunkt zur Bestimmung des Körperfettgewebeanteils mittels MRT bei Probanden und Patienten ausgebaut.

Strukturelle MRT-Bildgebung

Im Rahmen des Forschungsschwerpunktes der Computer-basierten Analyse von T1w 3D-MRT wurde sowohl der Ansatz der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) als auch die Atlas-basierte Volumetrie (ABV) weiter bezüglich der Untersuchung unterschiedlicher neurologischer Erkrankungen eingesetzt. Zur Anwendung kommen hierbei sowohl die international anerkannte Analysesoftware SPM (Statistical Parametric Mapping) wie auch das hausinterne Softwarepaket TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking). Die ABV wurde im Vergleich zum klassischen Volumetrie-Standard einer manuellen Analyse validiert und in enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Zürich, an einem Kollektiv von Patienten mit Morbus Huntington eingesetzt (die Studie 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 und Angststörungen im Kindesalter hinsichtlich der Datenanalyse an weiter vergrößerten Kollektiven abgeschlossen.

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 publiziert.

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 sowie von vaskulären Erkrankungen. Die Neurologische Klinik ist hierbei aufgrund der langjährigen Expertise für standardisierte MRT-Protokolle in zahlreichen Studien als MRT-Zentrum einschließlich frequent MRI-Akquisitionen und Durchführung von Zusatzsequenzen eingeführt.

Neben der Beteiligung bei den "EFNS Guidelines on the use of Neuroimaging in the Management of Motor Neuron Diseases", welche 2010 publiziert wurden, war die Neurologische Klinik Ulm (JK) maßgeblich an der Organisation des 1st Neuroimaging Symposium in ALS am 3. bis 5. November in Oxford beteiligt (Seite 62). Dieses internationale Treffen machte sich eine Definition der Rolle und Etablierung von MRT-basierten Techniken als Biomarker bei ALS/MND zur Aufgabe. Zur Realisierung dieses ehrgeizigen Ziels wurde die Einrichtung einer multinationalen MRT Datenbank für die meistversprechenden MRT-Techniken geplant (3D T1w MRT für VBM, DTI, RS-fMRI). Dies schafft die Basis für multizentrische internationale retrospektive Datenbankanalysen sowie die Etablierung von vorgesehenen prospektiven longitudinalen Studien mit zentraler Datenanalyse einschließlich Korrelationsanalysen mit klinischen, genetischen und elektrophysiologischen Parametern.

Im Kontext von internationalen MRT-basierten Studien zum Morbus Huntington einschließlich präsymptomatischer Genträger im Querschnitts- und Longitudinal-Design im Rahmen des Europäischen Huntington-Netzwerkes, innerhalb dessen die Neurologische Klinik Ulm involviert ist einschließlich der Leitung der entsprechenden Working Group Neuroimaging, wurde mit der Publikation erster Ergebnisse begonnen (für weitere Informationen sei auf folgenden Abschnitt (DTI-Bildgebung) verwiesen). 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 die 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, fortgeführt; hinsichtlich der Studien-Details wird hier auf den Bericht der Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen verwiesen.

MR-Diffusions-Bildgebung

Die hausinterne Software TIFT wurde weiterentwickelt und durch mehrere publizierte Studien und methodische Arbeiten etabliert.

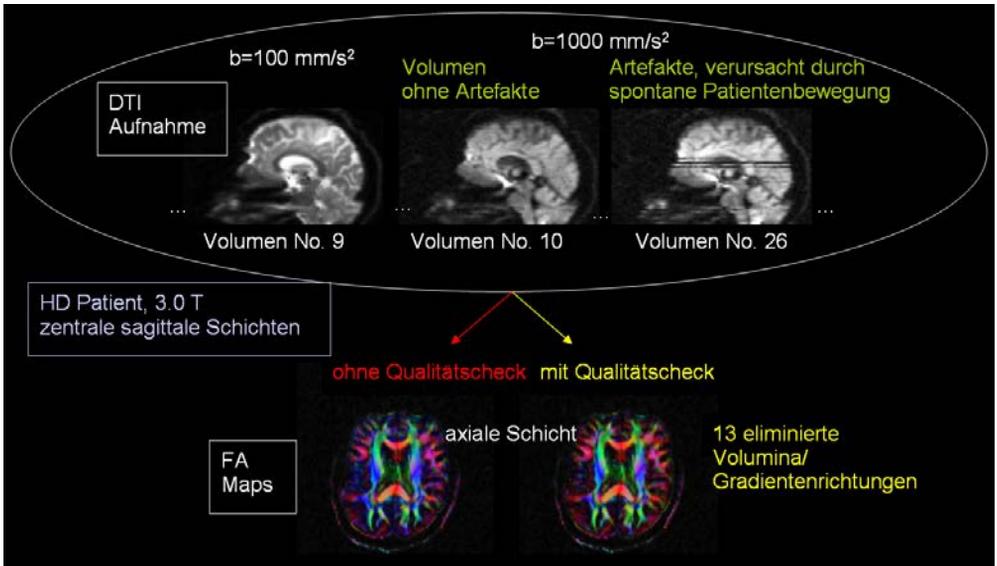
Diffusionsgewichtetes MRT (DWI)

Auch 2010 wurde die 3D-Analyse von Schlaganfallarealen mit dem Ziel der Verlaufs- und Prognose-Abschätzung von Territorialinsulten sowie die Korrelation dieser morphologischen Daten mit serologischen Parametern unter Verwendung von TIFT auf Datensätze unterschiedlicher Patienten mit Schlaganfällen angewendet.

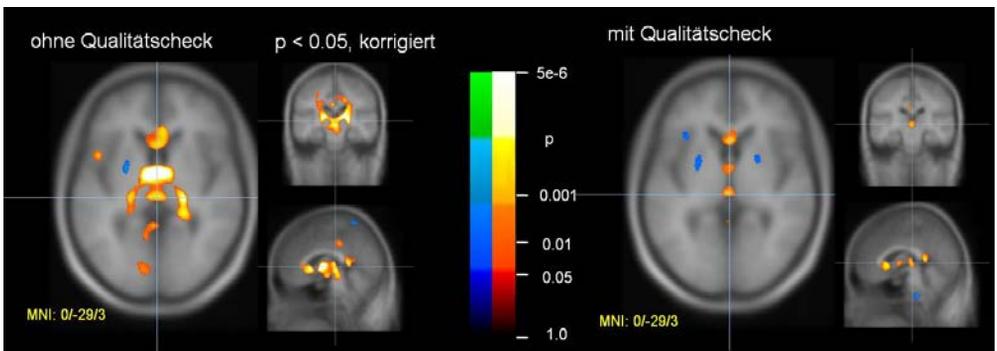
Diffusionstensor-Bildgebung (DTI)

Weiterentwickelte Analysefunktionen von TIFT finden sich erneut im Bereich DTI. Der Fokus lag 2010 zum einen auf der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses, da insbesondere bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen (z. B. HD mit den choreatischen Hyperkinesen) Bewegungsartefakte die Aufnahme und das Postprocessing empfindlich beeinflussen können. Die Methode hierbei war die selektive Eliminierung einzelner Gradientenrichtung (Größenordnung im Durchschnitt 10% der 70 aufgenommenen Gradientenrichtungen; die minimal not-

wendige Anzahl an Gradientenrichtungen beträgt 6) durch Detektion eines gewichteten Ähnlichkeitsmaßes.



Schematische Darstellung des Vorgehens zur Verbesserung des Signal-Rausch Verhältnisses mittels eines Qualitätschecks: Volumina mit durch Patientenbewegungen verursachten Artefakten werden für folgende quantitative Analysen (hier: FA-Maps) eliminiert. Hierdurch kann z.B. bei Gruppenvergleichen von FA-maps zwischen präsymptomatischen HD-Patienten und Kontrollen eine deutliche Verbesserung des Ergebnisses erzielt werden.



Verbesserung der Ergebnisse eines Gruppenvergleichs von DTI-Daten von präsymptomatischen HD-Patienten versus Kontrollen: links – ohne durchgeführten Qualitätscheck, rechts – mit Qualitätscheck. Zudem wurden unter Anwendung von TIFT bereits große Patientengruppen mit Motoneuronenerkrankungen wie der Primären Lateralsklerose, der Hereditären Spastischen Paraparese und der X-chromosomalen bulbospinalen Muskelatrophie Kennedy vollständig analysiert und publiziert. Eine neue Studie zu Unterschieden zwischen SMA-Patienten und Kontrollen wird zur Publikation vorbereitet.

Funktionelle MRT (fMRT)

Neu etabliert wurde im Jahr 2010 die Methode des τ task-free, oder Resting State (RS)-fMRT als Methode der Analyse der zerebralen regional aufgelösten Konnektivität. Die spontanen Aktivitäten der Funktionsnetzwerke sind in der fMRT durch niederfrequente Fluktuationen des blood oxygen level dependent (BOLD)-Signals gekennzeichnet, die regional unterschiedlich sind und auf verschiedene Netzwerke des Gehirns hinweisen können, auch über das erste ausführlich beschriebene Netzwerk, das so genannte Default-Mode-Netzwerk, hinaus. Hier wurde mit der Expertise von W. Grodd die Datenakquisition und das SPM-basierte Postprocessing etabliert, im Rahmen eines Disserationsprojektes (M. Kunz) wurde – über das Projekt einer individuellen longitudinalen Analyse bei ischämischen Schlaganfällen hinaus – die Auswertung von Kollektiven von RS-fMRT-Daten bei ALS und M. Parkinson begonnen. Ein Drittmittel-Antrag zu diesem Thema (Kassubek/Ludolph/Grodd) befindet sich unter Begutachtung. Weitere funktionelle Studien des τ task-related τ fMRT zur Verarbeitung von motorischen und nicht-motorischen Informationen bei der ALS werden im Abschnitt der Sektion Neurophysiologie beschrieben.

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 Datenanalyse abgeschlossen und zur Publikation vorbereitet (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. Ein Antrag zum Thema „Vokalträger-Diskrimination bei Dyslexie“ wurde von der DFG bewilligt.

Quantifizierung des Körperfettanteils

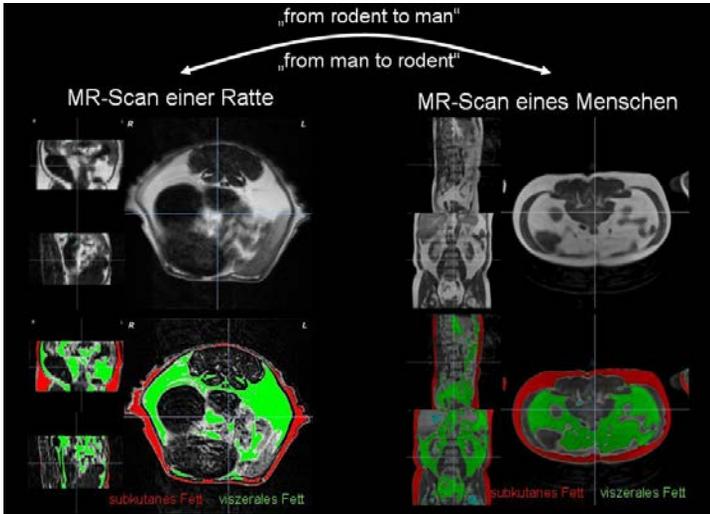
Die in den letzten Jahren entwickelte ATLAS Software (Automatic Tissue Labeling and Analysis) zur MRT-basierten Bestimmung und Quantifizierung des Körperfettanteils beim Menschen erlaubt die automatische oder halbautomatische Segmentierung von subkutanem und viszeralem Fettgewebe. Bisher wurden Kollektive von mehr als 150 ALS- sowie M. Parkinson-Patienten und altersgematchten Probanden ausgewertet und die Akquisition von Daten bei M. Alzheimer fortgeführt. Der methodische Ansatz der ATLAS wurde 2010 publiziert, die entsprechenden klinischen Studien laufen. Hierbei wurden die Analysen der quantitativen Auswertungen der Body Composition im Querschnittsdesign im Sinne von Korrelationsanalysen mit klinischen respektive demographischen Parametern weitgehend abgeschlossen.

Von methodischer Seite wurde in diesem Bereich die enge Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuroinformatik der Universität Ulm (Prof. H. Neumann) weiter geführt, ein Drittmittelantrag für gemeinsames Projekt zur automatischen Filter-Adaptation zur Intensitätshomogenisierung von Ganzkörper-MRT-Datensätzen für die automatisierte re-

gionale Fettvolumenbestimmung befindet sich in der Begutachtung.

Hierauf aufbauend wurde 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 begonnen.

Es wurde begonnen, die ATLAS auszubauen, so dass sowohl Human-MRT als auch Kleintier-MRT-Datensätze mit entsprechend angepassten Algorithmen untersucht werden können. Hiermit soll der translationale Ansatz in einer einheitlichen Softwareoberfläche vertieft werden. Zur Auswertung der MRT-Daten von Cra-Mäusen und WT-Mäusen wurde das TCS (Tissue Classification Software)-Projekt begonnen. Erste Ergebnisse wurden im Rahmen einer multiparametrischen Studie bereits publiziert.



Mittels der ATLAS sollen sowohl Human-MRT wie auch Kleintier-MRT-Daten analysiert werden.

Geriatrischer Schwerpunkt - Neurologie

Prof. Dr. C. von Arnim, Dr. E. Pinkhardt, Dr. S. Süßmuth, Prof. Dr. M. Otto,
Prof. Dr. A.C. Ludolph

Seit 1995 wird im Rahmen des Geriatrischen 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. Prof. Ludolph ist stellv. Leiter des Lenkungsausschusses, Frau Prof. von Arnim Leiterin der Geschäftsstelle zusammen mit Vertretern aus Orthopädie und Medizinischen Klinik. Zudem ist die Neurologie mit Prof. Ludolph im Lenkungsausschuss des vom Land Baden-Württemberg geförderten „Kompetenzzentrums für Geriatrie und Alterungsforschung“ vertreten.

In der IMCA-Actife-Studie (Indicators for Monitoring COPD and Asthma in the EU & Activity and Function in the Elderly in Ulm) als Projekt des Kompetenzzentrums (und

gefördert durch die EU) sind inzwischen Datensätze von 1.500 älteren Menschen (> 65 Jahre) in und um Ulm erhoben. Hier wurden erstmals auch detaillierte kognitive Daten (in Kooperation mit Prof. Riepe) und Bewegungsdaten mittels innovativer Sensortechnologie erhoben. Das Projekt liegt dank der Organisation der Abteilung für Epidemiologie (Prof. Peter und Mitarbeiter) perfekt im Zeitplan und die wissenschaftliche Auswertung läuft. Mit ersten Ergebnissen ist im Laufe des Jahres 2011 zu rechnen.



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 Geriatrischen 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, Gefäßerkrankungen) besondere Beachtung.

Die Relevanz geriatrischer Fragestellungen insbesondere im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen spiegelt sich auch in den Forschungsaktivitäten der Abteilung wider. Hier sind wesentliche Schwerpunkte sowohl im Bereich der klinischen als auch der Grundlagenforschung Ursachen, Mechanismen, Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten neurodegenerativer Erkrankungen (ALS, M. Parkinson, M. Huntington, M. Alzheimer). Die „Leuchtturm Demenz“ Studie z.B. wird in Kooperation mit der geriatrischen Klinik Bethesda durchgeführt.

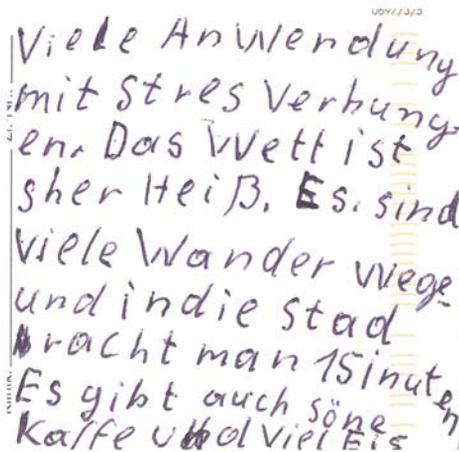
Die Aspekte der Besonderheiten der Betreuung geriatrischer Patienten wurden auch 2010 wieder in folgenden Lehrveranstaltungen besonders hervorgehoben:

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

Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation

PD Dr. I. Uttner, Prof. Dr. C. von Arnim

Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen, des Affekts und des Verhaltens finden sich nicht nur bei Demenzen, sondern auch im Gefolge vieler anderer neurologischer Erkrankungen. Selbst diskrete, der klinischen Beobachtung oft nicht zugängliche Defizite können dabei erhebliche Auswirkungen auf den privaten und beruflichen Alltag haben, so dass eine sorgfältige Diagnostik dringend geboten ist.



Störungen des Schreibens (Agraphie) bei einem 40jährigen Patienten mit langjähriger Epilepsie

Unsere seit ihrer Einrichtung im Jahr 2004 kontinuierlich ausgebauten Spezialambulanz trägt dieser Forderung Rechnung und eröffnet Patienten mit nicht-dementiellen neurologischen Erkrankungen, niedergelassenen Ärzten sowie Kliniken ohne eigene neuropsychologische Abteilung die Möglichkeit einer umfassenden neuropsychologischen Beurteilung einschließlich einer Beratung hinsichtlich evtl. erforderlicher Therapiemaßnahmen. Die therapeutischen Optionen schließen dabei grundsätzlich auch die Möglichkeit einer Weiterbehandlung in unserer Klinik ein, die von der postakuten Rehabilitation (Phase C) über die Anschlußheilbehandlung (Phase D) bis hin zur teilstationären Rehabilitation alle wesentlichen Rehabilitationsstufen und -angebote (computerge-

stütztes Funktionstraining; alltagspraktische Hilfen Therapie von Sprach-, Sprech-, Schluck- und Stimmstörungen) abdeckt. Durch die enge Vernetzung mit den anderen an unserer Klinik angesiedelten Ambulanzen ist im Bedarfsfall zudem eine unkomplizierte und zügige Weiterverweisung gewährleistet.

Modelle motorischer Systemerkrankungen

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

Unsere Arbeit mit Mausmodellen für neurodegenerative Erkrankungen konzentriert sich im Wesentlichen auf drei unterschiedliche Aspekte. Zum einen versuchen wir mit Hilfe bereits etablierter Mausmodelle präklinische Therapien zu entwickeln, die dann in einem zweiten Schritt auf den Menschen übertragen werden; zum anderen wollen wir, durch die Einkreuzung zusätzlicher genetischer Defekte in etablierte Mausmodelle, weitergehende Einblicke in neurodegenerative Pathomechanismen gewinnen. Die Entwicklung und Charakterisierung neuer Mausmodelle spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Aufklärung, der den jeweiligen humanen Erkrankungen zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen. ng wurden in einer aufwendigen Studie mehr als 2500 ALS/MND Patienten und Kontrollen auf Mutationen im p150 Gen untersucht. Nach eingehenden in-vitro Untersuchungen wurden zwei Mutationen ausgewählt und im Rahmen einer Kooperation mit der Johns Hopkins Universität zwei neue transgene Mausmodelle hergestellt, die aktuell hinsichtlich ihres Phänotyps charakterisiert werden. Das Ziel ist die Gewinnung neuer Erkenntnisse über die Auswirkungen der Mutationen auf das Nervensystem, im speziellen auf die Motoneurone, sowie die Erlangung neuer Einsichten in die Funktionsveränderungen des mutierten Proteins. Das Fernziel ist die Etablierung neuer experimenteller Krankheitsmodelle unter der Beteiligung des mutierten p150 Proteins für Motoneuronenerkrankungen. Mit Hilfe dieser Untersuchungen können sowohl weitergehende Erkenntnisse über den Krankheitsverlauf im Mausmodell gewonnen, als auch mögliche Therapiestudien durchgeführt werden. Die in-vitro Untersuchungen und die Etablierung sowie Charakterisierung der 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.

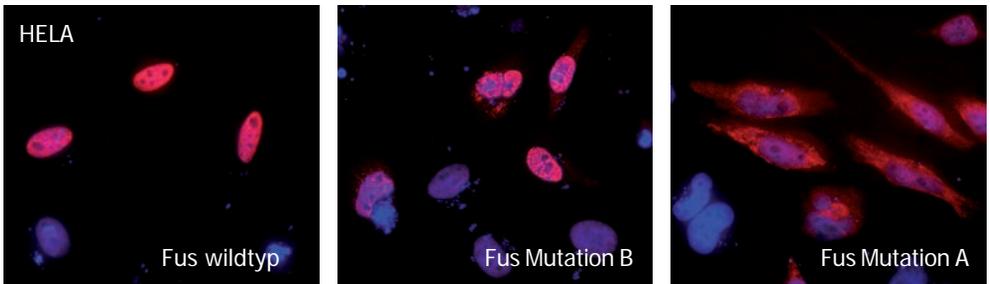
Die Arbeiten an PGC1-alpha werden über einen Pilot Grant der Thierry Latran Foundation (Dr. Weydt und Dr. Braunstein) gefördert.

Genetische Risikofaktoren der ALS

Prof. Dr. A.C. Ludolph, Prof. Dr. T. Böckers, Prof. Dr. M. Neumann, Dr. S. Liebau, Dr. med. M. Meyer-Ohlendorf, cand. med. M. Stockmann, Dipl. Ing. (FH) B. Schwalenstöcker, cand. Dr. rer. nat. Stefan Putz

Ein Schwerpunkt unserer Arbeit zur Aufklärung von Pathomechanismen, die bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) eine Rolle spielen, 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 2009 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 mutierten 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.



FUS Überexpression in HELA-Zellen. Wildtyp FUS ist überwiegend im Zellkern lokalisiert. Mutationen führen zu einer Umverteilung ins Zytoplasma. Die Mutation A zeigt eine stärkere Umverteilung als die Mutation. In der Abbildung ist FUS rot und die Zellkerne blau gefärbt.

Erste Ergebnisse zeigen, dass die Mutation A, die mit einem sehr raschen Krankheitsverlauf in Verbindung steht, zu einer stärkeren Umverteilung des Proteins ins Zytoplasma führt als die Mutation B, die mit einem außergewöhnlich langsamen Krankheitsverlauf assoziiert ist.

Neben seiner Lokalisation im Zellkern zeigt FUS eine somatodendritische Verteilung in Neuronen und akkumuliert nach der Stimulation metabotroper Glutamatrezeptoren in dendritischen Spines. An FUS gebundene mRNAs werden auf diese Weise an aktivierte Synapsen transportiert und zur lokalen Proteinbiosynthese bereitgestellt. Interessanterweise zeigen kultivierte Neurone aus FUS-Knockout Mäusen eine abnormale Spine-morphologie und ein verändertes dendritisches Verzweigungsmuster. Seine Funktionen bei der räumlichen- und zeitlichen Steuerung der Genexpression machen FUS zu einem wichtigen Akteur bei der Bildung und Plastizität chemischer Synapsen. Unser Ziel ist es diese speziell neuronalen Funktionen von FUS und den Einfluss der Mutationen weiter zu charakterisieren.

Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer

Naturwissenschaftler: Dr. rer. nat. K.S. Lindenberg, Dr. med. P. Weydt, Dr. rer. nat. A. Witting, Dipl. Biol. Constanze Fleischer, cand. med. Heike Sandtner, cand. med. Nicole Schneider, cand. med. Patricia Wackler, cand. med. Heike Tritschler, cand. med. Loretta Campanelli.

Bei Huntington-Patienten kommt es schon sehr früh im Verlauf der Erkrankung zu systemischen metabolischen Veränderungen. Auch in den zahlreichen Tiermodellen, die mittlerweile etabliert sind, sind Veränderungen in der Mitochondrienfunktion und des Metabolismus beschrieben worden, wobei diese Veränderungen nicht auf das ZNS beschränkt sind, sondern auch in der Skelettmuskulatur, dem Fettgewebe und anderen nicht-neuronalen Geweben zu finden sind. Um die mitochondrialen Veränderungen dieser metabolischen Störungen besser zu verstehen, wurden Mitochondrien aus Skelettmuskel und Gehirngewebe von 2 verschiedenen transgenen Tiermodellen zur Huntington-Erkrankung aufgereinigt und das Proteom dieser Mitochondrien mittels der differentiellen 2D-DIGE- Methode analysiert. Dabei hat sich gezeigt, dass im Gehirn der transgenen Huntington-Mäuse zahlreiche metabolische Stoffwechselwege hochreguliert sind. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Zellen versuchen, die metabolischen Störungen in den Mitochondrien über andere Stoffwechselwege zu kompensieren, um den zellulären Energiehaushalt aufrecht zu erhalten.

Weiterhin haben wir die Kultur primärer Neurone, Adipozyten und Myoblasten aus Mausgewebe etabliert, um an diesen zellulären Modellen Substanzen zu testen, die die Mitochondrienfunktion verbessern.

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeit waren die Untersuchungen der zellulären Antwort auf oxidativen Stress im Gehirn und Skelettmuskel beim M. Huntington. Diese Arbeiten werden gerade fortgesetzt, um zu klären, welche molekularen Mechanismen maßgeblich daran beteiligt sind, dass die Zellreaktionen auf Sauerstoffradikale beim M. Huntington vermindert sind und wie sie mit bestimmten Substanzen verbessert werden können.

Eine Brücke zur klinischen Anwendung dieser grundlagenwissenschaftlichen Fragestellungen wird durch unsere Arbeiten geschlagen, die zeigen, dass genetische Risikofaktoren für Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und Arteriosklerose 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. Durch eine Förderung der Latran-Foundation wird z. B. die Übertragung von Erkenntnissen dieses Projektes auf die ALS ermöglicht.

Für das Jahr 2011 wird wieder eine „Summer School Metabolic Aspects of Chronic Brain Disease“ geplant. Diese wird vom 20.-26.7.2011 auf der Reisingburg stattfinden und

entwickelt sich zu einer kleinen Ulmer Tradition. Das Konzept wurde in einem europaweiten Wettbewerb mit dem Status „FENS-IBRO Summer School“ ausgezeichnet, was mit einer Anschubfinanzierung von 20 000 Euro verbunden ist. Weitere Unterstützung konnte von der Graduate School for Molecular Medicine Ulm und der IHK/Bioregio Ulm sowie der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm gewonnen werden.

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 so genannten 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 in 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, eignen sich der Sehnerv und die in der Netzhaut befindlichen Nervenzellen hervorragend für die Untersuchung der Mechanismen, die diesem Sachverhalt zugrunde liegen. Aufgrund seines 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, so genannte 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 Iden-

tifizierung 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 an Sehnerven entwickelten Ansätze auf Nervenzellen des Rückenmarks zu übertragen und so neue therapeutische Strategien zur Regeneration des Rückenmarks nach Verletzungen zu entwickeln.

Sektion Neurophysiologie

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 die Studie zu okulomotorischen Veränderungen bei subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie (SVE) bezüglich der Datenakquisition weitgehend abgeschlossen, einschließlich der erforderlichen Anzahl von Untersuchungen von Kontrollpersonen höheren Alters. Trotz deutlicher interindividueller Unterschiede zwischen einzelnen Patienten ergab die Auswertung, dass sich die Gruppe der Patienten von den Kontrollpersonen bezüglich ihrer Augenfolgebewegung und ihrer exekutiven Kontrolle von Sakkaden sehr deutlich unterscheidet. Während die Schädigung der Exekutivfunktionen bei SVE der bei idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) beobachteten zu ähneln scheint, gehen die Störungen bei der Augenfolgebewegung von SVE-Patienten über das bei IPS gefundene Maß hinaus. Grund dafür scheint aber nicht eine Schädigung spezifischer Verarbeitungszentren der Augenfolgebewegung selbst zu sein, sondern häufige sakkadische Intrusionen, die die Folgebewegung unterbrechen. Wir vermuten, dass die Disinhibition unerwünschter Blickbewegungen ein häufiges Charakteristikum bei SVE darstellt. Die okulomotorischen Resultate werden hier mit den Computer-basierten Auswertungen der zerebralen MRT der SVE-Patienten korreliert, sowohl was die gesamte Läsionslast der subkortikalen ischämischen Läsionen angeht als auch deren regionale Verteilung.

Die Studie zu den Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus auf die Okulomotorik bei Patienten mit IPS (Vergleiche zwischen ON- vs. OFF Zustand des Stimulators im Vergleich zu konservativ behandelten IPS-Patienten) wurde hinsichtlich der erweiterten Datenanalyse um zusätzliche Kontrolldaten ergänzt und bezüglich der Auswertung abgeschlossen; die Arbeit befindet sich im Reviewprozess.

Im Nachtrag zu dem 2009 abgeschlossenen DFG-Projekt **“Biologische Prinzipien der Sensorfusion“** wurden Versuchsdaten zur Verarbeitung von Sinneskonflikten analysiert und zur Publikation vorbereitet. Im Rahmen der Zusammenarbeit mit der Abt. Neuroinformatik (Prof. H. Neumann) wurden umfangreiche Experimente zur Untersuchung des Einschwingvorgangs der visuellen Bewegungswahrnehmung durchgeführt.

Die konsiliarischen Untersuchungen von Patienten mit atypischen Parkinson-Erkrankungen

kungen oder anderen neurodegenerativen Erkrankungen wurden fortgesetzt. Um das zunehmend umfangreichere Datenmaterial flexibel und effektiv nach bestimmten Fragestellungen durchsuchen zu können, erfolgte der Aufbau einer systematischen Datenbank.

Im Bereich **funktionelle Bildgebung und EEG** mussten die bisher von uns entwickelten und für die Reizdarbietung genutzten Hard- und Softwarelösungen an die im Dezember 2009 im MRT-Gerät des RKU neu in Betrieb genommene visuelle und akustische Reisanlage der Firma NordicNeuroLab angepasst werden. Die jetzt verwirklichte Lösung zur Ansteuerung der Reisanlage besteht aus PC basierten Softwarekomponenten, die ebenso wie die notwendigen Hardwarekomponenten in unserem Labor entwickelt wurden. Erste Anwendungen fand die neue Anlage in zwei Projekten der prächirurgischen Epilepsiediagnostik.

Für die Bestimmung eloquenter und motorischer Hirnareale wurde mit dem Aufbau einer umfangreichen Datenbasis von gesunden Probanden begonnen. Diese gesunden Probanden dienen zukünftig als Vergleichskollektiv für die im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik untersuchten Epilepsiepatienten der Neurologie. Bei diesen Patienten und bei den Probanden der Vergleichsdatenbasis wird mit Hilfe von funktionellen MRT-Untersuchungen die Lokalisation der Sprachdominanz und motorisch wichtiger Hirnareale bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen zukünftig in die Planung der Operation mit einfließen. In einer Fallstudie gelang es beispielsweise, mit Hilfe der neuen MRT-Reizlage und mit der von uns in den letzten Jahren entwickelten MRT-tauglichen EEG-Verstärkeranlage bei einem Patienten mit musikogener Epilepsie sowohl im EEG als auch in der funktionellen BOLD-Antwort den Anfallsbeginn in der linken Temporalregion zu lokalisieren.

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. Des Weiteren wurden Untersuchungen zur Wahrnehmung alltagsrelevanter und körperbezogener Bewegungen auf funktioneller Ebene (fMRT) an ALS-Patienten durchgeführt. Erste Daten liefern Hinweise, dass die rein passive Verarbeitung (Beobachtung der Bewegung) und die aktive Verarbeitung ein verändertes kortikales Muster bei ALS-Patienten im Vergleich zu Gesunden zeigen.

Schließlich wurden Erkenntnisse aus einer vorherigen Studie weiter verfolgt, nach denen 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

Erkennung von Emotionen in Gesichtern beeinflusst. Es wurde eine entsprechende fMRT-Untersuchung an ALS-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen durchgeführt. Parallel wird der tatsächliche soziale Umgang mit Hilfe von Tagebüchern und Videoaufzeichnungen erfasst und mit den Ergebnissen im MRT in Zusammenhang gebracht.

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 werden. Zudem soll die Frage geklärt werden, inwiefern kognitive Einschränkungen Einfluss auf die Entscheidungsfindung bei ALS-Patienten haben. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der kognitiven Einschränkung der Patienten und den Entscheidungen, die sie bezüglich lebensverlängernder/~verkürzender Maßnahmen treffen. 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 postalischem Weg in anonymisierter Form niedergelassene Hausärzten und Neurologen befragt. Es wurde ein Antrag auf Förderung bei der DFG eingereicht.

In einer weiterführenden Studie wird zum einen die Frage der Faktoren, die Einfluss auf die Entscheidungsfindung der ALS-Patienten haben (Ethisch-Religiöse Prägungen, Urteilsfähigkeit) in einer Querschnittstudie in Deutschland und den Niederlanden untersucht. Zum anderen wird die Diskrepanz zwischen Fremd- und Selbsteinschätzung des Befindens der ALS-Patienten aus der Sicht der Patienten im Vergleich zu der von Gesunden verglichen (wie einerseits Angehörigen oder andererseits Personen, die bisher noch keine Erfahrung mit ALS-Patienten hatten). Die erwartete Diskrepanz der Einschätzungen hat weit reichende Implikationen für Fragen der Entscheidungsfindungen für ALS-Patienten durch Dritte wie Angehörige und Ärzte. Die Einschätzung des Befindens durch die ALS-Patienten und Angehörigen wird außerdem prospektiv longitudinal im Verlauf von einem Jahr untersucht, um eventuelle Änderungen des Affektes der ALS-Patienten bei gleichzeitiger Nicht-Beachtung dieses Änderungsprozesses durch die Angehörigen zu erfassen.

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 Probe-

numsatz von 2000 Liquor-Serum Probenpaaren pro Jahr aufweist.

Durch die Verfügbarkeit einer großen Liquor-Serum-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 Probenbank 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 fanden insgesamt fünf Liquordiagnostik-Kurse statt, in welchen je nach Zielgruppen Grundlagen, Methodik und klinische Befundbeispiele inter-aktiv vermittelt werden. Die Zielgruppen sind Ärzte (Assistenzärzte und niedergelassene Kollegen aus den Fachbereichen Neurologie, Psychiatrie, Labormedizin, Innere Medizin, Neurochirurgie, Pädiatrie), Laborpersonal (CTA, MTA, BTA), wissenschaftliche Mitarbeiter und Studenten.

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 Meningen und des ZNS, auf die CT-negative Subarachnoidalblutung 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
Zytologie:	Liquor-Zellzahl, Liquorzellbild
Proteine:	Gesamtprotein, Immunglobuline (IgG, IgA und IgM), oligoklonale IgG-Banden mit Isoelektrischer Fokussierung
Erregerspezifische:	Borrelien (IgG, IgM), FSME (IgG, IgM), Masern
Antikörper:	Röteln, Herpes-simplex, Herpes-zoster, CMV
ZNS-spezifische Proteine:	Beta-Trace (Prostaglandin-D-Synthase), Transthyretin, Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin, sCD14, IL-6, Vit. B12, Homocystein

Demenzmarker: Tau-Protein (Gesamt-, Phospho-Tau), Beta-Amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3-Protein (in der Differentialdiagnose einer CJD), S-100B, h-FABP
Hypocretin-1 (in der Differentialdiagnose einer Narkolepsie)

Wissenschaftliche Aktivitäten:

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

Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik-/Therapie

Prof. Dr. A. Riecker

Ärzte: Dr. S. Waibel

Assistenten: B. Lindner-Pfleghar, F. Schradt, M. Friedrich, C. Pfitzer, U. Pfeifle, B. Meyer-Täuber, C. Betz



Im Jahr 2010 wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung Logopädie, Prof. Dr. Axel Riecker und Dr. S. Waibel die Dysphagiediagnostik und die allgemein-logopädische Diagnostik und Therapie am RKU weiter 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-Syndrom):	im Verlauf sehr häufig
Multisystematrophien (MSA):	im Verlauf sehr häufig
Schweres Schädel-Hirn-Trauma:	50–60% in der Akutphase

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS):	im Verlauf fast immer, in ca. 25% bulbärer Beginn, dann regelhaft
X-chromosomal rezessive spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) Typ Kennedy:	im Verlauf sehr häufig
Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP):	häufig, besonders bei den Sonderformen „Polyneuritis cranialis“ und „Miller-Fisher-Syndrom“ (MFS)
Critical-Illnesss-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):	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)



Dr. Waibel



Lindner-Pfleghar

Im Rahmen unterschiedlicher Grunderkrankungen auftretende Schluckstörungen führen häufig zu Komplikationen wie Mangelernährung, Aspirationspneumonien, Kommunikationsstörungen, etc. und machen speziell angepasste Behandlungskonzepte notwendig. Daneben liegen aber bei diesen Patienten häufig zusätzlich Sprach- und Sprechstörungen entsprechend ihrer Grunderkrankungen vor, die bei uns diagnostisch und therapeutisch betreut wurden. Um diese Patienten und ihre Angehörigen nach den aktuellen Richtlinien der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG), die unter Mitwirkung von Prof. Riecker und Frau Lindner-Pfleghar erarbeitet wurden, unter neuesten Gesichtspunkten beraten und behandeln zu können, ist eine stufenförmig aufgebaute Diagnostik notwendig. Dabei wurden im Jahr 2010 im stationären Bereich der Neurologischen Klinik (Stroke Unit und Akutstationen) 1717 Patienten bezüglich ihrer Schluck-, Sprach- und Sprechstörungen (inklusive 350 fiberendoskopische Schluckuntersuchungen) untersucht und behandelt. Darüber hinaus wurden im Jahr 2010 bei 100 ambulanten Patienten fiberendosko-

pische Schluckuntersuchungen durchgeführt und in der Folge 170 ambulante Fälle behandelt.

Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen

Dr. rer. nat. Anke Witting

Dr. med. Krisztina Vörös, cand. med. cand. med. Heike Tritschler, cand. med. Loretta Campanelli, cand.med. Annette Ferger, cand. med. Valentina Reimer, 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 unserer 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 (Ferber et al., 2010). 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 wurden durch das Bausteinprogramm der Universität Ulm gefördert.



2010 haben die Studenten Anne Buttgreit, Katharina Muth, Sepiede Azghandi und Dominik Bühler erfolgreich ihre Bachelorarbeit im Labor von Anke Witting angefertigt. Weiterhin hat Dr. Anke Witting 2010 das Baden-Württemberg Zertifikat für Hochschuldidaktik verliehen bekommen.

AG Witting (von links nach rechts: Irma Merdian, Valentina Reimer, Krisztina Vörös, Anne Buttgreit, Anke Witting, Katharina Muth, Loretta Campanelli)

AG Clinical Neuroanatomy

Prof. Heiko Braak, MD, Dr. Kelly Del Tredici-Braak, MD

Technische Assistenten: PhD, Siegrid Baumann (MTA), Gabriele Ehmke (MTA),
Simone Feldengut (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.

- Morbus Parkinson: Neuropathological staging
- Morbus Alzheimer: Neuropathological staging
- Parkinson-associated synucleinopathy in the human nervous system
- Alzheimer-related cytoskeletal pathology in the human brainstem
- Argyrophilic grain disease
- 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) and Prof. B. Miller (University of California Medical School at San Francisco, CA, USA), and Prof. M. Tolnay (University of Basel, Institute of Pathology and Neuropathology)

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

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).

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

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.

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 2010 Neurologische Universitätsklinik und Neurozentrum Ulm

19.04.10	Prof. Otto Busse, Berlin Haben die Stroke Units in Deutschland eine Zukunft?
26.04.10	Prof. Robert Nitsch, Mainz Phospholipid signalling at the glutamatergic synapse: a role for plasticity related gene 1 (PRG-1)
03.05.10	Prof. Christian Haass, München Cellular mechanisms of FTD
10.05.10	Prof. Achim Gass, Basel/Mannheim Clinical Perspectives of Cerebral Arterial Spin Labelling MRI
17.05.10	PD Christoph Kleinschnitz, Würzburg Neue antithrombotische Therapiestrategien beim ischämischen Schlaganfall
07.06.10	Prof. Hans-Walter Pfister, München Neues aus der Neuroinfektiologie
14.06.10	Prof. Christoph Stippich, Basel Interventionelle Neuroradiologie
21.06.10	Prof. Marco Prinz, Freiburg Shaping the immune system of the brain
28.06.10	Prof. Dietmar Thal, Ulm/Günzburg Neuropathie Konferenz

Veranstaltungen Wintersemester 2010/2011
Neurologische Universitätsklinik und Neurozentrum Ulm

18.10.2010	Prof. Dr. Wolfgang Rottbauer, Kardiologie, Ulm To close or not to close: Offenes Foramen ovale
25.10.2010	Dr. Reinhard Horowski, Berlin Eine kurze Geschichte der Parkinsontherapie
27.10.2010	Jahressymposium der Neurozentrums
08.11.2010	PD Dr. Karin Jurkat-Rott, Dr. Hans-Jürgen Gdynia Muskelkolloquium
15.11.2010	Prof. Dr. Hartmut Wekerle, Martinsried München Autoimmune Pathogenesis of Multiple Sclerosis
20.11.2010	Jahressymposium der Neurologischen Uniklinik
22.11.2010	Prof. Dr. Christian Kubisch, Humangenetik, Ulm Die genetische und pathophysiologische Aufklärung von PARK9 – einer seltenen Form des erblichen Parkinsonismus
29.11.2010	PD Dr. Felix Schlachetzki, Regensburg Blut-Hirn Schranke & Schlaganfall
06.12.2010	Prof. John March, MD, Duke-University, Nord-Carolina Clinical trials methods in pediatric psychopharmacology: experimental design, enhancing signal detection, and clinical operations/implementation
17.01.2011	Prof. Dr. Iris-Tatjana Kolassa, Konstanz/Ulm Genetik und Neurobiologie der Posttraumatischen Belastungsstörung
24.01.2011	Prof. Dr. Alfons Schnitzler, Düsseldorf Die Rolle neuronaler Oszillationen bei Bewegungssteuerung und Bewegungsstörung
31.01.2011	Prof. Dr. Klaus Faßbender, Homburg Neue therapeutische Ansatzpunkte bei der Alzheimer-Krankheit
07.02.2011	Prof. Dr. Frauke Zipp, Mainz Entzündung im ZNS – Fortschritte in Pathogenese und Therapie
14.02.2011	Prof. Dr. Dietmar Thal Neuropathologie-Konferenz

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 durchgeführt:

Liquordiagnostik (OA Prof. Dr. Tumani): Diese Kurse vermitteln Grundlagen der Liquor-Analytik und beinhalten 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. Das Angebot wurde im Jahr 2010 erweitert und somit werden auch Liquordiagnostik-Kurse für Neurologen aus der Türkei angeboten.

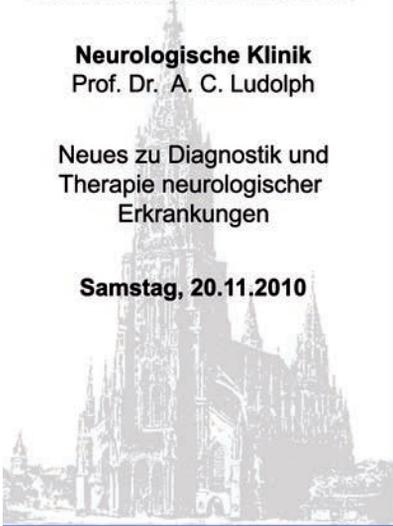
25.-26.02.2010 21.-22.10.2010	Liquordiagnostik-Kurs für die Kollegen aus Türkei
05.06.2010, 16.-17.07.2010 13.11.2010	Liquordiagnostik-Kurs für die Kollegen aus Deutschland
13.03.2010	Stellenwert von Botulinumtoxin veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. J. Kassubek, PD Dr. R. Huber und Prof. Dr. A.C. Ludolph.
10.07.2010	Bonn. Symposium Schlaganfall und Vorhofflimmern: M. Fabry und andere seltene Ursachen des Schlaganfalles
03.11.2010 bis 05.11.2010	1st Neuroimaging Symposium in ALS in Oxford beteiligt. Kassubek (Seite 62)
20.11.2010	14. Ulmer Neurologie-Symposium (Seite 61) , veranstaltet und organisiert von PD Dr. R. Huber, 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, 20.11.2010



Wir bedanken uns für die Unterstützung folgender Firmen:



GlaxoSmithKline



Bayer HealthCare
Bayer Vital



Programm

- 9:00 - 9:15 **Begrüßung**
(Prof. Dr. A. C. Ludolph)
- 9:15 - 9:35 **Antikonvulsive Strategien bei zerebralen Raumforderungen**
(Dr. F. Kerling)
- 9:35 - 9:50 **Therapieoptionen mit Botulinumtoxin in der Neurologie**
(Dr. E. Pinkhardt)
- 9:50 - 10:10 **Nicht-motorische Symptome bei Morbus Parkinson: zentraler Therapie-Bestandteil**
(Prof. Dr. J. Kassubek)
- 10:10 - 10:30 **Frontotemporale Demenzen: ein Update**
(Prof. Dr. M. Otto)
- 10:30 - 10:45 **Behandelbar oder nicht? Aktuelle Therapiestudien bei Morbus Huntington**
(Dr. S. Süßmuth)
- 10:45 - 10:55 **Zwei juvenile Patientinnen mit Anfallsreizen und Verhaltensauffälligkeiten**
(Dr. S. Müller)
- 10:55 - 11:15 **Pause**
- 11:15 - 11:25 **Diagnosestellung nach 16jährigem Krankheitsverlauf: neue Therapieoptionen für einen 46 jährigen Patienten mit progredienterfamiliärer Tetraparese**
(Dr. M. Ponfick)
- 11:25 - 11:45 **Sekundärprophylaxe bei kardiogen-embolischen Insulten**
(PD Dr. R. Huber)
- 11:45 - 12:00 **Die Rolle der Bildgebung in der Versorgung des Schlaganfalls**
(Dr. A. Unrath)
- 12:00 - 12:15 **Neue orale Therapien bei der MS**
(Prof. Dr. H. Tuma)
- 12:15 - 12:30 **Neues zur Diagnostik der Neuroborreliose**
(PD Dr. J. Bretschneider)
- 12:30 - 12:50 **Affekt(-Störungen) und Lebensqualität bei ALS-Patienten**
(Dr. D. Lulé)
- 12:50 - 13:00 **Auflösung / Diskussion der Fallvorstellungen**
- 13:00 **Schlusswort**
(Prof. Dr. A. C. Ludolph)



DEPARTMENT OF
CLINICAL
NEUROLOGY

Organising Committee: Martin Turner
Jan Kassubek
Julian Grosskreutz

West Wing Level 3
John Radcliffe Hospital
Headley Way
Oxford
OX3 9DU

Tel: 01 865 231842
martin.turner@clneuro.ox.ac.uk

The 1st Neuroimaging Symposium in ALS

Wednesday 3rd – Friday 5th November 2010

Venue: St. Edmund Hall, Oxford University

FINAL PROGRAMME

Time	Wednesday 3 rd November	Thursday 4 th November	Friday 5 th November
0830-1030		'DTI in ALS' Professor Jan Kassubek	Presentation of small group discussions and guidelines
1030-1100		'DTI methodological considerations' Dr Heidi Johansen-Berg	
		COFFEE	COFFEE
1100-1300		'R-FMRI in ALS' Dr Bahram Mohammadi	1130-1230 'Lessons from ADM' Professor Nick Fox
		'Methods for R-FMRI and application in the The Human Connectome Project' Professor Stephen Smith	John Radcliffe Hospital site (reach from St. Edmund Hall @ 1045, leaving /RH @ 1230)
		'An approach to studying connectivity' Dr Saad Jbabdi	
1300-1400	LUNCH	LUNCH	LUNCH
1400-1600	'Welcome' 'How ALS became a cerebral disease' Dr Martin Turner 'The MAGNIMS model' Professor Massimo Filippi 'MRS in ALS' Dr Sanjay Kalra	'High-field rodent MRI' Dr Niki Sibson 'Post-mortem MRI' Dr Karla Müller 'Cord imaging' Dr Jon Brooks 'mcDESPOT' Dr Shannon Kolind 'Neuroimaging of stem cell therapy in neurodegeneration?' Dr Mike Mado	'7T – opportunities and challenges' Dr Stuart Clare 'A Multicentre Initiative' Dr Martin Turner, Professor Jan Kassubek, Dr Julian Grosskreutz Final discussions
1600-1630	COFFEE	COFFEE	
1630-1830	'VBM in ALS' Dr Julian Grosskreutz 'VBM methodological considerations' Dr Mark Jenkinson	Small groups working on consensus guidelines (VBM, DTI, MRS, FMRI, clinical dataset)	
1900-	DRINKS RECEPTION	DRINKS RECEPTION	
1930-		FORMAL DINNER (St. Edmund Hall)	

Lehre

PD Dr. Brettschneider, Frau Prof. Dr. v. Arnim, Dr. Süssmuth

Mit großem Engagement haben alle Mitarbeiter der Abteilung an der Gestaltung und Weiterentwicklung der zahlreichen Lehrveranstaltungen mitgewirkt. Zahlreiche Assistenzärzte haben als Vorlesungsassistenten, aber auch darüber hinaus mit großem Engagement die Lehre unterstützt. Stellvertretend für viele andere soll hier Herr Dr. Kunz erwähnt werden, der sich immer wieder mit großer Hilfsbereitschaft an der Vorbereitung von Lehrveranstaltungen beteiligt hat.

Im Sekretariat leisten Frau Weber, Frau Benda und Frau Agrawal weiterhin wertvolle Mitarbeit.

Konzeptionell wurde die Lehre im Jahr 2010 vor allem in den Bereich individueller Studienmodelle und der Begabtenförderung weiterentwickelt. Um neurowissenschaftlich interessierten Studierenden frühzeitig einen tieferen Einblick in die experimentellen Neurowissenschaften und in die klinische Neurologie zu ermöglichen, wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Böckers ein Mentoring-Curriculum Neurowissenschaften (NeuroTrack) entwickelt. Dabei soll in mehreren Modulen unter der Betreuung eines Mentors der Unterricht in besonderes intensiver und tiefgehender Form erfolgen, bei formal gleicher Unterrichtsdauer und gleicher Leistungskontrolle zu den bisherigen neurologischen Lehrveranstaltungen. Ein erster Probedurchlauf für Modul III konnte im SS 2010 erfolgreich durchgeführt werden.

Das Konzept der Begleitvorlesung zum neurologischen Untersuchungskurs wurde unter der sehr engagierten Mitarbeit von Herrn Dr. Pinkhardt didaktisch neu konzipiert. Dabei wird diese Veranstaltung in der Hand weniger Dozenten konzentriert und es werden zur Veranschaulichung der gelehrten neurologischen Syndrome zusätzlich zu Bildgebungsbefunden nun auch vermehrt Patientenvorstellungen in diese Veranstaltung integriert.

Die standardisierte praktische Prüfung im Sinne eines OSCE (Objective Structured Clinical Examination) wird von unserer Abteilung unter großem personellem und organisatorischem Aufwand weiterhin durchgeführt. Großen Dank auch an alle externen Dozenten, die hier engagiert mitmachen. Dabei werden die Studierenden in 4 Parcours zu je 4 verschiedenen Stationen (Reflexe, Hirnnerven, Motorik, Zerebellum) in der Neurologischen Klinik im RKU geprüft. Wir hoffen, dadurch die praktischen Kenntnisse der Studenten weiter zu verbessern und zu vereinheitlichen. Diese Prüfung wird wie im vergangenen Jahr von den Studierenden außerordentlich positiv evaluiert.

Die schriftlichen Prüfungen werden weiterhin mit Hilfe einer automatisierten Software hergestellt, die uns auch direkt eine Qualitätsanalyse erlaubt.

Die Ausbildung der Studierenden im praktischen Jahr (PJ) liegt uns weiter sehr am

Herzen. In Kooperation mit den neurologischen Kliniken der Umgebung wird ein Curriculum für Assistenzärzte und PJ-Studenten angeboten, das in komprimierter Form die Grundlagen der wichtigsten neurologischen Erkrankungen vermittelt.

Neben der persönlichen Betreuung auf den Stationen umfasst das Ausbildungsangebot für PJ-Studenten zudem das beliebte „Hammerexamensrepetitorium Neurologie - Den Nagel auf den Kopf schlagen“. Bei Pizza und 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 Studenten 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.

Insgesamt wurden in der Evaluation 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.

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

Ferner wirken die Dozenten der Neurologie (mit Frau Prof. Dr. v. Arnim, Herrn Dr. Süsmuth und Herrn Dr. Weydt) mit großem Engagement am Seminar „Evidenzbasierte Medizin“ mit, das seit der Einführung in 2008 unter Federführung des Instituts für Naturheilkunde und klinische Pharmakologie mitgestaltet und verlässlich unterstützt wird. Darüber hinaus beteiligt sich die Neurologie am Graduiertenkolleg „Molekulare Medizin“ im Bereich „Neuroscience“ sowohl im Bachelor- und Master- als auch im PhD-Studiengang, der im Exzellenzprogramm Graduiertenschulen der DFG gefördert wird.

Zusammen mit der Abt. Psychiatrie III und der Kinder- und Jugendpsychiatrie findet bereits zum zweiten Mal eine Wahlpflichtveranstaltung zum Thema Darstellung psychiatrischer und neurologischer Diagnosen im Film („Verrückte Filme“) statt, die von den Studenten sehr gut angenommen wird.

Das Baden-Württemberg Zertifikat für Hochschuldidaktik wurde in 2010 verliehen an: Frau Dr. A. Witting, Herrn Dr. E. Pinkhardt, Herrn Dr. S. Süsmuth. Zusammenfassend sind auf allen Ebenen exzellente Ergebnisse im Bereich Lehre erreicht worden, was sich auch in der Leistungsorientierten Mittelvergabe in diesem Bereich niederschlägt.

Promotionen 2010

Dr. med.

Ahlert, Timo	Liquorproteomanalyse von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose
Hann, Christiane	Prävalenz des offenen Foramen Ovale. Nach einem kryptogen, cerebral ischämischem Ereignis
Jacob, Miriam	Klinische und genetische Analyse von idiopathischen Epilepsiesyndromen: Benigne Anfälle des Säuglingsalters und idiopathische generalisierte Epilepsien
Kauderer, Christina	Fronto-temporale Hirnleistung und Aufmerksamkeitsfunktionen bei behandelten und unbehandelten Patienten mit schubförmiger MS (RRMS) im Vergleich zu gesunden Kontrollen – eine Longitudinalstudie über zwei Jahre
Knauer, Katharina	Blutbasierte Mikrozirkulationsmarker bei der Alzheimer Demenz
Pfeiffle, Martin	Liquorproteinanalyse von Patienten mit chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)
Ponfick, Matthias	Quantitative sensorische Testung bei Motoneuronerkrankungen
Przybylski, Christopher	Der Einfluss unterschiedlicher Arten des Gedächtnisabrufs auf die Evaluation der neuronalen Aktivierung des Hippocampus während erfolgreicher Enkodierung
Rau, Daniela	Liquorproteomanalyse bei klinisch isoliertem Syndrom und Multipler Sklerose
Schutz, Cornelia	Neurologisch relevante Infektionskrankheiten in einem Krankenhaus im ländlichen Tansania
Steinmetz, Cornelia	GGA-Proteine und ihr Einfluss auf den BACE Transport in der Alzheimer Erkrankung

Dr. rer. nat. (international PhD Program - Molecular Medicine)

Beyer, (geb. Lintner) Anja-Silke	Interaction between amyloid- β (A β) precursor protein (APP) and engulfment adaptor PTB-domain containing 1 (GULP1) and its physiological impact on APP metabolism
von Einem, Björn	Modulation of amyloid precursor protein (APP) and -site of APP cleaving enzyme 1 (BACE1) intracellular transport and its influence on APP processing in Alzheimer´s disease

Azghandi, Sepiede	Auswirkungen der Toxine Rotenon und 3-NP auf oxidativen Stress und das mitochondriale Membranpotential in Mikroglia
Bühler, Dominik	Expression von AMPK und SIRT1 in unterschiedlich stimulierten Mikroglia
Buttgereit, Anne	Influence of the PPAR-signaling system on the activation of microglial cells
Hellrung, Anke	Modulation of the APP processing by transport and adaptor proteins
Keller, Ilona	Impact of Amyloid Beta (A4) Precursor Protein (APP) on nuclear trafficking of its adaptor molecules

Publikationen Originalarbeiten

1. ACKERMANN H, RIECKER A. The contribution(s) of the insula to speech production: a review of the clinical and functional imaging literature. *Brain Struct Funct* 2010;214(5-6):419-33
2. BÄUMER T, THOMALLA G, KROEGER J, JONAS M, GERLOFF C, HUMMEL FC, MÜLLER-VAHL K, SCHNITZLER A, SIEBNER HR, ORTH M, MÜNCHAU A. Interhemispheric motor networks are abnormal in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 2010;25(16):2828-37
3. BECHTEL N, SCAHILL RI, ROSAS HD, ACHARYA T, VAN DEN BOGAARD SJ, JAUFFRET C, SAY MJ, STURROCK A, JOHNSON H, ONORATO CE, SALAT DH, DURR A, LEAVITT BR, ROOS RA, LANDWEHRMEYER GB, LANGBEHN DR, STOUT JC, TABRIZI SJ, REILMANN R. Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease. *Neurology* 2010;75(24):2150-60
4. BECHTER K, REIBER H, HERZOG S, FUCHS D, TUMANI H, MAXEINER HG. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction. *J Psychiatr Res* 2010;44(5):321-30
5. BIBL M, ESSELMANN H, LEWCZUK P, TRENKWALDER C, OTTO M, KORNUBER J, WILTFANG J, MOLLENHAUER B. Combined Analysis of CSF Tau, A β 42, A β 1-42% and A β 1-40% in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia. *Int J Alzheimers Dis* 2010;2010. pii: 761571
6. BIBL M, MOLLENHAUER B, LEWCZUK P, ESSELMANN H, WOLF S, OTTO M, KORNUBER J, RÜTHER E, WILTFANG J. Cerebrospinal Fluid Tau, p-Tau 181 and Amyloid- β (38/40/42) in Frontotemporal Dementias and Primary Progressive Aphasias. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;31(1):37-44
7. BLAUW HM, AL-CHALABI A, ANDERSEN PM, VAN VUGHT PW, DIEKSTRA FP, VAN ES MA, SARIS CG, GROEN EJ, VAN RHEENEN W, KOPPERS M, VAN'T SLOT R, STRENGMAN E, ESTRADA K, RIVADENEIRA F, HOFMAN A, UITTERLINDEN AG, KIEMENEY LA, VERMEULEN SH, BIRVE A, WAIBEL S, MEYER T, CRONIN S, MCLAUGHLIN RL, HARDIMAN O, SAPP PC, TOBIN MD, WAIN LV, TOMIK B, SLOWIK A, LEMMENS R, RUJESCU D, SCHULTE C, GASSER T, BROWN RH JR, LANDERS JE, ROBBERECHT W, LUDOLPH AC, O-PHOFF RA, VELDINK JH, VAN DEN BERG LH. A large genome scan for rare CNVs in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2010;19:4091-9
8. BOTHE MR, UTTNER I, OTTO M. Sharpening the boundaries of Parkinson-associated dementia: recommendation for a neuropsychological diagnostic procedure. *J Neural Transm* 2010;117(3):353-67

9. BRAAK H, DEL TREDICI K. Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010;78 Suppl 1:S2-4
10. BRAAK H, LUDOLPH AC, THAL DR, DEL TREDICI K. Amyotrophic lateral sclerosis: dash-like accumulation of phosphorylated TDP-43 in somatodendritic and axonal compartments of somatomotor neurons of the lower brainstem and spinal cord. *Acta Neuropathol* 2010;120(1):67-74
11. BRAUNSTEIN KE, ESCHBACH J, RÖNA-VÖRÖS K, SOYLU R, MIKROULI E, LARMET Y, RENE F, GONZALEZ DE AGUILAR JL, LOEFFLER JP, MÜLLER HP, BUCHER S, KAULISCH T, NIESEN HG, TILLMANN J, FISCHER K, SCHWALENSTOCKER B, KASSUBEK J, PICHLER B, STILLER D, PETERSEN A, LUDOLPH AC, DUPUIS L. A point mutation in the dynein heavy chain gene leads to striatal atrophy and compromises neurite out-growth of striatal neurons. *Hum Mol Genet* 2010;19:4385-98
12. BRENDEL B, HERTRICH I, ERB M, LINDNER A, RIECKER A, GRODD W, ACKERMANN H. The contribution of mesiofrontal cortex to the preparation and execution of repetitive syllable productions: An fMRI study. *Neuroimage* 2010;50(3):1219-1230
13. BRETTSCHEIDER J, LEHMENSIEK V, MOGEL H, PFEIFLE M, DORST J, HENDRICH C, LU-DOLPH AC, TUMANI H. Proteome analysis reveals candidate markers of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurosci Lett* 2010;468(1):23-27
14. BRETTSCHEIDER J, CZERWONIAK A, SENEL M, FANG L, KASSUBEK J, PINKHARDT E, LAUDA F, KAPFER T, JESSE S, LEHMENSIEK V, LUDOLPH AC, OTTO M, TUMANI H. The chemokine CXCL13 is a prognostic marker in clinically isolated syndrome (CIS). *PLoS One* 2010;5(8):e11986
15. BRODIE MJ, LERCHE H, GIL-NAGEL A, ELGER C, HALL S, SHIN P, NOHRIA V, MANS-BACH H. On behalf of the RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010;75(20):1817-1824
16. BROWN RG, LACOMBLEZ L, LANDWEHRMEYER BG, BAK T, UTTNER I, DUBOIS B, AGID Y, LUDOLPH A, BENSIMON G, PAYAN C, LEIGH NP; NNIPPS STUDY GROUP. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2010 Aug;133(Pt 8):2382-93
17. Choe CU, Riant F, Gerloff C, Tournier-Lasserre E, Orth M. Multiple cerebral cavernous malformations and a novel CCM3 germline deletion in a German family. *J Neurol* 2010 Dec;257(12):2097-8

18. COHEN JA, BARKHOF F, COMI G, HARTUNG HP, KHATRI BO, MONTALBAN X, PELLETIER J, CAPRA R, GALLO P, IZQUIERDO G, TIEL-WILCK K, DE VERA A, JIN J, STITES T, WU S, ARADHYE S, KAPPOS L; TRANSFORMS STUDY GROUP [INCLUDING TUMANI H]. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402-15
19. COMI G, ABRAMSKY O, ARBIZU T, BOYKO A, GOLD R, HAVRDOVÁ E, KOMOLY S, SELMAJ K, SHARRACK B, FILIPPI M; LAQ/5063 STUDY GROUP [INCLUDING TUMANI H]. Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 36-week double-blind active extension of the multi-centre, randomized, double-blind, parallelgroup placebo-controlled study. *Mult Scler* 2010;16(11):1360-6
20. CONNEMANN BJ, SCHÖNFELDT-LECUONA C, MAXON HJ, KRATZER W, KASSUBEK J. The role of ceruloplasmin in the differential diagnosis of neuropsychiatric disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010;78(10):582-9
21. DE KOVEL CG, TRUCKS H, HELBIG I, MEFFORD HC, BAKER C, LEU C, KLUCK C, MUHLE H, VON SPICZAK S, OSTERTAG P, OBERMEIER T, KLEEFUß-LIE AA, HALLMANN K, STEFFENS M, GAUS V, KLEIN KM, HAMER HM, ROSENOW F, BRILSTRA EH, KASTELEIJN-NOLST TRENITÉ D, SWINKELS ME, WEBER YG, UNTERBERGER I, ZIMPRICH F, URAK L, FEUCHT M, FUCHS K, MØLLER RS, HJALGRIM H, DE JONGHE P, SULS A, RÜCKERT IM, WICHMANN HE, FRANKE A, SCHREIBER S, NÜRNBERG P, ELGER CE, LERCHE H, STEPHANI U, KOELEMAN BP, LINDHOUT D, EICHLER EE, SANDER T. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain* 2010;133:23-32
22. DE STEFANO N, CURTIN F, STUBINSKI B, BLEVINS G, DRULOVIC J, ISSARD D, SHOTEKOV P, GASPERINI C; IMPROVE STUDY INVESTIGATORS [INCLUDING TUMANI H]. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(7):888-92
23. DEL TREDICI K, HAWKES CH, GHEBREMEDHIN E, BRAAK H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2010;119(6):703-13
24. DENKINGER MD, FRANKE S, RAPP K, WEINMAYR G, DURAN-TAULERIA E, NIKOLAUS T, PETER R; ACTIFE ULM STUDY GROUP. [INCLUDING VON ARNIM C]. Accelerometer-based physical activity in a large observational cohort-study protocol and design of the activity and function of the elderly in Ulm (ActiFE Ulm) study. *BMC Geriatr* 2010;10:50
25. DRAGANSKI B, MARTINO D, CAVANNA AE, HUTTON C, ORTH M, ROBERTSON MM, CRITCHLEY HD, FRACKOWIAK RS. Multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood. *Brain* 2010;133:3661-75

26. DUFF K, PAULSEN J, MILLS J, BEGLINGER LJ, MOSER DJ, SMITH MM, LANGBEHN D, STOUT J, QUELLER S, HARRINGTON DL; PREDICT-HD INVESTIGATORS AND COORDINATORS OF THE HUNTINGTON STUDY GROUP [INCLUDING LANDWEHRMEYER BG, ECKER D, WEYDT P, ORTH M, SUSSMUTH S, BARTH K, TRAUTMANN S]. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology* 2010;75(6):500-7
27. FANG L, TEUCHERT M, HUBER-ABEL F, SCHATTAUER D, HENDRICH C, DORST J, ZETTLMEISSEL H, WLASCHEK M, SCHARFFETTER-KOCHANEK K, KAPFER T, TUMANI H, LUDOLPH AC, BRETTSCHEIDER J. MMP-2 and MMP-9 are elevated in spinal cord and skin in a mouse model of ALS. *J Neurol Sci* 2010;294(1-2):51-6
28. FELBECKER A, CAMU W, VALDMANIS PN, SPERFELD AD, WAIBEL S, STEINBACH P, ROULEAU GA, LUDOLPH AC, ANDERSEN PM. Four familial ALS pedigrees discordant for two SOD1 mutations: are all SOD1 mutations pathogenic? *J Neurol Neurosurg Psych* 2010;81(5):572-7
29. FERGER AI, CAMPANELLI L, REIMER V, MUTH KN, MERDIAN I, LUDOLPH AC, WITTING A. Effects of mitochondrial dysfunction on the immunological properties of microglia. *J Neuroinflammation* 2010;7(45):1-10
30. FILIPPI M, AGOSTA F, ABRAHAMS S, FAZEKAS F, GROSSKREUTZ J, KALRA S, KASSUBEK J, SILANI V, TURNER MR, MASDEU JC. EFNS Guideline on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol* 2010;17:526-633
31. FISCHER D. What are the principal mediators of optic nerve regeneration after inflammatory stimulation in the eye? *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107(3):E8
32. FISCHER-POSOVSZKY P, VON SCHNURBEIN J, MOEPPS B, LAHR G, STRAUSS G, BARTH TF, KASSUBEK J, MÜHLEDER H, MÖLLER P, DEBATIN KM, GIERSCHIK P, WABITSCH M. A New Missense Mutation in the Leptin Gene Causes Mild Obesity and Hypogonadism without Affecting T Cell Responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2836-40
33. FRANZKOWIAK S, POLLOK B, BIERMANN-RUBEN K, SÜDMEYER M, PASZEK J, JONAS M, THOMALLA G, BÄUMER T, ORTH M, MÜNCHAU A, SCHNITZLER A. Altered pattern of motor cortical activation-inhibition during voluntary movements in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2010;25(12):1960-6
34. FREUND W, WUNDERLICH AP, STUBER G, LANDWEHRMEYER B, KLUG R. Graded cutaneous electrical vs thermal stimulation in humans shows different insular and cingulate cortex activation. *Somatosens Mot Res* 2010;27(1):15-27
35. FUNKE AD, ESSER M, KRÜTTGEN A, WEIS J, MITNE-NETO M, LAZAR M, NISHIMURA AL, SPERFELD AD, TRILLENBERG P, SENDEREK J, KRASNIANSKI M, ZATZ M, ZIERZ S, DES-CHAUER M. The p.P56S mutation in the VAPB gene is not due to a single founder: the first European case. *Clin Genet* 2010;77(3):302-3

36. GAHR M, ORTH M, ABLER B. Neuroleptic malignant syndrome with aripiprazole in Huntington's disease. *Mov Disord* 2010;25(14):2475-6
37. GDYNIA HJ, LUDOLPH AC. Polyneuropathy in type 1 and type 2 diabetes: do we need different examinations? *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26(2):107-8
38. GROZDANOV V, MÜLLER A, SENGOTTUVEL V, LEIBINGER M AND FISCHER D. A method for preparing primary retinal cell cultures for evaluating the regenerative state of mature CNS neurons. *Current Protocols in Neuroscience* 2010 Oct;Chapter 3:Unit3.22
39. HABISCH HJ, LIEBAU S, LENK T, LUDOLPH AC, BRENNER R, STORCH A. Neuroectodermally converted human mesenchymal stromal cells provide cytoprotective effects on neural stem cells and inhibit their glial differentiation. *Cytotherapy* 2010;12(4):491-504
40. HABISCH HJ, SCHMID B, VON ARNIM CA, LUDOLPH AC, BRENNER R, STORCH A. Efficient processing of Alzheimer's disease amyloid-Beta peptides by neuroectodermally converted mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2010;19(5):629-33
41. HAUK TG, LEIBINGER M, MÜLLER A, ANDREADAKI A, KNIPPSCHILD U, FISCHER D. Stimulation of axon regeneration in the mature optic nerve by intravitreal application of the toll-like receptor 2 agonist Pam3Cys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Jan;51(1):459-64
42. HAWKES CH, DEL TREDICI K, BRAAK H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(2):79-84
43. HENLEY SMD, RIDGWAY GR, SCAHILL RI, KLÖPPEL S, TABRIZI SJ, FOX NC, KASSUBEK J, FOR THE EHDN IMAGING WORKING GROUP. Pitfalls in the Use of Voxel-Based Morphometry as a Biomarker: Examples from Huntington Disease. *Am J Neuro-radiol* 2010;31:711-719
44. HERMANN A, LIST C, HABISCH HJ, VUKICEVIC V, EHRHART-BORNSTEIN M, BRENNER R, BERNSTEIN P, FICKERT S, STORCH A. Agedependent neuroectodermal differentiation capacity of human mesenchymal stromal cells: limitations for autologous cell replacement strategies. *Cytotherapy* 2010;12(1):17-30
45. HUPPERTZ HJ, KRÖLL-SEGER J, KLÖPPEL S, GANZ RE, KASSUBEK J. Intra- and inter-scanner variability of automated voxel-based volumetry based on a 3D probabilistic atlas of human cerebral structures. *Neuroimage* 2010;49(3):2216-24
46. ICKENSTEIN GW, RIECKER A, HÖHLIG C, MÜLLER R, BECKER U, REICHMANN H, PROSIEGEL M. Pneumonia and in-hospital mortality in the context of neurogenic oropharyngeal dysphagia (NOD) in stroke and a new NOD stepwise concept. *J Neurol* 2010;257(9):1492-9

47. JESSE S, STEINACKER P, LEHNERT S, SDZUJ M, CEPEK L, TUMANI H, JAHN O, SCHMIDT H, OTTO M. A proteomic approach for the diagnosis of bacterial meningitis. *PLoS One* 2010;5(4):e10079:1-9
48. JESSE S, LUDOLPH AC. Lobärdegenerationen ätiologisch sehr heterogen. *Der Neurologe&Psychiater* 2010;3:41-47
49. JONAS M, THOMALLA G, BIERMANN-RUBEN K, SIEBNER HR, MÜLLER-VAHL K, BÄUMER T, GERLOFF C, SCHNITZLER A, ORTH M, MÜNCHAU A. Imitation in patients with Gilles de la Tourette syndrome-a behavioral study. *Mov Disord* 2010;25(8):991-9
50. JOST WH, DEL TREDICI K, LANDVOGT C, BRAUNE S. Importance of I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy/Single Photon Emission Computed Tomography for Diagnosis and Differential Diagnostics of Parkinson Syndromes. *Neurodegener Dis* 2010;7(5):341-347
51. JURKAT-ROTT K, LERCHE H, WEBER Y, LEHMANN-HORN F. Hereditary channelopathies in neurology. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:305-34
52. KASSUBEK J, BÜTTNER T, REICHMANN H, RIEDERER P, SCHULZ JB, WÜLLNER U, CSOTI I. On the role of MAO B inhibitors and NMDA antagonists in the therapy of Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psych* 2010;78 Suppl 1:S34-6
53. KÖLLE M, LEPPING P, KASSUBEK J, SCHÖNFELDT-LECUONA C, FREUDENMANN RW. Delusional infestation induced by piribedil add-on in Parkinson's disease. *Pharmacopsychiatry* 2010;43(6):240-2
54. LANGBEHN DR, HAYDEN MR, PAULSEN JS; PREDICT-HD INVESTIGATORS OF THE HUNTINGTON STUDY GROUP [INCLUDING LANDWEHRMEYER B]. CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(2):397-408
55. LIAO Y, ANTTONEN AK, LIUKKONEN E, GAILY E, MALJEVIC S, SCHUBERT S, BELLAN-KOCH A, PETROU S, AHONEN VE, LERCHE H, LEHESJOKI AE. SCN2A mutation associated with neonatal epilepsy, late-onset episodic ataxia, myoclonus, and pain. *Neurology* 2010;75(16):1454-8
56. LIAO Y, DEPREZ L, MALJEVIC S, PITSCH J, CLAES L, HRISTOVA D, JORDANOVA A, ALAMELLO S, BELLAN-KOCH A, BLAZEVIC D, SCHUBERT S, THOMAS EA, PETROU S, BEKKER AJ, DE JONGHE P, LERCHE H. Molecular correlates of age-dependent seizures in an inherited neonatal-infantile epilepsy. *Brain* 2010;133:1403-1414

57. LUDOLPH AC, BENDOTTI C, BLAUGRUND E, CHIO A, GREENSMITH L, LOEFFLER JP, MEAD R, NIESSEN HG, PETRI S, PRADAT PF, ROBBERECHT W, RUEGG M, SCHWALEN-STÖCKER B, STILLER D, VAN DEN BERG L, VIEIRA F, VON HORSTEN S. Guidelines for preclinical animal research in ALS/MND: A consensus meeting. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(1-2):38-45
58. LUDOLPH AC. Zum Gedenken an Professor Hans Helmut Kornhuber. *Akt Neurol* 2010;37:304
59. LULÉ D, DIEKMANN V, MÜLLER HP, KASSUBEK J, LUDOLPH AC, BIRBAUMER N. Neuroimaging of multimodal sensory stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(8):899-906
60. MAIER C, BARON R, TÖLLE TR, BINDER A, BIRBAUMER N, BIRKLEIN F, GIERTHMÜHLEN J, FLOR H, GEBER C, HUGÉ V, KRUMOVA EK, LANDWEHRMEYER GB, MAGERL W, MAIHÖFNER C, RICHTER H, ROLKE R, SCHERENS A, SCHWARZ A, SOMMER C, TRONNIER V, UÇEYLER N, VALET M, WASNER G, TREEDE RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010;150(3):439-50
61. MAISEL M, HABISCH HJ, ROYER L, HERR A, MILOSEVIC J, HERMANN A, LIEBAU S, BRENNER R, SCHWARZ J, SCHROEDER M, STORCH A. Genome-wide expression profiling and functional network analysis upon neuroectodermal conversion of human mesenchymal stem cells suggest HIF-1 and miR-124a as important regulators. *Exp Cell Res* 2010;316(17):2760-78
62. MOHAMADI MR, SVOBODOVA Z, VERPILLOT R, ESSELMANN H, WILTFANG J, OTTO M, TAVERNA M, BILKOVA Z, VIOVY JL. Microchip electrophoresis profiling of A β peptides in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Anal Chem* 2010;82(18):7611-7
63. MUHLE H, VON SPICZAK S, GAUS V, KARA S, HELBIG I, HAMPE J, FRANKE A, WEBER Y, LERCHE H, KLEEFUSS-LIE AA, ELGER CE, SCHREIBER S, STEPHANI U, SANDER T. Role of GRM4 in idiopathic generalized epilepsies analysed by genetic association and sequence analysis. *Epilepsy Res* 2010;89(2-3):319-26
64. NOPOULOS PC, AYLWARD EH, ROSS CA, JOHNSON HJ, MAGNOTTA VA, JUHL AR, PIERSON RK, MILLS J, LANGBEHN DR, PAULSEN JS; PREDICT-HD INVESTIGATORS COORDINATORS OF HUNTINGTON STUDY GROUP (HSG) [INCLUDING LANDWEHRMEYER B, WEYDT P, ORTH M, SÜSSMUTH S]. Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease. *Neurobiol Dis.* 2010 Dec;40(3):544-54

65. ORTH M, SCHIPPLING S, SCHNEIDER SA, BHATIA KP, TALELLI P, TABRIZI SJ, ROTHWELL JC. Abnormal motor cortex plasticity in premanifest and very early manifest Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(3):267-270
66. ORTH M; EUROPEAN HUNTINGTON'S DISEASE NETWORK, HANDLEY OJ, SCHWENKE C, DUNNETT SB, CRAUFURD D, HO A, WILD EJ, TABRIZI SJ. Observing Huntington's Disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *PLoS Curr* 2010;2. pii: RRN1184
67. OTTMAN R, HIROSE S, JAIN S, LERCHE H, LOPES-CENDES I, NOEBELS JL, SERRATOSA J, ZARA F, SCHEFFER IE. Genetic testing in the epilepsies-report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010;51(4):655-70
68. OTTO M. Dementia diagnostics 2.0-transfer from research studies into routine clinical practice. *Clin Chem* 2010;56(2):152-3
69. PASZEK J, POLLOK B, BIERMANN-RUBEN K, MÜLLER-VAHL K, ROESSNER V, THOMALLA G, ROBERTSON MM, ORTH M, SCHNITZLER A, MÜNCHAU A. Is it a tic?-Twenty seconds to make a diagnosis. *Mov Disord* 2010;25(8):1106-8
70. PAULSEN JS, WANG C, DUFF K, BARKER R, NANCE M, BEGLINGER L, MOSER D, WILLIAMS JK, SIMPSON S, LANGBEHN D, VAN KAMMEN DP; PREDICT-HD INVESTIGATORS OF THE HUNTINGTON STUDY GROUP [INCLUDING LANDWEHRMEYER BG]. Challenges assessing clinical endpoints in early Huntington disease. *Mov Disord.* 2010 Nov 15;25(15):2595-603
71. PETEREIT HF, RESKE D, TUMANI H, JARIUS S, MARKUS LEWEKE F, WOITALLA D, PFISTER HW, RUBBERT A. Soluble CSF interleukin 2 receptor as indicator of neurosarcoidosis. *J Neurol* 2010;257(11):1855-63
72. PETZOLD A, ALTINTAS A, ANDREONI L, BARTOS A, BERTHELE A, BLANKENSTEIN MA, BUEE L, CASTELLAZZI M, CEPOK S, COMABELLA M, CONSTANTINESCU CS, DEISENHAMMER F, DENIZ G, ERTEN G, ESPIO M, FAINARDI E, FRANCIOTTA D, FREEDMAN MS, GIEDRAITIS V, GILHUS NE, GIOVANNONI G, GLABINSKI A, GRIEB P, HARTUNG HP, HEMMER B, HERUKKA SK, HINTZEN R, INGELSSON M, JACKSON S, JACOBSEN S, JAFARI N, JALOSINSKI M, JARIUS S, KAPAKI E, KIESEIER BC, KOEL-SIMMELINK MJ, KORNHUBER J, KUHLE J, KURZEPA J, LALIVE PH, LANNFELT L, LEHMENSIEK V, LEWCZUK P, LIVREA P, MARNETTO F, MARTINO D, MENGE T, NORGREN N, PAPUE E, PARASKEVAS GP, PIRTILÄ T, RAJDA C, REJDAK K, RICNY J, RIPOVA D, ROSENGREN L, RUGGIERI M, SCHRAEN S, SHAW G, SINDIC C, SIVA A, STIGBRAND T, STONEBRIDGE I, TOPCULAR B, TROJANO M, TUMANI H, TWAALFHOVEN HA, VECSEI L, VAN PESCH V, VANDERSTICHELE H, VEDELER C, VERBEEK MM, VILLAR LM, WEISSERT R, WILDEMANN B, YANG C, YAO K, TEUNISSEN CE. Neurofilament ELISA validation. *J Immunol Methods* 2010;352(1-2):23-31

73. PETZOLD A, CHAPMAN MD, SCHRAEN S, VERWEY NA, PASQUIER F, BOMBOIS S, BRETTSCHNEIDER J, FOX NC, VON ARNIM CA, TEUNISSEN C, PIJNENBURG Y, RIEPE MW, OTTO M, TUMANI H, SCHELTENS P, BUEE L, ROSSOR MN. An unbiased, staged, multicentre, validation strategy for Alzheimer's disease CSF tau levels. *Exp Neurol* 2010;223(2):432-8
74. PINKHARDT EH, SPERFELD AD, UTTNER I, LUDOLPH AC, KASSUBEK J. Amygdala size reduction is associated with memory deficits in complicated hereditary spastic paraparesis: An MRI Study. *Eur Neurol* 2010;64(2):117-123
75. RABE M, FELBECKER A, WAIBEL S, STEINBACH P, WINTER P, LUDOLPH AC. The epidemiology of CuZn-SOD mutations in Germany: a study of 217 families. *J Neurol* 2010;257:1298-1302
76. RIECKER A, GRÖSCHEL K, ACKERMANN H, SCHNAUDIGEL S, KASSUBEK J, KASTRUP A. The role of the unaffected hemisphere in motor recovery after stroke. *Hum Brain Mapp* 2010;31:1017-1029
77. RIEPE MW, KARL J, TUMANI H, VON ARNIM CA. Tau-Proteins as Gender-Specific State Markers in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30(2):93-100
78. RÓNA-VÖRÖS K, WEYDT P. The role of PGC-1 α in the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *Curr Drug Targets* 2010;11(10):1262-9
79. SCHMIDT H, GERBER J, STUERTZ K, DJUKIC M, BUNKOWSKI S, FISCHER FR, OTTO M, NAU R. S100B in the cerebrospinal fluid—a marker for glial damage in the rabbit model of pneumococcal meningitis. *Neurosci Lett* 2010;475(2):104-7
80. SELLNER J, CEPOK S, KALLURI SR, NESTLER A, KLEITER I, KÜMPFEL T, LINKER R, MELMS A, MENGE T, TUMANI H, PAUL F, HEMMER B, BERTHELE A. Aquaporin 4 antibody positive central nervous system autoimmunity and multiple sclerosis are characterized by a distinct profile of antibodies to herpes viruses. *Neurochem Int* 2010 Nov;57(6):662-7
81. SENEL M, RUPPRECHT TA, TUMANI H, PFISTER HW, LUDOLPH AC, BRETTSCHNEIDER J. The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2010;81(8):929-33
82. SONESON C, FONTES M, ZHOU Y, DENISOV V, PAULSEN JS, KIRIK D, PETERSÉN A; HUNTINGTON STUDY GROUP PREDICT-HD INVESTIGATORS [INCLUDING LAND-WEHRMEYER BG, WEYDT P, ORTH M, SÜSSMUTH S]. Early changes in the hypothalamic region in prodromal Huntington disease revealed by MRI analysis. *Neurobiol Dis* 2010;40(3):531-43

83. SPITZER P, KLAFKI HW, BLENNOW K, BUÉE L, ESSELMANN H, HERRUKA SK, JIMENEZ C, KLIVENYI P, LEWCZUK P, MALER JM, MARKUS K, MEYER HE, MORRIS C, MÜLLER T, OTTO M, PARNETTI L, SOININEN H, SCHRAEN S, TEUNISSEN C, VECSEI L, ZETTERBERG H, WILTFANG J. cNEUPRO: Novel Biomarkers for Neurodegenerative Diseases. *Int J Alzheimers Dis* 2010;2010 pii: 548145
84. STEINACKER P, HAWLIK A, LEHNERT S, JAHN O, MEIER S, GÖRZ E, BRAUNSTEIN KE, KRZOVSKA M, SCHWALENSTÖCKER B, JESSE S, PRÖPPER C, BÖCKERS T, LUDOLPH AC, OTTO M. Neuroprotective function of cellular prion protein in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol* 2010;176(3):1409-20
85. STEINACKER P, RIST W, SWIATEK-DE-LANGE M, LEHNERT S, JESSE S, PABST A, TUMANI H, VON ARNIM CA, MITROVA E, KRETZSCHMAR HA, LENTER M, WILTFANG J, OTTO M. Ubiquitin as potential cerebrospinal fluid marker of Creutzfeldt-Jakob disease. *Proteomics* 2010;10(1):81-9
86. SÜSSMUTH SD, SPERFELD AD, HINZ A, BRETTSCHEIDER J, ENDRUHN S, LUDOLPH AC, TUMANI H. CSF glial markers correlate with survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2010;74(12):982-7
87. SÜSSMUTH SD, SPERFELD AD, LUDOLPH AC, TUMANI H. Hypercapnia is a possible determinant of the function of the blood-cerebrospinal fluid barrier in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurochem Res* 2010;35(7):1071-74
88. SÜSSMUTH SD, UTTNER I, LANDWEHRMEYER B, PINKHARDT EH, BRETTSCHEIDER J, PETZOLD A, KRAMER B, SCHULZ JB, PALM C, OTTO M, LUDOLPH AC, KASSUBEK J, TUMANI H. Differential pattern of brain-specific CSF proteins tau and amyloid-beta in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 2010 Jul 15;25(9):1284-8
89. TEUNISSEN CE, TUMANI HT, BENNETT JL, BERVEN FS, BRUNDIN L, COMABELLA M, FRANCIOTTA D, FEDERIKSEN JL, FLEMING JO, FURLAN R, HINTZEN RQ, HUGHES SG, JOHNSON MH, KRASULOVA E, KUHLE J, MAGNONE MC, PETZOLD A, RAJDA C, REJDAK K, SCHMIDT HK, VAN PESCH V, WAUBANT E, WOLF C, HEMMER B, DEISENHAMMER F, GIOVANNONI G. Short commentary on 'a consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking'. *Mult Scler* 2010;16(2):129-32
90. THAL DR, PAPASSOTIROPOULIS A, SAIDO TC, GRIFFIN WST, MRAK RE, KÖLSCH H, DEL TREDICI K, ATTEMS J, GHEBREMEDHIN E. Capillary cerebral amyloid angiopathy identifies a distinct APOE e4-associated subtype of sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2010;120:169-183
91. TUMANI H, LEHMENSIEK V, LEHNERT S, OTTO M, BRETTSCHEIDER J. 2D DIGE of the cerebrospinal fluid proteome in neurological diseases. *Expert Rev Proteomics* 2010;7(1):29-38

92. TUMANI H, PETZOLD A, WICK M, KÜHN HJ, UHR M, OTTO M, REGENITER A, BRET-TSCHNEIDER J. Cerebrospinal fluid-based diagnostics of CT-negative subarachnoid haemorrhage. *Nervenarzt* 2010;81(8):973-9
93. UNRATH A, MÜLLER HP, RIECKER A, LUDOLPH AC, SPERFELD AD, KASSUBEK J. Whole brain-based analysis of regional white matter tract alterations in rare motor neuron diseases by diffusion tensor imaging. *Human Brain Mapp* 2010;31:1727-1740
94. UTTNER I, KIRCHHEINER J, TUMANI H, MOTTAGHY FM, LEBEDEVA E, OZER E, LUDOLPH AC, HUBER R, VON ARNIM CA. A novel presenilin1 mutation (Q223R) associated with early onset Alzheimer's disease, dysarthria and spastic paraparesis and decreased Abeta levels in CSF. *Eur J Neurol* 2010;17(4):631-3
95. UTTNER I, SCHURIG N, VON ARNIM CA, LANGE-ASSCHENFELDT C, TUMANI H, RIEPE MW. Reduced benefit from mnemonic strategies in early-stage Alzheimer's disease: a brief testing-the-limits paradigm for clinical practice. *J Neurol* 2010;257(10):1718-1726
96. UTZ AC, HIRNER H, BLATZ A, HILLENBRAND A, SCHMIDT B, DEPPER W, HENNE-BRUNS D, FISCHER D, THAL DR, LEITHÄUSER F, KNIPPSCHILD U. Analysis of cell type-specific expression of CK1 epsilon in various tissues of young adult BALB/c Mice and in mammary tumors of SV40 T-Ag-transgenic mice. *J Histochem Cytochem* 2010;58(1):1-15
97. VON ARNIM CA, GOLA U, BIESALSKI HK. More than the sum of its parts? Nutrition in Alzheimer's disease. *Nutrition* 2010;26(7-8):694-700
98. VON EINEM B, SCHWANZAR D, REHN F, BEYER AS, WEBER P, WAGNER M, SCHNECKENBURGER H, VON ARNIM CA. The role of low-density receptor-related protein 1 (LRP1) as a competitive substrate of the amyloid precursor protein (APP) for BACE1. *Exp Neurol* 2010;225(1):85-93
99. WAIBEL S, NEUMANN M, RABE M, MEYER T, LUDOLPH AC. Novel missense and truncating mutations in FUS/TLS in familial ALS. *Neurology* 2010;75(9):815-817
100. WALCHER D, HESS K, BERGER R, ALEKSIC M, HEINZ P, BACH H, DURST R, HAUSAUER A, HOMBACH V, MARX N. Resistin: a newly identified chemokine for human CD4-positive lymphocytes. *Cardiovascular Res* 2010;85:167-174
101. WALCHER T, KUNZE M, STEINBACH P, SPERFELD AD, BURGSTAHLER C, HOMBACH V, TORZEWSKI J. Cardiac involvement in a female carrier of Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 2010;138(3):302-305
102. WALTER H, HECKERS S, KASSUBEK J, ERK S, FRASCH K, ABLER B. Further evidence for aberrant prefrontal salience coding in schizophrenia. *Front Behav Neurosci* 2010;3:62

103. WEBER YG, ROEBLING R, KASSUBEK J, HOFFMANN S, ROSENBOHM A, WOLF M, STEINBACH P, JURKAT-ROTT K, WALTER H, RESKE SN, LEHMANN-HORN F, MOTTAGHY FM, LERCHE H. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010;74(14):1108-17
104. WIMMER VC, REID CA, MITCHELL S, RICHARDS KL, SCAF BB, LEAW BT, HILL EL, ROYECK M, HORSTMANN MT, CROMER BA, DAVIES PJ, XU R, LERCHE H, BERKOVIC SF, BECK H, PETROU S. Axon initial segment dysfunction in a mouse model of genetic epilepsy with febrile seizures plus. *J Clin Invest* 2010;120(8):2661-71
105. WINKLER AS, TRENDAFILOVA A, MEINDL M, KAAYA J, SCHMUTZHARD E, KASSUBEK J. Restless legs syndrome in a population of northern Tanzania: a community-based study. *Mov Disord* 2010;25(5):596-601
106. WINKLER AS, TÛTÛNCÛ E, TRENDAFILOVA A, MEINDL M, KAAYA J, SCHMUTZHARD J, KASSUBEK J. Parkinsonism in a population of northern Tanzania: a community-based door-to-door study in combination with a prospective hospital-based evaluation. *J Neurol* 2010;257 (5):799-805
107. WOITALLA D, BRAAK H, DEL TREDICI KD, FOGEL W, HAGENAH J, OERTEL W, BERG D. Transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010;78 Suppl 1:S25-30
108. WOLF RC, UTTNER I, OSTERFELD ND. Depressive symptoms in a case of „posterior cortical atrophy“. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010 Apr;78(4):226-9
109. WÛLLNER U, KASSUBEK J, ODIN P, SCHWARZ M, NAUMANN M, HÄCK HJ, BOROOJERDI B, REICHMANN H; NEUPOS STUDY GROUP. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2010;117(7):855-9
110. XU Z, FULOP Z, WU G, PONE EJ, ZHANG J, MAI T, THOMAS LM, AL-QAHTANI A, WHITE CA, PARK SR, STEINACKER P, LI Z, YATES J 3RD, HERRON B, OTTO M, ZAN H, FU H, CASALI P. 14-3-3 adaptor proteins recruit AID to 5'-AGCT-3'-rich switch regions for class switch recombination. *Nat Struct Mol Biol* 2010;17(9):1124-35
111. YILMAZ A, GDYNIA HJ, LUDOLPH AC, KLINGEL K, KANDOLF R, SECHTEM U. Images in cardiovascular medicine. Cardiomyopathy in a Duchenne muscular dystrophy carrier and her diseased son: similar pattern revealed by cardiovascular MRI. *Circulation* 2010;121(10):e237-9

Buch und Buchbeiträge

1. BRAAK H, DEL TREDICI-BRAAK K (2010) Development of Parkinson's disease-related pathology in the peripheral, enteric, and central nervous systems. In: Mathias CJ, Bannister Sir R (ed). *Autonomic Dysfunction*, 5th ed. Oxford: Oxford University Press, in press
2. BRAAK H, DEL TREDICI K (2010) Non-dopaminergic pathology of Parkinson's disease. In: Olanow CW, Stocchi F, Lang AE (eds) *The Non-Motor and Non-Dopaminergic Features of Parkinson's Disease*. Oxford: Blackwell, in press
3. BRAAK H, DEL TREDICI K (2010) Neuroanatomy of Parkinson's disease. In: Pfeiffer RJ, Wszolek Z, Ebadi M, (eds) *Parkinson's Disease*, 2nd ed. CRC Press, in press
4. VON ARNIM CAF, LUDOLPH AC. Neurologische Erkrankungen, in: *Ernährungsmedizin*, Hrsg.: H.K. Biesalski, S.C. Bischoff, C. Puchstein, 4. Auflage; Georg Thieme Verlag, 2010
5. LA SPADA AR, WEYDT P AND PINEDA VV (2010) Huntington's disease pathogenesis: Mechanisms and pathways. In Lo, D.C. and Hughes R. E. *The Neurobiology of Huntington's Disease* (CRC Series: Frontiers in Neuroscience)
6. WEYDT P UND LUDOLPH, AC (in press) Amyotrophe Lateralsklerose: Ätiologie, Pathogenese und Tiermodelle. In Ludolph A.C. und Dengler R. *Klinische Neurologie: Amyotrophe Lateralsklerose und andere Motoneuronenerkrankungen* (Kohlhammer)
7. WEYDT P, LANDWEHRMEYER GB AND LUDOLPH AC (2010) Huntington's Disease: Aetiology, Pathology and Pathogenesis. In Fahn, S. and Shapiro, M. *Motor Neuron Diseases* (Elsevier Blue Books of Neurology Series)

Impressum

Herausgeber	Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm Abteilung für Neurologie
Ärztlicher Direktor	Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph
Adresse	Oberer Eselsberg 45 89081 Ulm Telefon: + 49 731 - 177 1200 Telefax: + 49 731 - 177 1202
Redaktion	PD Dr. med. Roman Huber Olga Benda
Grafische Gestaltung Layout	Olga Benda, Stephan Mayer
Auflage	400 Exemplare

Universitätsklinikum Ulm
Abteilung für Neurologie
Oberer Eselsberg 45
D- 89081 Ulm

Telefon: 0731 - 177 1201
Felefax: 0731 - 177 1202

Internet: www.uniklinik-ulm.de
www.rku.de

E-Mail: albert.ludolph@rku.de



Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM

