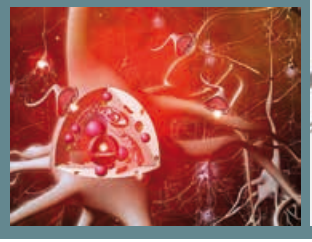
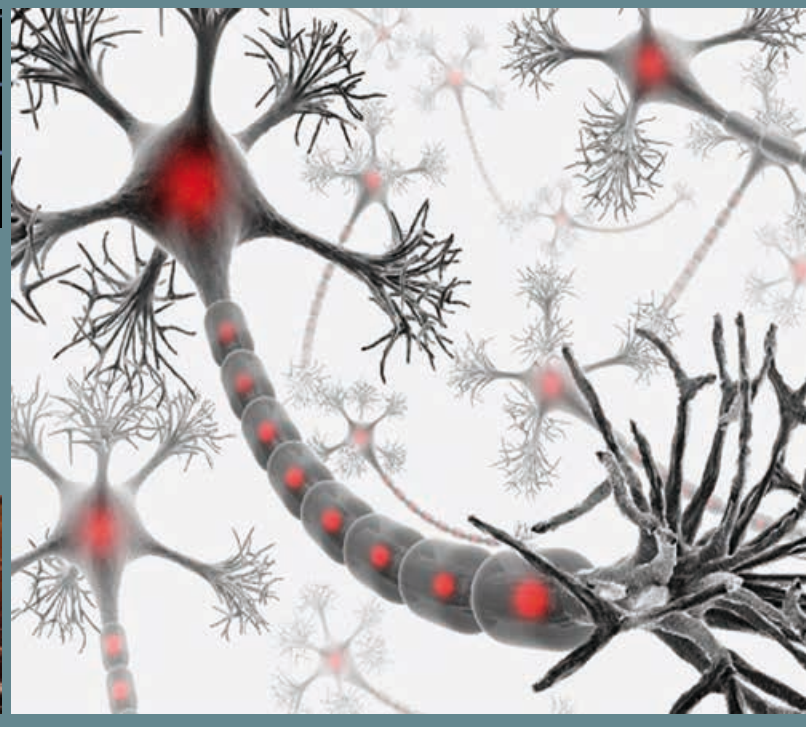
KLINIKBERICHT

Abteilung für Neurologie der Universität Ulm

2011

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





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

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

Internet: http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie.html

http://www.rku.de/de/fachbereiche/neurologie.html

E-Mail: albert.ludolph@rku.de

Klinikbericht Abteilung für Neurologie der Universität Ulm 2011

Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTS- UND REHABILITATIONSKLINIKEN ULM
RKU

Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTS- UND REHABILITATIONSKLINIKEN ULM
RKU

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort 3
2. Mitarbeiter 2011 11
3. Forschungsaufenthalte 16
4. Preise / Auszeichnungen / Ehrungen 17
5. Forschungsschwerpunkte 22
   - Motorische Systemerkrankungen 22
   - Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen 26
   - Muskellabor im RKU 29
   - Demenzerkrankungen 30
   - Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde) 30
   - Arbeitsgruppe Experimentelle Demenzforschung 33
   - Arbeitsgruppe Neurochemie und Neurodegeneration 36
   - Extrapyramidalmotorische Erkrankungen 39
   - Morbus Huntington 43
   - Epilepsie 46
   - Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome 48
   - Ambulanz für Motoneuronerkrankungen 50
   - Stroke Unit, Monitoring-Einheit / Aufnahmestation / cerebrovaskuläre Arbeitsgruppe 55
   - Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie 58
   - Geriatrischer Schwerpunkt – Neurologie 66
   - Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie 70
   - Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation 73
   - Modelle motorischer Systemerkrankungen 75
   - Genetische Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose 78
   - Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen 80

Neurodegeneration..... 82
Sektion Neurophysiologie..... 83
Neuroophthalmologie, klinische Okulomotorik / Vestibularisdiagnostik..... 87
Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und –Therapie..... 90
Neuroonkologie..... 92
Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS..... 93
Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen..... 95
AG Clinical Neuroanatomy..... 97
6. Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse..... 99
7. Lehre..... 105
8. Promotionen 2011..... 108
9. Publikationen..... 111
Originalarbeiten..... 111
Buch und Buchbeiträge..... 125
Impressum..... 126

1. Vorwort

Ereignisse 2011

Wenn ich auf das Jahr 2011 zurückblicke, fällt es leicht festzustellen, dass dieses Jahr vielleicht das Jahr der größten Umbrüche in der Ulmer Neurologie war.

Strukturell am wichtigsten war sicher der Einzug in den Anbau des Rehabilitationskrankenhauses Ulm (Photo S4). Zum ersten Mal in der Geschichte der Ulmer Neurologie konnten die Ressourcen gebündelt werden; das heißt dass die Ambulanz und die Klinikbetten in einem Gebäude untergebracht sind. Als Bindeglied dient das von der Fakultät unterhaltene klinische Studienzentrum. In diesem wurden im Jahr 2011 mehr als 40 klinische Studien durchgeführt; es beherbergt auch das BMBF finanzierte Netzwerk für Fronto-Temporale Lobärdegenerationen und das in diesem Jahr bewilligte Netzwerk für Motoneuronerkrankungen.

Ein wesentlicher Fortschritt ist auch die Erweiterung der Stroke Unit von 16 auf jetzt 27 Betten. Aufgrund der Erweiterung der Infrastruktur werden die kostenträchtigen Frühverlegungen abnehmen; aber auch die Erweiterung der Normalstationen von 47 auf 58 Betten macht jetzt ein Case Management möglich, da wir uns von der extremen Abhängigkeit von Akutaufnahmen (etwa 85 % in den letzten Jahren) einen Schritt entfernen. Wir haben die Situation erkannt und haben Frau Fröhlich das Case Management übertragen. Die Zahl der von Neurologen betreuten Betten in der Klinik für Rehabilitation blieb bei 7 (Phase C) und 12 (Phase D) konstant.

RKU

Über diese Neuorganisation der klinischen Neurologie hinaus hat im Jahr 2011 eine Sanierung eines Teils der neurologischen Laboratorien auf O25 stattgefunden; dies wurde teils aus Eigenleistung erbracht, teils durch die Großzügigkeit der Universität ermöglicht. Frau Junior-Professor Danzer, Herr Professor Dupuis, Herr Professor Weishaupt und Herr Dr. Weydt (Photos) sind in diese Laboratorien eingezogen und haben ihre Arbeit aufgenommen.

An dem zweiten Schwerpunkt der neurologischen Forschung, am Zentrum für klinische Forschung (ZKF), wurde es durch die hinzugewonnen Mitglieder der Ulmer Neurologie etwas enger.

Wir konnten das Netzwerk unserer wissenschaftlichen Aktivitäten im Jahr 2011 beträchtlich erweitern. Neben dem bereits oben erwähnten etablierten FTLD Netzwerk (Prof. Otto) konnte das Deutsche ALS / MND Netzwerk etabliert werden. Herr Prof. Landwehrmeyer hat das weltweit bekannte EHDN Netzwerk (European Huntington Disease Network) auf Nord- Südamerika und Asien erweitert.

Wir konnten durch eine gemeinschaftliche Veranstaltung im Sino-German Forum im Oktober 2011 ein Netzwerk zwischen deutschen und chinesischen Neurowissenschaftlern aufbauen, auf dessen Boden auch gemeinsame Projekte generiert und extern finanziert werden können. Nicht zuletzt ist die ein Jahrzehnt währende Kooperation mit der ZNS Gruppe von Boehringer Ingelheim in Biberach im Rahmen des Boehringer Ingelheim Ulm Institut (BIU) in eine Struktur gebracht worden, die eine nachhaltige, finanzielle und rechtliche Grundlage für die zukünftige Zusammenarbeit bietet.

Wir hatten im Jahr 2011 auch die Ehre, maßgeblich an der Vorbereitung und Organisation einer Vielzahl von Kongressen teilzuhaben. Der Beginn des Jahres war durch die Tagung des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) geprägt. Mit Hilfe von Dr. H.-J. Gdynia und Dr. S. Waibel wurde ein wissenschaftliches Treffen von über 400 Teilnehmern organisiert; das Edwin Scharff Haus als Tagungsstätte erfuhr allgemein Anklang. 4 Wochen später, Ende April 2011, nahm eine Ulmer Delegation aus fünf Sprechern an einem Kongress „Beijing International Conference of Neurology“ 2011 April 28-30, 2011, Beijing, P.R.China in Beijing teil, der von Professor Yining Huang, einem langjährigen Kooperationspartner, organisiert wurde.

Weiterhin stand das Jahr 2011 unter dem Zeichen der Vorbereitung der 84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Mit Hilfe der DGN und ihres Präsidenten Professor Dr. Wolfgang Oertel und des Tagungssekretärs Professor Jan Kassubek, gelang es nicht nur das Treffen erfolgreich zu organisieren; wir hatten auch als Ulmer Neurologie die Möglichkeit, auch und insbesondere im Rahmen von internationalen Symposien, langjährige Freunde der Ulmer Neurologie nach Deutschland einzuladen. Dementsprechend haben wir diese Tagung sehr genossen.

Im Juli diesen Jahres fand ein Retreat der neurowissenschaftlich arbeitenden Gruppen in Bad Buchau statt; dies resultierte aus einer Initiative unseres Dekans, Professor Thomas Wirth, sowie des Fakultätsvorstands. Kurz danach organisierten Dr. Patrick Weydt und Dr. Anke Witting die fast schon traditionelle Reisensburg Summer School zu Metabolism und Neurodegeneration „Metabolic Aspects of Chronic Brain Disease“. Hinter diesen herausragenden Ereignissen traten sehr gut besuchte Fortbildungsveranstaltungen zum Morbus Parkinson (Professor J. Kassubek), die Liquorkurse (Professor H. Tumani), sowie die Dysphagie Fortbildungen (Professor A. Riecker) und sogar die 15. Jahresfortbildung im November zurück.

Auch personell hat es beträchtliche Veräderungen gegeben. Zunächst sind die Habilitationen von Frau Dr. Petra Steinacker, Herrn Dr. Sigurd Süßmuth und Herrn Dr. Elmar Pinkhardt zu erwähnen; Herr PD Neusch (jetzt Konstanz) habilitierte sich von Göttingen an die Ulmer Fakultät um. Herr PD Pinkhardt und Herr PD Süßmuth wurden zu Oberärzten ernannt.

Herr Dr. Lewerenz (Photo) stieß am 01.06.2011 aus Hamburg zu unserer Klinik und wurde am 01.12.2011 zum Oberarzt ernannt.

Frau Dr. Rosenbohm (Photo) wird am 01.01.2012 Funktionsoberärztin in der Neurologie, Frau Dr. Otto wurde zur Leiterin der Radiologie im RKU ernannt. Professor Luc Dupuis (INSERM Strasbourg), mit dem uns eine lange wissenschaftliche Zusammenarbeit und persönliche Freundschaft verbindet, erhielt eine Mercator Professur der DFG; Professor Peter Andersen (Umea) und nicht zuletzt Professor Heiko Braak blieben Gastprofessor in der Klinik für Neurologie. Es ist uns eine besondere Ehre zu erwähnen, dass Professor Heiko Braak in die Leopoldina aufgenommen wurde.

Herr Professor Brettschneider hat sich am 01.04.2011 der Gruppe von Virginia Lee und John Trojanovski in Phildadelphia angeschlossen. Herr Professor Landwehrmeyer nahm im Jahre 2011 ein Sabbat Jahr, das er vorwiegend an der Yale University verbrachte und zum weiteren Aufbau des EHDN Netzwerks verwendete. Wir haben mit Freude gehört, dass Herr Dr. Gdynia, der zunächst als Oberarzt in die Klinik Kipfenberg GmbH ging, hier nach kurzer Zeit zum Chefarzt ernannt wurde. Herr PD Dr. Huber wurde Chefarzt der neueröffneten Klinik in Friedrichshafen. Herr Dr. Unrath, sowie Frau Dr. Hendrich sind Herrn PD Dr. Huber an die Klinik in Friedrichshafen gefolgt. Zu guter Letzt wurde Herr Dr. Waibel zum Oberarzt am Therapiezentrum in Burgau ernannt.

Dem gegenüber stand die Rückkehr von Dr. Karl Kasischke aus Rochester, NY nach fast genau 10 Jahren Abwesenheit. Darüber hinaus hat Herr Dr. Felix Geser (ehemals Innsbruck, Philadelphia und Frankfurt) in der Gruppe von Professor Thal und Professor Braak seine Arbeit aufgenommen. Frau Junior Professor Karin Danzer hat im Sommer des Jahres einen Ruf auf eine Junior Professur für Molekulare Neurodegeneration angenommen; Herr Professor Jochen Weishaupt (ehemals Göttingen) hat einen Ruf auf eine Professur für Neurodegeneration mit Schwerpunkt Motoneuronerkrankungen angenommen und Herr Dr. Grabrucker hat einen Ruf auf eine Junior Professur für Synaptopathien und Synaptogenese akzeptiert.

Diese letztere Position ist im Neurozentrum und der Neurologie angesiedelt. Sie soll insbesondere auch der translationalen Forschung dienen. In seiner Funktion unterstützt Herr Junior-Prof. Dr. Grabrucker auch das Neurozentrum, in dem er die Rolle des Generalsekretärs einnimmt. Zuletzt ist zu erwähnen, dass Herr Prof. Eric Jüttler die Nachfolge von Herrn PD Dr. Huber als Leiter der Stroke Unit und der Schlaganfallforschung in Ulm übernehmen wird; er wird am 01.05.2012 in unserer Abteilung beginnen.

Zum Schluss bleibt zu erwähnen, dass die Leistungszahlen der Abteilung sowohl was die Ambulanz als auch die stationäre Versorgung angeht, aber auch in der Forschung und Lehre (Impaktfaktoren, Fremdmitteleinwerbung) weiter nach oben zeigen.

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, insbesondere aber auch den kooperierenden und befreundeten Kliniken in Ulm und über Ulm hinaus dafür bedanken, dass sie die Erfolge ermöglichten und uns damit für die tägliche Arbeit neu motivieren.

2. Mitarbeiter 2011

Oberärzte	
Prof. Dr. Kassubek, Jan	Leitender Oberarzt
PD Dr. Huber, Roman	Leitender Oberarzt (bis Juli 2011)
Prof. Dr. Tumani, Hayrettin	Geschäftsführender Oberarzt
Univ.- Prof. Dr. Otto, Markus	Oberarzt, Leiter der Neurol. Ambulanz
PD Dr. Pinkhardt, Elmar	Oberarzt
Univ.- Prof. Dr. Landwehrmeyer, Bernhard	Oberarzt
Dr. Kerling, Frank	Oberarzt
Prof. Dr. Riecker, Axel (bis Okt. 2011)	Oberarzt
Prof. Dr. von Arnim, Christine	Oberärztin
PD Dr. Michael, Orth	Oberarzt
Prof. Dr. Brettschneider, Johannes	Oberarzt
PD Dr. Süßmuth, Sigurd	Oberarzt
Ärztliche Mitarbeiter	
Dr. Barlescu, Lavinia	Dr. Kunz, Martin
Dr. Berger, Rebecca	Dr. Lauda, Florian
Dr. Dorst, Johannes	Dr. Leinert, Christoph
Dr. Dürr, Ruth	Dr. Lindenberg, Katrin
Dr. Endruhn, Sonja	Dr. Christina, Meyer
Dr. Fangerau, Tanja	Dr. Malte, Clausen
Dr. Fathinia, Panteha	Dr. Mueller, Susanne
Dr. Feneberg, Emily	Dr. Niendorf, Simonetta
Dr. Friedrich, Thalia	Dr. Nigar, Dargah-Zada
Dr. Flier-Hecht, Andrea	Dr. Polivka, Dörte
Dr. Gastl, Regina	Dr. Ponfick, Matthias (bis Mai 2011)
Dipl. Psych. Heimrath, Johanna	Dr. Rabe, Malessa
Dr. Hendrich, Corinna (bis Juli 2011)	Dr. Rosenbohm, Angela
Dr. Hoppner, Anselm	Dr. Schombara, Marceline
Dr. Hübers, Annemarie	Dr. Steinwald, Vera

Dr. Issa, Hasem	PD Dr. Uttner Ingo, (Neuropsych.)
Dr. Jesse, Sarah	Dr. Unrath, Alexander (bis Aug. 2011)
Dr. Kasischke,Karl	Dr. Vintonyak, Olga
Dr. Knauer,Katharina	Dr. Wassner, Anette
Dr. Knauer,Carolin	Dr. Waibel, Stefan (bis Okt. 2011)
Dr. Köppl, Katharina	Dr. Weiland, Ulrike
Naturwissenschaftler	
Prof. Dr.-Ing. Becker, Wolfgang	Dr. rer. nat. Lehnert, Stefan
Prof. Dr. Braak, Heiko	Lungrin, Irina
Dr. rer. nat. Braunstein, Kerstin	Merdian, Irma
Jun. Prof. Danzer, Karin	Dr. rer. nat. Müller, Hans-Peter
Dr. Del Tredici, Kelly	Nepper, Solveig
Demestre, Maria	Putz, ,Stefan
Dr. rer. nat. Diekmann, Volker	Rajeevan, Aathithan
Prof. Dupuis, Luc (Gastprofessor)	Dr. Schnack, Cathrin
Dr. Eschbach, Judith Mathilde	Dipl. Ing. Schwalenstöcker, Birgit
Dr. Fang, Lubin	Dipl. Ing. Schwanzar, Daniel
Dr. Fischer, Wilhelm	Dipl. Tech. Sengottuvel, Vetrivel
Fleischer, Constanze	PD Dr. rer. nat. Steinacker, Petra
Dr. Geser, Felix	Rona-Vörös, Krisztina
Gorges, Martin	PD Dr. Sprengelmeyer, Reiner
Wahler, Anke, MSc	Teuchert, Marko
Dr. rer. nat. Jürgens, Reinhart	Dr. Tritsch, Christine
Dipl.Psych. Lang, Dirk (bis Okt. 2011)	Dr. von Einem, Björn
Leibinger, Marco	Dr. rer. nat. Witting, Anke
Dr.Dr.rer.nat.Dipl.Biol. Lulè, Dorothèe	Dipl.-Chem. Zettlmeißl, Heinz
Dr. rer. nat. Lehmensiek, Vera	
Finanz- und Personalmanagement	
Irina Lemmer Dipl.-Betriebswirtin	

Projektmanagement, Administration	
Iseni, Jeton	
Sekretärinnen	
Nisi, Elisabeth	Frank, Monika
Benda, Olga	Engin-Sarialtin, Olca
Berginski, Ute	Osswald, Monika
Brun, Marion	Veyhl, Irmgard
Eckrich, Elke	Weber, Monika
Stationssekretärinnen	
Arndt, Sonja	Schneider, Susanne
Golene, Theresa	Schwarz, Tanja
Huber, Stefanie	Thanner, Alexandra
Jürgens, Anna	Toth, Silvia
Mauser, Jutta	
EDV / Medizinische Dokumentare	
Agrawal, Annemarie	Kühne, Ralph
Barth, Katrin	Oehmen, Martin
Betz, Sabrina	Scherer, Rosine
Ewert, David	Tita, Felix
Gualazzini, Sabina	Blankin, Irina
Kelm,Theresia	Vitkin, Katja
Technische Assistenten	
Achberger, Regina	Langohr, Ramona
Aksamija, Refika	Leistner, Claudia
Appel, Carmen	Lenk, Thomas
Baumann, Siegried	Löpke, Sylke
Boschka, Sonja	Milde, Susanna
Ehmke, Gabriele	Mogel, Helga

Faußß, Renate	Ondratschek, Christa
Fuchs, Sonja	Schattauer, Dagmar
Feldengut, Simone	Seltenheim, Sabine
Fröhlich, Elke	Sonnenfroh, Elke (Sozialarbeiterin)
Görz, Eva Maria	Vogel, Dagmar
Hofmann, Verena Iris	Wiesner, Diana
Jäger, Heidrun	Winter, Sabrina
Kelm, Markus	Wipp, Tanja
König, Doris	
Study Nurses	
Baslic Jenny (bis Sept. 2011)	Maier, Melanie
Behovits, Martina	Pöhler, Therese
Eschenbach, Carolin	Pflüger, Madlen
Fränkle, Heike	Raubold, Sabine (Ltd.)
Knehr, Antje Monja	Schäfer, Carmen
Kraft-Oberbeck, Ilonka	Schüle, Sandra
Lämmle, Nicola	Schwenk, Daniela
Luckert, Kerstin	Trautmann, Sonja
Logopädie	
Lindner-Pfleghar, Beate	Schradt, Falk
Friedrich, Margit	Pfitzer, Corneliu
Pfeifle, Ute	Meyer-Täuber, Bruni
Betz, Karolin	
Ergotherapie	
Bailer, Heike	Goldschmidt, Nicola
Burrer-Knetsch, Rebekka	Hüfner, Jeannette
Jeni, Gabriele	Sterk, Martina
Kunz, Bernhard	

Krankengymnastik	
Beck, Kathrin	Haas-Jobelius, Hiltrud
Brecht, Ilona	Hagenmüller, Andrea
Derner, Hanne	Hupfauer, Yasko
Dersch, Theresa	Jenowein, Johanna
Freudenberger, Isabella	Klingl, Sandra
Gritsch, Petra	Schiller, Christoph
Gruetter, Ina	

Pflegepersonal

Pflegedirektorin: Frau Gajski Ksenija. Der Pflegedienst der Neurologie im RKU umfasst etwa 70 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.

3. Forschungsaufenthalte

Forschungsaufenthalte wissenschaftlicher Mitarbeiter in auswärtigen Laboratorien

Prof. Dr. Johannes Brettschneider
Philadelphia, Abteilung Virginia Lee und John Trojanovski, Projekt zu Biomarkern bei neurodegenerativen Erkrankungen - vom 01.04.2011 – 01.04.2012

Prof. Dr. B.G. Landwehrmeyer
Medizinischer Berater für die CHDI-Stiftung (Cure Huntington Disease Initiative). Koordination der wissenschaftlichen Arbeiten in Europa im Namen von der CHDI-Stiftung, New Jersey - 2011 und bis Juni 2012

Gäste

Frau Dr. Oyungerel Tsogtsergelen	Mai – Juli 2011 (EMG) Ulaanbaatar, Mongolei
Prof. Dr. Levent Sinan Bir	Mai – August 2011 (Liquorlabor) Denizli, Türkei

4. Preise / Auszeichnungen / Ehrungen

Mattiacum-Preis

Förderpreis für Ulmer ALS-Forscherin Dr. Dr. Dorothée Lulé

Dr. Dr. Dorothée Lulé von der Neurologischen Klinik der Universität Ulm ist 2011 für ihre herausragenden Forschungsleistungen auf dem Gebiet der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) mit dem Mattiacum-Preis ausgezeichnet worden. Die 36-jährige Wissenschaftlerin, die aus Bernkastel-Kues stammt und in Ulm arbeitet, erforscht seit vielen Jahren verschiedene Aspekte der bis heute als unheilbar geltenden Erkrankung. Dabei handelt es sich um einen fortschreitenden Verlust der Bewegungs- und Sprachfähigkeit, ausgelöst durch den Rückgang von motorischen Nervenzellen im Rückenmark.

Der mit 10 000 Euro dotierte Förderpreis wird im zweijährigen Turnus vom Lions Club Wiesbaden Mattiacum und von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) verliehen. Ausgezeichnet worden ist die zweifach promovierte Ulmer Neurowissenschafterin bei einem Benefiz-Konzert im Rahmen der DGN-Jahrestagung.

Felix-Jerusalem-Preis der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke

DGM 2011 für Prof. Dr. med. Jan Kassubek für die Arbeit „Computerbasierte multiparametrische Magnetresonanztomographie-Bildgebung bei ALS und anderen Motoneuronerkrankungen“.

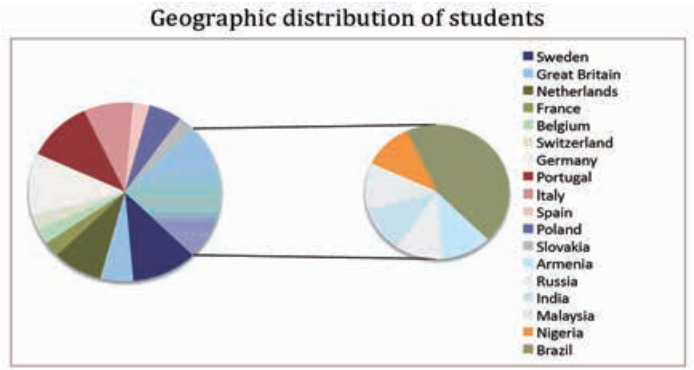
Dr. A. Witting und Dr. P. Weydt

Die Sommerakademie “Metabolic Aspects of Chronic Brain Disease” wurde von den internationalen Organisationen FENS und IBRO mit dem Status FENS/IBRO Summer School und einem Preisgeld von 20 000 Euro ausgezeichnet. Die Auszeichnung wird in einer jährlich in einem europaweiten Wettbewerb ausgeschrieben und an bis zu 10 Summer Schools vergeben. Besonders erfreulich ist, dass die Ulmer Summer School nach 2009 bereits zum zweiten Mal diese begehrte Auszeichnung erhalten hat.

Summer School Metabolic Aspects of Chronic Brain Disease

Vom 20.-26.7.2011 fand im Wissenschaftzentrum auf der Reisensburg in Günzburg zum zweiten Mal die internationale Sommerakademie zum Thema “Metabolic Aspects of Chronic Brain Disease” statt. Das unter Federführung von Dr. Patrick Weydt entwickelte wissenschaftliche und didaktische Konzept war ebenfalls zum zweiten Mal in einem europaweiten Wettbewerb mit dem begehrten Status “FENS/IBRO Summer School” ausgezeichnet worden.

Dies war mit einer Anschubfinanzierung von 20 000 Euro verbunden. Weitere finanzielle Unterstützung wurde durch die Medizinische Fakultät, die Graduate School for Molecular Medicine und die IHK/Bioregio Ulm gewährt. Dadurch konnten z.B. besonders qualifizierten Teilnehmern aus Schwellenländern Reisestipendien ermöglicht werden.



Insgesamt haben 40 Studenten aus 18 Ländern und fünf Kontinenten teilgenommen. Besonders erfreulich war, dass erstmalig auch Teilnehmer aus Afrika, Asien und Südamerika dabei waren.

Wissenschaftlich standen die metabolischen Grundlagen neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen im Mittelpunkt. Unter Anleitung von international renommierten Dozenten haben die sich Studenten die pathophysiologischen Grundlagen zu diesem komplexen Thema erarbeitet und daraus dann selbst therapieroientierte Forschungsprojekte entwickelt. Klinisch waren die ALS, M. Huntington, Prionenerkrankungen, M. Parkinson und Schizophrenie sowie zentrale Mechanismen der Fettleibigkeit besondere Schwerpunkte der Veranstaltung.

Als Zeichen für den grossen Erfolg und die hohe internationale Anerkennung der Summer School ist neben der hervorragenden Evaluation durch die Studenten und Dozenten auch die Verdoppelung der Bewerberzahlen von 45 (2009) auf über 90 (2011) zu werten. Für das Jahr 2013 ist die 3. Summer School schon in Vorbereitung.

Die wissenschaftliche Begleitung des Film Seminars zur Darstellung psychiatrischer und neurologischer Diagnosen in Spielfilmen war 2011 für den RIME (research in medical education) Preis nominiert und hatte die Endrunde erreicht. Das interdisziplinäre Filmseminar wurde gemeinsam von Dr. Weydt und Kollegen der Psychiatrie (PD Abler, PD Kammer, Dr. Graf - Photo) und Kinder- und Jugendpsychiatrie (Dr. Plener) entwickelt und umgesetzt.

Prof. M. Otto wird als Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft für Neurochemie und Liquordiagnostik bei der Jahresversammlung in Salzburg für zwei weitere Jahre bestätigt.
Weiterhin wird er in seiner Funktion als Mitglied des Widerspruchsausschusses für Intensivmedizin bestätigt.
Bei der Auftaktveranstaltung der vom BMBF geförderten Projekte wird Prof. M. Otto in das Sprechergremium des Kompetenznetzes Neurodegenerative Demenzen (KNDD) gewählt.

Das von Prof. H. Tumani organisierte Minisymposium zum Thema „Fortschritte in der Entwicklung von Biomarkern im Liquor und im Blut“ wurde auf der Jahrestagung der DGN 2011 mit dem Felgenhauer-Preis ausgezeichnet.

5. Forschungsschwerpunkte

Motorische Systemerkrankungen

Leiter:	Prof. Dr. A.C. Ludolph
Ärzte:	Prof. Dr. J. Kassubek, Dr. J. Dorst, Dr. S. Endruhn, Dr. S. Waibel, Dr. C. Hendrich, Dr. A. Hübers, Dr. M. Rabe, Dr. M. Schombara, Dr. A. Rosenbohm
Naturwissenschaftler:	Dr. W. Fischer, Dr. D. Lulé, Dipl. Psych. J. Heimrath, Dipl. Ing. B. Schwalenstöcker, Dr. rer. nat. K. Braunstein, T. Wipp, M. Teuchert, Dipl. Psych. D. Lang (bis Okt.2011)
Study nurses:	S. Raubold, M. Maier, A. Knehr, I. Kraft-Oberbeck, N. Lämmle

Schwerpunkt unserer klinischen und grundlagenorientierten Forschung sind weiterhin die motorischen Systemdegenerationen mit Betreuung der Patienten aus dieser Erkrankungsgruppe sowie die Organisation von und Teilnahme an symptomorientierten und pharmakologischen Therapiestudien.

Auch 2011 wurden zahlreiche Patienten im Rahmen unserer Ambulanz in multizentrische Medikamentenstudien eingeschlossen. Im Rahmen der europäischen MitoTarget-Studie mit der Substanz Olesoxime wurden 40 Patienten aus unserem Zentrum eingeschlossen. Die Substanz zeigte leider keinen Effekt auf das Fortschreiten der Erkrankung. Ebenfalls abgeschlossen wurde die NOG113531 Studie. Diese Studie untersuchte die NOGO-A Expression in der Muskulatur von ALS Patienten. Es wurde eine erhöhte Expression nachgewiesen, was auf eine eingeschränkte Aussprossung von Nervenfasern hinweist. Auf Grund dieses Ergebnisses wird in 2012 eine Studie mit einem NOGO-A Antagonisten starten. Im Jahr 2011 wurde eine neue internationale Studie mit der Substanz Dexpramipexol (EMPOWER-Studie) begonnen, für diese Studie wurden 24 Patienten aus unserer Ambulanz eingeschlossen.

Mit Ergebnissen zu dieser Studie ist Anfang 2013 zu rechnen. Die Veröffentlichung der Ergebnisse der multizentrischen GERP ALS-Studie mit der Substanz Pioglitazon, die durch das Studienzentrum in Ulm koordiniert wurde, steht kurz bevor - ein positiver Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigte sich nicht. Allerdings konnte das interessante Ergebnis nachgewiesen werden, dass sich der hypothalamisch vermittelte Gewichtszuwachs, der nach Pioglitazon Gabe regelmäßig beobachtet wird, bei ALS Patienten nicht zu sehen ist.

Wir haben uns im Jahr 2011 weiter auf die systematische Arbeit zur Evaluierung der nicht-medikamentösen Therapien der ALS fokussiert; die einzigartige Datenbank zur nicht-invasiven Heimbeatmung wurde fortgeführt (Dr. Dorst, Dr. Waibel), in die 2011 auch Patienten mit anderen Formen von Motoneuronerkrankungen 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 des Patienten, sondern auch sekundär zu einer Erhöhung der Lebenserwartung. Wir haben durch Aufklärungsarbeit versucht, die Frequenz von Notfallintubationen im Großraum Ulm und darüber hinaus zu reduzieren. Dies ist gelungen, und wenn diese Maßnahme doch vorgenommen wird, gelingt es uns meist, den Patienten wieder zu entwöhnen und ihn nicht-invasiv zu beatmen.

Hinsichtlich der Ernährung und des Metabolismus von ALS-Patienten konnten wir retrospektiv in einem großen Patientenkollektiv unserer Datenbank nachweisen, dass sich ein hoher Triglycerid- und Cholesterinspiegel positiv auf die Lebenserwartung auswirkt (Dr. Dorst). Vor diesem Hintergrund führen wir derzeit eine Vergleichsstudie zweier hochkalorischer Nahrungsergänzungsprodukte durch, um zu überprüfen, ob eine kohlenhydrat- oder fettreiche Diät den Cholesterinspiegel von ALS-Patienten steigern kann. Diese Studie soll als Pilotprojekt für eine multizentrische Interventionsstudie im Jahr 2012 dienen.

In das multizentrische PEG-Register, welches den Metabolismus von ALS-Patienten untersucht, die mit einer PEG versorgt wurden, konnten mittlerweile über 70 Patienten eingeschlossen werden. Auf dem Boden dieser Daten soll mittelfristig die klinische Versorgung von PEG-Patienten verbessert werden.

Auch die Entwicklung von biologischen Markern für den klinischen und präklinischen Krankheitsprozess stand weiter im Vordergrund der Forschung; dabei wurden aus dem Labor von Prof. Tumani und Prof. Otto die Arbeiten fortgeführt. Diese Arbeit wird auch ein Schwerpunkt der nächsten Jahre – der „postgenetischen Ära" – sein. Die AG Bildgebung (Prof. Dr. Kassubek) hat sich weiter mit MRT-basierten Bildgebungsmarkern beschäftigt, nicht nur bei der ALS, sondern auch bei anderen Motoneuronerkrankungen (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 (Frau Dr. Lulé und Frau Heimrath). Inwiefern es sich dabei um prämorbide Veränderungen handelt oder um Auffälligkeiten, die sich aufgrund der veränderten Lebenssituation von ALS-Patienten im Laufe der 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 Herrn Prof. Dr. Birbaumer, Medizinische Psychologie in Tübingen und Frau Prof. Dr. Kübler, Psychologie der Universität Würzburg, 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: die Patienten sind weniger depressiv und haben eine höhere Lebensqualität als dies Gesunde (Angehörige und Außenstehende) annehmen. Die Depressionsrate ist nur leicht- bis mäßiggradig erhöht und liegt im Bereich von Patienten mit deutlich benigneren Erkrankungen wie zum Beispiel dem Reizdarmsyndrom. Bemerkenswerterweise ist weder der Grad der Depressionen

noch die Höhe der Lebensqualität vom Schweregrad der Behinderung oder von möglichen kognitiven Veränderungen 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 wurde bei ALS-Patienten prospektiv untersucht und wird aktuell ausgewertet. Diese Untersuchungen werden zusammen mit den fMRT-Untersuchungen bei ALS-Patienten detailliert im Abschnitt der Arbeitsgruppe „Sektion Neurophysiologie“ und dem Abschnitt „Bildgebung“ beschrieben.

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 Prof. M. Neumann (mittlerweile Tübingen) zusammen, bei den Hypoxiegenen 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 Square). Die Genetik der primären Lateralsklerose wird mit der Gruppe von Pamela Shaw (Sheffield) untersucht. Die Kartierung aller in Ulm bekannten familiären ALS Fälle hinsichtlich ihrer genetischen Auffälligkeiten wurde fortgesetzt. Hier erwies sich die Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Kubisch, welcher im Herbst 2010 die Abteilung Humangenetik der Universität übernommen hatte, als äußerst fruchtbar.

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

Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen

Leiter: Prof. Dr. J. Kassubek
Ärzte: Dr. A. Rosenbohm, Dr. M. Ponfick, Dr. R. Gastl, Dr. K. Kasischke

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 Herzinsuffizienzsprechstunde gesondert betreut.

Im Jahre 2011 wurden in der neuromuskulären Ambulanz 420 Patienten betreut. Insbesondere bei speziellen diagnostischen Fragestellungen wie biochemischen Analysen oder seltenen Gendefekten erfolgen die Untersuchungen in enger Absprache mit dem Muskellabor am RKU. Von den ärztlichen Mitarbeitern der Ambulanz ist Frau Dr. Rosenbohm seit 2011 Mitglied im Muskeldystrophie-Netzwerk (MD-Net), einem vom BMBF geförderten Exzellenznetzwerk. Das Muskeldystrophie Netzwerk (MD-NET) ist eine deutschlandweite vom BMBF geförderte Arbeitsgemeinschaft zur Verbesserung der medizinischen Versorgung von Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen (Förderkennzeichen 01GM0887). Von 2003 bis einschließlich 2011 wurden umfangreiche Strukturen zur Förderung der Grundlagenforschung, der Diagnostik und zur Etablierung von Klinischen Studien geschaffen. Das MD-NET bündelt Kompetenzen aus ganz Deutschland zur Erforschung von Muskeldystrophien, der spinalen Muskelatrophien (SMA), der hereditären sensomotorischen Neuropathien (HMSN/CMT) und anderen seltenen hereditären neuromuskulären Erkrankungen.

Ziel ist die Etablierung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu Genetik, Diagnostik und Therapie von neuromuskulären Erkrankungen und eine umfassende molekulare Diagnostik für die derzeit bekannten Genorte bei Muskeldystrophien, spinalen Muskelatrophien und hereditären Neuropathien sowie Linkage- und Mutationsanalysen für bislang unbekannte Gene.

Wissenschaftliche Projekte der Arbeitsgruppe für neuromuskuläre Erkrankungen (Dr. A. Rosenbohm)

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 2011 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. Die ersten Ergebnisse der Verlaufsuntersuchungen wurden bereits publiziert.

Im Rahmen derselben 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 veröffentlicht.

Parallel besteht eine Kooperation mit PD Dr. Bernhardt aus der Abteilung Innere Medizin II (Kardiologie). Hier werden Patienten mit Myositiden und mit Amyotropher Lateralsklerose mittels Kernspintomographie des Herzens auf eine Herzmuskelbeteiligung hin untersucht und auch im Verlauf beobachtet. Die Daten für die Studie an Myositiden sind in 2012 zu erwarten.

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. Eine Zusammenstellung der bislang erhobenen Daten wird derzeit zur Publikation vorbereitet.

Muskellabor im RKU

Leiter:	Prof. Dr. Tumani
Ärzte:	Dr. A. Rosenbohm, Dr. M. Ponfick, Dr. K. Kasischke
Tech. Assistent:	Frau H. Mogel

Im Jahr 2011 wurden insgesamt 106 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. Hinsichtlich der elektronenmikroskopischen Analyse der Muskulatur besteht nach wie vor eine Zusammenarbeit mit der neuropathologischen Abteilung der Universität Ulm (Prof. Dr. Thal).

Die Befundung wurde dahingehend optimiert, dass jeder Biopsie Fotografien von charakteristischen pathologischen Merkmalen beigefügt werden, um auch den beteiligten klinisch tätigen Kollegen einen besseren Einblick in die Befunde zu gewähren.

Auf wissenschaftlichem Gebiet wurde 2011 die etablierte Kooperation mit dem von Herrn Prof. L. Rudolph geleitetem Institut für Molekulare Medizin der Universität Ulm weitergeführt und intensiviert.

Im Rahmen dieser Kooperation sollen in einem Langzeitprojekt humane adulte Stammzellen der Muskulatur (sog. Satellitenzellen) und RNA aus Biopsiematerial extrahiert und molekulargenetisch hinsichtlich Alterungsveränderungen untersucht werden. Dies geschieht im Rahmen eines universitären

Forschungsverbundes (SYSTAR; Molekulare Systembiologie der Verminderung von Stammzellfunktion und Regeneration im Rahmen der Alterung), dem Grundlagenforscher, Kliniker, Bioinformatiker und Systembiologen angehören und das über 5 Jahre vom BMBF gefördert wird.

Weiterhin werden Muskelbiopsien von Parkinsonpatienten, die an einer Camptocormie leiden, auf spezifische Marker untersucht (u. a. Synuclein). Die Daten werden derzeit ausgewertet.

Demenzerkrankungen

Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

Leiter:	Prof. Dr. C. von Arnim (Photo), Prof. Dr. M. Otto
Ärzte:	Dr. S. Jesse, Dr. D. Polivka, Dr Steinwald
Psychologen:	PD Dr. I. Uttner, Dipl.Psych. S. Straub, Dipl. Psych. J. Heimrath, S. Spohn
Study Nurses:	M. Pflüger, T. Pöhler, J. Baslic (bis September 2011)

Die Gedächtnissprechstunde ist seit vielen Jahren als überregionale Anlaufstelle für Menschen mit Gedächtnisstörungen etabliert. Wir bieten in der Ambulanz das komplette diagnostische Spektrum zur frühen Diagnostik bereits bei subjektiven Gedächtnisstörungen oder leichter kognitiver Beeinträchtigung an. Des Weiteren ist die differentialdiagnostische Abgrenzung verschiedener Demenzformen ein Schwerpunkt der Ambulanz. Dies umfasst eine multimodale Diagnostik, die neben

sorgfältiger neuropsychologischer Diagnostik, bildgebender und Laborausschlussdiagnostik auch die Liquordiagnostik mit Bestimmung der Demenzmarker beinhaltet.

Die Weiterentwicklung von Methoden zur Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen ist ein zentraler wissenschaftlicher Schwerpunkt der Gedächtnissprechstunde. 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. In Untersuchungen in Kooperation mit Fr. Dr. Watabe-Rudolph (HNO), Prof. Rudolph (MPI für zelluläre Alterung und Stammzellforschung) und PD Dr. Kestler (Neuroinformatik) zeigte sich Chitinase1 als vielversprechender neuer Marker zur Alzheimer Diagnostik.

Besonderes Augenmerk gilt der Betreuung von Patienten mit seltenen Demenzerkrankungen, neben der familiären Alzheimer Demenz insbesondere die verschiedenen Formen der frontotemporalen Lobärdegeneration. Gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) konnte innerhalb des Kompetenznetzes degenerative Demenzen (KNDD) ein eigenes Konsortium zur Erforschung frontotemporaler Lobärdegeneration unter der Leitung von Prof. Otto aufgebaut werden, an dem neben der Neurologischen Universitätsklinik Ulm als koordinierendem Standort zahlreiche andere Universitätskliniken beteiligt sind. Hierdurch, aber auch durch die enge Zusammenarbeit mit weiteren Instituten, wie z.B. dem Humangenetischen Institut der Universität Ulm, kann im Bedarfsfall eine umfassende und gezielte Diagnostik angeboten werden, die auch neueste wissenschaftliche Erkenntnisse berücksichtigt.

Verschiedene Ursachen dementieller Symptome werden bei uns differentialdiagnostisch gut abgegrenzt und gezielt therapiert. 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, 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 bundesweiten, BMBF geförderten Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Statinen bei leichter kognitiver Beeinträchtigung (SimaMCI) und Therapie der Apathie bei Demenz (Apa-AD) 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.

Am 3. November 2011 fand der 1. Ulmer Demenzkongress –Herausforderung Demenz- in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis „Ulmer Alzheimertage“ und der Stadt Ulm statt. Es konnte ein umfassendes und äußerst informatives Programm zusammengestellt werden, das auf großes Interesse und Resonanz in der Ulmer Bevölkerung stieß. Über 500 Teilnehmer waren an diesem Tag im Haus der Begegnung. Nach den einführenden Worten von Oberbürgermeister Gönner und Frau Ministerin Althaus hörten sie gebannt den Vorträgen von u.a. Prof. Braak, Frau Dr. Feneberg, PD Dr. Uttner und Frau Prof. von Arnim zu.

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 BMBF, des Bundesgesundheitsministeriums (BMG) und der Industrie.

Grundlagenforschung Demenz
Arbeitsgruppe von Arnim (experimentelle Demenzforschung)

Leiter:	Prof. Dr. C. von Arnim
Naturwissenschaftler:	Dr.rer.nat. B. von Einem, cand.med.Lisa di Giorgio, cand.med. Steffi Kirschmer, Dr.rer.nat. C. Schnack, MSc. A. Wahler

Die Arbeit in unserem Labor fokussiert sich auf die zellulären Mechanismen der Alzheimer Demenz. Die Alzheimer Demenz ist die häufigste Ursache von Demenzerkrankungen. Einhergehend mit den für die Erkrankung charakteristischen Gedächtnisstörungen kommt es im Gehirn von Alzheimerpatienten zu einer neuronalen Dysfunktion und einem deutlichem Neuronenuntergang, insbesondere im Hippokampus. Die Produktion und Ansammlung von Amyloid-β (Aβ) ist hierbei ein zentraler Faktor, neben weiteren spezifischen Ablagerungen des Proteins Tau. Aβ 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 die sporadische Form des Morbus Alzheimer. Wir untersuchen in der Arbeitsgruppe, wie die verschiedenen Isoformen von Apolipoprotein E und deren Rezeptor LRP (low density Lipoproteinreceptor related protein), sowie LRP-interagierenden Proteine das Vorkommen und die Progression von Morbus Alzheimer modulieren. Nachdem wir bereits 2010 ein neues mit LRP und APP interagierendes Protein (engulfment adapter phosphotyrosine binding (PTB) domain containing 1: GULP1) identifizieren konnten (Beyer, Neurobiol Aging, 2010), gelang es uns nun in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Böckers (Neuroanatomie, Ulm)

das nukleäre Shuttling und die differenzielle Transaktivierung von GULP1 versus Fe65 zu charakterisieren (Beyer*,Keller*, Wahler*, et al. submitted). Frau Wahler wird für diese Arbeiten durch ein Promotionsstipendium der Scheringstiftung als herausragende Nachwuchswissenschaftlerin gefördert.

Ein weiterer Schwerpunkt meiner Arbeitsgruppe ist die Untersuchung der Transportprozesse von APP und seiner Schneide- (Sekretasen) und Interaktionsproteinen, sowie deren funktionellen Auswirkungen auf die APP Prozessierung. 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 (Strat, JBO, 2011). Ziel ist es zu verstehen, wie der Transport von APP und BACE innerhalb der Zelle reguliert und organisiert wird, um die betroffenen Krankheitsmechanismen bei Morbus Alzheimer aufzuklären und neue therapeutische Ansätze zu entwickeln. Dr. von Einem erhält für diese Arbeiten eine Bausteinförderung der Universität Ulm.

Im Bereich der klinischen Grundlagenforschung spielen Untersuchungen zu Biomarkern im Liquor eine wesentliche Rolle. Zunehmendes Alter ist der größte Risikofaktor für AD. Zudem scheinen Telomerdysfunktionen und DNA-Schädigung mit Alterungsprozessen und unterschiedlichen Erkrankungen assoziiert zu sein. In einem Telomerase-Knockout-Mausmodell, das einen Altersphänotyp repräsentiert, sind in einer aktuellen Forschungsarbeit neue Altersmarker (Chitinase, Stathmin, Elongation factor 1alpha, CRMP) identifiziert worden (Jiang et al., 2008, PNAS). Wir haben in Kooperation mit Fr. Dr. Watabe-Rudolph (HNO), Prof. Rudolph (MPI für zelluläre Alterung und Stammzellforschung) und PD Dr. Kestler (Neuroinformatik) in einer Patientenkohorte von insgesamt 170 Patienten diese Altersmarker im humanen Liquor getestet. Ziel war es, diese Proteine als potentielle AD-Biomarker zu identifizieren. In dieser Patientenkohorte konnten wir nachweisen, dass die enzymatische Aktivität der Chitinase sowie die Stathmin-Proteinlevel im Liquor von AD-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant erhöht sind. Eine Kombination dieser Marker mit den Standardbiomarkern Amyloid beta und Tau erhöhte die Genauigkeit der Differenzierung zwischen AD und Kontrolle weiter.

Die Chitinase ist als Biomarker sogar der Amyloid beta- und Tau-Bestimmung im Liquor überlegen und stellt somit einen vielversprechenden neuen Marker zur Alzheimer Diagnostik dar (Watabe-Rudolph et al., Neurology, in press).

Aufbauend auf unseren bisherigen neurogenetischen Untersuchungen zur Assoziation von Biomarkern mit genetischen Veränderungen in Kooperation mit Dr. Bertram (MPI Berlin) fanden wir eine spezifische Assoziation eines SNPs (rs541458) im kürzlich identifizierten Risikogen PICALM und Amyloid Leveln im Liquor (Schjeide et al., Arch Gen Psych, 2011) in einer Patientenkohorte von insgesamt 500 Patienten/Kontrollen. Diesen Hinweis auf einen neuen pathogenetischen Mechanismus bei der Alzheimer Demenz untersuchen wir derzeit in einen neuronalen Zellmodell. Frau Dr. Schnack erhält für diese Arbeiten eine Bausteinförderung der Universität Ulm.

Im interdisziplinären WIN-Kolleg der Heidelberger Akademie der Wissenschaften analysieren wir mit Kooperationspartnern aus den Arbeitsgebieten Neuropsychologie (Prof. I. Kolassa [Universität Ulm], Dipl. Psych. F. Thurm, geb. Glöckner) und Analytische Chemie (Dr. M. Manea) der Universität Konstanz den Zusammenhang zwischen Biomarkern und neuroplastischen Veränderungen im Gehirn. Vom 14. – 26.08.2011 leiteten Prof. I.-T. Kolassa und Prof. C. von Arnim erneut eine Sommeruniversität der Studienstiftung des deutschen Volkes und des Max Weber Programms des Elitenetzwerks Bayern zum Thema „Neuronale Plastizität im Alter und bei Demenz“ im Schloss Salem. Hierbei wurden auch die aktuellen Teilprojekte und Forschungsergebnisse des WIN-Projekts mit interessierten Studenten diskutiert.

In Kooperation mit Böhringer Ingelheim wurden Arbeiten zur Charakterisierung von Amyloid beta Aggregatzuständen und deren funktionelle Auswirkung durchgeführt (Kooperation Dr. Kussmaul, J. Moreth).

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. v. Einem und Dr. Schnack werden durch Bausteinstipendien der Universität Ulm gefördert. Frau Prof. Dr. v. Arnim ist Kollegiatin der „Heidelberger Akademie der Wissenschaften“. Förderung durch Industriemittel erfolgt durch Heel GmBH.

Arbeitsgruppe Neurochemie und Neurodegeneration

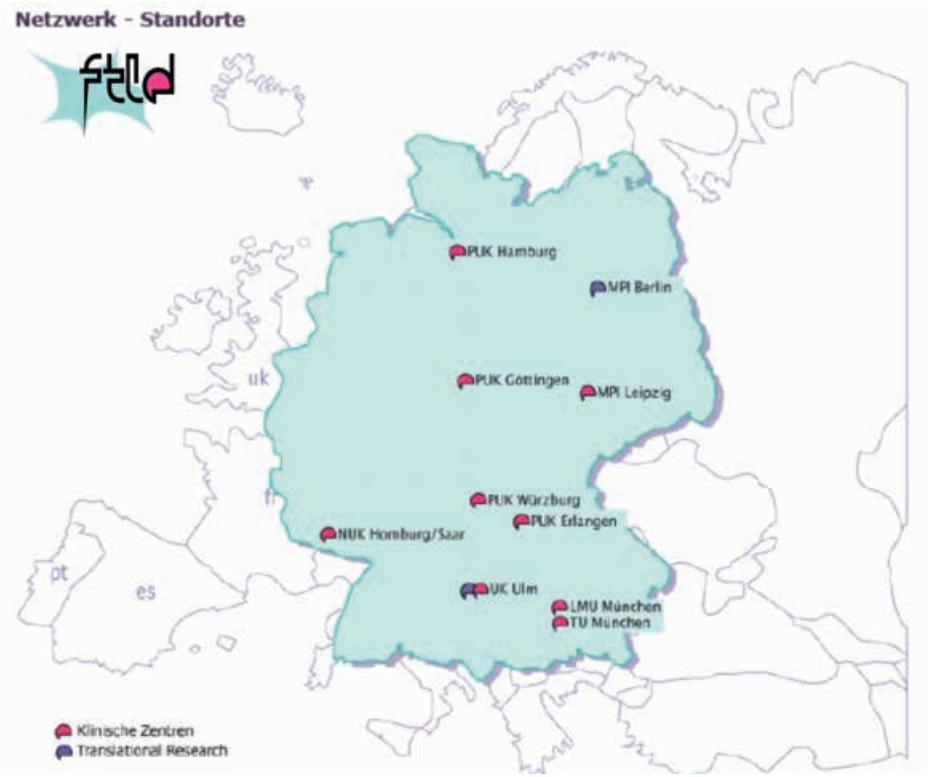
Leiter:	Prof. Dr. M. Otto
Naturwissenschaftler:	PD Dr. rer. nat. P. Steinacker, Dr. rer. nat. S. Lehnert, Dr. med. S. Jesse, Dr. med. E. Feneberg, Dr. rer. nat. B. Schulze, Dipl. Psych. S. Straub, Dipl. Biol. Y. Koch, A. Pabst, S. Meier, E.-M. Görz

Ziel der Arbeitsgruppe ist es pathophysiologische Zusammenhänge neurodegenerative Erkrankungen besser zu verstehen und diese Erkrankungen früher zu diagnostizieren. Hierbei versuchen wir zum einen die Patienten klinisch/neuropsychologisch besser zu charakterisieren. Von neurochemischer Seite werden insbesondere die Proteine untersucht, die bei den verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in den neuropathologischen Untersuchungen als Aggregate vorliegen (Tau, TDP43, FUS, alpha-Synuclein, Prionprotein). 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-Platform gebracht. Vorraussetzung 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. 2011, 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, Otto, Bowser, Turner et al. ALS Journal 2012). Im Rahmen von zwei aktuell bewilligten EU-Projekten wird die Arbeitsgruppe federführend die Ausbildung in Neurochemischer Diagnostik übernehmen (JNPD-SOPHIA, JNPD-Biomark-ADP).

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, Anteprion). Weiterhin konnte im Rahmen der BMBF-Ausschreibung Kompentenznetz „Neurodegenerative Demenzen“ von unserer Arbeitsgruppe ein Netzwerk zur Erforschung der Frontotemporalen Demenzen initiiert werden (www.ftld.de). Gegenwärtig arbeiten in diesem Netzwerk die Universitätskliniken Hamburg, Göttingen, Würzburg, Erlangen, TU München, LMU München, Homburg/Saar, Ulm und das MPI in Berlin zusammen.


Netzwerk - Standorte
PLK Hamburg
MPI Berlin
PUK Göttingen
MPI Leipzig
PUK Würzburg
PUK Erlangen
NUK Homburg/Saar
UK Ulm
LMU München
TU München
uk
fr
pt
es
Klinische Zentren
Translational Research

Extrapyramidalmotorische Erkrankungen

Leiter:	Prof. Dr. J. Kassubek
Ärzte:	PD Dr. E. H. Pinkhardt, Dr. A. Unrath (bis August), Dr. C. Leinert, Dr. P. Fathinia, Dr. M. Kunz, H. Dr. H. Issa, Dr. L. Barlescu
Study Nurses:	S. M. Schüle, J. Baslic (bis September)

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 Studiendurchführung neuer Therapieformen für diese Erkrankungen.

Insgesamt wurden im Jahr 2011 über 1100 Patienten betreut (Angabe ohne Studienpatienten), so dass auf dem sehr hohen Niveau der letzten Jahre eine weitere Stabilisierung erreicht 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. NMS-Skala, ESS, BDI) und der apparativen Untersuchung der Okulomotorik als einem wissenschaftlichen Schwerpunkt (s. Sektion Neurophysiologie) insbesondere der Einsatz funktioneller bildgebender Verfahren wesentlich, d.h. Magnetresonanztomographie zur Ausschlussdiagnostik symptomatischer Parkinsonsyndrome und zur Diagnostik atypischer Parkinsonsyndrome sowie die nuklearmedizinische Bildgebung. Hinsichtlich wissenschaftlicher Studien zu Bildgebungs-basierten Verfahren (Computer-basierte MRT-Analysen) wird auf entsprechende Abschnitte der Arbeitsgruppe Bildgebung verwiesen.

Als neues bildgebendes Verfahren wurde 2011 die Optische Kohärenztomographie (OCT) in die Funktionsdiagnostik des Morbus Parkinson und der atypischen Parkinson Syndrome aufgenommen. Mit dieser Untersuchung, die aktuell mit einem vorwiegend wissenschaftlichen Ansatz durchgeführt wird, können Veränderungen der retinalen Nervenfasern / -zellen aufgezeigt werden. Da Dopamin ein wichtiger Neurotransmitter in der Retina ist, wird hypothetisiert, dass die Detektion von Veränderungen der neuralen retinalen Schichten als Frühmarker und Verlaufsmarker bei Parkinson Syndromen etabliert werden kann (s. Arbeitsgruppe Neuroophthalmologie).

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. nvasive Verfahren wie der Einsatz von subkutaner Applikation von Apomorphin als intermittierende Gabe oder als kontinuierliche Applikation, stehen zur

Verfügung; insbesondere wird die kontinuierliche Gabe von L-DOPA als Suspension über Pumpe via PEJ (Duodopa) bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung regelhaft eingesetzt, es findet eine Teilnahme an einem nationalen Register mit entsprechender Dokumentation statt. 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 essentiellem 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 2011 auf hohem Niveau weiter deutlich ausgebaut (verantwortliche Study Nurse: S. Schüle). Ziel der insgesamt 20 laufenden bzw. 2011 neu initiierten Studien zum M. Parkinson, insbesondere zu Dopaminagonisten in unterschiedlichen Applikationsformen und zu neuen Wirkstoffen bei fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom, ist es, Substanzen zu identifizieren, die den klinischen Verlauf dieser progredienten Erkrankung günstig beeinflussen können. Auch zu nicht-motorischen Symptomen (gastrointestinale Störungen) wurden Studien-Untersuchungen durchgeführt und sind weitere vorgesehen. Zudem wurden hinsichtlich atypischer Parkinsonsymptome klinische Prüfungen zu neuen pharmakologischen Therapieverfahren fortgeführt, u. a. die ALLON-Studie zur PSP mit Ulm (Prof. Ludolph) als LKP.

Auch die klinische Diagnostik und Betreuung von Parkinson-Patienten mit dem in den letzten Jahren zunehmend beschriebenen Phänomen einer Kamptokormie (Bent spine-Syndrom) wurde intensiv fortgeführt, einschließlich der Therapie mit Kortikosteroiden in Fällen von bioptisch nachgewiesener myositischer Komponente.

Zudem wurde zusammen mit der AG Klinische Neuroanatomie (Dr. K. DelTredici, Prof. H. Braak) eine Studie zur Analyse von Veränderungen von Komponenten des Speichels bei M. Parkinson-Patienten (in Zusammenarbeit mit der HNO-Universitätsklinik Ulm) begonnen und hinsichtlich der Datenerhebung weitgehend abgeschlossen.

Neuropsychologische Parameter (einschließlich potentieller Therapiekomplikationen wie Impulskontrollstörungen, Dopamin-Dysregulations-Syndrom) werden sowohl in der klinischen Erhebung routinemäßig untersucht (u.a. MIDI) und sind in den letzten Jahren auch Thema mehrerer Studien gewesen (zuletzt eine Untersuchung zu behavioralen Veränderungen nach Tiefer Hirnstimulation, 2011 publiziert). Weitere Studien zu diesem Themenkomplex sind in Planung.

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.. 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 Substanzgruppen.

Auch im Bereich RLS nahm die Ambulanz für Bewegungsstörungen 2011 als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren teil. In der ersten Jahreshälfte 2012 wird Frau Prof. Magdolna Hornyak, zuvor Freiburg, in der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen mitarbeiten, von deren spezifischer Expertise wir sicher sehr profitieren werden.

Morbus Huntington

Leiter:	Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer
Ärzte:	PD Dr. M. Orth, PD Dr. S. Süssmuth
Study Nurses:	C. Eschenbach, S. Trautmann, D. Schwenk

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.

Im Jahr 2011 haben wir als Studienzentrum an Therapiestudien zur Huntington-Krankheit teilgenommen. Die HORIZON Studie (Phase 3, gesponsort von Medivation, Inc.) zur Erprobung von Dimebon hatte eine bessere Behandlung der kognitiven Zeichen der HK zum Ziel. Leider hatte das Studienpräparat nicht den erhofften Effekt (https://www.euro-hd.net/html/projects/horizon). Daneben hat in 2011 die PADDINGTON Studie begonnen (http://www.paddingtonproject.eu/), in der die Universität Ulm einer von 4 Partnern ist. Ziel des PADDINGTON Projektes ist die Entwicklung der klinischen Anwendbarkeit einer Reihe von pharmakodynamischen Markern für den klinischen Einsatz der Substanz SEN0014196,einer von Siena Biotech entwickelten, neuartigen und selektiven Verbindung mit krankheitsmodifizierendem Potenzial für die Huntington-Krankheit. Dieses Projekt wird im Rahmen des 7. Rahmenprogramms (FP7) von der EU gefördert.

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 fast 8000 Teilnehmer eingeschlossen worden (1, 2).

In 2011 wurde weiter daran gearbeitet, 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.enroll-hd.org/). An ENROLL-HD werden ebenfalls Studienzentren in Lateinamerika teilnehmen, die sich in 2010 zu einem Lateinamerikanischen Huntington Netzwerk zusammengeschlossen haben.

Neben der REGISTRY Studie haben wir 2011 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 (vormals in der psychiatrischen Klinik in Ulm jetzt in Heidelberg). Die Abbildung zeigt die Ergebnisse einer longitudinalen Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses mit der funktionellen Kernspintomographie. Der linke dorsolaterale präfrontale Kortex ist bei Merkmalsträgern der HTT Mutation weniger aktiv. Allerdings bleiben die Veränderungen nach 2 Jahren stabil, so dass sich diese Untersuchung möglicherweise nicht als Biomarker eignet.

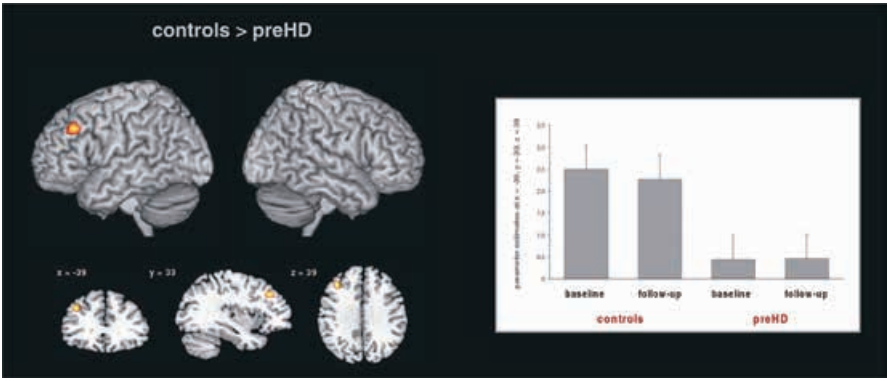


Figure. Left: Left DLPFC region which showed relatively more activation in healthy controls compared to preHD individuals. Results derived from the 2nd level ANCOVA using the individual 1st level contrast 'WM load level 3 > control condition' at baseline and at follow up ($p<0.001$ uncorrected at the voxel level, $p<0.05$ correction for spatial extent).
Right: Mean activation effects (estimated beta parameters) in the left DLPFC (BA 9, x = -39, y = 33, z = 39, Z = 4.26). The beta parameters were extracted from the between-group ANCOVA main effect cluster ($p<0.001$ at the voxel level, $p<0.05$ corrected for spatial extent). From Wolf et al, Exp Neurology, 2011.

Epilepsie

Leiter: OA Dr. F. Kerling
Ärzte: Dr. A. Flierl-Hecht, Dr. A. Hoppner, Dr. C. Meyer

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

In der Epilepsieambulanz wurden 800 Patienten mit Epilepsie oder mit differenzialdiagnostischen Fragestellungen behandelt. Insbesondere werden Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff in Frage kommen, in der Ambulanz ausgewählt und in das Video-EEG-Monitoring weitergeleitet. Seit Juli 2011 behandelt Frau Dr. Flierl-Hecht als epileptologisch erfahrene Fachärztin einmal in der Woche ambulante Patienten.

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. Die Epilepsieambulanz arbeitet eng mit den Beratungsstellen in Bayern und Baden-Württemberg zusammen. Dabei spielt auch die oft schwierige Arbeitsplatzsituation von Epilepsiepatienten eine Rolle. Unser Epilepsiezentrum ist deshalb auch Teil des Netzwerks Epilepsie und Arbeit (NEA) Schwaben.

Das stationäre Diagnostik- und Therapieangebot umfasst zum einen die MRT-Diagnostik mit einem auf epileptologische Fragestellungen speziell abgestimmten Programm.

Hier sollen auch zunehmend Computer-basierte Post-Processing Methoden 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 dazu beitragen, den Fokus möglichst genau zu lokalisieren und eine invasive Diagnostik überflüssig zu machen. Ein weiterer Schwerpunkt soll in Zukunft in der Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen im Rahmen neurologischer Erkrankungen liegen. Im Jahr 2011 wurde die Erneuerung des dritten Monitoringplatzes genehmigt und der Umbau wird Anfang 2012 abgeschlossen werden. Damit wird es möglich sein, 3 Patienten gleichzeitig in einem Zweibettzimmer sowie auf einem Einzelplatz abzuleiten. Dies erlaubt eine größere Flexibilität bei der Planung der Video-EEG-Aufzeichnungen. Durch den Einzelplatz können auch Patienten mit Schlafstörungen differentialdiagnostisch besser abgeklärt werden.

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

In diesem Jahr wurde erstmals in Ulm eine spezielle Schulung für Epilepsiepatienten, das sogenannte modulare Schulungsprogramm Epilepsie (MOSES), angeboten. Diese Schulung soll es den Patienten ermöglichen, ihre Krankheit besser zu verstehen.

Aktuelle Forschungsschwerpunkte der epileptologischen Arbeitsgruppe:

- Outcomeprädiktoren für den nonkonvulsiven Status epilepticus
- Autonome Störungen bei Epilepsie
- Altersepilepsie.

Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome

Leiter: PD Dr. S. Süßmuth
Ärzte: Dr. F. Riether (bis April 2011)
Study Nurses: C. Eschenbach, S. Trautmann, D. Schwenk

Als Teil des interdisziplinären Schmerzzentrums Ulm werden in der neurologischen Schmerzambulanz mit zertifiziertem Labor für Quantitative Sensorische Testungen (QST) neben Patienten mit Kopf- und Gesichtsschmerzen vor allem Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen untersucht und beraten. Die QST hat sich dabei als wertvolles diagnostisches und therapeutisch nutzbares Werkzeug erwiesen. 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 spezifischer an der Symptomatik und den Bedürfnissen der Patienten ausgerichtet werden.

Nach dem Weggang von Herrn Felix Riether in der ersten Jahreshälfte musste die Schmerzambulanz umstrukturiert werden, was auch mit einer räumlichen Veränderung mit Umzug ins RKU einherging. Seit Oktober 2011 wird die Schmerzambulanz nun in den neuen Ambulanzräumen im RKU angeboten. Das QST-Labor blieb dabei in den alten Räumlichkeiten im Studienzentrum/ Huntington-Ambulanz. Ansprechpartnerin und Hauptverantwortliche für die QST ist weiterhin Frau C. Eschenbach, als neue Mitarbeiterin im QST-Diagnostikteam wurde Frau D. Schwenk in die Untersuchungstechnik eingewiesen.

Mit dem QST-Labor ist die neurologische Schmerzambulanz an einer Therapiestudie zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathien (gefördert von der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.) beteiligt, die in Zusammenarbeit mit der onkologischen Abteilung der Inneren Medizin III der Uni Ulm durchgeführt wird. Eine von der Firma Allergan initiierte Studie zur Behandlung von Patienten mit Postzoster-Neuralgie mittels intradermaler Injektionen wurde erfolgreich abgeschlossen, die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet. Diese wichtige Studie könnte wegweisend für die Behandlung von Patienten mit anhaltenden neuropathischen Schmerzen sein.

Neben bestehenden Kooperationen mit der Anästhesiologischen Schmerzambulanz der Universität Ulm, der Angewandten Physiologie und der Industrie (Boehringer Ingelheim) wurde eine weitere Kooperationen mit unserem früheren Mitarbeiter Herrn Dr. R. Klug und der Psychiatrie Günzburg mit Herrn PD Dr. M. Jäger ins Leben gerufen, bei der die QST bei psychiatrischen Erkrankungen eine zentrale Rolle spielt.

Ambulanz für Motoneuronerkrankungen

Leiter:	Prof. Dr. A. C. Ludolph Prof. Dr. J. Kassubek
Ärzte:	Dr. J. Dorst, Dr. S. Endruhn, Dr. A. Hübers, Dr. M. Rabe, Dr. U. Weiland
Study Nurses:	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. Gleichzeitig werden im Rahmen der Ambulanz aber auch zahlreiche wissenschaftliche Projekte unterstützt und vorangetrieben. Im Jahr 2011 wurden über 400 Patienten mit degenerativen motorischen Systemerkrankungen betreut, der Schwerpunkt liegt hierbei auf dem Krankheitsbild der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS).

Das Ziel ist die individuelle, kontinuierliche und ganzheitliche Betreuung der Patienten mit Motoneuronerkrankungen. Besonderes Augenmerk gilt hierbei der genauen differentialdiagnostischen Zuordnung des Krankheitsbildes und der umfassenden Differentialtherapie der großen Bandbreite verschiedener Symptome, wie zum Beispiel Schluckstörungen, Atemnot, vermehrter Speichelfluss, Verschleimung der Atemwege, Muskelkrämpfe, Schmerzen, Depression und

Angst. Dabei nimmt die sogenannte Palliativversorgung der Patienten einen hohen Stellenwert ein, welche in erster Linie zum Ziel hat, Patienten mit einer schweren chronischen Erkrankung mit Hilfe spezifischer Therapien eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen. Hierzu gehört beispielsweise auch die Betreuung von Patienten mit einer Heimbeatmungstherapie oder einer Ernährung über eine Magensonde (PEG).

Eine immer größere Bedeutung kommt der Frage der Ernährung bei ALS-Patienten zu, da es zunehmend Hinweise darauf gibt, dass hohe Cholesterin- und Triglyceridspiegel den Krankheitsprozess verlangsamen können. In Zusammenarbeit mit Luc Dupuis, einem der weltweit führenden Stoffwechselexperten für Motoneuronerkrankungen, werden in unserer Ambulanz seit 2011 klinische Studien durchgeführt, welche die Bedeutung von kalorien- und fettreicher Ernährung auf den Krankheitsverlauf untersuchen. Auch die Möglichkeit einer ALS-spezifischen Ernährungsberatung wird im Rahmen unserer Sprechstunde angeboten. Die metabolischen Besonderheiten bei Patienten, die mit einer PEG versorgt sind, werden seit 2011 systematisch mit Hilfe einer multizentrischen Datenerfassung im Rahmen des sogenannten PEG-Registers untersucht.

Auch die Versorgung der Patienten mit adäquaten Hilfsmitteln gehört zu den Aufgabenbereichen der Ambulanz für Motoneuronerkrankungen. 2011 wurde ein Projekt zur Hilfsmittelforschung bei ALS-Patienten initiiert, das darauf abzielt, die Versorgung der Patienten mit Hilfsmitteln zu verbessern und eine bessere Vernetzung von Patienten, Ärzten, Therapeuten und anderen Leistungserbringern zu erzielen.

In unserer Klinik sind physiotherapeutische, ergotherapeutische und logopädische Fachkräfte mit langjähriger spezifischer Erfahrung auf dem Gebiet von Motoneuronerkrankungen verfügbar und stehen im Rahmen des Ambulanzbesuches für Therapie und Hilfsmittelberatung zur Verfügung.

Im Rahmen der Ambulanz für Motoneuronerkrankungen werden die Patienten ausführlich und umfassend über das Krankheitsbild aufgeklärt. In besonderer Weise wird darauf Wert gelegt, dass alle Patienten stets über sämtliche aussichtsreichen Therapieverfahren informiert werden, einschließlich aktueller und zukünftiger klinischer Studien. Gleichzeitig soll den Patienten auch die Möglichkeit gegeben werden, auf verschiedene Weise mit anderen Betroffenen in Kontakt treten zu können. Beispielsweise finden in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) halbjährlich Informationsveranstaltungen des ALS-Gesprächskreises statt.

Auch 2011 wurden zahlreiche Patienten im Rahmen unserer Ambulanz in multizentrische Medikamentenstudien eingeschlossen. Im Rahmen der europäischen MitoTarget-Studie mit der Substanz Olesoxime wurden 40 Patienten aus unserem Zentrum eingeschlossen. Die Substanz zeigte leider keinen Effekt auf das Fortschreiten der Erkrankung. Im Jahr 2011 wurde eine neue internationale Studie mit der Substanz Dexpramipexol (EMPOWER-Studie) begonnen, für diese Studie wurden 24 Patienten aus unserer Ambulanz eingeschlossen. Mit Ergebnissen zu dieser Studie ist Anfang 2013 zu rechnen. Die Veröffentlichung der Ergebnisse der multizentrischen GERP-Studie mit der Substanz Pioglitazone, die durch das Studienzentrum in Ulm koordiniert wurde, steht kurz bevor ein positiver Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigte sich nicht.

Eine immer größere Bedeutung kommt der Erforschung genetischer Ursachen von Motoneuronerkrankungen zu. Im Jahr 2011 wurden die genetischen Untersuchungen der bekannten familiären wie auch sporadischen ALS-Fälle im Hinblick auf neue genetische Veränderungen weiter vorangetrieben. Es wurden neue Mutationen in den Genen FUS, Optineurin, ATXN2, Angiogenin und C9orf72 gefunden. Hierzu wurden die Familien entsprechend des Erscheinungsbildes der Erkrankung aufgearbeitet und kartiert. Darüber hinaus entstand eine Datenbank asymptomatischer Genträger, die dazu genutzt werden kann, mögliche Auffälligkeiten vor Ausbruch der Erkrankung systematisch aufzuarbeiten.

Wie schon in den letzten Jahren besteht eine fruchtbare Zusammenarbeit mit Laboren in Deutschland, den Niederlanden, der Schweiz und Schweden. Die Genetischen Projekte wurden durch den Ausbau der Mitarbeit von Prof. Peter Andersen aus Umea vorangetrieben. Darüber hinaus wurde die Aufarbeitung und persönliche Betreuung der Familien mit ALS Patienten durch die Arbeit von Frau Knehr optimiert.

Auch auf nationaler Ebene wurde die Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Zentren durch Schaffung eines deutschen ALS-Netzwerks weiter gestärkt, welches die Möglichkeit einer verbesserten Kooperation sowohl bei klinischen als auch genetischen Projekten bietet. Gleichzeitig ist eine immer genauere und vollständigere Datenerfassung von Patienten mit Motoneuronerkrankungen im Rahmen von multizentrischen Datenbanken und Registern möglich, wie z.B. das ALS-Register Schwaben oder das PEG-Register, wodurch eine verbesserte Grundlage für zukünftige wissenschaftliche Projekte gelegt wird.

Das im Oktober 2010 initiierte ALS-Register Schwaben konnte als epidemiologisches Register erfolgreich seine Arbeit mit einer retrospektiven Beobachtung der epidemiologischen Daten im Zweijahreszeitraum 2008-2010 beginnen (400 Patienten) und knapp 90 Patienten mit prospektiver Beobachtung einschließen. Alle Patienten werden mittels eines standardisierten Fragebogens und einer frontalen Testbatterie persönlich untersucht und stellen Biomaterial zur Verfügung (DNA, Serum, ggf. Liquor). Die neuesten Daten werden halbjährlich den über 30 kooperierenden neurologischen Kliniken vorgestellt.

Neu untersucht werden die kardialen Veränderungen bei ALS mittels Kardio-MRT (Kooperation mit PD Dr. Bernhardt, Abt. Kardiologie, Universitätsklinikum Ulm) und Korrelation mit anderen kardialen Parametern (transthorakale Echokradiographie, EKG, kardiale Laborparameter), um neue Erkenntnisse über eine Herzmuskelbeteiligung zu erhalten und ggf. neue therapeutische Strategien zu entwickeln.

Bezüglich bildgebender Studien zur ALS mittels Computer-basierter MRT wird auf die Teile „Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie“ und „Sektion Neurophysiologie“ verwiesen.

In der HSP-Ambulanz als Teil der Ambulanz für Motoneuronerkrankungen wurden auch 2011 Patienten aus weiten Teilen Deutschlands mit dem Krankheitsbild der hereditären/familiären oder sporadischen spastischen Spinalparalyse diagnostiziert und therapeutisch betreut. Neben der differenzialdiagnostischen Einordnung eines para- oder tetraspastischen Syndroms fokussiert sich die klinische Diagnostik auf die verschiedenen Varianten der Spinalparalysen. Zudem werden symptomatische Therapieverfahren erörtert bzw. in die Wege geleitet und die Heilmittelversorgung optimiert.
Für die HSP wurde ebenso wie für andere Gruppen von Motoneuronerkrankungen (Kennedy-Syndrom, PLS) die Datenbank-basierte Studie zur Phänotyp-Charakterisierung weiter geführt.

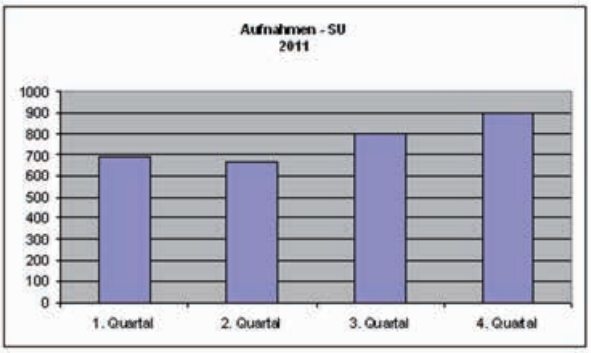
Stroke Unit, Monitoring-Einheit / Aufnahmestation / cerebrovaskuläre Arbeitsgruppe

Leiter:	Dr. F. Kerling / PD Dr. R. Huber (bis Juni 2011)
Ärzte:	Dr. K. Knauer, Dr. C. Knauer, Dr. S. Müller
Study Nurses:	S. Raubold, M. Maier, E. Fröhlich
MTA:	Dagmar Schattauer

Die bereits in den Vorjahren berichteten sehr hohen Fall- und Belegungszahlen wurden im Jahr 2011 wiederum übertroffen. Dieses Jahr wurden zum ersten Mal mehr als 3000 Patienten akut über die Aufnahmestation aufgenommen. Hauptgrund hierfür war die Erweiterung der Aufnahmestation und Stroke Unit im Juni 2011, durch die 27 Überwachungsbetten zur Verfügung stehen. Dies spiegelt sich in der Quartalsübersicht wieder, die ab dem dritten Quartal eine deutliche Zunahme der Aufnahmen zeigt.

Um eine ausreichende Versorgung der Patienten und die im Kontext der DRG-Kodierung auf Grund der Bestimmungen der OPS 8981.0/1 (Komplexbehandlung Schlaganfall) notwendigen Überwa chungsvorgaben zu gewährleisten, konnten bei anfangs pflegerischer Unterbesetzung erst im letzten Quartal alle zur Verfügung stehenden Monitoringplätze belegt werden.

Korrespondierend zu den wachsenden Aufnahmezahlen stieg der Anteil der Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis.

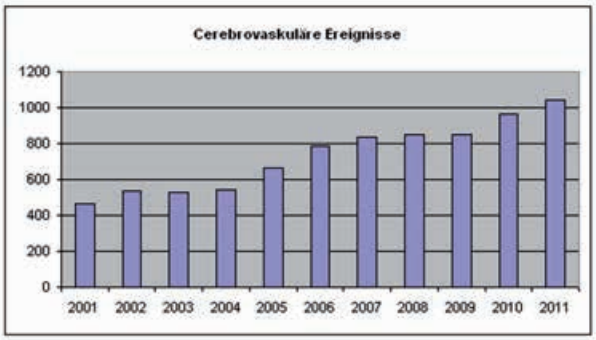


Mit Erweiterung der Station und damit steigendem Patienaufkommen war eine Aufstockung des pflegerischen und ärztlichen Personals erforderlich. Auf ärztlicher Seite wurde daher die komplette Überwachungseinheit zweigeteilt – in eine Stroke Unit Aufnahmestation (Stroke Unit A) und in die Stroke Unit B, die insbesondere für Patienten mit längerfristigem Überwachungsbedarf vorgesehen ist. Die Stroke Unit B beinhaltet zudem die Monitoring – Einheit für Epilepsie Patienten (Video-EEG Monitoring) und die Möglichkeit für Schlafmedizinische Untersuchungen (Polysomnographie). Um die kontinuierliche Behandlung von Patienten mit längerfristigem Überwachungsbedarf zu gewährleisten, wurde auf diem Stroke Unit B auf ein klassisches Schichtmodell verzichtet und wird im Regelbetrieb durch ein festes Ärzteteam behandelt und außerhalb der regulären Arbeitszeiten durch die ärztlichen Kollegen der Stroke Unit Aufnahmestation mitbetreut. Auf der Aufnahmestation wurde das bis dato bewährte 3-Schicht-System fortgeführt.

Erfreulicherweise konnte die hohe Fibrinolyserate mit über 200 Patienten aufrechterhalten werden. Dies entspricht im Landesvergleich aller in die Versorgung akuter Schlaganfallpatienten eingebundener Klinken Baden-Württembergs einer durchschnittlich ca. 4 –fach höheren Fibrinolyserate. Grundlegend hierfür ist der weiterhin gegebene freie Zugang zum MRT und die hiermit verbundene hohe diagnostische Sicherheit.

Im Bereich der Multi-Zenter-Studien wurden 2011 die MAG-Studie (Single-Blind-Study of Escalating Repeat Doses of GSK249320 in Patients with Ischemic Stroke, Phase II Akutstudie) und die AXIS 2-Studie (AX200 for the treatment of ischeamic stroke, Phase II Akutstudie) beendet. Weitergeführt wurden die bereits 2010 begonnenen Studien (MACSI - Phase III Akutstudie, IRIS - Phase III Studie, INTERACT2 –randomised controlled trial Akutstudie, SIFAP-2 Register) fortgeführt und zwei neue Studien begonnen (FASEP - Risk Factors in Ischemic Stroke Patients with Fabry Disease, Heiminfusionstherapie mit Replagal® bei Patienten mit Morbus Fabry), sodass insgesamt 8 Schlaganfallstudien betreut wurden. Für das Jahr 2012 sind bereits mehrere neue Akutstudien in Planung.

Nach mehreren Jahren ohne echte „Nassforschung“ wurden - getriggert von der abzusehenden Einrichtung eines Tiers-MRT – das Maus-Faden-Okklusionsmodell durch Frau Dr. K. Knauer etabliert.



In der zweiten Jahreshälfte 2011 erfolgte bereits die Durchführung eines Pilotprojekts zum Thema der „Zyklus- und geschlechtsabhängigen Modulation der Hypoxietoleranz in einem Schlaganfall-Mausmodell“ in Anlehnung an die bis 2005 in der Abteilung durchgeführten Untersuchungen zu hormonellen Einflüssen auf das Auftreten und das Ausmaß von Schlaganfällen. In diesem Rahmen entstanden in der Core Facility „Tier-MRT“ der Universität Ulm MRT-Messserien zur Quantifizierung des zytotoxsischen Ödems im 24- stündigen Verlauf nach Setzen des Schlaganfalls.

Die daraus entstehenden Bilddatensätze dienen nicht nur dem eigentlichen Projekt, sondern können auch für zukünftige Projekte aus dem Schwerpunkt der Schlaganfallforschung herangezogen werden. Daneben ist durch das Projekt eine weitere Etablierung eines experimentellen Schlaganfallbereichs, insbesondere auch die Methode des murinen Schlaganfallmodells beabsichtigt, auf dem basierend zukünftige Projekte geplant werden können.

Am 1.7.2011 ist PD Dr. Roman Huber, der als Assistent und später als Oberarzt einen maßgeblichen Anteil am Auf- und Ausbau unserer Stroke Unit hat, Chefarzt der Neurologischen Klinik in Friedrichshafen geworden. Wir wünschen ihm für diese Aufgabe viel Glück und alles erdenklich Gute.

Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie (Arbeitsgruppe Neuroimaging)

Leiter: Prof. Dr. J. Kassubek
Naturwissenschaftler: Dr. H.-P. Müller, PD Dr. E. H. Pinkhardt, Dr. A. Unrath (bis August), Prof. Dr. A. Riecker, Mitarbeiter der Sektion Neurophysiologie, S. Fuchs (Studien-RMTA)

Auch im Jahr 2011 lag der Fokus der zahlreichen wissenschaftlichen Projekte zur Untersuchung spezifischer Fragestellungen mittels struktureller und funktioneller MRT-Bildgebung des Gehirns auf neurodegenerativen Erkrankungen und damit assoziierten MRT-Veränderungen. Ein Fokus waren hierbei die Weiterführung der Methoden zur multiparametrischen Bildgebung und zur Bestimmung des Körperfettgewebeanteils mittels MRT.

Forschungsschwerpunkt strukturelle MRT-Bildgebung

Bei der Computer-basierten Analyse von T1-gewichteten 3D-MRT wurde neben der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) vermehrt die Atlas-basierte Volumetrie (ABV) zur Untersuchung unterschiedlicher neurologischer Erkrankungen eingesetzt. In einer aktuellen ABV-Studie wird das Potential multivariater Analysen der regionalen Volumina bei unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen (M. Parkinson, MSA-Formen, PSP) analysiert. Zusätzlich wurde eine neue ROI-basierte Methode zur Analyse regionaler Signalabweichungen von Substantia nigra und Globus pallidus in T2w-Scans bei M. Parkinson im Vergleich zu Kontrollen eingeführt und an einem umfangreichen Kollektiv eingesetzt (Publikation im Review).

Auch im Jahr 2011 nahm die Neurologische Klinik im Rahmen pharmakologischer Therapiestudien mit MRT-Monitoring 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.

Die Neurologische Klinik Ulm beteiligte sich aktiv an der erfolgreichen Organisation des zweiten NeuroImaging Symposium in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NISALS); welches nach dem ersten Symposium in Oxford 2010 dieses Jahr in Jena durchgeführt wurde. Die Ergebnisse des ersten Symposiums sind als gemeinsame Richtlinien zum MRI bei ALS publiziert. Diese internationalen Treffen machen sich eine Definition der Rolle und Etablierung von MRT-basierten Techniken als Biomarker bei ALS/MND zur Aufgabe. Zur Realisierung dieses Ziels wurde die Einrichtung einer multinationalen MRT Datenbank in Jena mit einerDatensicherungseinheit in Ulm 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. Ulm ist zudem Koordinationszentrum hinsichtlich der MRT-Akquisition und Datenauswertung des Netzwerks für Motoneuronerkrankungen (MND-NET). In diesem inhaltlichen Zusammenhang ist auch die Ulmer Beteiligung mit Daten zu MRT-Datenakquisition und -postprocessing an der europäischen Initiative zur Harmonisierung von Biomarkern (Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research) zu sehen. Außerdem ist Ulm als ein Koordinationszentrum hinsichtlich der MRT-Akquisition (SOPs) und Datenauswertung des Netzwerks für fronto-temporale Lobärdegenerationen beteiligt.

Im Rahmen des Europäischen Huntington-Netzwerkes, innerhalb dessen die Neurologische Klinik Ulm involviert ist einschließlich der Leitung der entsprechenden Working Group Neuroimaging, wurden im Zusammenhang von internationalen MRT-basierten Studien zum Morbus Huntington einschließlich präsymptomatischer Genträger im Querschnitts- und Longitudinal-Design eine Reihe von Ergebnissen erhoben (für weitere Informationen sei auf den Abschnitt DTI-Bildgebung verwiesen).

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, ergänzt durch Kovarianzanalysen; entsprechende Publikationen sind in Vorbereitung.

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, auch 2011 fortgeführt; hinsichtlich der Studien-Details wird hier auf den Bericht der Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen verwiesen.

Forschungsschwerpunkt MR-Diffusions-Bildgebung

Neben Anwendung von SPM erfuhr das in den Jahren 2005-2011 kontinuierlich entwickelte hausinterne Softwarepaket TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking) mit dem Schwerpunkt der Analyse diffusionsgewichteter MRT-Daten auch im Jahr 2011 eine stete Weiterentwicklung und wurde durch mehrere methodische Arbeiten weiter etabliert.

Diffusion Weighted Imaging (DWI) / Diffusionstensor-Bildgebung (DTI)

Der Fokus der Weiterentwicklung von TIFT lag 2011 auf der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung des Signal-Rauschen-Verhältnisses durch Selektion/Elimination von Volumina, welche Bewegungsartefakte aufweisen, da insbesondere bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen (z. B. HD als hyperkinetisches Syndrom) ebensolche Bewegungsartefakte die Qualität der Ergebnisse negativ beeinflussen können. Die 2010 entwickelte Methode zur Detektion von Bewegungsartefakten wurde zu einem Softwaretool zur automatischen Verbesserung des Signal-Rauschen-Verhältnisses ausgebaut, und ein entsprechendes Verfahren zur Überprüfung der Datenqualität wurde publiziert. Durch Anwendung dieser Methode kann z.B. bei Gruppenvergleichen von FA-maps zwischen präsymptomatischen HD-Patienten und Kontrollen eine deutliche Verbesserung des Ergebnisses erzielt werden (Abb. 1).

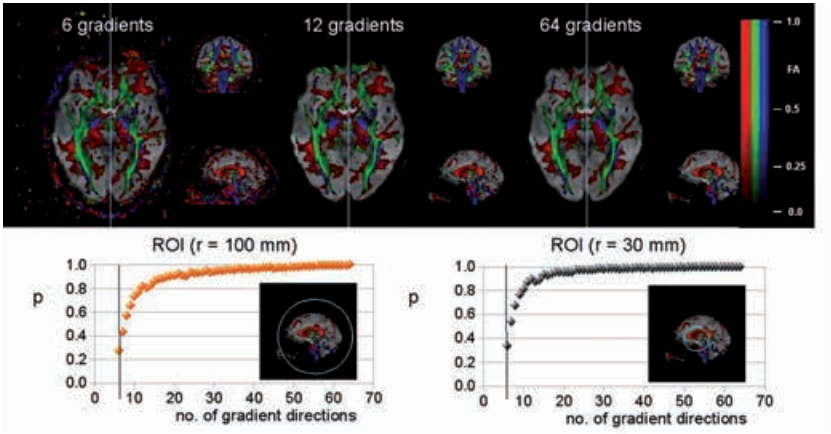


Abbildung 1: Verbesserung des Signal-Rauschen Verhältnisses in Abhängigkeit von der Anzahl der verwendeten Gradientenrichtung. Mittels eines Qualitätschecks können Volumina mit durch Patientenbewegungen verursachten Artefakten für folgende quantitative Analysen (hier: FA-Maps) eliminiert werden und die resultierende Ergebnisqualität überprüft werden.

Zudem wurden unter Anwendung von TIFT bereits große Patientengruppen mit Motoneuronerkrankungen wie der Primären Lateralsklerose, der Hereditären Spastischen Paraparese und der X-chromosomalen bulbospinalen Muskelatrophie Kennedy vollständig analysiert und publiziert (Abb. 2). Bei einer Studie zu Unterschieden zwischen SMA-Patienten und Kontrollen wurde die Datenanalyse abgeschlossen. Das Konzept der multiparametrischen MRT-Bildgebung (mit 3D T1w-Analysen, DTI, fMRT, ggf. MRS) mit Registrierung der entsprechenden Ergebnisdatensätze wurde weiter entwickelt, s. entsprechende Publikationen.

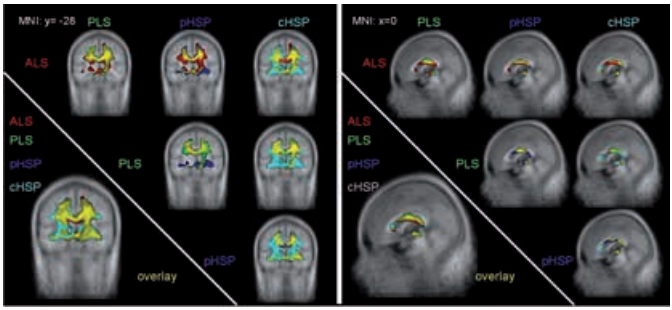


Abbildung 2. Ergebnisse des Gruppenvergleichs von Patienten mit Motoneuronerkrankungen (ALS – amyotrophe Lateralsklerose, PLS – primäre Lateralsklerose, HSP – hereditäre spastische Paraparese in reiner (p) und komplizierter (c) Form) in repräsentativen koronaren und sagittalen Schichten. Gemeinsame signifikante Areale werden im Overlay in gelb dargestellt.

Forschungsschwerpunkt Funktionelle MRT (fMRT)

Weitergeführt wurde im Jahr 2011 die Methode des ´task-free` oder Resting State (RS)-fMRT als Methode der Analyse der zerebralen regionalen Konnektivität. Die spontanen Aktivitäten der Funktionsnetzwerke sind in der fMRT durch niederfrequente Fluktuationen des 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. Im Rahmen eines Dissertationsprojektes (M. Kunz) wurde die Auswertung von Kollektiven von RS-fMRT-Daten bei M. Parkinson und Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom begonnen. Variationen zur Datenanalyse mittels hauseigener Softwareentwicklung sind geplant. Die Datenakquisition dauert an. Ziel ist die Etablierung von MRT-basierten Techniken zur Klassifizierung der Parkinson-Subtypen. Des Weiteren wurden RS-fMRT-Daten bei der ALS erhoben, um Veränderungen in der Konnektivität im emotionalen und motorischen Netzwerk in Relation zu Veränderungen in den Aufgaben-bezogenen fMRT-Daten zu detektieren.

Die fMRT-Studie zu Veränderungen der Sprechmotorik bei Morbus Parkinson im Vergleich zu Veränderungen der Extremitätenmotorik wurde hinsichtlich der Datenanalyse einschließlich Korrelationsberechnungen vollständig abgeschlossen. Die Aufgaben-bezogenen fMRT-Daten bei ALS wurden zum einen mit einem Paradigma zur Wahrnehmung personeller Distanz für verschiedene Emotionen untersucht. Zum anderen wurde ein Paradigma zur Messung der Verarbeitung von alltagsrelevanten Bewegungen verwendet. Ergänzt wird die multiparametrische Datenerhebung in diesenzwei Teilstudien jeweils durch strukturelle DTI-Daten, die zusätzlich Informationen zur Integrität von neuronalen Netzwerken bei der ALS liefern sollen. Weitere funktionelle Studien des ´task-related´ fMRT zur Verarbeitung von motorischen und nicht-motorischen Informationen bei der ALS werden im Abschnitt der Sektion Neurophysiologie beschrieben.

Forschungsschwerpunkt 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 wurde weiter ausgebaut. Hier sei eine Kollaboration mit der Universitätsklinik Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, erwähnt, welche unter Nutzung von ATLAS bei einem Kollektiv von 2000 Personen eine automatische Segmentierung von subkutanem und viszeralem Fettgewebe plant. In Ulm wurden umfangreiche Kollektive von ALS-, M. Parkinson- sowie auch M. Alzheimer-Patienten und altersgematchten Probanden ausgewertet. Der 2011 publizierte methodische Ansatz der ATLAS wurde fortgeführt; es wurden die Analysen der quantitativen Auswertungen der Body Composition im Querschnittsdesign im Sinne von Korrelationsanalysen mit klinischen Parametern abgeschlossen. Hier wurde in diesem Bereich die enge methodische Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuroinformatik der Universität Ulm (Prof. H. Neumann) weiter geführt.

Ein weiteres Projekt im Rahmen der Körperfettbestimmung ist die Untersuchung von Korrelationen zwischen Anteil an Körperfett und Arteriosklerose (PD Pinkhardt). Eine entsprechende Auswertesoftware zur Bestimmung des Plaqueanteils aus CT- wie auch aus MRT-Daten wurde entwickelt. Datenakquisition und –analyse dauern an.

Forschungsschwerpunkt Optische Kohärenztomografie

Mit der OCT wird das Interferenzmuster von Licht niedriger Kohärenzlänge mittels Interferometrie untersucht. Die Methode eignet sich zur Untersuchung der retinalen Strukturen und wird bei einer möglichen Auflösung von bis zu 3.5 µm auch als „optische Biopsie“ bezeichnet. Auf neurologischem Gebiet erhält die Methode ihre wissenschaftliche Bedeutung, indem sie Veränderungen der retinalen Nervenfaserschicht und Nervenzellschicht als Teil des ZNS z.B. als Ausdruck neurodegenerativer Prozesse oder chronisch entzündlicher

Erkrankungen des ZNS detektieren kann. Im Rahmen wissenschaftlicher Studien wurden im Jahr 2011 bereits 150 Datensätze von Patienten mit idiopathischem und atypischem Parkinson Syndrom sowie über 100 Datensätze von Patienten mit chronisch entzündlichen ZNS Erkrankungen erhoben. Die Auswertung dauert an. Zu Einzelheiten wird auf den Bericht aus der Arbeitsgruppe Neuroophthalmologie verwiesen.

Forschungsschwerpunkt Tier MRT

Im Jahr 2011 wurde ein regelmäßiges Arbeitsgruppentreffen einer „Tier-MRT-Arbeitsgruppe“ initiiert (unter Mitwirkung verschiedener Arbeitsgruppen der Neurologie und anderer Abteilungen und Mitgestaltung der Arbeitsgruppe von Prof. V. Rasche, Klinik für Innere Medizin II) mit dem Ziel, methodische gemeinsame präklinische MRT-Projekte voranzutreiben.

ATLAS wurde so modifiziert, 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.

Aufbauend auf die Körperfettbestimmung beim Menschen 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 durchgeführt. Untersucht wurde hierbei die Veränderung im Körperfettvolumen von Ratten mit und ohne Medikation nach 7-wöchiger hochkalorischer Diät. Erste Ergebnisse wurden zur Publikation vorbereitet (Abb. 3). Weitere gemeinsame Projekte befinden sich in Planung.

Das 2010 begonnene Projekt zu morphometrischer Auswertung der Gehirn-MRT-Daten von Cra-Mäusen und WT-Mäusen mittels der TCS (Tissue Classification Software) wurde 2011 weiter geführt.

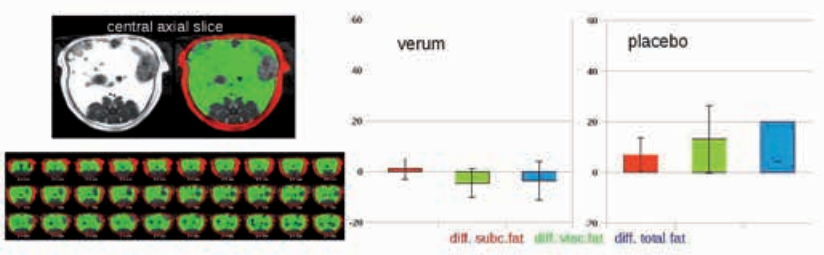


Abbildung 3: Linke Seite: Oben: repräsentative axiale Schicht mit Fettbestimmung – rot: subkutanes Fettgewebe, grün: viszerales Fettgewebe: Unten: alle axialen MRT-Schichten nach der Körperfettbestimmung. Rechte Seite: Unterschiede im Körperfettvolumen von Ratten mit und ohne Medikation.

Geriatrischer Schwerpunkt – Neurologie

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

2011 zeigte sich die seit nunmehr 16 Jahren bestehende interdisziplinäre Kooperation auf geriatrischem Fachgebiet mit den anderen beteiligten klinischen Abteilungen im Rahmen des Geriatrischen Zentrums Ulm (GZU) auf stabil hohem Niveau.
Im klinischen Bereich wird bei der täglichen Krankenversorgung zum Wohle der geriatrischen Patienten kooperiert. Auch die wissenschaftlichen Kooperationen mit neuen Erkenntnissen auf dem Gebiet der Grundlagenforschung als auch der klinischen Geriatrie kommen unserem geriatrischen Patientenklientel zu Gute. Langfristig zahlt sich auch die optimierte Ausbildung der Studenten in diesem Bereich durch eine enge Verzahnung im Bereich der Lehre aus.

Prof. Ludolph ist stellv. Leiter des Lenkungsausschusses des GZU, 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.

Stationärer Bereich und konsiliar-ärztliche Betreuung

Ein zentraler Schwerpunkt der Abteilung Neurologie der Universitätsklinik Ulm sind die neurodegenerativen Erkrankungen. Diese sind im Wesentlichen Erkrankungen des höheren Lebensalters und daher Erkrankungen, die vor allem ein geriatrisches Patientengut betreffen.

Mehr als die Hälfte der stationär betreuten neurologischen Patienten im RKU sind Patienten über 65 Jahre. Die Betreuung geriatrischer Patienten im Bereich der Schlaganfallstation (Stroke Unit) nimmt über die Jahre konstant zu. Durch Lyse-Therapie kann auch bei diesen Patienten eine Besserung, teilweise sogar eine Heilung der Symptomatik nach Schlaganfall erreicht werden. Viele dieser Patienten sind multimorbide, d.h. sie leiden an verschiedenen Erkrankungen. Daher arbeiten wir auf der Schlaganfall-Station eng mit der Klinik für Kardiologie (Innere Medizin I) zusammen und nach Abschluss der neurologischen Behandlung wird eine weitere Behandlung innerhalb der beteiligten Kliniken des Geriatrischen Zentrums ermöglicht.

Im Schlaganfallbereich zeigte sich unverändert ein sehr hoher Anteil hoch betagter Patienten im Alter von mehr als 80 Jahren. Der Anteil der fibrinolysierten Patienten in dieser Patientengruppe betrug 2011 bei den Patienten im Alter über 80 Jahren unverändert 34% (70 i.v., 4 i.a.-Lysen). Grundlage hierfür ist neben der hohen Motivation der Ärzte und Pflegekräfte die gute Zusammenarbeit mit den Rettungsdiensten sowie der rasche Zugang zur Kernspintomographie. Dieser gewährleistet eine sehr hohe diagnostische Sicherheit, um für die Fibrinolyse geeignete Patienten auch noch im höheren Lebensalter herauszufinden.

Im März 2011 wurde der Anbau an das RKU offiziell eingeweiht. Dadurch konnte gerade im Akutbereich, in dem viele geriatrische Patienten gesehen werden, die Versorgung durch eine verbesserte Infrastruktur im Neubau verbessert werden.

Spezialambulanzen

Auch im ambulanten Bereich machen die älteren Patienten einen Großteil aus, insbesondere in den Spezialambulanzen für Demenz, Bewegungsstörungen und Motoneuronerkrankungen. An Pfingsten 2011 zogen wir aus der Steinhövelstr. 1 in das neue klinische Studienzentrum und die neue Poliklinik um. Durch die räumliche Nähe wurde die Zusammenarbeit gerade im geriatrischen Bereich erleichtert.

In der Gedächtnissprechstunde sind fast alle Patienten im höheren Lebensalter, und eine multiprofessionelle und interdisziplinäre Herangehensweise ist bei vielen Patienten von zentraler Bedeutung. Sozial-medizinische Aspekte sind uns sehr wichtig und wir arbeiten eng mit den entsprechenden Ansprechstellen in Ulm zusammen.

In der Bewegungsstörungs-Sprechstunde wurde, auch hier mit einem hohen Anteil betagter Patienten, das hohe Niveau der Vorjahre gehalten - die zahlreichen spezifischen Aspekte der Pharmazie im Alter haben hier einen hohen Stellenwert.

Insbesondere die Palliativ-Sprechstunde sollte in Zusammenhang mit der geriatrischen Versorgung hervorgehoben werden, die gerade für diese Patienten eine zentrale Anlaufstelle ist: Sie dient in erster Linie der Indikationsstellung und Einleitung nichtinvasiver oder invasiver Heimbeatmung bei Patienten mit Motoneuronerkrankungen und gewährleistet die Langzeitversorgung von chronisch-ateminsuffizienten Patienten mit dem Schwerpunkt neuromuskulärer Erkrankungen.

Wissenschaftliche Projekte mit geriatrisch-relevanten Fragestellungen

Die Relevanz geriatrischer Fragestellungen, insbesondere im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen, spiegelt sich in den Forschungsaktivitäten der Abteilung wieder. Hier liegen wesentliche Schwerpunkte sowohl im Bereich der

klinischen als auch der Grundlagenforschung über Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten neurodegenerativer Erkrankungen. Die Arbeiten im Bereich der Liquordiagnostik zur Identifizierung neuer Biomarker werden weiter fortgeführt, eine Biobank konnte etabliert werden.

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 wurde durch die Förderung durch das BMBF der Aufbau eines Netzwerkes zur Erforschung frontotemporaler Lobärdegeneration im Kompetenznetz Demenzen unter der Leitung von Prof. M. Otto initiiert.

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) wurde mit den ersten Auswertungen der Datensätze von 1.500 älteren Menschen (> 65 Jahre) in und um Ulm begonnen.

Bezüglich bildgebender Studien wurde der Großteil an älteren bis betagten Patienten mit Bewegungsstörungen oder Motoneuronerkrankungen durchgeführt (s. Klinikbericht Bildgebung in der Neurologie). In einer Studie zu klinischen Auswirkungen von mikroangiopathischen Veränderungen des Gehirns in einem Patientenkollektiv älterer Menschen konnte gezeigt werden, dass die kognitiven Defizite im Sinne einer vaskulären Demenz bei bekannt schlechter Korrelation der Schwere der Demenz zu den bildmorphologischen Auffälligen hingegen gut mit einer Veränderung der Augenbewegungen korrelieren.

Lehre Geriatrie

Die Aspekte der Besonderheiten der Betreuung geriatrischer Patienten wurden auch 2011 wieder in folgenden Lehrveranstaltungen besonders hervorgehoben:

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

Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie

Leiter:	Prof. Dr. H. Tumani
Ärzte:	Prof. Dr. J. Brettschneider, Prof. Dr. M. Otto, PD Dr. S.D. Süßmuth, Dr. S. Jesse, Dr. J. Lewerenz
Naturwissenschaftler:	Fr. Dr. V. Lehmensiek, Fr. Dr. L. Fang
Tech. Assistenten:	Fr. R. Aksamija, Fr. C. Ondratschek, Fr. R. Mojib, Frau H. Mogel, Fr. D. Schattauer, Fr. A. Pabst

Seit 1999 besteht in unserer Abteilung ein Liquorlabor, dass im Jahr 2011 einen Probenumsatz von 2200 Liquor-Serum Probenpaaren erreicht hat.

Durch die Verfügbarkeit einer 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. Zusätzlich erfolgte in diesem Jahr die Akkreditierung des Liquorlabors, als erstes Liquorlabor in Deutschland, durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS) nach DIN EN ISO 15189.

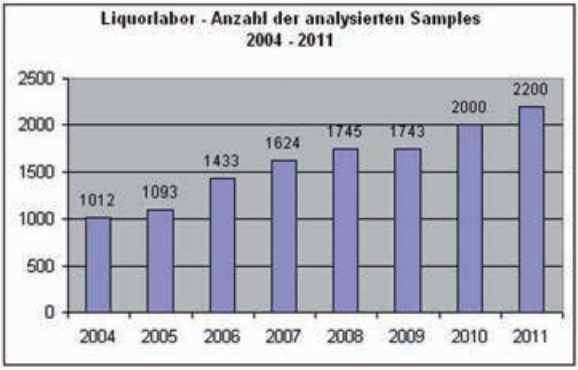
Neben der Routinediagnostik kann im Liquorlabor auch die für den Erwerb des Fachzertifikates Liquordiagnostik erforderliche Ausbildung angeboten werden. In diesem Jahr fanden ein internationaler und drei nationale Liquordiagnostik-Kurse statt, in welchen je nach Zielgruppen Grundlagen, Methodik und klinische 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 Iso elektrischer Fokussierung;
Erregerspezifische Antikörper:	Borrelien (IgG, IgM), FSME (IgG, IgM), Masern, 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 Probenbank für Liquor, Serum, Plasma, Urin, Haut und DNA.
- 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 und naturwissenschaftlichen Doktorarbeiten.

Die wissenschaftlichen Arbeiten werden unterstützt durch Industriepartner und Uni Ulm.

Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation

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

Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und anderer neuropsychologischer Funktionen zählen zu den häufigsten Folgen neurologischer Erkrankungen und haben oftmals weitreichende Folgen für den beruflichen und privaten Lebensalltag. So zeigen nahezu 80 % aller Schlaganfallpatienten in der Postakut-Phase Defizite in einer oder mehreren kognitiven Domänen, wobei insbesondere Störungen der exekutiven Funktionen, also Defizite im Planen und Problemlösen, aber auch der Störungswahrnehmung, als Marker für einen eher ungünstigen Erkrankungsverlauf gelten (Lesniak et al., Dement Geriatr Cogn Disord 2008;26:356-363).

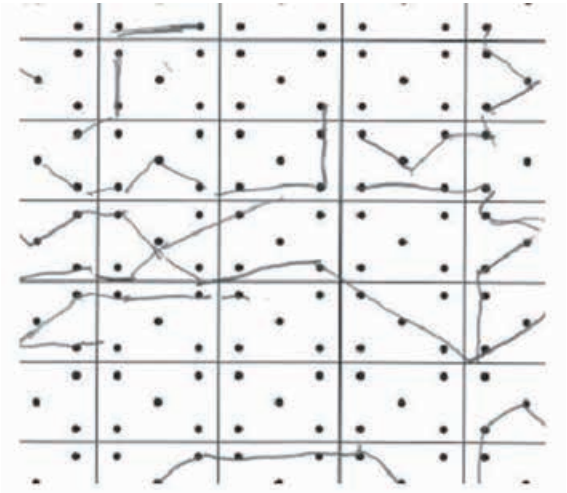


Abbildung: Perseverationen und Regelbrüche eines Patienten mit Störungen der Exekutivfunktionen im Hamasch-5-Punkte-Test

Entsprechend wichtig ist eine sorgfältige Diagnostik, um die der klinischen Beobachtung oftmals nicht direkt zugänglichen Defizite möglichst frühzeitig dokumentieren und hierauf aufbauend konkrete Therapieempfehlungen geben zu können. Unsere seit ihrer Einrichtung im Jahr 2004 kontinuierlich ausgebaute 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 Zusammenfassung von Akutversorgung und anschließender medizinischer und beruflicher Rehabilitation unter einem gemeinsamen Dach eröffnet dabei grundsätzlich auch die Möglichkeit einer Weiterbehandlung vor Ort, die von der stationären Frührehabilitation (Phase B und C) über die Anschlußheilbehandlung (Phase D) bis hin zur teilstationären Rehabilitation alle wesentlichen Rehabilitationsstufen und -angebote (PC-gestütztes 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, Prof. Dr. Luc Dupuis, Dr. med. Patrick Weydt, Dr. med. Krisztina Vörös, Dipl.-Biol. Diana Wiesner, Dr. rer. nat. K. E. Braunstein, Dr. med. S. Liebau, Dr. med. M. Meyer-Ohlendorf, Dr. Judith Eschbach, 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.

Ein Schwerpunkt unserer Arbeit im letzten Jahr waren in-vitro Vorarbeiten für eine geplante präklinische Studie im SODG93A-Mausmodell. In den Vorarbeiten wurde in zellulären Systemen die potentiell neuroprotektive Wirkung von Fumarat-Estern untersucht. Hintergrund der Experimente sind Berichte, dass die Erschöpfung kompensatorischer Mechanismen, die die Regeneration der motorischen Endplatte bewirken, zu der Entstehung von Motoneurondegeneration führen kann. Durch die Applikation von Fumarat-Estern konnte in-vitro erreicht werden, dass neuroprotektiv wirkende zelluläre Substanzen wieder verstärkt gebildet werden.

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeit lag in der Fortsetzung und im Abschluss eines im Jahre 2010 begonnen in-vivo Projekts zur Untersuchung metabolischer und mitochondrialer Störungen bei neurodegenerativen Erkrankungen. Unser besonderes Interesse galt dem PGC-1 alpha-Signalweg (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha). PGC-1 alpha gehört zu einer Proteinfamilie von transkriptionellen Coaktivatoren, die einen starken Einfluss auf die mitochondriale Biosynthese und den oxidativen Stoffwechsel haben. Nachgewiesenermaßen wird PGC1-alpha unter physiologischen Bedingungen, die mit einem ausgeprägten mitochondrialen Energiebedarf assoziiert sind, stark induziert. Unser Ziel war es den Phänotyp von ALS-Mäusen (ALS i.e. Amyotrophe Lateralsklerose) durch das Ausschalten der PGC1-alpha Expression zu verstärken und damit die Relevanz von PGC-1 alpha bei der Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose nachzuweisen.

Ein weiteres Projekt, das wir im letzten Jahr bearbeitet haben, gehört ebenfalls zu dem Gebiet mitochondriale Störungen und Neurodegeneration. Cra-1-Mäuse (Cra-1 i.e. cramping), die eine Mutation im Motorprotein Dynein aufweisen, zeigen Defekte im axonalen Transportsystem, eine Atrophie des Striatums und Merkmale einer sensorischen Neuropathie. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass der Phänotyp der Cra-1 Mäuse eng mit einer mitochondrialen Fehlfunktion, in Form eines gestörten Mitochondrien-Abbau Prozesses verbunden ist. Ziel des Projekts war die Untersuchung dieses potentiell gestörten zellulären Abbauprozesses (Autophagozytose), die Wiederherstellung der

physiologischen Autophagozytose-Funktion und damit letztendlich die Beseitigung der mitochondrialen Fehlfunktion im Cra-1 Mausmodell.

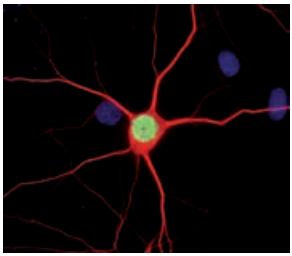
Bei der Erforschung von Motoneuronerkrankungen (MND) wurden in den letzten Jahren immer wieder neue Gene identifiziert, bei denen Mutationen direkt oder indirekt mit den Erkrankungen im Zusammenhang stehen. Eines dieser Gene, welches für eine Untereinheit des Multiproteinkomplexes Dynaktin kodiert, ist das p150Glued-Gen. In diesem Zusammenhang wurden in einer aufwendigen Studie mehr als 2500 ALS/MND Patienten und Kontrollen auf Mutationen in der p150Glued Untereinheit des Motorproteins Dynaktin untersucht. Auf der Grundlage von zwei ausgewählten Mutationen wurden im Rahmen einer Kooperation mit der Johns Hopkins Universität zwei neue transgene Mausmodelle hergestellt, die derzeit hinsichtlich ihres Phänotyps charakterisiert werden. Das G59S-Mausmodell (p150 GluedG59S), das die humane Mutation G59S der p150Glued Untereinheit des Multiproteinkomplexes Dynaktin überexprimiert und nachgewiesenermaßen den Phänotyp einer Motoneuronerkrankung entwickelt, steht uns seit kurzem für Forschungszwecke zur Verfügung. In den vergangen Monaten haben wir begonnen den neurologischen Phänotyp dieser Maus mittels motorischer Tests, Verhaltensevaluation und MRT-Untersuchungen im Krankheitsverlauf detailliert zu charakterisieren Die Untersuchungen haben zum Ziel neue Erkenntnisse über die Auswirkungen der beschriebenen Mutation auf das Nervensystem, im Speziellen auf die Motoneurone zu gewinnen; Die Untersuchungen sollen außerdem zur Erlangung neuer Einsichten in die Funktionsveränderungen des mutierten Proteins dienen. Ziel ist die Etablierung eines neuen experimentellen Krankheitsmodells für Motoneuronerkrankungen. 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 wurden über einen Pilot Grant der Thierry Latran Foundation (Dr. Weydt und Dr. Braunstein) gefördert.

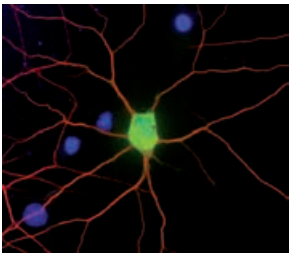
Genetische Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

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

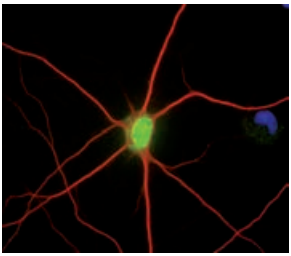
Ein Schwerpunkt unserer Arbeit zur Aufklärung von Pathomechanismen, die bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) eine Rolle spielen, umfasst die funktionelle Charakterisierung von klinisch belegten Mutationen in dem DNA/RNA-bindenden Protein, namens FUS (fused in sarcoma) bzw. TLS (translocated in sarcoma). 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. Als zelluläre Modellsysteme verwenden wir hierzu Zelllinien sowie Hippokampus- und Motoneurone. Alle verwendeten Zelltypen zeigen übereinstimmend, 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.



Wildtyp



Mutation A



Mutation B

Überexpression in Hippokampusneuronen. Wildtyp FUS ist überwiegend im Zellkern lokalisiert. Mutationen führen zu einer Umverteilung ins Zytoplasma. Die Mutation A zeigt eine stärkere Umverteilung als die Mutation B. In der Abbildung ist FUS grün, das Zytoskelett rot und die Zellkerne blau gefärbt.

Noch ist unklar ob die Umverteilung des FUS-Proteins zu einem toxischen „gain of function“ oder einem „loss of function“ im Kern führen. Interessanterweise zeigt FUS neben seiner Lokalisation im Zellkern eine somatodendritische Verteilung in Neuronen und scheint bei der Maturierung chemischer Synapsen beteiligt zu sein. Einen wichtigen Schwerpunkt unserer Arbeit bildet daher die Charakterisierung der Funktionen des Proteins außerhalb des Zellkerns, über die bisher nur wenig bekannt ist. Unsere Ergebnisse bestätigen eine synaptische und dendritische Verteilung des Proteins in Neuronen und deuten auf eine enge Assoziation mit dem Zytoskelett und intrazellulären Transportvorgängen hin.

Außerdem untersuchen wir die Interaktionen von FUS mit Proteinen, die an der Regulation der synaptischen Plastizität beteiligt sind sowie den Einfluss von FUS und den Mutationen auf die neuronale Morphologie. Dabei beziehen wir auch das Zusammenspiel von FUS mit anderen ALS assoziierten Proteinen mit ein. Durch die Aufklärung gemeinsamer Funktionen verschiedener ALS Gene erhoffen wir uns die Pathomechanismen der ALS besser zu verstehen.

Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen

Leiter:	Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer
Naturwissenschaftler:	Dr. rer. nat. K.S. Lindenberg, Dr. med. P. Weydt, Dipl. Biol. Constanze Fleischer, cand. med. Heike Sandtner, cand. med. Nicole Schneider, cand. med. Patricia Wackler

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. An Adipozyten-Kulturen aus den transgenen R6/2-Mäusen wurde die Veränderung der Glukose-Aufnahme über den insulin-abhängigen Glukosetransporter 4 (Glut4) untersucht. Hier zeigte sich interessanterweise eine erhöhte Expression an Glut4 und eine erhöhte Glukoseaufnahme in den in vitro-Assays. Möglicherweise sind diese Veränderungen ebenfalls als ein zellulärer Kompensationsversuch bei gestörtem Energiestoffwechsel beim M. Huntington zu sehen.

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.

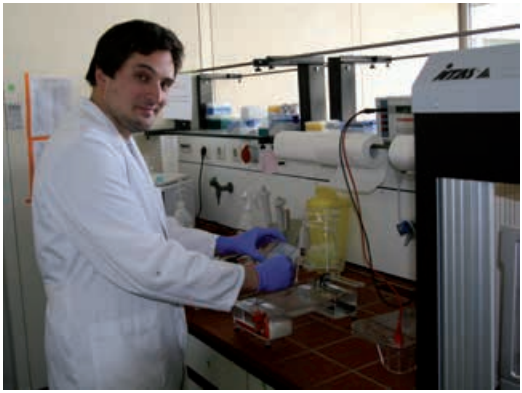
Eine Brücke zur klinischen Anwendung dieser grundlagenwissenschaftlichen Fragestellungen wird durch unsere Arbeiten geschlagen, die zeigen, dass genetische Risikofaktoren für Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und Arteriosklerose auch Einfluss auf den Verlauf des Morbus Huntington haben. Die molekularen Mechanismen, die diesem unerwarteten Zusammenhang zwischen Metabolismus und Neurodegeneration zugrunde liegen, werden zur Zeit in Kollaboration mit der Arbeitsgruppe von Prof. 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. Mit Prof. Klivenyi (Universität Szeged, Ungarn), Prof. Petersen (Universität Lund, Schweden) und Dr. Elstner (LMU München) bestehen Kollaborationen, um die Rolle der metabolischen Regulation beim M. Parkinson und anderen neurodegenerativen Erkrankungen zu untersuchen.

Neurodegeneration

Leiter: Jun. Prof. Dr. Karin Danzer
Naturwissenschaftler: Dr. Judith Eschbach (Postdoc), Dr. Björn von Einem (Postdoc) (Photos)
Tech. Assist. : Ramona Langohr

Die Aggregation von alpha Synuclein (αsyn) und eine damit verbundene Zytotoxizität spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung der Parkinson Krankheit, Demenz mit Lewy Körperchen, Multi-System- Atrophie und weiteren neurodegenerativen Krankheiten, die zusammenfassend als Synucleinopathien bezeichnet werden. Kürzlich wurden oligomere und prä-fibrilläre Formen von αsyn als pathogene Spezies in der Parkinson Krankheit identifiziert. Fibrilläre Formen von αsyn werden momentan als weniger pathogen angesehen.

Bisher wurde angenommen, dass die Toxizität von αsyn ausschliesslich durch intrazelluläre αsyn Aggregation zustande kommt. Verschiedene Arbeitsgruppen, sowie unsere eigene Arbeiten schlagen eine alternative Möglichkeit vor, dass eine durch αsyn vermittelte Toxizität teilweise durch die Sekretion von missgefalteten, oligomeren Formen in den extrazellulär Raum und deren nachfolgende Aufnahme in benachbarte Zellen zustande kommt.



Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es nun, die Mechanismen der Sekretion und Ausbreitung von αsyn Oligomeren besser zu verstehen. Besonders interessieren wir uns für eine exosomale Sekretion nicht nur von αsyn Oligomeren, sondern auch weiterer in der Neurogegeneration wichtiger fehlgefalteter Proteine, wie z.B. Aß, Tau und SOD1. Wir hoffen, durch die erweiterte Analyse von Patientenproben z.B. aus Blut und Liquor neue Biomarker zu identifizieren. Darüber hinaus etablieren wir neue Parkinson Tiermodelle, die es ermöglichen sollen, αsyn Oligomere am lebenden Tier zu visualisieren.

Sektion Neurophysiologie

Leiter:	Prof. Dr. J. Kassubek
akadem. Mitarbeiter:	Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker, Dr. rer. nat. R. Jürgens, Dr. rer. nat. V. Diekmann, Dipl. – Ing. M. Gorges, PD Dr. med. E. Pinkhardt
Neuropsychologische Gruppe:	Dr. rer. nat. D. Lulé, Dipl. Psych. J. Heimrath, Dipl. Psych. D. Lang (bis Oktober)

Die Sektion ist im Berichtsjahr aus ihren bisherigen Räumen in der Universität West in das RKU umgezogen und hat dort ihr Okulomotoriklabor neu aufgebaut. Damit entfällt der umständliche Transport von Patienten, die okulomotorisch eingehender untersucht werden sollen. Um das umfangreiche Datenmaterial - vorwiegend von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen – flexibel und effektiv nach okulomotorischen Fragestellungen durchsuchen zu können, wurde eine Suchstruktur aufgebaut, mit der die Daten der bis jetzt erhobenen Untersuchungen analysiert werden können.

Neben den Routineuntersuchungen von Patienten wurde der experimentelle Teil einer Studie zu okulomotorischen Veränderungen bei subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie (SVE) abgeschlossen. Die Analyse ergab, dass bei allen okulomotorischen Funktionen, die Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit

verlangen, SVE-Patienten signifikante Defizite gegenüber Gesunden aufwiesen; diese Defizite korrelierten deutlich mit Leistungsminderungen bei neuropsychologischen Tests, die diese kognitiven Aspekte erfassen. Dagegen bestanden nur schwache oder keine Korrelationen mit der SVE-bedingten Läsionslast, ähnlich dem klinischen Befund einer limitierten Korrelation zwischen Symptomatik und Läsionslast. Nicht beeinträchtigt waren die vorwiegend automatisierten Abläufe im Hirnstamm (z.B. Sakkadengeschwindigkeit).

Unsere Studie zur Auswirkung der Tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus auf die Okulomotorik von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) (Vergleiche zwischen diesen Patienten im ON- vs. OFF Zustand des Stimulators mit konservativ behandelten IPS-Patienten) wurde abgeschlossen und zur Publikation akzeptiert.

Ein Dissertationsprojekt (M. Gorges) zum Thema „Zerebrale Korrelate von okulomotorischen Veränderungen bei Morbus Parkinson: eine Kovarianzanalyse von funktioneller Konnektivität des Gehirns und videookulographischem Phänotyp“ wird die Arbeiten der Neuroimaging-AG und der Okulomotorik-Gruppe zusammenführen. Die funktionellen Verbindungen motorischer Netzwerke und ihre Veränderungen bei IPS werden mit Resting-State fMRT Verfahren untersucht und mit okulomotorischen Parametern korreliert.

Mit der Publikation eines Modells, das den Zusammenhang zwischen (1) der Fusion voneinander abweichender Sinnesmeldungen zu einer einheitlichen Wahrnehmung und (2) der Erkennbarkeit dieser Abweichung beschreibt, wurde die Aufarbeitung der Versuchsdaten abgeschlossen, die im DFG-Projekt “Biologische Prinzipien der Sensorfusion“ erhoben wurden, das im Jahr 2009 beendet wurde.

Für die Bestimmung eloquenter und motorischer Hirnareale mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) wurde aus Messungen an 20 gesunden Probanden eine Datenbasis erstellt und daraus psychophysischeund lokalisatorische Vergleichdaten zur Bestimmung eloquenter Hirnareale berechnet.

Basierend auf diesen Vergleichsdaten können wir jetzt die an der Sprachverarbeitung beteiligten Hirnareale von Epilepsiepatienten abbilden, die im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT) untersucht werden. Zusätzlich werden in fMRT-Untersuchungen auch die für die Handmotorik wichtigen Hirnareale erfasst und dargestellt. Für beide Untersuchungsmethoden wurden dazu umfangreiche Programmpakete entwickelt und getestet. Die ersten Ergebnisse an prächirurgischen Epilepsiepatienten haben gezeigt, dass diese Untersuchungsmethoden für die Neurochirurgen wichtige Informationen für die Planung des neurochirurgischen Eingriffs liefern.

Neuropsychologische Gruppe

Im Rahmen des DFG-Projektes „Kortikale 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, task-free fMRI und DTI Untersuchungen bestätigt und erweitert. Zum einen wurden Untersuchungen zur Wahrnehmung alltagsrelevanter und körperbezogener Bewegungen auf funktioneller Ebene (fMRT) an ALS-Patienten durchgeführt. 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. Zum anderen wurden die bei der ALS bekannten Defizite bei der korrekten Zuordnung von Emotionen im sozialen Kontext (z. B. in Gesichtern) in Zusammenhang mit der veränderten Lebensperspektive untersucht. Im Rahmen dieser fMRT-Studie wurde des Weiteren die Hypothese geprüft, inwiefern die bei der ALS bekannten Amygdala-Läsionen Einfluss auf die Wahrnehmung der personellen Distanz von Personen (Gesichtern) haben. Die fMRT-Daten liefern Hinweise, dass bei der Verarbeitung von Gesichtern eine reduzierte Aktivität in emotionsspezifischen Arealen bei ALS-Patienten im Vergleich zu Gesunden zu finden ist. Parallel wird der tatsächliche soziale Umgang mit Hilfe von Tagebüchern und Videoaufzeichnungen erfasst und mit den Ergebnissen im MRT in Zusammenhang gebracht. In beiden fMRT-Untersuchungen wurde zusätzlich ein task-free fMRI und DTI-Paradigma durchgeführt, um funktionelle

(Konnektivität) und strukturelle (Änderungen der Faserverläufe der weißen Substanz) Veränderungen in den jeweiligen Netzwerken zu detektieren.

In einer prospektiven longitudinalen Untersuchung von ALS-Patienten wurden zum einen strukturierte Interviews zu Lebenseinstellung, Wohlbefinden und der Weg der Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder und -verkürzender Maßnahmen bei ALS-Patienten durchgeführt. Die bisherigen Analysen der Daten zeigen, dass ALS-Patienten im Verlauf der Erkrankung einen nachlassenden Wunsch zu einem beschleunigten Versterben haben und dass sie ihre Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder Maßnahmen verändern. In dieser Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der kognitiven Einschränkung der Patienten und den Entscheidungen. Zum anderen werden in einer Retrospektivbefragung die tatsächlichen Umstände des Versterbens von ALS-Patienten in Deutschland erfasst und mit Daten aus den Niederlanden verglichen. Die Analyse der Daten erfolgt aktuell.

In einer weiterführenden Studie wird zum einen die Frage der Faktoren, die Einfluss auf die Entscheidungsfindung von ALS-Patienten haben (ethisch-religiöse Prägungen, Einbindung in Familie und Gesellschaft) 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. Die Analyse der Daten zeigt, dass sich Gesunde (ob Angehörige oder Außenstehende) nicht vorstellen können, dass es einem ALS-Patienten trotz schwerer körperlicher Einschränkungen gut gehen kann („disability paradox“). Diese Diskrepanz hat weit reichende Implikationen für Fragen der Entscheidungsfindungen für ALS-Patienten durch Dritte wie Angehörige und Ärzte. Der Zusammenhang von Kognition und Entscheidung bezüglich Lebensverlängerung- und -verkürzung bei ALS-Patienten mit frontotemporaler Demenz (ALS-FTD) wird in einer aktuellen Studie in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof Dr. M. Otto untersucht.

In Zusammenarbeit mit dem San Luca Hospital (Mailand, Italien), findet eine Untersuchung von kognitiven Funktionen bei der ALS mithilfe von Motorik-unabhängigen Techniken wie Brain Computer Interfaces (BCIs) und Eyetracking statt.

In Zusammenarbeit mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie III der Universität Ulm wurde der Frage nach Veränderungen der emotionalen Verarbeitung bei Anorexia nervosa-Patientinnen mit Hilfe von Verhaltens- und fMRT-Daten untersucht.
Des Weiteren wird ein Paradigma zur klassischen Konditionierung als Möglichkeit der Kommunikation für Patienten mit fortgeschrittenem M. Alzheimer in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen durchgeführt.

Neuroophthalmologie, klinische Okulomotorik / Vestibularisdiagnostik

Leiter:	PD Dr. E.H. Pinkhardt, Prof. Dr. J. Kassubek, Prof. Dr. H. Tumani, PD Dr. S. Süssmuth,
Mitarbeiter:	Dr. F. Lauda, Mitarbeiter der Sektion Neurophysiologie

Die bereits seit Jahren etablierte klinische okulomotorische Diagnostik und Vestibularis-Diagnostik wurde 2011 zu einem neuroophthalmologischen Schwerpunkt unter Einführung der Optischen Kohärenztomographie ausgebaut.

In der klinischen Okulomotorik werden Patienten aus dem Spektrum der neurodegenerativen Erkrankungen untersucht, wobei ein Fokus auf der Untersuchung extrapyramidaler Bewegungsstörungen liegt. Hier kann die videookulographische Diagnostik z.B. zur klinischen Differenzialdiagnose zwischen den atypischen Parkinson Syndromen (MSA, PSP, CBS) und deren Abgrenzung vom idiopathischen Parkinson Syndrom beitragen (siehe hierzu Bericht der Sektion Neurophysiologie).

Durch den nach Eröffnung des Klinikanbaus möglich gewordenen Umzug der Sektion Neurophysiologie in die neuen Räume innerhalb des RKU konnte eine noch engere Einbindung des wissenschaftlich ausgerichteten videookulographischen Labors in die klinische Diagnostik erreicht werden.

2011 wurde darüber hinaus in Kooperation mit dem Netzwerk „Deutsches Frontotemporales Lobärdegenerations Konsortium: FTLD-c“ begonnen, Patienten mit Erkrankungen aus dem Spektrum der Frontotemporalen Demenzen systematisch in einem longitudinalen Ansatz zu untersuchen. Diesen Untersuchungen liegt die Hypothese zugrunde, dass sich sowohl Basalganglien- und Hirnstamm-assoziierte okulomotorische Veränderungen, wie sie z.B. bei FTD-Tauopathien vorkommen, als auch spezifische okulomotorische Defizite aufgrund übergeordneter kognitiver Veränderungen detektieren und differenzieren lassen. Ziel ist es, mit der Videookulographie einen möglichen technischen Biomarker und Verlaufsmarker für Subgruppen der FTD zu entwickeln.

Ein weiterer Schwerpunkt besteht in der Diagnostik zentraler und peripher-vestibulärer Störungen. Als Untersuchungsmethode wird hier die kalorische Spülung in Kombination mit der videookulographischen Nystagmus-Detektion verwendet. Im Rahmen der Akutdiagnostik werden Untersuchungen zur Differenzierung von zentralen gegenüber peripheren vestibulären Läsionen wie z.B. der Neuropathia vestibularis durchgeführt, generell findet diese Diagnostik eine Anwendung im Rahmen der Differenzialdiagnose des Syndroms „Schwindel“. In Kombination mit (auch videookulographisch gestützten) Untersuchungen des vestibulookulären Reflexes, pathologischen Nystagmusformen, Störungen der glatten Blickfolge und Bestimmung der visuellen subjektiven Vertikalen können damit z.B. auch diskrete residuale Symptome peripher oder zentral vestibulärer Störungen aufgezeigt werden.

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) wurde 2011 als neues diagnostisches Verfahren etabliert. Bei dieser Untersuchungstechnik wird das Interferenzmuster von Licht niedriger Kohärenzlänge mittels Interferometrie untersucht. Die Methode eignet sich zur Abbildung von retinalen Strukturen

(Nervenfaserschicht und Nervenzellschicht der Retina als Teil des ZNS) und wird bei einer möglichen Auflösung von bis zu 3.5 µm auch als „optische Biopsie“ bezeichnet. Auf neurologischem Gebiet erhält die Methode ihre Bedeutung indem sie Veränderungen von Neuronen und Axonen abbilden kann, die sonst nur invasiven Verfahren zugänglich sind.

In der Diagnostik chronisch entzündlicher ZNS-Erkrankungen ist die OCT bei der Retrobulbärneuritis bereits als klinischer Verlaufsmarker soweit etabliert, dass diese Methode sowohl in der klinischen Routinediagnostik als auch im Rahmen der Teilnahme an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren eingesetzt wird.

Darüber hinaus ergeben sich Hinweise, dass auch bei der Multiplen Sklerose ohne Erkrankungsschübe im Sinne einer Retrobulbärneuritis, Veränderungen der neuronalen retinalen Schichten gefunden werden können. Dieser Fragestellung und der Frage nach retinalen Veränderungen bei Retrobulbärneuritis im Krankheitsverlauf wird mittels longitudinaler Studien in Zusammenarbeit mit der Spezialambulanz für entzündliche ZNS Erkrankungen nachgegangen.

Darüber hinaus tritt der Stellenwert der OCT in der Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. 2011 wurde eine Pilotstudie zu Veränderungen der retinalen neuronalen Schichten bei Patienten mit M. Parkinson, MSA und PSP mit insgesamt 150 Patienten durchgeführt. Die Datenerhebung ist abgeschlossen.

Weiter wurden Studien mit longitudinalem Ansatz und in Korrelation zu klinischen, bildgebenden und neuropsychologischen Daten bei einer Reihe neurodegenerativer Erkrankungen angestoßen. Im Einzelnen handelt es sich hier um Untersuchungen bei

1. Patienten mit idiopathischem und atypischem Parkinson Syndrom in Kooperation mit der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen,

2. Patienten mit Alzheimer Demenz in Kooperation mit der Demenz-Ambulanz und

3. Patienten mit Motoneuronerkrankungen (MND) innerhalb einer multizentrischen Studie mit der AG Motoneuroner-krankungen unserer Klinik und der „Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen“ der Charité Berlin (Prof. Thomas Meyer).

Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und Therapie

Leiter: PD Dr. S. Süßmuth / Prof. Dr. A. Riecker
Ärzte: Dr. S. Waibel
Assisenten: B. Lindner-Pfleghar, F. Schradt, M. Friedrich, C. Pfitzer, U. Pfeifle, B. Meyer-Täuber, C. Betz

Bei neurologischen Krankheiten und insbesondere den in der Neurologischen Klinik im RKU schwerpunktmäßig betreuten Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und Schlaganfällen spielt die logopädische Diagnostik und Behandlung eine zentrale Rolle. Bei diesen Patienten bestehen häufig Sprach-Sprech- und Schluckstörungen, die in der Abteilung Logopädie diagnostiziert und therapeutisch behandelt werden. Die Diagnostik und Therapie der Dysphagie hat dabei eine besondere Bedeutung, da sie ein erhebliches Risiko für Komplikationen darstellt. Dysphagien treten bei neurodegenerativen Erkrankungen im Verlauf sehr häufig, bei Schlaganfällen in der Akutphase in 50% und in der chronischen Phase in 25% d.F. auf und können zu Mangelernährung und Aspirationspneumonien führen.

Das Dysphagiemanagement auf der Stroke Unit erfolgt nach einem speziell angepassten klinischen Behandlungspfad. Unsere Patienten und ihre Angehörigen werden dabei 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, nach neuesten Gesichtspunkten beraten und

behandelt. Der Erfolg dieses Vorgehens spiegelt sich direkt in der Komplikationsrate wider: beispielsweise lag die Zahl der in 2011 mit zerebrovaskulären Erkrankungen behandelten Patienten, die während des stationären Aufenthaltes eine antibiotikapflichtige Pneumonie entwickelten, lediglich bei 39 von 1304 Patienten (3%), was als extrem niedrig zu werten ist.

Das Dysphagiemanagement schlaganfallbedingter Schluckstörungen war auch das Hauptthema des ersten Ulmer Dysphagie Symposiums, das im Februar 2011 von Herrn Prof. Riecker und der Abteilung Logopädie durchgeführt wurde. Die Vermittlung sowohl theoretischer Inhalte zu neuroanatomischen Grundlagen und dem Behandlungspfad auf der Stroke Unit als auch die praktischen Übungen zur Fieberendoskopischen Schluckdiagnostik in den Workshops riefen große Resonanz hervor und zeigen das Interesse an diesem wichtigen Themenkomplex.

Neuroonkologie

Leiter: OA Dr. F. Kerling
Ärzte: Frau 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 neuroonkologische Sprechstunde wird einmal wöchentlich fest und nach Vereinbarung oder bei Auftreten von Komplikationen angeboten. Es werden die in der Behandlung derhirneigenen Tumoren gängigen Chemotherapien, hauptsächlich Temozolomid, PCV (Procarbazin, CCNU, Vincristin), Bevacizumab sowie liposomales Doxorubin ambulant oder bei entsprechender Indikation auch stationär angeboten. Zukünftig ist eine Erweiterung des Behandlungsspektrums auf Metastasen, Meningeosis neoplastica und Primäre ZNS Lymphome geplant.

Zur Verbesserung des interdisziplinären Austausches findet wöchentlich eine Tumorkonferenz mit allen in die Behandlung der Tumoren des Zentralen Nervensystems involvierten Abteilungen der Universitätsklinik Ulm statt. Hier werden alle Patienten mit neu diagnostizierten Tumoren des Zentralen Nervensystems oder Rezidiven beziehungsweise größenprogredienten Tumoren vorgestellt und über die bestmögliche Therapie beraten.

Auf wissenschaftlichem Gebiet wurden die Ergebnisse der im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der Kinderklinik der Universität Ulm erarbeiteten Studie zur Vervielfachung der Strahlentherapie-induzierten Apoptose durch Smac Mimetika 2011 publiziert.

Die Neurologische Klinik ist ferner an der interdisziplinären Neurofibromatose (NF)-Sprechstunde der Universität Ulm beteiligt. In dieser Sprechstunde werden sowohl NF Typ 1 als auch NF Typ 2 Patienten mit multiplen hereditären Tumoren betreut. Dem interdisziplinären Team gehören Ärzte der Dermatologie,

Humangenetik, Neurochirurgie, Neurologie und Pädiatrie an.
(Selbsthilfegruppe Ulm http://www.neurofibromatose.com/)

Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS

Leiter:	Prof. H. Tumani
Ärzte:	Dr. S. Niendorf, Dr. T. Fangerau, Dr. F. Lauda, Prof. Dr. J. Brettschneider, PD Dr. S. D. Süßmuth
Study Nurses:	Fr. H. Fränkle; Fr. K. Luckert, Fr. M. Behovits
Dokumentarin:	Fr. M. Bulut-Karaca

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, Plasmaaustausch) werden alle therapeutischen Optionen angeboten, wobei wir uns bezüglich der etablierten und zugelassenen Präparate an den Empfehlungen der deutschsprachigen Multiple Sklerose Therapie-Konsensusgruppe (MSTKG) orientieren. Unsere Klinik ist seit 2007 durch die Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. als „anerkanntes MS-Zentrum“ zertfiziert und im Rahmen des Klinischen Kompetenznetzwerk für Multiple Sklerose (KKNMS) als Referenzzentrum anerkannt.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte umfassen sowohl den diagnostischen als auch den therapeutischen Bereich. Im diagnostischen Bereich fokussieren wir uns auf die Identifizierung und Evaluation von objektivierbaren Verlaufsparametern für die Krankheitsaktivität mittels Bildgebung (MRT, OCT) und biochemischen Markern im Liquor und im Serum (z. B. neuronale, gliale und immunologische Marker).

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 (Fingolimod, Laquinimod, Teriflunomid, 3,4-Aminopyridin)). Ziel dieser Studien ist die Untersuchung der Verträglichkeit sowie der Wirksamkeitsnachweis neuerer einzelner oder kombinierter Präparate, die aufgrund ihrer günstigeren Anwendbarkeit (orale Applikation, 4-wöchentliche i.v.-Gabe) oder anderem Wirkmechanismus eine Alternative oder Ergänzung zu den etablierten Immunodulatoren darstellen können.

Weiterhin führen wir regelmäßig Informationsveranstaltungen für Betroffene und Angehörige (in Kooperation mit der Selbsthilfegruppe AMSEL, der Fachklinik Dietenbronn und MS-Schwerpunktpraxen), und Symposien für Ärzte über aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Multiplen Sklerose (Ulmer MS-Sommersymposium am 15.-16.07.2011 auf der Reisensburg) durch.

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

Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen

Leiter: Dr. rer. nat. Anke Witting (Photo)
Naturwissenschaftler: Dipl. Biol. Diana Wiesner, Cand. med. Heike Tritschler, cand. med. Loretta Campanelli, cand. med. Valentina Reimer, stud. mol. med. Hanna Bayer und technische Assistentin Irma Merdian

Neurodegenerative Erkrankungen, wie Morbus Huntington (HD), Morbus Parkinson (PD), Morbus Alzheimer (AD) und die Amyotrophe Lateral Sklerose (ALS) sind nicht nur durch den Verlust von Neuronen sondern auch durch eine Inflammation gekennzeichnet.

Charakteristisch für diese Inflammation sind aktivierte gewebsständige Makrophagen, die sogenannten Mikrogliazellen. Die Hauptfunktionen dieser Mikrogliazellen sind es die Funktionalität des Gewebes zu erhalten und im Falle einer Gewebsschädigung die inflammatorische Antwort zu regulieren. Geringste Veränderungen des umliegenden Gewebes führen zu einer Mikrogliaaktivierung.

Diese Mikrogliaaktivierung kann sowohl protektiv als auch schädigend für das umliegende Gewebe sein. Bisher ist es für neurodegenerative Erkrankungen nicht bekannt, ob die Mikrogliaaktivierung protektiv oder schädigend ist. Wissenschaftliche Studien an einem Mausmodell der ALS weisen auf eine schädigende Wirkung von Mikrogliazellen hin, die mit einer verkürzten Lebenserwartung verbunden ist. Eine pharmakologische Inhibition dieser schädigenden Mikrogliaaktivierung wäre daher von großem therapeutischem Nutzen.

Neurodegenerative Erkrankungen, wie auch allgemeine Alterungsprozesse, sind außerdem durch mitochondriale Funktionsstörungen gekennzeichnet. Diese mitochondrialen Funktionsstörungen werden u.a. durch eine Inhibition des transkriptonellen Koaktivators PGC-1α (PPAR γ coactivator-1) vermittelt. PGC-1α gehört zu der PGC-familie der metabolischen Hauptregulatoren.

Diese Koaktivatoren steuern die Expression von mitochondrialen Proteinen. Zusätzlich regulieren diese Koaktivatoren Gene, die wichtig für inflammatorische Prozesse sind. Insbesondere eine spezifische antiinflammatorische Aktivierung der Makrophagen, die sogenannte alternative oder M2-Aktivierung, wird von Koaktivatoren der PGC Familie reguliert. Wir konnten zeigen, dass die alternative Aktivierung von Mikrogliazellen durch mitochondriale Funktionsstörungen inhibiert wird (Ferger et al, 2010). Diese alternative Aktivierung ist ebenfalls inhibiert in Mirogliazellen, die aus dem ALS Mausmodell isoliert wurden. Unsere Gruppe beschäftigt sich mit der veränderten Mirogliaaktivierung im Bezug zu neurodegenerativen Erkrankungen, vor allem der ALS und HD. Insbesondere beschäftigen wir uns mit den molekularen Mechanismen der inflammatorischen Antworten und der Verbindung zu den mitochondrialen Funktionen. Diese Forschung ist Teil einer neuen Initiative der medizinischen Fakultät, welche die metabolischen Veränderungen in Neurodegenerativen Erkrankungen erforscht. Weiterhin war Anke Witting Ko-Organistorin einer 2011 FENS/IBRO Summer School mit dem Titel “Metabolic Aspects of Chronic Brain Diseases“, die vom 20.-26. Juli in der Reisensburg in Günzburg stattfand. In 2011 haben Heike Tritschler und Loretta Campanelli ein Promotionsstipemdium in der experimentellen Medizin erhalten und weiterhin hat die Molekulare Medizin Studentin Isabel Bazle erfolgreich ihre Bachelorarbeit in unserem Labor angefertigt.

AG Clinical Neuroanatomy

Leiter:	Prof. Heiko Braak, MD, Kelly Del Tredici-Braak, MD, PhD
Technische Assistenten:	Siegrid Baumann (MTA), Gabriele Ehmke (MTA), Simone Feldengut (MTA)

Aims: Anatomical differentia-tion of architecttonic units within the human nervous system is required to localize pathologies and pathological changes in neurodegenerative diseases. based and its research focal points include sporadic Parkinson's disease, Alzheimer's disease, progressive supranuclear palsy (PSP), argyrophilic grain disease (AGD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

- 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 could begin outside the brain.

At present, the main research focus is on the occurrence of Parkinson-associated Lewy pathology in the spinal cord.

Morbus Alzheimer: Staging of the earliest Alzheimer disease-related tau changes (pretangles) in the human brainstem of very young individuals. In addition, pathological microglia changes in co-operation with Prof. W. Streit (Department of Neuroscience, University of Florida, Gainsville FL, USA) as well as Aß-amyloid-related vascular and parenchymal pathology in collaboration Prof. D.R. 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.R. Thal (Department of Neuropathology, University of Ulm).

Expertise: Immunohistochemistry, light microscopy, anatomically based assessment of lesional distribution patterns associated with neurodegenerative diseases of the human nervous system.
Funding: German Research Council (Deutsche Forschungsgemeinschaft), BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung).

6. Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse

Seit Jahren führt die Abteilung für Neurologie eine allgemein-neurologische CME-akkreditierte Fortbildungsveranstaltung für Kollegen in peripheren Krankenhäusern und niedergelassene Kollegen während des Semesters wöchentlich durch. Zudem wurden im Berichtszeitraum CME-akkreditierte Fortbildungsveranstaltungen zu den Themen durchgeführt:

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.

Neurologische Universitätsklinik und Neurozentrum Ulm

18.04.2011	**PD Dr. A. Chan, Bochum** - Individualisierte Therapie der Multiplen Sklerose: Helfen Surrogatmarker?
02.05.2011	**PD Dr. H. H. Künemann, Regensburg** - Blickdiagnose bei M. Niemann-Pick C
09.05.2011	**Prof. S. Stefan Marklund, Umea** - Misfolded superoxide dismutase-1 and amyotrophic lateral sclerosis
16.05.2011	**Prof. A. Korczyn, Tel Aviv** - Why have we failed to find a cure for Alzheimer´s disease?
23.05.2011	**Prof. F. Paul, Berlin** - Aktuelles zur Diagnose und Therapie bei NMO Spektrum Erkrankungen
30.05.2011	**PD Dr. Karin Jurkat-Rott, Dr. A. Rosenbohm, Ulm** – Muskelkolloquium
06.06.2011	**Prof. P. Young, Münster** - Hereditäre motorische und sensible Neuropathien: Update molekulare Erkenntnisse und therapeutische Optionen
20.06.2011	**Prof. M. Neumann, Zürich** - Molecular mechanisms underlying FTLD and ALS
27.06.2011	**Prof. A. Altintas, Istanbul** - Neurobehcet and Tumefactive MS
04.07.2011	**Prof. M. Tolnay, Basel** - Ist die Alzheimer-Krankheit übertragbar? Lehren von transgenen Mausmodellen
11.07.2011	**Prof. A. Drzezga, München** - Multimodale Bildgebung bei den Demenzerkrankungen

VERANSTALTUNGEN WINTERSEMESTER 2011/2012

17.10.2011	**Prof. Dr. D. Thal, Ulm** - Neuropathologie-Konferenz
24.10.2011	**PD Dr. H.H. Klünemann, Regensburg** - Blickdiagnose bei M. Niemann-Pick C
27.10.2011	**Jahressymposium Neurozentrum Ulm**
03.11.2011	**5. Ulmer Tag der älteren Menschen**
21.11.2011	**Prof. Dr. U. Schiefer, Tübingen** - Topodiagnostik von Sehbahnenläsionen und Fahrtauglichkeit aus (neuro-) ophthalmologischer Sicht
28.11.2011	**Dr. A. Rosenbohm, PD Dr. K. Jurkat-Rott, Ulm** – Muskelkolloquium
05.12.2011	**Prof. Dr. J. Volkmann, Würzburg** - Was hat uns die Tiefe Hirnstimulation über die Funktion der Basalganglien gelehrt?
19.12.2011	**Dr. P. Reilich, München** - Muskel-MRT in der Differentialdiagnostik von Myopathien?
09.01.2012	**Prof. Dr. G. Kempermann, Dresden** - Adulte Neurogenese: Wozu sind neue Nervenzellen im Hippokampus gut?
16.01.2012	**Prof Dr. G. J. Jungehülsing, Berlin** - Neue Wege in der Schlaganfallbehandlung
23.01.2012	**Prof. Dr. L. Forsgen, Umea** - Clinical and laboratory characteristics of a population-based cohort with idiopathic parkinsonism
30.01.2012	**PD Dr. C. Bien, Bielefeld** - Immun-mediierte Epilepsien: Pathogenese, Diagnostik und Therapie
06.02.12	**Prof. Dr. C. E. Elger, Bonn** - Tiefe Hirnstimulation in der Epilepsie: Neue Chance oder Hype?
27.02.2012	**Prof. Dr. D. Thal, Ulm** - Neuropathologie-Konferenz

24.-26.01.2011 - Kick-off meeting des deutschen Konsortiums zur Erforschung der Frontotemporalen Demenzen (www.ftld.de) auf der Reisensburg organisiert von Prof. A.C. Ludolph und Prof. M. Otto

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 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 2011 erweitert und somit werden auch Liquordiagnostik-Kurse für Neurologen aus der Türkei angeboten.

24.-25.02.2011 – Liquordiagnostik-Kurs – für Ärzte aus Türkei
08.-09.07.2011, 23.07.2011 und 10.12.2011 – Liquordiagnostik-Kurs – für MTA's, Laborärzte und Neurologen aus Deutschland.

25.-26.02.2011 - 1. Dysphagie Symposium - organisiert von Prof. Dr. Riecker und Frau B. Lindner-Pfleghar.

30.03.-02.04.2011 – 20. Kongress des Wissenschaftichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. A.C. Ludolph, Dr. H.-J. Gdynia und Dr. S. Waibel.

04.06.2011 – Fortbildung zum Morbus Parkinson - organisiert von Prof. Dr. J. Kassubek und Dr. E. Pinkhardt.

03.11.2012 – 5. Ulmer Tag der älteren Menschen – organisiert von Prof. Dr. Ch. von Arnim und Team Agaplesion.

20.-26.7.2011 - Summer School zu Metabolism und Neurodegeneration „Metabolic Aspects of Chronic Brain Disease" – organisiert von Dr. Patrick Weydt und Dr. Anke Witting.

26. November 2011 - 15. Ulmer Neurologie-Symposium - veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. J. Kassubek und Prof. Dr. A.C. Ludolph. (S. 101)

28.09. – 01.10.2011 - 84. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – wissenschaftliches Programm organisiert von Prof. Dr. A.C. Ludolph / Tagungspräsident und Prof. Dr. J. Kassubek / Tagungssekretär.

Universitätsklinikum Ulm
und
Universitäts- und
Rehabilitationskliniken Ulm

Neurologische Klinik
Prof. Dr. A. C. Ludolph

Neues zu Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen

Samstag, 26.11.2011

Wir bedanken uns für die Unterstützung folgender Firmen:

Programm

9:00 - 9:15	**Begrüßung** (Prof. Dr. A. C. Ludolph)
9:15 - 9:35	**Fingolimod bei der MS: Theorie und Praxis** (Prof. Dr. H. Tumani)
9:35 - 9:55	**10 Jahre Muskellabor der Neurologischen Universitätsklinik Ulm: gestern, heute und morgen** (Dr. A. Rosenbohm)
9:55 - 10:15	**Schmerz bei Morbus Parkinson: unterschätztes nicht-motorisches Symptom** (Prof. Dr. J. Kassubek)
10:15 - 10:30	**Das ALS-PEG-Register: Hintergrund und Ziele** (Dr. J. Dorst)
10:30 - 10:50	**Zerebrale Mikroangiopathie und Demenz: Differenzialdiagnose, Klinik und Verlauf** (Dr. J. Lewerenz)
10:50 - 11:00	**Eine 41jährige immunsupprimierte Patientin mit epileptischen Anfällen und temporaler Raumforderung** (Dr. F. Lauda)
11:00 - 11:30	**Pause**
11:30 - 11:40	**Ein 13jähriger Patient mit schweren aggressiven Durchbrüchen und Epilepsie** (Dr. C. Meyer)
11:40 - 12:00	**Update Demenz-Behandlung** (Prof. Dr. C. A. von Arnim)
12:00 - 12:15	**OCT: ein neues Fenster zum Gehirn** (PD Dr. E. Pinkhardt)
12:15 - 12:35	**Epilepsie und Schlaf: eine janusköpfige Beziehung** (Dr. F. Kerling)
12:35 - 12:50	**Integrative Therapiekonzepte bei neurodegenerativen Erkrankungen: Beispiel Morbus Huntington** (PD Dr. S. Süßmuth)
12:50 - 13:00	**Auflösung / Diskussion der Fallvorstellungen**
13:00	**Schlusswort** (Prof. Dr. A. C. Ludolph)

7. Lehre

Herr PD Dr. S. Süssmuth (Lehrbeauftragter), Frau Prof. Dr. C. v. Arnim (stellvertr. Lehrbeauftragte)

Die von der Abteilung Neurologie angebotenen verschiedenen Lehrveranstaltungen genießen unter den Studierenden ein hohes Ansehen. Hieran haben alle Mitarbeiter der Abteilung und unsere externen Dozenten mit ihrem großen Engagement Anteil. Besonderer Dank gilt Frau Weber, die im Sekretariat wieder erste Anlaufstelle für die verschiedensten Anliegen der Studierenden war, sowie Frau Agrawal und Frau Benda, die bei der Prüfungserstellung und –auswertung und der Organisation mitwirkten.

Besonders hervorzuheben ist das im Vorjahr in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Böckers (Abt. Anatomie und Zellbiologie) begonnene Programm „Neuro-Track“ zur Förderung der neurowissenschaftlich interessierten Studierenden. Es wurde von den Studierenden gerne und zahlreich angenommen hat sich in 2011 nun gut etabliert. Hierbei findet der Unterricht in mehreren Modulen unter der Betreuung eines Mentors in besonders intensiver Form statt, wobei die Unterrichtsdauer und Leistungskontrolle zu den anderen neurologischen Lehrveranstaltungen formal gleich ist. Betreut wurden die Teilnehmer von Herrn Prof. Dr. Brettschneider, Frau Prof. Dr. v. Arnim und Herrn PD Dr. Pinkhardt. Dieses richtungsweisede Konzept ist ein wesentlicher Bestandteil der nicht nur für die Neurologie wichtigen Nachwuchsförderung.

Die Hauptvorlesung mit klinischen Falldarstellungen im 9./10. Semester begeistert die Studierenden nach wie vor und stellt einen optimalen Bezug zum Praktikum dar. Im Praktikum werden nach Auffrischung der Untersuchungstechniken aus dem Untersuchungskurs diese praktischen Fähigkeiten in einer standardisierten Prüfung im Sinne eines OSCE (Objective Structured Clinical Examination) durchgeführt. Dabei müssen die Studierenden ihre praktischen Fähigkeiten

unter Beweis stellen (z.B. korrekte Untersuchung der Reflexe oder der Hirnnerven), bevor sie im Praktikum eigenständig Patienten untersuchen. Dies hat zu einer deutlichen Verbesserung der praktischen neurologischen Kenntnisse geführt.

Die Begleitvorlesung zum neurologischen Untersuchungskurs (5./6./7. Semester) von Herrn PD Dr. Pinkhardt mit Beiträgen von Herrn PD Dr. Uttner und Herrn Prof. Dr. Thal zum Thema Kognition wurde in 2011 um eine zusätzliche Vorlesung zum wichtigen Thema „Patientenverfügungen in der Neurologie“ von Frau Dr. Dr. Lulé im Rahmen des Querschnittfachs Palliativmedizin (Q13) ergänzt. Darüber hinaus wurde im WS 2011/12 eine neue Veranstaltung zu bildgebenden Verfahren eingeführt, um dem Fortschritt auf diesem Gebiet in den Neurowissenschaften Rechnung zu tragen. Das ganztägige Seminar mit dem Titel: >“state of the art“-MR-Bildgebung in der Neurologie und in den Neurowissenschaften< wird von Frau Dr. Dr. D. Lulé und Herrn Dr. H.-P. Müller durchgeführt.

Die Ausbildung der Studierenden im praktischen Jahr (PJ) ist weiterhin ein besonderes Anliegen unserer Abteilung. Neben der persönlichen Anleitung und Betreuung auf den Stationen umfasst das Ausbildungsangebot die beliebte Abendveranstaltung „Hammerexamensrepetitorium Neurologie - Den Nagel auf den Kopf schlagen“. In Kooperation mit den neurologischen Kliniken der Umgebung wird zudem ein Curriculum für PJ-Studenten und Assistenzärzte angeboten, das in komprimierter Form die Grundlagen der wichtigsten neurologischen Erkrankungen vermittelt. Daneben tragen auch die klinisch-wissenschaftlichen Vorträge im Rahmen der Montagsseminare zur Ausbildung der PJ-Studenten bei.

Darüber hinaus beteiligt sich die Neurologie am Graduiertenkolleg „Molekulare Medizin“ im Bereich „Neuroscience“ sowohl im Bachelor- und Master- als auch im PhD-Studiengang und in der Biologie (Organisation Frau Prof. K. Danzer, Frau Dr. A. Witting, Frau PD Dr. P. Steinacker), der im Exzellenzprogramm Graduiertenschulen der DFG gefördert wird. Neu ist in 2011 die Beteiligung der

Neurologie auch am Bachelorsstudiengang Psychologie unter Mitwirkung von PD Dr. I. Uttner.

In Zusammenarbeit mit der Abt. Psychiatrie III und der Kinder- und Jugendpsychiatrie organisierte Herr Dr. Weydt nun bereits im dritten Jahr eine Wahlpflichtveranstaltung zum Thema psychiatrischer und neurologischer Diagnosen im Film, die bei den Studierenden sehr großen Anklang findet. Die begleitende wissenschaftliche Studie wurde 2011 für den RIME (research in medical education) Award nominiert.

Die wissenschaftliche Ausbildung der bei uns promovierenden Studenten wurde wieder durch verschiedene Veranstaltungen ergänzt, wie z.B. dem Journal Club von Frau Dr. A. Witting, den Doktorandenseminaren von Frau PD Dr. P. Steinacker, oder den von Frau Dr. K. Lindenberg einberufenen wissenschaftlichen Seminaren.

Die Evaluation unserer Lehrveranstaltungen, die im Übrigen dieses Jahr zum letzten Mal direkt in den Kursen und Seminaren anhand handschriftlich ausgefüllter Evaluationsbögen stattfand, hat auch in 2011 wieder gezeigt, dass die Studierenden mit dem Angebot und der Durchführung der Veranstaltungen sehr zufrieden sind. Die hervorragenden Ergebnisse verdeutlichen das gleichbleibend hohe Engagement aller an der Lehre Beteiligten.

8. Promotionen 2011

Dr. med.

Hahlbrock, Roman
„Untersuchung der neuronalen Korrelate des Belohnungssystems mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminagonistische Medikation“

Hawlik, Andreas
„Neuroprotektive Funktion des zellulären Prionproteins in einem Mausmodell der Amyotrophen Lateralsklerose“

Heizmann, Carolin
„Kognitive Funktionen und ihr Einfluss auf Entscheidungen zu lebensverlängernden und lebensverkürzenden Maßnahmen bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose“

Hendrich, Corinna
„Geno- und Phänotypische Analyse von Motoneuronpatienten mit Mutationen in der p150-Untereinheit des Dynactingens“

Huber-Abel, Friederike
„Matrixmetalloproteinasen in ZNS und Haut bei der ALS und im ALS Modell“

Kioschies, Tatjana
„MRT-basierte Morphometrie zur Darstellung der Gehirnatrophie in frühen Stadien des Morbus Huntington – Vergleich einer manuellen und einer automatisiererten Methode“

Klingebiel, Enrico

„Die zweidimensionale Sodiumdodecylsulfat-Polyacrylamid-Gelelektrophorese – Entwicklung eines optimalen Protokols für die Arbeit mit humanem Liquor“

Meyer, Christina

„Verlauf des Morbus Huntington in frühen Stadien: Analyse klinischer Daten von 379 Patienten und Selektion sensitiver Verlaufsparameter“

Müller, Katja

„Analyse von Entzündungsparametern im Rahmen der Routinediagnostik in der Akutphase des Schlaganfalls – eine retrospektive Kohortenstudie der Stroke Unit der Neurologischen Universitätsklinik Ulm“

Naros, Georgios

„Mechanismen hereditärer neonataler Anfälle - Funktionelle Charakterisierung einer neuen KCNQ2 Mutation hippokampaler Neurone von KCNQ2 Knock-Out Mäusen“

Neukirch, Dominik

„Reevaluation von Patienten mit klinischem Verdach fur Morbus Parkinson und unauffälliger Bildgebung des präsynaptischen dopaminergen Systems“

Rabe, Malessa

„S0D1-Mutationen bei der familiären ALS in Deutschland - Häufigkeit und Relevanz SOD1-Mutationen und anderen pathogenetisch relevanten Genveränderungen“

Senel, Makbule

„Diagnostische Wertigkeit des Chemokins CXCL13 bei der akuten Neuroborreliose“

Habilitationen 2011

Pinkhardt, Elmar
„Analyse von funktionellen Netzwerken bei Bewegungsstörungen“

Steinacker, Petra
„Prionerkrankungen: von der neurochemischen Früh- und Differentialdiagnose zur Physiologie des Prionproteins“

Süssmuth Sigurd
„Entwicklung und Stellenwert von biochemischen Markern bei neurodegenerativen Erkrankungen am Beispiel der Amyotrophen Lateralsklerose“

Bachelor

Bazle, Isabel
„Effekte der AMP-aktivierten Proteinkinase auf die Mikroglia-Aktivierung“

9. Publikationen

Originalarbeiten

1. Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? Nat Rev Neurol 2011;7(11):603-15
2. Berger R, Jennewein C, Marschall V, Karl S, Cristofanon S, Wagner L, Vellanki SH, Hehlgans S, Rödel F, Debatin KM, Ludolph AC, Fulda S. NF-{kappa}B Is Required for Smac Mimetic-Mediated Sensitization of Glioblastoma Cells for {gamma}-Irradiation-Induced Apoptosis. Mol Cancer Ther 2011;10(10):1867-75
3. Bibl M, Mollenhauer B, Lewczuk P, Esselmann H, Wolf S, Otto M, Kornhuber 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 2011;31(1):37-44
4. Bischof J, Müller A, Fänder M, Knippschild U, Fischer D. Neurite outgrowth of mature retinal ganglion cells and PC12 cells requires activity of CK1δ and CK1ε. PLoS One 2011;6(6):e20857
5. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer‘s disease in individuals under thirty. Acta Neuropathol 2011;121(2):171-81
6. Braak H, Del Tredici K. Alzheimer‘s pathogenesis: is there neuron-to-neuron propagation? Acta Neuropathol 2011;121(5):589-95
7. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. J Neuropathol Exp Neurol 2011;70:960-969
8. Braak H, Thal DR, Del Tredici K. Nerve cells immunoreactive for p62 in select hypothalamic and brainstem nuclei of controls and Parkinson‘s disease cases. J Neural Transm 2011;118(5):809-819

9. Brainin M, Berardelli A, Boon P, Gilhus NE, Leys D, Ludolph AC, Schapira AH, Skvortskova V; for the EFNS Scientific Committee. Comment from the EFNS Scientific Committee on the letter from Gunther Haag concerning Bendsten L et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010; 17: 1318-1325. Eur J Neurol 2011;18(7):e83-e84
10. Brendel B, Erb M, Riecker A, Grodd W, Ackermann H, Ziegler W. Do we have a „mental syllabary“ in the brain? An FMRI study. Motor Control 2011;15(1):34-51
11. Brettschneider J, Hartmann N, Lehmensiek V, Mogel H, Ludolph AC, Tumani H. Cerebrospinal fluid markers of idiopathic intracranial hypertension: Is the renin-angiotensinogen system involved? Cephalalgia 2011;31(1):116-21
12. Busse M, Al-Madfai DH, Kenkre J, Landwehrmeyer GB, Bentivoglio A, Rosser A; The European Huntington's Disease Network. Utilisation of Healthcare and Associated Services in Huntington's disease: a data mining study. PLoS Curr 2011;3:RRN1206
13. Carlozzi NE, Stout JC, Mills JA, Duff K, Beglinger LJ, Aylward EH, Whitlock KB, Solomon AC, Queller S, Langbehn DR, Johnson SA, Paulsen JS; Predict-Hd Investigators Of The Huntington Study Group [including: Orth M, Süssmuth S]. Estimating premorbid IQ in the prodromal phase of a neurodegenerative disease. Clin Neuropsychol 2011;25(5):757-77
14. Cavanna AE, Critchley HD, Orth M, Stern JS, Young MB, Robertson MM. Dissecting the Gilles de la Tourette spectrum: a factor analytic study on 639 patients. J Neurol Neurosur Ps 2011;82(12):1320-3
15. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M; FORTE Study Group [including: Tumani H]. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. Ann Neurol 2011;69(1):75-82

16. Couthouis J, Hart MP, Shorter J, Dejesus-Hernandez M, Erion R, Oristano R, Liu AX, Ramos D, Jethava N, Hosangadi D, Epstein J, Chiang A, Diaz Z, Nakaya T, Ibrahim F, Kim HJ, Solski JA, Williams KL, Mojsilovic-Petrovic J, Ingre C, Boylan K, Graff-Radford NR, Dickson DW, Clay-Falcone D, Elman L, McCluskey L, Greene R, Kalb RG, Lee VM, Trojanowski JQ, Ludolph A, Robberecht W, Andersen PM, Nicholson GA, Blair IP, King OD, Bonini NM, Van Deerlin V, Rademakers R, Mourelatos Z, Gitler AD. Feature Article: A yeast functional screen predicts new candidate ALS disease genes. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108(52):20881-90
17. de Yebenes JG, Landwehrmeyer B, Squitieri F, Reilmann R, Rosser A, Barker RA, Saft C, Magnet MK, Sword A, Rembratt A, Tedroff J; for the MermaiHD study investigators. Pridopidine for the treatment of motor function in patients with Huntington‘s disease (MermaiHD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2011;10(12):1049-1057
18. Del Tredici K, Duda JE. Peripheral Lewy body pathology in Parkinson‘s disease and incidental Lewy body disease: Four cases. J Neurol Sci 2011;310(1-2):100-106
19. Dibaj P, Steffens H, Zschüntzsch J, Nadrigny F, Schomburg ED, Kirchhoff F, Neusch C. In Vivo Imaging Reveals Distinct Inflammatory Activity of CNS Microglia versus PNS Macrophages in a Mouse Model for ALS. PLoS One 2011;6(3):e17910
20. Dibaj P, Steffens H, Zschüntzsch J, Kirchhoff F, Schomburg ED, Neusch C. In vivo imaging reveals rapid morphological reactions of astrocytes towards focal lesions in an ALS mouse model. Neurosci Lett 2011;497(2):148-51
21. Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld AD, Ludolph AC. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 2011;258(4):613-7
22. Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 2011;10(1):75-82
23. Edwards LJ, Sharrack B, Ismail A, Tumani H, Constantinescu CS. Central inflammation versus peripheral regulation in multiple sclerosis. J Neurol 2011;258(8):1518-27

24. Eschbach J, Fergani A, Oudart H, Robin JP, Rene F, Gonzalez de Aguilar JL, Larmet Y, Zoll J, Hafezparast M, Schwalenstocker B, Loeffler JP, Ludolph AC, Dupuis L. Mutations in cytoplasmic dynein lead to a Huntington‘s disease-like defect in energy metabolism of brown and white adipose tissues. Biochim Biophys Acta 2011;1812(1):59-69
25. Eschbach J, Dupuis L. Cytoplasmic dynein in neurodegeneration. Pharmacol Therapeut 2011;130:348-363
26. Fergani A, Eschbach J, Oudart H, Larmet Y, Schwalenstocker B, Ludolph AC, Loeffler JP, Dupuis L. A mutation in the dynein heavy chain gene compensates for energy deficit of mutant SOD1 mice and increases potentially neuroprotective IGF-1. Mol Neurodegener 2011;6(1):26
27. Fernández-Santiago R, Sharma M, Berg D, Illig T, Anneser J, Meyer T, Ludolph AC, Gasser T. No evidence of association of FLJ10986 and ITPR2 with ALS in a large German cohort. Neurobiol Aging 2011;32(3):551.e1-4
28. Fischer M, Orth M. Short-latency sensory afferent inhibition: conditioning stimulus intensity, recording site, and effects of 1 Hz repetitive TMS. Brain Stimul 2011;4(4):202-209
29. Gedack M, Hänle MM, Schönfeldt-Lecuona, Kratzer W, Kassubek J, Brummer D, Connemann BJ. Serumcoeruloplasmin in einer randomisierten Bevölkerungsstichprobe mit 2 445 Probanden. Nervenheilkunde 2011;30(8):555-561
30. Hartung HP, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Kappos L, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Petkau J, White R, Sahajpal V, Knappertz V, Beckmann K, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C; BENEFIT Study Group [including Tumani H]. Interferon β-1b-neutralizing antibodies 5 years after clinically isolated syndrome. Neurology 2011;77(9):835-43. Erratum in: Neurology 2011 27;77(13):1317
31. Jesse S, Brettschneider J, Süssmuth SD, Landwehrmeyer BG, von Arnim CA, Ludolph AC, Tumani H, Otto M. Summary of cerebrospinal fluid routine parameters in neurodegenerative diseases. J Neurol 2011;258(6):1034-41

32. Jose T, Gdynia HJ, Mahrholdt H, Vöhringer M, Klingel K, Kandolf R, Bornemann A, Yilmaz A. CMR gives clue to „ragged red fibers“ in the heart in a patient with mitochondrial myopathy. Int J Cardiol 2011;149(1):e24-7
33. Jürgens R, Becker W. Human spatial orientation in non-stationary environments; relation between self-turning perception and detection of surround motion. Exp Brain Res 2011;215:327-344
34. Kasischke KA, Lambert EM, Panepento B, Sun A, Gelbard HA, Burgess RW, Foster TH, Nedergaard M. Two-photon NADH imaging exposes boundaries of oxygen diffusion in cortical vascular supply regions. JCBFM 2011;31:68-81
35. Kasper BS, Struffert T, Kasper EM, Fritscher T, Pauli E, Weigel D, Kerling F, Hammen T, Graf W, Kuwert T, Prante O, Lorber B, Buchfelder M, Doerfler A, Schwab S, Stefan H, Linke R. 18Fluoroethyl-L-tyrosine-PET in long-term epilepsy associated glioneuronal tumors. Epilepsia 2011;52(1):35-44
36. Kassubek J, Pinkhardt EH, Dietmaier A, Ludolph AC, Landwehrmeyer GB, Huppertz HJ. Fully automated atlas-based MR imaging volumetry in Huntington Disease, Compared with manual volumetry. AJNR Am J Neuroradiol 2011;32(7):1328-32
37. Kassubek J, Abler A, Pinkhardt EH. Neural reward processing under dopamine agonists: Imaging. J Neurol Sci 2011;310(1-2):36-39
38. Kassubek J, Abler B. Ein relevantes Problem in der Behandlung des Morbus Parkinson. Das Dopamin-Dysregulationssyndrom. Neuro aktuell 2011;1:9-13
39. Klein C, Hagenah J, Landwehrmeyer B, Münte T, Klockgether T. [The presymptomatic stage of neurodegenerative disorders]. Nervenarzt 2011;82(8):994-1001
40. Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Kappos L, Montalban X, Pelletier J, Stites T, Wu S, Holdbrook F, Zhang-Auberson L, Francis G, Cohen JA; TRANSFORMS Study Group [including Tumani H]. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. Lancet Neurol 2011;10(6):520-9

41. Knauer K, Huber R. Fibrinolysis and Beyond: Bridging the Gap between Local and Systemic Clot Removal. Front Neurol 201122;2:7
42. Kühnlein P, Jung H, Farkas M, Keskitalo S, Ineichen B, Jelcic I, Petersen J, Semmler A, Weller M, Ludolph AC, Linnebank M. The thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase is a possible risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler 2011;12(2):136-9
43. Kuźma-Kozakiewicz M, Usarek E, Ludolph AC, Barańczyk-Kuźma A. Mice with Mutation in Dynein Heavy Chain 1 Do Not Share the Same Tau Expression Pattern with Mice with SOD1-Related Motor Neuron Disease. Neurochem Res 2011;36(6):978-85
44. Lee T, Li YR, Ingre C, Weber M, Grehl T, Gredal O, de Carvalho M, Meyer T, Tysnes OB, Auburger G, Gispert S, Bonini NM, Andersen PM, Gitler AD. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions in European ALS patients. Hum Mol Genet 2011;20(9):1697-1700
45. Lehmann-Horn F, Orth M, Kuhn M, Jurkat-Rott K. A novel N440K sodium channel mutation causes myotonia with exercise-induced weakness--exclusion of CLCN1 exon deletion/duplication by MLPA. Acta Myol 2011;30(2):133-7
46. López-Sendón JL, Royuela A, Trigo P, Orth M, Lange H, Reilmann R, Keylock J, Rickards H, Piacentini S, Squitieri F, Landwehrmeyer B, Witjes-Ane MN, Jurgens CK, Roos RA, Abraira V, de Yébenes JG; and the European HD Network. What is the impact of education on Huntington‘s disease? Mov Disord 2011;26(8):1489-95
47. Ludolph AC. Motor neuron disease: Urgently needed-biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol 2011;7(1):13-4
48. Ludolph AC, Kassubek J. Erweiterte therapeutische Strategien bei neurologischen Erkrankungen. Nervenarzt 2011;82:955-956
49. Maljevic S, Naros G, Yalçin Ö, Blazevic D, Loeffler H, Cağlayan H, Steinlein OK, Lerche H.Temperature and pharmacological rescue of a folding-defective, dominant-negative KV 7.2 mutation associated with neonatal seizures. Hum Mutat 2011;32(10):E2283-93

50. Mathiak K, Ackermann H, Rapp A, Mathiak KA, Shergill S, Riecker A, Kircher TT. Neuromagnetic oscillations and hemodynamic correlates of P50 suppression in schizophrenia. Psychiatry Res 2011;194(1):95-104
51. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Arai H, Batish SD, Bernardini S, Bocchio-Chiavetto L, Blankenstein MA, Carrillo MC, Chalbot S, Coart E, Chiasserini D, Cutler N, Dahlfors G, Duller S, Fagan AM, Forlenza O, Frisoni GB, Galasko D, Galimberti D, Hampel H, Handberg A, Heneka MT, Herskovits AZ, Herukka SK, Holtzman DM, Humpel C, Hyman BT, Iqbal K, Jucker M, Kaeser SA, Kaiser E, Kapaki E, Kidd D, Klivenyi P, Knudsen CS, Kummer MP, Lui J, Lladó A, Lewczuk P, Li QX, Martins R, Masters C, McAuliffe J, Mercken M, Moghekar A, Molinuevo JL, Montine TJ, Nowatzke W, O'Brien R, Otto M, Paraskevas GP, Parnetti L, Petersen RC, Prvulovic D, de Reus HP, Rissman RA, Scarpini E, Stefani A, Soininen H, Schröder J, Shaw LM, Skinningsrud A, Skrogstad B, Spreer A, Talib L, Teunissen C, Trojanowski JQ, Tumani H, Umek RM, Van Broeck B, Vanderstichele H, Vecsei L, Verbeek MM, Windisch M, Zhang J, Zetterberg H, Blennow K. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. Alzheimers Dement 2011;7(4):386-395.e6
52. McCrone P, Payan CA, Knapp M, Ludolph A, Agid Y, Leigh PN, Bensimon G; NNIPPS Study Group. The economic costs of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in France, Germany and the United Kingdom. PLoS One 2011;6(9):e24369
53. Mollenhauer B, Esselmann H, Trenkwalder C, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar H, Otto M, Wiltfang J, Bibl M. CSF Amyloid-β Peptides in Neuropathologically Diagnosed Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 2011;24(2):383-91
54. Mollenhauer B, Esselmann H, Roeber S, Schulz-Schaeffer WJ, Trenkwalder C, Bibl M, Steinacker P, Kretzschmar HA, Wiltfang J, Otto M. Different CSF β-amyloid processing in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob disease. J Neural Transm 2011;118(5):691-7

55. Müller HP, Lulé D, Unrath A, Ludolph AC, Riecker A, Kassubek J. Complementary image analysis of diffusion tensor imaging and 3-dimensional t1-weighted imaging: white matter analysis in amyotrophic lateral sclerosis. J Neuroimaging 2011;21(1):24-33
56. Müller HP, Raudies F, Unrath A, Neumann H, Ludolph AC, Kassubek J. Quantification of human body fat tissue percentage by MRI. NMR Biomed 2011;24(1):17-24
57. Müller HP, Glauche V, Novak MJU, Nguyen TT, Unrath A, Lahiri N, Read J, Say M, Tabrizi S, Kassubek J, Klöppel S. Stability of white matter changes related to Huntington's disease in the presence of imaging noise: a DTI study. PLoS Curr 2011;3:RRN1232
58. Müller HP, Süssmuth SD, Landwehrmeyer GB, Ludolph A, Tabrizi SJ, Kloppel S, Kassubek J. Stability effects on results of diffusion tensor imaging analysis by reduction of the number of gradient directions due to motion artifacts: an application to presymptomatic Huntington's disease. PLoS Curr 2011;3:RRN1292
59. Orth M, European Huntington's Disease Network, Handley OJ, Schwenke C, Dunnett S, Wild EJ, Tabrizi SJ, Landwehrmeyer GB. Observing Huntington's disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. J Neurol Neurosur Ps 2011;82(12):1409-1412
60. Otto M, Ludolph AC, Landwehrmeyer B, Förstl H, Diehl-Schmid J, Neumann M, Kretzschmar HA, Schroeter M, Kornhuber J, Danek A; FTLD consortium. Konsortium zur Erforschung der frontotemporalen Lobärdegeneration. Nervenarzt 2011;82(8):1002-5
61. Payan CA, Viallet F, Landwehrmeyer BG, Bonnet AM, Borg M, Durif F, Lacomblez L, Bloch F, Verny M, Fermanian J, Agid Y, Ludolph AC, Leigh PN, Bensimon G; on behalf of the NNIPPS Study Group. Disease severity and progression in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: Validation of the NNIPPS – Parkinson plus scale. PLoS One 2011;6(8):e22293

62. Pinkhardt EH, Kassubek J. Ocular motor abnormalities in Parkinsonian syndromes. Parkinsonism Relat Disord 2011;17(4):223-30
63. Pinkhardt EH, Kassubek J. Untersuchung der Okulomotorik als differenzialdiagnostisches Instrument bei Parkinson-Syndromen. Nervenheilkunde 2011;4:259-262
64. Ponfick M, Gdynia H.-J, Ludolph AC, Kassubek J. Camptocormia in Parkinson´s disease - A review of the literature. Neurodegen Diseases 2011;8(5): 283-288
65. Ponfick M, Gdynia HJ, Kassubek J, Ludolph AC, Petscher K, Walcher T, Walcher D, Bernhardt P. Cardiac involvement in juvenile overlap-myositis detected by cardiac magnetic resonance imaging. Int J Cardiol 2011;6;152(1):e25-6
66. Rickards H, De Souza J, van Walsem M, van Duijn E, Simpson SA, Squitieri F, Landwehrmeyer B; The European Huntington's Disease Network. Factor analysis of behavioural symptoms in Huntington's disease. J Neurol Neurosur Ps 2011;82(4):411-412
67. Rickards H, Souza JD, Crooks J, van Walsem MR, van Duijn E, Landwehrmeyer B, Squitieri F, Simpson SA. Discriminant Analysis of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression in Huntington's Disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2011;23(4):399-402
68. Röderer G, Sperfeld AD, Hansen P, Krischak G, Gebhard F, Kassubek J. Electrophysiological assessment of the deltoid muscle after minimally invasive treatment of proximal humerus fractures - a clinical observation. The Open Orthopaedics Journal 2011;5:223-228
69. Rolland Y, Vérin M, Payan CA, Duchesne S, Kraft E, Hauser TK, Jarosz J, Deasy N, Defevbre L, Delmaire C, Dormont D, Ludolph AC, Bensimon G, Leigh PN; on behalf of the NNIPPS Study Group. A new MRI rating scale for progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: validity and reliability. J Neurol Neurosur Ps 2011;82(9):1025-1032

70. Rolfs A, Martus P, Heuschmann PU, Grittner U, Holzhausen M, Tatlisumak T, Böttcher T, Fazekas F, Enzinger C, Ropele S, Schmidt R, Riess O, Norrving B. Protocol and Methodology of the Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) Study [including Ludolph AC, Huber R, Knauer K, Hendrich C, Raubold S]. A Prospective Multicenter European Study of 5,024 Young Stroke Patients Aged 18-55 Years. Cerebrovasc Dis 2011;31(3):253-62
71. Saft C, Epplen JT, Wieczorek S, Landwehrmeyer GB, Roos RA, de Yebenes JG, Dose M, Tabrizi SJ, Craufurd D; REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network, Arning L. NMDA receptor gene variations as modifiers in Huntington disease: a replication study. PLoS Curr 2011;3:RRN1247
72. Schjeide BM, Schnack C, Lambert JC, Lill CM, Kirchheiner J, Tumani H, Otto M, Tanzi RE, Lehrach H, Amouyel P, von Arnim CA, Bertram L. The role of clusterin, complement receptor 1, and phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein in Alzheimer disease risk and cerebrospinal fluid biomarker levels. Arch Gen Ps 2011;68(2):207-13
73. Schulz JB, Gerlach M, Gille G, Kuhn W, Müngersdorf M, Riederer P, Südmeyer M, Ludolph AC. Basic science in Parkinson's disease: its impact on clinical practice. J Neurol 2011;258 (Suppl 2):S299-306
74. Sengottuvel V, Leibinger M, Pfreimer M, Andreadaki A, Fischer D. Taxol facilitates axon regeneration in the mature CNS. J Neurosci 2011;31(7):2688-99
75. Sengottuvel V, Fischer D. Facilitating axon regeneration in the injured CNS by microtubules stabilization. Commun Integr Biol 2011;4(4):391-3
76. Spitzer P, Schieb H, Kamrowski-Kruck H, Otto M, Chiasserini D, Parnetti L, Herukka SK, Schuchhardt J, Wiltfang J, Klafki HW. Evidence for Elevated Cerebrospinal Fluid ERK1/2 Levels in Alzheimer Dementia. Int J Alzheimers Dis 2011;2011:739847
77. Steinacker P, Aitken A, Otto M. 14-3-3 proteins in neurodegeneration. Semin Cell Dev Biol 2011;22(7):696-704
78. Steinacker P, Fang L, Kuhle J, Petzold A, Tumani H, Ludolph AC, Otto M, Brettschneider J. Soluble beta-amyloid precursor protein is related to disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One 2011;6(8):e23600

79. Strat D, Dolp F, von Einem B, Steinmetz C, von Arnim CA, Rueck A. Spectrally resolved fluorescence lifetime imaging microscopy: Förster resonant energy transfer global analysis with a one- and two-exponential donor model. J Biomed Opt 2011;16(2):026002
80. Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A, Roos RA, Leavitt BR, Jones R, Landwehrmeyer GB, Fox NC, Johnson H, Hicks SL, Kennard C, Craufurd D, Frost C, Langbehn DR, Reilmann R, Stout JC; TRACK-HD Investigators. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington‘s disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. Lancet Neurol 2011;10(1):31-42
81. Teunissen CE, Tumani H, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Federiksen JL, Fleming JO, Furlan R, Hintzen RQ, Hughes SG, Jimenez CR, Johnson MH, Killestein J, Krasulova E, Kuhle J, Magnone MC, Petzold A, Rajda C, Rejdak K, Schmidt HK, van Pesch V, Waubant E, Wolf C, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hemmer B. Consensus Guidelines for CSF and Blood Biobanking for CNS Biomarker Studies. Mult Scler Int 2011;2011:246412
82. Thal DR, Del Tredici K, Ludolph AC, Hoozemans JJ, Rozemuller AJ, Braak H, Knippschild U. Stages of granulovacuolar degeneration: their relation to Alzheimer‘s disease and chronic stress response. Acta Neuropathol 2011;122(5):577-589
83. Trebst C, Berthele A, Jarius S, Kümpfel T, Schippling S, Wildemann B, Wilke C; Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) [including Tumani H]. Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optika. Nervenarzt 2011;82(6):768-77
84. Treiber N, Maity P, Singh K, Kohn M, Keist AF, Ferchiu F, Sante L, Frese S, Bloch W, Kochanek S, Sindrilaru A, Iben S, Högel J, Ohnmacht M, Claes LE, Ignatius A, Chung JH, Lee MJ, Kamenisch Y, Berneburg M, Nikolaus T, Braunstein K, Sperfeld AD, Ludolph AC, Briviba K, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Accelerated aging phenotype in mice with conditional deficiency for mitochondrial superoxide dismutase in the connective tissue. Aging Cell 2011;10:239-254

85. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllylä V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B, Chaudhuri KR. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomised, placebo-controlled study (RECOVER). Movement Disorders 2011;26(1):90-99
86. Tumani H, Cadavid D. Are high CSF levels of CXCL13 helpful for diagnosis of Lyme neuroborreliosis? Neurology 2011;76(12):1034-5
87. Tumani H, Deisenhammer F, Giovannoni G, Gold R, Hartung HP, Hemmer B, Hohlfeld R, Otto M, Stangel M, Wildemann B, Zettl UK. Revised McDonald criteria: the persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. Ann Neurol 2011;70(3):520
88. Tumani H, Kassubek J, Hijazi M, Lehmensiek V, Unrath A, Süssmuth S, Lauda F, Kapfer T, Fang L, Senel M, Brettschneider J. Patterns of TH1/TH2 cytokines predict clinical response in multiple sclerosis patients treated with glatiramer acetate. Eur Neurol 2011;65(3):164-9
89. Turner MR, Grosskreutz J, Kassubek J, Abrahams S, Agosta F, Benatar M, Filippi M, Goldstein LH, van den Heuvel M, Kalra S, Lulé D, Mohammadi B; for the first Neuroimaging Symosium in ALS (NISALS). Towards a neuroimaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 2011;10(5):400-403
90. Unrath A, Ludolph AC, Kassubek J. Alterations of the Corpus Callosum as an MR Imaging Based Hallmark of Motor Neuron Diseases. AJNR Am J Neuroradiol 2011;32(5):E90
91. Unrath A, Müller HP, Kassubek J. Voxel-basierte MR-Morphometrie und Diffusionstensorbildgebung: Grundlagen und Anwendungen in der klinischen Neurologie. J Neurol Neurochirurg Ps 2011;12(3): 272-279
92. Uttner I, Weber S, Freund W, Bengel D, Schmitz B, Ludolph AC, Huber R. Hippocampal cavities are not associated with cognitive impairment in transient global amnesia. Eur J Neurol 2011;18(6):882-7

93. Uttner I, Schurig N, von Arnim CA, Lange-Asschenfeldt C, Brettschneider J, Riepe MW, Tumani H. Amyloid beta 1-42 in cerebrospinal fluid is associated with cognitive plasticity. Psychiatry Res 2011;190(1):132-6
94. Vaccarino AL, Anderson K, Borowsky B, Duff K, Giuliano J, Guttman M, Ho AK, Orth M, Paulsen JS, Sills T, van Kammen DP, Evans KR; PREDICT-HD and REGISTRY Investigators Coordinators. An item response analysis of the motor and behavioral subscales of the unified Huntington‘s disease rating scale in huntington disease gene expansion carriers. Mov Disord 2011;26(5):877-84
95. van Es MA, Schelhaas HJ, van Vught PW, Ticozzi N, Andersen PM, Groen EJ, Schulte C, Blauw HM, Koppers M, Diekstra FP, Fumoto K, Leclerc AL, Keagle P, Bloem BR, Scheffer H, van Nuenen BF, van Blitterswijk M, van Rheenen W, Wills AM, Lowe PP, Hu GF, Yu W, Kishikawa H, Wu D, Folkerth RD, Mariani C, Goldwurm S, Pezzoli G, Van Damme P, Lemmens R, Dahlberg C, Birve A, Fernández-Santiago R, Waibel S, Klein C, Weber M, van der Kooi AJ, de Visser M, Verbaan D, van Hilten JJ, Heutink P, Hennekam EA, Cuppen E, Berg D, Brown RH Jr, Silani V, Gasser T, Ludolph AC, Robberecht W, Ophoff RA, Veldink JH, Pasterkamp RJ, de Bakker PI, Landers JE, van de Warrenburg BP, van den Berg LH.Angiogenin variants in Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 2011;70(6):964-73
96. Weber YG, Kamm C, Suls A, Kempfle J, Kotschet K, Schüle R, Wuttke TV, Maljevic S, Liebrich J, Gasser T, Ludolph AC, Van Paesschen W, Schöls L, De Jonghe P, Auburger G, Lerche H. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. Neurology 2011;77(10):959-64
97. Weis J, Katona I, Müller-Newen G, Sommer C, Necula G, Hendrich C, Ludolph AC, Sperfeld AD. Small-fiber neuropathy in patients with ALS. Neurology 2011;76(23):2024-9
98. Weydt P, Schönfeldt-Lecuona CJ, Gahr M, Connemann BJ. Hypogonadism and gynecomastia with duloxetine. Pharmacopsychiatry 2011;44(2):77
99. Wild E, Magnusson A, Lahiri N, Krus U, Orth M, Tabrizi SJ, Björkqvist M. Abnormal peripheral chemokine profile in Huntington‘s disease. PLoS Curr 2011;3:RRN1231

100. Winkler J, Ehret R, Büttner T, Dillmann U, Fogel W, Sabolek M, Winkelmann J, Kassubek J. Parkinson's disease risk score: Moving to a premotor diagnosis. J Neurol 2011; 258 (Suppl 2):S311-S315

101. Witting A, Möller T. Microglia cell culture: a primer for the novice. Methods Mol Biol 2011;758:49-66

102. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Wolf ND, Thomann PA, Landwehrmeyer GB, Orth M. Longitudinal functional magnetic resonance imaging of cognition in preclinical Huntington's disease. Exp Neurol 2011;231(2):214-22

103. Wolf RC, Grön G, Sambataro F, Vasic N, Wolf ND, Thomann PA, Saft C, Landwehrmeyer GB, Orth M. Magnetic resonance perfusion imaging of resting-state cerebral blood flow in preclinical Huntington's disease. J Cereb Blood Flow Metab 2011;31(9):1908-18

104. Wunderlich AP, Klug R, Stuber G, Landwehrmeyer B, Weber F, Freund W. Caudate nucleus and insular activation during a pain suppression paradigm comparing thermal and electrical stimulation. Open Neuroimag J 2011;5:1-8

105. Yilmaz A, Gdynia HJ, Ponfick M, Ludolph AC, Rösch S, Sechtem U. The proteoglycan-dystrophin complex in genetic cardiomyopathies-lessons from three siblings with limb-girdle muscular dystrophy-2I (LGMD-2I). Clin Res Cardiol 2011;100(7):611-5

106. Zhang Y, Long JD, Mills JA, Warner JH, Lu W, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group [including Süssmuth S]. Indexing disease progression at study entry with individuals at-risk for Huntington disease. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2011;156B(7):751-63

107. Ziemann U, Wahl M, Hattingen E, Tumani H. Development of biomarkers for multiple sclerosis as a neurodegenerative disorder. Prog Neurobiol 2011;95(4):670-85

Buchbeiträge

1. Braak H, Del Tredici K. Non-dopaminergic pathology of Parkinson's disease. In: Olanow CW, Stocchi F, Lang AE. Parkinson's Disease: Non-Motor and Non-Dopaminergic Features. Wiley-Blackwell; 2011, pp. 15-31
2. Braak H, Tolnay M. Argyrophilic grain disease. In: Dickson DD, Weller RO (eds.) Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders, 2nd ed. ISN Neuropatho Press/Wiley-Blackwell: Oxford; 2011, pp. 165-170
3. Chatelle C, Lugo Z, Noirhomme Q, Sorger B, Lulé D. Interface cerveau-ordinateur: une aide à la communication? Disorders of Consciousness. Laureys S, CS edt. Springer, 2011
4. Kassubek J., Pinkhardt E.H. Neuro-ophthalmological alterations in patients with movement disorders. In: N. Galvez-Jimenez, P. J. Tuite (Eds.): Uncommon Causes of Movement Disorders. Cambridge University Press (Cambridge/New York/Melbourne) 2011: 306-315
5. La Spada AR, Weydt P, Pineda VV. Huntington's Disease Pathogenesis: Mechanisms and Pathways. In: Lo DC, Hughes RE, editors. Neurobiology of Huntington's Disease: Applications to Drug Discovery. Boca Raton (FL): CRC Press; 2011. Chapter 2
6. Ludolph AG, Kassubek J. Tic-Störungen und Tourette-Syndrom. In: J. M. Fegert, A. Streeck-Fischer, H. J. Freyberger (Eds.): Kompendium Adoleszenzpsychiatrie. Schattauer (Stuttgart/New York 2011): 67-86
7. Lulé D, Ludolph AC. Degeneration of the Human Nervous System and Magnetic Resonance Neuroimaging. InTech 2011

Impressum

Herausgeber:	Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm Abteilung für Neurologie
Ärztlicher Direktor:	Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph
Adresse:	Oberer Eselsberg 45 89081 Ulm Tel: + 49 731 177 1200 Fax: + 49 731 177 1202
Grafische Gestaltung, Layout, Fotos	Olga Benda David Ewert
Auflage:	500