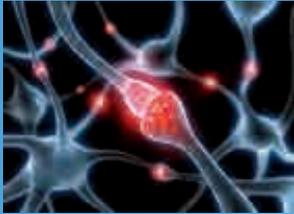


KLINIKBERICHT

Abteilung für Neurologie der Universität Ulm

2012

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



Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM

RIKU

Inhaltsverzeichnis

• Vorwort	3
• Gäste	8
• Mitarbeiter	9
• Forschungsschwerpunkte	
Ambulanz für Motoneuronerkrankungen / motorische Systemerkrankungen	13
Epilepsie	17
Morbus Huntington	20
Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington	24
Extrapyramidalmotorische Erkrankungen	26
Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS	30
Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie	32
Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen	35
Muskellabor im RKU	37
Demenzerkrankungen: Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)	39
Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome	42
Stroke Unit	44
Geriatrischer Schwerpunkt – Neurologie	48
Neuroonkologie	51
Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation	53
Spezialsprechstunde für Botulinumtoxin Therapie	55
Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und –Therapie	57
Schwindel und Gleichgewichtsstörungen	59
Bildgebende Verfahren: Magnetresonanztomographie	61
Sektion Neurophysiologie	69
Neuroophthalmologie	72
Arbeitsgruppe Neuropsychologie	76
Modelle motorischer Systemerkrankungen	80
Genetische Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)	82
Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration	84

AG Energiestoffwechsel und Neurodegeneration	86
AG Clinical Neuroanatomy	88
Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen	90
Antioxidative Signalwege des Nervensystems	92
Arbeitsgruppe Neurochemie und Neurodegeneration	94
Grundlagenforschung Demenz: Arbeitsgruppe Experimentelle Demenzforschung	97
Studienzentrum	101
• Fortbildungsveranstaltungen	103
• Lehre	108
• Promotionen	112
• Publikationen	
Originalarbeiten	113
Buchbeiträge	125
• Impressum	128

Vorwort

Ereignisse 2012

Das Jahr 2012 kann man in aller Kürze als das Jahr der Konsolidierung der Neurologischen Klinik der Universität Ulm bezeichnen. Nachdem im Jahr 2011 die Klinik stark erweitert wurde, ist es geschafft worden, die Erwartungen, die an die Vergrößerung gestellt wurden, anzupassen. Die Zahl von fast 4000 Notfallaufnahmen und über 1000 elektiven Patienten beweisen dies. Die Forschungsstrukturen sind weiter expandiert. Dazu zählen einerseits die Fremdmittleinwerbung und die Publikationsleistung, andererseits die Infrastruktur für die experimentelle und klinische Forschung. Sorge macht die Ambulanz der neurologischen Universitätsklinik. Wie viele Polikliniken machte sie keinen Gewinn; dies wurde über 15 Jahre vom Klinikum toleriert. Da das Universitätsklinikum Ulm im letzten Jahr das erste Mal in eine finanzielle Schieflage geraten ist, hat sich dies auch auf unsere Ambulanzen auswirken müssen.



Prof. C. Von Arnim



PD Dr. H. P. Müller

Die Leitungsebene der Klinik bestand im Jahr 2011 in Frau Prof. Ch. v. Arnim, die meine Stellvertreterin war; darüber hinaus Herrn Prof. M. Otto als Leiter der Ambulanz und Herrn Prof. J. Kassubek als Leitender Oberarzt in den Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm. Herr Prof. H. Tumani übernahm die Position des geschäftsführenden Oberarztes und des Personaloberarztes, Herr PD S. Süssmuth war für die Lehre verantwortlich.



Prof. J. Weishaupt



Junior-Prof. E. Jüttler

Herr Dr. rer. nat. H.-P. Müller hat sich im Jahr 2012 für experimentelle Neurologie habilitiert.

Am 01.01.2012 ist Herr Prof. J. Weishaupt Oberarzt und Leiter des ALS- Forschungszentrums, das ja von der Charcotstiftung finanziert wird, geworden.

Herr Junior-Prof. E. Jüttler schloss sich uns aus Berlin an und führt den

umfangreichen Bereich der Stroke Unit sowie der Schlaganfallambulanz. Wir haben uns sehr erfolgversprechend auch an den Aufbau eines neurovaskulären Zentrums gemacht.

Herr Oberarzt Dr. F. Kerling, der für die Epileptologie und die prächirurgische Epilepsiediagnostik zuständig war, verließ uns am 30.06.2012; Frau PD Dr. S. Fauser kam aus Freiburg, um diesen Bereich weiter auszubauen. Sie hatte bereits ihr AIP in unserer Klinik abgeleistet.



PD Dr. S. Fauser



Dr. A. Rosenbohm

Frau Dr. A. Rosenbohm wurde ab 01.01.2012 Funktionsoberärztin; ihr obliegt die Betreuung der neuromuskulären Ambulanz sowie die histologische Diagnostik im Muskellabor.

Anfang des Jahres verließ uns Herr Dr. W. Fischer, der sich ja große Verdienste um den Aufbau des klinischen Studienzentrums erworben hatte. Er ließ es sich aber nicht nehmen, auch aus dem Ruhestand Herrn Dr. J. Schuster in seine Po-

sition einzuarbeiten. Unter der Leitung von Herrn Dr. Schuster hat das klinische Studienzentrum einen weiteren Aufschwung genommen.



Dr. J. Schuster



Dr. W. Fischer

Wir hatten weiterhin die Freude, als Gastprofessor Luc Dupuis aus Strasbourg bei uns zu haben, ebenso Prof. P. Andersen, der bei uns eine halbe Stelle - wie in Umea - bekleidet.

Das Sabbatical von Prof. B. Landwehrmeyer wurde bis zum 30.06.2012 verlängert. Herr Prof. H. Braak wurde zum Seniorprofessor ernannt und Prof. J. Brettschneider ist aus Philadelphia (Gruppe von Virginia Lee und John Trojanowski) zurückgekommen und hat sich der Braak-Gruppe angeschlossen.

Wir haben einige Veranstaltungen durchgeführt; die erste im Jahr 2012 war eine gemeinsame Veranstaltung mit der Research-Group der WFN on Aphasia und Cognitive Disorders (Prof. Thomas Bak, Prof. Facundo Manes), in Indien (Kalkutta 04.-08.01.2012), um hier nach den Vorgaben der WFN ein Local

Network of Expertise zu gründen. Die Initiative ist durch die Gastprofessur von Frau. Prof. Gourie-Devi (in Ulm im Oktober/November 2012) vorangetrieben worden.

Wir haben drei Veranstaltungen durchgeführt, um das deutsche ALS Netzwerk zu inaugrieren. Die erste auf der Reisenburg am 13./ 14.02.12, das Kick-off Meeting ebenfalls auf der Reisenburg im Mai 2012 sowie ein weiteres Treffen im Rahmen der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Hamburg am 29.09.2012.

Einige Treffen wurden auch zum ebenfalls in Ulm geleiteten Netzwerk für frontotemporale Demenzen durchgeführt, so im Mai in Ulm sowie am 29.09.12 im Rahmen der Tagung der deutschen Gesellschaft für Neurologie in Hamburg.

Internationale Veranstaltungen wurden ebenfalls (wiederum gemeinsam) mit der WFN- Group für Aphasia und Cognitive Disorders sowie der WFN Group für MND in Peking und in Ulanbaatur) durchgeführt (21.-24.06.12, 26./27.06.12). Hier sind die Bestrebungen ein Local Network of Expertise zu gründen wesentlich weiter fortgeschritten als in Indien. Die Kooperation mit einem Register für ALS/FTD in Ulanbaatur beginnt konkret am 01.01.2013, die Zusammenarbeit

zwischen dem Register Schwaben für ALS und FTD und dem populationsbasierten Register in Peking (Prof. Cui Liying) wird Anfang des Jahres 2013 aufgenommen. Im November führten wir das 17. Ulmer Neurologiesymposium durch; wir freuten uns über eine Rekordteilnehmerzahl.



Jun. Prof. A. Grabrucker

Herr Jun. Prof. A. Grabrucker wurde zum Geschäftsführer des Neurozentrums ernannt. Er hat damit die Strukturierung des Neurozentrums vorangetrieben und unterstützt die Arbeit substantiell. Es gelang uns im Jahr 2012 ein ALS Forschungszentrum (auf dem Boden der Finanzierung der Charcotstiftung) zu gründen und das Huntington- Zentrum um 15 Jahre zu verlängern. Die Förderung des Boehringer- Ingelheim- Ulm- Institutes begann am 01.04.2012; wir erhoffen uns dadurch spezifisch für den neurowissenschaftlichen Bereich eine noch bessere Interaktion mit den Neurowissenschaften bei Boehringer- Ingelheim in Biberach.

Die Genehmigung eines virtuellen Helmholtzinzstituts ab 01.11.2012

war ebenfalls ein Durchbruch für unsere Abteilung; wir haben jetzt das Privileg, unsere klinische Expertise bei amyotropher Lateralsklerose und frontotemporalen Demenzen mit den grundwissenschaftlichen Expertisen aus Dresden (Prof. Gerd Kempermann, Prof. Alexander Storch), aus München (Prof. Christian Haass) und aus Tübingen (Prof. Manuela Neumann, Prof. Philip Kahle) zu vernetzen.

Mit Freude haben wir die Botschaft entgegen genommen, dass die Corona-Stiftung sich entschlossen

hat, das neuroanatomische Konzept von Hr. Prof. Heiko Braak langfristig zu unterstützen.

Sie genehmigte eine Stiftungsprofessur für wissenschaftliche Neuroanatomie, die sich einerseits das Ziel gesetzt hat, die Braak'schen Methoden bei der cerebralen Mikroangiopathie anzuwenden, andererseits die Methodik, die Prof. Heiko Braak über Jahrzehnte entwickelt hat, international weiter zu vermitteln.



Letztendlich haben wir das erste Register für die ALS, in Schwaben, auf frontotemporale Demenzen erweitert.

Wir hatten zahlreiche Gäste; unter anderem Stan Prusiner aus Californien, Dan Perl aus Washington (März 2012), Fr. Dr. Jambal Sarangerel und Fr. Saraa Unurkhaan, die die Kontaktpersonen zur Mongolei geworden sind.

Wenn man die Ziele für das Jahr 2013 nennen möchte, so fallen mir vier Priorisierungen ein:

Einerseits die Kombination des etablierten ALS- Forschungszentrums mit dem virtuellen Helmholtzinstitut voranzutreiben, um die Grundlagenforschung sowohl bei ALS als auch bei frontotemporalen Demenzen zu vernetzen.

Das zweite Ziel ist der weitere Aufbau der wissenschaftlichen Neuroanatomie im Rahmen der Professur der Corona-Stiftung.

Das dritte Ziel wäre die Einrichtung eines neurovaskulären Zentrums. Wir hoffen, dass wir die interventionelle Radiologie (wie bereits mit der MRT- und CT- Diagnostik, in Ulm praktiziert) so nah wie möglich in die Neurologie integrieren können.

Letztlich werden wir versuchen die Arbeit an der Huntingtonenerkrankung im Grundlagenbereich noch besser in Ulm zu verankern.

Gäste 2012

Dr. M. Gourie-Devi, MD, DM
em. Professor of Neurology, Indien,
Indian Council of Medical Research



Dr. A. Witting, Dr. M. Gourie-Devi

Prof. Wolfgang J. Streit Ph.D.
Department of Neuroscience, Uni-
versity of Miami, (Miami, Florida,
USA)

Project: Microglial cells in synucle-
inopathies

Prof. Alphonse Probst M.D.
Department of Pathology & Neuro-
pathology University of Basel, (Ba-
sel, Switzerland)

Project: Potential correlation of MRI
data with early Alzheimer's disease
neuropathological stages

Frau Saraa Unurkhaan Mongolei

Frau Dr. Jambal Sarangerel
Mongolei

Frau Jamshidian Azam Iran
Liqorlabor

Prof. Albert La Spada
Genome Sciences, University of
California San Diego (UCSD), Po-
lyglutaminerkrankungen, Neuroge-
netik



Junior Prof. K. Danzer, Dr. A. Witting, Dr. P.
Weydt, Dr. L. Dupuis, Prof. Albert La Spada, Dr.
K. Lindenberg

Mitarbeiter 2012

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. Ludolph, Albert C.



Leitender Oberarzt

Prof. Dr. Kassubek, Jan

Geschäftsführender Oberarzt

Prof. Dr. Tumani, Hayrettin

Leiter der Neurologischen Ambulanz

Prof. Dr. Otto, Markus

Oberärzte/Oberärztinnen

Prof. Dr. Landwehrmeyer, B.

PD Dr. Pinkhardt, Elmar

PD Dr. Fauser, Susanne (01.09.2012)

Dr. Kerling, Frank (bis 30.06.2012)

Prof. Dr. Riecker, Axel

Prof. Dr. von Arnim, Christine

PD Dr. Orth, Michael

PD Dr. Brettschneider, Johannes

PD Dr. Süßmuth, Sigurd

PD Dr. Lewerenz, Jan

Dr. Jüttler, Eric

Prof. Dr. Weishaupt, Jochen

Dr. Rosenbohm, Angela

Prof. Dr. Uttner, Ingo, Dipl.-Psych.

Ärztliche Mitarbeiter

Dr. Barlescu, Lavinia

Dr. Berger, Rebecca

Dr. Dargah-Zada, Nigar

Dr. Dorst, Johannes

Dr. Dürr, Ruth

Dr. Endruhn, Sonja

Dr. Fangerau, Tanja

Dr. Feneberg, Emily

Dr. Friedrich, Thalia

Dr. Flier-Hecht, Andrea

Dr. Gastl, Regina

Dr. Geser, Felix

Dr. Goder, Katharina

Dipl. Psych. Heimrath, Johanna

Dr. Hoppner, Anselm

Prof. Dr. Hornyak, Magda

Dr. Hübers, Annemarie

Dr. Fathinia, Pantera

Dr. Ihle, Jennifer

Dr. Issa, Hasem

Dr. Javaheripour-Otto, Katayoun

Dr. Jesse, Sarah

Dr. Kasischke, Karl

Dr. Knauer, Katharina

Dr. Knauer, Carolin

Dr. Köppl, Katharina

Dr. Kunz, Martin

Dr. Lang, Christina

Dr. Lauda, Florian

Dr. Leinert, Christoph

Dr. Lindenberg, Katrin

Dr. Meier, Julia

Dr. Mueller, Susanne

Dr. Niendorf, Simonetta

Dr. Neugebauer, Hermann

Dr. Polivka, Dörte
 Dr. Rabe, Malessa
 Dr. Schombara, Marceline
 Dr. Steinwald, Vera
 Dr. Stösser, Sebastian
 Dr. Uihlein, Sebastia
 Dr. Uzelac, Zeljko
 Dr. Vintonyak, Olga
 Dr. Wassner, Anette
 Dr. Weiland, Ulrike
 Dr. Weishaupt, Kanchi
 Dr. Weydt, Patrick
 Dr. Wurster, Claudia

Naturwissenschaftler

Prof. Dr.-Ing. Becker, Wolfgang
 Prof. Dr. Braak, Heiko
 Brettschneider, Thi Phuong
 Jun. Prof. Danzer, Karin
 Dr. Del Tredici, Kelly
 Demestre, Maria
 Dr. rer. nat. Diekmann, Volker
 Prof. Dupuis, Luc (Gastprofessor)
 Dr. Eschbach, Judith Mathilde
 Dr. Fang, Lubin
 Dr. Fischer, Wilhelm
 Fleischer, Constanze
 Gorges, Martin
 Dipl. biol. Hesse, Raphael
 Dr. rer. nat. Jürgens, Reinhart
 Leibinger, Marco
 Dr. rer. nat. Lehmsiek, Vera
 Dr. rer. nat. Lehnert, Stefan
 Dr. Linkus, Birgit
 Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Lulé, Dorothee
 Merdian, Irma
 PD Dr. rer. nat. Müller, Hans-Peter
 Pabst, Alice
 Putz, Stefan

Dr. rer. nat. Schnack, Cathrin
 PD Dr. Sprengelmeyer, Reiner
 PD Dr. rer. nat. Steinacker, Petra
 Dipl.-Psych. Straub, Sarah
 Teuchert, Marko
 Dr. Tritsch, Christine
 Dr. rer. nat. von Einem, Björn
 Wahler, Anke MSc
 Dr. rer. nat. Witting, Anke
 Dipl.-Chem. Zettlmeißl, Heinz

Finanz- / Personalmanagement

Irina Lemmer Dipl.-Betriebswirtin

Projektmanagement

Iseni, Jeton

Studienleiter

Dr. Schuster, Joachim

EDV / Mediengestaltung

Ewert, David

EDV / Software Entwicklung

Kühne, Ralph

Sekretärinnen

Czech, Bettina
 Nisi, Elisabeth
 Benda, Olga
 Berginski, Ute
 Brun, Marion
 Eckrich, Elke
 Engin-Sarialtin, Olca
 Jörg, Sibylle
 Mende, Claudia
 Osswald, Monika bis Juni 2012
 Veyhl, Irmgard bis April 2012
 Weber, Monika

Stationssekretärinnen

Arndt, Sonja
Golene, Theresa
Huber, Stefanie
Jürgens, Anna
Mauser, Jutta
Schneider, Susanne
Schwarz, Tanja
Thanner-Schmid, Alexandra
Toth, Silvia

Medizinische Dokumentare

Agrawal, Annemarie
Barth, Katrin
Betz, Sabrina
Blankin, Irina
Kelm, Theresia
Kühne, Ralph
Mütze, Lisanne
Oehmen, Martin
Scherer, Rosine
Tita, Felix
Vitkin, Katja

Technische Assistenten

Achberger, Regina
Aksamija, Refika
Appel, Carmen
Baumann, Siegrid
Boschka, Sonja
Ehmke, Gabriele
Fauß, Renate
Fuchs, Sonja
Feldengut, Simone
Fröhlich, Elke
Görz, Eva Maria
Gress, Ulrich
Jäger, Heidrun
Kelm, Markus

König, Doris
Langohr, Ramona
Leistner, Claudia
Lenk, Thomas
Löpke, Sylke
Mack, Angela
Milde, Susanna
Mogel, Helga
Mojib-Yezdani, Fatameh
Ondratschek, Christa
Schattauer, Dagmar
Seltenheim, Sabine
Sonnenfroh, Elke (Sozialarbeiterin)
Vogel, Dagmar
Wiesner, Diana
Winter, Sabrina
Wipp, Tanja

Study Nurses

Behovits, Martina
Eschenbach, Carolin
Fränkle, Heike
Hueske, Dorothea
Knehr, Antje Monja
Kraft-Oberbeck, Ilonka
Lämmle, Nicola
Luckert, Kerstin
Maier, Melanie
Pflüger, Madlen
Pöhler, Therese
Raubold, Sabine (Ltd.)
Schäfer, Carmen
Schneider, Ariane
Schüle, Sandra
Schwenk, Daniela
Trautmann, Sonja

Logopädie

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

Ergotherapie

Bailer, Heike
Burrer-Knetsch, Rebekka
Borchading, Verena
Goldschmidt, Nicola
Hüfner, Jeannette
Jeni, Gabriele
Kunz, Bernhard
Serk, Martina

Krankengymnastik

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

Pflegepersonal

Pflegedirektorin:
Frau Gajski Ksenija.

Der Pflegedienst der Neurologie im
RKU umfasst 60 Mitarbeiterinnen
und Mitarbeiter.

Forschungsschwerpunkte

Ambulanz für Motoneuronerkrankungen / motorische Systemerkrankungen

Leiter:

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

Ärzte:

Dr. J. Dorst
Dr. U. Weiland
Dr. S. Endruhn
Dr. A. Hübers
Dr. K. Goder
Dr. K. Weishaupt
Dr. M. Schombara
Dr. P. Weydt

Neuropsychologen:

Dr. D. Lulé
Dipl. Psych. J. Heimrath
Dipl. Psych. S. Böhm

Study Nurses:

S. Raubold
M. Maier
A. Knehr
I. Kraft-Oberbeck

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. Zusätzlich wurde 2012 die Charcot-Proffessur für Neurodegeneration (Prof. Dr. Weishaupt) besetzt, im Rahmen derer in Zusammenarbeit mit der Ambulanz für Motoneuronerkrankungen die zellbiologischen und genetischen Ursachen für Motoneuronerkrankungen grundlagenwissenschaftlich erforscht werden.

Auch 2012 wurden zahlreiche Patienten im Rahmen unserer Ambulanz in multizentrische Medikamentenstudien eingeschlossen. Die im Jahr 2011 begonnene neue internationale Studie mit der Substanz Dexpramipexol (EMPOWER-Studie) wurde im Herbst 2012 abgeschlossen. Die in den ersten Tagen des Jahres 2013 publizierten Ergebnisse zeigten leider keinen therapeutischen Effekt. Die Ergebnisse der multizentrischen GERP ALS-Studie mit der Substanz Pioglitazon, die durch das Studienzentrum in Ulm koordiniert wurde, wurden 2012 publiziert. Hier hatte sich leider auch kein therapeutischer Effekt gezeigt, 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. Außerdem wurden in 2012 mehrere neue Therapiestudien auf den Weg gebracht und wir werden nach endgültigem Durchlaufen der administrativen Erfordernisse Anfang 2013 mit der Rekrutierung beginnen können. Hierzu gehört eine Studie mit dem Wirkstoff Pyrimethamin, welcher speziell ausgewählt wurde, um die Folgen von Mutationen in einem bestimmten Gen (SOD1) zu verhindern. Ein positiver Ausgang der Studie könnte auch Wegweisend in Richtung zukünftiger Therapiefor-schung sein, welche sich vermehrt an den genetischen Ursachen der ALS orientiert.

Basierend auf früheren Untersuchungen von Muskelgewebe von ALS-Patienten wird ebenfalls 2013 eine Studie mit einem neuen monoklonalen Antikörper gegen das Protein NOGO-A starten, sowie aller Voraussicht noch eine weitere Therapiestudie mit dem MAO-B-Inhibitor Rasagilin.

Eine immer größere Bedeutung kommt der Erforschung der zellbiologischen und genetischen Ursachen von Motoneuronerkrankungen zu. Durch Beitrag der ALS-Patienten unserer Ambulanz konnten wir neue Genveränderungen in den bereits bekannten ALS-Genen FUS, OPTN oder Profilin 1 finden und publizieren, welche die Grundlage für die weitere Erforschung der Ursachen für Motoneuronerkrankungen im Rahmen der Charcot-Stiftungsprofessur sind.



Das klinische ALS Team

Mit modernsten Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren wurde Ende 2012 begonnen in Zusammenarbeit mit dem Münchner Helmholtz-Institut nach neuen ALS-Genen und den Krankheitsverlauf der ALS modifizierenden Gen-Varianten zu suchen.

Darüber hinaus wurde im Jahre 2012 eine Studie über asymptomatische ALS-Genträger begonnen, die dazu genutzt werden kann, mögliche Auffälligkeiten vor Ausbruch der Erkrankung systematisch aufzuarbeiten und somit die frühesten Veränderungen bei Motoneuronerkrankungen zu verstehen und neue Therapieansätze zu finden.

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 erfolgreiche Arbeit von Frau Knehr sichergestellt.

Auch auf nationaler Ebene wurde die Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Zentren durch Aufbau eines deutschlandweiten, BMBF-geförderten ALS-Netzwerks

(MND-NET), welches von der Ulmer Neurologie koordiniert wird, weiter gestärkt. Hier haben 2012 die Patientenrekrutierung und der darauf basierende Ausbau der ALS-Biomaterialsammlung für wissenschaftliche Zwecke begonnen. 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 weiter verbesserte Grundlage für zukünftige wissenschaftliche Projekte gelegt wird.

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

Wir haben auch im Jahr 2013 weiter die systematische Arbeit zur Evaluierung der nicht-medikamentösen Therapien der ALS vorangetrieben; die einzigartige Datenbank zur nicht-invasiven Heimbeatmung wurde fortgeführt (Dr. Dorst), 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.

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, Prof. Otto und Prof. Weishaupt die Arbeiten fortgeführt bzw. begonnen. Diese Arbeit wird auch ein Schwerpunkt der nächsten Jahre sein und neue, z.B. sogenannte epigenetische Marker einschließen. 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).

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, Frau Dipl. Psych. Heimrath und Frau Dipl. Psych. Böhm). Inwiefern es sich dabei um prämorbid Veränderungen han-

delt 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. 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 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.

Epilepsie

Leiter:

Dr. F. Kerling bis 30.06.2012

PD Dr. S. Fauser seit 01.09.2012

Ärzte:

Dr. A. Flierl-Hecht

Dr. Z. Uzelac

Dr. K. Knauer

Im Epilepsiezentrum Ulm werden jährlich ca. 800 Patienten mit Epilepsien oder unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten sowohl ambulant (Spezialambulanz für Epilepsiepatienten) als auch stationär untersucht und behandelt.

Schwerpunkte der ambulanten Versorgung liegen auf der Diagnosestellung bei Erstvorstellungen, der medikamentösen Neueinstellung oder auch der Optimierung einer bereits bestehenden antikonvulsiven Medikation sowie auf einer Selektion von Patienten zur prächirurgischen Abklärung bei phar-

mako-resistent verlaufenden Epilepsien.

Das Behandlungsangebot umfasst auch zahlreiche Phase-2- und Phase-3-Studien, bei denen antikonvulsive Substanzen mit neuen Wirkmechanismen durchgeführt werden. Die aktuell laufenden und geplanten Studien zielen v.a. auf die Untersuchung neuer Wirkstoffe zur Behandlung von pharmako-resistenten fokalen Epilepsien (UCB NO1358, UCB NO1379), des Status epilepticus (USL 401 - ARTEMIS) und von älteren Patienten mit Epilepsien (BIA 2093-311, BIA 2093-401). Darüber hinaus ist eine Smartphone basierte Studie zur Erfassung der Lebensqualität von Epilepsiepatienten geplant (Improving quality of life by integrative systematic evaluation of seizures, nonmedicinal therapy needs and cognitive performance (EpiQoL)).

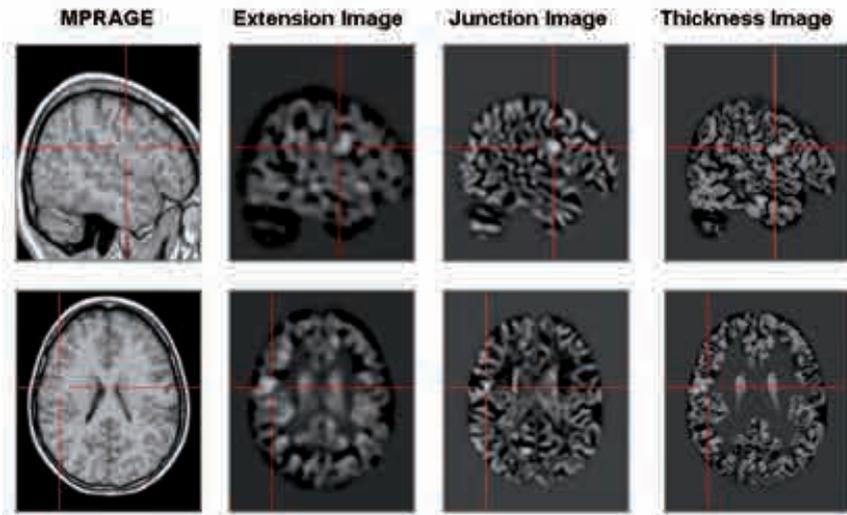


Team aus Ärzten und MTAs im Bereich ambulanter und stationärer Epilepsiebehandlung 2012

Die ambulante Behandlung bietet eine ausführliche Beratung zu einer Vielzahl sozialer Fragen (z. B. Berufswahl, Kinderwunsch, Führerschein) an.

Die Epilepsieambulanz arbeitet eng mit den Beratungsstellen in Bayern und Baden-Württemberg zusammen.

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 geistig und körperlich behinderter Menschen mit Epilepsie bis hin zur Epilepsiechirurgie.



Beispiel der Darstellung einer corticalen Dysplasie durch ein voxelbasiertes MRT-post-processing

Dabei spielt auch die oft schwierige Arbeitsplatzsituation von Epilepsiepatienten eine Rolle. Unser Epilepsiezentrum ist deshalb Teil des Netzwerks Epilepsie und Arbeit (NEA) Schwaben.

Das stationäre Diagnostikangebot umfasst das Routine-EEG, das mobile Langzeit-EEG und das Video-EEG-Monitoring zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Eine dünngeschichtete MRT-Bildgebung mit einem auf epileptologische Fragestellungen speziell abgestimmten Programm steht zur Verfügung.

Im Jahr 2012 konnte in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe „Bildgebende Verfahren in der Neurologie“ eine computer-basierte Post-Processing Methoden zur besseren Darstellung epileptogener Foci (insbesondere kortikaler Dysplasien) eingeführt werden.

Darüber hinaus sind auch ergänzende bildgebende Verfahren wie Sprach-fMRT und FDG-PET möglich.

Für das Video-EEG-Monitoring gibt es seit der Erweiterung 2011 drei Untersuchungsplätze. Alle Techniken der prächirurgischen Video-EEG-Diagnostik einschließlich invasiver EEG-Ableitungen mit subduralen Streifen- und Plattenelektroden sowie intracerebrale Tiefenelektroden sind etabliert. Es besteht eine enge Kooperation mit der Neurochirurgie der Universitätsklinik Ulm (Günzburg). Die intracraniellen Ableitungen eröffnen auch Möglichkeiten zu Forschung im Bereich Brain-Computer-Interface, welche in Planung sind.



Dr. Z. Uzelac

Darüber hinaus stellt der Status epilepticus einen wichtigen Behandlungs- und Forschungsschwerpunkt der stationären Versorgung dar. Dr. med. Zeljko Uzelac wird im Rahmen einer multizentrischen non-interventionellen retrospektiven und prospektiven Studie anhand detaillierter Dokumentation von Therapie und Verlauf des Status epilepticus vergleichende Daten erheben und auswerten (SENSE), eine weitere Statusstudie wird durch Dr. med. Anselm Hoppner durchgeführt.

Morbus Huntington

Ambulanz

Leiter:

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer
(Stellvertreter: PD Dr. S. Süßmuth)

Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Dr. C. Tritsch
PD Dr. R. Sprengelmeyer

Ärzte:

PD Dr. M. Orth
Dr. J. Lewerenz
Dr. P. Weydt

Med. Dokumentation:

S. Betz
L. Mütze
I. Blankin
K. Vitkin
T. Kelm
R. Scherer
F. Tita

Study Nurses:

S. Trautmann
C. Eschenbach

Med. Fachangestellte:

D. Schwenk
A. Schneider

Ernährungsberatung:

C. Eschenbach

Sozialberatung:

E. Sonnenfroh

Huntington Netzwerk (EHDN)

EU Projektmanager:

J. Iseni

IT und zentrale Koordination:

K. Barth

Sekretariat:

H. Brun
O. Engin-Sarialtin

Der klinische Schwerpunkt der Huntington-Spezialsprechstunde liegt auf der Beratung, Behandlung und umfassenden Betreuung von Huntington-Patienten und ihren Familien. Besonders wichtig ist uns zudem die Beratung von Ratsuchenden über Nutzen und Risiken einer 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 2012 haben wir als Studienzentrum an Therapiestudien zur Huntington-Krankheit teilgenommen. In der 2011 begonnenen

PADDINGTON Studie (<http://www.paddingtonproject.eu>) ist die Universität Ulm einer von 4 Partnern. Ziel des PADDINGTON Projektes ist die Entwicklung der klinischen Anwendbarkeit einer Reihe von pharmakodynamischen Markern für den klinischen Einsatz der Substanz SEN0014196, einer von SinaBiotech 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. Zusätzlich haben wir an einer Medikamentenprüfung zu SEN0014196 teilgenommen, die Datenerhebung zu dieser Studie wurde 2012 abgeschlossen.

Als weitere Studien haben mit Ulm als Studienzentrum die ETON Studie zur Untersuchung des grünen Tees und eine Studie zur Behandlung der Apathie begonnen. Für diese Studien werden vor allem 2013 Patienten rekrutiert.

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 jetzt 10.000 Teilnehmer eingeschlossen worden.



Das „Huntington-Team“, Zentrale EHDN-Koordination und Ambulanz. Von links nach rechts: Reiner Sprengelmeyer, Heike Brun, Daniela Schwenk, Theresia Kelm, Irina Blankin, Sonja Trautmann, Felix Tita, Sigurd Süßmuth, Katrin Barth, Katja Vitkin, Carolin Eschenbach, Lisanne Mütze, Sabrina Betz

In 2012 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/>). Enroll-HD hat 2012 in Nordamerika bereits begonnen, Studienteilnehmer zu rekrutieren. An Enroll-HD werden ebenfalls Studienzentren in Lateinamerika teilnehmen, die sich in 2010 zu einem Lateinamerikanischen Huntington-Netzwerk zusammengeschlossen haben. Erste Teilnehmer werden hier im Frühjahr 2013 eingeschlossen werden. In Europa wird die Studie vermutlich im Sommer 2013 beginnen.

Neben der REGISTRY Studie haben wir 2012 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 Übergangs-

phase 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 Mutations-träger, 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.

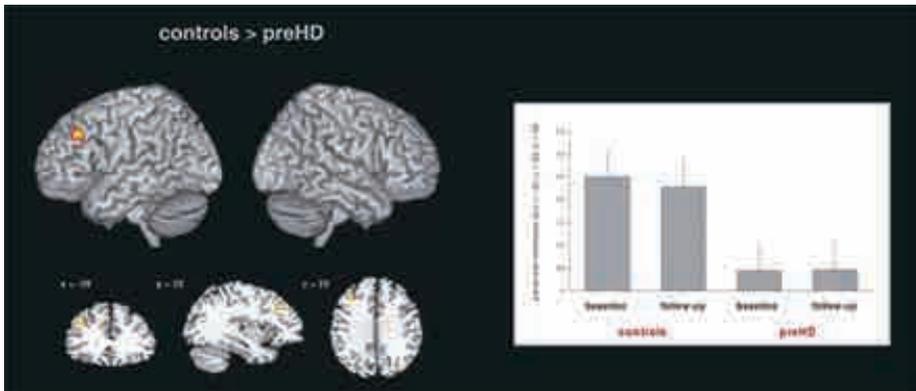


Figure. Left: Left DLPFC region which showed relatively more activation in healthy controls compared to preHD individuals. Results derived from the 2nd level ANCOVA using the individual 1st level contrast 'WM load level 3 > control condition' at baseline and at follow up ($p < 0.001$ uncorrected at the 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.

Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington

Leiter:

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer

Dr. K. Lindenberg

PD Dr. M. Orth

Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Dipl. Biol. C. Fleischer

cand. med. N. Schneider

cand. med. P. Wackler

cand. med. M. Kelm

T. Lenk

Dipl. Biol. T. Hering

Kooperation Universität Ulm

Dr. A. Witting

Dr. P. Weydt

Prof. Dr. S. Kochanek

Dr. Huang Bin

Prof. Dr. J. Kassubek

Prof. Dr. V. Rasche

Dr. A. Bornstedt

PD Dr. H.-P. Müller

Die der Huntington-Erkrankung (HD) zugrunde liegende Mutation in Form einer expandierten CAG-Basentriplet-Wiederholung führt zu einer verlängerten Polyglutaminkette im mutierten Huntingtin-Protein und damit zu einer veränderten Konformation. Da das Huntingtin-Protein in allen Geweben des Organismus exprimiert wird, kommt es auch schon vor Erkrankungsbeginn zu nachweisbaren Veränderungen

in allen Geweben. Dies ist besonders im Hinblick auf die Entwicklung von Biomarkern interessant, aber auch für das Verständnis der pathogenen Mechanismen beim M. Huntington. Bei Mausmodellen zur Huntington-Krankheit und auch bei HD-Patienten finden sich schon sehr früh im Krankheitsverlauf Veränderungen des Metabolismus. Ein Schwerpunkt unserer Forschung sind daher Untersuchungen zu metabolischen Veränderungen im Gehirn und peripheren Geweben und hier vor allem Skelettmuskulatur, weißes und braunes Fettgewebe. Es wurden zum einen primäre Zellkulturen aus braunem und weißem Fettgewebe sowie Myoblasten-Kulturen aus Mausgewebe etabliert.

Weiterhin wurde ein EHDN-Seedfund-Antrag („Development of MRI based fat imaging strategies for Huntington’s Disease“) zur Untersuchung von weißem und braunem Fettgewebe im Mausmodell mit dem small animal MRI scanner genehmigt (AG Lindenberg). Bei diesem Projekt arbeiten wir mit Prof. Dr. J. Kassubek, Dr. P. Weydt, PD Dr. H.-P. Müller (Neurologie), Prof. Dr. V. Rasche, Dr. A. Bornstedt (Core Facility Small Animal MRI) zusammen.

Die Arbeiten zu Veränderungen der Glukose-Aufnahme über den Glukose-Transporter 4 (Glut4) in weißem Fettgewebe und Skelettmuskulatur konnten in diesem Jahr weitgehend abgeschlossen werden. Im Fettgewebe der HD-Mäuse kommt es zu einer erhöhten Expression des Glukose-4-Transporters und einer verstärkten Glukoseaufnahme im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen. Diese Arbeiten entstanden in enger Zusammenarbeit mit Frau Dr. P. Fischer-Posovszky (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie). Weiterhin wurden die Arbeiten an Veränderungen des mitochondrialen Proteoms bei zwei verschiedenen Mausmodellen zur HD-Erkrankung fortgesetzt. Wir konnten zeigen, dass zahlreiche Proteine des Citratzyklus und des Aminosäure-Abbaus im Gehirn und Skelettmuskel bei den transgenen Tieren, die das mutante Huntingtin-Protein exprimieren, hochreguliert sind. Dieses Ergebnis war überraschend, aber scheint ein möglicher Kompensationsversuch der noch erhaltenen Mitochondrien zu sein, um den zellulären Energiehaushalt aufrecht zu erhalten.

Fortgesetzt wurde das Projekt zur Interaktion von Huntingtin mit dem Calciumionenkanal Ryanodinrezeptor (AG Lindenberg in Koope-

ration mit Dr. Fabrice Klein und Dr. Yvon Trottier, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch, Frankreich), bei dem in zahlreichen biochemischen Experimenten eine Interaktion dieser beiden Proteine gezeigt werden konnte. Um die Veränderungen des mutanten Huntingtins auf die Calciumfreisetzung über den Ryanodinrezeptor zu untersuchen, wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Stefan Kochanek und Dr. Huang Bin (Sektion Gentherapie, Universität Ulm) Huntingtin-Protein (mutantes und normales Huntingtin) aufgereinigt. Dieses aufgereinigte Huntingtin-Protein wird für Lipid-Bilayer-Experimente verwendet, in denen in einer künstlich erzeugten Lipiddoppelschicht, die mit aufgereinigten Ryanodinrezeptoren versetzt ist, wird der Einfluß auf die Calciumfreisetzung des mutanten vs. normalen Huntingtins untersucht. Die Lipid-Bilayer-Versuche werden in Zusammenarbeit mit Dr. Jonas Istvan und Dr. Laszlo Czernoch (Universität Debrecen, Ungarn) durchgeführt.

Extrapyramidalmotorische Erkrankungen

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek

Ärzte:

PD Dr. E. H. Pinkhardt

Prof. Dr. M. Hornyak (bis 31.12.2012)

Dr. C. Leinert

Dr. P. Fathinia

Dr. M. Kunz

Dr. H. Issa

Dr. L. Barlescu

Study Nurses:

S. M. Schüle

D. Hueske

In der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt der Schwerpunkt 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/Chorea-Erkrankungen unter Leitung von Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer (s. dort). Das Ziel der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen ist die individuelle Betreuung der Patienten mit Erkrankungen aus dem weiten Bewegungsstörungen-Spektrum, insbesondere zur Second Opinion bei

diagnostischen Problemen und bei speziellen therapeutischen Herausforderungen. Die Neurologische Klinik ist Mitglied im Kompetenznetz Parkinson und der German Parkinson Study Group, 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 dieses Erkrankungsspektrum.

Insgesamt wurden im Jahr 2012 über 1000 Patienten betreut (Angabe ohne Studienpatienten), entsprechend einer weiteren Stabilisierung auf dem sehr hohen Niveau der letzten Jahre. Sehr profitiert hat die Spezialsprechstunde von der Mitarbeit von Frau Prof. Magdolna Hornyak, zuvor Freiburg, die sich während ihrer Tätigkeit in unserer Klinik von Januar bis Juni intensiv einbrachte und nicht nur, aber besonders in ihren Spezialbereichen RLS und Schmerz die klinische Expertise erhöhte und klinisch orientierte Studien mitinitiierte. Von Juli bis Dezember war Prof. Hornyak (Photo) an einem Tag pro Woche in der Ambulanz tätig, bevor sie zum Januar 2013 vollzeitig ihre neue berufliche Tätigkeit im Zentrum für

Schmerzmedizin München aufnahm.



Prof. M. Hornyak

Der klinische Schwerpunkt der Spezialsprechstunde liegt weiterhin sowohl in der Differenzialdiagnose (einschließlich Erstdiagnostik) als auch in der Differenzialtherapie von Patienten mit Parkinson-Syndromen 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, hier wurde am 15.09.2012 erneut eine Patienten-Informationsveranstaltung durchgeführt, die noch deutlich besser besucht war als die entsprechende Veranstaltung 2011.

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2012 auf hohem

Niveau weiter ausgebaut, das zuständige Team der Study Nurses besteht aus S. M. Schüle und der seit Januar 2012 die Gruppe verstärkenden D. Hueske. Ziel der insgesamt 15 laufenden bzw. 2012 neu initiierten Studien zum M. Parkinson, insbesondere zu Dopaminagonisten in unterschiedlichen Applikationsformen und zu neuen Wirkstoffen bei fortgeschrittenem und frühem Parkinsonsyndrom, ist es, Substanzen zu identifizieren, die den klinischen Verlauf dieser progredienten Erkrankung günstig beeinflussen können. Auch zum Spektrum der nicht-motorischen Symptome (Schmerz, gastrointestinale Störungen) wurden Studien-Untersuchungen durchgeführt und sind weitere vorgesehen.

M. Parkinson und atypische Parkinson Syndrome

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 nicht-motorischer Symptome (u. a. NMS-Skala, PAN-DA, BDI) und der video-okulographischen Untersuchung (s. Sektion Neurophysiologie) insbesondere der Einsatz funktioneller bildgebender Verfahren wesentlich, d.h. MRT zur Diagnostik symptomatischer Parkinsonsyndrome und atypischer

Parkinson-Syndrome sowie die nuklearmedizinische Bildgebung. Ulm wurde als zusätzliches Zentrum der BMBF-geförderten Studie LANDSCAPE (Parkinson-Krankheit und Demenz: eine longitudinale Studie) eingeschlossen. In diesem Rahmen wurde 2012 ein zusätzliches Subprojekt bewilligt zum Thema „Zerebrale Korrelate von okulomotorischen Veränderungen bei Morbus Parkinson: eine Kovarianzanalyse von funktioneller Konnektivität des Gehirns und videokulographischem Phänotyp“. Hinsichtlich wissenschaftlicher Studien zu bildgebungsbasierten Verfahren (Computerbasierte MRT-Analysen) wird auf entsprechende Abschnitte der Arbeitsgruppe Bildgebung verwiesen. Die Optische Kohärenztomographie (OCT) wurde bei Morbus Parkinson und atypischen Parkinson-Syndromen verstärkt eingesetzt, es besteht eine Kooperation mit Professor I. Bodis-Wollner, State University of New York (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. Invasive Verfahren wie

der Einsatz von intermittierender/kontinuierlicher subkutaner Applikation von Apomorphin stehen zur Verfügung; insbesondere wird die kontinuierliche Gabe von L-DOPA als Suspension über Pumpe via PEJ (Duodopa) bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung regelhaft eingesetzt, Ulm ist hier Studienzentrum eines nationalen Registers mit entsprechender standardisierter Dokumentation (GLORIA). Die Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm (Drs. K. Seitz, U. Baezner) zur Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation (DBS) 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, es werden im Rahmen einer Kooperation mit Dr. Sabolek, Neurologische Klinik Dietenbronn, gemeinsam Patienten für die DBS betreut. Auch zur operativen Therapie von essentiellm Tremor wird die DBS mit Zielpunkt VIM thalami in Ulm eingesetzt, zudem auch bei Patienten mit Dystonie mit Zielpunkt Globus pallidus internus.

Die zusammen mit der AG Klinische Neuroanatomie (Dr. K. DelTredici-Braak, Prof. H. Braak) initiierte Studie zur Analyse von Veränderungen von Komponenten des Speichels

bei M. Parkinson-Patienten (in Zusammenarbeit mit der HNO-Universitätsklinik Ulm) wurde hinsichtlich der Datenerhebung abgeschlossen, die Publikation befindet sich in Vorbereitung.

Für Patienten mit M. Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen erfolgt eine Erfassung in der Biobank der Klinik einschließlich zusätzlicher Projekte (Kooperation mit Prof. K. Danzer).

Neuropsychologische Parameter (einschließlich potentieller Therapiekomplicationen wie Impulskontrollstörungen) werden sowohl in der klinischen Erhebung routinemäßig untersucht (u.a. MIDI) und waren in den letzten Jahren auch Thema mehrerer Studien; 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 2012 als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren teil. Hinsichtlich wissenschaftlicher Studien zu bildgebungsbasierten Verfahren wird auf entsprechende Abschnitte der Arbeitsgruppe Bildgebung verwiesen.

Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS

Leiter:

Prof. H. Tumani



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

Studienkoordinator

Dr. Joachim Schuster

Die Spezialsprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen umfasst die Diagnostik und Therapie von inflammatorischen Erkrankungen, wobei die Multiple Sklerose (MS), andere autoimmun-demyelinisierende Erkrankungen wie

Neuromyelitis optica (Devic) und ADEM, Neuroborreliose und andere ZNS-Infektionen, und ZNS-Vaskulitis 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 der MS werden alle therapeutischen Optionen (Immunmodulatoren, Immunsuppression, Plasmaaustausch, Immunadsorption) angeboten, wobei wir uns bezüglich der etablierten und zugelassenen Präparate an den Empfehlungen der Therapie-Konsensusgruppe des klinischen Kompetenznetzes für MS (KKNMS) orientieren. Unsere Klinik ist seit 2007 durch die Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. als „anerkanntes MS-Zentrum“ zertifiziert und im Rahmen des Klinischen Kompe-

tenznetzwerkes 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 Verlaufsparmetern für die Krankheitsaktivität mittels Bildgebung (MRT, OCT) und Biomarkern im Liquor und im Serum (z. B. neuronale, gliale und immunologische Marker).

Für die Entwicklung 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, Fumarsäure)). Ziel dieser Studien ist die Untersuchung der Verträglichkeit sowie der Wirksamkeitsnachweis neuerer einzelner oder kombinierter Präparate, die aufgrund ihrer günstigeren Anwendbarkeit (orale Applikation, 4-wöchentliche i.v.-Gabe) oder anderem Wirkmechanismus eine Alternative oder Ergänzung zu den etablierten Immunomodulatoren dar-

stellen 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 (Post-ECTRIMS und Post-DGN MS-Symposium am 09.-10. November 2012 in Ulm) durch.

Die wissenschaftlichen Arbeiten werden unterstützt durch Industriepartner, BMBF und Uni Ulm).



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. Lehmsiek

Fr. Dr. L. Fang

Tech. Assistenten:

Fr. R. Aksamija

Fr. C. Ondratschek

Fr. R. Mojib

Hr Ulrich Gress

Frau H. Mogel (Muskellabor)

Fr. D. Schattauer

Fr. A. Pabst (Biobank)

Das Labor für Liquordiagnostik hat im Jahr 2012 einen Probenumsatz von 2526 Liquor-Serum Probenpaaren erreicht. Gegenüber 2011 liegt eine Steigerung von 15% vor. 37% der untersuchten Proben stammen von externen Einsendern.

Durch die Verfügbarkeit einer Bio-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 Bio-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 2011 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 interaktiv 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.

Untersuchungsmaterial:

Liquor, Serum, sonstige Proben bei V. a. Liquorrhoe
 Untersuchte Parameter (siehe Homepage der Klinik, Anforderungszettel als Download-Dokument erhältlich):

Zytologie:

Liquor-Zellzahl, Liquorzellbild

Proteine:

Gesamtprotein, Immunglobuline (IgG, IgA und IgM), oligoklonale IgG-Banden mit Isoelektrischer Fokussierung

Erregerspezifische Antikörper:

Borrelien (IgG, IgM), FSME (IgG, IgM), Masern, Röteln, 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

Weitere Spezialparameter: Hypocretin-1 (in der Differentialdiagnose einer Narkolepsie) CXCL-13 (DD von Neuroborreliose und anderen Spirochätenerkrankungen, Lymphome mit ZNS-Beteiligung)



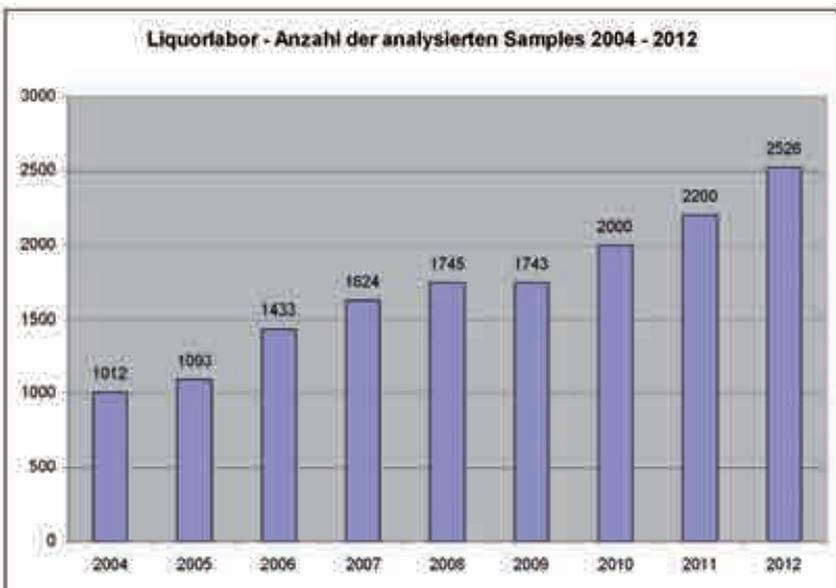
Bedeutung der Liquoranalytik:

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).

Wissenschaftliche Aktivitäten:

- Standardisierte Bio-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, BMBF und Uni Ulm.



Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen

Leiter:

Dr. A. Rosenbohm

Ärzte:

OA-Vertretung Prof. J. Kassubek

Dr. Wassner

Dr. Kasischke

Dr. Jesse

Dr. Fangerau

Das Aufgabengebiet der Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen umfasst die Diagnostik, die Therapiekontrolle, die Nachbetreuung und die Beratung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in enger Zusammenarbeit mit den primär behandelnden Ärzten. In diesem Rahmen werden erbliche Neuropathien, kongenitale, degenerative, entzündliche und stoffwechselbedingte Myopathien sowie Störungen der neuromuskulären Endplatte und seltene Kanalerkrankungen betreut. Eine konsiliarische Zusammenarbeit besteht bei minderjährigen Patienten aus demselben Erkrankungsspektrum mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum Ulm (SPZ). Seit 2006 werden Patienten mit Muskelerkrankungen und einer Herzbeteiligung gemeinsam mit den Kollegen der Kardiologischen Universitätsklinik Ulm (Ärztlicher Direktor: Prof. W. Rottbauer) in einer Herzinsuffizienzprechstunde

gesondert betreut.

Im Jahre 2012 wurden in der neuromuskulären Ambulanz 459 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. Außerdem ist bei neuromuskulären Fragestellungen eine Kooperation mit dem Zentrum für Seltene Erkrankungen der Universitätsklinik Ulm etabliert.

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 in Kooperation mit der Klinik für Kardiologie des Robert Bosch Krankenhauses in Stuttgart (Prof. Dr. U. Sechtem, Dr. A. Yilmaz) in 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) wurde 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 2013 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. Geser

Dr. K. Kasischke

Tech. Assistent.

Frau H. Mogel

Im Jahr 2012 wurden insgesamt 99 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).



H. Mogel

Die Befundung wurde dahingehend optimiert, dass jeder Biopsie Fotografien von charakteristischen pathologischen Merkmalen beigelegt 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

Prof. Dr. M. Otto

Ärzte:

Dr. D. Polivka

Dr. V. Steinwald

Psychologen:

Prof. Dr. I. Uttner

Dipl.Psych. S. Straub

Dipl.Psych. M. Nagl

S. Spohn, stud.Bsc

K. Schiefer, Bsc

Study Nurses:

M. Pflüger

T. Pöhler

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

neropsychologischer Diagnostik, bildgebender und Labordiagnostik auch die Liquordiagnostik mit Bestimmung der Demenzmarker beinhaltet.

Im letzten Jahr wurden weit über 500 Patienten von uns betreut, was auch die zunehmende Bedeutung dieses Krankheitsbildes widerspiegelt. Dabei begleiten wir die betroffenen Familien von der Diagnosestellung über alle Krankheitsstadien hinweg mit individuell zugeschnittenen medikamentösen Therapien und sozialmedizinischer Beratung, wobei wir mit den entsprechenden Ansprechstellen in Ulm eng zusammenarbeiten. 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.

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. Tuman, Prof. Dr. Otto) neue Biomarker zur Früh- und Differentialdiagnostik bei neurodegenerativen Erkrankungen (M. Alzheimer, Frontotemporale Lobärdegeneration, CJD und Parkinsondemenz) evaluiert.

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.

In der Ambulanz werden derzeit verschiedene klinische Studien mit vielversprechenden, neuen Therapieansätzen durchgeführt.



Das Team der Gedächtnisprechstunde: (von links nach rechts)

Prof. Dr. med. Christine von Arnim, Madlen Pflüger, Dr. med. Dörte Polivka, Dr. med. Vera Steinwald, Stephanie Spohn, Katharina Schiefer, Dipl.-Psych. Sarah Straub, Dipl.-Psych. Magdalena Nagl, Prof. Dr. med. Markus Otto, Prof. Dr. Dipl.-Psych. Ingo Uttner

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. 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. Auch im Bereich der klinischen Studien richtet sich das Augenmerk zunehmend auf Patienten mit Vor- und Frühstadien der Demenz, wodurch Informations- und Öffentlichkeitsarbeit zunehmend an Bedeutung gewinnen.

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.

Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome

Leiter:

PD Dr. S. Süßmuth

Study Nurses:

C. Eschenbach

S. Trautmann

D. Schwenk

Die neurologische Schmerzambulanz als Teil des interdisziplinären Schmerzzentrums Ulm kümmert sich im Wesentlichen um die Behandlung und Beratung von Patienten mit Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie Patienten mit neuropathischen Schmerzen, insbesondere mit Post-Zoster-Schmerzen und Polyneuropathien.

Als wichtiges diagnostisches Instrument wird die Quantitative Sensorische Testung (QST) zur differenzierten Sensibilitätsprüfung in

unserem zertifizierten QST-Labor angeboten und auch von den niedergelassenen KollegInnen in der Umgebung gerne genutzt.

Ansprechpartnerin und Hauptverantwortliche für die QST ist Frau C. Eschenbach, die zusammen mit Frau D. Schwenk die Untersuchungen durchführt (Photo).

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.



Daneben gab es für Patienten mit Post-Zoster-Neuralgie die Möglichkeit, an einer Therapiestudie teilzunehmen (Sponsor: Allergan). Interessierte dürfen sich auch über das Jahr 2012 hinaus bei unserer Studienkoordinatorin Frau S. Trautmann melden.

Weitere Kooperationen bestehen mit der Anästhesiologischen Schmerzambulanz und der Angewandten Physiologie der Universität Ulm, der Psychiatrie in Günzburg (PD Dr. M. Jäger, Dr. R. Klug) und der Industrie (Boehringer Ingelheim).

Die monatlich stattfindenden Schmerzkonferenzen des überregionalen Schmerzzentrums Ulm zur ärztlichen Fortbildung werden mit Fortbildungspunkten von der Landesärztekammer Baden-Württemberg zur Erlangung des Fortbildungszertifikates anerkannt. Sie dienen interessierten Kolleginnen und Kollegen zum Erfahrungsaustausch und zur Diskussion schwieriger Behandlungsverläufe. Zum Jahresende fand der Umzug in neue Räumlichkeiten statt, neuer Veranstaltungsort ist der Raum c3-590 (Ebene 3) im Gebäude der neu-en Chirurgischen Universitätsklinik.

Auch hausintern werden für das Pflegepersonal im RKU in regel-

mäßigen Abständen von der Abteilung Anästhesie interdisziplinäre Fortbildungen organisiert, zu denen Vortragende und Dozenten aus der Anästhesie, Orthopädie und Neurologie eingeladen werden. Am 12.12.12 stand das Thema „Akute und chronische Schmerzen in den verschiedenen Fachdisziplinen“ auf dem Programm.

Stroke Unit Intermediate- care (Wachstation) / Aufnah- mestation / Dopplerlabor / cerebrovaskuläre Arbeits- gruppe

Leiter:

Dr. E. Jüttler

Dr. F. Kerling (bis Juni 2012)

Ärzte:

Dr. M. Schombarra

Dr. C. Leinert

Dr. H. Issa

Dr. K. Kasischke

Dr. T. Friedrich

Dr. L. Barlescu

Dr. F. Lauda

Dr. K. Lindenberg

Dr. S. Uihlein

Dr. H. Neugebauer

Dr. K. Weishaupt

Dr. E. Feneberg

Dr. M. Rabe

Dr. V. Steinwald

Dr. S. Jesse

Dr. J. Dorst

Study Nurse:

S. Raubold

Auch 2012 stieg wie in den vergangenen Jahren die Zahl der in der Notaufnahme behandelten Patienten deutlich an. Während im Jahr 2011 zum ersten Mal mehr als 3000 Patienten akut über die Aufnahme-

station aufgenommen wurden, waren es 2012 bereits 3838.

Der häufigste Einweisungsgrund waren epileptische Anfälle. Schlaganfälle stehen an zweiter Stelle.

Hier wurden die Patientenzahlen der vorangegangenen Jahre ebenfalls deutlich übertroffen: Insgesamt wurden im Jahr 2012 1260 Schlaganfallpatienten behandelt, also mehr als 200 mehr als 2011. (siehe Grafik) 1195 davon wurden auf der eigenen Stroke Unit behandelt, 65 wurden in andere Kliniken verlegt. Die zerebrale Ischämie machte naturgemäß den größten Anteil der Patienten aus: 24,0% hatten eine TIA, in 70,4% der Fälle litten unter einem ischämischen Schlaganfall. Eine intrazerebrale Blutung hatten 3,8% der Patienten, 1,1% hatten eine Subarachnoidalblutung und 0,7% ein Subduralhämatom.

Grund für die niedrigen Blutungsraten ist sicherlich auch, dass primär komatöse Patienten und solche, die in der Akutsituation beatmet werden, extrem selten in unsere Klinik gefahren werden, da hier nach wie vor in der Notaufnahme keine Be-

atmungsmöglichkeit zur Verfügung steht. Das betrifft natürlich vor allem die akuten schweren Schlaganfälle, insbesondere die Hirnblutungen, aber auch Patienten mit Basilaristhrombose, die oftmals über den Schockraum des Universitätsklinikums aufgenommen werden. Mit der Planung der Eröffnung einer Neurointensivstation in den nächsten Jahren wird sich das sicherlich ändern.

Die Patientenversorgung in der Akutsituation ist nach wie vor exzellent. Einer der besten Qualitätsindikatoren hierfür ist im Schlaganfallbereich die Lyserate. Diese lag mit 26,2% aller ischämischen Schlaganfälle wie in den Vorjahren enorm hoch. 20,5% aller mittels Lysetherapie behandelten Patienten wurden im Rahmen des Ulmer Bridging-Konzeptes interventionell behandelt. Hierfür besteht eine enge Kooperation mit den Kollegen der interventionellen Neuroradiologie der Universitätsklinik Ulm und den Kollegen der interventionellen Radiologie des Bundeswehrkrankenhauses, die von wenigen Ausnahmen in den Sommermonaten abgesehen, exzellent funktioniert hat. Die hohen Behandlungszahlen im akut interventionellen Bereich waren der Anlass für die Planung und Anschaffung einer Angiographieanlage im RKU, was bereits für 2013 geplant ist und was durch

kürzere Wege und eine verbesserte Logistik, die Behandlungsqualität in diesem Bereich sicherlich nochmals deutlich steigern wird.

Mit den deutlich gestiegenen Patientenzahlen sowohl in der Notaufnahme als auch bei den Schlaganfallpatienten war eine Umstellung und Umstrukturierung der Aufnahme- und Akutstationen verbunden. Während die 27 Überwachungsbetten und die Notaufnahme von einem gemeinsamen Pflege- und Therapeutenteam betreut werden, waren diese auf ärztlicher Seite zweigeteilt – in eine Stroke Unit mit Aufnahmestation („Stroke Unit A“) und eine gemischte Überwachungsstation / Intermediate Care Unit und Stroke Unit („Stroke Unit B“). Die Stroke Unit B beinhaltet auch die Monitoring – Einheit für Epilepsie Patienten (Video-EEG Monitoring) und die Möglichkeit für Schlafmedizinische Untersuchungen (Polysomnographie). Die Stroke Unit B wurde bisher tagsüber im Regelbetrieb durch ein Ärzteteam aus 2 Ärztinnen betreut, außerhalb der regulären Arbeitszeiten, d.h. werktags ab 17 Uhr bis 8 Uhr und am Wochenende durch die ärztlichen Kollegen der Stroke Unit A, wo ein 3-Schichtmodell mit 8 Ärzten betrieben wurde. Einen eigenen Dopplerdienst gab es nicht, dieser wurde vom jeweiligen Spätdienst der Station betreut. Am Wochen-

ende teilten sich zwei Kollegen den Tag- und Nachtdienst. Mit dem immer höheren Patientenaufkommen war die fachliche Trennung von Patienten in solche, die von einem Ärzteteam im regulären Dienst und solche, die in einem Schichtdienst betreut werden müssen, immer schwieriger. Auch war die Arbeitsbelastung auf beiden Stationen, insbesondere am Wochenende, wo mit der halben Besetzung dieselbe Arbeit geleistet wurde und von einem Arzt alle 27 Betten und die Notaufnahme in einer 12-Stunden-Schicht betreut werden mussten, enorm hoch, mit sehr vielen Überstunden verbunden und nicht mehr zeitgemäß. So erfolgte im Oktober im organisatorischen Bereich die Zusammenlegung der Stroke A und B in eine Stroke Unit / Intermediate Care Unit mit insgesamt 19 Betten, die von einem Team aus 10 Ärzten betreut wird, und woran auch eine Rotation mit einem Assistenten, der exklusiv für den Doppler zuständig ist, gebunden ist und eine davon abgetrennte Epilepsiestation mit 8 Betten, die von 2 Ärztinnen betreut wird. Dadurch sind jetzt im Frühdienst und am Wochenende doppelt so viele Ärzte in der Akutbehandlung tätig. Vor allem aber auch die wichtige Dopplerfunktion wird deutlich aufgewertet. In diese wurde auch die bisherige zusätzliche Dopplerfunktion am Safranberg in der Gefäßchirurgie eingebunden.

2012 wurde auch wieder eine reguläre neurovaskuläre Sprechstunde eingeführt.

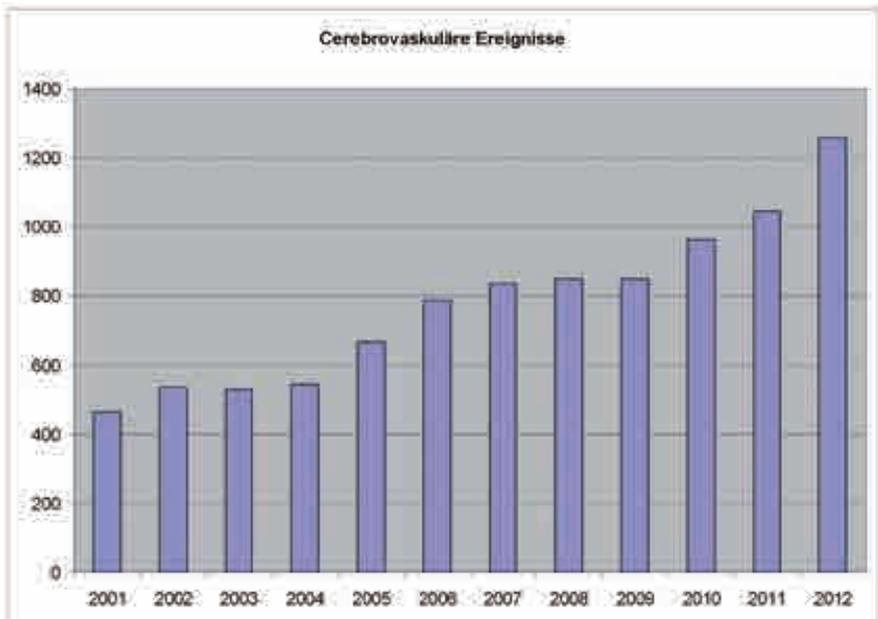
Im Jahr 2013 werden eine Vielzahl von klinischen Studien im Schlaganfallbereich geplant. Dazu gehören zum einen Multicenter-Studien im Akutbereich: ECASS-4 (randomisierte Studie zur Lysetherapie im 4,5-9-Stunden-Zeitfenster), CLOT-BUSTER (randomisierte Studie zur Sonothrombolyse) und RIVER IV (randomisierte Studie zur Thrombektomie mit dem REVIVE device). Daneben nimmt die Klinik an Registerstudien teil wie DESTINY-R und RA-SUNOA. Auch zwei Doktoranden werden ihre Doktorarbeiten 2013 auf der Schlaganfallstation beginnen.

Die Ulmer Stroke Unit ist seit dem 23.07.2012 als überregionale Stroke Unit von der LGA Intercert, der Deutschen Schlaganfallgesellschaft und der Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe zertifiziert. Damit ist sie nicht nur eine der größten Stroke Units / Überwachungsstationen in Deutschland, sondern erfüllt auch die höchstmöglichen Qualitätsstandards in der modernen Schlaganfalltherapie. Dies ist ein Beleg für die hervorragende Arbeit des Pflorgeteams, des Therapeutenteams und des Ärzteteams, und spiegelt auch deren enorme Motivation und

Patientenversorgung auf höchstem Niveau wider, die täglich in Ulm stattfindet.

Im Juni 2012 hat Herr Dr. Frank Kerling, der die Stroke Unit ein Jahr zuvor von PD Dr. Roman Huber übernommen hatte und schon davor den Epilepsiebereich geleitet hat, die Stelle als Leitender Oberarzt am Krankenhaus Rummelsberg angenommen. Wir wünschen ihm für diese Aufgabe viel Glück und alles erdenklich Gute. Die Nachfolge haben Frau PD Dr. Fauser auf der Epilepsiestation und Herr Dr. Eric Jüttler auf der Stroke Unit angetreten.

Mit dem geplanten Betrieb einer eigenen Angiographieanlage und der Eröffnung einer Neurointensivstation werden der Akut- und Schlaganfallbereich und der Intensivbereich in den nächsten Jahren in Ulm weiter gestärkt, was eine dringende Notwendigkeit in der Patientenversorgung der gesamten Region darstellt.



Geriatrischer Schwerpunkt Neurologie

Leiterin der Geschäftsstelle GZU:

Prof. Dr. C. von Arnim

Prof. Dr. J. Kassubek

PD Dr. E. Pinkhardt

PD Dr. S. Süßmuth

Prof. Dr. I. Uttner

Prof. Dr. A.C. Ludolph



Prof. Dr. C. von Arnim

Durch die wachsende Zahl immer älter werdender Menschen haben wir es zunehmend mit altersbedingten oder altersabhängigen Krankheiten in der Medizin zu tun. Zwei Drittel aller altersbedingten Störungen müssen von Neurologen behandelt werden und viele neurologische Erkrankungen sind Erkrankungen des höheren Lebensalters: 2012 waren von den stationären Patienten im RKU 50% über 65 Jahre alt, davon wiederum 33 % über 80 Jahre. Im Vergleich zu den Vorjahren sehen wir eine stete Zunahme der älteren Patienten.

Da mit zunehmendem Alter auch Multimorbidität eine wichtige Rolle

spielt arbeiten wir seit vielen Jahren im Rahmen des Geriatrischen Zentrums Ulm (GZU) mit allen anderen Abteilungen, die in der Altersmedizin am Universitätsklinikum tätig sind zusammen.

Aufgaben des GZU sind neben der täglichen Krankenversorgung zum Wohle der geriatrischen Patienten auch wissenschaftliche Kooperationen sowie eine optimierte Ausbildung der Studenten in diesem Bereich durch eine enge Verzahnung im Bereich der Lehre und geriatrische Fort- und Weiterbildung.

Prof. Ludolph ist stellv. Leiter des Lenkungsausschusses des GZU, Frau Prof. von Arnim Leiterin der Geschäftsstelle zusammen mit Vertretern aus Orthopädie und Medizinischer Klinik.

Stationärer Bereich und konsiliar-ärztliche Betreuung

Ein Schwerpunkt der neurologischen Universitätsklinik Ulm sind die neurodegenerativen Erkrankungen. So wurden 2012 bei den Patienten über 65 Jahren ca. 130 Patienten mit der Diagnose Demenz, knapp 150 Patienten mit der Diagnose M. Parkinson und fast die Hälfte der insgesamt 300 Patienten mit der Diagnose Amyotropher Lateralsklerose (ALS) behandelt.

Den Hauptanteil an älteren Patienten sehen wir auf unserer Schlaganfallstation (Stroke Unit/Intermediate Care Unit). 2012 wurden knapp 1300 Patienten mit Schlaganfall und TIA im RKU behandelt. Drei Viertel dieser Patienten waren über 65 Jahre, ein Drittel sogar über 80 Jahre alt. Durch Lyse-Therapie kann auch bei diesen Patienten eine Besserung, teilweise sogar eine vollständige Rückbildung der Symptomatik nach Schlaganfall erreicht werden. Der Anteil der fibrinolytierten Patienten in der „hochbetagten“ Patientengruppe betrug 2012 bei den Patienten im Alter über 80 Jahren wieder rund ein Drittel aller 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 zu identifizieren.

Viele dieser Patienten sind multimorbide, d.h. sie leiden an verschiedenen Erkrankungen. Daher arbeiten wir auf der Schlaganfallstation eng mit der Klinik für Kardiologie (Innere Medizin I) und anderen Abteilungen des Universitätsklinikums zusammen. Nach Abschluss der akut-neurologischen

Behandlung ermöglicht das Geriatrische Zentrum eine weitere Behandlung innerhalb der beteiligten Kliniken.

Spezialambulanzen

Auch im ambulanten Bereich machen die älteren Patienten einen Großteil aus, insbesondere in den Spezialambulanzen für Demenz, Bewegungsstörungen und Motoneuronerkrankungen.

Auf die entsprechenden Spezialambulanzen sei an anderer Stelle des Klinikberichts verwiesen.

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, die Biobank wurde professionell eingerichtet und im Umfang deutlich erweitert.

In der Demenzforschung werden

derzeit verschiedene klinische Studien mit vielversprechenden, neuen Therapieansätzen durchgeführt. Dies umfasst neben innovativen medikamentösen Ansätzen 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 (s. Klinikbericht Gedächtnissprechstunde).

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 Auswertungen der Datensätze von 1.500 älteren Menschen (> 65 Jahre) in und um Ulm begonnen. In einem der zahlreichen Projekte (Leitung; Prof. G. Nagel, Epidemiologie und Prof. C. von Arnim, Neurologie) wurde herausgefunden, dass die Konzentration der Antioxidantien Vitamin C und Beta-Carotin im Blutserum von Alzheimer-Patienten im Anfangsstadium niedriger ist als bei Gesunden (v. Arnim et al., J Alz Dis, 2012).

Bezüglich bildgebender Studien wurde der Großteil an älteren bis

betagten Patienten mit Bewegungsstörungen oder Motoneuronerkrankungen durchgeführt (s. Klinikbericht Bildgebung in der Neurologie). Relevant für die geriatrische Forschung ist hier besonders, dass die Ambulanz für Bewegungsstörungen als zusätzliches Zentrum der BMBF-geförderten Studie LANDSCAPE (Parkinson-Krankheit und Demenz: eine longitudinale Studie) aufgenommen wurde.

Auch hier sind dieses Jahr nur einige Schwerpunkte erwähnt. Weitere aktuelle Forschungsergebnisse aus dem geriatrischen Bereich sind den Berichten der einzelnen Arbeitsgruppen zu entnehmen.

Lehre Geriatrie

In der Lehre zeigte sich wieder eine hervorragende Evaluation. Die Aspekte der Besonderheiten der Betreuung neurologischer geriatrischer Patienten wurden in folgenden Lehrveranstaltungen hervorgehoben:

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

Weiterbildung Geriatrie

Derzeit vervollständigen Herr PD Dr. Süßmuth und PD Dr. Pinkhardt ihre Weiterbildung für Klinische Geriatrie in der Neurologie.

Neuroonkologie

Leiter:

OA Dr. J. Lewerenz

Ärzte:

Frau Dr. R. Berger

Frau Jennifer Ihle

Schwerpunkt ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren und sofern möglich die Verknüpfung mit der Epilepsiechirurgie, da viele Patienten, vor allem 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 der hirneigenen Tumoren gängigen Chemotherapien, hauptsächlich Temozolomid, PC(V) (Procarbazin, CCNU, Vincristin), Bevacizumab

sowie liposomales Doxorubin ambulant oder bei entsprechender Indikation auch stationär angeboten. An einer Erweiterung des tumorspezifischen Behandlungsspektrums auf Metastasen, Meningeosis neoplastica und primäre ZNS Lymphome arbeiten wir. Eine Mitbeurteilung und Mitbehandlung bei Auftreten neurologischer Komplikationen im Rahmen dieser Tumorentitäten bieten wir jederzeit an. Selbstverständlich stehen wir auch für Fragen der weiteren Lebensplanung und Lebensführung für Patienten mit Tumoren des Zentralen Nervensystems zur Verfügung und unterstützen Patienten und Angehörige in dieser Hinsicht.



Bei fortgeschrittenen Erkrankungen helfen wir den Erkrankten und Familien eine bestmögliche Versorgung unserer Patienten durch adäquate Schmerztherapie, ggf. Sicherstellung einer ausreichenden Flüssigkeitsversorgung und Ernährung sowie Organisation einer suffizienten professionellen Pflegeunterstützung (durch Sozialstation oder Brückenpflege) oder Planung der Versorgung in einer speziellen Pflegeeinrichtung.

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 großenprogredienten Tumoren vorgestellt und über die bestmögliche Therapie beraten.

Auf wissenschaftlichem Gebiet wurde die 2011 publizierte Arbeit über Vervielfachung der Strahlentherapie-induzierten Apoptose durch Smac Mimetika 2012 mit dem jährlich verliehenen Sana-Wissenschaftspreis ausgezeichnet.

Das aktuelle wissenschaftliche Projekt unter der Leitung von Oberarzt Dr. J. Lewerenz befasst sich auf

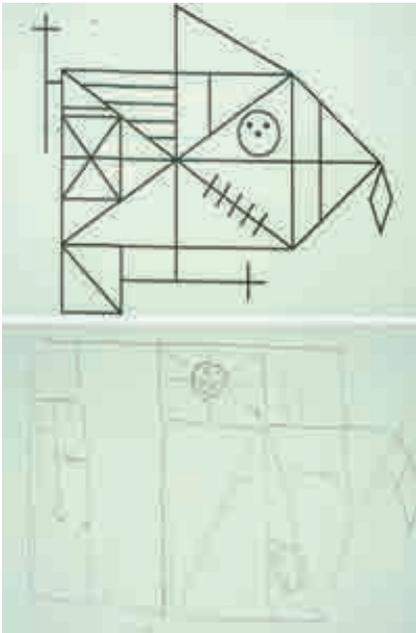
neuroonkologischem Gebiet mit der Rolle von PI3-Kinasen in der Regulation des Cystin/Glutamat-Antiporters System xc-, welches in Glioblastomen hochreguliert ist und zu einer vermehrten Synthese des Antioxidants Glutathion und Glutamatfreisetzung aus den Tumorzellen führt. Glutathion führt in Tumoren über unterschiedliche Mechanismen zu Therapieresistenz und extrazelluläres Glutamat zu einer Schädigung des peritumoralen Gewebes, wodurch die Ödembildung, das invasive Tumorzellwachstum und das Auftreten epileptischer Anfälle gefördert werden.

Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation

Prof. Dr. I. Uttner

Prof. Dr. C. von Arnim

Neuropsychologische Beeinträchtigungen, wie Gedächtnisstörungen, Einschränkungen des Planens und Problemlösens oder auch Veränderungen des Affekts und des Verhalten gelten als Kennzeichen dementieller Prozesse, treten aber auch im Gefolge vieler anderer neurologischer Erkrankungen auf.



Abzeichnen einer Figur: Defizite der Visuokonstruktion

Allein in der Gruppe der Schlaganfallpatienten finden sich bei über 70 % der Betroffenen postakut substantielle Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, immerhin 30 Prozent leiden unter Störungen der zentralen Exekutive, die ein sinnvolles, zielgerichtetes Handeln im Alltag massiv erschweren bis unmöglich machen können. Entsprechend wichtig ist eine sorgfältige Diagnostik, um potentielle Defizite zu identifizieren und geeignete Behandlungsmaßnahmen initiieren zu können.

Unsere seit nunmehr 8 Jahren bestehende Spezialambulanz bietet Patienten mit nicht-dementiellen neurologischen Erkrankungen, aber auch niedergelassenen Ärzten sowie Kliniken ohne eigene neuropsychologische Abteilung die Möglichkeit, bestehende oder vermutete neuropsychologische Einbußen näher zu objektivieren, im Verlauf zu beurteilen und ggf. über weiterführende Therapiemaßnahmen zu informieren. Im Zentrum unserer Tätigkeit steht die sorgfältige Erfassung, Quantifizierung und differentialdiagnostische Einordnung kognitiver Defizite anhand gut validierter psychometrischer Verfahren und genauer klinischer Untersuchung.

Soweit erforderlich, werden weitere diagnostische Maßnahmen (MRT, EEG etc.) veranlasst, zudem kann eine Einschätzung hinsichtlich möglicher therapeutischer Optionen vorgenommen werden. Dies schließt grundsätzlich auch die Möglichkeit einer Weiterbehandlung in unserer Klinik ein, die von der stationären Frührehabilitation (Phase B und C) über die Anschlussheilbehandlung (Phase D) bis hin zur teilstationären Rehabilitation alle wesentlichen Rehabilitationsstufen und -angebote (computergestütztes Funktionstraining; alltagspraktische Hilfen Therapie von Sprach-, Sprech-, Schluck- und Stimmstörungen) abdeckt. Durch die enge Vernetzung mit den anderen an unserer Klinik angesiedelten Ambulanzen ist im Bedarfsfall zudem eine unkomplizierte und zügige Weiterverweisung gewährleistet.

Spezialsprechstunde für Botulinumtoxin Therapie

Leiter:

PD Dr. E.H. Pinkhardt

Ärzte:

OA Dr. J. Lewerenz

Dr. S. Jesse

Die Therapie der lokalen intramuskulären oder subkutanen Injektion von Botulinumtoxin kann über die Grenzen verschiedener neurologischer Erkrankungen hinweg zur Behandlung unwillkürlicher Muskelkontraktionen aber auch zur Reduktion von Sialorrhoe und Hyperhidrose eingesetzt werden. Mit der Anschaffung eines modernen, auf die speziellen Anforderungen der geleiteten Injektionstechnik abgestimmten Ultraschallgerätes konnten die therapeutischen Möglichkeiten optimiert werden.

Das Spektrum der Erkrankungen, die in der Ambulanz für Botulinumtoxin behandelt werden umfasst:

Dystonien

- Torticollis spasmodicus
- Blepharospasmus
- Spasmus hemifacialis
- andere fokale, segmentale und multifokale Dystonien

Spastische Lähmungen

- bei Multipler Sklerose
- nach Schlaganfall oder Hirnblutung
- bei Querschnittslähmung
- bei Hereditärer Spastischer Paraplegie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen mit spastischer Lähmung
- bei Infantiler Zerebralparese



Sialorrhoe

- bei Motoneuronerkrankungen (Amyotrophe Lateralsklerose)
- bei Parkinson-Syndromen (M. Parkinson, Multisystematrophie, Progressive Supranukleäre Paralyse)

Hyperhidrosis

Durch die großen Spezialambulanzen für neurodegenerative Erkrankungen (Motoneuronerkrankungen, Parkinson-Syndrome, etc.), für chronisch-entzündliche Erkrankungen und Schlaganfall nutzen wir die Möglichkeit, die dadurch entstehenden Synergien zum Vorteil der Patienten und die Behandlung eng mit der Anbindung an die jeweiligen Spezialambulanzen abzustimmen.

Ebenso wurde im letzten Jahr eine enge Kooperation mit dem Querschnittgelähmten Zentrum der Orthopädischen Universitätsklinik etabliert, so dass Patienten mit Querschnittslähmung, bereits während des stationären Aufenthaltes in Abstimmung mit den behandelnden Ärzten und Physiotherapeuten eine Therapie mit Botulinumtoxin zur funktionellen Verbesserung und/oder Erleichterung der pflegerischen oder hygienischen Situation erhalten können.

In Zusammenarbeit mit dem Zentralbereich Physiotherapie im Hause

werden dort ambulant angebundene Patienten gemeinsam betreut, so dass die behandelnden Physiotherapeuten während der Injektion anwesend sind. Dadurch kann eine optimale auf die alltagsrelevanten Behinderungen der Patienten abgestimmte Therapie realisiert werden.

Die Teilnahme der Ambulanz für Botulinumtoxin als Studienzentrum an klinischen Prüfungen wurde wieder aufgenommen. Zum aktuellen Zeitpunkt werden 3 Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit spastischen Lähmungen nach Schlaganfall sowie Patienten mit fokalen oder multifokalen Dystonien durchgeführt, die ihren Fokus auf die Alltagsrelevanz der durch die Botulinumtoxin-Therapie erreichten Verbesserungen im Vergleich zu ausschließlich konservativer Therapie legen.

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

Leiter:

PD Dr. S. Süßmuth

Prof. Dr. A. Riecker

Assistenten:

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 antibiotikpflichtige 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.

Schwindel und Gleichgewichtsstörungen

Leiter:

PD Dr. E.H. Pinkhardt

Dr. C. Bermüller* (bis August 2012)

Ärzte:

Dr. F. Bischof*

Dr. E. Goldberg-Bockhorn*

Dr. R. Riepl*

* Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Etwa jeder fünfte bis sechste Patient der einen niedergelassenen Neurologen oder eine neurologische Abteilung eines Krankenhauses aufsucht, klagt über Schwindel als Haupt- oder Begleitsymptom. 17% der Allgemeinbevölkerung und fast die Hälfte aller über 80-jährigen Menschen haben in einer groß angelegten Befragung angegeben, bereits an Schwindel gelitten zu haben. Dabei sind die Symptome, die von Patienten unter dem Begriff „Schwindel“ zusammengefasst werden vielgestaltig und erlauben ein breites Spektrum an möglichen Differenzialdiagnosen. Die Ätiologie vieler Schwindelsyndrome liegt im Grenzbereich zwischen den Fachrichtungen Neurologie und Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Trotz der Häufigkeit der Symptomatik besteht auch international gesehen eine medizinische Unterversorgung der Betroffenen, deren Ursache

nicht zuletzt der fehlenden interdisziplinären Kooperation und fehlenden Standardisierung der Untersuchungsalgorithmen geschuldet ist.

Aus diesem Grund wurde Anfang 2012 die „Sprechstunde für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen“ als interdisziplinäre Hochschulambulanz der HNO-Klinik und Neurologischen Klinik ins Leben gerufen. Das Zusammenführen der ärztlichen Expertise beider Fachrichtungen und die Bündelung der speziellen Diagnostik erhöht die diagnostische Sicherheit, verhindert das Auftreten von Redundanzen und Zeitverlusten in der Diagnosestellung. Das Leistungsspektrum der weiterführenden Untersuchungen umfasst dabei folgende Methoden:

- videonystagmographische kalorische Prüfung
- Drehstuhluntersuchung
- Elektroneurographie, sensibel evozierte Potentiale
- c/oVEMP (vestibulär evozierte myogene Potentiale)
- videookulographisch gestützte Lagerungsuntersuchungen
- videookulographische Nystagmusdetektion
- subjektive visuelle Vertikale
- Reintonaudiometrie
- Sprachaudiometrie

- Tympanometrie
- Tinnitusanalyse
- Kernspintomographie des Kopfes

Gerade eine frühe Diagnosesicherheit und der konsequente Beginn einer spezifischen medikamentösen und krankengymnastischen Therapie trägt in vielen Fällen wesentlich zu einer besseren Prognose und zur Verhinderung einer „Chronifizierung“ der Beschwerden bei. Es ist bekannt, dass etwa 30% der Patienten mit peripher vestibulärer Symptomatik (Neuropathia vestibularis, benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel) nach der Akutphase eine Symptomatik mit persistierendem unsystematischem Schwankschwindel entwickeln,

der als sekundär somatoformer Schwindel einzuordnen ist und bei früher Aufklärung des Patienten über die pathophysiologischen Mechanismen und die konsequente wenn möglich medikamentöse Therapie und krankengymnastische Behandlung in seiner Häufigkeit deutlich gesenkt werden kann.

Die interdisziplinäre Hochschulambulanz für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen findet im wöchentlichen Wechsel jeden Mittwoch Nachmittag in den Räumen der neurologischen Klinik oder HNO-Klinik statt. Dabei werden die Patienten von einem HNO-Arzt und Neurologen gemeinsam untersucht und entsprechend der differenzialdiagnostischen Abwägungen beider Fachrichtungen in den meisten Fällen sofort der weiterführenden Diagnostik zugeführt.



Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie (Arbeitsgruppe Neuroimaging)

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek



Prof. Dr. J. Kassubek

Mitarbeiter:

PD Dr. H.-P. Müller

PD Dr. E. H. Pinkhardt

Prof. Dr. A. Riecker

Mitarbeiter der Sektion

Neurophysiologie (W. Becker,

Dr. R. Jürgens, M. Gorges)

S. Fuchs (Studien-RMTA)

Auch im Jahr 2012 lag der Fokus der zahlreichen wissenschaftlichen Projekte zur strukturellen und funktionellen MRT-Bildgebung des Gehirns auf neurodegenerativen Erkrankungen und damit assoziierten Veränderungen unter Nutzung der MRT-Methoden zur multiparametrischen Bildgebung des ZNS und zur Bestimmung des Körperfettgewebeansatzes. Von besonderem Interesse war es, den translationalen Ansatz im Tiermodell voranzutreiben,

sowohl bei der morphometrischen Auswertung von Kleintier-Gehirn-MRT-Aufnahmen wie auch bei der Diffusionstensorbildgebung im Mäusegehirn.

Weiterhin nahm die AG Bildgebung der Neurologischen Klinik im Rahmen pharmakologischer Therapiestudien mit MRT-Monitoring in MRT-verantwortlicher Funktion an zahlreichen internationalen Studien im Jahr 2012 teil, insbesondere zur Behandlung der Multiplen Sklerose und von dementiellen Erkrankungen. Die Neurologische Klinik ist hierbei aufgrund der langjährigen Expertise für standardisierte MRT-Protokolle in zahlreichen Studien als MRT-Zentrum einschließlich Durchführung von Zusatzsequenzen eingeführt. Darüber hinaus wurde die Methode der Voxel-basierten 3D-MRT-Analyse in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich, neu etabliert zur automatisierten MRT-Screening-Untersuchung auf kortikale Malformationen/fokale kortikale Dysplasien bei Epilepsie-Syndromen.

Das dritte Symposium der Neurol-

maging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS), welches dieses Jahr in Miami, Florida durchgeführt wurde, war eine erfolgreiche Fortführung der beiden ersten Meetings. Im Rahmen dieser Veranstaltung wurde von der AG Bildgebung Ulm eine multizentrische Studie zur Diffusionstensorbildung mit über 10 internationalen teilnehmenden Zentren initiiert. Als Basis dient die multinationale NiSALS-MRT Datenbank (Jena MRI Repository) mit einer Datensicherungseinheit in Ulm für die MRT-Techniken 3D T1w MRT für VBM, DTI, RS-fMRI). Die Neurologische Klinik Ulm ist auf nationaler Ebene 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 (JPND) zu sehen. Weiterhin ist Ulm als ein Koordinationszentrum hinsichtlich der MRT-Akquisition (SOPs) und Datenauswertung des Netzwerks für frontotemporale Lobärdegenerationen beteiligt, hierzu wurden in Ulm bereits mehr als 50 multiparametrische MRT-Datensätze akquiriert.

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). Eine multizentrische Studie zur methodischen Validierung einer Zusammenführung von DTI-Daten aus vier verschiedenen Zentren ist im Publikationsprozess.

Bezüglich struktureller MRT-Bildgebung der Muskulatur wurde die Studie zum standardisierten Einsatz der MRT bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen vor Muskelbiopsie auch 2012 mit neuen Daten fortgeführt; es steht nun eine abschließende Auswertung an, hier wird auf den Bericht der Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen verwiesen.

Forschungsschwerpunkt MR-Diffusions-Bildgebung

Das in den Jahren 2005-2012 kontinuierlich entwickelte hausinterne Softwarepaket TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking) mit dem Schwerpunkt der Analyse

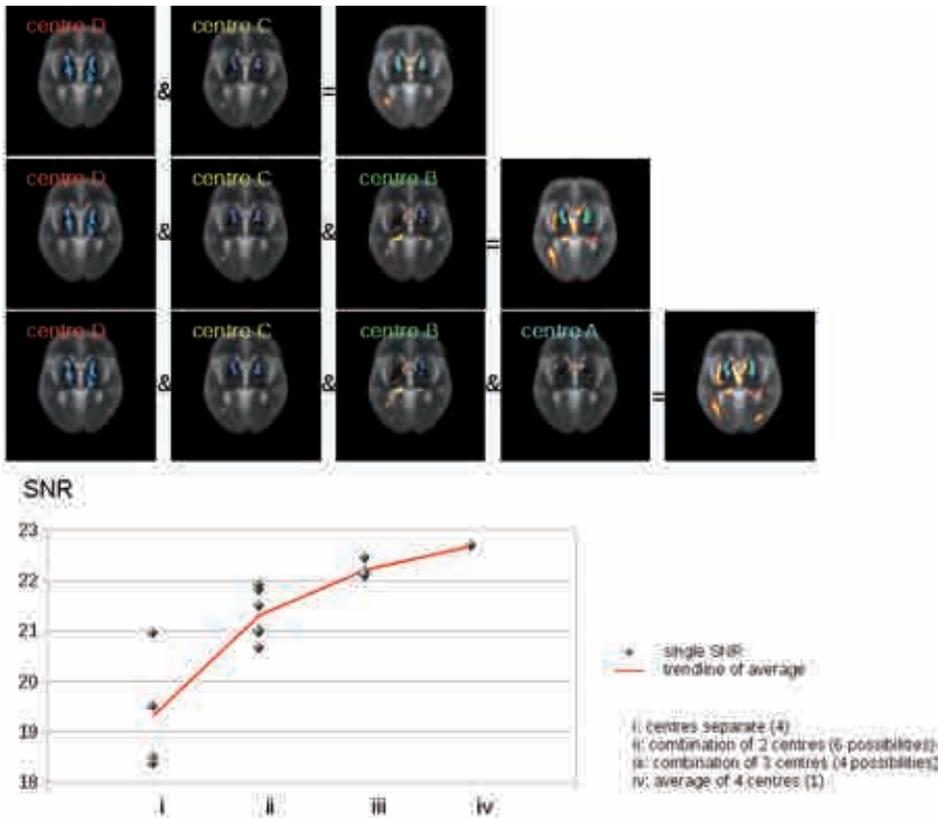


Abbildung 1: Visualisierung der Verbesserung der Ergebnisqualität des Gruppenvergleichs Huntington-Patienten vs. Kontrollen durch Mittelung von DTI-Datensätzen verschiedener Zentren.

diffusionsgewichteter MRT-Daten wurde im Jahr 2012 weiterentwickelt mit Schwerpunkt auf dem Algorithmentransfer auf Kleintier-MRT-Datensätze.

Mittels der TIFT-Software wurden in vier Zentren multizentrisch erhobene DTI-Datensätze von early-stage Huntington-Patienten und Kontrollen auf die Möglichkeit der multizentrischen Datenvergleichbarkeit und -zusammenführung getestet

(Abbildung 1). Die entsprechende Auswertemethodik ist zur Publikation akzeptiert.

Zudem wurden unter Anwendung von TIFT weiterhin charakteristische Patientengruppen untersucht. Aktueller Fokus der Untersuchungen sind die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), Morbus Parkinson und wie auch schon in den letzten Jahren die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS). Bezüglich

ALS erfolgte auch die Datenanalyse eines klinischen Projekts zur Bewertung des longitudinalen Biomarker-Potentials in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Universitätsklinik Regensburg. Ein methodischer Fokus vieler Studien ist die klinisch basierte Einzelfallcharakterisierung bzgl. DTI-spezifischer Biomarker (Abbildung 2).

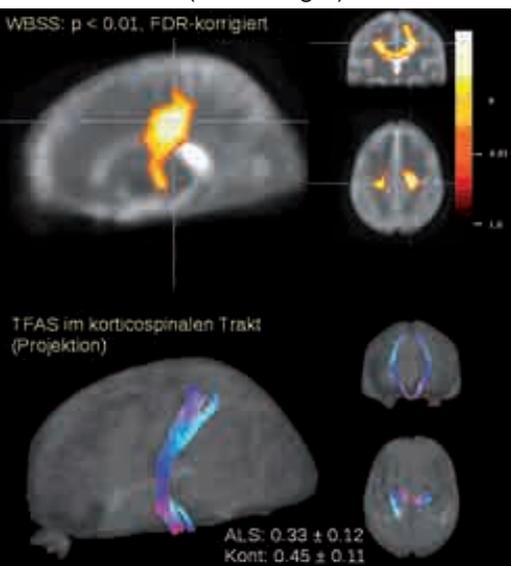


Abbildung 2: Separierung von 20 Kontrollen und 20 ALS-Patienten bezüglich der fraktionalen Anisotropie in der Pyramidenbahn. Oben: Schnittbilder der Separierung durch ganzhirnbasierten voxelweisen Vergleich (Whole brain-based spatial statistics – WBSS). Unten: Separierung durch Traktweise fraktionale Anisotropie Statistik (TFAS) im kortikospinalen Trakt.

Als Novum wurde die Methode der spinalen DTI eingeführt. Eine entsprechende Studie zu Unterschieden zwischen Restless-Legs Patienten und Kontrollen wurde hinsichtlich Datenakquisition abgeschlossen und befindet sich derzeit in der Auswertung (Abbildung 3).

Forschungsschwerpunkt Funktionelle MRT (fMRT)

Weitergeführt wurde im Jahr 2012 die Methode des 'task-free' oder Resting State (RS)-fMRT als Methode der Analyse der zerebralen funktionellen Konnektivität. Das so genannte Standardruhenetzwerk (Default-Mode-Network) zeigte Veränderungen bei Patienten mit M. Parkinson verglichen mit altersgematchten Kontrollpersonen (Abbildung 4). Im Rahmen einer multimodalen Studie wurde die funktionelle Konnektivität zwischen den einzelnen Kernregionen innerhalb des Standardruhenetzwerkes mit okulomotorischen Parametern korreliert und ein Zusammenhang mit der Sakkaden-Genauigkeit gefunden (Publikation in Vorbereitung).

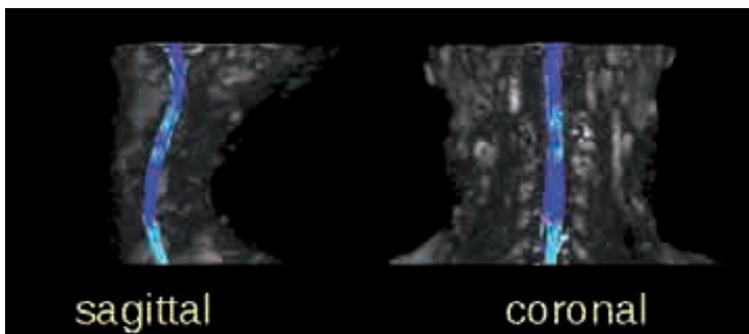


Abbildung 3: Fiber Tracking im Bereich des zervikalen Myelons.

Des Weiteren wurden RS-fMRT-Daten bei ALS erhoben, um Veränderungen in der Konnektivität im emotionalen und motorischen Netzwerk in Relation zu Veränderungen in den Aufgaben-bezogenen fMRT-Daten zu detektieren.

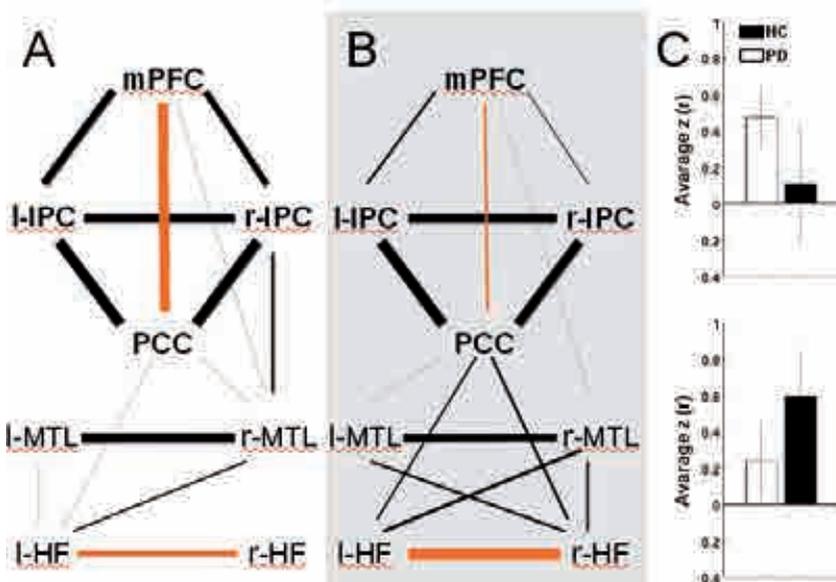


Abbildung 4: Funktionale Konnektivität im Standardruhenetzwerk bei Parkinsonpatienten (B) verglichen mit Kontrollpersonen (A). Die Strichstärke kodiert, wie stark die dargestellten Hirnareale miteinander vernetzt sind, wobei die roten Verbindungslinien signifikante Veränderungen abbilden, deren Statistik als Balkendiagramm mit Standardabweichung in (C) zeigt.

Abkürzungen: Hippocampale Formation (HF), Mediale Präfrontaler Kortex (mPFC), Posteriorer Cingulate Kortex (PCC), Medialer Temporallappen (MTL), Inferiorer parietaler Kortex (IPC)

Forschungsschwerpunkt strukturelle MRT-Bildgebung

Bei der Computer-basierten Analyse von T1w 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. Parkin-

son, 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 untersucht.

Forschungsschwerpunkt Quantifizierung des Körperfettanteils

Die in den letzten Jahren entwickelte Automatic Tissue Labeling and Analysis Software (ATLAS) zur MRT-basierten Bestimmung und Quantifizierung des Körperfettanteils beim Menschen wurde methodisch im Rahmen von nationalen Kooperationsprojekten weiterentwickelt. Erwähnt seien hier eine Kollaboration mit der Universitätsklinik Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, welche unter Nutzung von ATLAS bei einem Kollektiv von 2000 Normal-Personen eine automatische Segmentierung von subkutanem und viszeralem Fettgewebe durchführt, und eine Kooperation mit der Universität Bonn, Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, welche epidemiologisch mehr als 800 MR-Datensätze untersucht. Die in Ulm bereits akquirierten umfangreichen Kollektive von ALS-, M. Parkinson- sowie auch M. Alzheimer-Patienten und altersgematchten Probanden wur-

den ausgewertet und entsprechende Publikationen befinden sich in Vorbereitung (Abbildung 5).

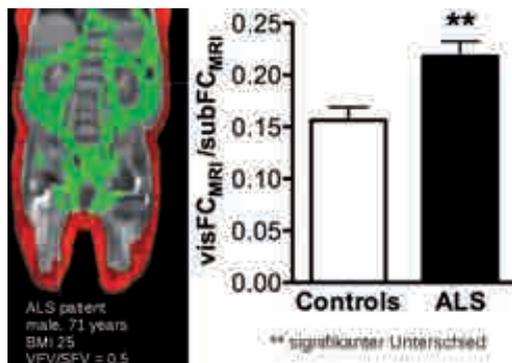


Abbildung 5: Links: Koronarer Schnitt der T1-gewichteten Ganzkörperaufnahme eines ALS-Patienten mit rot eingefärbtem subkutanem Fett und grün eingefärbtem viszeralem Fett. Rechts: Gruppenvergleich der Körperfettkompartimentverteilung von 62 ALS-Patienten und alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen.

Ein weiteres Projekt im Rahmen der Körperfettbestimmung ist die Untersuchung von Korrelationen zwischen Anteil an Körperfett und Arteriosklerose (PD Dr. Pinkhardt). Eine entsprechende Auswertesoftware zur Bestimmung des Plaqueanteils aus CT- wie auch aus MRT-Daten wurde entwickelt. Datenakquisition und -analyse sind abgeschlossen, und eine Publikation befindet sich im Review-Prozess.

Forschungsschwerpunkt Optische Kohärenztomografie

Die OCT eignet sich bei einer möglichen Auflösung von bis zu 3,5 μm zur Untersuchung der retinalen Strukturen. Die entsprechenden

Aktivitäten auf diesem klinisch-neurowissenschaftlichen Bildgebungs-Gebiet wurden im Jahr 2012 deutlich erweitert. Für Details wird auf den Bericht aus der Arbeitsgruppe Neuroophthalmologie verwiesen.

Forschungsschwerpunkt Tier-MRT

Das im Jahr 2011 initiierte regelmäßige Arbeitsgruppentreffen einer „Tier-MRT-Arbeitsgruppe“ (zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. V. Rasche, Core Facility Small Animal MRI, unter Mitwirkung verschiedener Arbeitsgruppen der Neurologie und anderer Abteilungen) wurde im Monatsrhythmus weitergeführt.

Die für humane MRT bereits erfolgreich angewendeten Methoden des Fiber-Tracking wurden auf Kleintier-DTI in einem methodisch-translationalen Ansatz angewendet. Hierbei wurde in Zusammenarbeit mit der Core Facility Small Animal MRI ein MRT-DTI-Verfahren etabliert, welches es erlaubt, in ca. 30 Minuten einen Kleintier-DTI-Scan durchzuführen (bisherige Verfahren benötigten hierzu mehrere Stunden). Dies erlaubt nun die Anwendung der Methodik im Rahmen von Kleintier-Gruppenstudien – erste methodische Ergebnisse wurden publiziert (Abbildung 6).

Das 2010 begonnene Projekt zu

morphometrischer Auswertung der GehirnmRT-Daten von Cra-Mäusen und WT-Mäusen mittels der TCS (Tissue Classification Software) wurde 2012 weiter geführt.

Des Weiteren liegen erste Ergebnisse einer Diffusionstensorbildungs-Studie bei Mäusen auf Gruppenniveau in Zusammenarbeit mit der Abteilung für in vivo imaging, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach und der Core Facility Small Animal MRI der Universität Ulm bereits vor.

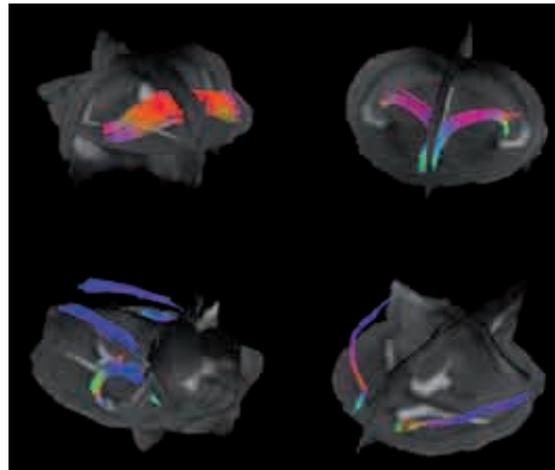


Abbildung 6: Abbildung des Faserverlaufs im Mäusegehirn durch Fiber-Tracking-Technik als Resultat der Diffusionstensorbildung.

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. Weitere gemeinsame Projekte befinden sich in Planung.

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 (bis
30.11.2012)

Dipl. – Ing. M. Gorges

PD Dr. med. E. Pinkhardt

H. Issa

Okulomotorik

Nach dem Umzug des Okulomotorik-Labors der Sektion in das RKU 2011 (und in kausalem Zusammenhang hiermit) war 2012 eine erhebliche Steigerung der Anzahl okulomotorischer Untersuchungen um das etwa 3,5fache des Vorjahreswertes auf >250 Untersuchungen zu verzeichnen, insbesondere im stationären aber auch im ambulanten Bereich sowie im Rahmen zahlreicher Studien. Es gelang hierbei eine zunehmende Verknüpfung der Aktivitäten der Sektion mit denen der AG Bildgebung. Die Studien zielten auf eine Charakterisierung okulomotorischer Defizite bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen und die daraus möglichen Rückschlüsse auf die betroffenen Hirnareale und -funktionen. So wurden die Untersuchungen zum idiopathischen und atypischen Parkinson-Syndrom fortgesetzt mit

dem Ziel, Veränderungen im kortikostriatalen Netzwerk (dem Substrat des kognitiven Überbaus der Okulomotorik) von Störungen der basalen okulomotorischen Netzwerke zu unterscheiden. Des Weiteren wurde bei Parkinson Patienten eine Untersuchung möglicher Korrelationen zwischen den Störungen von Extremitäten- und Blickmotorik begonnen.



Okulomotoriklabor

In Kooperation mit dem FTLN Netzwerk wurde auf der Basis der bei Parkinson Patienten gewonnenen Erkenntnisse eine Untersuchung der Augenbewegungen bei frontotemporaler Demenz begonnen, um zu prüfen, ob Untergruppen der FTD durch spezifische Defizite der Augensteuerung charakterisiert werden können und ob diese sich möglicherweise zur frühzeitigen

Differentialdiagnose der vielgestaltigen Neuropathologie eignen, die einer FTD zugrunde liegen können. Videookulographische Studien zu weiteren neurodegenerativen Erkrankungen sind in Planung.

Im Dissertationsprojekt von M. Gorges zum Thema „Zerebrale Korrelate von okulomotorischen Veränderungen bei Morbus Parkinson: eine Kovarianzanalyse von funktioneller Konnektivität des Gehirns und videookulographischem Phänotyp“, das Methoden der Neuroimaging-AG und der Okulomotorik-Gruppe zusammenführt, liegen nun erste Ergebnisse vor. Die funktionellen Verbindungen motorischer Netzwerke und ihre Veränderungen bei den von der LANDSCAPE Studie erfassten Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) wurden mit Resting-State fMRT Verfahren untersucht und mit okulomotorischen Parametern korreliert. Die Daten sprechen für einen Zusammenhang zwischen der funktionalen Vernetzung von Kernstrukturen innerhalb des sogenannten Standardruhenetzwerkes (default mode network) einerseits und der Genauigkeit von Sakkaden andererseits. In weiteren Untersuchungen sollen nun auch andere Ruhenetzwerke wie das basalganglionäre beleuchtet werden, um die frontostriatale Konnektivität und ihre Rolle bei der Pathogenese von Augenbewe-

gungsstörungen zu verstehen.

Abgeschlossen wurde die Auswertung der Studie zur subkortikalen vaskulären Enzephalopathie (SVE), bei der Videookulographie, neuropsychologische Tests und MRT-Messungen der Läsionslast kombiniert wurden. SVE-Patienten hatten signifikante Defizite bei allen Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit verlangenden okulomotorischen Funktionen, die deutlich mit ihren kognitiven Leistungsminderungen korrelierten. Dagegen fand sich kein oder nur ein schwacher Zusammenhang mit der SVE-bedingten Läsionslast, ähnlich dem klinischen Befund einer limitierten Korrelation zwischen Symptomatik und Läsionslast.

Vestibuläre Psychophysik

Im Drehstuhllabor der Sektion wurden in Zusammenarbeit mit der Abteilung Allgemeine Psychologie (Prof. Anke Huckauf) Experimente zur Zirkularvektion (ZV, illusionäre Eigendrehung, ausgelöst durch Bewegung der visuellen Umwelt) durchgeführt. Dabei zeigte sich - entgegen dem in der Literatur vorherrschenden Modell - dass die Neigung eines Individuums zur ZV offenbar nicht mit dem zeitlichen Abklingen seiner vestibulären Funktionen zusammenhängt. Als eine alternative Erklärung der interindividuell unterschiedlichen Neigung

zur VZ nehmen wir eine entsprechende Variabilität des „Wahrnehmungsstils“ (perceptive style) an: während sich einige Individuen vorwiegend auf die visuelle Information stützen zu scheinen, verlassen sich andere offenbar mehr auf ihr Gleichgewichtssystem; an den Ursachen dieser Unterschiede wird gearbeitet.



Drehstuhllabor mit Drehstuhl und opto-kinetischer Trommel

Kooperation mit der AG Neuropsychologie

Zur Untersuchung der kognitiven Funktionen von ALS-Patienten wurde mit der Entwicklung von neuropsychologischen Testverfahren begonnen, mit denen die Antworten der Patienten auch bei deutlich eingeschränkter Motorik und Sprachfähigkeit abgefragt werden können.

Hierfür eignet sich sowohl die Messung von Augenbewegungen, die selbst im späten Stadium der ALS weitgehend erhalten sind, als auch die Technik des „Brain-Computer-Interface (BCI)“, bei der die Antwort durch evozierte Hirnpotentiale (P-300 Welle) generiert wird. Beide Verfahren werden eingesetzt, um ein Analogon etablierter neuropsychologischer Testbatterien auf einem PC zu implementieren. Außerdem wird daran gearbeitet, die Technik des BCI zur Charakterisierung frontostriataler Defizite bei ALS Patienten einsetzbar zu machen (ausführliche Beschreibung siehe Bericht der AG Neuropsychologie).

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 in dieser Arbeitsgruppe zusammengefassten okulomotorischen, vestibulären und neuroophthalmologischen Untersuchungsmethoden vereinen neurophysiologische Diagnostik mit Untersuchungstechniken aus dem Schnittbereich der Neurologie zur Ophthalmologie und Hals-Nasen-Ohren Heilkunde.

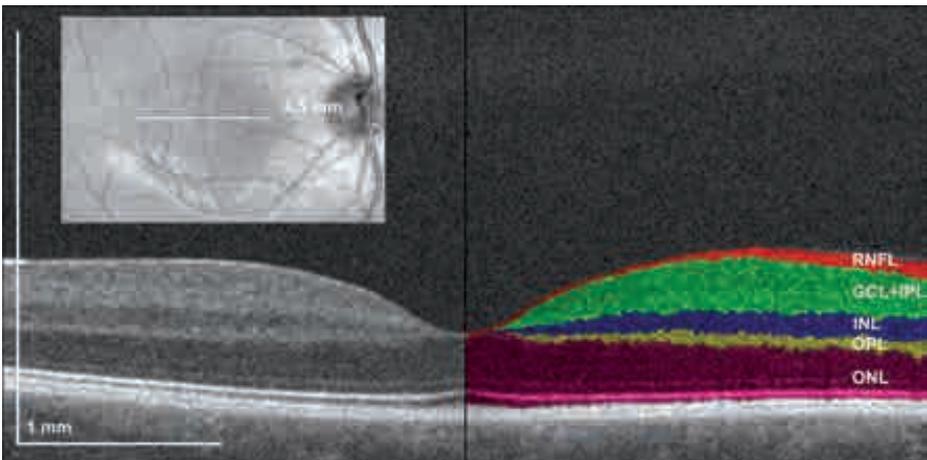
Die Optische Kohärenztomographie (OCT), die 2011 als neues diagnostisches Verfahren eingeführt wurde, hat sich 2012 als Untersuchung bei chronisch entzündlichen ZNS Erkrankungen, aber auch bei neurodegenerativen Erkrankungen (M. Parkinson, atypische Parkinson Syndrome) fest etabliert. Bei dieser Untersuchungstechnik 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 MS 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.

Mit dem Erhalt eines weiteren OCT-Gerätes der neuesten Generation (Heidelberg Spectralis OCT®) können mittlerweile neben der etablierten Messung der gesamten Retinadicke und der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht, praktisch alle Einzelschichten der Retina quantitativ erfasst werden. Zu diesem Zweck wurde eine im Haus von PD Dr. H.-P. Müller entwickelte Analysemethode eingesetzt, mit deren Hilfe man erstmals die gesamte Fläche des erfassten Bereiches der Retina ausmessen kann und nicht wie bisher auf Messungen an einzelnen vordefinierten Punkten angewiesen ist (Abb. 1).

Eine erste Studie mit diesem Analyseverfahren konnte 2012 abgeschlossen werden. Es wurden darin mit 16 PSP-, 12 MSA- und 65 M. Parkinson- Patienten die bisher größte Gruppe an Patienten mit Parkinson Syndrom verglichen. Die Ergebnisse zeigen bei MSA und PSP signifikante Veränderungen einzelner Retinaschichten, die möglicherweise als früher Diagnostischer Marker und Verlaufsmarker bei diesen Erkrankungen dienen können (Publikation im Reviewverfahren).



Legende zur Abbildung: Analyse der retinalen Einzelschichten. Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), Ganglienzellschicht (GCL), innere plexiforme Schicht (IPL), Innere nukleäre Schicht (INL), äußere plexiforme Schicht (OPL), äußere nukleäre Schicht (ONL)

Weiterführende Untersuchungen mit dieser Technik in einem longitudinalen Setting und erweitertem Studienprotokoll unter Hinzunahme eines mit MRT-Volumetrie und Diffusion Tensor Imaging zur Fasertrakt-Darstellung wurden 2012 für Parkinson Syndrome und Motoneuronerkrankungen begonnen (siehe hierzu auch den Bericht der Arbeitsgruppe Neuroimaging). Eine Studie zu retinalen Veränderungen bei Alzheimer Demenz ist in Planung.

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). Die 2011 begonnene Kooperation mit dem Netzwerk „Deutsches Frontotemporales Lobärdegenerations Konsortium: FTLD-c“ wurde weitergeführt. Mittlerweile werden die ersten Patienten nach einem Jahr zur longitudinalen Datenerhebung zum zweiten Mal untersucht. 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.

Mit der Einführung der „Spezialambulanz für Schwindelerkrankungen“ Anfang 2012 als interdisziplinäre Ambulanz der Neurologischen Klinik und HNO-Klinik der Universität Ulm konnte die peripher vestibuläre Diagnostik mit Untersuchungsmethoden der HNO-Ambulanz ausgeweitet werden (siehe hierzu Bericht der Ambulanz für Schwindelerkrankungen).

Weiter wurden Studien mit longitudinalem Ansatz und in Korrelation zu klinischen, bildgebenden und neuropsychologischen Daten bei einer Reihe neurodegenerativer Erkrankungen weitergeführt und neu 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 Motoneuronenerkrankungen (MND) mit komplementärer Etablierung eines „Brain Computer Interface“ in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe Neuropsychologie.

Arbeitsgruppe Neuropsychologie

Leiter:

Dr. Dorothee Lulé



Dr. Dorothee Lulé

Mitarbeiter:

Dipl. Psych. Johanna Heimrath

Sarah Böhm

Ein besonderer Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe Neuropsychologie sind die (neuro-)psychologischen Auffälligkeiten von ALS-Patienten, die über die Veränderungen im motorischen System hinausgehen sowie die Entscheidungen der ALS-Patienten bezüglich lebensverlängernden und –verkürzenden Maßnahmen. Die Untersuchungen finden in einer Fortführung der etablierten Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Birbaumer, Medizinische Psychologie in Tübingen und Frau Prof. Dr. Kübler, Psychologie der Universität Würzburg statt. Studien in den Niederlanden zeigen, dass dort 20% aller ALS-Patienten Euthanasie bzw. arztassistierten Suizid in Anspruch nehmen, um ihr Leben zu beenden.

Bisherige Querschnittsstudien an deutschen ALS-Patienten zeigen, dass das Interesse an lebensverkürzenden Maßnahmen deutlich niedriger ist. In einer retrospektiven Untersuchung von Sterbeumständen von N=121 ALS-Patienten in Deutschland bestätigte sich, dass lebensverkürzende Maßnahmen nur sehr selten zum Einsatz kommen (in 4% der Fälle). Wie und wodurch dieser Unterschied zwischen den Ländern zustande kommt, ist eine der Fragen unserer aktuellen Forschungsprojekte. In einer abgeschlossenen prospektiven longitudinalen Untersuchung bei N=94 ALS-Patienten im Verlauf von einem Jahr konnten wir zeigen, dass ALS-Patienten ihre Entscheidungen bezüglich verschiedener therapeutischer Maßnahmen, die das Leben verlängern, dynamisch im Verlauf des Krankheitsprozesses anpassen. Der Wunsch zum beschleunigten Versterben sank signifikant im Verlauf der 12 Monate. Lebensqualität und Depressivität änderten sich nicht signifikant im Verlauf des Jahres und waren relativ hoch respektive niedrig, obwohl die körperliche Funktion signifikant abnahm (Abbildung 1). Wie wir in einer weiteren Studie bei N=89 ALS-Patienten, N=86 Angehörigen und N=102 gesunden Außensteh-

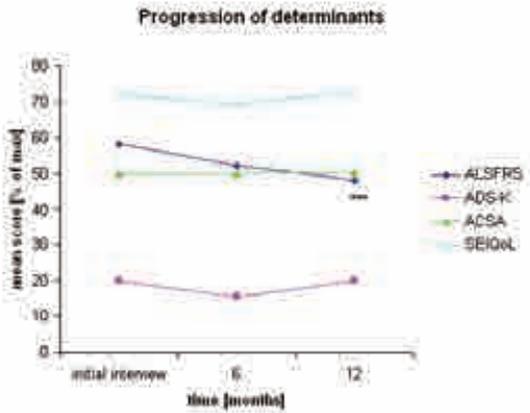


Abbildung 1: Stabiler Verlauf von Lebensqualität (QoL) und Depressivität bei der ALS innerhalb eines Jahres bei signifikanter Abnahme der körperlichen Bewegungsfähigkeit (***) mit $p < 0.001$.

enden zeigten, konnte sich dieses gute Wohlergehen der ALS-Patienten die Angehörigen und gesunde Außenstehende nicht vorstellen.

In einer prospektiven longitudinalen Studie bei der Amyotrophen Lateralsklerose (im Rahmen eines Subprojektes des MND-Netzwerkes) soll nun untersucht werden, welche Faktoren diese Entscheidungen bei deutschen ALS-Patienten bezüglich Lebensverlängerung und -verkürzung beeinflussen, z.B. der Einfluss der Angehörigen, Wohlbefinden, Autonomie oder auch kognitiver Fähigkeiten. Es werden sowohl standardisierte Messinstrumen-

te als auch qualitative Interviews eingesetzt. Einige Daten wurden bereits erhoben und erste Auswertungen sind erfolgt. Darüber hinaus ist ein Ländervergleich (Deutschland, Belgien, Polen, Schweden) der Entscheidungen bezüglich Lebensverlängerung und -verkürzung vor verschiedenen rechtlichen, ethischen und religiösen Hintergründen in Vorbereitung.

Im Rahmen des ALS-Registers Schwaben wurden des Weiteren mit der ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung derjenigen ins ALS-Register aufgenommenen Patienten begonnen, bei denen sich in Kurz-Screenings Hinweise auf Einschränkungen der Frontalhirnfunktionen oder darüber hinaus gehende kognitive Beeinträchtigungen ergeben hatten. Außerdem erfolgt eine enge Zusammenarbeit mit dem FTLD-Register in Deutschland.

Im Rahmen des DFG-Projektes zur „kortikalen Reorganisation bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“ wurden die bisherigen Ergebnisse zur pathologischen Beteiligung und kortikalen Plastizität im motorischen und in extra-motorischen Systemen mit Hilfe von fMRT, aufgabenfreier fMRT und DTI Untersuchungen bestätigt und erweitert. Es wurde die visuelle Wahrnehmung und Vorstellung alltagsre-

levanter Bewegungen bei der ALS in Abhängigkeit zur körperlichen Einschränkung bei ALS-Patienten und im Vergleich zu gesunden Personen untersucht. Die Daten wurden umfassend analysiert und werden aktuell zur Publikation vorbereitet. ALS-Patienten wiesen sowohl bei der Wahrnehmung als auch bei der kinästhetischen Vorstellung von Bewegungen ein verändertes kortikales Muster auf. Dies hing sowohl von der Aufgabe als auch von der Komplexität der Bewegungen ab. So zeigte sich eine erhöhte neuronale Aktivierung bei ALS-Patienten insbesondere beim Betrachten „einfacherer“, für sie noch ausführbarer Bewegungen, wohingegen bei Gesunden eine stärkere neuronale Aktivierung bei der Wahrnehmung und Vorstellung komplexerer, körperbezogener Bewegungen gefunden wurde. Darüber hinaus waren die neuronalen Aktivierungen der ALS-Patienten abhängig von deren bulbärer Beteiligung und dem Ausmaß ihrer motorischen Beeinträchtigungen.

Schließlich wurden Erkenntnisse aus einer vorherigen Studie weiter verfolgt, nach denen ALS-Patienten Defizite bei der korrekten Zuordnung von Emotionen im sozialen Kontext (z.B. in Gesichtern) zeigen. Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass die veränderte Lebens-

perspektive einen Einflussfaktor auf die Wahrnehmung des Umfeldes und damit auch der Erkennung von Emotionen in Gesichtern darstellt. Es wurde ein entsprechendes Versuchsdesign für eine fMRT-Untersuchung erstellt. Parallel zur kortikalen Antwort wurde der tatsächliche soziale Umgang der ALS-Patienten und gesunden Personen mit Hilfe von Tagebüchern und Videoaufzeichnungen erfasst und mit den Ergebnissen im MRT in Zusammenhang gebracht. Tatsächlich zeigte sich bei ALS-Patienten eine verstärkte Aktivierung des rechten inferioren Frontallappens („Rizzolattiareal“). Je stärker die sozialen Kontakte (und je niedriger die Depressivität) desto stärker war diese kompensatorische Aktivierung. Unsere Daten bestätigten demnach die Hypothese, dass die veränderte kortikale Antwort bei der ALS mit der sozialen Erfahrung der Patienten im Zusammenhang steht.

Des Weiteren wurde der Einsatz von Brain-Computer Interfaces (BCIs, Gehirn-Computer-Schnittstellen) bei der ALS vorangetrieben. Einige Patienten wurden bereits darin trainiert mit Kraft Ihrer Gedanken (mittels EEG aufgezeichneter Signale) Sprachprogramme auf einem PC zu bedienen und Wörter zu buchstabieren. Aktuell erfolgt die Anpassung von neuropsychologischen Untersuchungsmethoden an

das BCI-System.

An den Arbeiten sind maßgeblich Frau Heimrath, Frau Böhm und Frau Dr. Lulé beteiligt. Bei der Anpassung der Neuropsychologie an das BCI-System sind noch Herr Gorges und Herr PD Dr. Pinkhardt beteiligt.



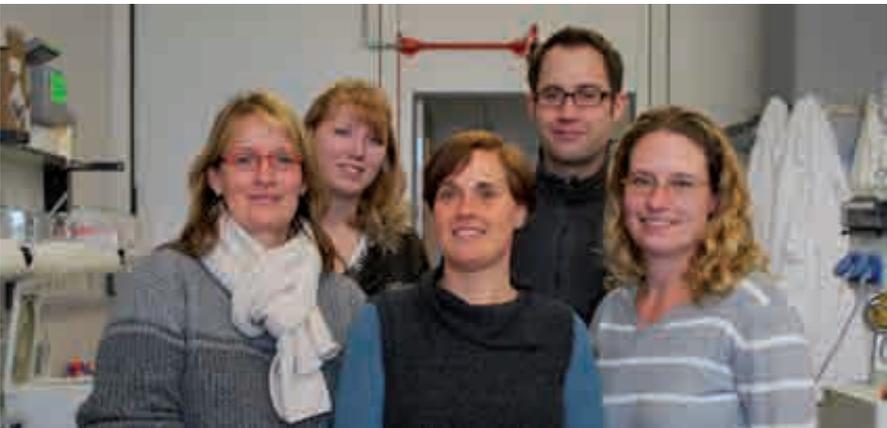
Modelle motorischer Systemerkrankungen

Prof. Dr. A.C. Ludolph
Prof. Dr. Phillip Wong
Prof. Dr. T. Böckers
Prof. Dr. Luc Dupuis
Dipl.-Biol. Diana Wiesner
Dr. rer. nat. K. E. Braunstein
Dr. med. S. Liebau
Dr. med. M. Meyer-Ohlendorf
Dipl. Ing. (FH) B. Linkus

Unsere Arbeit mit Mausmodellen für neurodegenerative Erkrankungen konzentriert sich im Wesentlichen drei verschiedene Aspekte. Ein Aspekt ist die Durchführung präklinischer Studien an bereits etablierten Mausmodellen, wie dem international anerkannten SOD1(G93A) Mausmodell für die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) mit dem Ziel die Ergebnisse der präklinischen Studien in die Klinik zu übertragen. Ein anderer Aspekt unserer Arbeit ist die Untersuchung ALS-relevanter Pathomechanismen.

So können zum Beispiel durch die Einkreuzung zusätzlicher genetischer Defekte in bereits etablierte Mausmodelle potentielle krankheitsmodifizierende Gene identifiziert und deren Auswirkungen untersucht werden. Ein weiterer wichtiger Aspekt unserer Arbeit konzentriert sich auf die Charakterisierung des Phänotyps und die Untersuchung der Pathomechanismen neu entwickelter Mausmodelle für Motoneuronerkrankungen (MND), wie z. B. dem G59S-Dynaktin Mausmodell oder dem FUS-Mausmodell. Beide Mausmodelle wurden entwickelt, da in den letzten Jahren neue Genmutationen identifiziert wurden, die direkt oder indirekt mit Motoneuronerkrankungen wie der ALS im Zusammenhang stehen.

Von links: Birgit Linkus, Tanja Wipp, Maria Demestre, Stefan Putz, Diana Wiesner



Aktuell sind wir dabei den Phänotyp der G59S-Dynaktin-Maus mittels motorischer Tests, Verhaltensevaluation und MRT-Untersuchungen im Krankheitsverlauf detailliert zu charakterisieren. Das Ziel der Untersuchungen ist es neue Erkenntnisse über die Auswirkungen der beschriebenen Mutation auf das Nervensystem, im Speziellen auf die Motoneurone und auf den Energiestoffwechsel zu gewinnen; Mit diesem Mausmodell wollen wir ein neues experimentelles, Krankheitsmodell für Motoneuronerkrankungen etablieren und in Zukunft Therapiestudien durchführen.

Ein weiteres Projekt, an dem wir in den letzten Monaten gearbeitet haben gehört 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.

Die Etablierung sowie Charakterisierung der Mausmodelle erfolgt in enger Kooperation mit Luc Dupuis (Senior research assistant, INSERM, Strasbourg, Frankreich) und der Arbeitsgruppe von Phillip Wong an der Johns Hopkins Universität in Baltimore, USA.

Genetische Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Prof. Dr. T. Böckers

Dr. S. Liebau

Dr. med. M. Meyer-Ohlendorf

cand. med. M. Stockmann

Dipl. Ing. (FH) B. Linkus

cand. Dr. rer. nat. Stefan Putz

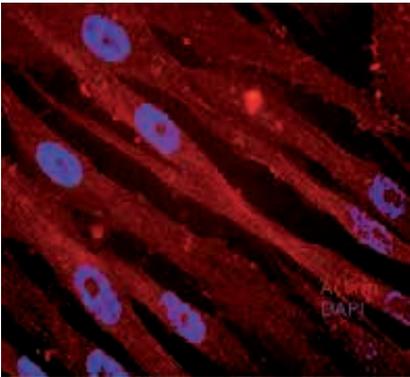
Dr. Maria Demestre

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 den RNA-bindenden Proteinen FUS (fused in sarcoma) und TDP-43 (Tar DNA-binding protein 43). Beide sind multifunktionale Proteine, mit wichtigen Funktionen im RNA Metabolismus u. a. bei der Transkription, beim Spleißen und beim RNA-Transport. Während diese beiden Proteine normalerweise hauptsächlich im Zellkern lokalisiert sind, konnte bei ALS Patienten mit entsprechenden Mutationen eine verstärkte Akkumulation und Aggregatbildung im Zytoplasma nachgewiesen werden. Noch ist ungeklärt, ob den toxischen Eigenschaften dieser zytoplasmatischen Aggregate ein „gain of function“ oder ein „loss of function“ Mechanismus zugrunde

liegt und warum speziell Motoneurone zugrunde gehen.

Einen wichtigen Schwerpunkt unserer Arbeit bildet daher die Charakterisierung der speziellen neuronalen Funktionen dieser Proteine außerhalb des Zellkerns, die bisher nur wenig untersucht sind. Interessanterweise zeigen beide Proteine besonders in Motoneuronen eine ausgeprägte synaptische Lokalisation. Ein Ziel unserer Arbeit ist es die synaptischen Funktionen und Eigenschaften dieser Proteine besonders auch im Hinblick auf die pathogenen Mutationen weiter zu beleuchten. Als zelluläre Modellsysteme verwenden wir hierzu Zelllinien, primäre Hippocampus- und Motoneurone sowie, aus humanen IPS-Zellen (Induced pluripotent stem cells) differenzierte Motoneurone. Neben den interneuronalen Synapsen spielen speziell in Motoneuronen auch neuromuskuläre Synapsen eine entscheidende Rolle. In ALS Tiermodellen steht der Verlust dieser neuromuskulären Verbindungen am Beginn der Neurodegeneration. Um ein geeignetes Modellsystem für diesen wichtigen Prozess im Verlauf der Krankheitsprozesse zu erhalten, etablieren wir derzeit die Differenzierung von

Skelettmuskelzellen aus humanen IPS Zellen. Dabei ist es uns mit verschiedenen Protokollen bereits gelungen Myoblasten aus humanen IPS Zellen zu differenzieren (Abbildung). Diese sind in der Lage miteinander zu fusionieren und dabei mehrkernige Myotuben auszubilden. Dadurch sind wir in der Lage Cokulturen aus IPS derivierten Muskelzellen und Motoneuronen von ALS Patienten und gesunden Kontrollpersonen als anzulegen. Aus dem Vergleich erhoffen wir Einblicke in wichtige Pathomechanismen der ALS zu erhalten.



Aus humanen IPS-Zellen gewonnene Myotuben mit typischem, streifenförmigen Actinmuster.

Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration

Leiterin:

Jun. Prof. Dr. Karin Danzer

Mitarbeiter:

Dr. Judith Eschbach (Postdoc)

Dr. Björn von Einem (Postdoc)

Corinna Wandhoff (PhD Studentin)

Ramona Langohr (Technische Mitarbeiterin)

Veselin Grozdanow (Master Student)

Die Aggregation von alpha Synuclein (α syn) und eine damit verbundene Zytotoxizität spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung der Parkinson Krankheit, Demenz mit Lewy Körperchen, Multiple System Atrophie und weiteren neurodegenerativen Krankheiten, die zusammenfassend als Synucleinopathien bezeichnet werden.

Kürzlich wurden, oligomere und präfibrilläre Formen von α syn als pathogene Spezies in der Parkinson Krankheit identifiziert. Fibrillären Formen von α syn werden momentan als weniger pathogen angesehen. Bisher wurde angenommen, dass die Toxizität von α syn ausschließlich durch intrazelluläre α syn Aggregation zustande kommt. Verschiedene Arbeitsgruppen, sowie in unseren eigenen Arbeiten, schlagen eine alternative Möglichkeit vor: Dass eine durch α syn vermittelte Toxizität teilweise durch die Sekretion von missgefalteten, oligomeren Formen in den extrazellulären Raum und deren nachfolgende Aufnahme in benachbarte Zellen zustande kommt.



Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es nun, die Mechanismen der Sekretion und Ausbreitung von α syn Oligomeren und potentiell beteiligte Mitspieler und beeinflussende Faktoren besser zu verstehen. Besonders interessieren wir uns für eine exosomale Sekretion nicht nur von α syn Oligomeren sondern auch weiterer in der Neurodegeneration wichtiger fehlgefalteter Proteine, wie z.B. A β , Tau, TDP43 und SOD1.

Überdies untersuchen wir die Rolle des angeborenen Immunsystems in der Initiation und Propagation der Parkinson Erkrankung. 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, α syn Oligomere am lebenden Tier zu visualisieren.

AG Energiestoffwechsel und Neurodegeneration

Leiter:

Dr. P. Weydt



Dr. P. Weydt

Studenten:

cand. med. Melanie Madinger

Gewichtsveränderungen sind robuste, aber auch vergleichsweise wenig beachtete Manifestationen von vielen neurodegenerativen Erkrankungen. Die Arbeitsgruppe befasst sich mit den klinischen, molekularen und genetischen Eigenschaften des Energiestoffwechsels bei neurodegenerativen Erkrankungen. Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS), als eine der am schnellsten verlaufenden neurodegenerativen Erkrankungen und die Huntington Erkrankung (HD), als eine der häufigsten monogenetisch bedingten neurodegenerativen Erkrankungen stehen im Mittelpunkt unserer Forschung.

Die molekularen und genetischen Mechanismen, die dem Zusammenhang zwischen Metabolismus

und Neurodegeneration zugrunde liegen, insbesondere die Rolle des transkriptionellen Koaktivators PGC-1 α bei HD und ALS werden in Kollaboration mit der Arbeitsgruppe von Professor Dr. Wolfgang Patsch und Dr. Selma Soyal (Paracelsus Universität, Salzburg) erarbeitet und auf andere neurodegenerative Erkrankungen, namentlich Parkinson Erkrankung und Frontotemporale Demenz ausgeweitet.

Die klinischen Aspekte des gestörten Energiestoffwechsels bei neurodegenerativen Erkrankungen werden in einem Projekt zur automatisierten Bewegungsanalyse bei HD und anderen Bewegungsstörungen untersucht. Hier besteht eine Kooperation mit dem Institut für Mess-, Regel- u. Mikrotechnik der Uni Ulm (Dr. Ing. Michael Buchholz). Wir sind außerdem an einer Kollaboration der Neurologie mit Prof. Rasche von der Abteilung für Experimentelle Kardiologie der Uniklinik beteiligt, die der Entwicklung von MR-basierten Strategien zur Darstellung von Fettgewebe bei Huntington-Patienten gewidmet ist.

Unsere weiteren internationalen Kooperationspartner sind Dr. Luc Dupuis (Universität Strasburg, Frankreich), Prof. Peter Andersen

(Universität Umeå, Schweden), Prof. Peter Klivenyi (Universität Szeged, Ungarn), Prof. Åsa Petersen (Universität Lund, Schweden) und Prof. Albert La Spada (UCSD, USA). Mit Prof. Boris Ferger (Boehringer Ingelheim) und PD Dr. Matthias Elstner (LMU München) sind nationale Kollaborationen im Aufbau.

2012 wurde unsere Arbeit wird durch die Thierry Latran Stiftung, zwei Projekte des Europäische Huntington Netzwerks (EHDN) und das BMBF (Virtuelles Helmholtz-Institut) gefördert.

AG Clinical Neuroanatomy

Leiter:

Prof. Heiko Braak, MD

Dr. Kelly Del Tredici-Braak, MD, PhD



Dr. Kelly Del Tredici-Braak



Prof. H. Braak

Technische Assistenten:

Siegrid Baumann (MTA)

Gabriele Ehmke (MTA)

Simone Feldengut (MTA)

Aims: Anatomical differentiation of architectonic units within the human nervous system is required to localize pathologies and pathological changes in neurodegenerative disease. The group's work is morphologically 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. A major research focus is the 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 cooperation with Prof. W. Streit (Department of Neuroscience, University of Florida, Gainesville FL, USA) as well as

A β -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, J. Brettschneider (Department of Neurology, University of Ulm) and Profs. J.Q. Trojanowski and V.M. Lee (Department of Neuropathology, University of Pennsylvania).

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).

Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen

Leiter:

Dr. rer. nat. Anke Witting



Dr. Anke Witting

Naturwissenschaftler:

Diana Wiesner Dipl. biol.

Hanna Bayer PhD stud. mol. med.

Pauline Verduyck PhD stud.

Noemi Pasquarelli M. stud. mol. med.

Christoph Porazik Pharmazeut

Heike Tritschler cand. med.

Loretta Campanelli cand. med.

Valentina Reimer cand. med.

David Pasche cand. med.

Irma Merdian techn. Assist.

Johannes Hanselman techn. Assist.

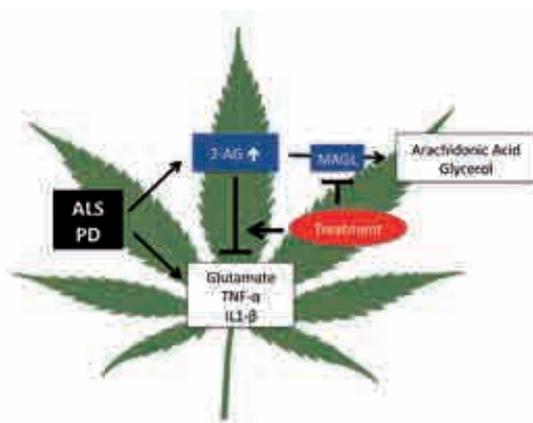
Neurodegenerative Erkrankungen, wie die Amyotrophe Laterale Sklerose (ALS), Morbus Parkinson (PD), Morbus Huntington (HD), und Morbus Alzheimer (AD) sind nicht nur durch den Niedergang von Neuronen sondern auch durch eine Entzündungsreaktion gekennzeichnet.

Der Fokus unserer Arbeitsgruppe sind sie molekularen und zellulären

Grundlagen dieser Neuroinflammation, insbesondere die Rolle der Mikroglia.

Ein Therapieansatz, den wir in unserem Labor verfolgen, ist es, bei ALS und PD die schädigende Mikrogliaaktivierung durch die Stimulation des körpereigenen (endogenen) Cannabinoidsystems zu hemmen

(Abb.). Dieses Projekt wird durch das Boehringer Ingelheim Ulm University BioCenter (BIU) gefördert (www.uni-ulm.de/en/med/fakultaet/science-and-research/biu.html)



Neurodegenerative Erkrankungen, wie auch allgemeine Alterungsprozesse, sind außerdem durch mitochondriale Funktionsstörungen gekennzeichnet. Dabei spielt der

transkriptionelle Koaktivator PGC-1 α eine wichtige Rolle. Wir konnten zeigen, dass die alternative, protektive Aktivierung von Mikrogliazellen durch mitochondriale Funktionsstörungen inhibiert wird (Ferber et al, 2010). Unsere Gruppe beschäftigt sich insbesondere mit den molekularen Mechanismen, die der Dysregulation der durch PGC-1 α kontrollierten Gene zugrundeliegen. Dieses Projekt ist Teil des 2012 gegründeten Virtuellen Helmholtz Instituts „RNA dysmetabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia“.

2012 haben Johanna Wagner (Biologie, Uni Ulm) ihre Bachelorarbeit, sowie Maria Hollnagel (Integrative Neurowissenschaften, Uni Magdeburg), Hanna Bayer (Molekulare Medizin, Uni Ulm) und Anne Buttgerit (Molekulare Medizin, Uni Ulm und Institute for Genomic Medicine, UCSD) ihre Masterarbeiten erfolgreich abgeschlossen.

David Pasche (Humanmedizin, Uni Ulm) hat ein Promotionsstipendium in der experimentellen Medizin erhalten.

Antioxidative Signalwege des Nervensystems

Arbeitsgruppenleiter:

OA Dr.med. Jan Lewerenz

Mitarbeiter:

Frau Dr. med. Rebecca Berger

Herr Dr. med. Zeljko Uzelac

Schwerpunkt der Arbeitsgruppe stellt, im Allgemeinen, die Erforschung des Glutathionstoffwechsels und, im Speziellen, der Rolle des Cystin/Glutamat-Antiporters System xc- im Nervensystem dar (Lewerenz et al., 2012a; Lewerenz et al., 2012b). Über diesen Transporter wird die Aminosäure Cystin unter Export des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat in Zellen transportiert. Hierdurch kann dieser Transporter nicht nur die Synthese des Antioxidans Glutathion, für das Cystein ein essentielles Substrat darstellt, sondern auch die extrazelluläre Glutamatkonzentration im Gehirn regulieren. Ersteres kann einen Schutz vor oxidativem Stress, welcher in vielen neurodegenerativen Erkrankungen vorliegt, bedingen und einen Resistenzmechanismus gegenüber Chemotherapeutika darstellen, während Letzteres zu einer Veränderung der epileptogenen Schwelle, neuronaler Exzitotoxizität und Verhaltensänderungen führen kann. Im vergangenen Jahr haben

wir die Rolle des Aktivierenden Transkriptionsfaktors 4 (ATF4) bei der Regulation der Expression des System xc- und der Resistenz von Nervenzellen gegenüber oxidativem Stress näher charakterisieren können (Lewerenz et al., 2012c).

System xc- ist in Glioblastomen, malignen hirneigenen Tumoren, hochreguliert und trägt hier zum Zellwachstum, Chemoresistenz und der Auslösung tumor-assoziiertes epileptischer Anfälle bei. Frau Dr. med. Rebecca Berger erforscht, welche Signalwege zu dieser Hochregulation führen, um dies zukünftig nutzen zu können, sowohl das Tumorwachstum, die Therapieresistenz als auch tumorassoziierte epileptische Anfälle besser kontrollieren zu können. Dieses Projekt wird in enger Kooperation mit der Kinderklinik des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt. System xc- wird auch bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems wie der Multiplen Sklerose hochreguliert. Dr. med. Zeljko Uzelac charakterisiert die molekularen Mechanismen, über die inflammatorische Signalwege zu dieser Hochregulation in Astrozyten und Mikroglia führen. Hierbei verspricht er sich, neue Einblicke in die Rolle dieses Transporters bei der Regulation der

Neuroinflammation und damit assoziiert Neurodegeneration und zu erhalten.

Durch enge Kooperation mit der Arbeitsgruppen von Prof. Dr. med. Axel Methner, Neurologische Universitätsklinik, Mainz, von PD Dr. Tim Magnus, Neurologische Universitätsklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, und Pamela Maher, PhD, Cellular Neurobiology Laboratory, Salk Institute for Biological Studies, war die Arbeitsgruppe im vergangenen Jahr ferner an Projekten, welche die Wirkungsweise des neuen Multiple Sklerose-Therapeutikums Dimethylfumarat hinsichtlich seiner

Wirkung bei oxidativem Stress (Albrecht et al., 2012), die protektive und antiinflammatorischer Wirkung des Flavonoids Fisetin in Modellen des ischämischen Schlaganfalles (Gelderblom et al., 2012) sowie die Rolle des mitochondrialen, bei der hereditären Neuropathie CMT4a mutierten Proteines GDAP1 im neuronalen Glutathion-Stoffwechsel zum Thema hatten (Noack et al., 2012), beteiligt. Die Untersuchungen zum Flavonoid Fisetin werden aktuell dahingehend weiter verfolgt, als dass Derivate dieser Substanz hinsichtlich ihrer protektiven Wirkung in einem Zellmodell der Huntington-Chorea untersucht werden.

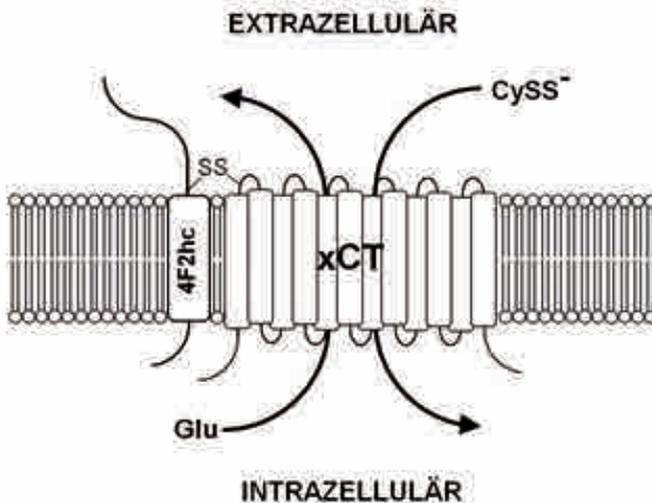


Abbildung: System xc-. System xc- besteht auf einer schweren Kette, 4F2 heavy chain (4F2hc), und der leichten Kette xCT, welche durch eine Disulfidbrücke verbunden sind. System xc- transportiert Cystin (CySS-) in Austausch mit Glutamat (Glu).

Arbeitsgruppe Neurochemie und Neurodegeneration

Leiter:

Prof. Dr. M. Otto

Naturwissenschaftler:

PD Dr. rer. nat. P. Steinacker

Dr. rer. nat. S. Lehnert

Dipl. Ökotrophologe P. Öckl

Dr. med. S. Jesse

Dr. med. E. Feneberg

Dipl. Psych. S. Straub

Dipl. Psych. M. Nagl

Dipl. Biol. F. Metzger

Dipl. Biol. Y. Koch

Med. Dok. M. Bulut-Karac

A. Pabst

S. Meier

E.-M. Görz

S. Jörg

Ziel der Arbeitsgruppe ist es patho-physiologische 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.

Zur besseren Frühdiagnose entwickelt und verwendet die Arbeitsgruppe proteomische Methoden, mit dem Ziel eine bessere Früh- und Differentialdiagnose unter anderem der Alzheimer Demenz, der Frontotemporalen Lobärdegenerationen, der Parkinson-Demenz und der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung zu erreichen. Diese Marker werden dann ebenfalls in anderen Erkrankungen untersucht, um die differentialdiagnostische Wertigkeit abzuschätzen. Um hier ein Hochdurchsatzverfahren zu entwickeln, werden nach einer proof-of-principle Phase im Rahmen verschiedener EU-Projekte diese Marker auf eine Nano-Plattform gebracht (EU-Projekt: NADINE). Voraussetzung für die Etablierung solcher Verfahren

ist allerdings, dass Laborstandards eingehalten werden und zur neurochemischen Charakterisierung ein Routineprogramm durchgeführt wird. Hierzu wurden zum Zwecke der Standardisierung Workshops abgehalten und ein Roadmap-Paper formuliert (Roadmap and standard operating procedures for biobanking and discovery of neurochemical markers in ALS, Otto, Bowser, Turner et al. 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. Weiterhin leitet die die AG ein Verbundprojekt mit Boehringer Ingelheim. Die Arbeiten zur Früh- und Differentialdiagnose anderer neurodegenerativer Erkrankungen werden durch vier Projekte gefördert (NADINE). Weiterhin konnte im Rahmen der BMBF-Ausschreibung Kompetenznetz „Neurodegenerative Demenzen“ von unserer Arbeitsgruppe ein Netzwerk zur Erforschung der Frontotemporalen Demenzen initiiert werden (www.ftld.de).



Gegenwärtig arbeiten in diesem Netzwerk die Universitätskliniken Hamburg, Göttingen, Würzburg, Erlangen, TU München, LMU München, Homburg/Saar, Ulm und das MPI in Berlin zusammen. Als assoziierte Zentren wurden die Universitätskliniken in Bonn und Rostock aufgenommen.

Die Gruppe wird gegenwärtig im Rahmen folgender Projekte gefördert: BMBF: Establishment of a national network for patients with frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de); EU: Nanosystems for the early and differential diagnosis of neurodegenerative diseases – NADINE; Stiftung Baden-Württemberg: Validation of biomarkers in Parkinson's disease dementia;

Thierry Latran Foundation: Proteomic approaches for subtyping of ALS patients; BMBF: Biobanking approaches for motoneuron diseases; EU/JNPD: Sampling and biomarker OPTimization and Harmonization In ALS and other motor neuron diseases – SOPHIA; EU/JNPD: Biomarkers for Alzheimer's disease and Parkinson's disease – Biomark-ADP; BIU: Pathophysiological and diagnostic approaches toward Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia.

Grundlagenforschung Demenz Arbeitsgruppe von Arnim (experimentelle Demenz- forschung)

Leiterin:

Prof. Dr. C. von Arnim

Wissens. Mitarbeiter:

Dr.rer.nat. B. von Einem

Dr.rer.nat. C. Schnack

MSc. A. Wahler

Dipl. Biol. R. Hesse

cand.med. L. di Giorgio

cand.med. S. Kirschmer

cand.med. K. Lange

BSc. R. Jung

Die Arbeit in unserem Labor fokussiert sich auf die zellulären Mechanismen der Alzheimer Demenz. Die Alzheimer Demenz ist die häufigste Form von Demenzerkrankungen. Einhergehend mit Gedächtnisstörungen kommt es im Gehirn von Alzheimerpatienten zu einer neuronalen Dysfunktion und einem deutlichem Neuronenuntergang, insbesondere im Hippokampus. Amyloid- β ($A\beta$) ist hierbei neben dem Tau-Protein ein zentraler Faktor. $A\beta$ entsteht durch Schneiden des Amyloidprecursorproteins (APP) durch die Enzyme β -Sekretase (BACE) und γ -Sekretase.

Apolipoprotein E (APoE) ist der

genetische Hauptrisikofaktor für die sporadische Form des Morbus Alzheimer. Wir untersuchen, welche Rolle die verschiedenen ApoE-Isoformen und deren Rezeptor LRP (low density Lipoproteinreceptor related protein), sowie LRP-interagierende Proteine bei M. Alzheimer spielen. Nachdem wir in vorausgegangenen Arbeiten ein neues mit LRP und APP interagierendes Protein (engulfment adapter phosphotyrosine binding (PTB) domain containing 1: GULP1) identifizieren konnten (Beyer, Neurobiol Aging, 2012), 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 (Wahler, et al. Biochem J, 2012). Frau Wahler wird für diese Arbeiten durch ein Promotionsstipendium der Scheringstiftung als herausragende Nachwuchswissenschaftlerin gefördert.

Ein weiterer Schwerpunkt in der Arbeitsgruppe ist die Untersuchung der Transportprozesse von APP und seiner Schneide- und Interaktionsproteinen, sowie deren funkti-

onellen Auswirkungen auf die APP Prozessierung. Im Bereich der molekularen Bildgebung entwickeln wir in Zusammenarbeit mit dem Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik (Dr. A. Rück, ILM) und der Hochschule Aalen (Prof. H. Schneckenburger) innovative mikroskopische Methoden und Analytiken (von Einem, IJMS, 2012). Ziel ist es zu verstehen, wie der Transport von APP und BACE innerhalb der Zelle reguliert und organisiert wird, um die betroffenen Krankheitsmechanismen bei M. Alzheimer aufzuklären und neue therapeutische Ansätze zu entwickeln. Dr. von Einem erhält für seine 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).



Arbeitsgruppe von Arnim: von links nach rechts: Björn v. Einem, Raphael Hesse, Anke Wahler, Raimund Jung, Cathrin Schnack, Christine v. Arnim

Wir haben in Kooperation mit Fr. Dr. Watabe-Rudolph (HNO), Prof. Rudolph (MPI für zelluläre Alterung und Stammzellforschung) und Prof. Dr. Kestler (Neuroinformatik) diese Altersmarker im Liquor getestet. Ziel war es, diese Proteine als potentielle AD-Biomarker zu identifizieren. Die enzymatische Aktivität der Chitinase sowie die Stathmin-Proteinlevel waren im Liquor von AD-Patienten signifikant erhöht sind. Eine Kombination dieser Marker mit den Standardbiomarkern Amyloid beta und Tau erhöhte die Genauigkeit weiter. Chitinase ist als Biomarker sogar der Amyloid beta- und Tau-Bestimmung überlegen und stellt somit einen vielversprechenden neuen Marker zur Alzheimer Diagnostik dar (Watabe-Rudolph et al., *Neurology*, 2012).

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 im Alzheimer Risikogen PICALM und Amyloid Leveln im Liquor (Schjei-de et al., *Arch Gen Psychiatry*, 2011). Diesen Hinweis auf einen neuen pathogenetischen Mechanismus bei der Alzheimer Demenz untersuchen wir derzeit in einem neuronalen Zellmodell. Frau Dr. Schnack erhält für diese Arbeiten eine Bausteinförde-

rung 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]) und Analytische Chemie (Dr. M. Manea) der Universität Konstanz den Zusammenhang zwischen Biomarkern und neuroplastischen Veränderungen im Gehirn. In einem aktuellen Projekt wurden A β -Autoantikörper in Serum und Liquor von AD-Patienten untersucht. Die Konzentration der β -Amyloid Immunkomplexe war signifikant höher bei AD-Patienten, sowohl im Serum als auch im Liquor. Dieser Unterschied erlaubt die Trennung zwischen AD-Patienten und nicht dementen Kontrollen, die Kriterien für klinische Biomarker zur Diagnose der AD wurden jedoch nicht erfüllt (Maftei et al., submitted).

In Kooperation mit Böhringer Ingelheim wurden Arbeiten zur Charakterisierung von A β -Aggregatzuständen und deren funktionelle Auswirkung auf Neurone durchgeführt (Kooperation Dr. Kussmaul) (Moreth et al., submitted). Ein in 2012 begonnenes Kooperations-Projekt, welches durch das „Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter“ (BIU) gefördert wird, beschäftigt sich mit der pathophysiologischen und diagnostischen

Rolle von cGMP-abhängigen Signalwegen bei M. Alzheimer (Kooperation Dr. Rosenbrock).

Die Silberkörnchenkrankheit („argyrophilic grain disease“, AGD) ist eine häufig auftretende degenerative Erkrankung des alternden Gehirns. Histologisch lassen sich pathognomonische spindelförmige Zelleinschlüsse („argyrophilic grains“) darstellen. Zusätzlich finden sich Tauablagerungen in Oligodendroglia und Nervenzell-Zytoplasmen. Sie kann klinisch dem M. Alzheimer oder dem M. Pick ähneln, scheint aber dennoch eine eigenständige Entität zu sein. Durch Korrelationsstudien wurde belegt, dass AGDs für sich genommen ausreichen, eine Demenz herbeizuführen, obwohl dies nur in rund 50 % der Fälle ist und daher in der Differenzialdiagnose dieser Erkrankungen zu berücksichtigen ist. Eine spezifische klinische Symptomatik, insbesondere bei fehlender Demenz ist bisher nicht zu stellen. Dies macht eine sichere klinische Diagnostik ante mortem so gut wie unmöglich. In Kooperation mit Prof. Braak und Prof. Thal untersuchen wir derzeit Gehirne mit typischen AGD-Veränderungen auf histopathologische Merkmale in Bezug auf klinische Auffälligkeiten und Symptomatiken, um kritische klinische Kennzeichen und Ausprägungen für eine verbesserte klinische Diffe-

rentialdiagnose zu analysieren und interpretieren.

Dr. v. Einem und Dr. Schnack werden durch Bausteinstipendien der Universität Ulm gefördert. Frau Wahler wird durch ein Promotionsstipendium der Schering Stiftung gefördert. Des Weiteren werden zwei Doktorarbeiten durch das Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter (BIU) gefördert. Förderung durch Industriemittel erfolgte durch Heel GmbH.

Frau Prof. Dr. v. Arnim ist Kollegiatin der „Heidelberger Akademie der Wissenschaften“ und seit 2012 Vertrauensdozentin der Studienstiftung des deutschen Volkes.

Studienzentrum

Dr. J. Schuster (Studienleiter)

Im Zuge des Anbaus an das Rehabilitationskrankenhaus Ulm wurde bereits 2011 das neu errichtete Zentrum für klinische Studien bezogen. In den Räumlichkeiten des Studienzentrums werden klinische Prüfungen in allen neurologischen Disziplinen durchgeführt. Hauptaugenmerk liegt dabei auf Studien der Phase II und III, sowie Investigator Initiated Trials. Besonders sind hier auch die Register-Studien zu erwähnen, wie das Deutsche Netzwerk für Motoneuronerkrankungen (MND-Net), das Kompetenznetz Demenzen – FTLD, und das Register zur Epidemiologie von ALS in Schwaben. Insgesamt wurden über 50 klinische Studien erfolgreich in 2012 durchgeführt.

Die räumliche Anbindung des Studienzentrums an die Hochschulambulanz, und wenn nötig, an die stationäre Versorgung zeigt sich hierbei als besonders hilfreich und effizient, um auch anspruchsvolle Studiendesigns durchführen zu können. Auch personell ist das Team des Studienzentrums weiter gewachsen. Es besteht mittlerweile aus 6 Studienärzten, die sich ganz auf die Behandlung von Studienpatienten konzentrieren. Unterstützt werden sie dabei von 17 Study Nurses, 10 Medizinischen Dokumentaren und 2 Neuropsychologen.



Nachdem im Frühjahr 2012 der bisherige Studienleiter Herr Dr. Fischer in den wohlverdienten Ruhestand verabschiedet wurde, konnte mit Herrn Dr. Schuster ein neuer Studienleiter gewonnen werden. Herr Dr. Schuster kommt zu uns mit vielen Jahren Erfahrung als Projektmanager von internationalen Studien, und wird den Ausbau des Studienzentrums tatkräftig weiterführen.

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.



VERANSTALTUNGEN SOMMERSEMESTER 2012 VERANSTALTUNGEN WINTERSEMESTER 2012/2013



VERANSTALTUNGEN SOMMERSEMESTER 2012



16.04.2012

Prof. Dr. G. Kempermann, Dresden
Adulte Neurogenese: Wozu sind
neue Nervenzellen im Hippokam-
pus gut?

30.04.2012

Prof. Dr. I. Bodis-Wollner, New York
Foveal remodeling and SD-Optical
Coherence Tomography as a Po-
tential Biomarker for Parkinson
Disease

07.05.2012

Dr. R. Horowski, Berlin
Berühmte Männer in der Parkinson-
forschung

04.6.2012

Prof. Dr. P. Van Damme, Leuven
Modeling genetic causes of ALS-
FTD

15.06.2012

Prof. Dr. A. Laspada, San Diego
Recent developments in polygluta-
mine diseases

18.06.2012

Prof. Dr. B. Wildemann, Heidelberg
Diagnostik und Therapie der Kolla-
genosen mit ZNS-Beteiligung

25.06.2012

PD Dr. P. Reilich, München
Phäno-/Genotyp-Korrelationen bei
myofibrillären Myopathien und Glie-
dergürteldystrophien

02.07.2012

Prof. Dr. D. Thal, Ulm
Neuropathologie-Konferenz

09.07.2012

Prof. Dr. D. Liebetanz, Göttingen
Perspektiven der Neuroprothetik in
der Rehabilitation

16.07.2012

Prof. Dr. E. Mandelkow, Hamburg
Tau-Protein – Struktur und Aggre-
gation in neurodegenerativen Er-
krankungen

30.07.2012

Dr. P. Maher, San Diego
Using a cell-based strategy to deve-
lop broadly active multi-target drugs
for CNS disease

VERANSTALTUNGEN WINTERSEMESTER 2012/2013



11.10.2012

Prof. Dr. Gouri-Devi / Indien
ALS/MND on the Indian Subcontinent

22.10.2012

Prof. W. Hacke, Heidelberg
Update zur Thrombolyse und mechanischer ReKanalisierung

12.11.2012

Prof. Dr. D. Thal
Neuropathologiekonferenz

17.11.2012

Jahressymposium der Neurologischen Uniklinik

19.11.2012

PD Dr. A. Ramirez, Bonn
Molecular Genetics of Alzheimer Disease

26.11.2012

Prof. Dr. K. Jurkat-Rott
Muskelkolloquium

10.12.2012

Prof. Dr. R. Hohlfeld, München
Neues zu Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose

17.12.2012

Prof. Dr. H. Reichmann, Dresden
Nicht-motorische Störungen beim idiopathischen Parkinsonsyndrom

14.01.2013

Prof. Dr. O. Riess, Tübingen
Deciphering the pathogenesis of SCA3 using animal models

21.01.2013

Prof. Dr. P. Riederer, Würzburg
Zum Problem der Lateralität bei der Parkinson-Krankheit

28.01.2013

Prof. Dr. A. Münchau, Hamburg
Tourette Syndrom als Model einer Hirnentwicklungsstörung

04.02.2013

Dr. S. Boillée, Paris
Contribution of microglial cells to motor neuron degeneration in ALS models

18.02.2013

Prof. Dr. O. Hanemann, Plymouth
Merlin's Tumore

13.-14.02.2012

ALS/MND Netzwerktreffen
Reisensburg, organisiert von Prof.
Dr. A.C. Ludolph und Prof. Dr. J.
Weishaupt.

14.-16.05.2012

2. ALS/MND Netzwerktreffen
Reisensburg, organisiert von Prof.
Dr. A.C. Ludolph und Prof. Dr. J.
Weishaupt.

Liquordiagnostik (OA Prof. Dr.
Tumani): Diese Kurse vermitteln
Grundlagen der Liquor-Analytik und
beinhalten interaktive klinische Fall-
beispiele. 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 akkredi-
tiert. Das Angebot wurde im Jahr
2012 erweitert und somit werden
auch Liquordiagnostik-Kurse für
Neurologen aus der Türkei ange-
boten.

23.06.2012

Liquordiagnostik-Kurs für Neurolo-
gen.

13.-14.07.2012

Liquordiagnostik-Kurs – für MTAs,
Laborärzte und Neurologen.

15.12.2012

Liquordiagnostik-Kurs – für Neuro-
logen.

01.-02.-11. 2012

Liquordiagnostik-Kurs – für Neuro-
logen aus der Türkei.

15.09.2012

Parkinson-Patienten-Seminar
organisiert von Prof. Dr. J. Kassu-
bek, PD Dr. E. Pinkhardt und Prof.
Dr. A. Riecker

19.09.2012

9. Ulmer Alzheimerstag / organisiert
von Prof. Dr. Ch. von Arnim.

27.10.2012

Botulinumtoxin bei Spastik - Patien-
tenseminar - organisiert von Prof.
Dr. A.C. Ludolph und PD Dr. E.
Pinkhardt.

17.11.2012

16. Ulmer Neurologie-Symposium
veranstaltet und organisiert von
Prof. Dr. J. Kassubek und Prof. Dr.
A.C. Ludolph.

16. Ulmer Neurologie Symposium

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

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

Neues zu Diagnostik und
Therapie neurologischer
Erkrankungen

Samstag, 17. November 2012
9:00 - 13:00 Uhr



Programm

- 09:00 - 09:15 **Begrüßung**
(Prof. Dr. A. C. Ludolph)
- 09:15 - 09:35 **Aktuelle Therapie der CIDP**
(Dr. A. Rosenbohm)
- 09:35 - 09:55 **Akuter Schlaganfall und Zeitfenster – aktuelle Entwicklungen und laufende Studien**
(Dr. E. Jüttler)
- 09:55 - 10:15 **Therapie des Morbus Parkinson: Update**
(Prof. Dr. J. Kassubek)
- 10:15 - 10:35 **Neues zur Genetik der ALS: klinische Implikationen**
(Prof. Dr. J. Weishaupt)
- 10:35 - 10:55 **„Train your Brain“: körperliche Aktivität bei neurodegenerativen Erkrankungen**
(Prof. Dr. C. von Arnim)
- 10:55 - 11:00 **Ein 72-jähriger Patient mit plötzlichen grunzenden Lautäußerungen**
(Dr. M. Senel)
- 11:00 - 11:20 **Pause**
- 11:20 - 11:30 **Ein 47-jähriger Patient mit multilokulärer zerebraler Raumforderung und einer seltenen Diagnose**
(Drs. T. Friedrich / M. Schombara)
- 11:30 - 11:50 **Neues zu paraneoplastischen neurologischen Syndromen und Antikörper-vermittelten Enzephalitiden**
(Dr. J. Lowerenz)
- 11:50 - 12:10 **Schwindel: Ein Chamäleon in der neurologischen Differenzialdiagnose**
(PD Dr. E. Pinkhardt)
- 12:10 - 12:30 **Hirnentwicklungsstörungen und Epilepsie**
(PD Dr. S. Fauser)
- 12:30 - 12:50 **Multiple Sklerose: Therapieoptionen 2012**
(Prof. Dr. H. Tumani)
- 12:50 - 13:00 **Auflösung / Diskussion der Fallvorstellungen**
- 13:00 **Schlusswort**
(Prof. Dr. A. C. Ludolph)

Lehre

Herr PD Dr. S. Süssmuth

(Lehrbeauftragter)

Frau Prof. Dr. C. v. Arnim

(stellvertr. Lehrbeauftragte)

Herr Prof. Dr. J. Kassubek

(Prüfungs-/PJ-Beauftragter)

Das Lehrangebot konnte im Sinne der Nachwuchsförderung auch 2012 wieder erweitert werden. Insbesondere die frühe Förderung von Studierenden mit besonderem Interesse an der Neurologie und an neurologisch-experimentellen wissenschaftlichen Fragestellungen im „Neuro-Track“-Programm und der Unterricht für die Studierenden im Praktischen Jahr (PJ) wurden gezielt vorangetrieben. Alle Mitarbeiter der Abteilung und unsere externen Dozenten haben mit ihrem großen Engagement erneut zum Gelingen aller Veranstaltungen beigetragen. Ein besonderer Dank gilt wieder Frau Weber im Oberarztsekretariat, die die Semesterplanung hervorragend vorbereitet hat, sowie Frau Agrawal und Frau Benda, die bei der Organisation, Prüfungserstellung und –auswertung mitwirkten.

Die für die Humanmedizin zentrale Veranstaltung ist die Hauptvorlesung mit neurologischem Praktikum für das 9./10. Semester. In Zeiten zunehmender Mediennutzung

und Informationsbeschaffung durch Skripte und Synopsen bietet die altbewährte Vorlesung aber nicht nur den unmittelbaren Kontakt mit dem Dozenten, der sein Fach repräsentiert und den aktuellen Wissensstand vermittelt, sondern sie trägt mit den klinischen Falldarstellungen mit Vorstellungen von Patienten auch wesentlich zum Verständnis bei. Die Vorlesung stellt einen optimalen Bezug zum Praktikum dar, in das auch eine Prüfung der praktischen Fähigkeiten der Studierenden mittels standardisierter Examination im Sinne eines OSCE (Objective Structured Clinical Examination) integriert ist. Die Durchführung dieser Prüfung direkt im Gruppenunterricht funktioniert einwandfrei und führt spürbar zur Verbesserung der praktischen Fähigkeiten der Studierenden. Auch die Zusammenarbeit mit der Abt. Radiologie zur Vermittlung der neuroradiologischen Untersuchungstechniken und Befunde war wieder hervorragend.

Unser Programm „Neuro-Track“ in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. T. Böckers von der Abt. Anatomie und Zellbiologie zur gezielten Förderung der neurowissenschaftlich interessierten Studierenden ist ein Erfolgsmodell, das mittlerweile auch von anderen Fachdisziplinen mit Begeisterung übernommen wurde. Der Unterricht findet 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. Seitens der Neurologie betreuen Frau Prof. Dr. v. Arnim und Herrn PD Dr. Pinkhardt die Studierenden und leisten damit einen nicht hoch genug zu schätzenden wichtigen Beitrag für die Nachwuchsförderung. Von den Studierenden wird dieses Programm sehr geschätzt.

<http://www.uni-ulm.de/med/fakultaet/studium-und-lehre/lehr-und-lernkonzept-medulm/ulmer-studientracks.html>

Die Ausbildung der Studierenden im PJ wurde 2012 deutlich erweitert und intensiviert. Es besteht nun ein fester Rotationsplan, der für jeden Studenten individuell gestaltet wird. Neben der Mitarbeit auf einer Station und Einblicken in die Stroke Unit/Intermediate Care-Station, in die verschiedenen Hochschulambulanz und die Funktionsberei-

che bekommen die Studierenden regelmäßige Lehrvisiten mit Prof. Dr. Ludolph und Fallseminare mit den Oberärzten der Abteilung geboten. Abgerundet wird das Programm durch ein neurologisches Probeexamen, das Prof. Dr. Kassubek durchführt.

Wie bereits früher fand die beliebte Abendveranstaltung „Hammerexamensrepetitorium Neurologie - Den Nagel auf den Kopf schlagen“ zur Examensvorbereitung auch in 2012 wieder eine hervorragende Resonanz, die Raumgröße des Gemeinschaftsraums war bei allen Veranstaltungen durch die Beteiligung auch der externen PJ-Studierenden gerade noch ausreichend. Auch die klinisch-wissenschaftlichen Vorträge im Rahmen der Montagsseminare wurden von unseren PJ-Studierenden gern angenommen.

Begleitend zum neurologischen Untersuchungskurs für das 5./6./7. Semester bot Herr PD Dr. E. Pinkhardt wieder eine zusammenfassende Begleitvorlesung an, die mit Beiträgen von Herrn Prof. Dr. I. Uttner und Herrn Prof. Dr. D. Thal zum Thema „Kognition“ und von Frau Dr. Dr. D. Lulé zu „Patientenverfügungen in der Neurologie“ im Rahmen des Querschnittsfachs Palliativmedizin (Q13) ergänzt wurde. Darüber hinaus ist die Neurologie in bewährter Weise in den Querschnittsfächern

PJ-Curriculum an der PJ-Studierenden/innen:

Ab dem Jahr 2012 wurde die PJ-Ausbildung in der Klinik für Neurologie deutlich ausgebaut und intensiviert. Es besteht ein fester Rotationsplan, der für jeden Studenten individuell gestaltet wird und alle Möglichkeiten des Faches Neurologie, wie sie in unserer universitären Klinik behandelt werden, in ein studiennahes Ausbildungsprogramm integriert. Dies umfasst im einzelnen folgende Punkte:

- Feste Rotation für jede/n einzelne/n PJ-Studenten/in (immer nur einer auf einmal) auf unsere Stroke Unit/Intensivstation Care-Station mit 27 montierten Betten, die das weite Spektrum der Schlaganfall-Akutfürsorge kennen zu lernen ermöglicht, sowie das gesamte Spektrum der schweren neurologischen Erkrankungen, die eine intensiviertere Behandlung unter Bedingungen einer Überwachungsstation erforderlich machen. In diesem Bereich befindet sich zudem die epileptologische Station für präintraoperative Epilepsiediagnostik, so dass auch in diesem Bereich zusätzliche Einblicke möglich sind.
- Zum Ende des PJ-Terms Tageweise Rotation in unsere Hochschulumambulanz (immer nur ein Student gleichzeitig), um im Rahmen der ambulanten klinischen Versorgung und des klinischen Studienzentrums einzelne neurologische Erkrankungsgruppen in den Spezialprechstunden kennen zu lernen.

Dies umfasst im einzelnen:

- Ambulanz für Motoneuronenerkrankungen
- Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen
- Ambulanz für Bewegungsstörungen
- Ambulanz für entzündliche ZNS-Erkrankungen
- Ambulanz für Epilepsie
- Gedächtnisambulanz (Ambulanz für demenzielle Erkrankungen)
- Feste Rotation in die einzelnen Funktionsbereiche, um hier an jeweils einem Tag die Methoden der apparativen neurologischen Befunderhebung näher kennen zu lernen (jeweils nur ein Student auf einmal)

Dies umfasst folgende Funktionsbereiche:

- Elektrophysiologie
- EEG
- Ultraschall der im Versorgungsnetz Gefäße (Duplex)
- Liquorlabor
- Muskelabor
- MRT-Befundung
- Im Rahmen der PJ-Ausbildung werden zudem alle 2 Wochen von Oberärzten der Abteilung Fallseminare durchgeführt, in denen an einem konkreten Einzelfall eines Patienten auf der Station (welche nach Wünschen der PJ-Studierenden/innen ausgewählt werden) die neurologisch-klinische Befunderhebung und der Weg „vom Symptom zur Diagnose“ im kollegialen Dialog durchgesprochen werden. Es handelt sich somit nicht um theoretische Frontalveranstaltungen, sondern um Ausbildungsveranstaltungen an und mit dem Patienten.
- Es werden regelmäßige Lehrvisiten im Rahmen der Chefarztvisiten durch Prof. Ludolph durchgeführt.
- Zum Abschluss des jeweiligen PJ-Terms wird ein neurologisches Probeseminar durchgeführt, in dem durch den PJ-beauftragten Oberarzt, der auch selbst in Staatsexamina prüft, der komplette Ablauf eines mündlichen Staatsexamens von Anfang bis Ende abgeheftet wird, um zum einen die entsprechenden Abläufe darzustellen und zum anderen wesentliche Punkte und Erfahrungswerte für die Prüfung weiterzugeben.

Wir hoffen, mit diesem intensiven Ausbildungsprogramm im Fach Neurologie Ihnen das Fach in seiner praktischen Anwendung und den vielfältigen Möglichkeiten in der Klinik näher zu bringen und freuen uns auf Ihr Kommen!

„Infektiologie“ (Q4) mit Prof. Dr. H. Tumani und PD Dr. S. Süßmuth und in „Medizin des Alterns“ (Q7) unter Mitwirken von Fr. Prof. Dr. C. von Arnim, PD. Dr. S. Süßmuth, Dr. J. Lewerenz, Fr. Dr. S. Jesse und PD Dr. E. Pinkhardt vertreten.

Das im WS 2011/12 angelaufene regelmäßige Seminar „state of the art-MR-Bildgebung in der Neurologie und in den Neurowissenschaften“ von Frau Dr. Dr. D. Lulé und Herrn PD Dr. H.-P. Müller wurde von einer Ganztagesveranstaltung in 4 Einzeltermine aufgeteilt und fand auch 2012 wieder interessierte Zuhörer. Das Seminar trägt wesentlich dazu bei, das Verständnis für diesen wichtigen Schwerpunkt der Neurowissenschaften zu fördern.

Für die Studierenden der Biologie (Master) wird das Nebenfach „Clinical Neuroscience“ (Praktikum und Seminaren) angeboten, für die Studierenden der Molekularen Medizin gibt es das Wahlmodul „Clinical Neuroscience“ (Vorlesungen und Klausur). Organisation und Durchführung obliegt Fr. PD Dr. P. Steinacker. Mittlerweile Wahlmodul im Materstudiengang der Molekularen Medizin ist der Journal Club (Jun. Prof. Dr. A.M. Grabrucker, Neurozentrum Ulm, und Frau Dr. A. Witting, Experimentelle Neurologie).

In Zusammenarbeit mit der Abt. Psychiatrie III (Prof. Dr. T. Kammer, Fr. PD Dr. B. Abler, Dr. H. Graf) und der Kinder- und Jugendpsychiatrie (Dr. P. Plener) organisierte Herr Dr. P. Weydt nun bereits im vierten Jahr eine Wahlpflichtveranstaltung zum Thema psychiatrischer und neurologischer Diagnosen im Film, die bei den Studierenden anhaltend großen Anklang findet.

Herr PD Dr. H.P. Müller habilitierte sich 2012 mit seinen Arbeiten zu „Auswerteverfahren zur computergestützten Analyse krankheitsspezifischer Veränderungen bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen mittels Diffusionstensorbildung“.

Habilitationen / Promotionen 2012

Habilitationen

Müller, Hans-Peter

Auswerteverfahren zur computergestützten Analyse krankheits-spezifischer Veränderungen bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen mittels Diffusionstensorbildung

Dr. med.

Hartmann, Nele

Liquorproteomanalyse zur Identifizierung von Biomarkern bei Patienten mit Pseudotumor cerebri

Endruhn, Sonja

Die Bioelektrische Impedanzanalyse bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose - eine prospektive Pilotstudie

Wurster, Claudia

Untersuchung neuronaler Korrelate der Fingermotorik mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom

Grözingler, Daniel

Liquorproteomanalyse bei der Villiisk-Enzephalomyelitis

Jobs, Catherine

Die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei epileptischen Anfällen

Wagenfeld, Kerstin

Der NMDA Antagonist Neramexane im ALS Mausmodell – Effekte auf Funktion und Überleben

Dr. hum. biol.

Groth, Katarina

The aspect of temporal auditory information for German vowel length processing in developmental dyslexia: Behavioural and fMRI experiments

Publikationen

Originalarbeiten

1. Abel O, Powell JF, Andersen PM, Al-Chalabi A. ALSod: A user-friendly on-line bioinformatics tool for amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Hum Mutat* 2012;33(9):1345-51
2. Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N, Henke N, Hofstetter HH, Issberner A, Kovacs Z, Lewerenz J, Lisak D, Maher P, Mausberg AK, Quasthoff K, Zimmermann C, Hartung HP, Methner A. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. *J Neuroinflammation* 2012;9:163
3. Arons MH, Thynne CJ, Grabrucker AM, Li D, Schoen M, Cheyne JE, Boeckers TM, Montgomery JM, Garner CC. Autism-associated mutations in ProSAP2/Shank3 impair synaptic transmission and neurexin-neuroigin-mediated transsynaptic signaling. *J Neurosci* 2012;32(43):14966-78
4. Aylward EH, Liu D, Nopoulos PC, Ross CA, Pierson RK, Mills JA, Long JD, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group [including Süßmuth S, Landwehrmeyer BG]. Striatal Volume Contributes to the Prediction of Onset of Huntington Disease in Incident Cases. *Biol Psych* 2012;71(9):822-888
5. Beck H, Flynn K, Lindenberg KS, Schwarz H, Bradke F, Di Giovanni S, Knöll B. Serum Response Factor (SRF)-cofilin-actin signaling axis modulates mitochondrial dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(38):E2523-32
6. Becker JS, Kumtabtim U, Wu B, Steinacker P, Otto M, Matusch A. Mass spectrometry imaging (MSI) of metals in mouse spinal cord by laser ablation ICP-MS. *Metallomics* 2012;4(3):284-288
7. Beyer AS, von Einem B, Schwanzar D, Keller IE, Hellrung A, Thal DR, Ingelsson M, Makarova A, Deng M, Chhabra ES, Pröpfer C, Böckers TM, Hyman BT, von Arnim CA. Engulfment adapter PTB domain containing 1 interacts with and affects processing of the amyloid- β precursor protein. *Neurobiol Aging* 2012;33(4):732-43
8. Bibl M, Welge V, Schmidt H, Esselmann H, Mollenhauer B, Lewczuk P, Otto M, Kornhuber J, Wiltfang J. Plasma amyloid-beta peptides in acute cerebral ischemia: a pilot study. *J Clin Lab Anal* 2012;26(4):238-45
9. Blauw HM, van Rheenen W, Koppers M, Van Damme P, Waibel S, Lemmens R, van Vught PW, Meyer T, Schulte C, Gasser T, Cuppen E, Pasterkamp RJ, Robberecht W, Ludolph AC, Veldink JH, van den Berg LH. NIPA1 polyalanine repeat expansions are associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2012;21(11):2497-502

10. Braak H, Del Tredici K. Alzheimer's disease: pathogenesis and prevention. *Alzheimers Dement* 2012;8(3):227-33
11. Braak H, Del Tredici K. Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? *Curr Opin Neurol* 2012;25(6):708-14
12. Braak H, Del Tredici K. Evolutional aspects of Alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis* 2012;33:S155-S161
13. Brettschneider J, Van Deerlin VM, Robinson JL, Kwong L, Lee EB, Ali YO, Safren N, Monteiro MJ, Toledo JB, Elman L, McCluskey L, Irwin DJ, Grossman M, Molina-Porcel L, Lee VM, Trojanowski JQ. Pattern of ubiquilin pathology in ALS and FTLD indicates presence of C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Acta Neuropathol* 2012;123(6):825-39
14. Brettschneider J, Libon DJ, Toledo JB, Xie SX, McCluskey L, Elman L, Geser F, Lee VM, Grossman M, Trojanowski JQ. Microglial activation and TDP-43 pathology correlate with executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2012;123(3):395-407
15. Brettschneider J, Toledo JB, Van Deerlin VM, Elman L, McCluskey L, Lee VM, Trojanowski JQ. Microglial activation correlates with disease progression and upper motor neuron clinical symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2012;7(6):e39216
16. Brossman B, Williams JK, Downing N, Mills JA, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group [including Landwehrmeyer BG]. Development of the huntington disease work function scale. *J Occup Environ Med* 2012;54(10):1300-8
17. Cavanna AE, David K, Orth M, Robertson MM. Predictors during childhood of future health-related quality of life in adults with Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(6):605-612
18. Cipresso P, Carelli L, Solca F, Meazzi D, Meriggi P, Poletti B, Lule D, Ludolph AC, Silani V, Riva G. The use of P300-based BCIs in amyotrophic lateral sclerosis: from augmentative and alternative communication to cognitive assessment. *Brain Behav* 2012;2(4):479-498
19. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS II investigators [including Tumani H]. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829-39
20. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, Filippi M; ALLEGRO Study Group [including Tumani H]. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;366(11):1000-

1009

21. Cubo E, González M, del Puerto I, de Yébenes JG, Arconada OF, Gabriel y Galán JM; European Huntington's Disease Initiative Study Group.[including Ludolph AC, Landwehrmeyer B]. Placebo effect characteristics observed in a single, international, longitudinal study in Huntington's disease. *Mov Disord* 2012;27(3):439-4
22. Danzer KM, Kranich LR, Ruf WP, Cagsal-Getkin O, Winslow AR, Zhu L, Vanderburg CR, McLean PJ. Exosomal cell-to-cell transmission of alpha synuclein oligomers. *Mol Neurodegener* 2012;7:42
23. Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27(5):597-607
24. Del Tredici K, Braak H. Spinal cord lesions in sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2012;124(5):643-64
25. Del Tredici K, Jost WH. [Gastrointestinal dysfunction in idiopathic Parkinson's disease]. *Nervenarzt* 2012;83:1282-1291
26. Dibaj P, Zschüntzsch J, Steffens H, Scheffel J, Göricke B, Weishaupt JH, Le Meur K, Kirchoff F, Hanisch UK, Schomburg ED, Neusch C. Influence of Methylene Blue on Microglia-Induced Inflammation and Motor Neuron Degeneration in the SOD1(G93A) Model for ALS. *PLoS One* 2012;7(8):e43963
27. Dong X, Zong S, Witting A, Lindenberg KS, Kochanek S, Huang B. Adenovirus vector-based in vitro neuronal cell model for Huntington's disease with human disease-like differential aggregation and degeneration. *J Gene Med* 2012;14(7):468-81
28. Dufke C, Schlipf N, Schüle R, Bonin M, Auer-Grumbach M, Stevanin G, Depienne C, Kassubek J, Klebe S, Klimpe S, Klopstock T, Otto S, Poths S, Seibel A, Stolze H, Gal A, Schöls L, Bauer P. A high-throughput resequencing microarray for autosomal dominant spastic paraplegia genes. *Neurogenetics* 2012;13(3):215-227
29. Dupuis L, Dengler R, Heneka MT, Meyer T, Zierz S, Kassubek J, Fischer W, Steiner F, Lindauer E, Otto M, Dreyhaupt J, Grehl T, Hermann A, Winkler AS, Bogdahn U, Benecke R, Schrank B, Wessig C, Grosskreutz J, Ludolph AC; the GERP ALS Study Group. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Combination with Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One* 2012;7(6):e37885
30. Dupuis L, Petersen A, Weydt P. Progranulin bridges energy homeostasis and fronto-temporal dementia. *Cell Metab* 2012;15(3):269-70
31. Euler P, Friedrich B, Ziegler R, Kuhn A, Lindenberg KS, Weiller C, Zunker B. Gene expression analysis on a single cell level in Purkinje cells of Huntington's disease transgenic mice. *Neurosci Lett* 2012; 517(1):7-12

32. Feneberg E, Steinacker P, Lehnert S, Neumann M, Otto M. Recent biomarker approaches in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *J Lab Med* 2012;36(1):3-8
33. Feneberg E, Otto M. Frontotemporale Demenz wird epidemiologisch unterschätzt. *INFO Neurol Psych* 2012;14(3):57-60
34. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators[including Tumani H]. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1087-97
35. Frank T, Klinker F, Falkenburger BH, Laage R, Lühder F, Göricke B, Schneider A, Neurath H, Desel H, Liebetanz D, Bähr M, Weishaupt JH. Pegylated granulocyte colony-stimulating factor conveys long-term neuroprotection and improves functional outcome in a model of Parkinson's disease. *Brain* 2012;135(Pt 6):1914-25
36. Franzkowiak S, Pollok B, Biermann-Ruben K, Südmeyer M, Paszek J, Thomalla G, Jonas M, Orth M, Münchau A, Schnitzler A. Motor-cortical interaction in Gilles de la Tourette syndrome. *PLoS One* 2012;7(1):e27850
37. Friedrich B, Euler P, Ziegler R, Kuhn A, Landwehrmeyer BG, Luthi-Carter R, Weiller C, Hellwig S, Zucker B. Comparative analyses of Purkinje cell gene expression profiles reveal shared molecular abnormalities in models of different polyglutamine diseases. *Brain Res* 2012;1481:37-48
38. Frings L, Mader I, Landwehrmeyer BG, Weiller C, Hüll M, Huppertz HJ. Quantifying change in individual subjects affected by frontotemporal lobar degeneration using automated longitudinal MRI volumetry. *Hum Brain Mapp* 2012;33(7):1526-35
39. Gahr M, Kerling F, Ludolph AG, Plener P. Cognitive impairment and abnormal behaviour related to ring chromosome 20 aberration. *J Autism Dev Disord* 2012;42(6):1146-8
40. Gahr M, Gastl R, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C, Freudenmann RW. Successful treatment of schizophrenia with melperone augmentation in a patient with phenotypic CYP2D6 ultrarapid metabolism: a case report. *J Med Case Reports* 2012;6:49
41. Gelderblom M, Leypoldt F, Lewerenz J, Birkenmayer G, Orozco D, Ludwig P, Thundiyil J, Arumugam TV, Gerloff C, Tolosa E, Maher P, Magnus T. The flavonoid fisetin attenuates postischemic immune cell infiltration, activation and infarct size after transient cerebral middle artery occlusion in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32(5):835-843

42. Gierthmühlen J, Maier C, Baron R, Tölle T, Treede RD, Birbaumer N, Hüge V, Koroschetz J, Krumova EK, Lauchart M, Maihöfner C, Richter H, Westermann A. German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) study group [including Landwehrmeyer BJ]: Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain* 2012;153(4):765-774
43. Gispert S, Kurz A, Waibel S, Bauer P, Liepelt I, Geisen C, Gitler AD, Becker T, Weber M, Berg D, Andersen PM, Krüger R, Riess O, Ludolph AC, Auburger G. The modulation of Amyotrophic Lateral Sclerosis risk by Ataxin-2 intermediate polyglutamine expansions is a specific effect. *Neurobiol Dis* 2012;45(1):356-361
44. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators [including Tumani H]. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-1107
45. Grasedieck S, Schöler N, Bommer M, Niess JH, Tumani H, Rouhi A, Bloehdorn J, Liebisch P, Mertens D, Döhner H, Buske C, Langer C, Kuchenbauer F. Impact of serum storage conditions on microRNA stability. *Leukemia* 2012;26(11):2414-6
46. Harrington DL, Smith MM, Zhang Y, Carlozzi NE, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group.[including Landwehrmeyer B]. Cognitive domains that predict time to diagnosis in prodromal Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 2012;83(6):612-619
47. Hart MP, Brettschneider J, Lee VM, Trojanowski JQ, Gitler AD. Distinct TDP-43 pathology in ALS patients with ataxin 2 intermediate-length polyQ expansions. *Acta Neuropathol* 2012;124(2):221-230
48. Hornyak M, Scholz H, Kiemen A, Kassubek J. Investigating the response to intravenous iron in restless legs syndrome: An observational study. *Sleep Med* 2012;13(6):732-5
49. Ickenstein GW, Höhlig C, Prosiegel M, Koch H, Dziejwas R, Bodechtel U, Müller R, Reichmann H, Riecker A. Prediction of outcome in neurogenic oropharyngeal dysphagia within 72 hours of acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21(7):569-76
50. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, Kleiter I, Kleinschnitz C, Berthele A, Brettschneider J, Hellwig K, Hemmer B, Linker RA, Lauda F, Mayer CA, Tumani H, Melms A, Trebst C, Stangel M, Marziniak M, Hoffmann F, Schippling S, Faiss JH, Neuhaus O, Ettrich B, Zentner C, Guthke K, Hofstadt-van Oy U, Reuss R, Pellkofer H, Ziemann U, Kern P, Wandinger KP, Then Bergh F, Boettcher T, Langel S, Liebetrau M, Rommer PS, Niehaus S, Munch C, Winkelmann A, Zettl UK, Metz I,

- Veauthier C, Sieb JP, Wilke C, Hartung HP, Aktas O, Paul F. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012;9(1):14 (1-17)
51. Jesse S, Ludolph AC. [Thiamine, pyridoxine and cobalamine. From myths to pharmacology and clinical practice]. *Nervenarzt* 2012;83(4):521-32
52. Jesse S, Lehnert S, Jahn O, Parnetti L, Soininen H, Herukka SK, Steinaecker P, Tawfik S, Tumani H, von Arnim CA, Neumann M, Kretzschmar HA, Kulaksiz H, Lenter M, Wiltfang J, Ferger B, Hengerer B, Otto M. Differential sialylation of serpin A1 in the early diagnosis of Parkinson's disease dementia. *PLoS One* 2012;7(11):e48783
53. Jesse S, Kassubek J, Müller H-P, Ludolph AC, Unrath A. Signal alterations of the basal ganglia in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a retrospective case-controlled MRI data bank analysis *BMC Neurology* 2012; 12 (1): 163(1-8)
54. Kassubek J, Sperfeld AD, Pinkhardt EH, Unrath A, Müller HP, Scharffetter-Kochanek K, Ludolph AC, Berneburg M. The cerebro-morphological fingerprint of a progeroid syndrome: white matter changes correlate with neurological symptoms in xeroderma pigmentosum. *PLoS One* 2012;7(2):e30926
55. Kassubek J, Ludolph AC, Müller HP. Neuroimaging of motor neuron diseases. *Ther Adv neurol Disord* 2012;5(2):119-127
56. Kassubek J, Langkammer C. Neuroimaging – Möglichkeiten und Grenzen: Amyotrophe Lateralsklerose. *Neurologisch* 2012;1:51-53
57. Kassubek J, Ludolph AC. Neurotoxikologie des Alkohols. Gefahr durch Komplikationen und Folgeerkrankungen. *Neuro Transmitter* 2012;1:30-35
58. Kerling F, Stefan H. [Antiepileptic drugs--therapeutical update 2012]. *MMW Fortschr Med* 2012;154(7):74-8
59. Klein T, Niessen HG, Itrich C, Mayoux E, Mueller HP, Cheetham S, Stiller D, Kassubek J, Mark M. Evaluation of body fat composition after linagliptin treatment in a rat model of diet-induced obesity: a magnetic resonance spectroscopy study in comparison with sibutramine. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(11):1050-3
60. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, Paul F, Aktas O; Neuromyelitis Optica Study Group [including Tumani H, Bretschneider J]. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2012;69(2):239-45
61. Klenk J, Büchele G, Rapp K, Franke S, Peter R; ActiFE Study Group [including Ludolph AC, von Arnim C]. Walking on sunshine: effect of weather conditions on physical activity in older people. *J Epidemiol Community Health* 2012;66(5):474-6

62. Klimpe S, Schüle R, Kassubek J, Otto S, Kohl Z, Klebe S, Klopstock T, Ratzka S, Karle K, Schöls L. Disease severity affects quality of life of hereditary spastic paraplegia patients. *Eur J Neurol* 2012;19(1):168-171
63. Knauer C, Knauer K, Muller S, Ludolph AC, Bengel D, Muller HP, Huber R. A biochemical marker panel in MRI-proven hyperacute ischemic stroke - a prospective study. *BMC Neurol* 2012;12(1):14
64. Korn T, Tumani H. Patterns of intrathecal autoreactive antibodies in MS using antigen microarrays. *Neurology* 2012;78(8):522-523
65. Kraft E, Binder E, Lulé D, Storch A, Gruber O. Dopaminergic modulation of neural correlates of working memory in Parkinson's disease. *Basal ganglia* 2012;2:33-39
66. Krumova P, Weishaupt JH. Sumoylation fights „aggregopathies“. *Cell Cycle* 2012;11(4):641-2
67. Kuh GF, Stockmann M, Meyer-Ohlendorf M, Linta L, Proepper C, Ludolph AC, Bockmann J, Boeckers TM, Liebau S. Tubulin-binding cofactor B is a direct interaction partner of the dynactin subunit p150(Glued). *Cell Tissue Res* 2012;350(1):13-26
68. Lebedeva E, Stingl JC, Thal DR, Ghebremedhin E, Strauss J, Ozer E, Bertram L, von Einem B, Tumani H, Otto M, Riepe MW, Högel J, Ludolph AC, von Arnim CA. Genetic variants in PSEN2 and correlation to CSF β -amyloid42 levels in AD. *Neurobiol Aging* 2012;33(1):201.e9-201.e18
69. Lee JH, Lee JM, Ramos EM, Gillis T, Mysore JS, Kishikawa S, Hadzi T, Hendricks AE, Hayden MR, Morrison PJ, Nance M, Ross CA, Margolis RL, Squitieri F, Gellera C, Gomez-Tortosa E, Ayuso C, Suchowersky O, Trent RJ, McCusker E, Novelletto A, Frontali M, Jones R, Ashizawa T, Frank S, Saint-Hilaire MH, Hersch SM, Rosas HD, Lucente D, Harrison MB, Zanko A, Abramson RK, Marder K, Sequeiros J, Landwehrmeyer GB; Registry Study of the European Huntington's Disease Network, Shoulson I; Huntington Study Group COHORT project, Myers RH, MacDonald ME, Gusella JF. TAA repeat variation in the GRIK2 gene does not influence age at onset in Huntington's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;424(3):404-408
70. Lee JM, Ramos EM, Lee JH, Gillis T, Mysore JS, Hayden MR, Warby SC, Morrison P, Nance M, Ross CA, Margolis RL, Squitieri F, Orobello S, Di Donato S, Gomez-Tortosa E, Ayuso C, Suchowersky O, Trent RJ, McCusker E, Novelletto A, Frontali M, Jones R, Ashizawa T, Frank S, Saint-Hilaire MH, Hersch SM, Rosas HD, Lucente D, Harrison MB, Zanko A, Abramson RK, Marder K, Sequeiros J, Paulsen JS; PREDICT-HD study of the Huntington Study Group (HSG), Landwehrmeyer GB; REGISTRY study of the Euro-

- pean Huntington's Disease Network, Myers RH; HD-MAPS Study Group, MacDonald ME, Gusella JF; COHORT study of the HSG. CAG repeat expansion in Huntington disease determines age at onset in a fully dominant fashion. *Neurology* 2012;78(10):690-5
71. Lehnert S, Jesse S, Rist W, Steinacker P, Soininen H, Herukka SK, Tumani H, Lenter M, Oeckl P, Ferger B, Hengerer B, Otto M. iTRAQ and multiple reaction monitoring as proteomic tools for biomarker search in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia. *Exp Neurol* 2012;234(2):499-505
 72. Lewerenz J, Sato H, Albrecht P, Henke N, Noack R, Methner A, Maher P. Mutation of ATF4 mediates resistance of neuronal cell lines against oxidative stress by inducing xCT expression. *Cell Death Differ* 2012;19(5):847-858
 73. Leyboldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, Dalmau J, Gerloff C, Lewerenz J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 2012;83(7):681-686
 74. Long JD, Matson WR, Juhl AR, Leavitt BR, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group [including Landwehrmeyer B]. 8OHdG as a marker for Huntington disease progression. *Neurobiol Dis* 2012;46(3):625-634
 75. Ludolph AC, Brettschneider J, Weishaupt JH. Amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2012;25(5):530-5
 76. Lukas A, Kilian R, Hay B, Muche R, von Arnim CAF, Otto M, Riepe M, Jammour M, Denking MD, Nikolaus T. Gesunderhaltung und Entlastung pflegender Angehöriger von Demenzkranken durch ein initiales Case Management. *Z Gerontol Geriat* 2012;45:298-309
 77. Lulé D, Heimrath J, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Uttner I, Kassubek J. Deep brain stimulation and behavioural changes: is comedication the most important factor? *Neurodegener Dis* 2012;9(1):18-24
 78. Lulé D, Pauli S, Altintas E, Singer U, Merk T, Uttner I, Birbaumer N, Ludolph AC. Emotional adjustment in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol* 2012;259(2):334-41
 79. Maftei M, Tian X, Manea M, Exner TE, Schwanzar D, von Arnim CA, Przybylski M. Interaction structure of the complex between neuroprotective factor humanin and Alzheimer's β -amyloid peptide revealed by affinity mass spectrometry and molecular modeling. *J Pept Sci* 2012;18(6):373-82
 80. Maftei M, Thurm F, Leirer VM, von Arnim CA, Elbert T, Przybylski M, Kollasa IT, Manea M. Antigen-Bound and Free β -Amyloid Autoantibodies in Serum of Healthy Adults. *PLoS One* 2012;7(9):e44516

81. Martino D, Cavanna AE, Robertson MM, Orth M. Prevalence and phenomenology of eye tics in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol* 2012;259(10):2137-2140
82. Meyer C, Landwehrmeyer B, Schwenke C, Doble A, Orth M, Ludolph AC; on behalf of the EHDI Study Group. Rate of change in early Huntington's disease: A clinicometric analysis. *Mov Disord* 2012;27(1):118-124
83. Mohamadi MR, Verpillot R, Taverna M, Otto M, Viovy JL. Microchip electrophoresis, with respect to „profiling of A β peptides in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease“. *Methods Mol Biol* 2012;869:173-84
84. Müller HP, Unrath A, Huppertz HJ, Ludolph AC, Kassubek J. Neuroanatomical patterns of cerebral white matter involvement in different motor neuron diseases as studied by diffusion tensor imaging analysis. *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13(3):254-64
85. Müller HP, Vernikouskaya I, Ludolph AC, Kassubek J, Rasche V. Fast diffusion tensor magnetic resonance imaging of the mouse brain at ultrahigh-field: aiming at cohort studies. *PLoS One* 2012;7(12):e53389
86. Nagel L, Rosenbohm A, Ünal H, Rothenbacher D, Ludolph AC. Möglichkeiten register-basierter Studien zur Erforschung seltener Erkrankungen. Beispiel des ersten deutschen bevölkerungsbezogenen Registers für die Amyotrophe Lateralsklerose. *Akt Neurol* 2012: 39:12-17
87. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, Castellani RJ, Crain BJ, Davies P, Del Tredici K, Duyckaerts C, Frosch MP, Haroutunian V, Hof PR, Hulette CM, Hyman BT, Iwatsubo T, Jellinger KA, Jicha GA, Kövari E, Kukull WA, Leverenz JB, Love S, Mackenzie IR, Mann DM, Masliah E, McKee AC, Montine TJ, Morris JC, Schneider JA, Sonnen JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Wisniewski T, Woltjer RL, Beach TG. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71(5):362-81
88. Oeckl P, Steinacker P, Lehnert S, Jesse S, Kretschmar HA, Ludolph AC, Otto M, Feger B. CSF Concentrations of cAMP and cGMP Are Lower in Patients with Creutzfeldt-Jakob Disease but Not Parkinson's Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One* 2012;7(3):e32664
89. Otto M, Bowser R, Turner M, Berry J, Bretschneider J, Connor J, Costa J, Cudkovicz M, Glass J, Jahn O, Lehnert S, Malaspina A, Parnetti L, Petzold A, Shaw P, Sherman A, Steinacker P, Süßmuth S, Teunissen C, Tumani H, Wuolikainen A, Ludolph A. Roadmap and standard operating procedures for biobanking and discovery of neurochemical markers in ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13(1):1-10

90. Pinkhardt EH, Jurgens R, Lule D, Heimrath J, Ludolph AC, Becker W, Kassubek J. Eye movement impairments in Parkinson's disease: possible role of extradopaminergic mechanisms. *BMC Neurol* 2012;12(1):5
91. Plener PL, Bubalo N, Fladung AK, Ludolph AG, Lulé D. Prone to excitement: Adolescent females with non-suicidal self-injury (NSSI) show altered cortical pattern to emotional and NSS-related material. *Psychiatry Res* 2012;203(2-3):146-52
92. Ponfick M, Ludolph AC, Dekomien G, Uttner I, Kassubek J, Gdynia HJ. Inclusion body myositis mit Morbus Paget und frontotemporaler Demenz: frühe Beteiligung des Herzens und der Atemmuskulatur. *Fortschr Neurol Psych* 2012;80(6):344-7
93. Quarrell OW, Handley O, O'Donovan K, Dumoulin C, Ramos-Arroyo M, Biunno I, Bauer P, Kline M, Landwehrmeyer GB; European Huntington's Disease Network. Discrepancies in reporting the CAG repeat lengths for Huntington's disease. *Eur J Hum Genet* 2012;20(1):20-26
94. Robertson L, Santini H, O'Donovan KL, Squitieri F, Barker RA, Rakowicz M, Landwehrmeyer GB, Quarrell O. Current Pharmacological Management in Juvenile Huntington's Disease. Version 3. *PLoS Curr* 2012;4:RRN1304
95. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, Stam CJ, de Waal H, Wurtman RJ, Wieggers RL, Vellas B, Kamphuis PJ. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2012;31(1):225-36
96. Shang H, Danek A, Landwehrmeyer B, Burgunder JM. Huntington's disease: new aspects on phenotype and genotype. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18 Suppl 1:S107-9
97. Smith MM, Mills JA, Epping EA, Westervelt HJ, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group [including Landwehrmeyer B]. Depressive symptom severity is related to poorer cognitive performance in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology* 2012;26(5):664-9
98. Soyal SM, Felder TK, Auer S, Hahne P, Oberkofler H, Witting A, Paulmichl M, Landwehrmeyer GB, Weydt P, Patsch W; For the European Huntington Disease Network. A greatly extended PPARGC1A genomic locus encodes several new brain-specific isoforms and influences Huntington disease age of onset. *Hum Mol Genet* 2012;21(15):3461-3473
99. Steinbrink C, Groth K, Lachmann T, Riecker A. Neural correlates of temporal auditory processing in developmental dyslexia during German vowel length discrimination: an fMRI study. *Brain Lang* 2012;121(1):1-11

100. Svobodova Z, Reza Mohamadi M, Jankovicova B, Esselmann H, Verpillot R, Otto M, Taverna M, Wiltfang J, Viovy JL, Bilkova Z. Development of a magnetic immunosorbent for on-chip preconcentration of amyloid β isoforms: Representatives of Alzheimer's disease biomarkers. *Biomicrofluidics* 2012;6(2):24126-2412612
101. Synofzik M, Ronchi D, Keskin I, Basak AN, Wilhelm C, Gobbi C, Birve A, Biskup S, Zecca C, Fernández-Santiago R, Kaugesaar T, Schöls L, Marklund SL, Andersen PM. Mutant superoxide dismutase-1 indistinguishable from wild-type causes ALS. *Hum Mol Genet* 2012;21(16):3568-74
102. Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RA, Durr A, Leavitt B, Owen G, Jones R, Johnson H, Craufurd D, Hicks SL, Kennard C, Landwehrmeyer B, Stout JC, Borowsky B, Scahill RI, Frost C, Langbehn DR; the TRACK-HD investigators. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol* 2012;11(1):42-53
103. Tönges L, Frank T, Tatenhorst L, Saal KA, Koch JC, Szego ÉM, Bähr M, Weishaupt JH, Lingor P. Inhibition of rho kinase enhances survival of dopaminergic neurons and attenuates axonal loss in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain* 2012;135(Pt 11):3355-70
104. Toledo JB, Brettschneider J, Grossman M, Arnold SE, Hu WT, Xie SX, Lee VM, Shaw LM, Trojanowski JQ. CSF biomarkers cutoffs: the importance of coincident neuropathological diseases. *Acta Neuropathol* 2012;124(1):23-35
105. Tumani H, Brettschneider J. Biochemical markers of autoimmune diseases of the nervous system. *Curr Pharm Des* 2012;18(29):4556-63
106. Turner MR, Agosta F, Bede P, Govind V, Lulé D, Verstraete E. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomark Med* 2012;6(3):319-37
107. Unrath A, Müller HP, Ludolph AC, Kassubek J. Reversible cortical diffusion restriction, hyperperfusion and t2-hyperintensity caused by two different types of epileptic seizure. *Clin Neuroradiol* 2012;22(3):239-243
108. Uttner I, Brettschneider J, Unrath A, Riecker A. Slowly progressive Foix-Chavany-Marie syndrome as a precursor of a primary progressive aphasia. *J Clin Neurosci* 2012;19(5):765-7
109. Uttner I, Weber S, Freund W, Bengel D, Schmitz B, Ludolph AC, Huber R. Long-term outcome in TGA patients with and without focal hyperintensities in the CA1 region of the hippocampus. *Eur Neurol* 2012;67:155-160
110. Vasic N, Connemann BJ, Wolf RC, Tumani H, Brettschneider J. Cerebrospinal fluid biomarker candidates of schizophrenia: where do we stand? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262(5):375-391

111. Veltkamp R, Jüttler E, Pfefferkorn T, Purrucker J, Ringleb P. Aktuelle Registerstudien beim akuten ischämischen Schlaganfall. *Nervenarzt* 2012;83:1270-1274
112. von Arnim CA, Herbolsheimer F, Nikolaus T, Peter R, Biesalski HK, Ludolph AC, Riepe M, Nagel G an the ActiFE Ulm study group. Dietary antioxidants and dementia in a population-based case-control study among older people in South Germany. *J Alzheimers Dis* 2012;31(4):717-24
113. von Einem B, Weber P, Wagner M, Malnar M, Kosicek M, Hecimovic S, Arnim CA, Schneckenburger H. Cholesterol-Dependent Energy Transfer between Fluorescent Proteins-Insights into Protein Proximity of APP and BACE1 in Different Membranes in Niemann-Pick Type C Disease Cells. *Int J Mol Sci* 2012;13(12):15801-12
114. Watabe-Rudolph M, Song Z, Lausser L, Schnack C, Begus-Nahrman Y, Scheithauer MO, Rettinger G, Otto M, Tumani H, Thal DR, Attems J, Jellinger KA, Kestler HA, von Arnim CA, Rudolph KL. Chitinase enzyme activity in CSF is a powerful biomarker of Alzheimer disease. *Neurology* 2012;78(8):569-77
115. Weishaupt JH, Ganser C, Bähr M. Inflammatory demyelinating CNS disorder in a case of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: positive response to natalizumab. *J Neurol* 2012;259(9):1967-9
116. Wolf RC, Grön G, Sambataro F, Vasic N, Wolf ND, Thomann PA, Saft C, Landwehrmeyer GB, Orth M. Brain activation and functional connectivity in premanifest Huntington's disease during states of intrinsic and phasic alertness. *Hum Brain Mapp* 2012;33(9):2161-2173
117. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Wolf ND, Thomann PA, Saft C, Landwehrmeyer GB, Orth M. Default-mode network changes in preclinical Huntington's disease. *Exp Neurol* 2012;237(1):191-198
118. Wüllner U, Fuchs G, Reketat N, Randerath O, Kassubek J. Requirements for Parkinson's disease pharmacotherapy from the patients' perspective: a questionnaire-based survey. *Curr Med Res Opin* 2012;28(7):1239-46
119. Yilmaz A, Gdynia HJ, Ponfick M, Rösch S, Lindner A, Ludolph AC, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) reveals characteristic pattern of myocardial damage in patients with mitochondrial myopathy. *Clin Res Cardiol* 2012;101(4):255-61

Buchbeiträge

1. Kassubek J, Ludolph AC. Multimodality approach to neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia. In: Strong Michael J. (Eds.) Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Frontotemporal Dementias. Oxford university press 2012;199-208
2. Ludolph AC, Anneser J. Die Amyotrophe Lateralsklerose und andere Motoneuronerkrankungen. In: Thomas Brandt, Hans Christoph Diener, Christian Gerloff (Hrsg.) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2012;1080-1090





Universitätsklinikum Ulm



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



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

Telefon: 0731 - 177 1201
Telefax: 0731 - 177 1202

Internet: [http://www.uniklinik-ulm.de/
struktur/kliniken/neurologie.html](http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie.html)

[http://www.rku.de/de/fachbereiche/
neurologie.html](http://www.rku.de/de/fachbereiche/neurologie.html)

E-Mail: albert.ludolph@rku.de



Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM

RIKU