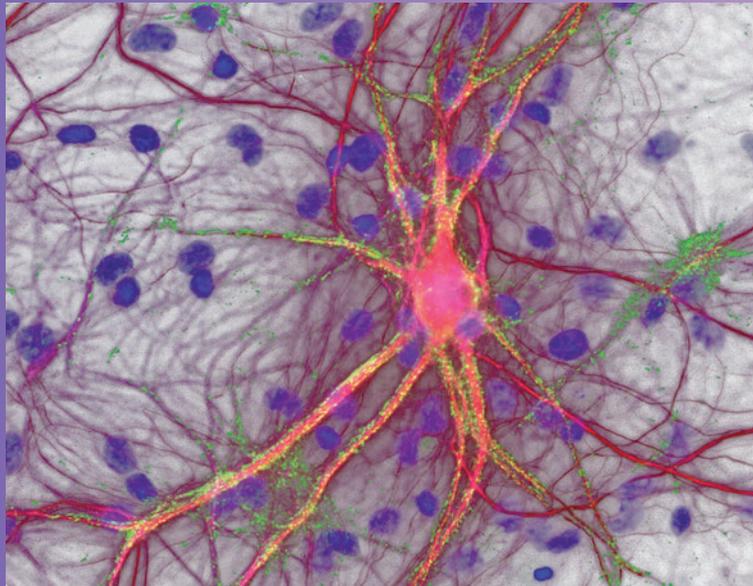
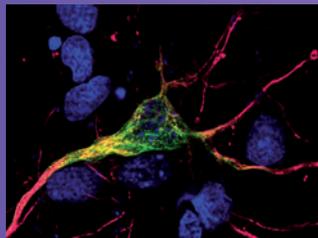
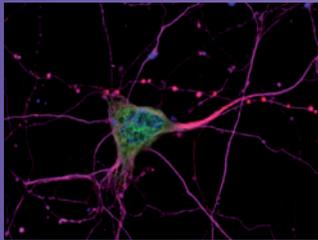


KLINIKBERICHT

Abteilung für Neurologie der Universität Ulm

2013

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



Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM

RIKU

Inhaltsverzeichnis

• Vorwort	3
• Preise und Gäste	10
• Mitarbeiter	11
• Forschungsschwerpunkte	
Ambulanz für Motoneuronerkrankungen / motorische Systemerkrankungen	15
Epilepsie	18
Morbus Huntington	21
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	38
Demenzerkrankungen: Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)	40
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	54
Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und –Therapie	56
Schwindel und Gleichgewichtsstörungen	58
Bildgebende Verfahren: Magnetresonanztomographie	61
Sektion Neurophysiologie	68
Neuroophthalmologie	71
Arbeitsgruppe Neuropsychologie	73
Modelle motorischer Systemerkrankungen	76
Genetische Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)	78
Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS	80

Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration	82
AG Energiestoffwechsel und Neurodegeneration	84
AG Clinical Neuroanatomy	86
Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen	88
Antioxidative Signalwege des Nervensystems	90
Arbeitsgruppe Neurochemie und Neurodegeneration	93
Grundlagenforschung Demenz: Arbeitsgruppe Experimentelle Demenzforschung	96
Spezialambulanz neurogenetische Erkrankungen und präsymptomatische Beratung	98
Klinisches Studienzentrum	99
• Fortbildungsveranstaltungen	101
• Lehre	106
• Promotionen	109
• Publikationen / Habilitationen Originalarbeiten	111
• Impressum	128

Vorwort

Ereignisse 2013

Im Jahr 2013 wurde deutlich, in welche Situation die Universitätskliniken in Deutschland geraten sind und wie wichtig eine nachhaltige Zukunftsgestaltung hier ist. Dies wurde bedauerlicherweise auch an der Ulmer Universitätsklinik deutlich.

Dass darüber hinaus auch die Universitätsklinik Ulm in finanzielle Schieflage kam, muß vor dem Hintergrund der spezifischen Ulmer Situation gesehen werden.

Das RKU hingegen machte weiterhin Gewinn; die offiziellen Zahlen weisen 4,2% Rendite im Jahr 2013 aus, es ist leicht zu errechnen, dass ohne die Abfindungen, die durch – in der Öffentlichkeit heftig diskutierte – Entlassungen notwendig waren, eine höhere Rendite (von mehr als 7%) erreicht wurde.

Ansonsten steigt die Leistungsfähigkeit der Abteilung weiter. Dies gilt für alle Berufsgruppen, Mediziner, Psychologen, Naturwissenschaftler, Pflege, Krankengymnastik, Ergotherapeuten und Logopäden. So haben wir im Jahr 2013 die Zahl von mehr als 4000 Notaufnahmen erstmals überschritten, es kommen mehr als 1000 elektive Patienten hinzu. Dies bedeutet wiederum

eine Steigerungsrate von mehr als 10%. Die Fremdmittelinwerbungen überstiegen dieses Jahr 7,5 Millionen Euro, die Publikationsleistung lag erneut bei einem korrigierten Impactfaktor von etwa 400. Allerdings – ist es leicht vorherzusagen, dass ohne eine Besserung der Arbeitsbedingungen der Kolleginnen und Kollegen diese Kurve nicht anhalten wird.

Was ist noch geschehen?

Es wurden spezifische Betten zur Durchführung der Immunadsorption in der Neurologie eingerichtet, Betten aufgebaut, in denen Patienten, die eine nicht invasive Heimbeatmung brauchen, unter häuslichen Bedingungen, nicht Intensivbedingungen, betreut werden. Wir haben die Phase B Betten auf 6 Betten erhöht, die Zahl der Intermediate Care Betten („Stroke Unit“) ist auf über 30 aufgestockt worden. Wir haben dabei natürlich die Erfahrung machen müssen, dass man nicht gleichzeitig die Zahl der länger liegenden Patienten (Phase B) erhöhen kann und mehr Patienten, die akut aufgenommen wurden im Krankenhaus behalten kann.

Die Zahl der frühzeitigen Verlegungen steigt. Hier ist bereits eine Aufgabe sichtbar, die im Jahr 2014 gelöst werden muß.

Personalien

Im Jahr 2013 habilitierte sich Hr. PD Dr. Eric Jüttler, ebenso Hr. PD Dr. Jan Lewerenz.



PD Dr. Jüttler



PD Dr. Lewerenz

Herr PD Dr. Sigurd Süßmuth verließ die Abteilung und arbeitet seit dem 01.11.2013 als Senior Clinical Research Physician bei Boehringer Ingelheim in Biberach.



PD Dr. Süßmuth

Herr Prof. Dr. Axel Riecker hat ein Angebot der Kliniken Köln / Meerheim angenommen und wird Anfang des Jahres 2014 wechseln.



Prof. Dr. Riecker

Herr Prof. Kassubek erhielt den Lehrbonus 2013 der Universität Ulm für hervorragende Leistungen in der Lehre.



Prof. Dr. Kassubek



**HERRN APL. PROFESSOR
DR. MED. JAN KASSUBEK**
 Klinik für Neurologie im RKU

wird der

**LEHRBONUS 2013
DER UNIVERSITÄT ULM**

für hervorragende Leistungen
in der Lehre zuerkannt.

Ulm, 9. Dezember 2013


 Prof. Dr. Karl Joachim Ebeling
Präsident

Wir haben einen interventionellen Neuroradiologen (Prof. Dr. Michael Schocke, ehemals Innsbruck) eingestellt, der zum 01.05.2014 die eingerichtete Angiographie fachlich betreuen wird; damit haben wir die einmalige Chance Angiographien direkt unter den Aufnahmезimmern der Stroke Unit, nur mit einem Aufzug verbunden, durchzuführen. Die interventionelle Neuroradiologie war in Ulm ja immer etwas problematisch; mit Einrichtung dieser Gruppe und des neuen Direktors der Abteilung für Radiologie, Prof. Dr. Meinrad Beer, scheint sich dieses Bild um 180 Grad zu wenden. Das klinische Studienzentrum wuchs weiter; dies unter der fachkundigen Leitung von Hr. Dr. Joachim Schuster. In der Pflege hatten

wir einen Wechsel der Direktion, auf Fr. Gajski folgte Fr. Maucher; es ist erfreulich zu sehen, dass auch in der Ergotherapie, Krankengymnastik und Logopädie das Interesse an universitären Ausbildungen und akademischen Abschlüssen wächst. Wir sind froh, dass wir in einer vertrauensvollen Nähe dieser Berufsgruppen arbeiten dürfen.

Strukturen

Das erste wesentliche Ereignis des Jahres 2013 war die Einweihung des ALS Forschungszentrums Ulm, gemeinsam mit einem virtuellen Helmholtzinstitut. Das ALS-Forschungszentrum Ulm wurde ja von Spenden von Patienten möglich gemacht, das virtuelle Helmholtzzentrum ist eine Chance zur besseren Vernetzung des Standorts Ulm mit Standorten des DZNE. Auch das virtuelle Institut gemeinsam mit Boehringer Ingelheim (Boehringer-Ingelheim-Universität Ulm Institut, BIU) konnte weiter ausgebaut werden; die Grundlage ist im neurowissenschaftlichen Bereich eine jahrelange vertrauensvolle Zusammenarbeit. Das ALS Register Schwaben wurde um frontotemporale Demenzen erweitert; damit konnten wir auch die Arbeit des ALS- und FTD- Netzes in Deutschland auf unserem „Home

Court“ perfektionieren. Unterstützt wird das Register durch einen vom Sino-German-Center in Beijing finanziertes Register in Peking (10 Millionen Menschen), das unseren Ansatz und unsere Methodik in Schwaben spiegelt. Das gleiche gilt für ein Register in der Mongolei, welches von Prof. Dr. Bassanjev geleitet wird. Monatliche Skype-Konferenzen verbinden uns mit unseren Kolleginnen und Kollegen in Ulanbator und Beijing.

Um diese Entwicklung finanziell und organisatorisch zu festigen, wurden drei Besuche in Ulanbator und Peking durchgeführt; eine Chinese-German-Summer School auf der Reisenburg, organisiert von Dr. Patrick Weydt und Frau Prof. Dr. Christine von Arnim, zeigte den gegenseitigen Willen zur Zusammenarbeit. Wir haben in den letzten Jahren immer an Fortbildungen in der Mongolei (August 2013) mitgewirkt; es fanden sich mehrere Kolleginnen und Kollegen aus China (Beijing University) und der Mongolei zu Ausbildungszwecken ein.

Wissenschaftlich ist im Jahr 2013 hervorzuheben, dass Dr. Kelly Del-Tredici und Prof. Dr. Heiko Braak und Prof. Dr. Johannes Bretschneider ihre Arbeiten zum Staging der amyotrophen Lateralsklerose und der frontotemporalen Demenzen publizieren konnten. Wir glauben,

dass diese Arbeiten sowohl zu einem Umdenken hinsichtlich der Pathogenese, aber auch der Ätiologie dieser Erkrankung führen werden. Auch in der Genetik der ALS und FTD hat es wichtige Ergebnisse gegeben; es stellt sich im Jahr 2013 die Frage, ob die Modifier, die eventuell pharmakologische Targets sein könnten (Weydt et al, Human Mol. Genetics 2013) nicht wichtiger sind als die genetischen Faktoren, die zwar monogenetischer Natur sind, aber nur auf sehr wenige Patienten zutreffen.

Herr Prof. Dr. Hayrettin Tumani hat in regelmäßigen Abständen Liquor-Fortbildungen sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene durchgeführt; das Novembersymposium (zum 18. Mal „Aktuelle Neurologie in Ulm“), wies einen Rekordbesuch auf; das Schlaganfallsymposium war, exzellent organisiert von Hr. PD Dr. Eric Jüttler, hinsichtlich der Besucherzahlen noch erfolgreicher. Dieses Treffen suchte die südwestdeutschen Schlaganfallzentren in ein gemeinsames Boot zu bringen, indem in haltliche Fragen, auch kontrovers, diskutiert wurden.

Am 14.12.2013 habe ich mich sehr darüber gefreut, dass meine Oberärzte ein Symposium zu meinem 60. Geburtstag organisiert haben; es sind viele meiner Freunde und



Festveranstaltung der Ulmer Neurologie zum 60. Geburtstag von Prof. Albert C. Ludolph im Hörsaal des RKU

Wegbegleiter aus den letzten 30 Jahren gekommen (Seite 8). Darunter viele aus der eigenen Klinik, in aller Kürze – ich habe mich sehr gefreut!

Zuletzt soll noch erwähnt werden, dass Hr. Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer gemeinsam mit der CHDI am 22.10.2013 ein Symposium veranstaltet hat, das zum Zwecke hatte, die Huntingtonforschung, die ja in Ulm klinisch und translational sehr gut vertreten ist, weiter in der Grundlagenforschung in Ulm zu verankern.

Ausblick:

Ich habe meine Zusammenfassung des letzten Jahres mit etwas skeptischem Unterton begonnen, leider waren es ausschließlich Fakten, die ich berichten musste. Allerdings bin ich auch der Meinung, dass das Jahr 2013 in dieser Hinsicht eine Wellenbewegung darstellte, die wieder abflauen wird. Fachlich möchten wir im Jahr 2014 ein neurovaskuläres Zentrum mit direkt neben der Überwachungsstation durchgeführten neuroradiologischen Interventionen aufbauen. Wir sind der Überzeugung, dass nur so (durch optimale Organisation und

**Festveranstaltung der
Ulmer Neurologie
zum 60. Geburtstag von
Prof. Albert C. Ludolph
Wissenschaftliches Symposium
Samstag, 14. Dezember 2013
9.00 - 15.00 Uhr**

Im Hörsaal des RKU



Universitätsklinikum Ulm



ulm university universität
uulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKUM

RKU

PROGRAMM

- | | |
|---|---|
| <p>09:00 - 09:20 Grüßworte
Prof. Karl J. Ebeling, Ulm
Prof. Klaus M. Debatin, Ulm</p> <p>Moderation: Prof. Tobias M. Böckers, Ulm</p> <p>09:20 - 09:40 Braucht der Neurologe NF-kappaB?
Prof. Thomas Wirth, Ulm</p> <p>09:40 - 10:00 Vom Gen zum (Fehl)Verhalten
Prof. Tobias M. Böckers, Ulm</p> <p>10:00 - 10:20 Short Tales vom Institute of
Translational and Stratified Medicine
(ITSMed) in Plymouth
Prof. C. Oliver Hanemann, Plymouth</p> <p>10:20 - 10:40 Use of CSF Biomarkers in
Neuro-Cognitive Impairments
Prof. Jaques Hugon, Paris</p> <p>10:40 - 11:00 Kaffeepause</p> <p>Moderation: Prof. Stephan Zierz, Halle</p> <p>11:00 - 11:20 Wann, wo und auf welche Weise
entstehen die ersten zu einer
Alzheimer-Krankheit führenden
pathologischen Veränderungen im
Gehirn des Menschen?
Prof. Heiko Braak, Ulm</p> <p>11:20 - 11:40 The Fascination of What's Difficult:
Overcoming Neurodegeneration
Prof. P. Nigel Leigh, London</p> | <p>11:40 - 12:00 Amyotrophic Lateral Sclerosis from
an Energetic Point of View:
Burning down the House
Prof. Luc Dupuis, Straßburg/Ulm</p> <p>12:00 - 12:20 Auf den Schultern von Riesen: zur
Geschichte der Myologie
Prof. Stephan Zierz, Halle</p> <p>12:20 - 13:30 Mittagspause</p> <p>Moderation: Prof. Christian E. Elger, Bonn</p> <p>13:30 - 13:50 Neurale Stammzellen als
Modellsysteme und therapeutische
Vehikel für neurodegenerative
Erkrankungen
Prof. Alexander Storch, Dresden</p> <p>13:50 - 14:10 Was kann man von der Epilepsie lernen?
Prof. Christian E. Elger, Bonn</p> <p>14:10 - 14:30 Mechanismen genetischer Epilepsien
Prof. Holger Lerche, Tübingen</p> <p>14:30 - 14:50 Perspektive der MS-Therapie:
2013 und danach
Prof. Hans-Peter Hartung, Düsseldorf</p> <p>14:50 - 15:00 Schlussworte</p> |
|---|---|

Wir bedanken uns für die Unterstützung folgender Firmen:



Eine aktuelle Sponsorenliste finden Sie unter: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/aktuelles/veranstaltungen.html>

Zusammenarbeit) die Frage der Zukunft der Neurointerventionen in der Schlaganfalltherapie geklärt werden kann. Wir werden dazu eine Intensivstation einrichten; dem skeptisch gewordenen Leser möchte ich versichern, dass sie mit Personal aufgebaut wird (siehe Einleitung). Darüber hinaus werden wir durch Hinzukommen neuer Wissenschaftler die Zellbiologie, die systemische Zellbiologie sowie die neuroanatomische Forschung stärken. Hier kommt uns zugute, dass die Corona-Stiftung uns ja mit der Förderung einer Professur für neuroanatomische Forschung unterstützt; die Berufung wird im Jahr 2014 erfolgen.

Preise und Gäste

Preise 2013



Frau Diehl-Wiesenecker wurde als Posterpreisträger der Posterführung „Demenz / Kognition“ während des diesjährigen DGN-Kongresses ausgewählt.

Gäste 2013

Frau Bolormaa Terbish
Zweites Krankenhaus in Ulanbator
Seit: April 2013 - 2015
Gastärztin (mit Stipendium)

Mitarbeiter

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. Ludolph, Albert C.



Stelvertr. des ÄD

Prof. Dr. von Arnim, Christine

Leitender Oberarzt

Prof. Dr. Kassubek, Jan

Geschäftsführender Oberarzt

Prof. Dr. Tumani, Hayrettin

Leiter der Neurologischen Ambulanz

Prof. Dr. Otto, Markus

Oberärzte/Oberärztinnen

Prof. Dr. Brettschneider, Johannes

PD Dr. Fauser, Susanne

PD Dr. Jüttler, Eric

Prof. Dr. Landwehrmeyer, B.

PD Dr. Lewerenz, Jan

PD Dr. Orth, Michael

PD Dr. Pinkhardt, Elmar

Prof. Dr. Riecker, Axel

Dr. Rosenbohm, Angela

PD Dr. Süßmuth, Sigurd

Prof. Dr. Weishaupt, Jochen

Ärztliche Mitarbeiter

Dr. Barlescu, Lavinia

Dr. Dargah-Zada, Nigar

Dr. Dorst, Johannes

Dr. Dürr, Ruth

Dr. Endruhn, Sonja

Dr. Fangerau, Tanja

Dr. Fathinia, Panteha

Dr. Feneberg, Emily

Dr. Friedrich, Thalia

Dr. Gastl, Regina

Dr. Goder, Katharina

Dr. Holm, Teresa

Dr. Hoppner, Anselm

Dr. Hübers, Annemarie

Dr. Ihle, Jennifer

Dr. Ileva, Silvy

Dr. Issa, Hasem

Dr. Javaheripour-Otto, Katayoun

Dr. Jesse, Sarah

Dr. Kasischke, Karl

Dr. Kassubek, Rebecca

Dr. Knauer, Katharina

Dr. Knauer, Carolin

Dr. Köppl, Katharina

Dipl.-Psych. Küster, Olivia

Dr. Kunz, Martin

Dr. Lang, Christina

Dr. Last, Christina

Dr. Lauda, Florian

Dr. Leinert, Christoph

Dr. Lindenberg, Katrin

Dr. Meier, Julia

Dr. Mueller, Susanne

Dr. Neugebauer, Hermann

Dr. Polivka, Dörte

Dr. Rau, Daniela
 Dr. Ruf, Wolfgang
 Dr. Schombara, Marceline
 Dr. Senel, Makbule
 Dr. Steinwald, Vera
 Dr. Stösser, Sebastian
 Dr. Uzelac, Zeljko
 Dr. Vintonyak, Olga
 Dr. Wassner, Anette
 Dr. Weiland, Ulrike
 Dr. Weishaupt, Kanchi
 Dr. Weydt, Patrick
 Dr. Wigand, Moritz
 Dr. Wurster, Claudia

Neuropsychologie

Böhm Sarah
 Dipl. Psych. Heimrath, Johanna
 Dr. Dr. Lulè, Dorotheè
 Dipl.-Psych. Nagl, Magdalena
 PD Dr. Sprengelmeyer, Reiner
 Dipl.-Psych. Straub, Sarah
 Prof. Dr. Uttner Ingo

Naturwissenschaftler

Prof. Dr. Andersen, Peter
 Prof. Dr.-Ing. Becker, Wolfgang
 Brettschneider, Thi Phuong
 Prof. Dr. Braak, Heiko
 Jun. Prof. Danzer, Karin
 Dr. Del Tredici, Kelly
 Demestre, Maria
 Dr. von Einem, Björn
 Prof. Dr. Dupuis, Luc
 Dr. Eschbach, Judith
 Dr. Fang, Lubin
 Fleischer, Constanze
 Dr. Freischmidt, Axel
 Dipl.-Ing. Gorges, Martin

Dipl. biol. Hesse, Raphael
 Dipl. biol. Hilpert Diana
 Dr. rer. nat. Jürgens, Reinhart
 Kalepu Rajakiran, PhD
 Dr. rer. nat. Lehmensiek, Vera
 Dr. rer. nat. Lehnert, Stefan
 Leibinger, Marco
 Dipl. Ing. (FH) Linkus, Birgit
 Merdian, Irma
 PD Dr. Müller, Hans-Peter
 Dr. Müller, Kathrin
 Putz, ,Stefan
 Dr. Schnack, Cathrin
 PD Dr. rer. nat. Steinacker, Petra
 Dr. Tritsch, Christine
 Wahler, Anke MSC
 Dr. rer. nat. Witting, Anke
 Dipl.-Chem. Zettlmeißl, Heinz
 Zondler, Lisa

Finanz- / Personalmanagement

Irina Lemmer, MBA

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, Olcakan
Jörg, Sybille
Mende, Claudia
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
Bulut-Karaca, Mehtap
Kattau, Hannah
Kelm, Theresia
Kühne, Ralph
Münkel, Kristina
Mütze, Lisanne
Oehmen, Martin
Scherer, Rosine
Tita, Felix
Vitkin, Katja

Technische Assistenten

Achberger, Regina
Aksamija, Refika
Appel, Carmen

Baumann, Siegried
Birth, Nathalie
Boschka, Sonja
Ehmke, Gabriele
Fauß, Renate
Fuchs, Sonja
Feldengut, Simone
Fröhlich, Elke
Görz, Eva Maria
Gress, Ulrich
Hübsch, Sandra
Jäger, Heidrun
Jasovskaja, Elena
Kelm, Markus
Kemerici, Hatum
König, Doris
Langohr, Ramona
Leistner, Claudia
Lenk, Thomas
Löpke, Sylke
Mack, Angela
Milde, Susanna
Mogel, Helga
Mojib-Yezdani, Fatameh
Ondratschek, Christa
Pabst, Alice
Schattauer, Dagmar
Seltenheim, Sabine
Siegloch, Gabriele
Sonnenfroh, Elke (Sozialarbeiterin)
Straub, Julia
Todt, Nadine
Vogel, Dagmar
Wiesner, Diana
Winter, Sabrina
Wipp, Tanja

Study Nurses

Behovits, Martina
Dobias, Ines-Maria
Fränkle, Heike
Geitner, Carolin
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 (Ltd.)
Meyer-Täuber, Bruni
Pfeifle, Ute
Pfitzer, Corneliu
Schnell, Michaela
Schradt, Falk

Ergotherapie

Bailer, Heike
Borchading, Verena
Burrer-Knetsch, Rebekka
Goldschmidt, Nicola
Hüfner, Jeannette
Jeni, Gabriele
Kunz, Bernhard (Ltd.)
Sterk, Martina

Krankengymnastik

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

Pflegepersonal

Pflegedirektorin:

Gajski, Ksenija (bis September 2013)

Maucher, Helene

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

Forschungsschwerpunkte

Ambulanz für Motoneuronerkrankungen / motorische Systemerkrankungen

Leiter:

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

Ärzte:

Dr. U. Weiland
Dr. S. Endruhn
Dr. A. Hübers
Dr. K. Goder
Dr. M. Schombara
Dr. T. Holm
Dr. P. Weydt

Neuropsychologen:

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

Study Nurses:

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

Schwerpunkt der 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.

2013 wurden zahlreiche Patienten im Rahmen unserer Ambulanz in multizentrische Medikamentenstudien eingeschlossen. Die im Jahr 2011 begonnene neue internationale Studie mit der Substanz Dexamipexol (EMPOWER-Studie) wurde im Herbst 2012 abgeschlossen. Die in den ersten Tagen des Jahres 2013 publizierten Ergebnisse zeigten leider keinen therapeutischen Effekt. Außerdem wurden in 2013 mit der Rekrutierung neuer Therapiestudien begonnen. Hierzu gehört unter Anderem eine Studie mit dem Wirkstoff Pyrimethamin, welcher speziell ausgewählt wurde, um die Folgen von Mutationen in einem bestimmten ALS-Gen (SOD1) zu verhindern. Ein positiver Ausgang der Studie könnte auch Wegweisend in Richtung zukünftiger Therapieforschung sein, welche sich vermehrt an den genetischen Ursachen der ALS orientiert. Ausgehend von früheren Untersuchungen von Muskelgewebe von ALS-Patienten wurde 2013 zudem eine Studie mit einem neuen monoklonalen Antikörper gegen das Protein NOGO-A begonnen, sowie eine weitere Therapiestudie mit dem MAO-B-Inhibitor Rasagilin.

Eine immer größere Bedeutung kommt der Erforschung der zell-

biologischen und genetischen Ursachen von Motoneuronerkrankungen zu. Durch Beitrag der ALS-Patienten unserer Ambulanz konnten wir Ende 2012/Anfang 2013 in Zusammenarbeit mit dem Münchner Helmholtz-Institut mit Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren die Suche nach neuen ALS-Genen und den Krankheitsverlauf der ALS modifizierenden Gen-Varianten beginnen. Insgesamt konnten bereits von rund 100 Indexpatienten familiärer ALS die gesamte Protein-kodierende Genom-Sequenz bestimmt werden.

Darüber hinaus wurde die im Jahre 2012 begonnene Studie über asymptomatische ALS-Genträger erfolgreich fortgesetzt, 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.

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 wurden 2013 die Patientenrekrutierung und der darauf basierende Ausbau der ALS-Biomaterialiensammlung für wissenschaftliche Zwecke weiter gesteigert. Gleichzeitig erfolgt eine

immer genauere und vollständigere Datenerfassung von Patienten mit Motoneuronerkrankungen im Rahmen des ALS-Registers Schwaben, wodurch eine weiter verbesserte Grundlage für zukünftige wissenschaftliche Projekte und Erkenntnisse über Inzidenz der Erkrankung sowie Risikofaktoren gelegt wird.

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 veränderte Veränderungen handelt oder um Auffälligkeiten, die sich aufgrund der veränderten Lebenssituation von ALS-Patienten im Laufe der Erkrankung zeigen, wird seit Jahren diskutiert. ALS-Patienten gelten als besonders aktiv, dies bezieht sich auf die physische und psychische Aktivität; sie werden immer wieder als besonders optimistisch und freundlich beschrieben. Es gelang 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 im-

mer 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:

PD Dr. S. Fauser



Ärzte:

Dr. A. Hoppner

Dr. K. Knauer

Dr. C. Last

Dr. Z. Uzelac

MTAs und Study Nurses:

R. Achberger

T. Almandalawi

C. Appel

S. Boschka

H. Kemerici

D. König

C. Leistner

S. Loepke

S. Milde

C. Schäfer

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 Diagnose-

stellung bei Erstvorstellungen, der medikamentösen Neueinstellung oder auch der Optimierung einer bereits bestehenden antikonvulsiven Medikation sowie auf einer Selektion von Patienten zur prächirurgischen Abklärung bei pharmakoresistent 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 auf die Untersuchung neuer Wirkstoffe zur Behandlung von pharmakoresistenten fokalen Epilepsien (UCB NO1358, UCB NO1379), des Status epilepticus (USL 401 - ARTEMIS), Untersuchungen neuer Substanzen in Monotherapie (Eslis-carbazepin-BIAL) und Verträglichkeitsstudien neuer Substanzen in Kombination mit anderen Antikonvulsiva (VICTOS). Darüber hinaus findet eine Studie zur Wirksamkeit der transkutanen Vagusnervstimulation über den ramus auricularis N. vagi im Ohr statt (tvNS-Nemos cerbomed).

Die ambulante Behandlung bietet eine ausführliche Beratung zu einer Vielzahl sozialer Fragen (z. B. Berufswahl, Kinderwunsch, Führerschein) an. Die Epilepsieambulanz arbeitet eng mit den Beratungsstel-

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

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

Das stationäre Diagnostikangebot umfasst das Routine-EEG, das mobile Langzeit-EEG und das Video-EEG-Monitoring zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik.

Eine dünn geschichtete MRT-Bildgebung mit einem auf epileptologische Fragestellungen speziell abgestimmten Programm steht zur Verfügung. Seit 2012 ist 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 und bei zahlreichen prächirurgischen Patienten eingesetzt worden. Darüber hinaus sind auch ergänzende bildgebende Verfahren wie Sprach-fMRT und FDG-PET möglich.

Im stationären Bereich wurden im Jahr 2013 zusätzlich zu den prächirurgischen und differential-diagnostischen Abklärungen insbesondere auch die „Komplexbehandlung therapieschwieriger Epilepsien“ ausgebaut.



Team aus Ärzten und MTAs im Bereich ambulanter und stationärer Epilepsiebehandlung 2013

Im Rahmen dieses Programms erhalten Patienten neben einer medikamentösen Umstellung je nach Bedarf eine intensive Ergo- und Physiotherapie, Logopädie oder neuropsychologische Diagnostik und Behandlung.

Ein weiterer Schwerpunkt stellt die Behandlung des Status epilepticus, insbesondere des non-convulsiven Status epilepticus bei älteren Menschen dar. Zum Status epilepticus finden auch einige Forschungsprojekte statt (SENSE-Studie, Doktorarbeiten).

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.

An Doktorarbeiten wurden Themen zur Untersuchung der zahnärztlichen Behandlung von Epilepsiepatienten, zur medikamentösen Therapie älterer Patienten mit Levetiracetam versus Lamotrigin und zu EEG-Analysen und klinische Verlaufsbeobachtung bei

non-convulsivem Status versus Encephalopathien vergeben.

Morbus Huntington

Ambulanz

Leiter:

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

Ärzte:

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

Study Nurses:

S. Trautmann
C. Geitner

Med. Fachangestellte:

A. Kesse
A. Schneider

Ernährungsberatung:

C. Geitner

Sozialberatung:

E. Sonnenfroh

Huntington Netzwerk (EHDN)

EU Projektmanager:

J. Iseni

IT und zentrale Koordination:

K. Barth

Sekretariat:

H. Brun
O. Engin-Sarialtin

Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Dr. C. Tritsch

Med. Dokumentation:

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

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 2013 haben wir als Studienzentrum an Therapiestudien zur Huntington-Krankheit teilgenommen. Neben der ETON Studie zur Untersuchung des grünen Tees nimmt das Ulmer Zentrum an einer multizentrischen Studie zur Behandlung der Apathie mit Bupropion teil.

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 mehr als 10.000 Teilnehmer eingeschlossen worden. In 2013 wurde begonnen, die Beobachtungsstudien REGISTRY (EHDN) und COHORT (Huntington Study Group in Nordamerika) in eine globale Beobachtungsstudie aufgehen zu lassen, genannt Enroll-HD (www.enroll-hd.org). Enroll-HD soll den wachsenden Anforderungen an die zu erhebenden Daten gerecht werden, aber auch die Vorbereitungen für zukünftige globale klinische Studien erleichtern.

Enroll-HD hat 2012 in Nordamerika bereits begonnen, Studienteilnehmer zu rekrutieren. In 2013 sind dann die ersten lateinamerikanischen Zentren aktiv geworden, und im Dezember hat der Übergang von REGISTRY zu ENROLL-HD erfolgreich in Ulm als erstem europäischen Studienzentrum stattgefunden.

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. Die schließt die Bildgebung ein (funktionell und strukturell) in Zusammenarbeit mit Professor Grön (Psychiatrische Abteilung Universität Ulm),



Das „Huntington-Team“, Zentrale EHDN-Koordination und Ambulanz. Von links nach rechts: Meike Munde, Felix Tita, Sonja Trautmann, Katja Vitkin, Ariane Schneider, Sabrina Betz, Theresia Kelm, Isabella Meyer, Katrin Barth, Christine Tritsch, Sigurd Süßmuth, Irina Blankin, Michael Orth, Andrea Kesse, Kristina Münkel, Rosine Scherer, Jeton Iseki, Lisanne Mütze, Carolin Geitner.

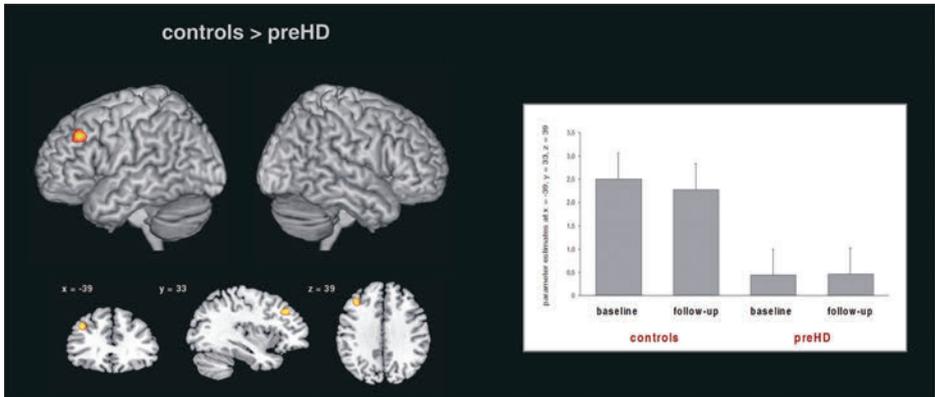


Figure. Left: Left DLPFC region which showed relatively more activation in healthy controls compared to preHD individuals. Results derived from the 2nd level ANCOVA using the individual 1st level contrast 'WM load level 3 > control condition' at baseline and at follow up ($p < 0.001$ uncorrected at the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

PD Dr. Müller und Prof. Kassubek (Neurologie) und PD Dr. C. Wolf (vormals in der psychiatrischen Klinik in Ulm, jetzt in Heidelberg). Daneben vertiefen wir die Beziehung zwischen Hirnstruktur, Hirnfunktion und Verhalten, z.B. im Rahmen der TRACK-ON Studie (Zentren London, Leiden, Paris, Vancouver), in der neben der Bildgebung die Elektrophysiologie und Verhaltensuntersuchungen kombiniert werden.

Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington

Leiter:

Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer

Dr. K. Lindenberg



Mitarbeiter:

E. Barth, PhD student

N. Schneider, cand. med.

P. Wackler, cand. med.

M. Kelm, techn. Assistent

T. Lenk, techn. Assistent

Kooperation Universität Ulm:

Dr. A. Witting

Dr. P. Weydt

Prof. Dr. S. Kochanek

Dr. Huang Bin

Prof. Dr. J. Kassubek

PD Dr. H.-P. Müller

Prof. Dr. V. Rasche

Dr. A. Bornstedt

Die der Huntington-Erkrankung (HD) zugrunde liegende Mutation in Form einer verlängerten CAG-Basentriplet-Wiederholung führt zu einer verlängerten Polyglutaminsäurekette im mutierten Huntingtin-Protein und damit zu einer veränderten Konformation. Das Huntingtin-

Protein wird in allen Geweben des Organismus exprimiert und so zeigen sich schon vor Erkrankungsbeginn zahlreiche Veränderungen in allen Geweben. Unter anderem kommt es zu Veränderungen des mitochondrialen Stoffwechsels. Im vergangenen Jahr wurde ergänzend zu den Arbeiten zu Veränderungen des mitochondrialen Proteoms beim Morbus Huntington mit Hilfe des Oroboros-Respirometers die mitochondriale Atmung in Gewebeproben der transgenen Huntington-Mausmodelle gemessen. Die mitochondriale Proteomanalyse bei HD hat zuvor ergeben, dass in Gehirn und Skelettmuskulatur der transgenen R6/2- und einem Knock-in Mausmodell (HdhQ20 und HdhQ111) eine Mehrheit der differentiell exprimierten mitochondrialen Proteine bei den HD-Mäusen im Vergleich zu den entsprechenden Wildtyp-Kontrollen (wt) hochreguliert werden. Dabei waren Enzyme des Citratzyklus, des Abbaus von verzweigtkettigen Aminosäuren, der Elektronentransportkette und mitochondriale Fusionsproteine bei mutanten HD-Tieren erhöht. Die Hochregulation zahlreicher mitochondrialer Proteine bei den HD-Mäusen kann im Rahmen einer möglichen Kompensation einer möglichen verringerten Gesamtzahl an Mitochondrien und anderen zellulären metabolischen Ver-

änderungen interpretiert werden. Diese Kompensationshypothese wird zusätzlich durch Messungen der mitochondrialen Atmungsaktivität gestützt, die mittels der High resolution respirometry (In Zusammenarbeit mit der Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Prof. Dr. E. Calzia) durchgeführt wurden, gestützt. Diese zeigten eine unveränderte mitochondriale Atmung in den Gehirnen der HD-Mäusen gegenüber den WT-Tieren.

Weiterhin konnte das 2012 genehmigte EHDN-Seedfund-Projekt „Development of MRI based fat imaging strategies for Huntington’s Disease“ zum Abschluss gebracht werden. Zusammen mit Prof. Dr. Volker Rasche und Dr. Axel Bornstedt von der Core Facility Small Animal MRI und Dr. Katrin Lindenberg, Dr. Patrick Weydt, Prof. Dr. Jan Kassubek, PD Dr. Hans-Peter Müller (alle Klinik für Neurologie) wurde ein modifiziertes MRT-Protokoll für den 11,7 T Kleintier-MRT entwickelt, um braunes Fettgewebe zu visualisieren und zu quantifizieren. Dieses Protokoll wurde an den transgenen R6/2-Tieren getestet und es konnte gezeigt werden, dass das Volumen an braunem Fett bei den Huntington-Mäusen signifikant reduziert ist.

Extrapyramidalmotorische Erkrankungen

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek

Ärzte:

PD Dr. E. H. Pinkhardt

Dr. P. Fathinia

Dr. M. Kunz

Dr. H. Issa

Dr. C. Leinert (bis 30.06.2013)

N. Dargah-Zade

Study Nurses:

S. M. Schüle

D. Hueske

In der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt der Schwerpunkt in der Betreuung von Patienten mit Morbus Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen, Tremorerkrankungen (wie 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 Neurolo-

gische Klinik ist Mitglied im Kompetenznetz Parkinson / der German Parkinson Study Group, und die Neurologische Hochschulambulanz dient als Referenzzentrum für die Region. Der klinische Schwerpunkt der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt sowohl in der Differenzialdiagnose (einschließlich Erstdiagnostik) als auch in der Differenzialtherapie von Patienten mit Parkinson-Syndromen in verschiedenen Erkrankungsstadien (s. unten). Ein besonderer Fokus der Ambulanz für Bewegungsstörungen liegt in der Durchführung klinischer Studien zu neuen Therapieformen für dieses Erkrankungsspektrum.

Insgesamt wurden im Jahr 2013 erneut über 1100 Patienten betreut (einschließlich Studienpatienten), entsprechend einer weiteren Stabilisierung auf dem sehr hohen Niveau der letzten Jahre. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit den Regionalgruppen der Deutschen Parkinson-Vereinigung, es wurde am 28.09.2013 eine erneut sehr gut besuchte Patienten-Informationsveranstaltung durchgeführt.

Frau Prof. Magdolna Hornyak, die 2012 in unserer Spezialsprechstunde als Studienärztin arbeitete, nahm zum Januar 2013 ihre neue berufliche Tätigkeit im Zentrum für Schmerzmedizin München auf, es

werden aber gemeinsame wissenschaftliche Projekte in ihren Spezialbereichen RLS und Schmerz fortgeführt. An ihrer Stelle arbeitet Frau Dargah-Zade als Studienärztin in der Spezialsprechstunde mit, in geteilter Tätigkeit zudem für die Ambulanz für Motoneuronerkrankungen.

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2013 auf hohem Niveau weiter ausgebaut, das zuständige Team der Study Nurses besteht weiterhin aus S. M. Schüle und D. Hueske. Ziel der insgesamt 13 laufenden bzw. 2013 neu initiierten Studien zum Parkinsonsyndrom ist es, Substanzen zu identifizieren, die den klinischen Verlauf dieser progredienten Erkrankung günstig beeinflussen können und die symptomatische Therapie bei zunehmendem Fokus auf das Spektrum der nicht-motorischen Symptome (aktuell: Schmerz, gastrointestinale Störungen, Sialorrhoe) zu verbessern. Das Studienzentrum Ulm gehörte hierbei in den meisten Studien zu den Top-Rekrutierern.

M. Parkinson und atypische Parkinson-Syndrome

In der Therapie des Morbus Parkinson werden alle modernen therapeutischen Optionen angeboten. 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 bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung regelhaft eingesetzt; Ulm ist hier Studienzentrum für eine nicht-interventionelle Studie (MONOTREAT), in deren Rahmen der Einsatz der Duodopa®-Pumpe bei Patienten mit beginnenden Wirkfluktuationen untersucht wird (also in einem früheren Erkrankungsstadium als bislang, parallel zum Konzept der EARLY STIM-Studie bei der Tiefen Hirnstimulation). Die Gabe von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen zur Behandlung der Sialorrhoe bei Parkinsonsyndromen wird im Rahmen einer Phase III-Studie untersucht. Die Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm (Drs. K. Seitz, U. Baezner) zur Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation (DBS) mit Zielpunkt Nucleus subthalamicus wurde fortgeführt, auch vor dem Hintergrund der 2013 publizierten EARLY STIM-Studie; in diesem Rahmen werden die Patienten mit DBS in einer interdisziplinären Sprechstunde der Neurologischen und Neurochirurgischen Kliniken der Universität Ulm betreut. Auch zur operativen Therapie von essentialem Tremor wird die DBS in Ulm eingesetzt, zudem auch bei Patienten mit Dystonie.

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, PANDA, BDI, mMIDI) und der videookulographischen Untersuchung (s. Sektion Neurophysiologie) insbesondere der Einsatz funktioneller bildgebender Verfahren wesentlich, d.h. MRT zur Diagnostik symptomatischer Parkinsonsyndrome und atypischer Parkinsonsyndrome sowie die nuklearmedizinische Bildgebung. Hinsichtlich der zahlreichen wissenschaftlichen Studien zu bildgebungsbasierten Verfahren (Computer-basierte MRT-Analysen) wird auf entsprechende Abschnitte im Beitrag der Arbeitsgruppe für Bildgebung verwiesen.

Ulm ist Zentrum der BMBF-geförderten Studie LANDSCAPE (Parkinson-Krankheit und Demenz: eine longitudinale Studie) mit sehr guten Rekrutierungszahlen. Das LANDSCAPE-Subprojekt „Zerebrale Korrelate von okulomotorischen Veränderungen bei Morbus Parkinson: eine Kovarianzanalyse von funktioneller Konnektivität des Gehirns und videookulographischem Phänotyp“ wurde hinsichtlich der Datenanalyse weitgehend abgeschlossen. 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).



Dr. P. Fathinia, N. Dargah-Zade, Prof. Dr. J. Kassubek, S. M. Schüle, PD Dr. E. H. Pinkhardt, D. Hueske, Dr. M. Kunz

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

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 2013 als Studienzentrum an klinischen Prü-

fungen neuer Therapieverfahren teil sowie an einer bizen-trischen Beobachtungsstudie (mit der Klinik für Geriatrie der Universität Köln) zur Eisensubstitutionstherapie bei geriatrischen Patienten mit RLS.

Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS

Leiter:

Prof. H. Tumani



Ärzte:

Dr. T. Fangerau

Dr. F. Lauda

Dr. D. Rau

Dr. A. Abdelhak

Study Nurses:

H. Fränkle

K. Luckert

M. Behovits

Dokumentarin:

M. Bulut-Karaca

Studien-koordinator:

Dr. J. 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. Eine zunehmende Anwendung findet die Immunadsorption nicht nur bei steroidrefraktären Optikusneuritiden, sondern auch bei immunvermittelten Neuropathien.

Unsere Klinik ist seit 2007 durch die Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. als „anerkanntes MS-Zentrum“ zer-

tifiziert und im Rahmen des Klinischen Kompetenznetzwerkes 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 (Natalizumab, Rituximab, Alemtuzumab), oral applizierbare Immunmodulatoren (Fingolimod, Teriflunomid, 3,4-Aminopyridin, Fumarsäure, Laquinimod)). Ziel dieser Studien ist die Untersuchung der Verträglichkeit sowie der Wirksamkeitsnachweis neuerer einzelner oder kombinierter Präparate, die aufgrund ihrer günstigeren Anwendbarkeit (orale Applikation, 4-wöchentliche i.v.-Gabe) oder anderem Wirkmechanismus eine Alternative oder Ergänzung zu den etablierten Immunomodulatoren darstellen können.

Weiterhin führen wir regelmäßig Informationsveranstaltungen für Betroffene und Angehörige (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 (MS-Workshops am 9. Juli und 22. Oktober 2013 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:

Dr. S. Jesse

PD Dr. J. Lewerenz

Prof. Dr. M. Otto

Naturwissenschaftler:

Fr. Dr. V. Lehmsiek

Tech. Assistenten:

R. Aksamija

C. Ondratschek

R. Mojib

U. Gress (Routine-Liquorlabor);

H. Mogel (Muskellabor);

D. Schattauer

A. Pabst

M. Bulut-Karaca

S. Hübsch (Biobank)

Das Labor für Liquordiagnostik hat im Jahr 2012 einen Probenumsatz von 3071 Liquor-Serum Probenpaaren erreicht. Gegenüber 2012 liegt eine Steigerung von 21% vor. 31% 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.

Im Jahr 2013 fanden zwei internationale 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.

Bedeutung der Liquoranalytik:

Die Analyse des Liquors ist ein essentieller Bestandteil der neurologischen Diagnostik.

Neben dem Nachweis oder Ausschluss eines entzündlich bedingten Prozesses liefert die Liquoruntersuchung wichtige Hinweise auf neoplastische Erkrankungen der Meningen und des ZNS, auf die CT-negative Subarachnoidalblutung sowie auf neurodegenerative Erkrankungen (dementielle Syndrome, ALS, atypische Parkinson Syndrome, Narkolepsie).

Untersuchungsmaterial:

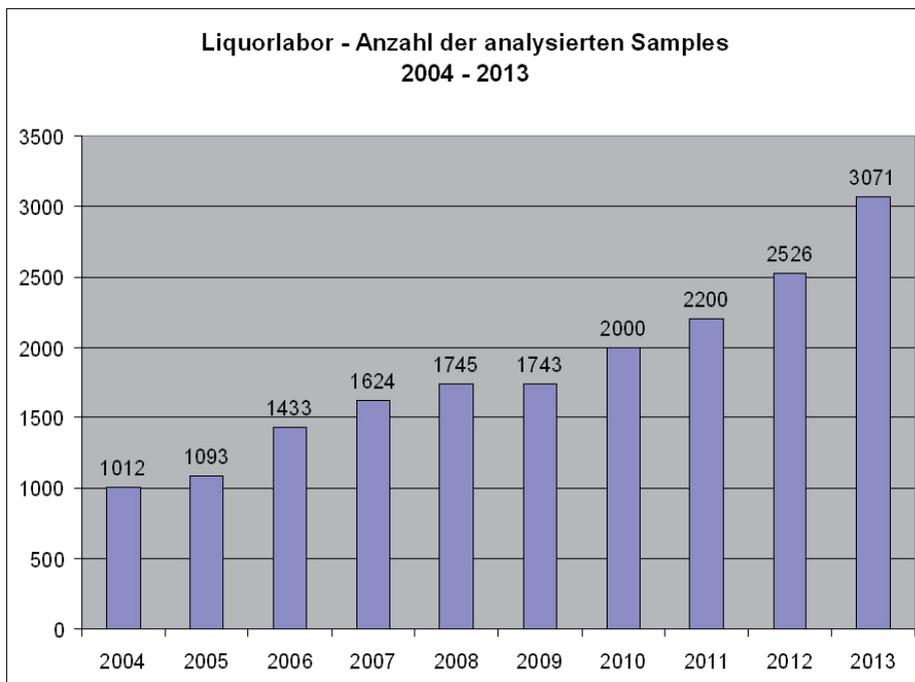
Liquor, Serum, sonstige Proben bei V. a. Liquorrhoe Untersuchte Parameter (siehe <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/laboratorien/liquorlabor.html>), Anforderungszettel als Download-Dokument erhältlich):

Zytologie	Liquor-Zellzahl, Liquorzellbild;
Proteine	Gesamtprotein, Immunglobuline (IgG, IgA und IgM), oligoklonale IgG-Banden mit Isoelektrischer Fokussierung;
Erregerspezifische Antikörper:	Borrelia (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) Autoantikörper bei paraneoplastischen Syndromen und Autoimmunenzephalitis Aquaporin-4 Antikörper

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. A. Wassner

Dr. S. Jesse

Dr. T. 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 Kanalserkrankungen betreut. Eine konsiliarische Zusammenarbeit besteht bei minderjährigen Patienten aus demselben Erkrankungsspektrum mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum Ulm (SPZ). Seit 2006 werden Patienten mit Muskelerkrankungen

und einer Herzbeteiligung gemeinsam mit den Kollegen der Kardiologischen Universitätsklinik Ulm (Ärztlicher Direktor: Prof. W. Rottbauer) in einer Herzinsuffizienzsprechstunde gesondert betreut.

Im Jahre 2013 wurden in der neuromuskulären Ambulanz 550 Patienten betreut. Insbesondere bei speziellen diagnostischen Fragestellungen wie biochemischen Analysen oder seltenen Gendefekten erfolgen die Untersuchungen in enger Absprache mit dem Muskelabor 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 Neuro-

pathien (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, Prof. 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 untersuchen wir auch Patienten mit

Muskeldystrophien auf kardiale Beteiligung (Kardio-MRT, Eventrecorder, Therapie der Herzinsuffizienz).

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 2014 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 Zusam-

menstellung der bislang erhobenen Daten wird derzeit zur Publikation vorbereitet.



Team für neuromuskuläre Erkrankungen: (von links nach rechts) Dr. K. Kasischke, Dr. A. Rosenbohm, Dr. T. Fangerau, Dr. A. Wassner, Dr. S. Jesse

Muskellabor im RKU

Leiter:

OÄ Dr. A. Rosenbohm

Ärzte:

Prof. Dr. Tumani

Dr. A. Wassner

Dr. K. Kasischke

Tech. Assistent.

Frau H. Mogel

Im Jahr 2013 wurden insgesamt 103 Muskelbiopsien histologisch begutachtet. Im Muskellabor werden neben der Routinehistologie (Strukturmyopathien, entzündliche Myopathien, d. h. Poly/Dermatomyositis, Inclusion-Body-Myositis, mitochondriale Myopathien, Faserdisproportionen, MAD-Mangel, toxische Myopathien, Fettstoffwechselstörungen, neurogene Muskelatrophien) immunhistochemische Färbungen für alle derzeit einer Diagnostik zugänglichen Gliedergürteldystrophien, kongenitalen Myopathien sowie Dystrophinopathien durchgeführt. Die immunhistochemischen Methoden umfassen weiterhin Lymphozyten- und Oberflächenmarker für entzündliche Myopathien. Hinsichtlich der elektronenmikroskopischen Analyse der Muskulatur besteht nach wie vor eine Zusammenarbeit mit der neuropathologischen Abteilung der Universität Ulm (Prof. Dr. Thal).

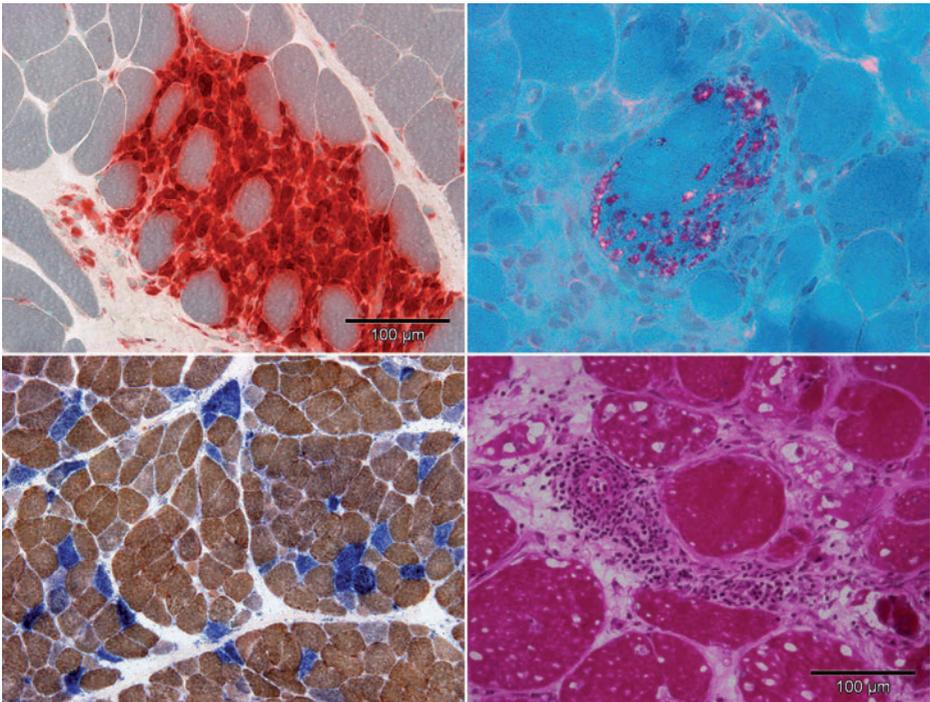
Die Befundung wurde dahingehend optimiert, dass jeder Biopsie

Fotografien von charakteristischen pathologischen Merkmalen beige-fügt 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). Hierbei konnten auch Muskelbiopsien von gesunden Probanden hinsichtlich der histologischen Charakterisierung dieser bisher kaum beschriebenen

Skelettmuskellokalisation abschließend ausgewertet werden, eine Publikation ist in Vorbereitung.



Beispiele von histologischen Schnitten aus Muskelbiopsien verschiedener Muskelerkrankungen

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

Psych B.Sc. S. Spohn

Psych B.Sc. A. Mildenberger

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 neuropsychologischer Diagnostik, bildgebender und Laborauschlussdiagnostik auch die Liquordiagnostik mit Bestimmung

der Demenzmarker beinhaltet.

Im letzten Jahr wurden fast 900 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, u.a. in bewährter Kooperation mit dem Neurochemischen Labor der Neurologischen Abteilung des RKU (Prof. Dr. Tumani, Prof. Dr. Otto).

Besonderes Augenmerk gilt der Betreuung von Patienten mit seltenen Demenzerkrankungen, neben der familiären Alzheimer Demenz insbesondere die verschiedenen For-

men der frontotemporalen Lobärdegeneration. Gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) besteht weiterhin innerhalb des Kompetenznetzes degenerative Demenzen (KNDD) ein eigenes Konsortium zur Erforschung frontotemporaler Lobärdegeneration unter der Leitung von Prof. Otto.

In der Ambulanz werden derzeit verschiedene klinische Studien mit vielversprechenden, neuen Therapieansätzen durchgeführt. Dies umfasst neben innovativen medikamentösen Ansätzen (passive Immunisierung, Histamin- und Serotoninmodulation, antioxidative Strategien) auch ein neuroplastizitätsbasiertes auditives Computertaining 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, Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter und der Industrie.



Das Team der Gedächtnissprechstunde: (von links nach rechts) O. Speiser, Prof. M. Otto, Psych. B.Sc. A. Miltenberger, Dipl.-Psych. M. Nagl, Dipl.-Psych. S. Straub, Psych. B.Sc. S. Spohn, Dr. D. Polivka, Prof. I. Uttner, T. Pöhler, Prof. C. von Arnim

Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome

Leiter:

PD Dr. S. Süßmuth



Ambulanz-Team:

C. Geitner

A. Kesse

S. Trautmann

A. Schneider

In der neurologischen Schmerzambulanz als Teil des interdisziplinären Schmerzzentrums Ulm werden vor allem Patienten mit Kopf- und Gesichtsschmerzen und Patienten mit neuropathischen Schmerzen behandelt und beraten. Schwerpunkte der ambulanten Versorgung liegen in der differentialdiagnostischen Aufarbeitung komplexerer und chronischer Schmerzsyndrome und in der medikamentösen Neueinstellung. Eine lokale Besonderheit ist unser QST-Labor, das eines von nur 8 bundesweit zertifizierten Labors für die quantitative sensorische Testung (QST) ist und das 2013 erfolgreich re-zertifiziert wurde. Die QST steht als spezielles und häufig hilfreiches Instrument in

der Differenzierung geschädigter neuronaler Strukturen sowohl den stationären Patienten unserer Klinik als auch zugewiesenen Patienten von niedergelassenen Kollegen zur Verfügung.



Ansprechpartnerin und Hauptverantwortliche für die QST ist Frau C. Geitner, die zusammen mit Frau A. Kesse und A. Schneider die Untersuchungen durchführt (Photo).

Kooperationen bestehen mit der Sektion Schmerztherapie, Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Ulm (PD Dr. P. Steffen, Dr. H. Hofbauer) und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II in Günzburg (Prof. Dr. M. Jäger, Dr. R. Klug).

Studien:

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.

Für Patienten mit Post-Zoster-Neuralgie gibt es die Möglichkeit, an einer Therapiestudie teilzunehmen (Sponsor: Allergan). Interessierte können sich auch über das Jahr 2014 hinaus bei unserer Studienkoordinatorin Frau S. Trautmann (500-63080) melden.

Fortbildungen:

Die einmal monatlich stattfindenden Schmerzkonferenzen des überregionalen Schmerzzentrums Ulm zur ärztlichen Fortbildung werden mit Fortbildungspunkten von der Landesärztekammer Baden-Württemberg zur Erlangung des Fortbildungszertifikates anerkannt. Regelmäßig kommen hier in der Schmerztherapie erfahrene Kollegen aller Fachdisziplinen zum Erfahrungsaustausch und zur Diskussion schwieriger Behandlungsverläufe zusammen.

Die Schmerzkonferenz steht selbstverständlich gern auch neuen ärztlichen Kollegen offen.

Veranstaltungen:

Am 04. Juni 2013 fand unter Leitung von PD Dr. P. Steffen der 1. Ulmer Schmerztage statt, der vom überregionalen Schmerzzentrum Ulm u.a. mit einem Beitrag der Neurologischen Klinik (PD Dr. S. Süßmuth) im Rahmen des 2. bundesweiten

„Aktionstages gegen den Schmerz“ der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V. veranstaltet wurde. Die Veranstaltung im Haus der Begegnung rief eine so große Resonanz hervor, dass zukünftig mit einer Fortführung der Ulmer Schmerztage zu rechnen ist.

Personelle Änderungen:

Auf Grund beruflicher Veränderungen steht Herr PD Dr. S. Süßmuth seit November 2013 leider nicht mehr für den Bereich der Schmerzambulanz zur Verfügung. Nach einer kurzen Übergangsphase hat nun Frau Dr. P. Fathinia seit 1. Januar 2014 die Leitung der Schmerzambulanz übernommen.



Das Team der Kopfschmerzsprechstunde: (von links nach rechts) PD Dr. M. Orth, S. Trautmann, A. Schneider, A. Kesse, C. Geitner

**Notaufnahme / Stroke Unit /
Intermediate-Care (Wachstation)
Dopplerlabor / zerebrovaskuläre
Arbeitsgruppe**

Leiter:

PD Dr. E. Jüttler, MSc



Ärzte der Stroke Unit und
Notaufnahme:

Dr. C. Leinert
Dr. H. Issa
Dr. K. Kasischke
Dr. T. Friedrich
Dr. L. Barlescu
Dr. K. Lindenberg
Dr. H. Neugebauer
Dr. E. Feneberg
Dr. S. Jesse
Dr. C. Wurster
Dr. C. Knauer
Dr. A. Hoppner
Dr. S. Stösser
Dr. W. Ruf
Dr. Z. Uzelac
Dr. A. Hübers
Dr. M. Wigand
Dr. M. Kunz
Dr. P. Fathinia
Dr. F. Lauda
Dr. M. Schombarra
Dr. K. Köppl

Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe:

Dr. C. Knauer
Dr. K. Knauer
Dr. H. Neugebauer
Dr. S. Müller

MTA:

E. Birkmeier

Study Nurse:

S. Raubold

Studienärztinnen:

Dr. J. Meier
Dr. A. Hübers

Wie in den vergangenen Jahren stieg auch 2013 die Zahl der in der Notaufnahme behandelten Patienten wiederum an. 2011 wurden erstmals mehr als 3000 Patienten in der Notaufnahme behandelt, 2012 waren es 3838 und 2013 wurden nun zum ersten Mal deutlich mehr als 4000 Patienten (4116) als Notfall vorstellig. Dabei sind Schlaganfälle der mit Abstand häufigste Einweisungsgrund: Mehr als 30% der Notaufnahmen waren Patienten mit Schlaganfall oder TIA. An zweiter Stelle stehen epileptische Anfälle.

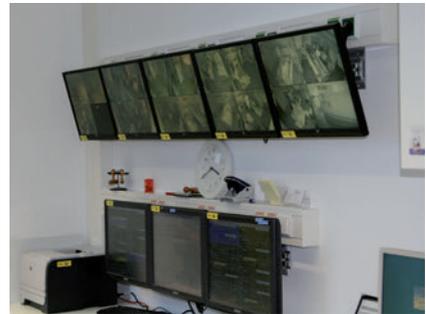
Auf der seit Mitte 2012 zertifizierten Stroke Unit wurden 2013 insgesamt 1184 Schlaganfallpatienten, davon 234 mit TIA (19,76%), behandelt und damit geringfügig weniger als

2012. Der Anteil der ischämischen Schlaganfälle lag bei 73,23%, 4,98% waren spontane intrazerebrale Blutungen, 1,18% Subarachnoidalblutungen und 0,84% subdurale Hämatome.

Weiterhin wurden primär komatöse oder beatmete Patienten nur sehr selten akut in unserer Klinik vorgestellt, was der fehlenden Beatmungsmöglichkeit in der Notaufnahme und der sehr geringen Kapazität der Behandlung neurologischer Patienten auf der Intensivstation geschuldet ist. Daher wurden nur sehr wenige Patienten mit schweren Hirnblutungen oder Basilaristhrombosen behandelt. Dies wird sich erst mit der Einführung von Beatmungsmöglichkeiten und dem Aufbau einer Neurointensivstation ändern können.

Abgesehen von diesen wenigen Einschränkungen ist aber schon jetzt die Patientenversorgung in der Akutsituation nach wie vor exzellent und konnte im Vergleich zu den Vorjahren sogar nochmals verbessert werden, was die aktuellen Kennzahlen klar belegen: Einer der wichtigsten Qualitätsindikatoren hierfür im Schlaganfallbereich ist die Lyserate. Diese lag mit 32,1% aller ischämischen Schlaganfälle wie in den Vorjahren sowohl im nationalen wie im internationalen Vergleich enorm hoch. Sehr hoch lag erneut die Rate derjenigen Patienten, die im Rahmen des Ulmer Bridging-Konzeptes in-

terventionell mittels intraarterieller Lyse und/oder Thrombektomie behandelt wurden. 2013 waren dies 56 Patienten (20,1%). Dies war wieder um nur möglich durch die hervorragende Zusammenarbeit und das Engagement der Kollegen der interventionellen Neuroradiologie der Universitätsklinik Ulm und den Kollegen der interventionellen Radiologie des Bundeswehrkrankenhauses, die ausnahmslos perfekt funktioniert hat.



Diese sehr hohen und erneut gestiegenen Behandlungszahlen im akuten interventionellen Bereich führen jetzt nach einer längeren Planungsphase zur Anschaffung einer eigenen Angiographieanlage im RKU, die voraussichtlich Mitte 2014 zu Verfügung stehen wird. Sehr erfreulich ist außerdem, dass mit Herrn Prof. Schocke ein ausgewiesener Neuroradiologe und Interventionalist gewonnen werden konnte. Die kürzeren Wege, die verbesserte Logistik und die Expertise vor Ort wird sicher die Behandlungsqualität in diesem Bereich nochmals steigern.

2013 erfolgten erneut Umstrukturierungen im Bereich Stroke Unit / Intermediate Care. Mit den gestiegenen Patientenzahlen im Epilepsiebereich wurden zunächst aus dem Bereich der alten Stroke B, bestehend aus 16 IMC-Betten, 8 Betten zur neuen Epilepsiestation, die auch von einem eigenen ärztlichen Epilepsieteam geleitet und betreut werden (s. Bericht der AG Epilepsie). Im Jahresverlauf wurden von den verbliebenen 8 IMC-Betten nochmals 2 zu Epilepsiebetten und 6 Betten zur Phase B Rehabilitation mit einem eigenen ärztlichen Team. Die eigentliche Stroke Unit befand sich damit wieder auf der alten Stroke A mit 11 Betten. Während diese insgesamt 27 Überwachungsbetten und die Notaufnahme von einem gemeinsamen Pflege- und Therapeutenteam betreut werden, sind die Stationen ärztlich damit wieder in unterschiedlichen Händen, wobei sowohl die Epilepsiestation als auch die Phase B wochentags ab 17 Uhr und am Wochenende vom Stroke-Team betreut werden.

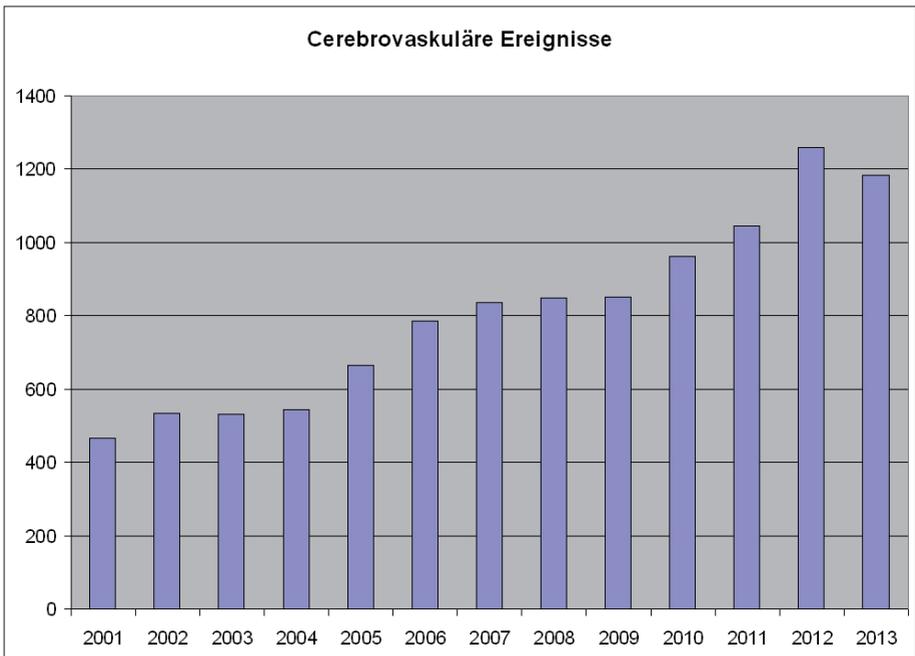
Das Stroke-Team, das 2012 auf 10 Ärzte erweitert worden war, wurde 2013 im Rahmen der Umstrukturierung auf die ursprünglichen 8 Ärzte begrenzt, die die Stroke Unit, die Notaufnahme und großteils die Epilepsiestation und die Phase B in einem 3-Schichtmodell versorgen. Neu ist das jetzt getrennt von der Stroke Unit eingerichtete Dopplernlabor, wo jeweils ein Arzt als auch

seit Oktober 2013 eine DopplernMTA (50%-Stelle) tätig sind. So ist eine regelrechte Rotation von Assistenzärzten in den Dopplernbereich (3 Monate) und damit eine kontinuierliche und längerfristige Ausbildung möglich geworden.

Die neurovaskuläre Sprechstunde ist an das Dopplernlabor angebunden. 2013 wurden hier 158 Patienten ambulant untersucht und behandelt.

Im Jahr 2013 wurden mehrere klinische Studien im Schlaganfallbereich begonnen. Dazu gehören die Multicenter-Studien MAG (randomisierte Neuroprotektions- und regenerationsstudie) und CLOT-BUST-ER (randomisierte Studie zur Sonothrombolyse), in die Ende 2013 jeweils ein Patient eingeschlossen wurde. Daneben nimmt die Klinik nach wie vor an den Registerstudien DESTINY-R und RASUNOA teil. 2014 werden voraussichtlich weitere randomisierte Akutstudien starten: ECASS-4 (randomisierte Studie zur Lysetherapie im 4,5-9-Stunden-Zeitfenster) und WAKE-UP (randomisierte Studie zur MRT-basierten Lyse bei Schlaganfall im unklaren Zeitfenster) sowie eine weitere Neuroprotektionsstudie (Natalizumab beim akuten Schlaganfall) und eine Sekundärprophylaxestudie (doppelte Plättchenaggregationshemmung bei TIA oder minor stroke).

Die Entwicklungen 2013 sind erneut ein Beleg für die hervorragende Arbeit des Pflegeteams, des Therapeutenteams und des Ärzteteams der Stroke Unit und Notaufnahme, und spiegelt erneut deren konstante enorme Motivation für die Patientenversorgung auf höchstem Niveau wider.



Geriatrischer Schwerpunkt

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

Im letzten Jahr überschattete der Tod von Prof. Dr. Thorsten Nikolaus nach schwerer Krankheit am 26.09.2013 die Arbeit im Geriatrischen Zentrum. Prof. Dr. Nikolaus war der langjährige Chefarzt der Geriatrischen Klinik Agaplesion Bethesda. Als Leiter des Lenkungsausschlusses des im 1995 gegründeten Geriatrischen Zentrums Ulm / Alb-Donau (GZU) verband uns eine langjährige vertrauensvolle Zusammenarbeit. Er hatte die Honorarprofessur und den Lehrstuhl für Geriatrie der Universität Ulm inne und hat in vielen nationalen und internationalen Netzwerken die interdisziplinäre Forschung im Bereich der Altersmedizin vorangebracht. Als Herausgeber mehrerer klinischer Standardwerke im Bereich der Geriatrie und Mitherausgeber der

Zeitschriften „Münchener Medizinische Wochenzeitung / Fortschritte der Medizin“, „Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie“ und durch sein persönliches Engagement hat er in den letzten Jahren die Geriatrie weit über Ulm hinaus geprägt. Mit ihm verlieren wir einen den wichtigsten Wegbereiter der Geriatrie in Deutschland.

Das geriatrische Zentrum Ulm (GZU) dient dazu, die Versorgung zum Wohle der geriatrischen Patienten und auch wissenschaftliche Kooperation und exzellente Ausbildung der Studenten in diesem Bereich durch eine enge Verzahnung mit allen Abteilungen, die in der Altersmedizin im Universitätsklinikum tätig sind, zu fördern.

Rückblickend ist dies in den letzten Jahren hervorragend gelungen, und wir sind für die stetig wachsende Herausforderung durch die stets zunehmende Zahl älterer und hochaltriger Patienten bestens gerüstet.

Stationärer Bereich und konsiliar-ärztliche Betreuung

Der demographische Wandel ist in der Neurologischen Klinik angekommen: 2013 wurden von den 4.000 Patienten im stationären Bereich mehr Patienten über 65 Jahre als jüngere Patienten gesehen. Ein Schwerpunkt der Neurologischen

Universitätsklinik Ulm sind die neurodegenerativen Erkrankungen. So wurden 2013 bei den Patienten über 65 Jahren ca. 140 Patienten mit der Diagnose Demenz, und fast die Hälfte der insgesamt 270 Patienten mit der Diagnose Amyotropher Lateralsklerose (ALS) behandelt.

Den Hauptanteil an älteren Patienten sehen wir jedoch auf unserer Schlaganfallstation (Stroke Unit/ Intermediate Care Unit). 2013 wurden ca. 1000 Patienten mit Schlaganfall und TIA im RKU behandelt. Drei Viertel dieser Patienten waren über 65 Jahre, über ein Drittel sogar über 80 Jahre alt. Auch bei diesen Patienten wurde die Lyse-Therapie erfolgreich eingesetzt. Der Anteil der fibrinolytierten Patienten in der „hochbetagten“ Patientengruppe betrug 2013 bei den Patienten in der Altersgruppe über 80 Jahren wieder rund ein Drittel. Gerade bei den älteren Schlaganfall-Patienten besteht oft Multimorbidität; hier arbeiten wir in bewährter Weise eng mit der Klinik für Kardiologie (Innere Medizin I) und anderen Abteilungen des Universitätsklinikums zusammen. Nach Abschluss der akut-neurologischen Behandlung werden die Patienten entsprechend ihrer Funktionseinschränkungen zur Förderung der Teilhabe am Alltag in den entsprechenden Rehabilitationsabteilungen (Phase B, C, D am RKU) oder in der geriatrischen Rehabilitation im Rahmen des Geriatrischen Zentrums optimal weiter

betreut.

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 (siehe jeweilige Forschungsgruppen). Die Biobank, welche die Suche nach neuen Biomarkern unterstützt, wurde auch im letzten Jahre weiter ausgeweitet und professionalisiert.

Lehre Geriatrie

Auch im Jahr 2013 wurde die Lehre wieder exzellent evaluiert.

Die Aspekte der Besonderheiten der Betreuung neurologischer geriatrischer Patienten wurden in folgenden Lehrveranstaltungen hervorgehoben:

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

Weiterbildung Geriatrie

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

Neuroonkologie

Leiter:

PD Dr. J. Lewerenz



Ärzte:

Dr. R. Kassubek

Dr. J. Ihle

Schwerpunkt ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren des zentralen Nervensystems. 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. Ferner wird die langfristige Verlaufskontrolle mittels zerebraler Magnetresonanztomographie koordiniert. Da viele Patienten mit Hirntumoren auch an einer symptomatischen Epilepsie leiden, steht auch die Optimierung der antikonvulsiven Medikation im Mittelpunkt.

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 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, um im interdisziplinären Austausch eine Entscheidung die bestmögliche Therapie zu erlangen.

In der neuroonkologischen Sprechstunde werden auch Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen betreut oder Patienten beraten, bei denen der Verdacht auf ein solches Syndrom vorliegt. Hierbei handelt es sich um

autoimmunologisch bedingte Erkrankungen des Nervensystems, welches als Fernwirkung eines bekannten oder noch nicht bekannten Tumorleiden auftreten. Wichtige diagnostische Marker sind hier sogenannte onconeuronale Antikörper, welche im Liquorlabor des RKU unter Leitung von PD Dr. J. Lewerenz und Prof. Dr. Hayrettin Tumanı bestimmt werden. Schwerpunkte der Betreuung sind hier die Steuerung der Immunsuppression und die Koordination der längerfristigen wiederholten Tumorsuche bei Patienten hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines paraneoplastischen neurologischen Syndroms ohne bisher entdeckten Tumor.

Wissenschaftlich beschäftigt sich die Arbeitsgruppe auf neuroonkologischem Gebiet mit der Regulation

des Cystin/Glutamat-Antiporters System xc⁻ in Glioblastomzellen. Dieser Transporter ist in Glioblastomen hochreguliert und führt einer vermehrten Synthese des Antioxidants Glutathion und Glutamat-freisetzung aus den Tumorzellen. Glutathion führt in Tumoren Chemotherapieresistenz und extrazelluläres Glutamat zu einer Schädigung des peritumoralen Gewebes, Ödembildung, invasivem Tumorwachstum und Auftreten epileptischer Anfälle. Wir konnten im Jahre 2013 in einer Arbeit, an der auch Wissenschaftler aus der Kinderklinik und der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Ulm beteiligt waren, zeigen, dass PI3-Kinasen die Aktivität dieses Antiporters in Glioblastomzellen regulieren (Lewerenz et al., 2013b).



Das Team der Neuroonkologie: (von links nach rechts) Frau Dr. R. Kassubek , PD Dr. J. Lewerenz , Frau J. Ihle

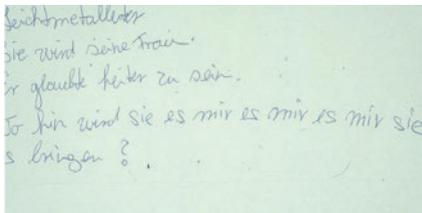
Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation

Leiter:

Prof. Dr. I. Uttner

Prof. Dr. C. von Arnim

Kognitive Störungen sind nicht nur zentraler Bestandteil dementieller Prozesse, sondern finden sich bei einer Vielzahl weiterer neurologischer Erkrankungen. So zeigen über 70 % der von einem Schlaganfall betroffenen Patienten in den ersten Wochen nach dem Ereignis alltagsrelevante Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, bei immerhin 30 Prozent finden sich Beeinträchtigungen der Verhaltens- und Handlungssteuerung mit zumeist weitreichenden Folgen für den beruflichen und privaten Lebensvollzug. Entsprechend wichtig ist eine sorgfältige Diagnostik, um die der klinischen Beobachtung oftmals nicht direkt zugänglichen Defizite möglichst frühzeitig dokumentieren und hierauf aufbauend konkrete Therapieempfehlungen geben zu können.



leichtmetalle
sie wird seine frau
er glaubt keiner zu sein.
Er für wird sie es mir es mir es mir sie
s bringen ?

Unsere seit ihrer Einrichtung im Jahr 2004 kontinuierlich ausgebaut Spezialambulanz trägt dieser Forderung Rechnung und eröffnet Patienten mit nichtdementiellen neurologischen Erkrankungen, niedergelassenen Ärzten sowie Kliniken ohne eigene neuropsychologische Abteilung die Möglichkeit einer umfassenden neuropsychologischen Beurteilung einschließlich einer Beratung hinsichtlich evtl. erforderlicher Therapiemaßnahmen. Die Zusammenfassung von Akutversorgung und anschließender medizinischer und beruflicher Rehabilitation unter einem gemeinsamen Dach eröffnet dabei grundsätzlich auch die Möglichkeit einer Weiterbehandlung vor Ort, die von der stationären Frührehabilitation (Phase B und C) über die Anschlussheilbehandlung (Phase D) bis hin zur teilstationären Rehabilitation alle wesentlichen Rehabilitationsstufen und -angebote (PC-gestütztes Funktionstraining; alltagspraktische Hilfen Therapie von Sprach-, Sprech-, Schluck- und Stimmstörungen) abdeckt. Darüber hinaus gewährleistet die enge Vernetzung mit den anderen an unserer Klinik angesiedelten Ambulanzen im Bedarfsfall eine unkomplizierte und zügige Weiterweisung.

Spezialsprechstunde für Botulinumtoxin Therapie

Leiter:

PD Dr. E.H. Pinkhardt



Ärzte:

PD 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.

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.

Die im letzten Jahr etablierte Kooperation mit dem Querschnittgelähmten Zentrum der Orthopädischen Universitätsklinik wurde fortgeführt, so dass Patienten mit Querschnittslähmung, bereits während des stationären Aufenthaltes in Abstimmung mit den behandelnden

den 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 neuer Therapieverfahren wurde 2013 weiter ausgebaut. In Kooperation mit der Schmerzambulanz werden im Rahmen einer Phase II Studie Patienten mit Zoster-Neuralgie lokal subkutan mit einem Botulinumtoxin-Derivat behandelt. Im ersten Halbjahr 2014 wird eine Phase III Studie zur Behandlung der Hyper-salivation bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson Syndrom und Atypischen Parkinson Syndromen mittels lokaler Botulinumtoxin-Applikation in die Speicheldrüsen initiiert werden.



Das Team der Botulinumtoxin Sprechstunde: (von links nach rechts) PD Dr. J. Lewerenz, Dr. S. Jesse, PD Dr. E.H. Pinkhardt

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

Leiter:

PD Dr. S. Süßmuth

(bis zum 30.10.2013)

Prof. Dr. A. Riecker



Assistenten:

B. Lindner-Pfleghar, MSc

F. Schradt, MSc

M. Friedrich

C. Pfitzer

U. Pfeifle

B. Meyer-Täuber

C. Gulde (in Elternzeit)

J. Kreher

M. Schnell

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% der Fälle 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 untersucht, behandelt und beraten. Der Erfolg dieses Vorgehens spiegelt sich direkt in der Komplikationsrate wider: beispielsweise mussten nur 2,7 % der in 2013 mit zerebrovaskulären Erkrankungen behandelten Patienten, während des stationären Aufenthaltes antibiotisch behandelt werden, was als extrem niedrig zu werten ist.

Das Dysphagiemanagement schlaganfallbedingter Schluckstörungen war auch das Hauptthema vieler interner und externer Fort-

bildungen mit Ulmer Beteiligung. Besonders hervorzuheben ist, dass Frau Lindner-Pfleghar ihr Studium im Bereich Logopädie und Herr Schradt im Bereich Neurorehabilitation an der Donau-Universität Krems mit dem Master of Science abgeschlossen haben. In diesem Rahmen werden nun wissenschaftliche Projekte bei Patienten mit ALS, M. Huntington und vaskulären Erkrankungen bearbeitet.



Das Team der Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik: (von links nach rechts) F. Schradt, C. Pfitzer, B. Meyer-Täuber, Prof. Dr. A. Riecker, B. Lindner-Pfleghar, J. Kreher, M. Schnell

Schwindel und Gleichgewichtsstörungen

Leiter:

PD Dr. E.H. Pinkhardt

Dr. F. Bischof*

Ärzte:

Dr. S. Ileva

Dr. I. Scheithauer*

Dr. E. Goldberg-Bockhorn*

Dr. R. Riepl*

(* Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde)

Die im Jahr 2012 gegründete interdisziplinäre „Sprechstunde für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen“ als Kooperation der Neurologischen Klinik und der HNO-Klinik hat sich als Spezialambulanz 2013 etabliert. Die große Nachfrage mit überregionalen Zuweisungen in die Ambulanz hat die Notwendigkeit einer solchen Einrichtung am Universitätsklinikum Ulm bestätigt.

Dabei hat sich der interdisziplinäre Ansatz bewährt. 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

Durch den Abgang von Oberarzt Dr. Bermüller (HNO) hat Herr Dr. Bischof die organisatorische Verantwortung seitens der Klinik für HNO übernommen. Neu zum Team hinzugekommen sind Frau Dr. S. Ileva (Neurologie) und Frau Dr. I. Scheithauer (HNO).

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.

Gerade eine frühe Diagnosesicherheit und der konsequente Beginn einer spezifischen medikamentösen und krankengymnastischen Therapie tragen 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 Konsequenzen wenn möglich medikamentöse

Therapie und krankengymnastische Behandlung in seiner Häufigkeit deutlich gesenkt werden kann.

2013 wurden Forschungsprojekte zur Untersuchung des akuten und chronischen Schwindels an der Schnittstelle zwischen zentraler und peripher vestibulärer Genese initiiert.

1. In einer retrospektiven Datenanalyse von Patienten mit dem Leitsymptom Schwindel, die in den letzten Jahren in der neurologischen Klinik akut behandelt wurden wird untersucht, ob die bisherigen klinischen Merkmale zur Unterscheidung zwischen zentraler und peripher vestibulärer Ursache der Symptomatik einer kritischen Reevaluation standhalten.
2. In Kooperation mit der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Ulm (PD Dr. W. Freund; Dr. M. Müller) wurden zwei prospektive Studien zur Erforschung bildmorphologischer Korrelate des peripher vestibulären Schwindels eingeleitet. Es werden Patienten in der Akutphase der Erkrankung auf in der Kernspintomographie (MRT) fassbare Zeichen einer N. vestibularis Affektion hin untersucht. Ebenso wird bei Patienten mit chronifiziertem Schwindel und klinischen Hinweisen auf eine zurückliegenden

de akute peripher vestibuläre Ursache der Erkrankung eine spezielle MRT durchgeführt, um mögliche bildgebende Korrelate einer dauerhaften Schädigungen des Vestibularorgans und des Vestibularnerven aufzuzeigen.

Die interdisziplinäre Hochschulambulanz für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen findet im wöchentlichen Wechsel jeden Donnerstag 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.



Das Team der Schwindelsprechstunde: (von links nach rechts) Dr. F. Bischof, Dr. I. Scheithauer, Dr. S. Ileva, PD Dr. E.H. Pinkhardt

Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie (Arbeitsgruppe NeuroImaging)

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek



Mitarbeiter:

PD Dr. H.-P. Müller

PD Dr. E. H. Pinkhardt

Mitarbeiter der Sektion Neurophysiologie:

M. Gorges

Prof. W. Becker

Dr. R. Jürgens

Prof. Dr. A. Riecker

S. Fuchs (Studien-RMTA)

Im Jahr 2013 lag der Fokus der wissenschaftlichen Projekte zur strukturellen und funktionellen (multi-parametrischen) MRT-Bildgebung des Gehirns weiterhin auf Veränderungen, die mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sind. Auch die MRT-basierte Bestimmung des Körperfettgewebeanteils wurde weiterhin durchgeführt. Der translationale Ansatz im Tiermodell sowohl bei der Auswertung von strukturellen Kleintier-Gehirn-MRT-

Aufnahmen wie auch bei der Diffusionstensorbildgebung im Mäusegehirn wurde weiter ausgebaut.

Die AG Bildgebung der Neurologischen Klinik nahm im Rahmen pharmakologischer Therapiestudien mit MRT-Monitoring in MRT-verantwortlicher Funktion an zahlreichen internationalen Studien im Jahr 2013 teil; insbesondere zur Behandlung der Multiplen Sklerose und dementieller Erkrankungen. Die Neurologische Klinik ist hierbei aufgrund der langjährigen Expertise für standardisierte MRT-Protokolle in zahlreichen Studien als MRT-Zentrum (einschließlich der Option zu Zusatzsequenzen) eingeführt. Klinisch wurde weiterhin die Methode der Voxel-basierten 3D-MRT-Analyse in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich, angewandt zur automatisierten MRT-Screening-Untersuchung auf kortikale Malformationen/fokale kortikale Dysplasien bei Epilepsie-Syndromen.

Das vierte Symposium der NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NISALS) in Mailand war eine erfolgreiche Fortführung der jährlichen Arbeitstreffen. Für die multizentrische Studie zur Diffusionstensorbildgebung wurden

über 300 Datensätze von ALS-Patienten und Kontrollen aus 13 internationalen Zentren über die multinationale NiSALS-MRT Datenbank (MRI Repository) hochgeladen und an das Analysezentrum Ulm transferiert (Abbildung 1).

Im Rahmen des Europäischen M. Huntington-Netzwerkes, in das die Neurologische Klinik Ulm auch im Bildgebungsbereich eng involviert ist einschließlich der Leitung der Working Group Neuroimaging,

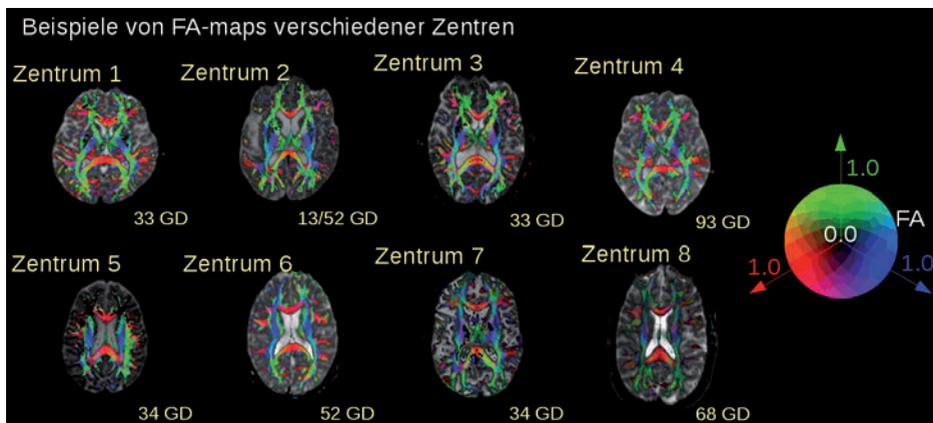


Abbildung 1: Beispiele von FA-maps berechnet aus DTI-Daten verschiedener Zentren.

Die Neurologische Klinik Ulm ist auf nationaler Ebene Koordinationszentrum hinsichtlich der MRT-Akquisition und Datenauswertung des Netzwerkes für Motoneuronenerkrankungen (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 (SOPHIA) zu sehen. Weiterhin ist Ulm als ein Koordinationszentrum hinsichtlich der MRT-Akquisition (SOPs) und Datenauswertung des Netzwerkes für frontotemporale Lobärdegenerationen beteiligt.

wurden im Zusammenhang von internationalen MRT-basierten Studien zum M. Huntington einschließlich präsymptomatischer Genträger im Querschnitts- und Longitudinal-Design eine Reihe von Ergebnissen erhoben. Eine multizentrische Studie zur methodischen Validierung einer Zusammenführung von DTI-Daten aus vier verschiedenen Zentren ist publiziert. Für eine Darstellung einer neuen Methode zu DTI-Metriken aus multizentrisch erhobenen Datensätzen der PAD-DINGTON-Studie wird auf den Abschnitt DTI-Bildgebung verwiesen.

Bezüglich struktureller MRT-Bildgebung der Muskulatur wurde die Studie zum standardisierten Einsatz der MRT bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen vor Muskelbiopsie auch 2013 mit neuen Daten fortgeführt; es steht nun eine abschließende Auswertung an, hier wird auf den Bericht der Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen verwiesen.

Forschungsschwerpunkt strukturelle und funktionelle MR-Bildgebung

Der Schwerpunkt der Weiterentwicklung des in den Jahren 2005-2013 kontinuierlich ausgebauten hausinternen Softwarepakets TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking) mit dem Schwerpunkt der Analyse diffusionsgewichteter MRT-Daten bestand im Jahr 2013 in der Implementation von Algorithmen zur Analyse von intrinsic functional connectivity MRI. Mit dieser Technik ist es möglich, funktionelle Netzwerke des Gehirns zu identifizieren und Änderungen der funktionellen Konnektivität zu analysieren (Abbildung 2).

Als Fortführung des Projektes zur statistischen Vergleichbarkeit von DTI-Metriken aus multizentrisch erhobenen Datensätzen wurden mittels der TIFT-Software in vier Zentren multizentrisch und longitudinal erhobene DTI-Datensätze (N=300) von early-stage M. Huntington-Patienten und Kontrollen bzgl. der Aus-

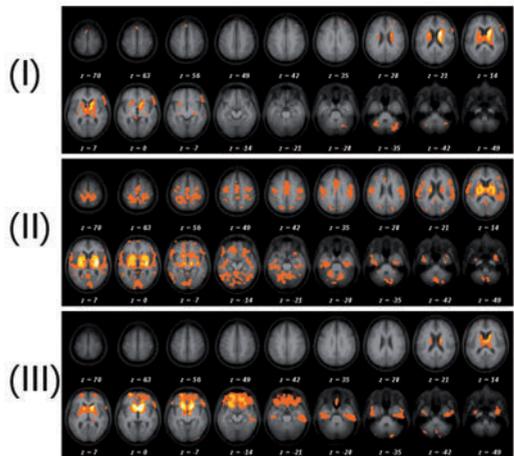


Abbildung 2: Beispiele funktioneller Netzwerke, ermittelt durch intrinsic functional connectivity analysis mittels TIFT. Dargestellt werden die aus 30 Datensätzen von Kontrollpersonen gemittelten Netzwerke. (I) basal-thalamisches Netzwerk, (II) ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk, (III) dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk.

wirkungen einer Qualitätskontrolle auf den Gruppenvergleich untersucht. (Abbildung 3). Die entsprechende Auswertemethodik ist zur Publikation vorbereitet.

Bezüglich ALS wurde die Datenanalyse eines klinischen Projekts zur Bewertung des longitudinalen Biomarker-Potentials in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Universitätsklinik Regensburg fortgeführt.

Ein methodischer Fokus vieler Studien ist die klinisch basierte Einzelfallcharakterisierung bzgl. DTI-spezifischer Biomarker. Hierzu wurden vor dem Hintergrund des 2013 von Mitarbeitern unserer Klinik publizierten Konzeptes zum Staging

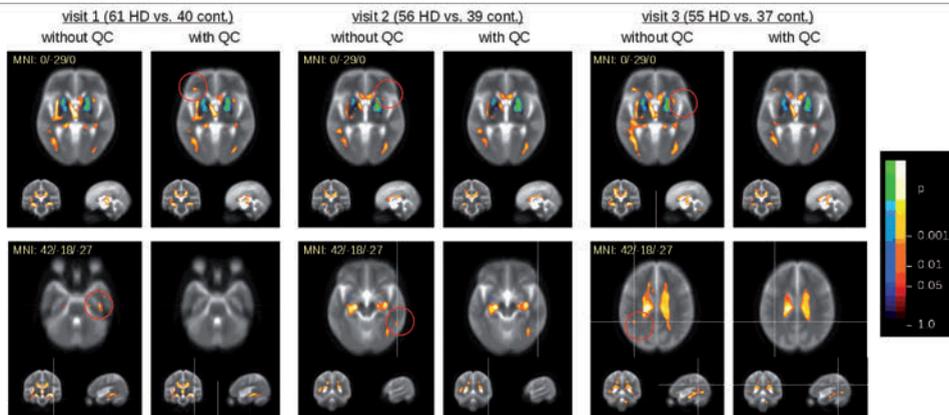


Abbildung 3: Visualisierung des Vergleichs auf Gruppenniveau zwischen Huntington-Patienten und gesunden Kontrollpersonen in drei longitudinalen Visiten: Der Fokus liegt auf den Auswirkungen der Qualitätskontrolle (QC – rote Markierungen).

bei ALS (Brettschneider et al., Ann Neurol 2013) mit einem neuartigen Verfahren traktsspezifische Einzelpatientencharakterisierungen durchgeführt (Abbildung 4). Mittels eines aus Kontrollpersonen gemittelten DTI-Datensatzes wurden für die ALS-Stadien 1-4 mit einem seed-to-target Verfahren Trakte definiert, innerhalb derer dann DTI-basierte Metriken auf Individualniveau untersucht werden können. Die entsprechende Auswertung von über 200 DTI-Datensätzen befindet sich im Publikationsprozess.

Eine Studie zur spinalen DTI und Unterschieden zwischen Restless-Legs-Patienten und Kontrollen wurde hinsichtlich Datenakquisition abgeschlossen und befindet sich derzeit im Publikationsprozess.

Forschungsschwerpunkt Funktionelle MRT (fMRT)

Ausgebaut wurde im Jahr 2013 die Methode des 'task-free'-fMRT oder intrinsic functional connectivity MRI als Methode der Analyse der zerebralen funktionellen Konnektivität. Netzwerkanalysen zeigten für Patienten mit M. Parkinson verglichen mit altersgematchten Kontrollpersonen Korrelationen mit okulomotorischen Parametern (Abbildung 5).

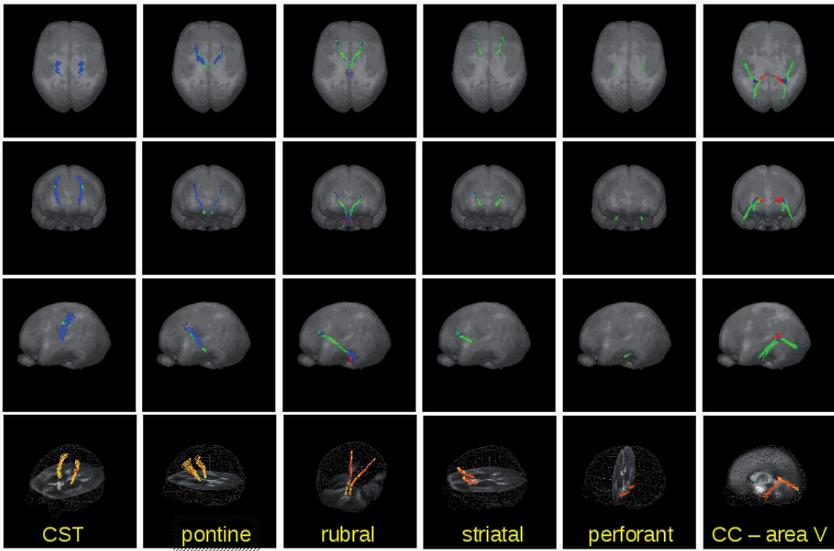


Abbildung 4: Traktspezifische Charakterisierung von DTI-Daten von ALS-Patienten anhand der Staging-Theorie.

Functional connectivity alterations in Parkinson's disease

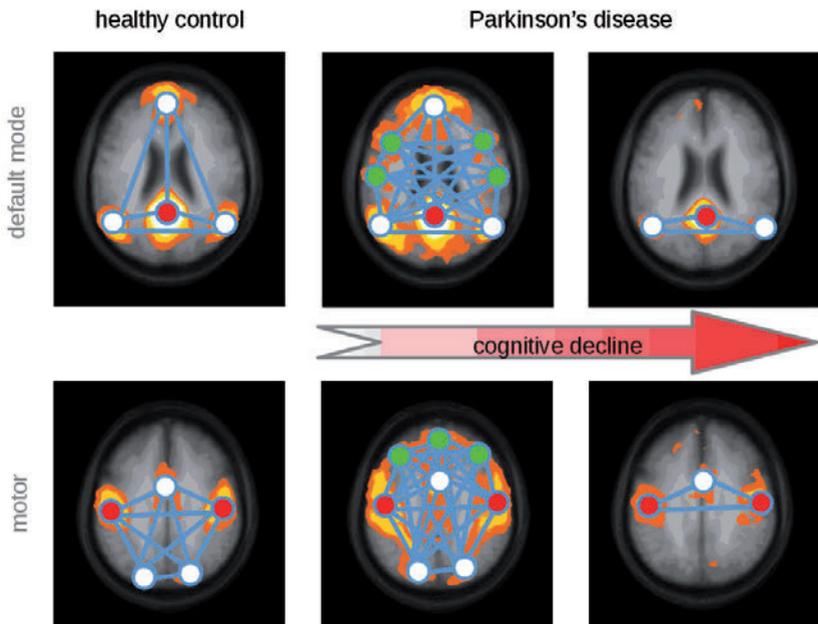


Abbildung 5: Funktionale Konnektivität bei Parkinsonpatienten verglichen mit Kontrollpersonen.

Forschungsschwerpunkt strukturelle MRT-Bildgebung

Bei der Computer-basierten Analyse von T1w 3D-MRT wurde die Atlas-basierte Volumetrie (ABV) zur Untersuchung unterschiedlicher neurologischer Erkrankungen weiter voran getrieben. In einer aktuellen multizentrischen ABV-Studie (zusammen mit den Neurologischen Universitätskliniken in München, Marburg, Düsseldorf) wird das Potential multivariater Analysen der regionalen Volumina bei unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen (M. Parkinson, MSA-Formen, PSP) analysiert. Zusätzlich wurden in Ulm monozentrisch strukturelle und DTI-basierte frontale Veränderungen bei PSP und Morbus Parkinson 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 automati-

sche 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 wurden ausgewertet und entsprechende Arbeiten befinden sich in Vorbereitung bzw. sind bereits publiziert.

Forschungsschwerpunkt Optische Kohärenztomografie

Die OCT eignet sich bei einer möglichen Auflösung von bis zu 3.5 μm zur Untersuchung der retinalen Strukturen. Im Jahr 2013 wurde das Softwareprojekt SOCIA (Semi-automatic optical coherence image analysis) gestartet. Hiermit wurden bereits über 200 OCT-Aufnahmen analysiert. 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 des NCU zusammen mit Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) wurde in einem stetig wachsenden Teilnehmerkreis weitergeführt und führte zur Initiierung zahlreicher Projekte.

Die für humane MRT bereits erfolgreich angewendeten Methoden der DTI-Analyse auf Gruppenniveau wurden auf Kleintier-DTI-Daten 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

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 publiziert (Abbildung 6).

Das 2010 begonnene Projekt zu morphometrischer Auswertung der Gehirn-MRT-Daten von Cra-Mäusen und WT-Mäusen mittels der TCS (Tissue Classification Software) wurde 2013 weiter geführt.

Aufbauend auf die Körperfettbestimmung beim Menschen wurde in Zusammenarbeit mit der Core Facility Small Animal MRI die Analyse des Fettgewebeanteils von braunem Fett bei Kleintieren (Mäusen) mittels Hochfeld-MRT begonnen, erste Ergebnisse zu M. Huntington-Modellen liegen vor.

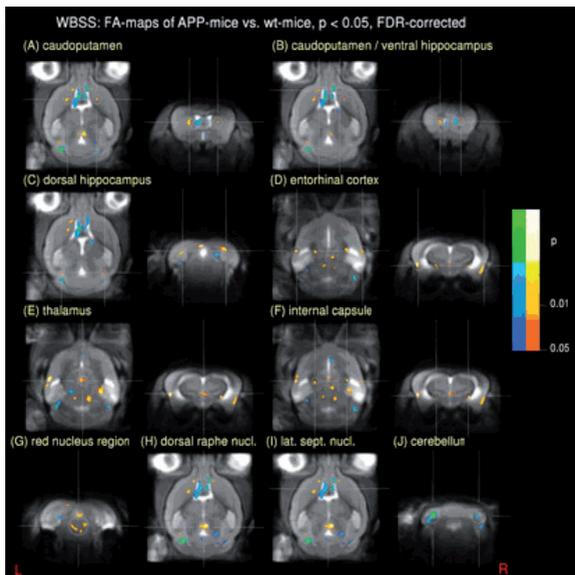


Abbildung 6: Unterschiede in der fraktionalen Anisotropie zwischen APP- und wildtype- Mäusen auf Gruppenniveau als Resultat der Diffusionstensorbildgebung.

Sektion Neurophysiologie

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek

Akademische Mitarbeiter:

PD Dr. med. E. Pinkhardt

Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker

Dr. rer. nat. R. Jürgens

Dipl.-Ing. M. Gorges

H. Issa

Technischer Mitarbeiter:

R. Kühne

Die Videookulographie etablierte sich 2013 weiter als Technik von klinischer und wissenschaftlicher Relevanz. Ein Ausfall des Video-okulographiegerätes machte eine Neuanschaffung erforderlich, so dass als positiver Aspekt hier eine erhebliche technische Verbesserung erreicht werden konnte: Es wurde ein neues, an der Universität München entwickeltes System („EyeSeeCam“) in Betrieb genommen, das sich seitdem ausgezeichnet bewährt hat. Die Zahl der klinischen Messungen lag bei erfreulichen 217, unter Berücksichtigung der technisch bedingten Pause wurde die tägliche Frequenz um ca. 15% gesteigert. Dem stationären Bereich sind 76% der diesjährigen Untersuchungen zuzurechnen, dem ambulanten 24%.

Okulomotorik

Der Schwerpunkt der Arbeiten im Bereich der Okulomotorik lag auf

der Verknüpfung der okulomotorischen Daten mit den Ergebnissen bildgebender und neuropsychologischer Untersuchungen mit dem Ziel, bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen Rückschlüsse auf die betroffenen Hirnareale und deren Funktion zu ziehen. So fand sich beispielsweise bei der Untersuchung der subkortikalen vaskulären Enzephalopathie (SVE) eine enge Korrelation zwischen der Verschlechterung von Aufmerksamkeit erfordernden okulomotorischen Funktionen und entsprechenden neuropsychologischen Tests, während der Zusammenhang mit der SVE-bedingten Läsionslast nur nachgeordnet war. Die entsprechenden Ergebnisse befinden sich im abschließenden Publikationsprozess.

Fortgesetzt wurden die Untersuchungen in Zusammenarbeit mit der Neuroimaging-AG zum M. Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen und hierbei insbesondere der Vergleich der Veränderungen innerhalb mehrerer in der Literatur vorbeschriebener Ruhenetzwerke (u.a. das Default Mode Netzwerk) mit den okulomotorischen Defiziten der Patienten. Diese Untersuchungen sind ein Subprojekt der LANDSCAPE-Studie (s. Beitrag der AG für Bewegungsstörungen) und liegen dem Dissertationsprojekt „Zerebrale Korrelate von okulomotori-

schen Veränderungen bei Morbus Parkinson: eine Kovarianzanalyse von funktioneller Konnektivität des Gehirns und videookulographischem Phänotyp“ von M. Gorges zugrunde. In diesem Projekt konnte gezeigt werden, dass bei M. Parkinson-Patienten mit und ohne kognitive Einschränkungen neben den bekannten okulomotorischen Auffälligkeiten auch Veränderungen der funktionellen Konnektivitäten in kortikalen und subkortikalen intrinsischen Konnektivitätsnetzwerken verglichen mit altersgemachten gesunden Kontrollen auftreten. Es ergaben sich bei kognitiv nicht beeinträchtigten Patienten insgesamt Hyper-Konnektivitäten, die auf adaptive Mechanismen und den Einfluss auf dopaminerge Medikation zurückführen sind. Manifestieren sich kognitive Defizite bei M. Parkinson, so ergab sich eine reduzierte funktionelle Konnektivität in kortikalen Netzwerken mit besondere Ausprägung in frontalen und hippocampalen Arealen des Default Mode Netzwerkes. Die Kovarianz Analyse dieser Befunde mit den videookulographisch bestimmten Parametern spricht für eine kortikale Beteiligung an der beeinträchtigten okulomotorischen Kontrolle. Zusammenfassend tragen diese Ergebnisse zum pathophysiologischen Verständnis veränderter Augenbewegungen bei M. Parkinson bei. Bezüglich weiterer Details wird auf den Abschnitt „Arbeitsgruppe für Bildgebung“ verwiesen.

Fortgeführt wurde ebenso die Kooperation mit dem FTLD-Netzwerk, bei der geprüft wird, ob Untergruppen der FTD durch spezifische Defizite der Augensteuerung charakterisiert werden können. Im Rahmen eines multimodal angelegten Projektes zur Erarbeitung von technischen und klinischen Markern für die neuropathologischen ALS-Stadien (Brettschneider et al., Ann Neurol 2013) wurden, zusätzlich zu funktioneller Bildgebung und Neuropsychologie (Einzelheiten hierzu siehe Berichte der jeweiligen Arbeitsgruppen), okulomotorische Parameter sowohl der exekutiven Funktionen als auch von Funktionen der neuropathologisch betroffenen präzerebellären pontinen Kerngebiete erfasst, die möglicherweise in einen multimodalen Ansatz als technischer Staging-Marker eingehen können.

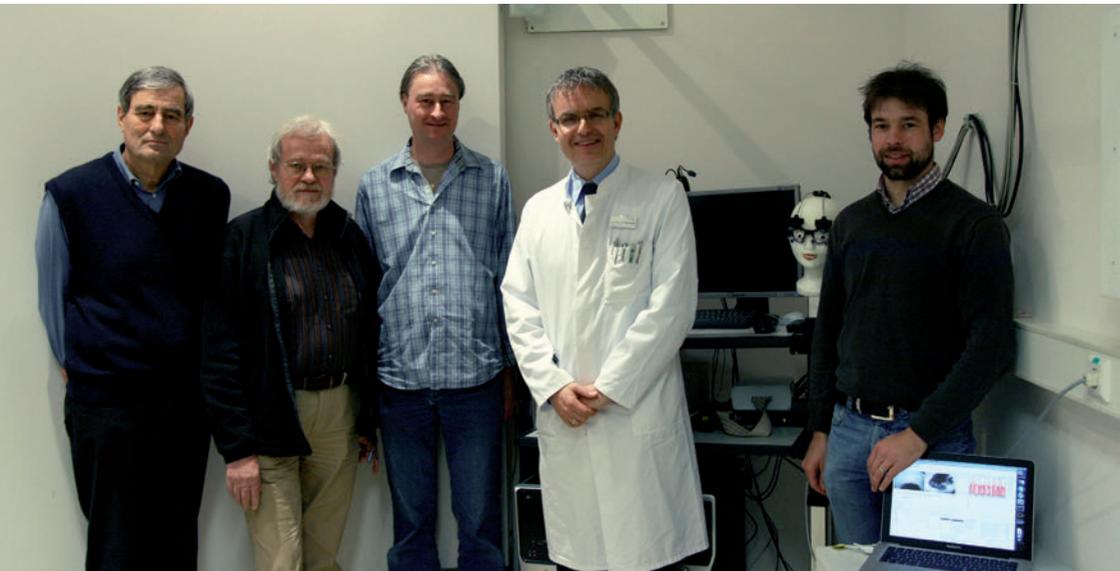
Vestibuläre Psychophysik

Im Drehstuhl Labor der Sektion wurden in Kooperation mit der Abteilung für Allgemeine Psychologie der Universität (Prof. Dr. A. Huckauf) Arbeiten fortgesetzt, die bei gesunden Probanden die physiologischen Ursachen von Eigendrehillusionen (Zirkularvektion) untersuchen. Zirkularvektion kann durch Bewegung der visuellen Umwelt ausgelöst werden, tritt aber mit einer Latenz auf, die stark vom Individuum abhängig ist (ca. 2 bis > 30s). 2013 konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis der Gewichte, mit

dem optische und vestibuläre Bewegungsinformationen die Wahrnehmung realer Eigendrehungen beeinflussen, einen signifikanten Einfluss auf die Latenz der Zirkularvektion hat: Außerdem fanden wir, dass Probanden mit relativ großem optischen Gewicht während Eigendrehungen eine erhöhte Schwelle für die Detektion gleichzeitiger Umgebungsbewegungen haben. Diese Beobachtung stützt ein Modell, demzufolge die Detektion solcher Bewegungen auf einem Vergleich beruht zwischen dem optischen Bewegungssignal und dem gewichteten Mittel aus visueller und optischer Bewegungsinformation, auf dem die Eigendrehwahrnehmung beruht. Je niedriger die vestibuläre Wahrnehmungsschwelle eines Individuums, desto anfälliger scheint es für Kinetose zu sein.

Kooperation mit der AG Neuropsychologie

Zur Untersuchung der kognitiven Funktionen von ALS-Patienten wurde mit der PC-gesteuerten Umsetzung von neuropsychologischen Testverfahren mittels interaktiver Augenbewegungen begonnen. Mit dieser Methode kann auch bei Patienten mit bereits deutlich eingeschränkter Motorik und Sprachfähigkeit eine neuropsychologische Untersuchung durchgeführt werden. So können mögliche kognitive/exekutive Defizite aufgezeigt werden, die in einem späten Stadium mangels Kommunikationsmöglichkeiten oft verborgen bleiben. Dabei werden etablierte neuropsychologische Testmethoden in eine PC-Version überführt. Für 2014 ist geplant, die Vergleichbarkeit der Untersuchung mit etablierten Testmethoden zu validieren.



Das Team der Sektion Neurophysiologie: (von links nach rechts) Prof. em. Dr. W. Becker, Dr. R. Jürgens, R. Kühne, Prof. Dr. J. Kassubek, M. Gorges. Es fehlt: PD Dr. E. H. Pinkhardt

Neuroophthalmologie

Leiter:

PD Dr. E.H. Pinkhardt

Mitarbeiter:

Dr. F. Lauda

Frau Fauss (MTA)

Kooperation:

Prof. Dr. J. Kassubek

(Ambulanz für Bewegungsstörungen, Sektion Neurophysiologie)

Prof. Dr. H. Tumani

(Ambulanz für entzündliche ZNS Erkrankungen)

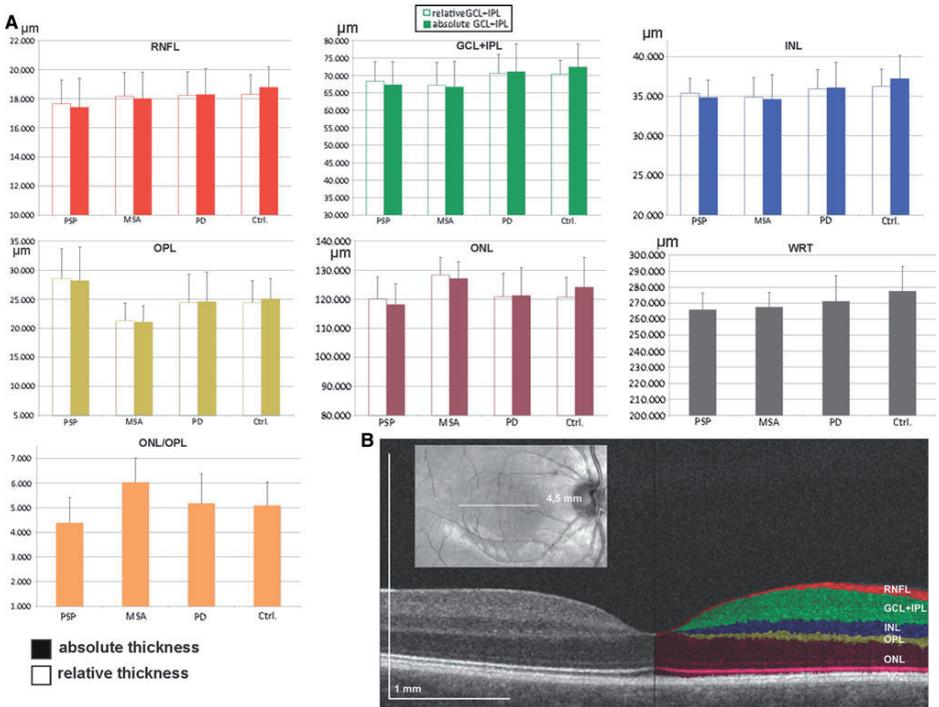
Die Optische Kohärenztomographie (OCT), die seit 2011 als diagnostisches Verfahren in der Klinik etabliert ist, hat sich 2013 als Untersuchung bei chronisch entzündlichen ZNS Erkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen (M. Parkinson, atypische Parkinson Syndrome, Amyotrophe Lateralsklerose) fest 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 $3.5 \mu\text{m}$ 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 einer 2013 veröffentlichten Studie zu OCT bei Parkinson Syndromen (M. Schneider, E. H. Pinkhardt, et al. "Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study.," Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996), Aug. 2013.) konnten sowohl für die Multisystem-Atrophie (MSA), also auch für die Progressive Supranukleäre Paralyse (PSP) spezifische Veränderungen von einzelnen retinalen Schichten gezeigt werden (Abb. 1). Aktuelle, auf diese Arbeit aufbauende Untersuchungen zeigen solche spezifischen Veränderungen auch bei M. Parkinson. Die damit verbundenen weiterführenden Untersuchungen bei Parkinson Syndromen unter Hinzunahme von MRT-Volumetrie und Diffusion Tensor Imaging zur Fasertrakt-Darstellung wurden 2013 abgeschlossen und werden aktuell ausgewertet. Eine Studie zu retinalen Veränderungen bei Alzheimer Demenz wurde initiiert. Ebenso wurde die Datenerhebung zur Untersuchung degenerativer retinaler Veränderungen bei ALS beendet.

2013 wurde eine multizentrische Studie mit dem Titel „Intrinsic remodeling of the Fovea in Parkinson's Disease“ begonnen. Diese durch die „Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research“ finanziell

unterstützte Studie ist eine Kooperation der New York State University, der University of Miami und der Universität Ulm unter der Federführung von Prof. Bodis-Wollner (NewYork). Innerhalb von 2 Jahren werden insgesamt 170 Patienten mit M. Parkinson und 170 Kontrollen (davon je 70 in Ulm) mittels OCT untersucht werden.



Darstellung der absoluten und relativen Dicke der einzelnen retinalen Schichten. (RNFL=retinale Nervenfaserschicht, GCL+IPL=Ganglionzellschicht und Innere Plexiforme Schicht; INL= innere nukleäre Schicht, OPL=äußere plexiforme Schicht, ONL= äußere nukleäre Schicht, WRT= gesamte Retinadicke)

Arbeitsgruppe Neuropsychologie

Leiter:

Dr. Dr. Dorothee Lulé

Mitarbeiter:

Dipl. Psych. Johanna Heimrath

Sarah Böhm

Prof. Dr. Ingo Uttner

Ein besonderer Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe Neuropsychologie sind die Entscheidungen der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) bezüglich lebensverlängernden und -verkürzenden Maßnahmen sowie die (neuro-)psychologischen Auffälligkeiten von ALS-Patienten, die über die Veränderungen im motorischen System hinausgehen. Bei der Frage der Entscheidungen bezüglich der Maßnahmen werden die tatsächliche Versorgung der Patienten, die Dynamik und die Determinanten der Entscheidungen im Verlauf der Erkrankung untersucht, unter anderem um die Diskrepanzen zwischen verschiedenen Ländern bezüglich der Entscheidungen zu Leben oder das Leben zu beenden zu klären (Abbildung 1).

Dies wurde bereits in einer prospektiven longitudinalen Studie bei N=93 ALS-Patienten untersucht und wird im Rahmen eines Subprojektes des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten MND-Netzwerkes bei weiteren N=100 ALS-Patienten im

Querschnitt und im Verlauf von einem Jahr untersucht. Dabei geht es unter anderem um die Determinanten der Entscheidungen wie das soziale Umfeld, Wohlbefinden, das autonome Selbstverständnis und auch kognitive Fähigkeiten. Auf internationaler Ebene wird diese Fragestellung in dem durch das Joint Programme for Neurodegenerative Diseases (JPND) geförderten Drittmittelprojektes in einem Ländervergleich zwischen Deutschland, Polen und Schweden weitergeführt. Dabei werden die rechtlichen, ethischen und religiösen Hintergründe der Entscheidungen bezüglich Lebensverlängerung und -verkürzung untersucht. Es werden Interviews mit ALS-Patienten, den Angehörigen und den behandelnden Ärzten durchgeführt.

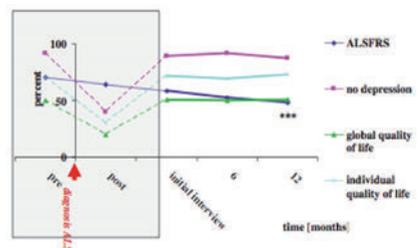


Abbildung 1: Nach anzunehmender anfänglicher Instabilität nach Diagnosestellung (grauer Bereich) zeigen ALS-Patienten im Verlauf der Erkrankung eine gleichbleibend zufriedenstellende Lebensqualität (QoL) und niedrige Depressivität trotz signifikanter Abnahme der körperlichen Bewegungsfähigkeit (***) mit $p < 0.001$.

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

Zur Untersuchung spezifischer kognitiver Auffälligkeiten bei der ALS wurde eine Validierung des Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (E-CAS) in Zusammenarbeit mit Hannover, St. Gallen und Edinburgh bei N=136 ALS-Patienten und N=160 gesunden Kontrollen durchgeführt.

Im Rahmen des DFG-Projektes zur „kortikalen Reorganisation bei der ALS“ wurden die bisherigen Ergebnisse zur pathologischen Beteiligung und kortikalen Plastizität im motorischen und in extramotorischen Systemen mit Hilfe von fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie), aufgabenfreier IFC (intrinsic functional connectivity) und DTI (diffusion tensor imaging) bestätigt und erweitert. Dabei zeigt sich, dass kortikale Reorganisation in Assoziationsarealen stattfindet, solange für den Patienten noch ein Bezug zu der Aufgabe besteht. Geht es zum Beispiel um Bewegungen die nicht mehr ausgeführt

werden können, unterbleibt die Rekrutierung dieser zusätzlichen Areale während der Bewegungsverarbeitung. In einer weiteren fMRT-Studie konnte diese zusätzliche Rekrutierung von Arealen auch für die Verarbeitung emotionaler Stimuli wie Gesichter in Abhängigkeit vom Bezug für den Patienten (je mehr soziale Kontakte desto mehr Zusatzaktivierung) gezeigt werden. Auch im kognitiven Netzwerk gab es Hinweise in einer IFC und DTI Studie, dass mit steigender kognitiver Einschränkung zusätzliche Netzwerke (default mode Netzwerk) rekrutiert werden.

Des Weiteren wurde der Einsatz von Brain-Machine Interfaces (BMIs) bei der ALS vorangetrieben. Einige Patienten wurden bereits darin trainiert mit Kraft Ihrer Gedanken (EEG gesteuerte) Sprachprogramme auf einem PC zu bedienen und Wörter zu buchstabieren. Aktuell erfolgt die Anpassung von neuro-psychologischen Untersuchungsmethoden an das BCI-System.

An den Arbeiten sind in der Neurologie maßgeblich Frau Heimrath, Frau Böhm und Dr. Lulé, sowie Prof. Dr. Uttner und Prof. Dr. Ludolph beteiligt in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Heiner Fangerau (Medizinische Ethik), Prof. Dr. Niels Birbaumer (Tübingen) und Prof. Dr. Andrea Kübler (Würzburg). Für internationale Studien besteht eine Kooperation mit Prof. Peter Ander-

sen (Umea, Schweden) und Dr. Magdalena Kuzma (Warschau, Polen). Bei der Anpassung der Neuropsychologie an das BCI-System sind noch Herr Gorges und PD Dr. Pinkhardt beteiligt.



Arbeitsgruppe Neuropsychologie: (von links nach rechts) PD Dr. R. H. Sprengelmeyer, V. Herkommer, J. Heimrath, S. Straub, O. Küster, Dr. Dr. D. Lulé, S. Böhm, Prof. Dr. I. Uttner, M. Gorges

Modelle motorischer Systemerkrankungen

Leiter:

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Mitarbeiter:

Prof. Dr. H. Tumani

Prof. Dr. P. Wong

Prof. Dr. L. Dupuis

Dipl.-Biol. D. Wiesner

Dr. rer. nat. K. E. Braunstein

Cand. med. I. Wantzen

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 SOD1G93A 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 Motoneu-

ronerkrankungen (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.

Aktuell untersuchen wir im Rahmen einer präklinischen Studie den Wirkmechanismus des Immunmodulatoros FTY720 im SODG93A-Mausmodell der Amyotrophen Lateralsklerose. Bei FTY720 handelt es sich um ein Medikament, das unter dem Namen Gilenya™ für die Behandlung der Multiplen Sklerose weltweit zugelassen ist. Dabei ist von besonderem Interesse ob FTY720 zusätzlich zu seiner systemischen, antiinflammatorischen Wirkung auch eine direkte neuroprotektive Wirkung im SODG93A-Mausmodell hat. Desweiteren arbeiten wir mit zwei Mausmodellen, die auf neuen Genmutationen beruhen die in direktem Zusammenhang mit Motoneuronerkrankungen stehen. Dies ist zum einen das G59S-Dynaktin Mausmodell, das die humane G59S-Mutation der p150Glued Untereinheit des Dynaktin-Multiproteinkomplexes überexprimiert und dessen umfassende Charakterisierung mittlerweile fast abgeschlossen ist. Zum anderen ist es das FUS(R506X)-Mausmodell,

das uns seit kurzem zur Verfügung steht. Mutationen im FUS-Gen wurden erstmalig im Jahr 2009 bei der ALS beschrieben (FUS - Fused in Sarcoma). Ziel der Untersuchungen ist es neue Erkenntnisse über die Auswirkungen der jeweiligen Mutation auf das Nervensystem, im Speziellen auf die Motoneurone und auf den Energiestoffwechsel zu gewinnen. Mit diesen Mausmodellen wollen wir neue experimentelle Krankheitsmodelle für Motoneuronerkrankungen etablieren und in Zukunft Therapiestudien durchführen.

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. Die Arbeiten an FTY720 werden von der Firma Novartis, Deutschland gefördert.



Arbeitsgruppe Modelle motorischer Systemerkrankungen von links: Birgit Linkus, Tanja Wipp, Maria Demestre, Stefan Putz, Diana Wiesner

Genetische Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

Leiter:

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Mitarbeiter:

Prof. Dr. T. Böckers

Prof. Dr. M. Neumann

Dr. S. Liebau

Dr. med. M. Meyer-Ohlendorf

cand. med. M. Stockmann

Dipl. Ing. (FH) B. Linkus

cand. Dr. rer. nat. Stefan Putz

Dr. M. 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 Proteinen des RNA-Metabolismus. Dazu gehört das RNA-Bindungsprotein FUS (fused in sarcoma) und das bisher uncharakterisierte Genprodukt C9ORF72 (chromosome 9 open reading frame 72).

Bei FUS handelt es sich um ein multifunktionales Protein mit wichtigen Funktionen bei der Transkription, beim Spleißen und beim RNA-Transport.

Während das Protein normalerweise hauptsächlich im Zellkern lokalisiert ist, konnte bei ALS Patienten mit entsprechenden Mutationen eine verstärkte Akkumulation und Aggregatbildung im Zytoplasma nachgewiesen werden. Mutationen in C9ORF72 sind die mit Abstand häufigste genetische Ursache familiärer und sporadischer ALS. Interessanterweise betreffen die Mutationen einen nichtkodierenden Bereich des Gens und bestehen aus einer Expansion repetitiver Elemente.

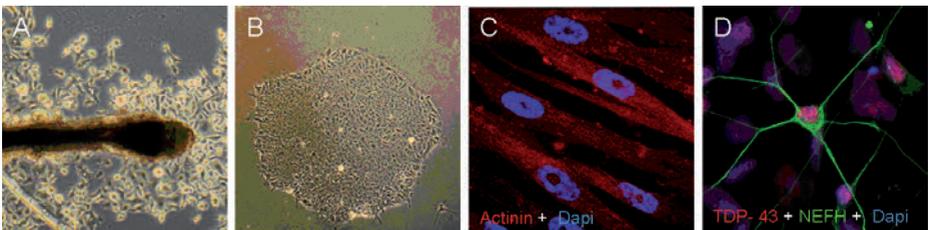


Abbildung: Induziert pluripotente Stammzellen (IPS) als Modellsystem für ALS: Aus dem Kopfhaar eines Patienten oder einer Kontrollperson können unter geeigneten Bedingungen Keratinozyten gewonnen und kultiviert werden (A). Durch Reprogrammierung der Keratinozyten werden Stammzellen gewonnen, die eine charakteristische Morphologie aufweisen und in Kolonien wachsen (B). Mit Hilfe geeigneter Protokolle können die Stammzellen z.B. in Myotuben (C) oder Motoneurone (D) differenziert werden.

Das Ziel unserer Arbeit ist es die Funktionen und Eigenschaften dieser Proteine im Hinblick auf die pathogenen Mutationen weiter zu beleuchten. Dabei interessieren wir uns besonders für den Einfluss der Mutationen auf die Bildung inter-neuronaler und neuromuskulärer Synapsen.

Als zelluläre Modellsysteme verwenden wir hierzu Zelllinien, primäre Hippocampus- und Motoneurone sowie, aus humanen IPS-Zellen (Induced pluripotent stem cells) differenzierte Motoneurone und Myotuben. Die IPS-Technik besteht vor allem dadurch, dass die untersuchten Zellen direkt von ALS-Patienten stammen (Abbildung) und damit den selben genetischen Hintergrund aufweisen.

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 des Krankheitsprozesse zu erhalten, haben wir die Differenzierung von Myotuben aus humanen IPS Zellen etabliert. 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.

Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS

Leiter:

Prof. Dr. J. Weishaupt

Mitarbeiter:

Dr. K. Müller

Dr. A. Freischmidt

M. Feiler, M.Sc.

L. Zondler, M.Sc.

E. Jasovskaja (TA)

N. Todt (TA)

Cand. med. M. Schöpflin

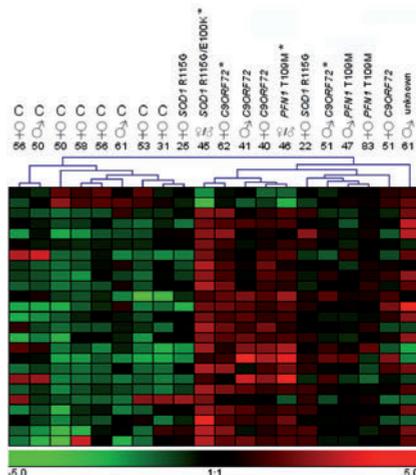
Cand. med. S. Stranz

Can. med. N. Rizik

Die Arbeit unserer Arbeitsgruppe konzentriert sich auf die Aufklärung der molekularen Mechanismen der ALS-Pathogenese sowie der Entwicklung von darauf basierenden Biomarkern.

Zum einen wird von uns die bislang kaum untersuchte Rolle des peripheren, angeborenen Immunsystems, speziell von Monozyten, bei der ALS untersucht. Im Rahmen der ALS-Erkrankung kommt es zur Aktivierung von Monozyten hin zu einem proinflammatorischen, aggressiveren Phänotyp, welcher bei der ALS eine wichtige funktionelle Rolle spielen und Ansatzpunkt neuer Therapieverfahren sein könnte. Wir untersuchen die ALS-spezifischen Veränderungen von Monozyten in transgenen ALS-Tiermodellen sowie im Blut von ALS-Patienten. Im Tiermodell wird in Kooperation mit einem indust-

riellen Partner die Wirkung eines Monozyten-modifizierenden Therapieansatzes erprobt.



Heat map der Expression zirkulierender (Serum-) microRNAs in prä-symptomatischen ALS-Gen-Mutationsträgern im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollpersonen. Die Cluster-Analyse stellt Veränderungen nicht-kodierender RNAs dar, welche die frühesten bekannten pathomolekularen Veränderungen bei dieser Erkrankung sind. Vertikal: Einzelne ALS-Gen-Mutationsträger bzw. Kontrollpersonen. Horizontal: Einzelne microRNAs.

Ein weiteres Ziel ist die Charakterisierung von genetischen sowie epigenetischen Ursachen der ALS. Durch den Beitrag der ALS-Patienten unserer Spezial-Ambulanz und den langjährigen Aufbau einer großen ALS-DNA-Sammlung konnten wir seit Ende 2012 in Zusammenarbeit mit dem Münchner Helmholtz-Institut mittels Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren die Suche nach neuen ALS-Genen und den Krankheitsverlauf der ALS modifizierenden Gen-Varianten beginnen.

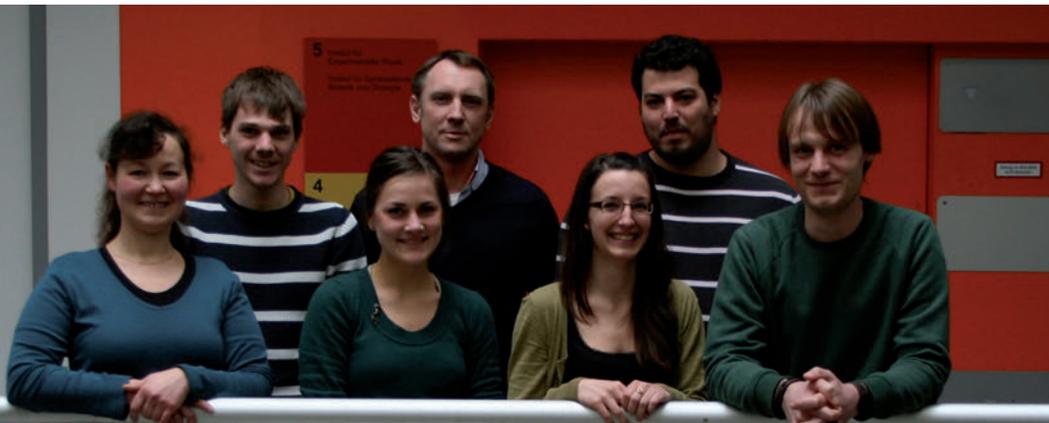
Insgesamt konnte bereits von rund 100 Indexpatienten familiärer ALS die gesamte Protein-kodierende Genom-Sequenz bestimmt und erste neue ALS-Kandidaten-Gene identifiziert werden, welche aktuell zellbiologisch in vitro und in Tiermodellen weiter charakterisiert werden.

Darüber hinaus konnten wir 2013 ein Projekt zur Charakterisierung von Veränderungen epigenetischer Marker bzw. nicht-kodierender RNAs in ALS-Patienten abschließen. In diesem Zusammenhang wurden spezifische molekulare „Fingerabdrücke“ der Erkrankung entdeckt, welche auf einen sehr frühen Beginn der pathomolekularen Veränderungen, teilweise Jahrzehnte vor Ausbruch der ersten Krankheitssymptome, hindeuten und die Erprobung präsymptomatischer Therapieansätze der ALS nahelegen.

Ein weiterer Beitrag zur Entschlüsselung der Ursachen der ALS war 2013 der Aufbau eines zellba-

sierten Systems zur Messung der Aggregation und interzellulären Transmission von TDP-43. TDP-43 stellt eines der Schlüsselproteine sowohl der familiären als auch der sporadischen ALS dar. Sowohl bei den seltenen ALS-Formen mit Mutationen im Gen für TDP-43 (TARDBP) als auch bei sporadischer ALS kommt es zur nukleozytoplasmatischen Umverteilung, posttranslationalen Veränderung und Aggregation dieses Proteins. Das in unserer Arbeitsgruppe entwickelte System erlaubt die genaue Quantifizierung der TDP-43-Pathologie und deren systematischen Ausbreitung sowohl in vitro als auch im Tiermodell. Dadurch steht ein System für das screening nach neuen therapeutischen Substanzen sowie zur Untersuchung der Effekte von ALS-assoziierten Gen-Varianten zur Verfügung.

Unsere Arbeit wurde unterstützt durch die Charcot-Stiftung, das BMBF sowie die Latran-Stiftung.



AG Weishaupt, v.l.n.r.: Elena Jasovskaja, Marcel Schöpfli, Lisa Zondler, Jochen Weishaupt, Marisa Feiler, Najj Rizik, Axel Freischmidt; nicht auf dem Bild: Nadine Todt, Kathrin Müller.

Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration

Leiterin:

Jun. Prof. Dr. K. Danzer



Mitarbeiter:

Dr. J. Eschbach (Postdoc)

Dr. B. von Einem (Postdoc)

C. Bliederhäuser (PhD Studentin)

V. Grozdanow (PhD Student)

R. Langohr (Tech. Mitarbeiterin)

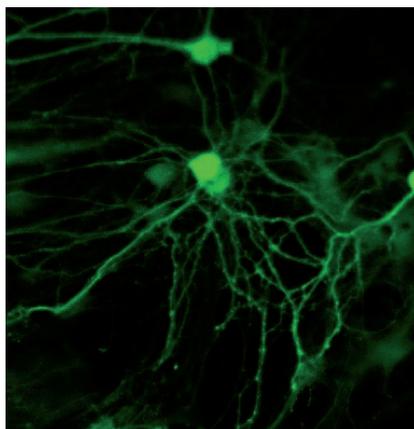
S. Rauth (Tech. Mitarbeiterin)

V. Roth (med. Doktorandin)

D. Krattenmacher (Master St.)

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 prä-fibrilläre 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

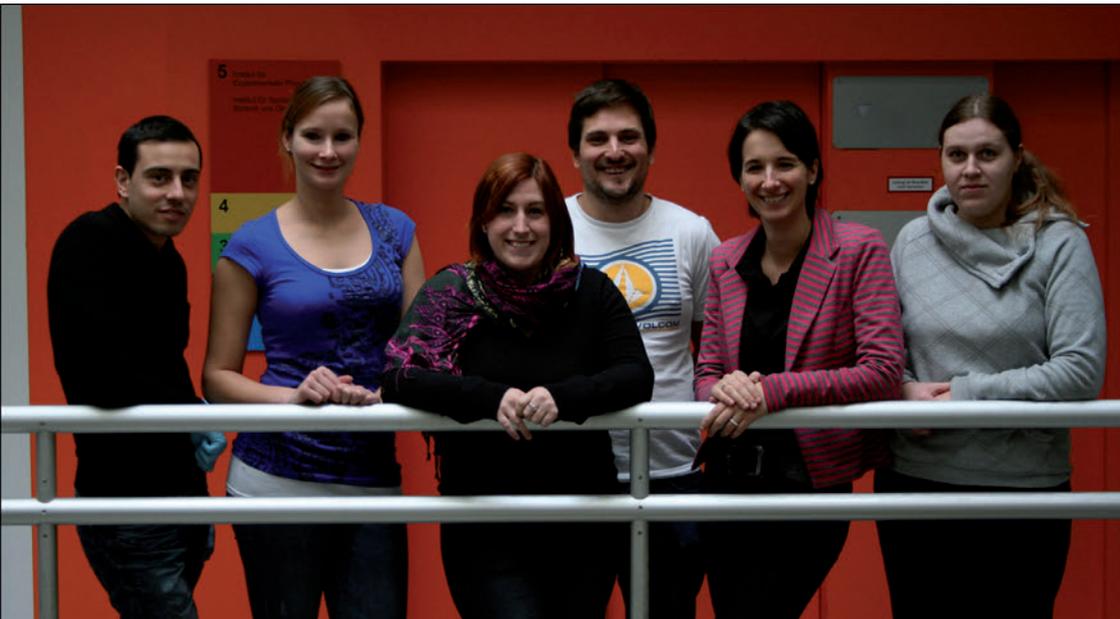
Toxizität von α syn ausschließlich durch intrazelluläre α syn Aggregationszustände kommt. Verschiedene Arbeitsgruppen, sowie in unseren eigenen Arbeiten, schlagen eine alternative Möglichkeit vor: Dass eine durch α syn vermittelte Toxizität teilweise durch die Sekretion von missgefalteten, oligomeren 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.



Neuron

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, asyn Oligomere am lebenden Tier zu visualisieren.

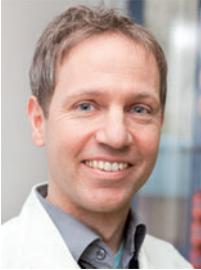


AG Danzer, v.l.n.r.: V. Grozdanow, C. Wandhoff, Dr. J. Eschbach, Dr. B. von Einem, Jun. Prof. Dr. K. Danzer, R. Langohr

AG Energiestoffwechsel und Neurodegeneration

Leiter:

Dr. P. Weydt



Studenten:

cand. med. M. 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 einer 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 und transgenen Tiermodellen gewidmet ist. Mit den Kollegen der Sportmedizin (Dr. Martina Velders und Prof. Jürgen Steinacker) ist eine Kooperation zum Einfluss von Sport auf neurodegenerative Erkrankungen im Aufbau.

Unsere weiteren internationalen Kooperationspartner sind Prof. Luc Dupuis (Universität Strاسبurg, Frankreich), Prof. Peter Andersen (Universität Umeå, Schweden), Prof. Peter Klivenyi (Universität Szeged, Ungarn), Prof. Åsa Petersen und Prof. Maria Björqvist (Universität Lund, Schweden) sowie Prof. Albert La Spada (UCSD, USA).

2013 wurde unsere Arbeit durch zwei Projekte des Europäischen Huntington Netzwerks (EHDN) und durch das BMBF (Virtuelles Helmholtz-Institut) gefördert.



Haben gemeinsam die Rolle von PGC-1 α bei der ALS untersucht: Junior-Prof. Karin Danzer, Dr. Patrick Weydt (1. Reihe v.l.), Hanna Bayer, Dr. Anke Witting und Birgit Linkus (Schwalenstöcker, 2. Reihe v.l.) sowie Diana Wiesner, Dr. Judith Eschbach und Dr. Luc Dupuis (Universität Strاسبourg, 3. Reihe v.l.).

AG Clinical Neuroanatomy

Leiter:

Prof. H. Braak MD

K. Del Tredici-Braak, MD, PhD



Technische Assistenten:

S. Baumann (MTA)

G. Ehmke (MTA)

S. Feldengut (MTA)

J. Straub (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
- Argyrophilic grain disease
- Amyotrophic Lateral Sclerosis (Lou Gehrig's disease, motor neuron disease: Neuropathological staging)

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 co-operation with Prof. W. Streit (Department of Neuroscience, University of Florida, Gainesville FL, USA) as well as A α -amyloid-related vascular and parenchymal pathology in collaboration with Prof. D.R. Thal (Department of Neuropathology, University of Ulm).

Amyotrophic Lateral Sclerosis: Staging of ALS in co-operation with Profs. J. Brettschneider, A.C. Ludolph (Department of Neurology,

University of Ulm) and Profs. V.M. Lee and J.Q. Trojanowski (Department of Neuropathology, University of Pennsylvania).

Expertise: Immunohistochemistry, light microscopy, anatomically based assessment of lesional dis-

tribution patterns associated with neurodegenerative diseases of the human nervous system.

Funding: BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung), Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Disease Research (New York City).

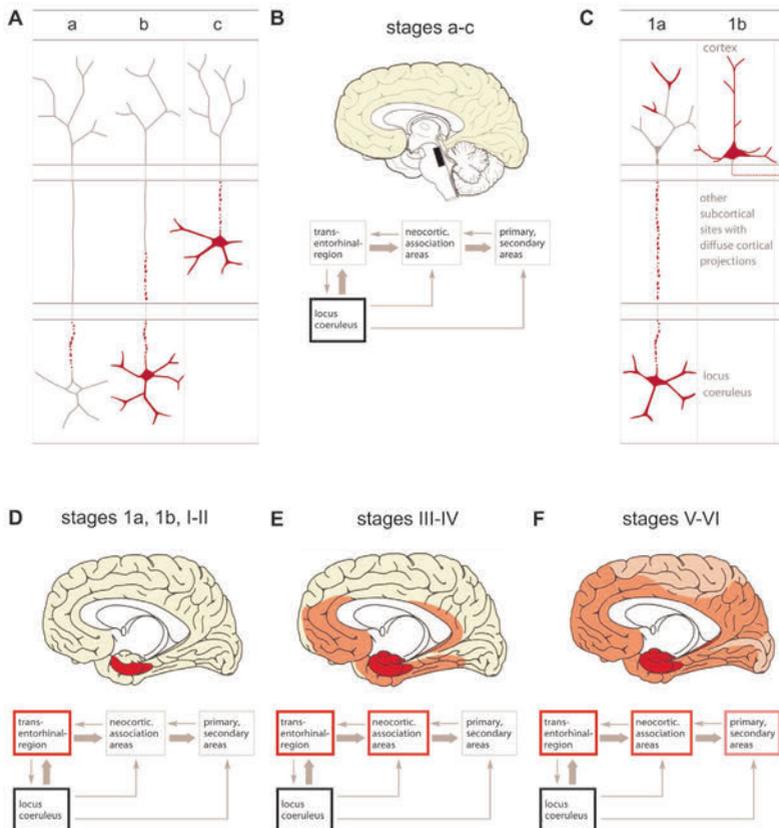


Diagram summarizing the postulated steps (stages a-1b) in the development of early AD-associated tau pathology. These are indicated as 'a,' 'b,' 'c,' '1a,' or '1b'. A,B. The presence of AT8-immunoreactive (ir) tau (shown in dark red) in neurites of noradrenergic nerve cells of the coeruleus/subcoeruleus complex (in black) (stage a) is followed by lesions filling some of these neuromelanin-containing neurons (stage b). In a further step, AT8-ir neurites and/or nerve cells occur in other non-thalamic brainstem nuclei with diffuse cortical projections (stage c). C,D. Immunopositive portions of neuronal processes develop for the first time in predisposed areas of the cerebral cortex, e.g., the transentorhinal region (in red, D) (stage 1a). It remains to be seen whether these subtle lesions represent pathologically altered terminals of coeruleus axons. Finally, isolated pyramidal cells of the transentorhinal region together with their cellular processes fill up with immunoreactive pretangle material, and the immunolabeled pyramidal cells increase in number (stage 1b). D-F. Development of the pretangle material into argyrophilic neurofibrillary lesions characterizes neurofibrillary stages I to VI (in shades of red).

Inflammation und metabolische Veränderungen bei neurodegenerativen Erkrankungen

Leiterin:

Dr. rer. nat. A. Witting

Naturwissenschaftler:

PhD stud. CEMMA E. Barth

PhD stud. mol. med. H. Bayer

PhD stud. mol. med. N. Pasquarelli

PhD stud. C. Porazik

PhD stud. P. Vercruysse

PhD stud. biol. D. Wiesner

and. med. L. Campanelli

and. med. M. Engelskirchen

and. med. D. Pasche

and. med. V. Reimer

and. med. H. Tritschler

EFNS fellow Dr. L. Tar

technische Assistenten:

I. Merdian

J. Hanselman

Web-Seite: <http://www.uni-ulm.de/med/research-group-dr-anke-witting.html>

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. Diese Entzündungsreaktion ist durch die Aktivierung der immunkompetenten Mikrogliazellen im zentralen Nervensystems charakterisiert.

Ein Therapieansatz, den wir zusammen mit Prof. Boris Ferger (Boehringer Ingelheim, Biberach) verfolgen, ist es, bei ALS und PD diese schädigende Mikrogliaaktivierung durch die Stimulation des körpereigenen (endogenen) Cannabinoidsystems zu hemmen (Abb.1). Dieses Projekt wird durch das Boehringer Ingelheim-Ulm University BioCenter (BIU) gefördert. www.uni-ulm.de/en/med/fakultaet/science-and-research/biu.html

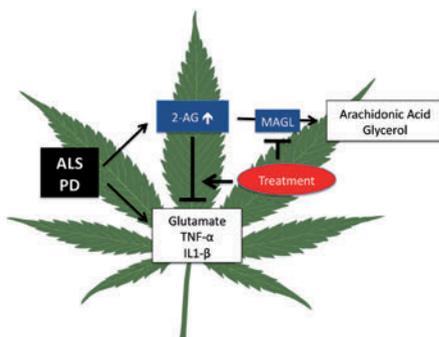


Abb. 1: Endocannabinoid-basierter Therapieansatz

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“. <http://www.dzne.de/forschung/kooperationen/virtuelles-institut.html>

2013 haben Frau Verena Nold (Molekulare Medizin, Uni Ulm) ihre Bachelorarbeit, sowie Noemi Pasquarelli (Molekulare Medizin, Uni Ulm) ihre Masterarbeit und Frau Annette Ferger ihre Promotion zum Dr. med. erfolgreich abgeschlossen.

Michael Engelskirchen (Humanmedizin, Uni Ulm) hat ein Promotionsstipendium in der experimentellen Medizin und Frau Noemi Pasquarelli hat ein Promotionsstipendium von der Molekularen Medizin der Universität Ulm erhalten.

Lilla Tar von der Universität Szeged hat ein EFNS Stipendium erhalten.



Mitglieder der AG Witting und des BIU-Projektes (Janosch Steinhauer, Christoph Porazik, Boris Ferger, David Pasche, Anke Witting, Irma Merdian, Noemi Pasquarelli, Thomas Lenk, Diana Wiesner, Hanna Bayer, Johannes Hanselmann, Verena Nold, Lilla Tar, Patrick Weydt)

Antioxidative Signalwege des Nervensystems

Arbeitsgruppenleiter:

PD Dr. med. J. Lewerenz

Mitarbeiter:

Dr. med. R. Kassubek

Dr. med. Z. Uzelac

Cand. med. M. von Wangerow

Cand. med. R. Klaus

Schwerpunkt der Arbeitsgruppe stellt die Rolle des Cystin/Glutamat-Antiporters System xc- im Nervensystem dar. Über diesen Transporter wird die Aminosäure Cystin unter Export des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat in Zellen transportiert (Abb. 1).

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. Glutathion schützt vor oxidativem Stress, welcher in vielen neurodegenerativen Erkrankungen vorliegt, und stellt einen möglichen Resistenzmechanismus gegenüber Chemotherapeutika in Tumorzellen dar. Vermehrte Glutamatausschüttung senkt die epileptogenen Schwelle und kann zu neuronaler Exzitotoxizität und Verhaltensänderungen führen (Übersicht in Lewerenz et al., 2013a).

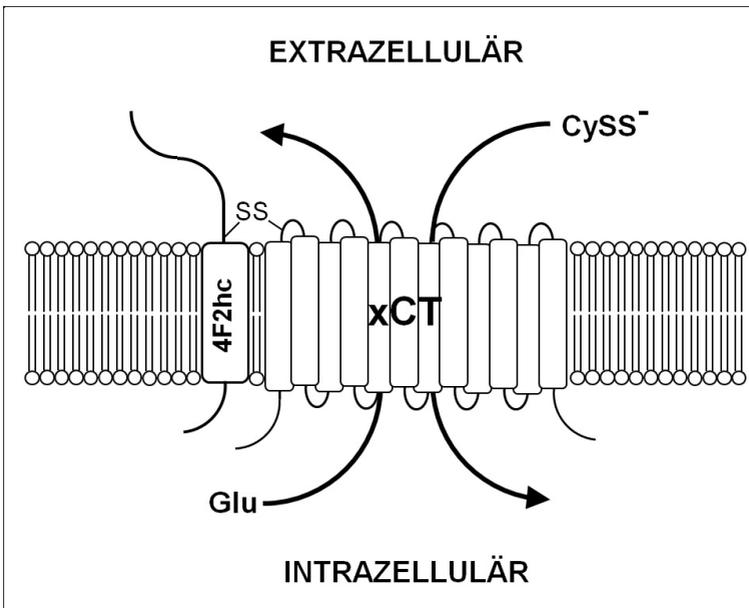


Abbildung 1: System xc-. System xc- besteht auf einer schweren Kette, 4F2 heavy chain (4F2hc), und der leichten Kette xCT, welche durch eine Disulfidbrücke verbunden sind. System xc- transportiert Cystin (CySS-) in Austausch mit Glutamat (Glu).

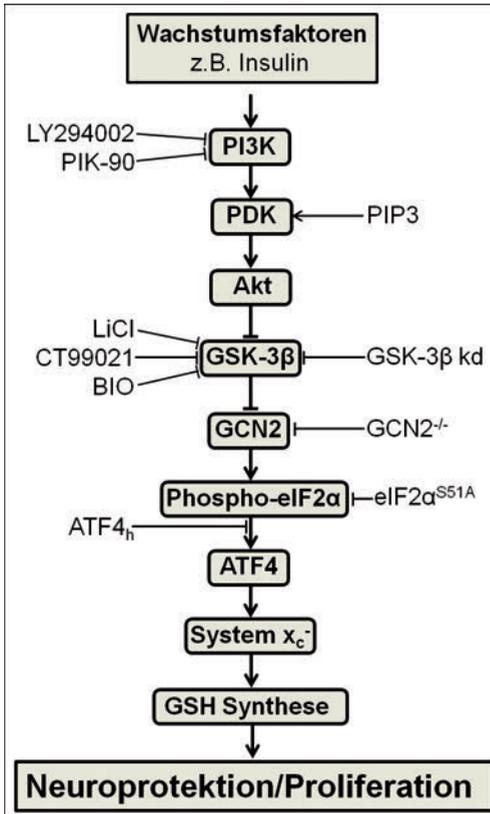


Abbildung 2: Wachstumsfaktoren und PI3-Kinasen (PI3K) regulieren die System xc- -Aktivität über PDK und AKT, Glykogensynthetasekinase-3β (GSK3β)-Inhibition, Aktivierung der eIF2α-Kinase GCN2, Phosphorylierung des Translationsinitiationsfaktors eIF2α und translationale Hochregulation des Transkriptionsfaktors ATF4. Dies führt zur vermehrten Glutathionssynthese, Neuroprotektion und stimuliert Zellwachstum (modifiziert nach Lewerenz et al., 2013b)

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 Kassubek

und PD Dr. Jan Lewerenz konnten einen neuen Signalweg charakterisieren, über den Wachstumsfaktoren und die PI3-Kinase das System xc- hochregulieren (Abb. 2). Diese Signalwege konnten auch in Glioblastomzellen gefunden werden (Lewerenz et al., 2013b). Die Rolle dieses Signalweges bei Glioblastomen ist Schwerpunkt weiterer Untersuchungen. 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. Richard Klaus und Dr. med. Zeljko Uzelac charakterisieren die molekularen Mechanismen, über die inflammatorische Signalwege, insbesondere TNFα, zur Hochregulation von System xc- in Astrozyten führen.

Wir erhoffen uns hier, neue Einblicke in die Rolle dieses Transporters bei der Regulation der Neuroinflammation und damit assoziierter, möglicherweise über ausgeschüttetes Glutamat vermittelter Neurodegeneration zu erhalten. Michael von Wangerow charakterisiert die Wirkung des auch neuroprotektiven Stimmungstabilisierers Lithium auf die Aktivität von System xc- in neuronalen Zellen. Im Zentrum all dieser Untersuchungen steht langfristig die Frage, wie die extrazelluläre zerebrale Glutamatkonzentration im Gehirn durch Regulation von System xc-, aber

auch von Glutamattransportern, bei Neuroinflammation und Neurogeneration reguliert wird (Abb.3) und pharmakologisch manipuliert werden kann.

Durch enge Kooperation mit der Arbeitsgruppen von Prof. Dr. med. Axel Methner, Neurologische Universitätsklinik Mainz, und den Arbeitsgruppen von Dr. rer. nat. Anke Witting und Prof. Luc Dupuis war die Arbeitsgruppe im vergangenen Jahr ferner an Projekten, welche die Wirkungsweise des neuen

Multiple Sklerose-Therapeutikums Dimethylfumarat auf Astrozyten (Wiesner et al., 2013), die neuroprotektive Funktion von extrazellulärem cGMP (Albrecht et al., 2013), die mitochondriale Funktion bei Resistenz gegenüber oxidativem Stress (Pfeiffer et al., 2013) sowie die Rolle von ORAI-Kalziumkanälen bei durch oxidativem Stress aufgelöstem neuronalem Zelltod (Henke et al., 2013) zum Thema hatten, beteiligt.

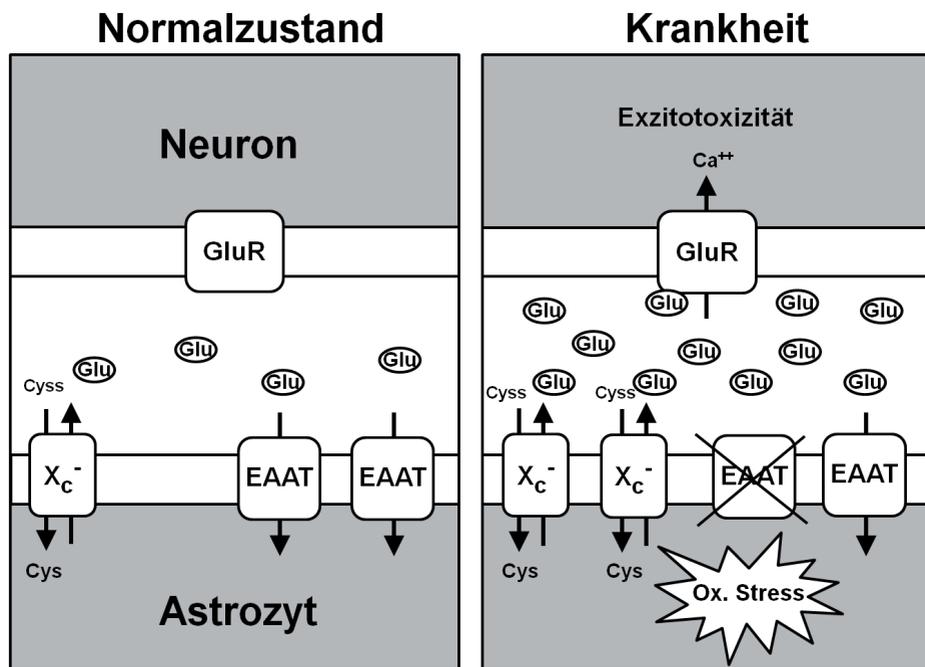


Abbildung 3: Die Glutamat-Hypothese bei neurodegenerativen und neuroinflammatorischen Hirnerkrankungen. Dysregulation des extrazellulären Glutamat durch Hochregulation des Systems xc- bei gleichzeitiger Herabregulation der Glutamattransporter (EAAT = excitatory amino acid transporter). Möglicherweise durch oxidativen Stress (ox. Stress) aber auch Neuroinflammation führt diese Dysregulation zu einer Überstimulation von ionotropen Glutamatrezeptoren (GluR), der sogenannten Exzitotoxizität.

Arbeitsgruppe Neurochemie und Neurodegeneration

Leiter:

Prof. Dr. M. Otto

Naturwissenschaftler und Ärzte:

PD Dr. rer. nat. P. Steinacker

Dr. rer. nat. S. Lehnert

Dr. rer. nat. P. Öckl

Dr. med. S. Jesse

Dr. med. E. Feneberg

Doktoranden:

Dipl. Psych. S. Straub

Dipl. Psych. M. Nagl

Dipl. Psych. M. Mönlich

Dipl. Biol. F. Metzger

Y. Koch, MSc

Steffen Halbgebauer, MSc

Andre Huss, MSc

Katharina Wirth, MSc

Technische Assisten:

Med. Dok. M. Bulut-Karac

A. Pabst

S. Meier

S. Hübsch

E.-M. Görz

S. Jörg

Ziel der Arbeitsgruppe ist es pathophysiologische Zusammenhänge neurodegenerative Erkrankungen besser zu verstehen und diese Erkrankungen früher zu diagnostizieren. Hierbei versuchen wir zum einen die Patienten klinisch/neuropsychologisch besser zu charakterisieren. Von neurochemischer Seite werden insbesondere die Proteine untersucht, die bei den

verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in den neuropathologischen Untersuchungen als Aggregate vorliegen (Tau, TDP43, FUS, alpha-Synuclein, Prionprotein). Für diese Untersuchungen werden Zellkulturmodelle, transgene Tiermodelle (APP, SOD1, Prp, 14-3-3) und das Wurmmodell (*C.elegans*) verwendet. Eine wesentliche Erkenntnis aus diesen Modellen war, dass das zelluläre Prionprotein in dem SOD1-Modell der Maus – einem Tiermodell, dass die Amyotrophe Lateralsklerose abbildet – neuroprotektiv wirkt. Diese Neuroprotektion wird wahrscheinlich indirekt über eine Aktivierung von Glia-Zellen erreicht.

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). Für diese Untersuchungen stehen uns state-of-the-art Massenspektrometer (Orbitrap Q-Exactive; ABSciex 6500). Voraussetzung für die Etablierung solcher Verfahren ist allerdings, dass Laborstandards eingehalten werden und zur neurochemischen Charakterisierung ein Routineprogramm durchgeführt wird. Hierzu wurden Standardisierung Workshops abgehalten, ein Roadmap-Paper formuliert und ein erster Europäischer Ringversuch etabliert (Roadmap and standard operating procedures for biobanking and discovery of neurochemical markers in ALS, Otto, Bowser, Turner et al. 2012; Multicenter quality control evaluation of different biomarker candidates for amyotrophic lateral sclerosis, Lehnert et al. in press). Im Rahmen von zwei aktuell bewilligten EU-Projekten wird die Arbeitsgruppe federführend die Ausbildung in Neurochemischer Diagnostik übernehmen (JNPD-SOPHIA, JNPD-Biomark-ADP).

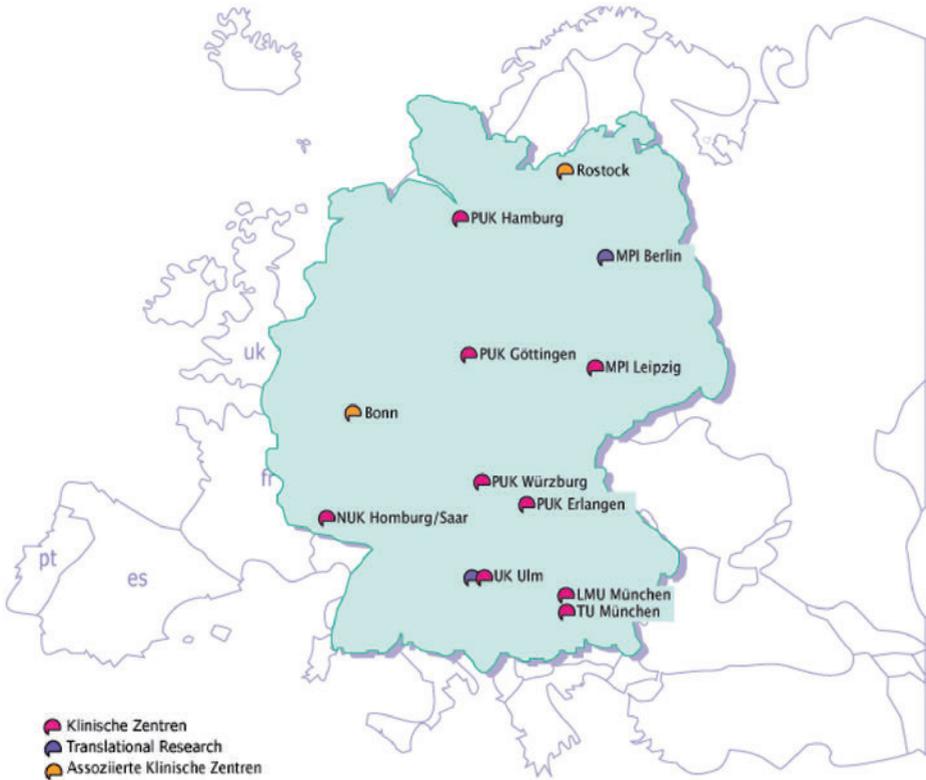
Die Arbeiten zur Frühdiagnose der Parkinsondemenz werden von der Landesstiftung Baden-Württemberg unterstützt. Weiterhin leitet die AG ein Verbundprojekt mit Boehringer Ingelheim. Die Arbeiten zur Früh- und Differentialdiagnose anderer neurodegenerativer Erkrankungen werden durch vier Projekte gefördert (NADINE). Weiterhin konnte im Rahmen der BMBF-Ausschreibung Kompetenznetz „Neurodegenerative De-

menzen“ 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.



Frontotemporal Lobar Degeneration



Grundlagenforschung Demenz Arbeitsgruppe von Arnim (experimentelle Demenzforschung)

Leiterin: Prof. Dr. C. von Arnim

Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Dr. rer. nat. B. von Einem

Dr. rer. nat. C. Schnack

MSc. A. Wahler

Dipl. Biol. R. Hesse

Dipl. Biol. D. Hilpert

P. Schäfer, BSc

and.med. L. di Giorgio

and.med. S. Kirschmer

and.med. K. Lange, BSc.

Die Arbeit in unserem Labor fokussiert sich auf die zellulären Mechanismen der Alzheimer Demenz und Biomarkerforschung, um Krankheitsmechanismen aufzuklären und neue therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Zelluläre Mechanismen der Alzheimer Demenz

Wir untersuchen wie der ApoE-Rezeptor LRP1 sowie interagierende Proteine zu Grunde liegende Mechanismen modulieren. Nachdem wir ein neues LRP1- und APP-Adaptorprotein, GULP1, identifizieren konnten, gelang es uns nun das nukleäre Shuttling und die differenzielle Transaktivierung von GULP1 versus Fe65 zu charakterisieren (Wahler et al., 2013).

Im Bereich der molekularen Bildgebung entwickeln wir in Zusammenarbeit mit Dr. A. Rück (Core-Facility Mikroskopie, Uni Ulm) innovative mikroskopische Methoden. Aktuelle Projekte umfassen die Bildgebung des mitochondrialen Stoffwechsels mittel Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy (FLIM) und Phosphorescence Lifetime Imaging Microscopy (PLIM). Durch optimierte zeitliche und räumliche Auflösung mittels photokonvertibler Fluoreszenz-Proteine analysieren wir die Regulation des APP- und BACE1-Transports innerhalb der Zelle sowie die Auswirkungen auf den Zellmetabolismus.

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., 2013). Ein durch das „Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter“ (BIU) gefördertes Kooperations-Projekt, beschäftigt sich mit der pathophysiologischen und diagnostischen Rolle von intrazellulären Signalwegen bei Morbus Alzheimer nach Behandlung mit APP-Fragmenten.

Biomarker-Forschung

In der klinischen Grundlagenforschung sind wir in enger Zusammenarbeit mit dem Labor für Liquordiagnostik und klin. Neurochemie (Prof. Dr. med. H. Tumani, Prof. Dr. med. M. Otto, Prof. Dr. med. A.C. Ludolph) auf der Suche nach neuen Biomarkern in Blut und Liquor. In Kooperation mit Dr. Manea (Universität Konstanz) und Prof. Dr. Kolassa (klinische Psychologie, Universität Ulm) im Rahmen des interdisziplinären WIN-Kolleg der Heidelberger Akademie der Wissenschaften konnten wir zeigen, dass Amyloid-beta Autoantikörper im Liquor von AD-Patienten signifikant erhöht sind (Maftei et al, 2013).

Dr. v. Einem und Dr. Schnack wurden 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.



Arbeitsgruppe von Arnim: von links nach rechts: Diana Hilpert, Patrick Schäfer, Anke Wahler, Raphael Hesse, Cathrin Schnack, Christine v. Arnim, Björn v. Einem

Spezialambulanz neurogenetische Erkrankungen und präsymptomatische Beratung

Leiter: Dr. P. Weydt

Der rasche Fortschritt bei dem Verständnis der genetischen Ursachen von Erkrankungen im Allgemeinen hat sich besonders stark bei neurologischen Erkrankungen, insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen, bemerkbar gemacht. Hieraus ergeben sich neue Herausforderungen an die Erhebung und Einordnung genetischer Befunde. Im Gendiagnostikgesetz (GenDG) sind jetzt die besonderen Anforderungen an die Untersuchung genetischer Eigenschaften für medizinische Zwecke festgelegt.

Die Ambulanz wird seit November 2013 fachärztlich von Dr. Weydt betreut und befasst sich schwerpunktmässig mit der Beratung von präsymptomatischen Risikopersonen für neurodegenerative Erkrankungen wie z. B. M. Huntington und Motoneuronerkrankungen. Es besteht eine enge Kooperation mit den Kollegen der Humangenetik Uniklinik Ulm (Dr. Alexander Volk, Direktor: Prof. Christian Kubisch). Zur wissenschaftlichen Begleitung der präsymptomatischen Beratung besteht eine Kooperation mit dem Institut für Geschichte, Theorie und Ethik (Prof. Fangerau) und der Juristischen Fakultät der Uni Augsburg (Prof. Gassner).



Klinisches Studienzentrum

Leiter:

Dr. J. Schuster

Das klinische Studienzentrum der Abteilung Neurologie vereint vor allem 3 wesentliche Interessen.

1. Das Studienzentrum stellt die Infrastruktur zur Verfügung, um klinische Studien in allen neurologischen Indikationen nach heutigem Stand optimal durchzuführen. Unser Ziel ist es, an der Erprobung und Überprüfung neuester Therapieformen beteiligt zu sein. Die Testung im Rahmen einer klinischen Studie bietet dabei kontrollierte Rahmenbedingungen, sowie einen engmaschigen Kontakt mit den Studienpatienten, um größtmögliche Sicherheit der Patienten zu gewährleisten.
2. Desweiteren ermöglicht uns die Teilnahme an internationalen Studien, dass wir den Patienten die an Krankheitsbildern leiden für die es gegenwärtig nur geringe Therapieoptionen gibt, immer wieder neue Behandlungsmöglichkeiten anbieten können.
3. Und drittens besteht an unserer Klinik natürlich ein sehr großes wissenschaftliches Interesse, die Entstehung und Ursachen neurologischer Erkrankungen zu erforschen. Das Studienzentrum mit seiner Infrastruktur und den zahlrei-

chen Mitarbeitern bildet mit den in der Neurologie angesiedelten Wissenschaftlern eine perfekte Symbiose, um Daten für die Grundlagenforschung zu erheben, und später den nächsten Schritt in der Erprobung neuer oder weiterentwickelter Therapien zu gehen.

Unter diesen Gesichtspunkten wurden im Jahr 2013 über 60 klinische Studien in unserem Studienzentrum erfolgreich durchgeführt. Wie auch schon in der Vergangenheit werden von der Neurologie sogenannte Investigator-Initiated-Trials organisiert, bei denen wir als Sponsor der Studie die Testung von Medikamenten eigenverantwortlich durchführen. Als Beispiel hierfür möchte ich die RAS-ALS Studie nennen, bei der die Wirksamkeit von Rasagilin auf die Überlebenszeit von ALS-Patienten getestet wird. Im vergangenen Jahr wurden 15 Studienzentren unter Vertrag genommen und die Genehmigungen für die Durchführung der Studie eingeholt. Innerhalb von nur sieben Monaten wurden bereits die ersten 100 Patienten in die Studie eingeschlossen, die am Ende mit 250 Patienten durchgeführt wird. Der Abschlussbericht der Studie wird für Ende 2016 erwartet.

Neben den Arzneimittelstudien haben die Registerstudien einen

sehr hohen Stellenwert an unserer Klinik. So werden Projekte der folgenden Verbünde durchgeführt, die von Ulm aus initiiert wurden: das Deutsche Netzwerk für Motoneuronerkrankungen (MND-NET), das Register zur Epidemiologie von ALS in Schwaben, das Kompetenznetz Demenzen – FTLD, und das Europäische Huntington Netzwerk. Weiterhin sind wir an Projekten des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) und der German Parkinson Study Group (GPS) beteiligt. In den Registerstudien bzw. deren Projekten sind viele Kliniken zusammengeschlossen, um diese Erkrankungen weiter zu erforschen und die Behandlung der Patienten weiterzuentwickeln.

Im Rahmen der Registerstudien finden auch zahlreiche lokale Forschungsprojekte der Grundlagen- und angewandten Forschung statt, die beispielsweise Biomarker identifizieren sollen oder auch genetische Zusammenhänge aufklären wollen. Näheres zu diesen Projekten finden Sie in den Beiträgen der verschiedenen Arbeitsgruppen in diesem Jahresbericht.

Die erfolgreiche Durchführung all dieser Studien und Projekte war nur mit Hilfe eines sehr engagierten und kompetenten Teams möglich, das 2013 aus 6 spezialisierten Studienärzten, 19 Study Nurses, 12 Medizinischen Dokumentaren und 3 Neuropsychologen bestand.



Team Studienzentrum

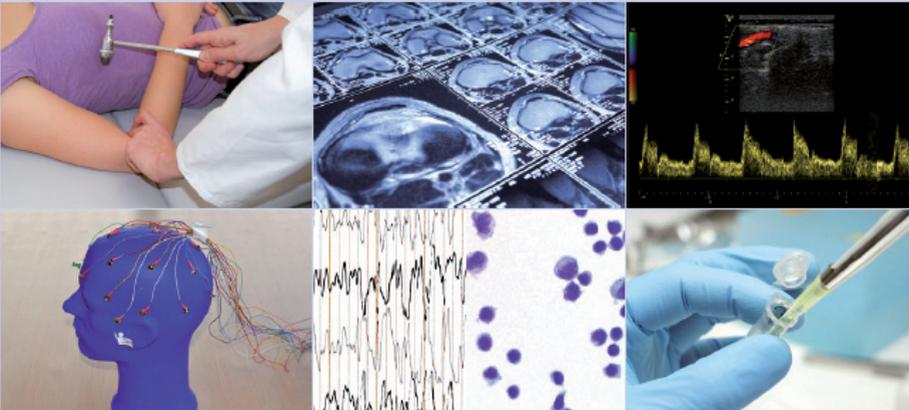
Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse

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 2013 Veranstaltungen Wintersemester 2013/2014



VERANSTALTUNGEN SOMMERSEMESTER 2013



15.04.2013

Prof. P. Young (Münster), Dr. B. Schrank (Wiesbaden):
Hinschauen ist (fast) alles – „Red flags“ für neuromuskuläre Erkrankungen

22.04.2013

Prof. M. Schocke (Innsbruck):
Diffusivität und Eisen bei Neurodegeneration – gegensätzliche Parameter?
Prof. Klaus Seppi (Innsbruck):
Hirnfunktion bei Parkinsonsyndromen – von PET und SPECT zu neuen Strategien

29.04.2013

Prof. B. Steinhoff (Kehl-Kork):
Zulassungsstudien in der Epileptologie – Bedeutung für die Praxis

06.05.2013

Prof.D. Di Monte (Bonn):
The New Parkinson's Disease seen from the Alpha-synuclein Perspective

13.05.2013

Prof. S. Schippling (Zürich):
OCT in Neurology: is the retina a mini brain?

03.06.2013

Fr. Prof. Götz (München):
Molecular & cellular mechanisms of neurogenesis

17.06.2013

Prof. J. Born (Tübingen):
Die Gedächtnisfunktion des Schlafs

24.06.2013

Prof. O. Aktas (Düsseldorf):
Neurodegeneration und -regeneration bei demyelinisierenden Erkrankungen

01.07.2013

Prof. P. Wong (Baltimore):
Misregulation of TDP-43 leads to age-dependent neurodegeneration in mouse models of ALS-FTD

08.07.2013

Prof. Dirnagl (Berlin):
Warum die meisten publizierten Forschungsergebnisse falsch sind

15.07.2013

Prof.J. Winkler (Erlangen):
Neurobiologische und klinische Aspekte der Frühphase des sporadischen Parkinson Syndroms

VERANSTALTUNGEN WINTERSEMESTER 2013/2014



07.10.2013

Prof. Dr. Toshiki. Uchihara, Japan
Der Teil oder das Ganze? „Clinicopathological contrast between axonal synuclein and dendrosomatic tau“

14.10.2013

Prof. Dr. Dietmar Thal, Ulm
Neuropathologie Konferenz

04.11.2013

Fr. Prof. Dr. Rohini Kuner, Heidelberg
Neuron-Oligodendrozyten Interaktion bei chronischem Schmerz

09.11.2013

Jahressymposium der Neurologie
Sa. 9.00-13.00 Uhr Hörsaal RKU

25.11.2013

Prof. Dr. Thomas Brandt, München
Phobischer Schwankschwindel und Hörschwindel

30.11.2013

Schlaganfallsymposium
Sa.9.00-13.30 Uhr Hörsaal RKU

02.12.2013

Prof. Jack van Horsen
Bioenergetics in multiple sclerosis: PGC-1alpha driven mitochondrial (dys)function and nutrient transporter distribution

14.12.2013

Wissenschaftliches Symposium zur Festveranstaltung der Ulmer Neurologie zum 60. Geburtstag von Prof. Albert C. Ludolph
Sa 9.00 – 15.00 Uhr Hörsaal RKU

13.01.2014

Fr. Dr. Angela Rosenbohm / PD Dr. Karin Jurkatt-Rott, Ulm
Muskelkolloquium

20.01.2014

Prof. Dr. Karl Zilles, Jülich/Düsseldorf
Multimodale Analyse der Struktur der Hirnrinde

27.01.2014

PD Dr. Reiner Kollmar, Erlangen
Hypothermie bei neurologischen Krankheiten

03.02.2014

Prof. Dr. Jens Wiltfang, Essen
Prädiktive molekulare Demenzdiagnostik als Voraussetzung für innovative prädiktive Therapieansätze

10.02.2014

Dr. Dirk-Matthias Altenmüller, Freiburg
Stereo-EEG: Prinzipien und Praxis

17.02.2014

Prof. Dr. Michel Goedert, Cambridge
Tau aggregation and neurodegeneration

04.-05.05.2013

Liquordiagnostik-Kurs für türkische Neurologen
Organisiert von Prof. H. Tuman

13.-14.06.2013

Jahrestagung der DGLN
Organisiert von Prof. M. Otto

15.06.2013

TEVA-Liquordiagnostik-Kurs
Organisiert von Prof. H. Tuman

22.06.2013

Multiple Sklerose-Symposium für Patienten und Angehörige
Organisiert von Prof. H. Tuman

11.-13.07.2013

Liquordiagnostik-Kurs
Organisiert von Prof. H. Tuman

19.07-26.07.2013

The 2013 German Chinese Summer School
Organisiert Prof. C. von Arnim, Dr. P. Weydt

28.09.2013

Parkinson-Patienten-Seminar
organisiert von Prof. J. Kassubek, PD.Dr. E. Pinkhardt und Prof. A. C. Ludolph

09.11.2013

17. Ulmer Neurologie Symposium
organisiert von Prof. J. Kassubek, Prof. A. C. Ludolph

23.11.2013

TEVA-Liquordiagnostik-Kurs
Organisiert von Prof. H. Tuman

30.11.2013

2. Ulmer Schlaganfallsymposium
Organisiert von PD Dr. E. Jüttler

14.12.2013

Wissenschaftliches Symposium zum 60. Geburtstag von Prof. Albert C. Ludolph
Organisiert von Prof. J. Kassubek, Prof. C. von Arnim, Prof. H. Tuman

17. 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, 09. November 2013
9:00 - 13:00 Uhr**

Wir bedanken uns für die Unterstützung folgender
Firmen:



abbvie



GlaxoSmithKline



Bayer HealthCare
Bayer Vital

Eine aktuelle Sponsorenliste finden Sie unter:

<http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/aktuelles/veranstaltungen.html>



Programm

- 09:00 - 09:15 **Begrüßung**
(Prof. Dr. A. C. Ludolph)
- 09:15 - 09:40 **Interdisziplinäres Fokus-Thema I
Sekundärprophylaxe bei Vorhofflimmern -
was sagt der Neurologe?**
(PD Dr. E. Jüttler)
**Sekundärprophylaxe bei Vorhofflimmern -
was sagt der Kardiologe?**
(Prof. Dr. J. Wöhrle / Universitätsklinik für
Innere Medizin II Ulm)
- 09:40- 09:55 **Multiple Sklerose 2013: heilbar
oder Therapiekomplicationen?**
(Prof. Dr. H. Tumani)
- 09:55 - 10:10 **Braak-Stadien der ALS: wo beginnt
die Erkrankung?**
(Prof. Dr. J. Brettschneider)
- 10:10 - 10:25 **Nicht jede Demenz ist Alzheimer...
Differenzialdiagnose Frontotemporale
Demenz**
(Prof. Dr. C. von Armin)
- 10:25 - 10:40 **Immunadsorption: die neue spezifische
Plasmaphereze mit weniger Komplikationen**
(Dr. J. Dorst)
- 10:40 - 10:55 **Muskelkrämpfe: Differenzialdiagnose
und Behandlung**
(Dr. A. Rosenbohm)
- 10:55 - 11:00 **Eine 22jährige arabische Patientin
mit langsam progredienter Paraparese**
(Dr. R. Gastl)
- 11:00 - 11:20 **Pause**
- 11:20 - 11:25 **Ein 46jähriger Patient mit schubförmig
progredienter Gangstörung und
unauffälligem MRT - kein Hinweis auf MS**
(Dr. J. Ihle)
- 11:25 - 11:50 **Interdisziplinäres Fokus-Thema II
Peripherer Schwindel: die neurologische
Sicht**
(PD Dr. E. Pinkhardt)
Zentraler Schwindel: die HNO-ärztliche Sicht
(Dr. F. Bischof / Universitätsklinik Ulm
für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde)
- 11:50 - 12:05 **Hyperkinetische Fluktuationen bei
Morbus Parkinson: Frühe Tiefe
Hirnstimulation oder Medikamente?**
(Prof. Dr. J. Kassubek)
- 12:05 - 12:20 **Welche neuen Antikonvulsiva setzen
sich in der Klinik durch?**
(PD Dr. S. Fauser)
- 12:20 - 12:35 **Schluckstörungen bei Schlaganfall:
Red Flags zur Pneumonieprophylaxe**
(Prof. Dr. A. Riecker)
- 12:35 - 12:50 **Maligne Gliome: gibt es einen
Therapiefortschritt?**
(Dr. R. Kassubek)
- 12:50 - 13:00 **Auflösung / Diskussion der Kasuistiken**
- 13:00 **Schlusswort**
(Prof. Dr. A. C. Ludolph)

Lehre

PD Dr. S. Süßmuth
(bis zum 31.07.2013)
PD Dr. E.H. Pinkhardt
(seit dem 01.08.2013 Lehrbeauftragter)
Prof. Dr. C. von Arnim
(bis zum 31.07.2013)
Dr. P. Weydt
(seit dem 01.08.2013 Lehrbeauftragter)
Prof. Dr. J. Kassubek
(PJ / Prüfungs-Beauftragter)

Das Lehrangebot konnte im Sinne der Nachwuchsförderung auch 2013 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. 10 neue Studenten begannen den ersten Abschnitt des „Neuro-Track“-Programmes. 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 Hauptvorle-

sung 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 bietet mit den klinischen Falldarstellungen mit Vorstellungen von Patienten im Hörsaal im Rahmen jeder Vorlesung eine zusätzliche Qualität der Wissensvermittlung, die durch die elektronischen Medien so nicht möglich ist. 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 Herr PD Dr. Pinkhardt die Studierenden und leisten damit einen nicht hoch genug zu schätzenden 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-studienentracks.html>

Das 2013 weiter intensivierte PJ Curriculum wurde von den PJ-Studenten auch 2013 begeistert aufgenommen. Herr Prof. Kassubek hat für die Ausarbeitung unseres neuen PJ-Konzeptes 2013 den Lehrbonus der Universität Ulm erhalten. Das Curriculum besteht aus einem festen 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 Hochschulambulanzen und die Funktionsbereiche bekommen die Studierenden regelmäßige Lehrvisiten mit Prof. Dr. Ludolph und Fallseminare mit

den Oberärzten der Abteilung. 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 2013 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 „Infektiologie“ (Q4) mit Prof. Dr. H. Tumanı und PD Dr. S. Süßmuth und in „Medizin des Alterns“ (Q7) unter Mitwirken von Fr. Prof. Dr. C. von Arnim, PD Dr. S. Süßmuth, PD Dr. J. Lewerenz, Fr. Dr. S. Jesse und PD Dr. E. Pink-

hardt 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 2013 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. E. Jüttler und Herr PD Dr. J. Lewerenz habilitierten sich 2013 mit ihren Arbeiten zum Thema „Diagnose und Therapie des malignen Mediainfarktes“ (PD Dr. Jüttler) und „Die Rolle des Cystin/ Glutamat-Antiporters System xc⁻ im Hinblick auf die Resistenz neuronaler Zellen gegenüber oxidativem Stress“ (PD Dr. Lewerenz).

Habilitationen / Promotionen 2013

Habilitationen

Jüttler, Eric

Diagnose und Behandlung des malignen Mediainfarktes

Lewerenz Jan

Untersuchungen zur Regulation des Cystin/Glutamat-Antiporters System xc- im Hinblick auf die Resistenz neuronaler Zellen gegenüber oxidativem Stress

Dr. med.

Meyer-Ohlendorf, Marie

Characterisation of mutations in the dynactin p150 subunit in primary motor neurons and cell-lines

Dietmaier, Annette

Volumetrie des Striatums bei Chorea Huntington. Ein Vergleich von manueller mit automatischer Volumenbestimmung

Sperling, Julia

Untersuchung neuronaler Korrelate der Sprechmotorik mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom

Lindauer, Eva

Quantitative Bestimmung der subkutanen und intraabdomenellen Fettverteilung bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose

Kurfiß, Sina

Quantifizierung von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen im Liquor und Serum bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen sowie der Einfluss physikalischer Faktoren auf die Zytokinstabilität

Tawfik Gindi, Saskia

α 1-Antitrypsin als neurochemischer Marker der Parkinson-Demenz

Pfalzer, Ann-Kathrin

Sozialmedizinische Aspekte bei Frauen mit Epilepsie – eine retrospektive Studie

Ferger, Annette Isabel

Veränderungen der Immunantwort mitochondrial geschädigter Mikrogliazellen

Hauel, Edith

Mikronährstoffstatus und kognitive Leistung bei Patienten der Gedächtnisambulanz Ulm

Kirschmer, Stefanie

Untersuchung der potentiellen Biomarker Picalm, Interleukin-1 β , Interleukin-6, Interleukin-8 und Tumor-Nekrose-Faktor alpha im Liquor von Alzheimer-Patienten

Dr. rer. nat.

Schwanzar , Daniel
Einfluss von APP und seiner Spaltprodukte auf die neuronale Zellmorphologie

Masterrarbeiten

Pasquarelli, Noemi
Pharmacological inhibition of monoacylglycerol lipase and its effects on the cannabinoid system in vivo

Jung, Raimund
Untersuchung der sterischen Beeinflussung der Protein-Protein-Interaktion Alzheimer-relevanter Transportproteine durch Fluoreszenzprotein-Tags

Bachelorarbeiten

Nold, Verena
In vitro effects of the MAGL-inhibitor KML-29 on murine microglia and neuro2a-cells

Nadorp, Bettina
Herstellung von stabil KIBRA überexprimierenden Hek-293- und SH-SY5Y-Zellen zur Untersuchung des Einflusses von KIBRA auf das proliferative Verhalten der Zelllinien

Jenner, Anne
Hochschule Furtwangen Untersuchung von Picalm als Modulator der Transaktivierung

Schach, Sonja
Generierung eines Lentiviralen Vektorsystems zur Untersuchung des Einflusses der Golgi-localized, γ -ear-containing ARF-binding (GGA) Protein-Familie auf den Transport und die Prozessierung des Amyloid Precursor Proteins (APP) in der Alzheimer Erkrankung (AD)

Publikationen 2013

Originalarbeiten

1. Abel O, Powell JF, Andersen PM, Al-Chalabi A. Credibility analysis of putative disease-causing genes using bioinformatics. *PLoS One* 2013;8(6):e64899
2. Albrecht P, Henke N, Tien ML, Issberner A, Bouchachia I, Maher P, Lewerenz J, Methner A. Extracellular cyclic GMP and its derivatives GMP and guanosine protect from oxidative glutamate toxicity. *Neurochem Int* 2013;62(5):610-9
3. Arning L, Eppelen JT, Rahikkala E, Hendrich C, Ludolph AC, Sperfeld AD. The SETX missense variation spectrum as evaluated in patients with ALS4-like motor neuron diseases. *Neurogenetics* 2013;14(1):53-61
4. Berlau DJ, Corrada MM, Robinson JL, Geser F, Arnold SE, Lee VM, Kawas CH, Trojanowski JQ. Neocortical β -amyloid area is associated with dementia and APOE in the oldest-old. *Alzheimers Dement* 2013;9(6):699-705
5. Bonner-Jackson A, Long JD, Westervelt H, Tremont G, Aylward E, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Cognitive reserve and brain reserve in prodromal Huntington's Disease [incl. Orth M]. *J Int Neuropsychol Soc* 2013;19(7):739-50
6. Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, Lee VM, Trojanowski JQ, Tredici KD. Amyotrophic lateral sclerosis - a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol* 2013;9(12):708-714
7. Braak H, Del Tredici K. Evolutional aspects of Alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis* 2013;33 Suppl 1:S155-61
8. Braak H, Thal DR, Matschke J, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Age-related appearance of dendritic inclusions in catecholaminergic brainstem neurons. *Neurobiol Aging* 2013;34(1):286-97
9. Braak H, Del Tredici K. Amyloid- β may be released from non-junctional varicosities of axons generated from abnormal tau-containing brainstem nuclei in sporadic Alzheimer's disease: a hypothesis. *Acta Neuropathol* 2013;126(2):303-6
10. Braak H, Zetterberg H, Del Tredici K, Blennow K. Intraneuronal tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid- β changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol* 2013;126(5):631-41

11. Braak H, Del Tredici K. Reply: the early pathological process in sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2013;126(4):615-8
12. Braak H, Feldengut S, Del Tredici K. [Pathogenesis and prevention of Alzheimer's disease: when and in what way does the pathological process begin?]. *Nervenarzt* 2013;84(4):477-82
13. Brettschneider J, Kurent J, Ludolph A. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD005226
14. Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Irwin DJ, Grossman M, Suh E, Van Deerlin VM, Wood EM, Baek Y, Kwong L, Lee EB, Elman L, McCluskey L, Fang L, Feldengut S, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2013;74:20-38
15. Chad DA, Rowland LP, Armon C, Bedlack R, Durham H, Factor-Litvak P, Heiman-Patterson T, Heitzman D, Lacomis D, Ludolph A, Maragakis N, Miller R, Pattee G, Shoesmith C, Sorenson E, Turner MR. Peer recommendations on how to improve clinical research, and Conference wrap-up. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14 Suppl 1:67-73
16. Cudkovicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitsumoto H, Mora JS, Ludolph A, Hardiman O, Bozik ME, Ingersoll EW, Archibald D, Meyers AL, Dong Y, Farwell WR, Kerr DA; EMPOWER investigators. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2013;12(11):1059-67
17. Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J Neurol Neurosurg Ps* 2013;84(7):774-83
18. Dentel C, Palamiuc L, Henriques A, Lannes B, Spreux-Varoquaux O, Gutknecht L, René F, Echaniz-Laguna A, Gonzalez de Aguilar JL, Lesch KP, Meininger V, Loeffler JP, Dupuis L. Degeneration of serotonergic neurons in amyotrophic lateral sclerosis: a link to spasticity. *Brain* 2013;136(Pt 2):483-93
19. Dodel R, Rominger A, Bartenstein P, Barkhof F, Blennow K, Förster S, Winter Y, Bach JP, Popp J, Alferink J, Wiltfang J, Buerger K, Otto M, Antonino P, Jacoby M, Richter R, Stevens J, Melamed I, Goldstein J, Haag S, Wietek S, Farlow M, Jessen F. Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol* 2013;12(3):233-

20. Dorst J, Cypionka J, Ludolph AC. High-caloric food supplements in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: A prospective interventional study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14(7-8):533-6
21. Eatough V, Santini H, Eiser C, Goller ML, Krysa W, de Nicola, Paduanello M, Petrollini M, Rakowicz M, Squitieri F, Tibben A, Weille KL, Landwehrmeyer B, Quarrell O, Smith JA. The personal experience of parenting a child with juvenile Huntington's disease: perceptions across Europe. *Eur J Hum Genet* 2013;21(10):1042-8
22. Edwards LJ, Sharrack B, Ismail A, Tench CR, Gran B, Dhungana S, Brettschneider J, Tumani H, Constantinescu CS. Increased levels of interleukins 2 and 17 in the cerebrospinal fluid of patients with idiopathic intracranial hypertension. *Am J Clin Exp Immunol* 2013;2(3):234-4
23. Epping EA, Mills JA, Beglinger LJ, Fiedorowicz JG, Craufurd D, Smith MM, Groves M, Bijanki KR, Downing N, Williams JK, Long JD, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. Characterization of depression in prodromal Huntington disease in the neurobiological predictors of HD (PREDICT-HD) study. *J Psychiatr Res* 2013;47(10):1423-31
24. Eschbach J, Sinniger J, Bouitbir J, Fergani A, Schlagowski AI, Zoll J, Geny B, Rene F, Larmet Y, Marion V, Baloh RH, Harms MB, Shy ME, Messadeq N, Weydt P, Loeffler JP, Ludolph AC, Dupuis L. Dynein mutations associated with hereditary motor neuropathies impair mitochondrial morphology and function with age. *Neurobiol Dis* 2013;58:220-230
25. Eschbach J, Schwalenstöcker B, Soyal SM, Bayer H, Wiesner D, Akimoto C, Nilsson AC, Birve A, Meyer T, Dupuis L, Danzer KM, Andersen PM, Witting A, Ludolph AC, Patsch W, Weydt P. PGC-1 α is a male-specific disease modifier of human and experimental amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2013;22(17):3477-84
26. Fathinia P, Hermann A, Reuner U, Kassubek J, Storch A, Ludolph AC. Parkinson's disease-like midbrain hyperechogenicity is frequent in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2013;260(2):454-457
27. Fauser S, Essang C, Altenmüller DM, Staack A, Steinhoff BJ, Strobl K, Bast T, Schubert-Bast S, Doostkam S, Zentner J, Schulze-Bonhage A. Is there evidence for clinical differences related to the new classification of temporal lobe cortical dysplasia? *Epilepsia* 2013;54(5):909-17
28. Fauser S, Häussler U, Donkels C, Huber S, Nakagawa J, Prinz M,

- Schulze-Bonhage A, Zentner J, Haas CA. Disorganization of neocortical lamination in focal cortical dysplasia is brain-region dependent: evidence from layer-specific marker expression. *Acta Neuropathol Commun* 2013;1(1):47
29. Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Dichgans M, Gaertner B, Jungeheuling GJ, Hennerici MG, Heuschmann P, Holzhausen M, Kaps M, Kessler C, Martus P, Putaala J, Ropele S, Tanislav C, Tatlisumak T, Norrving B, Rolfs A; sifap1 Investigators [incl. Ludolph AC]. MRI in acute cerebral ischemia of the young: the Stroke in Young Fabry Patients (sifap1) Study. *Neurology* 2013;81(22):1914-21
 30. Feldengut S, Del Tredici K, Braak H. Paraffin sections of 70-100 µm: a novel technique and its benefits for studying the nervous system. *J Neurosci Methods* 2013;215(2):241-4
 31. Feneberg E, Steinacker P, Lehnert S, Böhm B, Mayer G, Otto M. Elevated glial fibrillary acidic protein levels in the cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy. *Sleep Med* 2013;14(7):692-4
 32. Flechsenhar J, Woitzik J, Zweckberger K, Amiri H, Hacke W, Jüttler E. Hemicraniectomy in the management of space-occupying ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2013;20(1):6-12
 33. Freischmidt A, Müller K, Ludolph AC, Weishaupt JH. Systemic dysregulation of TDP-43 binding microRNAs in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun* 2013 Jul 30;1(1):42
 34. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2013;9:13-24
 35. Gorges M, Müller HP, Lulé D, Ludolph AC, Pinkhardt EH, Kassubek J. Functional connectivity within the default mode network is associated with saccadic accuracy in Parkinson's disease: a resting-state fMRI and videooculographic study. *Brain Connect* 2013;3(3):265-72
 36. Graf H, Gorges M, Kassubek J. Hypertrophe Degeneration des Nucleus olivaris. *Nervenheilkunde* 2013;8:532-537
 37. Hahn AC, Xiao D, Sprengelmeyer R, Perrett DI. Gender differences in the incentive salience of adult and infant faces. *Q J Exp Psychol (Hove)* 2013;66(1):200-8
 38. Harrer A, Tumani H, Niendorf S, Lauda F, Geis C, Weishaupt A, Kleinschnitz C, Rauer S, Kuhle J, Stangel M, Weber F, Uhr M, Linnebank M, Wildemann B, Jarius S, Guger M, Ayzenberg I, Chan A, Zettl U, Wiendl H, Pilz G, Hitzl W, Weber JR, Kraus J. Cerebrospinal fluid parameters of B cell-related activity in patients with active disease during natalizumab therapy.

Mult Scler 2013;19(9):1209-12

39. Henke N, Albrecht P, Bouchachia I, Ryazantseva M, Knoll K, Lewerenz J, Kaznacheyeva E, Maher P, Methner A. The plasma membrane channel ORA1 mediates detrimental calcium influx caused by endogenous oxidative stress. *Cell Death Dis* 2013;4:e470
40. Holthoff V, Ferris S, Gauthier S, Ihl R, Robert P, Winblad B, Sternberg K, Tennigkeit F; ROSA Study Group. Memantine effects measured with the Relevant Outcome Scale for Alzheimer's disease in an open-label, single-arm, multicenter clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28(2):164-72
41. Hoppner AC, Fauser S, Kerling F. Clinical course of intoxication with the new anticonvulsant drug perampanel. *Epileptic Disord* 2013;15(3):362-4
42. HORIZON Investigators of the Huntington Study Group and European Huntington's Disease Network [incl.: Landwehrmeyer BJ]. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of latrepirdine in patients with mild to moderate Huntington disease. *JAMA Neurol* 2013;70(1):25-33
43. Hubers AA, van Duijn E, Roos RA, Craufurd D, Rickards H, Bernhard Landwehrmeyer G, van der Mast RC, Giltay EJ; REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network. Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *J Affect Disord* 2013;151(1):248-58
44. Hübers A, Weishaupt JH, Ludolph AC. Genetik der amyotrophen Lateralsklerose. *Nervenarzt* 2013;84(10):1213-9
45. Ingre C, Landers JE, Rizik N, Volk AE, Akimoto C, Birve A, Hübers A, Keagle PJ, Piotrowska K, Press R, Andersen PM, Ludolph AC, Weishaupt JH. A novel phosphorylation site mutation in profilin 1 revealed in a large screen of US, Nordic, and German amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia cohorts. *Neurobiol Aging* 2013;34(6):1708.e1-6
46. Irwin DJ, McMillan CT, Brettschneider J, Libon DJ, Powers J, Rasovsky K, Toledo JB, Boller A, Bekisz J, Chandrasekaran K, Wood EM, Shaw LM, Woo JH, Cook PA, Wolk DA, Arnold SE, Van Deerlin VM, McCluskey LF, Elman L, Lee VM, Trojanowski JQ, Grossman M. Cognitive decline and reduced survival in C9orf72 expansion frontotemporal degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(2):163-9
47. Jarius S, Lauda F, Wildemann B, Tumani H. Steroid-responsive hearing impairment in NMO-IgG/aquaporin-4-antibody-positive neuromyelitis optica. *J Neurol* 2013;260(2):663-4
48. Jolivel V, Luessi F, Masri J, Kraus SH, Hubo M, Poisa-Beiro L, Klebow

- S, Paterka M, Yogev N, Tumani H, Furlan R, Siffrin V, Jonuleit H, Zipp F, Waisman A. Modulation of dendritic cell properties by laquinimod as a mechanism for modulating multiple sclerosis. *Brain* 2013;136(Pt 4):1048-66
49. Kabashi E, El Oussini H, Bercier V, Gros-Louis F, Valdmanis PN, McDe-armid J, Meijer IA, Dion PA, Dupre N, Hollinger D, Sinniger J, Dirrig-Grosch S, Camu W, Meininger V, Loeffler JP, René F, Drapeau P, Rouleau GA, Dupuis L. Investigating the contribution of VAPB/ALS8 loss of function in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2013;22(12):2350-60
50. Karcher HS, Holzwarth R, Mueller HP, Ludolph AC, Huber R, Kassubek J, Pinkhardt EH. Body Fat Distribution as a Risk Factor for Cerebrovascular Disease: An MRI-Based Body Fat Quantification Study. *Cerebrovasc Dis* 2013;35(4):341-8
51. Kassubek J, Danek A, Del Tredici-Braak K, Greenlee MW, Pinkhardt EH. [The eye as a window to the pathophysiology in Parkinson's syndromes.] *Nervenarzt* 2013;84:909-917
52. Kassubek J. Was spricht hier für ein Restless-legs-Syndrom?. *MMM-Fortsch med* 2013;155:68-69
53. Kerber K, LeVan P, Dümpelmann M, Fauser S, Korinthenberg R, Schulze-Bonhage A, Jacobs J. High frequency oscillations mirror disease activity in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2013;54(8):1428-36
54. Kerling F, Kasper BS. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2013;(197):25-9
55. Klenk J, Denkinger M, Nikolaus T, Peter R, Rothenbacher D, Koenig W; ActiFE Study Group [incl. Von Arnim C]. Association of objectively measured physical activity with established and novel cardiovascular biomarkers in elderly subjects: every step counts. *J Epidemiol Community Health* 2013;67(2):194-7
56. Krumova P, Weishaupt JH. Sumoylation in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci* 2013;70(12):2123-38
57. Kurzbuch K, Pauli E, Gaál L, Kerling F, Kasper BS, Stefan H, Hamer H, Graf W. Computerized cognitive testing in epilepsy (CCTE): a new method for cognitive screening. *Seizure* 2013;22(6):424-32
58. Lang FU, Klug R, Kunath M, Palm C, Uttner I, Jäger M. [Early dementia as primary syndrome of schizophrenia]. *Nervenarzt* 2013;84(5):624-8
59. Lees KR, Bornstein N, Diener HC, Gorelick PB, Rosenberg G, Shuaib A; MACSI Investigators [incl.: Ludolph AC]. Results of Membrane-Activated Chelator Stroke Intervention randomized trial of DP-b99 in acute ischemic

stroke. *Stroke* 2013;44(3):580-4

60. Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, Lambros M, Gout PW, Kalivas PW, Massie A, Smolders I, Methner A, Pergande M, Smith SB, Ganapathy V, Maher P. The Cystine/Glutamate Antiporter System x(c)(-) in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2013;18(5):522-55
61. Lindauer E, Dupuis L, Müller HP, Neumann H, Ludolph AC, Kassubek J. Adipose Tissue Distribution Predicts Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One* 2013;8(6):e67783
62. Ludolph AC. Oligodendroglia: new players in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2013;136(Pt 2):370-1
63. Ludolph AC. Therapeutische Konzepte bei der Amyotrophen Lateral Sklerose (ALS). *Drug Res* 2013,63 Suppl 1:S21
64. Lulé D, Noirhomme Q, Kleih SC, Chatelle C, Halder S, Demertzi A, Bruno MA, Gosseries O, Vanhauzenhuysse A, Schnakers C, Thonnard M, Soddu A, Kübler A, Laureys S. Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain-computer interface. *Clin Neurophysiol* 2013;124(1):101-6
65. Lulé D, Ehlich B, Lang D, Sorg S, Heimrath J, Kübler A, Birbaumer N, Ludolph AC. Quality of life in fatal disease: the flawed judgement of the social environment. *J Neurol* 2013;260(11):2836-43
66. Lulé D, Ludolph AC. Lebensqualität und Depressivität bei der ALS - eine Frage der Perspektive. *Klin Neurophysiol* 2013;44:154-158
67. Maffei M, Thurm F, Schnack C, Tumani H, Otto M, Elbert T, Kolassa IT, Przybylski M, Manea M, von Arnim CA. Increased Levels of Antigen-Bound β -Amyloid Autoantibodies in Serum and Cerebrospinal Fluid of Alzheimer's Disease Patients. *PLoS One* 2013;8(7):e68996
68. Massai L, Petricca L, Magnoni L, Rovetini L, Haider S, Andre R, Tabrizi SJ, Süßmuth SD, Landwehrmeyer BG, Caricasole A, Pollio G, Bernocco S. Development of an ELISA assay for the quantification of soluble huntingtin in human blood cells. *BMC Biochem* 2013;14(1):34
69. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chalbot S, Cutler N, Dufour-Rainfray D, Fagan AM, Heegaard NH, Robin Hsiung GY, Hyman B, Iqbal K, Lachno DR, Lleó A, Lewczuk P, Molinuevo JL, Parchi P, Regeniter A, Rissman R, Rosenmann H, Sancesario G, Schröder J, Shaw LM, Teunissen CE, Trojanowski JQ, Vanderstichele H, Vandijck M, Verbeek MM, Zetterberg H, Blennow K, Käser SA; Alzheimer's Association

QC Program Work Group [incl. Tumani H, Otto M]. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement* 2013;9(3):251-61

70. Metzger S, Walter C, Riess O, Roos RA, Nielsen JE, Craufurd D; REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network, Nguyen HP. The V471A polymorphism in autophagy-related gene ATG7 modifies age at onset specifically in Italian Huntington disease patients. *PLoS One* 2013;8(7):e68951
71. Moreth J, Kroker KS, Schwanzar D, Schnack C, von Arnim CA, Hengerer B, Rosenbrock H, Kussmaul L. Globular and protofibrillar $\alpha\beta$ aggregates impair neurotransmission by different mechanisms. *Biochemistry* 2013;52(8):1466-76
72. Mesbah K, Oukacine F, Lehnert S, Otto M, Taverna M. On-line capillary electrophoresis derivatization method for high sensitivity analysis of ubiquitin in filtered cerebrospinal fluid. *Electrophoresis*. 2013;34(18):2733-9
73. Müller HP, Kassubek J. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the analysis of neurodegenerative diseases. *J Vis Exp* 2013;(77)
74. Müller HP, Kassubek J, Vernikouskaya I, Ludolph AC, Stiller D, Rasche V. Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging of the Brain in APP Transgenic Mice: A Cohort Study. *PLoS One* 2013;8(6):e67630
75. Müller HP, Grön G, Sprengelmeyer R, Kassubek J, Ludolph AC, Hobbs N, Cole J, Roos RAC, Duerr A, Tabrizi SJ, Landwehrmeyer GB, Süsmuth SD. Evaluating multicenter DTI data in Huntington's disease on site specific effects An ex post facto approach. *Neuroimage Clin* 2013;2:161-167
76. Müller HP, Niessen HG, Kaulisch T, Ludolph AC, Kassubek J, Stiller D. MRI allows for longitudinal quantitative analysis of body fat composition in rats: An analysis of sibutramine-associated changes at the group level. *Magn Reson Imaging* 2013;31(7):1150-5
77. Nagel G, Unal H, Rosenbohm A, Ludolph AC, Rothenbacher D; S Registry Study Group. Implementation of a population-based epidemiological rare disease registry: study protocol of the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - registry Swabia. *BMC Neurol* 2013;13:22
78. Nagy K, Skagervik I, Tumani H, Petzold A, Wick M, Kühn HJ, Uhr M, Regeniter A, Brettschneider J, Otto M, Kraus J, Deisenhammer F, Lautner R, Blennow K, Shaw L, Zetterberg H, Mattsson N. Cerebrospinal fluid analyses for the diagnosis of subarachnoid haemorrhage and experience from a Swedish study. What method is preferable when diagnosing a subarachnoid haemorrhage? *Clin Chem Lab Med* 2013;9:1-14.

79. Neugebauer H, Kollmar R, Niesen WD, Bösel J, Schneider H, Hobohm C, Zweckberger K, Heuschmann PU, Schellinger PD, Jüttler E; DEPTH-SOS Study Group; IGNITE Study Group. Decompressive surgery Plus hypoThermia for Space-Occupying Stroke (DEPTH-SOS): a protocol of a multicenter randomized controlled clinical trial and a literature review. *Int J Stroke* 2013;8(5):383-7
80. Neugebauer H, Witsch J, Zweckberger K, Jüttler E. Space-occupying cerebellar infarction: complications, treatment, and outcome. *Neurosurg Focus* 2013;34(5):E8
81. Nowak DA, Linden R, Riecker A. Schluckstörungen nach Schlaganfall. *Akt Neurol* 2013;40:85-89
82. Orth M, Münchau A. Transcranial magnetic stimulation studies of sensorimotor networks in Tourette syndrome. *Behav Neurol* 2013;27(1):57-64
83. Riant F, Bergametti F, Fournier HD, Chapon F, Michalak-Provost S, Cécillon M, Lejeune P, Hosseini H, Choe C, Orth M, Bernreuther C, Boulday G, Denier C, Labauge P, Tournier-Lasserre E. CCM3 Mutations Are Associated with Early-Onset Cerebral Hemorrhage and Multiple Meningiomas. *Mol Syndromol* 2013;4(4):165-72
84. Robinson JL, Geser F, Stieber A, Umoh M, Kwong LK, Van Deerlin VM, Lee VM, Trojanowski JQ. TDP-43 skeins show properties of amyloid in a subset of ALS cases. *Acta Neuropathol* 2013;125(1):121-31
85. Rocco A, Heuschmann PU, Schellinger PD, Köhrmann M, Diedler J, Sykora M, Nolte CH, Ringleb P, Hacke W, Jüttler E. Glycosylated hemoglobin A1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke* 2013;44(8):2134-8
86. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, Böttcher T, Heuschmann PU, Tatlisumak T, Tanislav C, Jungehulsing GJ, Giese AK, Putaala J, Huber R, Bodechtel U, Lichy C, Enzinger C, Schmidt R, Hennerici MG, Kaps M, Kessler C, Lackner K, Paschke E, Meyer W, Mascher H, Riess O, Kolodny E, Norrving B; Stroke in Young Fabry Patients (sifap) Investigators. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke* 2013;44(2):340-9
87. Rona-Voros K, Eschbach J, Vernay A, Wiesner D, Schwalenstocker B, Geniquet P, Mousson De Camaret B, Echaniz-Laguna A, Loeffler JP, Ludolph AC, Weydt P, Dupuis L. Full-length PGC-1 α salvages the phenotype of a mouse model of human neuropathy through mitochondrial proliferation. *Hum Mol Genet* 2013;22(25):5096-106
88. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Oberwahrenbrock T,

Maragakis NJ, Tumani H, Ludolph AC, Meyer T, Calabresi PA, Paul F. Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2013;20(8):1170-6

89. Schmeisser MJ, Kühl SJ, Schoen M, Beth NH, Weis TM, Grabrucker AM, Kühl M, Boeckers TM. The Nedd4-binding protein 3 (N4BP3) is crucial for axonal and dendritic branching in developing neurons. *Neural Dev* 2013;8:18
90. Schmidt H, Kretzschmar B, Lingor P, Pauli S, Schramm P, Otto M, Ohlenbusch A, Brockmann K. Acute onset of adult Alexander disease. *J Neurol Sci* 2013;331(1-2):152-4
91. Serratosa JM, Villanueva V, Kerling F, Kasper BS. Safety and tolerability of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2013;(197):30-5
92. Simonin C, Duru C, Salleron J, Hincker P, Charles P, Delval A, Youssov K, Burnouf S, Azulay JP, Verny C, Scherer C, Tranchant C, Goizet C, Debruxelles S, Defebvre L, Sablonnière B, Romon-Rousseaux M, Buée L, Destée A, Godefroy O, Dürr A, Landwehrmeyer B; REGISTRY Study of the European Huntington's Disease Network, Bachoud-Levi AC, Richard F, Blum D, Krystkowiak P; Huntington French Speaking Network. Association between caffeine intake and age at onset in Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2013;58:179-82
93. Squitieri F, Landwehrmeyer B, Reilmann R, Rosser A, de Yébenes JG, Prang A, Ivkovic J, Bright J, Rembratt A. One-year safety and tolerability profile of pridopidine in patients with Huntington disease. *Neurology* 2013;80(12):1086-94
94. Staack AM, Wendling AS, Scholly J, Wisniewski I, Kurth C, Saar J, Mathews K, Bodin F, Fauser S, Altenmüller DM, Freiman TM, Schulze-Bonhage A, Zentner J, Reinshagen G, Steinhoff BJ. Quality control of elective surgery for drug-resistant epilepsy in a German reference centre--a long-term outcome study. *Seizure* 2013;22(4):292-8
95. Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9(5):267-76
96. Steinacker P, Weidehaas K, Cepek L, Feneberg E, Kretzschmar HA, Otto M. Influence of the blood-CSF-barrier function on S100B in neurodegenerative diseases. *Acta Neurol Scand* 2013;128(4):249-56
97. Stockmann M, Meyer-Ohlendorf M, Achberger K, Putz S, Demestre M, Yin H, Hendrich C, Linta L, Heinrich J, Brunner C, Proepper C, Kuh

- GF, Baumann B, Langer T, Schwalenstöcker B, Braunstein KE, von Arnim C, Schneuwly S, Meyer T, Wong PC, Boeckers TM, Ludolph AC, Liebau S. The dynactin p150 subunit: cell biology studies of sequence changes found in ALS/MND and Parkinsonian Syndromes. *J Neural Transm* 2013;120(5):785-98
98. Stockmann M, Linta L, Föhr KJ, Boeckers A, Ludolph AC, Kuh GF, Udvardi PT, Proepper C, Storch A, Kleger A, Liebau S, Boeckers TM. Developmental and Functional Nature of Human iPSC Derived Motoneurons. *Stem Cell Rev* 2013;9(4):475-92
99. Stüwe SH, Goetze O, Lukas C, Klotz P, Hoffmann R, Banasch M, Orth M, Schmidt WE, Gold R, Saft C. Hepatic mitochondrial dysfunction in manifest and premanifest Huntington disease. *Neurology* 2013;80(8):743-6
100. Süssmuth SD, Brettschneider J, Spreer A, Wick M, Jesse S, Lewerenz J, Otto M, Tumani H. [Current cerebrospinal fluid diagnostics for pathogen-related diseases]. *Nervenarzt* 2013;84(2):229-44
101. Szalardy L, Zadori D, Plangar I, Vecsei L, Weydt P, Ludolph AC, Klivenyi P, Kovacs GG. Neuropathology of Partial PGC-1 α Deficiency Recapitulates Features of Mitochondrial Encephalopathies but Not of Neurodegenerative Diseases. *Neurodegener Dis* 2013;12(4):177-188
102. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, Borowsky B, Landwehrmeyer B, Frost C, Johnson H, Craufurd D, Reilmann R, Stout JC, Langbehn DR; TRACK-HD Investigators. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol* 2013;12(7):637-49
103. Teunissen C, Menge T, Altintas A, Alvarez-Cermeño JC, Bertolotto A, Berven FS, Brundin L, Comabella M, Degn M, Deisenhammer F, Fazekas F, Franciotta D, Frederiksen JL, Galimberti D, Gnanapavan S, Hegen H, Hemmer B, Hintzen R, Hughes S, Iacobaeus E, Koksveen AC, Kuhle J, Richert J, Tumani H, Villar LM, Drulovic J, Dujmovic I, Khalil M, Bartos A. Consensus definitions and application guidelines for control groups in cerebrospinal fluid biomarker studies in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19(13):1802-9
104. Thal DR, von Arnim C, Griffin WS, Yamaguchi H, Mrak RE, Attems J, Upadhyaya AR. Pathology of clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263 Suppl 2:S137-45
105. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, Monsell SE, Kukull WA, Trojanowski JQ. Contribution of cerebrovascu-

lar disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain* 2013;136(Pt 9):2697-706

106. Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, García-Borreguero D, Högl B, Hopp M, Bosse B, Oksche A, Reimer K, Winkelmann J, Allen RP, Kohlen R; RELOXYN Study Group [incl. Kassubek J]. Prolonged release oxycodone-naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2013;12(12):1141-1150
107. Turner MR, Bowser R, Bruijn L, Dupuis L, Ludolph A, McGrath M, Manfredi G, Maragakis N, Miller RG, Pullman SL, Rutkove SB, Shaw PJ, Shefner J, Fischbeck KH. Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14 Suppl 1:19-32
108. Uttner I, Wittig S, von Arnim CA, Jäger M. [Short and simple is not always better: limitations of cognitive screening tests]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2013;81(4):188-94
109. van Rheenen W, Diekstra FP, van Doormaal PT, Seelen M, Kenna K, McLaughlin R, Shatunov A, Czell D, van Es MA, van Vught PW, van Damme P, Smith BN, Waibel S, Schelhaas HJ, van der Kooij AJ, de Visser M, Weber M, Robberecht W, Hardiman O, Shaw PJ, Shaw CE, Morrison KE, Al-Chalabi A, Andersen PM, Ludolph AC, Veldink JH, van den Berg LH. H63D polymorphism in HFE is not associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2013;34(5):1517.e5-7
110. Vilella A, Tosi G, Grabrucker AM, Ruozi B, Belletti D, Vandelli MA, Boeckers TM, Forni F, Zoli M. Insight on the fate of CNS-targeted nanoparticles. Part I: Rab5-dependent cell-specific uptake and distribution. *J Control Release* 2013;174C:195-201
111. von Arnim CA, Dismar S, Ott-Renzer CS, Noeth N, Ludolph AC, Biesalski HK. Micronutrients supplementation and nutritional status in cognitively impaired elderly persons: a two-month open label pilot study. *Nutr J* 2013;12(1):148
112. von Sarnowski B, Putaala J, Grittner U, Gaertner B, Schminke U, Curtze S, Huber R, Tanislav C, Lichy C, Demarin V, Basic-Kes V, Ringelstein EB, Neumann-Haefelin T, Enzinger C, Fazekas F, Rothwell PM, Dichgans M, Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Kaps M, Norrving B, Rolfs A, Kessler C, Tatlisumak T; sifap1 Investigators. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke* 2013;44(1):119-25

113. Wagner J, Ryazanov S, Leonov A, Levin J, Shi S, Schmidt F, Prix C, Pan-Montojo F, Bertsch U, Mitteregger-Kretzschmar G, Geissen M, Eiden M, Leidel F, Hirschberger T, Deeg AA, Krauth JJ, Zinth W, Tavan P, Pilger J, Zweckstetter M, Frank T, Bähr M, Weishaupt JH, Uhr M, Urlaub H, Teichmann U, Samwer M, Bötzel K, Groschup M, Kretzschmar H, Griesinger C, Giese A. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2013;125(6):795-813
114. Wahler A, Beyer AS, Keller IE, Schnack C, von Einem B, Pröpfer C, Boeckers TM, Peltan ID, Strickland DK, Hyman BT, von Arnim CA. Engulfment adaptor phosphotyrosine-binding-domain-containing 1 (GULP1) is a nucleocytoplasmic shuttling protein and is transactivationally active together with low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1). *Biochem J* 2013;450(2):333-43
115. Waibel S, Neumann M, Rosenbohm A, Birve A, Volk AE, Weishaupt JH, Meyer T, Müller U, Andersen PM, Ludolph AC. Truncating mutations in FUS/TLS give rise to a more aggressive ALS-phenotype than missense mutations: a clinico-genetic study in Germany. *Eur J Neurol* 2013;20(3):540-6
116. Weishaupt JH, Waibel S, Birve A, Volk AE, Mayer B, Meyer T, Ludolph AC, Andersen PM. A novel optineurin truncating mutation and three glaucoma-associated missense variants in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis in Germany. *Neurobiol Aging* 2013;34(5):1516.e9-1516.e15
117. Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, Köllensperger M, Goebel G, Pfeiffer KP, Barone P, Pellecchia MT, Quinn NP, Koukouni V, Fowler CJ, Schrag A, Mathias CJ, Giladi N, Gurevich T, Dupont E, Ostergaard K, Nilsson CF, Widner H, Oertel W, Eggert KM, Albanese A, del Sorbo F, Tolosa E, Cardozo A, Deuschl G, Hellriegel H, Klockgether T, Dodel R, Sampaio C, Coelho M, Djaldetti R, Melamed E, Gasser T, Kamm C, Meco G, Colosimo C, Rascol O, Meissner WG, Tison F, Poewe W; European Multiple System Atrophy Study Group. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):264-74
118. Weydt P, Hübers A, Ludolph AC, Weishaupt JH. Genetic diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Med Gen* 2013; 25:352–357
119. Wiesner D, Merdian I, Lewerenz J, Ludolph AC, Dupuis L, Witting A. Fumaric Acid Esters Stimulate Astrocytic VEGF Expression through HIF-1 α and Nrf2. *PLoS One* 2013;8(10):e76670
120. Witsch J, Galldiks N, Bender A, Kollmar R, Bösel J, Hobohm C, Günther A, Schirotzek I, Fuchs K, Jüttler E. Long-term outcome in patients

with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *J Neurol* 2013;260(5):1367-74

121. Witsch J, Neugebauer H, Zweckberger K, Jüttler E. Primary cerebellar haemorrhage: complications, treatment and outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(7):863-9
122. Wolf RC, Thomann PA, Thomann AK, Vasic N, Wolf ND, Landwehrmeyer GB, Orth M. Brain structure in preclinical Huntington's disease: a multi-method approach. *Neurodegener Dis* 2013;12(1):13-22
123. Zetterström P, Graffmo KS, Andersen PM, Brännström T, Marklund SL. Composition of soluble misfolded superoxide dismutase-1 in murine models of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromolecular Med* 2013;15(1):147-58
124. Zielonka D, Marinus J, Roos RA, De Michele G, Di Donato S, Putter H, Marcinkowski J, Squitieri F, Bentivoglio AR, Landwehrmeyer GB. The influence of gender on phenotype and disease progression in patients with Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(2):192-7

Hochschula



ambulanzen



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

