



2008

Abteilung für Neurologie der Universität Ulm

Prof. Dr. A.C. Ludolph



Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort.....	3
2	Strukturen und statistische Daten der Klinik.....	10
3	Mitarbeiter	14
4	Gastaufenthalte.....	16
5	Forschungsschwerpunkte	17
5.1	Motorische Systemerkrankungen	17
5.2	Neuromuskuläre Erkrankungen	21
5.3	Demenzerkrankungen (M. Alzheimer und andere)	23
5.4	Extrapyramidalmotorische Erkrankungen	26
5.5	Morbus Huntington	29
5.6	Epilepsie	30
5.7	Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS	32
5.8	Neuropathische Schmerzsyndrome	34
5.9	Ambulanz für Motoneuronerkrankungen.....	35
5.10	Schlaganfall, Stroke Unit, Monitoring-Einheit und Aufnahmestation	36
5.11	Ionenkanalerkrankungen.....	39
5.12	Neuroonkologie	43
5.13	Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie.....	43
5.14	Geriatrischer Schwerpunkt - Neurologie	53
5.15	Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation	55
5.16	Modelle motorischer Systemerkrankungen.....	56
5.17	Biologische Marker und genetische Risikofaktoren der ALS	57
5.18	Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen	58
5.19	Stammzelltherapie	59
5.20	Axonale Regeneration.....	62
5.21	Sektion Neurophysiologie	64
5.22	Neurochemisches-Neuroimmunologisches Labor	68
5.23	Dysphagiediagnostik	70
5.24	Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen	71
6	Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse	72
7	Lehre	77
8	Habilitationen und Promotionen.....	79
9	Publikationen 2008	82
9.1	Originalarbeiten	82
9.2	Bücher und Buchbeiträge.....	89

1 Vorwort

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Ich darf auf den folgenden Seiten die Entwicklung der Abteilung für Neurologie an der Universität Ulm für den Zeitraum des Jahres 2008 beschreiben.



Stand und Perspektiven

Es ist für alle Beteiligten erstaunlich, dass das hohe Niveau der Vorjahre insgesamt weiter deutlich gesteigert werden konnte. Die Leistungsdaten, die an anderer Stelle präsentiert werden, sind weiterhin im Aufwärtstrend. Da sowohl die finanziellen Ressourcen als auch der Personalbestand nur unwesentlich ausgeweitet werden konnten, kann dies nur durch eine höhere Effizienz und Arbeitsbelastung aller Beteiligten erklärt sein. Ich möchte an dieser Stelle allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern meinen Dank für ihr Engagement aussprechen. Die kontinuierliche Arbeit hat bewirkt, dass endgültig der Anbau am RKU beschlossen wurde und damit einerseits der Umzug und die Zusammenführung der Ambulanzen im Herbst 2010 Realität wird. Andererseits kann die dringend benötigte Erweiterung der Klinik, insbesondere aus finanziellen Gründen dringlich, umgesetzt werden. Im Jahr 2008 konnte auch eine weitere Zusammenführung der experimentellen Gruppen erreicht werden; dabei muss auf diesem Gebiet weitere und kontinuierliche Arbeit geleistet werden. Unter den erfreulichen Tendenzen ist die Neubesetzung der Neurochirurgie mit Herrn Prof. Wirtz (ehemals Heidelberg) zu nennen; die Neurochirurgische Klinik ist im letzten Jahrzehnt ein wichtiger und verlässlicher Kooperationspartner geworden und es wurde bereits in den ersten Monaten der Arbeit von Herrn Prof. Wirtz deutlich, dass diese Zusammenarbeit zukünftig gestärkt werden kann. Strukturell ist die Anschaffung einer Angiographie im RKU, in der Nähe der Stroke Unit, ein herausragendes Ereignis; hier trägt die Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. Schmitz (Sektion Neuroradiologie, Universitätsklinikum Ulm) erste Früchte. Wir haben im Jahr 2008 15 nationale und internationale Veranstaltungen organisiert; die meisten davon

in Ulm. Auch für die Zahl derjenigen, die einen weiteren beruflichen Qualifizierungsschritt erreicht haben, war das Jahr 2008 ein Rekordjahr.

Krankenversorgung

Das Jahr 2008 zeigte, dass es eine Grenze für die in den letzten 10 Jahren regelmäßig erlebte Zunahme der Akutaufnahmen gibt (s. auch S. 12). Die Akutaufnahmen machen in der Klinik für Neurologie der Universität Ulm etwa 75 – 80% aller Patienten aus; dabei ist die im Jahr 2007 und 2008 erreichte Zahl von etwa 3.000 Patienten deswegen eine Grenze, weil es die Kapazität des Hauses nicht zulässt, mehr Aufnahmen zu verkraften. Jetzt arbeiten wir mit Flurbetten, wir müssen Patienten zu für uns ungünstigen Bedingungen entlassen und können wesentlich weniger elektive Aufnahmen vollziehen, als von außerhalb gewünscht wird. Erstaunlich ist bei diesen Randbedingungen, dass wir schwarze Zahlen schreiben. Sehr erfreulich ist, dass die Zahl der intravenös oder intraarteriell lysierten Schlaganfallpatienten inzwischen auf fast 25 % anstieg (s. auch S. 13). Dabei ist kritisch zu sagen, dass die Zahl der arteriellen Lysen zwar ansteigt, allerdings noch keinen internationalen Standard erreicht. Hier wird die Einrichtung einer Angiographie im Hause im Jahr 2009 sicher eine Wende bringen. In der stationären Krankenversorgung profitieren alle von der Arbeit von PD Dr. Riecker und der Logopädie, die die Schluckdiagnostik perfektioniert haben; ab dem Jahr 2009 stehen neben endoskopischen auch radiologische Methoden zur Verfügung. Die Zahl der Pneumonien unter den Schlaganfallpatienten, aber auch bei den Patienten mit degenerativen Erkrankungen, sinkt aufgrund dieser präventiv durchgeführten Untersuchungen deutlich. Es ist oben schon erwähnt worden, dass die Zusammenarbeit mit der Neurochirurgischen Klinik auf dem Gebiet der Epilepsiechirurgie und auf dem Gebiet der stereotaktischen Eingriffe in der Parkinson- und Chemotherapie exzellent ist und qualitativ und quantitativ auf hohem Niveau verbessert werden konnte. Die Zahl der Patienten in den hochspezialisierten Sprechstunden (M. Huntington, Motoneuronerkrankungen, interdisziplinäre Neurofibromatoseambulanz, Multiple Sklerose, Bewegungsstörungen, Epilepsie, Schmerz, Demenz-Gedächtnissprechstunde) nahm deutlich zu. Auch die Erlössituation konnte deutlich gebessert werden; dabei nahm der quantitative Anteil der hochspezialisierten Ambulanzen in den letzten Jahren deutlich zu. Die

neuroonkologische Ambulanz (Prof. Dr. Lerche, Dr. Cepek, Dr. Berger) ist ein fester Anteil des Spektrums der ambulanten Angebote der Neurologischen Klinik geworden.

Im Jahr 2008 haben wir vor allem die Palliativmedizin ausgebaut. Der Hintergrund des Interesses der Ulmer Klinik ist die Beschäftigung mit Motoneuronerkrankungen; inzwischen wird für jeden klar, wie wichtig dies Gebiet nicht nur für Motoneuronerkrankungen, sondern auch für Schlaganfallpatienten, aber auch für Patienten mit Demenzen geworden ist. Inzwischen besitzen 5 Mitglieder der Neurologischen Klinik die Zusatzbezeichnung Palliativmedizin. Wir setzen die Konzepte dieses so wichtigen Bausteins der neurologischen Medizin sowohl im ambulanten als auch im stationären Rahmen um.

Lehre und Fortbildung

Die Verantwortlichkeiten im Rahmen der Lehre sind von Frau Prof. von Arnim mit Unterstützung von Herrn Dr. Süssmuth auf Frau PD Dr. Weber (ebenfalls durch Dr. Süssmuth unterstützt; Prüfungsbeauftragter: Prof. Kassubek) übergegangen. Der neuroanatomische Grundkurs, der vor dem klinischen Untersuchungskurs gehalten wird, hat sich bewährt; ein Highlight sowohl für uns als auch die Studenten ist die kompakte Vorbereitung zum Hammerexamen, die bei Pizza und Getränken in einem entspannten Rahmen durchgeführt wird. Herr Mayer erweiterte das Lehrarchiv; wir haben weiterhin an den exzellenten Veranstaltungen des Instituts für Anatomie und Zellbiologie („Dr. House“) gern beigetragen.

Auf den letzten Seiten dieses Bandes finden Sie eine Liste der großen Zahl von Gästen aus dem In- und Ausland, die in der Abteilung für Neurologie Vorträge gehalten haben.

Besonders erwähnenswert ist die im April des Jahres durchgeführte Festveranstaltung zu Prof. Kornhubers 80. Geburtstag. In freundschaftlicher, entspannter und anregender Weise wurden wissenschaftlich und philosophisch orientierte Gedanken zu den Neurowissenschaften vorgetragen; wir haben uns, auch im Namen von Herrn Prof. Kornhuber, sehr gefreut, dass praktisch alle eingeladenen Referenten unserem Wunsch, nach Ulm zu kommen, nachgekommen sind.



*Prof. J. Kassubek, Prof. H. Kornhuber, Prof. D. Bückmann, Prof. A.C. Ludolph
anlässlich der Festveranstaltung zu Prof. Kornhubers 80. Geburtstag*

Anfang Mai haben wir eine Fortbildung auf dem Schloss Reisenburg durchgeführt; im Juni (4.-6.6.2008) haben wir ebenfalls auf der Reisenburg die Relation zwischen metabolischem Syndrom, Veränderungen des Lipid- und Glukosestoffwechsel und neurodegenerativen Erkrankungen in einem internationalen Rahmen diskutiert. Am 28.6.2008 haben wir einen Tag der Demenzen organisiert; als Novum haben wir am 4. - 5.7.2008 den Klinikforschungstag durchgeführt. Hier berichteten innerhalb von 36 Stunden, unterbrochen von einem gemütlichen Beisammensein am Abend, alle Arbeitsgruppen der Klinik kurz und fokussiert über ihre Arbeiten. Dieses Treffen wurde als so hilfreich empfunden, dass wir es mit Sicherheit im Jahr 2009 wieder durchführen werden.

Herr Prof. Otto und Prof. Kassubek haben an einer International Summer School in Wuhan unserer International Graduate School teilgenommen; Herr Prof. Tumani hat die sehr beliebte Liquorfortbildung im Juli organisiert. Ende Oktober haben wir im Rahmen des Jahressymposiums des Neurozentrums alle aktiven Neurowissenschaftler, die in den letzten 12 Monaten nach Ulm gefunden haben, in gewohnter Weise im Rahmen von Kurzvorträgen und einem darauf folgenden gemütlichen Abend begrüßt. Das 12. Ulmer Neurologiesymposium wurde Anfang Dezember veranstaltet und wies einen Rekordbesuch auf. Die Mitglieder der Klinik für Neurologie haben im Jahr 2008 über 450 Vorträge auf nationaler und internationaler Ebene gehalten. Lokale Fortbildungsveranstaltungen zum Morbus Parkinson für ärztliche Kollegen wurden von uns zweimalig im Herbst/Winter 2008 organisiert. Basierend auf dem Engagement der Konzertpianistin Susanne Wendel haben wir in Hamburg ein Benefizkonzert veranstaltet.

Personalien

Im Jahr 2008 hat sich Frau Dr. Anne-Dorte Sperfeld zum Thema *„Phänotypisierung von Motoneuronerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung seltener Manifestationsformen“* habilitiert, Herr Dr. Johannes Brettschneider schloss ebenfalls sein Habilitationsverfahren ab (Thema der schriftlichen Habilitation *„Stellenwert der laborchemischen Diagnostik bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“*); Frau Dr. Yvonne Weber war die dritte Habilitandin der Neurologischen Klinik; das Thema ihrer schriftlichen Habilitationsleistung lautete *„Antikonvulsive Therapie in der Schwangerschaft“*. Frau PD Dr. Christine von Arnim erhielt den Titel einer außerplanmäßigen Professorin verliehen. Herr PD Dr. Michael Orth schloss sich der europäischen Huntingtongruppe an (EHDN), die von Prof. Landwehrmeyer geleitet wird; er soll die umfangreichen Verpflichtungen von Herrn Landwehrmeyer teilweise mit übernehmen und vor Ort die immer größer werdenden Ansprüche an diese Sprechstunde erfüllen. Herr Dr. Wilhelm Fischer hat bei uns seine Arbeit aufgenommen; er kann auf eine umfangreiche Industrieerfahrung zurück blicken und schien uns der ideale Mann, um das immer größer werdende klinische Studienzentrum zu organisieren und effizienter zu gestalten. Es müssen immerhin mehr als 1 Million Euro Drittmittel verwaltet und effizient eingesetzt werden; außerdem wird sich Herr Dr. Fischer der lange anstehenden Aufgabe der Vernetzung

mit den umliegenden Neurologien bei der Durchführung klinischer Studien widmen. Seine ausgezeichnete Erfahrung bei der Durchführung klinischer Studien wird er auch bei der Durchführung von Investigator Initiated Trials (IITs) einbringen, wir führen ja derzeit in Deutschland die Pioglitazone-Therapie-Studie durch.

Ein alter Freund der Klinik, Prof. Yining Huang, trat eine Gastprofessur in Ulm an. Es wurden nicht nur schon bestehende Kooperationen in der Schlaganfallversorgung gestärkt, darüber hinaus wurde eine Summer School an der Beiging University für den April 2009 geplant, die im Rahmen der International Graduate School durchgeführt wird. Thematisch befasst sich diese Summer School mit „Translational research“. Wir hoffen, dass wir unsere Verbindung zur Beiging University durch diese Aktivitäten stärken. Ebenso gelang es im Rahmen dieses Aufenthaltes, ein Deutsch-Chinesisches Forum in Peking zu organisieren; dies wird vom 23.-27.10.2009 stattfinden und wird sowohl von unseren chinesischen Gastgebern als auch der DFG gefördert werden. Namhafte Neurologen und Psychiater aus beiden Ländern haben bereits ihr Einverständnis erklärt, an diesem Forum teilzunehmen. Eine sehr erfreuliche Entwicklung nahmen die Fund Raising Aktivitäten zur ALS. Zunächst ist zu erwähnen, dass die Professur, die durch die Charcot-Stiftung finanziert werden wird, jetzt ausgeschrieben wird und dass mit einer Besetzung im Sommer 2009 zu rechnen ist. Die Aktivitäten von Frau Susanne Wendel und ihren Freunden haben dazu geführt, dass wir durch die Benefiz-Konzerte einen Hilfsmittel-Pool in unserer ALS-Ambulanz anlegen konnten. Dieser soll allen Patienten, in der Regel vorübergehend, zur Verfügung stehen, wenn das langwierige Anpassverfahren bei den Kassen nicht der Geschwindigkeit der Erkrankung folgen kann.

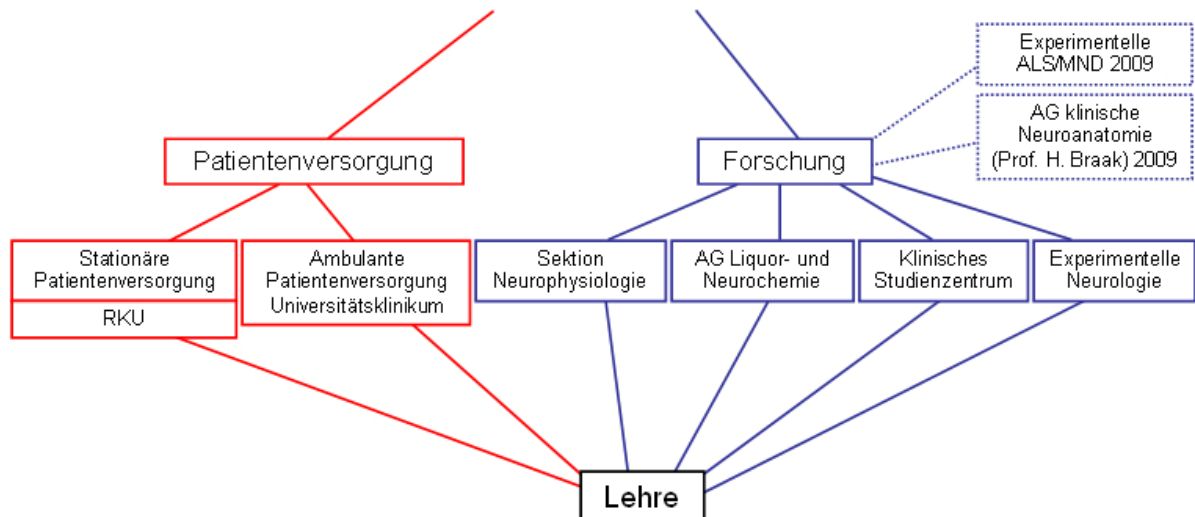


Auf europäischer Ebene gelang es ebenfalls, eine Stiftung zu gründen; sie ist nach einem belgischen ALS-Patienten, Thierry Latran, benannt und hat zum Ziel, der ALS-Forschung in Europa ein Forum zu geben. Im ersten Jahr konnten schon 10 Millionen Euro Spenden gesammelt werden; Die erste Ausschreibung erfolgte in den ersten Tagen des Jahres 2009 und erfreulicherweise konnten 77 Anträge, von überwiegend hervorragender Qualität, registriert werden.

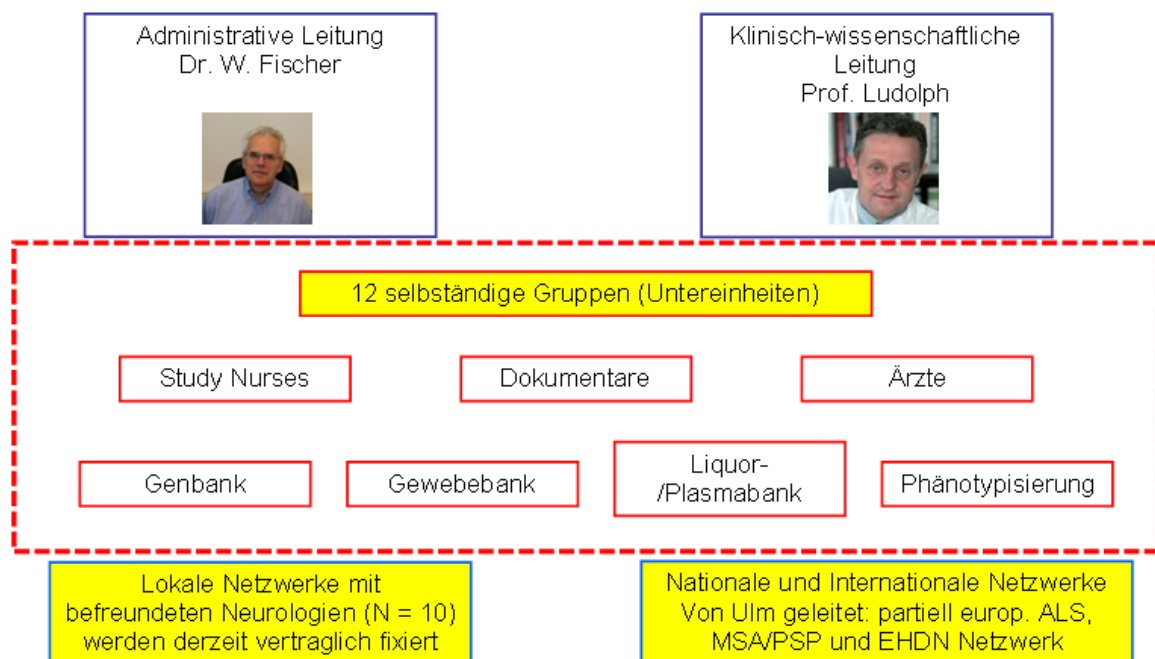
Alles dies ist nur der Arbeitskraft, der Eigenmotivation und der Standhaftigkeit aller Mitglieder der Neurologischen Klinik zu verdanken, die in finanziell schwierigen Zeiten unbeirrt Einsatz für ihre Sache zeigen und ihre qualitativ hochstehende Arbeit dann auch die Garantie für die eben dargestellten Erfolge sind.

2 Strukturen und statistische Daten der Klinik

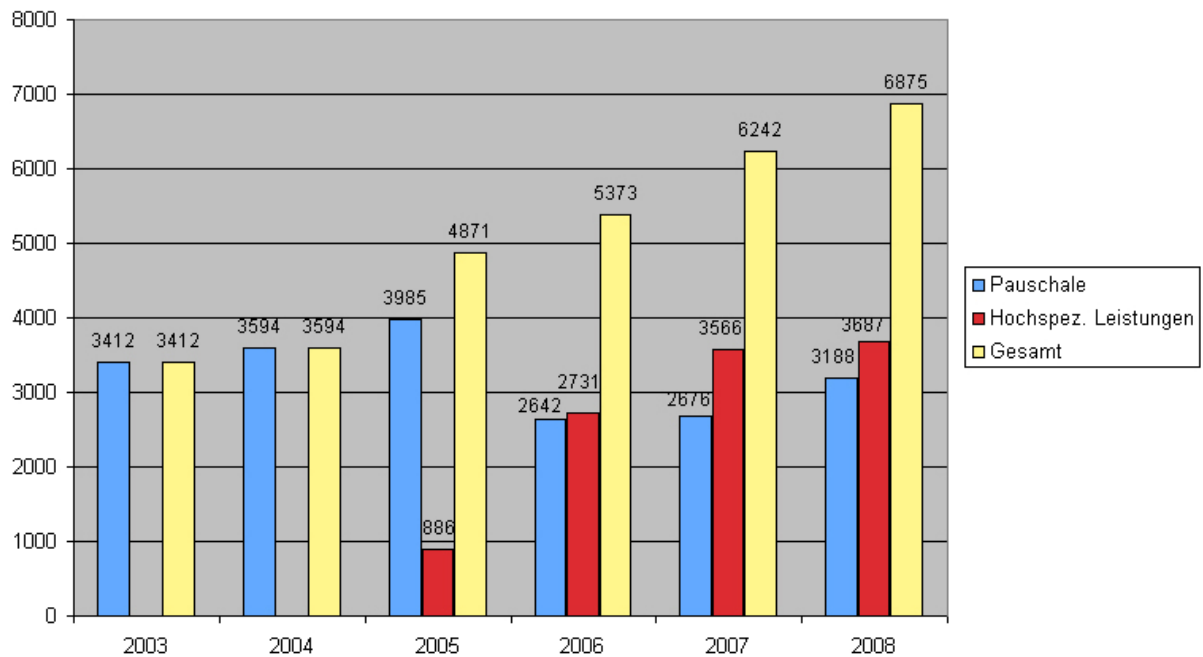
Die Neurologische Klinik der Universität Ulm - Patientenversorgung, Forschung, Lehre



Klinisches Studienzentrum

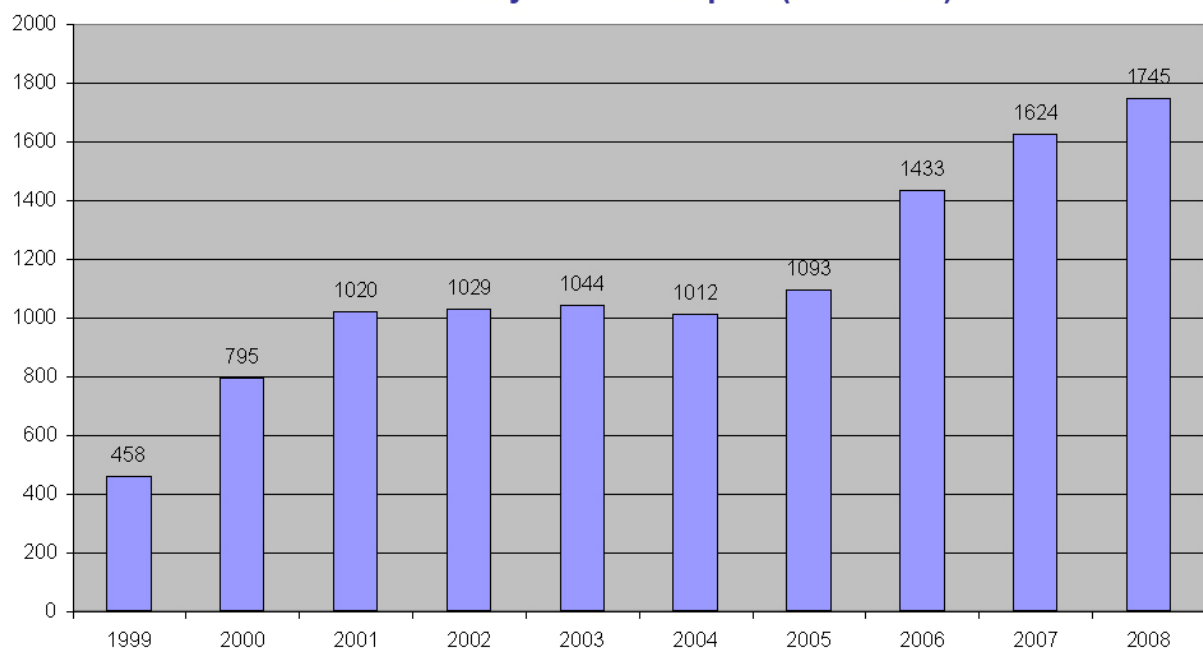


Entwicklung der Fallzahlen in der Poliklinik

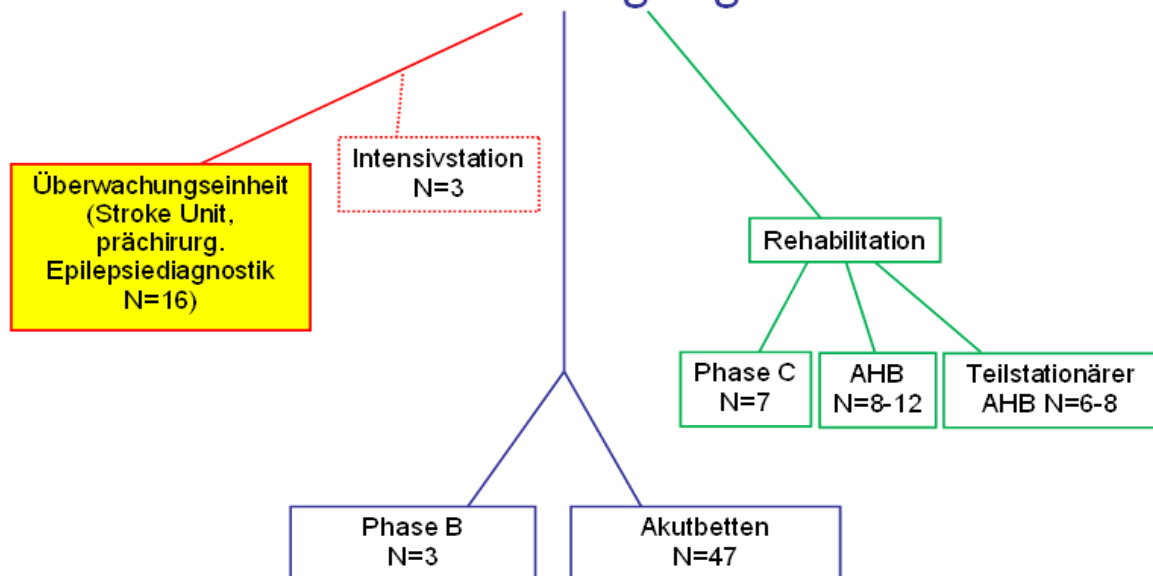


Das Liquorlabor der Abteilung für Neurologie

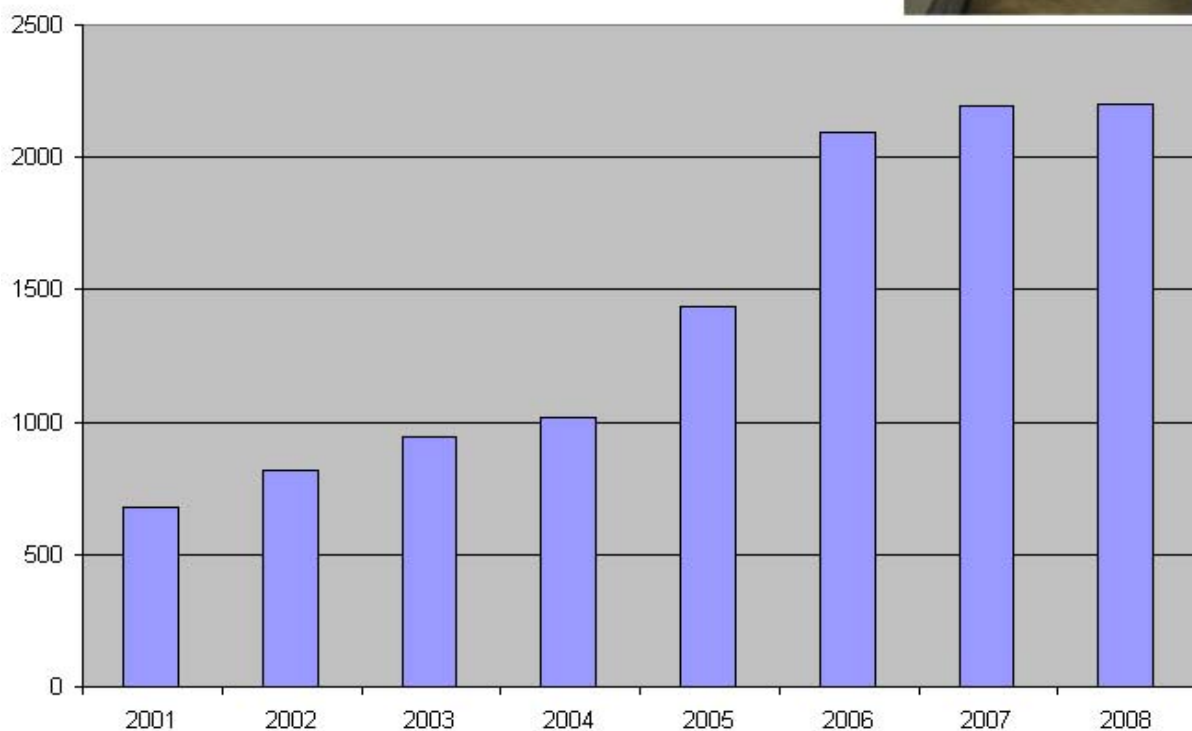
Anzahl der analysierten Samples (1999-2008)



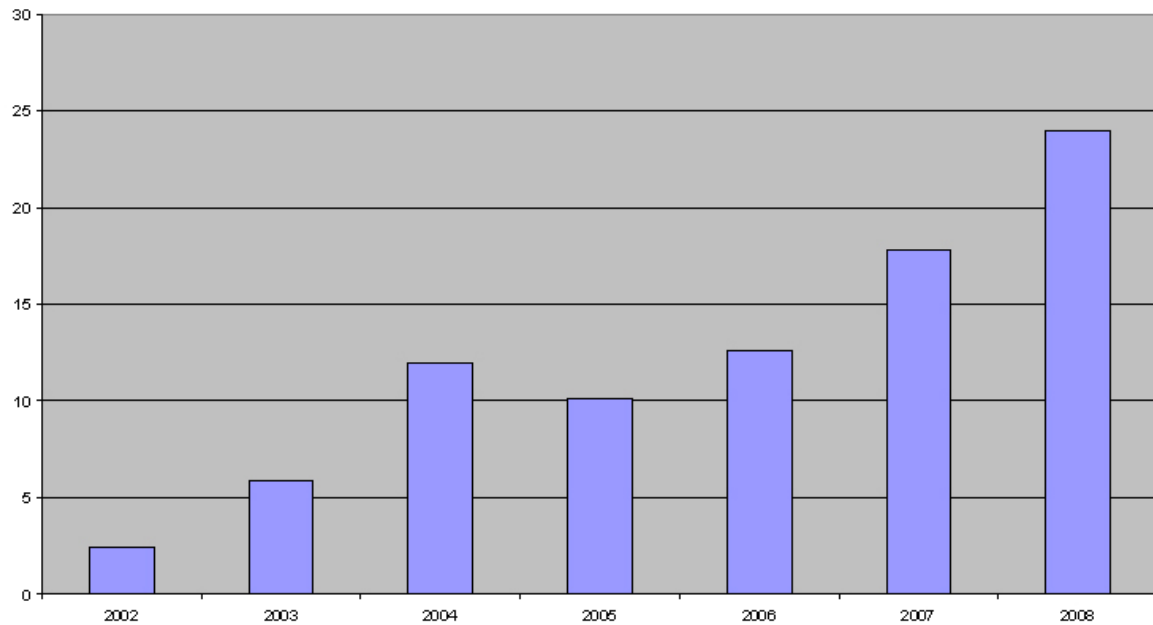
Strukturen der stationären Patientenversorgung im RKU



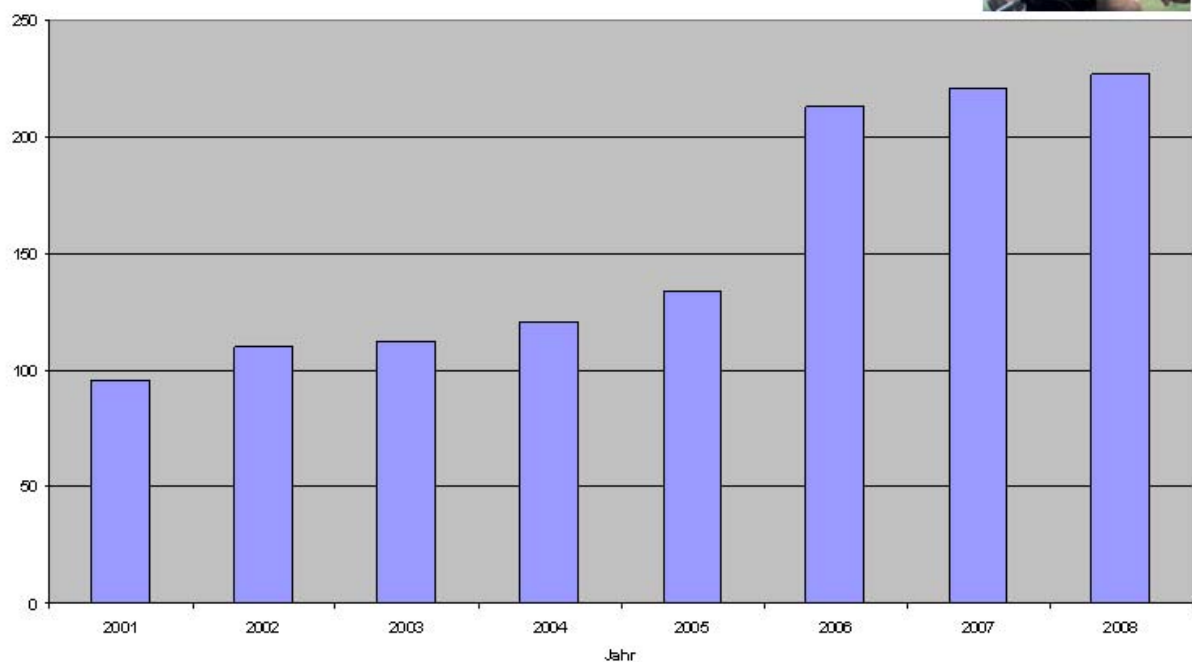
Stroke Unit – Patientenaufnahme – Gesamt



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



Das Altersspektrum ändert sich: Patienten mit Schlaganfall > 80 Jahre



3 Mitarbeiter

Ärztliche Mitarbeiter

Prof. Dr. Kassubek Jan	Leitender OA Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Tumani Hayrettin	Geschäftsführender OA Klinik für Neurologie
PD Dr. Huber Roman	Personalführender OA Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Landwehrmeyer Bernhard	OA Poliklinik für Neurologie
Prof. Dr. Lerche Holger	OA Klinik für Neurologie
Prof. Dr. Otto Markus	OA Klinik für Neurologie, Leiter der Neurol. Ambulanz
PD Dr. Riecker Axel	OA Klinik für Neurologie
PD Dr. Sperfeld Anne-Dorte	OÄ Klinik für Neurologie
Prof. Dr. von Arnim Christine	OÄ Klinik für Neurologie
PD Dr. Weber Yvonne	OÄ Klinik für Neurologie
PD Dr. Michael Orth	OA Klinik für Neurologie

Dr. Berger Rebecca	Dr. Krzovska Marija
PD Dr. Brettschneider Johannes	Dr. Kühnlein Peter
Dr. Cepek Lukas	Dr. Mueller Susanne
Dr. Dorst Johannes	Dr. Pinkhardt Elmar
Dr. Dürr Ruth	Dr. Röbling Robert
Dr. Endruhn Sonja	Dr. Sapunova-Mayer Irina
Dr. Fathinia Pantea	Dr. Schleyer Manuela
Dr. Fellbecker Ansgar	Dr. Schulze Bettina
Dr. Gastl Regina	Dr. Süßmuth Sigurd
Dr. Gdynia Hans-Jürgen	Dr. Unrath Alexander
Dipl. Psych. Heimrath Johanna (Neuropsych.)	PD Dr. Uttner Ingo (Neuropsych.)
Dr. Hendrich Corina	Dr. Waibel Stefan
Dr. Hirt Valerie	Dr. Wallnöfer Monika
Dr. Issa Hasem	Dr. Vasic Nedad
Dr. Jesse Sarah	Dr. Weiland Ulrike
Dr. Klug Roland	Dr. Weydt Patrick
Dr. Knauer Katharina	Dr. Wuttke Thomas

Naturwissenschaftler

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

EDV und Medizinische Dokumentare

Agrawal Annemarie	Tita Felix
Kelm Theresia	Vainer Irina
Kühne Ralf	Vitkin Katja
Mayer Stephan	

Technische Assistenten

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

Logopädie

Lindner-Pfleggar Beate	Pfeifle Ute	
Friedrich Margit	Schradt Falk	

Ergotherapie

Bailer Heike	Jeni Gabi	Stamm Heilgard
Heger-Mayr Kerstin	Schultheiß-Beranek Helene	

Krankengymnastik

Brecht Ilona	Hagenmüller Andrea	Reitberger Tina
Derner Hanne	Kritsch Petra	Rist Michael
Freudenberger Isabella	May Yasko	Schiller Christoph
Haas-Jobelius Hiltrud	Pfänder Diana	Wessel Tina

Sekretärinnen

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

Pflegepersonal

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

Study Nurses

Barth Katrin	Luckert Kerstin	Trautmann Sonja
Donniacuo Antonia	Maier Melanie	Wehrle Manuela
Eschenbach Carolin	Raubold Sabine (Ltd.)	
Fränkle Heike	Schüle Sandra	

4 Gastaufenthalte

Forschungsaufenthalte ärztlicher Mitarbeiter in auswärtigen Laboratorien und Krankenhäusern

Dr. rer.nat. Katrin A.S. Lindenberg

Forschungsaufenthalt in Boston/ USA 2008 vom 27.07.-31.08.08

Gastlabor: Cardiovascular Institute, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston MA, USA

Das beim Morbus Huntington krankheitsverursachende mutante Protein Huntingtin (Htt) wird in allen Geweben des Körpers exprimiert. Obwohl die genaue Funktion des Htt-Proteins noch nicht genau verstanden ist, spielt Htt bei der Regulation des intrazellulären Calcium-Haushalts eine bedeutende Rolle. Die genaue Regulation und Freisetzung von Calcium-Ionen sind an zahlreichen Zellvorgängen beteiligt; so sind u.a. bei sich kontrahierenden Zellen wie Cardiomyozyten oder Skelettmuskelzellen die Kontraktionseigenschaften dieser Zellen von der Freisetzung und Wiederaufnahme der Calcium-Ionen in das Sarkoplasmatische Retikulum abhängig. Mutantes htt verändert unter anderem die Calcium-Homöostase in verschiedenen Zellen.

In Zusammenarbeit mit Prof. del Monte untersuchten wir die Funktion und den Einfluss des mutanten Htt-Proteins auf die Funktion von Cardiomyozyten aus einem Mausmodell für den Morbus Huntington. Dazu wurden Cardiomyozyten isoliert und die Calciumfreisetzung und die Kontraktilität dieser Zellen untersucht. Zurzeit sind wir dabei, die Arbeiten mit biochemischen und histologischen Experimenten zu ergänzen.

Forschungsaufenthalte auswärtiger Wissenschaftler in Ulm

Issa Hazem	Syrien, 4-jährige Weiterbildung; Beginn: 16.04.2007
Prof. Yining Huang	No8. Xi Shi Ku Street, Beijing 100034, First Hospital of Peking University China 15.04.-15.05.2008
Ali Ahmed	Gastarzt, Syrien, Zentral Hospital, Lattakia

5 Forschungsschwerpunkte

5.1 Motorische Systemerkrankungen

Prof. Dr. A.C. Ludolph, Dr. A.D. Sperfeld, Dr. S. Waibel, Dr. A. Felbecker, Dr. J. Dorst, Dr. P. Kühnlein, Dr. S. Endruhn, Dr. C. Hendrich, Dr. D. Lulé, Dipl. Psych. J. Heimrath, S. Raubold, M. Maier, Dipl. Ing. B. Schwalenstöcker, Dipl. Biol. K. Braunstein, Dipl. biol. S. Bucher, Tanja Wipp, S. Meyer, M. Kelm, M. Teuchert, K. Hähnel

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

Im Jahre 2008 wurde die internationale Therapiestudie mit Copaxone offiziell beendet. Danach wurde die Arbeit an der Nachfolgestudie für die Substanz Ono 2506 aufgenommen. Sie ist ein Modulator der Astrozytenfunktion und hatte in einer ersten Studie interessanterweise ausschließlich einen Effekt auf Patienten gehabt, die innerhalb der ersten 14 Monate nach Erkrankungsbeginn behandelt worden waren.

Bei der jetzt durchgeführten Untersuchung handelt es sich um den Versuch einer Reproduktion dieses Resultats; dieses Vorgehen wurde von der Zulassungsbehörde (EMA) vorgegeben. Der Versuch, eine große Zahl von Patienten verlässlich zu diagnostizieren und in die Studie einzuschließen, die am Beginn der Erkrankung stehen, wurde von vielen Seiten mit einiger Skepsis aufgenommen. Es gelang aber, in Europa mehr als 400 Patienten in einem relativ kurzen Zeitraum zu rekrutieren. Es ist erfreulich zu konstatieren, daß die Rekrutierung in Deutschland besonders erfolgreich verlief. Wir stehen vor der Durchführung eines deutschlandweiten Investigator Initiated Trials (IIT) mit Pioglitazone; der Aufbau der administrativen Struktur für diese Therapiestudie stellte uns vor Schwierigkeiten, die mit Hilfe vieler, insbesondere des Universitätsklinikums Ulm gemeistert werden konnte. Die therapeutische Effektivität dieser Substanz wird gemeinsam mit Prof. Heneka (Bonn) und der Firma Takeda untersucht. Prof. Heneka hat neben anderen Gruppen mit seinen tierexperimentellen Untersuchungen die Grundlage für den Einsatz von

Pioglitazone bei der ALS gelegt. Seit Mai 2008 läuft die Rekrutierungsphase der GERP-ALS-Studie und seit September 2008 die der Talampanel Studie.

Leider wurde aber auch im Jahr 2008 deutlich, dass es auf dem Gebiet der klinischen Therapieentwicklung bei der ALS zu einem Stillstand hinsichtlich der Umsetzung erfolgversprechender Substanzen aus dem Tierversuch gekommen ist; ein herausragendes Beispiel war der Effekt des im Tierversuch erfolgreichen Minocyclins. In der Vergangenheit hatten wir uns engagiert, Standards für die Durchführung experimenteller Therapiestudien zu etablieren. Diese Standards sind inzwischen publiziert; allerdings zeigte die Minocyclinstudie besonders deutlich, welche Defizite auch im Design klinischer Therapiestudien existieren; so widerlegte die Studie die - auch dogmatisch vertretene – Ansicht, dass der gebräuchlichste Score, der ALS-FRS, einen linearen Abfall aufweist, und darüber hinaus gab es Hinweise darauf, dass es keine Vorhersage über den individuellen Krankheitsverlauf gibt, der vor Beginn der eigentlichen Studie bestimmt werden kann („lead in design“). Wir haben uns im Jahr 2008 weiter auf die systematische Arbeit zur Evaluierung der nicht-medikamentösen Therapien der ALS fokussiert; die einzigartige Datenbank zur nicht-invasiven Heimbeatmung wurde fortgeführt (Herr Dr. Kühnlein, Herr Dr. Felbecker). Wir haben uns bemüht, diese symptomatische Therapieform der alveolären Hypoventilation bei bestehender Indikation früher als bisher einzusetzen. Die Behandlung führt nicht nur zur Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten, sondern auch sekundär zu einer Erhöhung der Lebenserwartung. Unsere Zahlen bei weit über 150 Kranken zeigen eine Verlängerung der Überlebenszeit bei spinalem Beginn von etwa einem Jahr; bei bulbärem Beginn, bei dem besondere Probleme der Maskenanpassung auftreten, von über einem halben Jahr. Herr Dr. Kühnlein hat sich besondere Verdienste bei dem Versuch erworben, eine Verbesserung der Technik der Maskenbeatmung bei bulbären Patienten zu erreichen. Es ist für uns eine Priorität, dass die Autonomie des Patienten bei dieser Form der Beatmung erhalten bleibt. Wir haben durch Aufklärungsarbeit versucht, die Frequenz von Notfallintubationen im Großraum Ulm und darüber hinaus zu reduzieren. Dies ist gelungen, und wenn diese Maßnahme doch – gegen den Willen des Patienten - vorgenommen wird, gelingt es uns meist, den Patienten wieder zu entwöhnen und ihn nicht-invasiv zu beatmen.

Außerdem haben wir uns besonders der Optimierung der Ernährung der Patienten gewidmet. Im Fokus steht die rechtzeitige Anlage einer PEG und die Vermeidung der bekannten Komplikationen dieses Eingriffs, insbesondere der Frühsterblichkeit durch eine Reduktion der pulmonalen Leistungsfähigkeit, aber auch durch eine übermäßige Kalorienzufuhr („refeeding Syndrom“). Weitere Studien zur Ernährung des ALS Patienten bezogen sich auf den optimalen Zeitpunkt der Anlage einer PEG; als biologische Marker dienten die BIA (Bioelektrische Impedanz-Analyse), aber auch Parameter des Fett- und Glukosestoffwechsels. Hier nahmen wir die neuen Ergebnisse zu positiven Effekten einer fett- und kalorienreichen Ernährung gern in unsere laufenden Untersuchungen mit auf.

Ein besonderer Forschungsschwerpunkt war die Untersuchung der prämorbidem Persönlichkeit des ALS-Patienten, aber auch der Veränderungen, die im Laufe der aggressiven Erkrankung zu beobachten sind. Seit Jahrzehnten ist bekannt, dass die prämorbidem Persönlichkeit eines Menschen, der an ALS erkrankt, sich deutlich von anderen unterscheidet: ALS-Patienten gelten als besonders aktiv, dies bezieht sich auf die physische und psychische Aktivität, empathisch, vielleicht sogar rastlos. In einer Fortführung der etablierten Zusammenarbeit mit PD Dr. Kübler aus der Medizinischen Psychologie in Tübingen (Leiter: Prof. Birbaumer) gelang es uns zu zeigen, dass die Einschätzung der Lebensqualität und des affektiven Zustands des ALS-Kranken zwischen dem Patienten selbst und seiner Umgebung signifikant differiert: der Patient schätzt seine Situation erheblich besser ein als seine Umgebung. Auch die Depressionsrate ist nur leicht- bis mäßiggradig erhöht und ist interessanterweise nicht vom Schweregrad der Behinderung abhängig. Diese Tatsache wird von uns weiter verfolgt und ist möglicherweise für die immer wieder aufflackernde Debatte zu Sterbehilfe und Euthanasie bei der ALS von Bedeutung. Auf unserer Seite sind maßgeblich Frau Dr. Lulé und Frau Heimrath an den Arbeiten beteiligt.

Auch die Entwicklung von biologischen Markern für den klinischen und präklinischen Krankheitsprozess stand weiter im Vordergrund der Forschung; dabei wurden aus dem Labor von Herrn Prof. TUMANI und Herrn Prof. OTTO durch Herrn Dr. Brettschneider, Dr. Süßmuth sowie Frau Dr. Steinacker weit beachtete Arbeiten publiziert. Diese Arbeit wird auch ein Schwerpunkt der nächsten Jahre – der „postgenetischen Ära“ – sein. Prof. Dr. Kassubek hat sich besonders intensiv mit

Bildgebungsmarkern, nicht nur bei der ALS, sondern auch bei der hereditären spastischen Paraparese (HSP), beim M. Kennedy und der primären Lateralsklerose beschäftigt.

Auf dem Gebiet der Genetik haben wir mit Philip Wong (Baltimore), Luc Dupuis (Straßburg) und Reinhard Sedlmaier (München) unsere Arbeiten zum Dynactin und Dynein fortgesetzt, zur Genetik des TDP43 arbeiten wir mit Frau PD Neumann (München) zusammen, bei den Hypoxiegenen kooperierten wir mit Prof. Gasser (Tübingen) und bei der Untersuchung interessanter Familien setzten wir auf die Zusammenarbeit mit Frau Prof. Klein (Lübeck) sowie John Hardy und Bryan Traynor (NIH). Die Genetik der primären Lateralsklerose wird mit der Gruppe von Pamela Shaw (Sheffield) untersucht.

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

5.1.1 Hereditäre Spastische Paraparese (HSP)

Prof. Dr. J. Kassubek, PD Dr. A.-D. Sperfeld, Dr. R. Gastl, Dr. C. Hendrich

In der seit 5 Jahren neu etablierten HSP-Ambulanz wurden auch 2008 Patienten aus weiten Teilen Deutschlands mit dem Krankheitsbild der hereditären/familiären oder sporadischen spastischen Spinalparalyse diagnostiziert und therapeutisch betreut. Neben der differenzialdiagnostischen Einordnung eines para- oder tetraspastischen Syndroms fokussiert sich die klinische Diagnostik auf die verschiedenen Varianten der Spinalparalysen. Zudem werden symptomatische Therapieverfahren erörtert bzw. in die Wege geleitet und die Heilmittelversorgung optimiert. In Zusammenarbeit mit der Familiengenetischen Beratungsstelle der Universität Ulm wird bei familiärer Erkrankung die Einleitung einer genetischen Beratung und Diagnostik angeboten.

Es bestand weiterhin eine sehr enge Zusammenarbeit mit der HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland, einschließlich der Mitarbeit bei Erstellung eines Patienten-gerechten Informationsbuches, und der Tom-Wahlig-Stiftung. Die HSP-Sprechstunde ist Bestandteil des HSP-Teilprojektes des Deutschen Netzwerks für erbliche Bewegungsstörungen (GeNeMove), welches noch bis 2009 besteht. In diesem Rahmen wurde die fortlaufende Rekrutierung und die Erhebung von Verlaufsdaten zur Erfassung des klinischen Verlaufes der verschiedenen Varianten der HSP

durchgeführt. Unter Beteiligung von Ulmer Patientendaten konnte hierbei zum einen ein Projekt zur Häufigkeitsbestimmung von SPG10 publiziert werden. Zwei weitere Projekte wurden publiziert unter Beteiligung von Ulmer Kollektiven, zum einen ein Projekt zum Spektrum der REEP1-Mutation bei SPG31, zum anderen ein Projekt zum Screening des NIPA1-Hotspots bei HSP. Das in den Jahren 2006/7 im weitergefassten Rahmen des GeneMove-Netzwerkes durchgeführte bizenrische Projekt zusammen mit der HSP-Sprechstunde der Universität Tübingen (Prof. L. Schöls) zu einer MRT-Analyse mit planimetrischer Erfassung von Myelon-Volumina bei HSP-Patienten mittels standardisierter Auswertemethoden wurde hinsichtlich einer detaillierteren Datenauswertung erweitert und steht kurz vor dem Abschluss. Eigene Forschungsarbeiten beschäftigten sich mit der MRT-basierten Erfassung der zentralnervösen Beteiligung bei der HSP. Nach früheren Voxel-basierten Untersuchungen zur Makrostruktur wurden Diffusion Tensor Imaging (DTI)-Daten zur mikrostrukturellen Analyse der Weißen Substanz bei einer großen Anzahl von HSP-Patienten mittels der weiter entwickelten Software *TIFT* auf Gruppenniveau im Vergleich zu anderen motorischen Systemdegenerationen neu analysiert (Publikation eingereicht; s. auch Bildgebung in der Neurologie). Daten von Patienten mit cHSP wurden unter weiteren methodischen Aspekten publiziert (Müller et al., Magnetic Resonance Imaging [2009]).

5.2 Neuromuskuläre Erkrankungen

PD Dr. A.-D. Sperfeld

Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen

PD Dr. A.-D. Sperfeld

PD Dr. M. Orth, Dr. H.-J. Gdynia, Dr. R. Gastl

Das Aufgabengebiet der Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen umfasst die Diagnostik, die Therapiekontrolle, die Nachbetreuung und die Beratung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und betreuenden Ärzten. In diesem Rahmen werden erbliche Neuropathien, kongenitale, degenerative, entzündliche und stoffwechselbedingte Myopathien sowie Störungen der neuromuskulären Endplatte und seltene Kanalerkrankungen betreut. Eine konsiliarische Zusammenarbeit besteht bei minderjährigen Patienten aus demselben Erkrankungsspektrum mit dem

Sozialpädiatrischen Zentrum Ulm (SPZ). Seit 2006 werden Patienten mit Muskelerkrankungen und einer Herzbeteiligung gemeinsam mit den Kollegen der Kardiologischen Universitätsklinik Ulm (Dr. A. Imhof, Prof. N. Marx, Prof. V. Hombach) in einer Herzinsuffizienzprechstunde gesondert betreut.

Im Jahre 2008 wurden in der neuromuskulären Ambulanz 412 Patienten betreut. Insbesondere bei speziellen diagnostischen Fragestellungen, wie biochemische Analysen oder seltenen Gendefekten erfolgen die Untersuchungen in enger Absprache mit dem Muskellabor am RKU, dem Muskellabor der neurologischen Klinik der Universität Halle (Prof. Dr. S. Zierz) und dem Friedrich Baur Institut in München. Etabliert und in größeren Abständen fanden gemeinsame Weiterbildungsveranstaltungen statt. Eine kleinere Kooperation besteht mit der Humangenetik der Universität Aachen zu bislang ungeklärten autosomal rezessiven Myopathien. Von den ärztlichen Mitarbeitern der Ambulanz sind Frau PD Dr. Sperfeld und Herr Dr. Gdynia seit 2008 Mitglieder bei TREAT-NMD („Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease“), einem von der Europäischen Union geförderten Exzellenznetzwerk. Das wichtigste Ziel dieses Netzwerks ist es, die Fragmentierung auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen innerhalb Europas zu überwinden, die derzeit klinische Studien verzögert und verhindert, dass alle Patienten eine einheitliche klinische Versorgung erhalten. Die Netzwerkpartner arbeiten an einer Reihe von Projekten, unter anderem an der Entwicklung einheitlicher Standards für Diagnose und Therapie, der Einrichtung harmonisierter internationaler Patientenregister, dem Aufbau eines internationalen Koordinationszentrums für klinische Studien und der Ausarbeitung standardisierter Verfahren für die Bewertung der Toxizität, Qualität und Sicherheit neuer, innovativer Therapieformen bei neuromuskulären Erkrankungen.

Parallel zu den klinischen Fragestellungen werden über die Ambulanz Patienten für verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen rekrutiert. Mit der Förderung der Deutschen Herzstiftung und in Kooperation mit der Klinik für Kardiologie des Robert Bosch Krankenhauses in Stuttgart (Prof. Dr. U. Sechtem, Dr. A. Yilmaz) wurde 2007 eine Studie zur kernspintomographisch erfassbaren Herzmanifestation bei Patienten mit progressiver Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener und Typ Duchenne konzipiert, beantragt und begonnen. Dieses Projekt ist auf mehrere Jahre geplant und soll dem frühzeitigen Aufdecken von kardialen Veränderungen im Krankheitsverlauf mit Hilfe

der nichtinvasiven MRT des Herzens dienen. Die ersten Ergebnisse dieser Studie konnten im Jahr 2008 publiziert werden und unterstreichen den hohen Nutzen der kardialen MRT sowie die deutliche Überlegenheit dieser Methode gegenüber der standardmäßig durchgeführten Echokardiographie bei Patienten mit Dystrophinopathien.

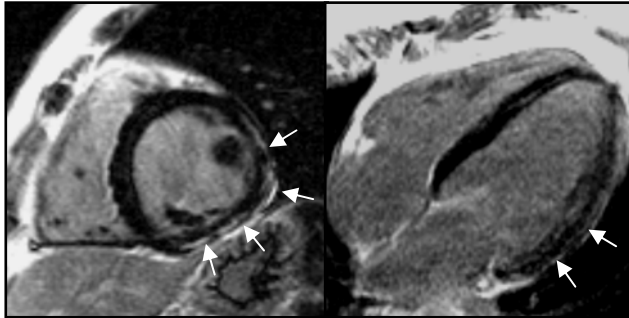


Abb.: Kardiale MRT: *Beispiel für eine pathologische Kontrastmittel-Aufnahme (siehe Pfeile), die Vernarbungen im Herzmuskel erkennen lässt.*

Im Rahmen der Kooperation mit der kardiologischen Abteilung im Robert-Bosch Krankenhaus Stuttgart wurde 2008 weiterhin eine Studie hinsichtlich des Einsatzes der kardialen MRT bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen (MELAS-Syndrom, MERRF-Syndrom, chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie, Kearns-Sayre-Syndrom) geplant und begonnen, erste Daten sind Ende 2009 zu erwarten.

Im Rahmen einer Doktorarbeit von Frau I. Sapunova-Mayer wurden alle Patienten mit einer bislang nicht klassifizierten Muskeldystrophie nachuntersucht. Die Datenerhebung dieses Projektes konnte im Jahr 2008 abgeschlossen werden, die Ergebnisse werden aktuell ausgewertet.

5.3 Demenzerkrankungen (M. Alzheimer und andere)

Prof. Dr. C. von Arnim, Prof. Dr. M. Otto, PD Dr. R. Huber, PD Dr. I. Uttner, Dr. S. Jesse, Dr. M. Krzovska, Dr. E. Schuck, Dipl.-Psych. M. Bothe, Dipl.-Psych. D. Bulach, A. Donniacuo, S. Gualazzini

Die Gedächtnissprechstunde ist eine überregionale Anlaufstelle für Patienten, bei denen subjektiv oder von Angehörigen bemerkt, Gedächtnisstörungen bestehen und

die an einer möglichst frühen Diagnosestellung interessiert sind. Die Frühdiagnostik ist gerade deshalb von Bedeutung, weil mit den mittlerweile zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufes bei degenerativen Demenzerkrankungen erreicht werden kann. Dies heißt auch, dass sich Restfunktionen bei frühem Behandlungsbeginn nachhaltig erhalten lassen, wobei das Auftreten schwerer Funktionsstörungen verzögert werden kann. Dies resultiert für die Betroffenen und Ihre Angehörigen in einer substantiellen Verbesserung ihrer Lebensqualität. Entscheidend ist allerdings ebenfalls, die nicht degenerativen Demenzen abzugrenzen, da bei diesen Erkrankungen deutlich mehr therapeutische Optionen offen stehen.

Die Entwicklung von Methoden zur Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen sind daher wissenschaftlicher Schwerpunkt der Gedächtnissprechstunde. Zudem werden in langjähriger Kooperation mit dem Neurochemischen Labor der Neurologischen Abteilung des RKU (Prof. Dr. Tumani, Prof. Dr. Otto) routinemäßig Abeta 42 und Tau-Protein als sensitive Marker zur Früh- und Differentialdiagnostik erhoben und neue Biomarker zur Frühdiagnostik bei Alzheimer- und Parkinsondemenz evaluiert.

Durch die mannigfaltigen diagnostischen Möglichkeiten können verschiedene Ursachen dementieller Symptome differentialdiagnostisch gut abgegrenzt und gezielt therapiert werden. Neben Fragestellungen zur Frühdiagnostik werden daher im Rahmen der Sprechstunde selbstverständlich auch individuell zugeschnittene medikamentöse Behandlungen eingeleitet und ggf. adaptiert. In der Ambulanz werden derzeit verschiedene klinische Studien mit viel versprechenden, neuen medikamentösen Therapieansätzen unternommen. Dazu gehört neben Rosiglitazone, Serotonin(5HT6)-Antagonisten und Histamin-Modulatoren auch ab Anfang 2009 eine passive Immunisierung mit Abeta-Antikörpern. Daneben wird die Palette um Studien mit nicht-medikamentösen Ansätzen (Sport und neuroplastizitätsbasiertes Computertraining) erweitert.

Durch die zunehmende Überalterung unserer Gesellschaft werden Demenzen mehr und mehr zu einem zentralen Problem, was sich in den stetig zunehmenden Patientenzahlen der Ambulanz widerspiegelt. Neben der medizinischen Versorgung wird der sozialmedizinische Aspekt zunehmend wichtiger, so dass wir auch in dieser

Richtung bemüht sind die Betreuung der Patienten und vor allem der Angehörigen zu optimieren.

Zudem sind wir am Leuchtturmprojekt Demenz (ULTDEM) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) in Kooperation mit Bethesda Geriatrische Klinik, Psychiatrie III (Günzburg) und den Krankenkassen beteiligt.

In einem weiteren Ansatz wurde die Kooperation mit der Parkinsonambulanz intensiviert, um Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung und Vorliegen einer Demenz eine optimale Diagnostik und Therapie ihrer Gedächtnisstörungen zu ermöglichen. Es wurden zudem verschiedene Fortbildungen für niedergelassene Ärzte und Informationsveranstaltungen für Betroffene und Ihre Angehörigen durchgeführt.

Parallel zu dem genannten klinischen Schwerpunkt wird die Pathophysiologie der Alzheimer Demenz in einem experimentellen Arbeitsschwerpunkt untersucht. In der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. v. Arnim (B. v. Einem, S. Beyer, D. Schwanzar, J. Wei) werden molekulare und zellbiologische Grundlagen von M. Alzheimer untersucht. Hier liegt der Schwerpunkt auf innovativen mikroskopischen Techniken und Transport und Signalling von Amyloid Precursor Protein (APP) und interagierenden Proteinen. Ziel dieser Untersuchungen ist es, neue Ansätze zur Prävention der Alzheimerschen Erkrankung zu finden. Frau Prof. Dr. v. Arnim ist Stipendiatin des WIN-Kollegs der „Heidelberger Akademie der Wissenschaften“. Innerhalb des WIN-Projektes „Neuroplastizität und Immunologie bei kognitiver Beeinträchtigung im Alter“ werden in Kooperation mit der Universität Konstanz (Dr. Kolassa / Dr. Manea) einerseits klinisch relevante sekundärpräventive Ansätze, andererseits die Rolle neuer Biomarker bei Alzheimer Demenz untersucht.

In der Arbeitsgruppe von Prof. Otto (P. Steinacker, A. Pabst, S. Lehnert, S. Jesse, ...) werden mittels proteomischer Methoden neue diagnostische Marker für die Alzheimer-, Frontotemporale und Parkinsondemenz ermittelt. In einem Grundlagen orientierten Schwerpunkt wird insbesondere die Entstehung von Aggregatzuständen untersucht.

Die Arbeitsgruppe wird hierbei unterstützt von der Alzheimer Forschungsinitiative, dem BMBF, dem BMG, der EU, der Landesstiftung Baden-Württemberg und der Heidelberger Akademie der Wissenschaften.

5.4 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen

Prof. Dr. J. Kassubek

In der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt der Schwerpunkt weiterhin in der Betreuung von Patienten mit idiopathischem und atypischem Parkinson-Syndrom, Tremorerkrankungen (z. B. essentieller Tremor) und Restless-Legs-Syndrom, zudem werden auch seltene Bewegungsstörungen wie z.B. Morbus Wilson betreut. Unabhängig besteht eine Spezialsprechstunde für Morbus Huntington unter Leitung von Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer (s. dort). Das Ziel dieser Sprechstunden ist die individuelle, kontinuierliche Betreuung der Patienten mit Bewegungsstörungen, insbesondere bei bestehenden diagnostischen und/oder therapeutischen Problemen. Die Neurologische Klinik ist Mitglied im Kompetenznetz Parkinson, und die Neurologische Hochschulambulanz dient als Referenzzentrum für die Region. Ein besonderer Schwerpunkt der Ambulanz für Bewegungsstörungen liegt im klinischen Einsatz und der Erprobung neuer Therapieformen für diese Erkrankungen.

Insgesamt wurden 2008 über 1150 Patienten betreut (Angabe ohne Studienpatienten), entsprechend einer erheblichen weiteren Steigerung gegenüber dem Vorjahr, welches sich mit 850 Patienten bereits auf sehr hohem Niveau befunden hatte.

M. Parkinson und atypische Parkinson-Syndrome (Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparalyse, kortikobasale Degeneration)

Prof. Dr. J. Kassubek

Mitarbeiter: Dr. A. Unrath, Dr. E. H. Pinkhardt, PD Dr. J. Brettschneider, H. Issa, S. M. Schüle (Study Nurse)

Der klinische Schwerpunkt der Spezialsprechstunde für Parkinson-Syndrome liegt weiterhin sowohl in der Differenzialdiagnose (einschließlich Erstdiagnostik) als auch auf der Differenzialtherapie von Patienten mit Parkinson-Syndrom in verschiedenen Erkrankungsstadien. Dabei werden alle modernen diagnostischen Prozeduren und

alle modernen therapeutischen Verfahren angeboten. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit den Regionalgruppen der Deutschen Parkinson-Vereinigung und der regionalen Selbsthilfegruppe für juvenile Parkinsonsyndrome.

Für die Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen ist neben der im Mittelpunkt stehenden klinischen Untersuchung insbesondere der Einsatz funktioneller bildgebender Verfahren von Wichtigkeit, neben der Magnetresonanztomographie zur Ausschlussdiagnostik symptomatischer Parkinsonsyndrome und zur Diagnostik atypischer Parkinsonsyndrome vor allem die Positronenemissionstomographie (^{18}F -DOPA-PET).

In der Therapie des Morbus Parkinson werden alle modernen therapeutischen Optionen angeboten. Dabei liegt einer der Schwerpunkte auf der Therapie mit Dopaminagonisten (in unterschiedlichen Applikationsformen) und der Kombinationstherapie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium. Die Therapie mittels subkutaner Applikation von Apomorphin, als intermittierende Gabe mittels Pen oder als kontinuierliche Applikation mittels Pumpe, wurde intensiv fortgeführt. Desweiteren wurde insbesondere die kontinuierliche Gabe von L-DOPA als Suspension über eine Pumpe via PEJ (Duodopa) bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung verstärkt eingesetzt. Auch die Therapieoption der Tiefen Hirnstimulation für das fortgeschrittene Stadium des Morbus Parkinson wurde weiterhin erfolgreich angewendet. Die Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm (Dr. K. Seitz) zur Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus wurde weiter ausgebaut; in diesem Rahmen werden die Patienten mit Tiefer Hirnstimulation in einer interdisziplinären Sprechstunde der Neurologischen und Neurochirurgischen Kliniken der Universität Ulm betreut. Auch zur operativen Therapie von essentiellm Tremor wird die Tiefe Hirnstimulation (mit Zielpunkt Nucleus ventralis intermedius thalami) in Ulm eingesetzt, im Jahre 2008 auch erstmals bei Patienten mit Dystonie mit Zielpunkt Globus pallidus internus.

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2008 weiter ausgebaut. Ziel der zahlreichen laufenden und der neu initiierten Studien, insbesondere zu Dopaminagonisten in unterschiedlichen Applikationsformen und zu neuen Wirkstoffen bei frühem oder fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom, ist es, Substanzen zu identifizieren, die den Verlauf dieser progredienten Erkrankung

günstig beeinflussen können. Auch zu nicht-motorischen Symptomen (Parkinson-assoziierte Demenz) wurden Studien durchgeführt. Bei der Studie zur perioperativen Gabe eines transdermalen Dopaminagonisten bei Parkinson-Patienten war Ulm das wesentliche Rekrutierungszentrum, die entsprechende Publikation befindet sich in Vorbereitung. Hinsichtlich Bildgebungs-basierter Verfahren/Studien – hier sei insbesondere die 3T-fMRT-Studie zur Sprechmotorik bei M. Parkinson genannt – wird auf entsprechende Abschnitte im Kapitel "Bildgebende Verfahren in der Neurologie" verwiesen.

Restless-legs-Syndrom

Prof. Dr. J. Kassubek, Dr. A. Unrath

Die Spezialsprechstunde für das Restless-legs-Syndrom (RLS) wurde aufgrund der großen Akzeptanz weiter ausgebaut. Es besteht eine sehr enge Kooperation sowohl mit den regionalen Selbsthilfegruppen für RLS als auch mit der übergeordneten deutschen Restless Legs Vereinigung RLS e. V.; im Rahmen dieser Zusammenarbeit wurde die Öffentlichkeitsarbeit hinsichtlich dieser häufig nicht erkannten oder unzureichend behandelten Erkrankung in weiteren Vorträgen intensiviert.

Die klinischen Schwerpunkte dieser Spezialsprechstunde liegen in der Diagnosestellung der Erkrankung anhand standardisierter Kriterien, der Differenzialdiagnostik sowie der Therapie mit dopaminergen Pharmaka und anderen Substanzen. Die RLS-Ambulanz ist zertifiziertes Zentrum eines Netzwerks zur optimierten Betreuung betroffener Patienten in Form eines RLS-Patientenregisters. Hinsichtlich Bildgebungs-basierter Studien wird auf entsprechende Abschnitte im Kapitel "Bildgebende Verfahren in der Neurologie" verwiesen.

5.5 Morbus Huntington

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer, PD Dr. M. Orth, Dr. P. Weydt

Der klinische Schwerpunkt dieser Spezialsprechstunde liegt auf der Beratung, Behandlung und umfassenden Betreuung von Huntington-Patienten und ihren Familien. Zusätzlich haben auch im Jahr 2008 die Zuweisungen zur Differentialdiagnose (Phänokopien der Huntington-Erkrankung ohne Mutationsnachweis) und die Beratung und Untersuchung von Mutationsträgern vor dem Auftreten von Symptomen einen breiten Raum eingenommen. Dies erfolgt in bewährter Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der Universität Ulm. Ein besonderer klinischer und wissenschaftlicher Fokus ist die longitudinale Untersuchung von Patienten im Frühstadium der Huntington-Erkrankung.

Das wissenschaftliche Hauptanliegen der Huntington-Spezialambulanz ist die Entwicklung und Evaluation von biologischen Progressionsmarkern für die Huntingtonsche Erkrankung (HK) mit dem Ziel der klinischen Erprobung potentiell neuroprotektiver Therapieansätze in der Zukunft. Vor diesem Hintergrund wurde 2008 das europäische HK Netzwerk (EHDN) weiter ausgebaut. Die Basisstudie des Europäischen HK Netzwerkes ist die REGISTRY-Studie, in die alle Huntington-Patienten, die interessiert und bereit sind an klinischen Studien teilzunehmen, aufgenommen werden. Bei dieser Studie handelt es sich zum einen um eine Beobachtungsstudie, die helfen soll, die HK in ihrem Spektrum an Problemen besser zu verstehen und vor allem longitudinal über Jahre die Entwicklung der HK zu dokumentieren. Daneben werden parallel zur klinischen Beobachtung biologische Materialien (DNA, Urin) gesammelt mit dem Ziel, Biomarker des Verlaufes der HK zu finden.

Ergänzt wird dieses Projekt durch die PREDICT Studie, in der Ulm als eines von vielen Zentren aktiv ist. In PREDICT werden HK-Mutationsträger ohne klinische Zeichen der HK einmal im Jahr systematisch klinisch, aber auch mit Bildgebung und verschiedener Zusatzdiagnostik wie z.B. zur Okulomotorik untersucht. Ziel ist es, die Übergangsphase vom präsymptomatischen bis zum frühen symptomatischen Stadium besser zu verstehen. Dies ist z.B. wichtig für den richtigen Zeitpunkt einer ursächlichen Behandlung in der Zukunft.

Darüber hinaus finden Therapiestudien zur Huntington-Krankheit statt. 2008 wurde dazu die ACR16 Studie begonnen.

Als Monitoring-Zentrum ist der Standort Ulm maßgeblich an der TRACK-HD Studie beteiligt, deren Ziel es ist, an ausgewählten Zentren weltweit, neue Methoden zur Erfassung der klinischen aber auch biologischen Veränderungen bei HK zu entwickeln und zu validieren.

Im Jahr 2008 fand unter dem Vorsitz von Prof. Landwehrmeyer in Lissabon der 12. Europäische Huntington-Kongress statt.

Die Arbeiten werden gefördert durch die Firma Sanofi und die Cure Huntington's disease initiative (CHDI, vormals HighQ-Foundation).

5.6 Epilepsie

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

Klinische Basis des Forschungsschwerpunktes Epileptologie sind die Spezialambulanz Epilepsie im Rahmen der Poliklinik und die stationäre Diagnostik und Behandlung im RKU einschließlich eines präoperativen Video-EEG-Monitorings im Rahmen eines Epilepsiechirurgieprogramms (Epilepsiezentrum Ulm).

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

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

Epilepsie, antiepileptische Therapie während Schwangerschaft und Stillzeit und zyklusgebundene Anfälle. Die Beratungsstelle wird durch die Firma *UCB* weiterhin unterstützt.

Das stationäre Diagnostik- und Therapieangebot umfasst neben der Routine-EEG und der MRT-Diagnostik mit einem auf epileptologische Fragestellungen speziell abgestimmten Programm zusätzlich die Möglichkeit der 24h-EEG-Ableitung ohne zusätzliche Video-Dokumentation (mobiles Langzeit-EEG) und das oben bereits angesprochene Video-EEG-Intensiv-Monitoring zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik und zur differenzialdiagnostischen Klärung unklarer paroxysmaler Ereignisse. Das differenzialdiagnostische Programm wird zudem zur Abgrenzung kardiovaskulärer orthostatischer Dysregulationen durch die polygraphische Kipptischuntersuchung erweitert.

Nach der Gründung des Epilepsiezentrum Ulm im Februar 1994 und der Zustimmung des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung im Juli 1994 wurden im Epilepsiechirurgieprogramm auch epilepsiechirurgische Eingriffe in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm in Gönzburg durchgeführt. Möglichkeiten für eine intraoperative Elektrokortikographie stehen seit April 1998 zur Verfügung. Seit 2002 werden zunehmend auch sog. invasive Ableitungen mit intracraniellen Elektroden durchgeführt. Alle apparativen Voraussetzungen nach den Qualitätsstandards der Arbeitsgemeinschaft für präoperative Epilepsiediagnostik und operative Epilepsiebehandlung stehen auf dem aktuellen Stand der Technik zur Verfügung. Seit 2002 haben wir einen Kooperationsvertrag mit dem Epilepsiezentrum Bodensee, so dass ein umfassendes Angebot der Maximalversorgung für Epilepsiepatienten im gesamten Raum Ulm-Bodensee besteht, von der allgemeinen Versorgung Epilepsiekranker, über die Betreuung schwerst betroffener, geistig und körperlich behinderter Epilepsiepatienten bis hin zur Epilepsiechirurgie. Die Fallzahl der operierten Patienten wurde durch diese Maßnahmen in den letzten Jahren weiter gesteigert.

Regelmässige Fortbildungsveranstaltungen beinhalten die alle jährlich stattfindenden Epilepsie-Symposien im RKU und in der Weissenau, die allgemeine und spezielle epileptologische Themen umfassen, sowie diverse Abendveranstaltungen in der

Region, EEG-Fortbildungen und Informationsabende für Patienten. Hervorzuheben ist unsere 1-2 jährliche Veranstaltung zum Tag der Epilepsie im Stadthaus Ulm, die am 7.10.08 wieder stattgefunden hat und in deren Mittelpunkt Fragen der Patienten stehen, mit denen auch die Themen abgestimmt werden.

Aktuelle Forschungsschwerpunkte der epileptologischen Arbeitsgruppe:

- Darstellung von Gedächtnisprozessen mit der funktionellen Kernspintomographie. Untersuchung des Arbeitsgedächtnis bei idiopathischen generalisierten Epilepsien (*Kooperation mit Prof. Gruber, Homburg, und Dr. Kraft Ulm, jetzt München*); Untersuchungen des verbalen und non-verbalen episodischen Gedächtnis bei Temporallappenepilepsien (*Kooperation mit Prof. Dr. Grön, Ulm*).
- Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten durch bessere Auswertung vorhandener Kernspindaten (post-processing) und durch ein 3 Tesla Gerät (*Kooperation mit PD Dr. Schmitz, Ulm*).
- Schwerpunkt der experimentellen Forschung sind genetische und pathophysiologische Untersuchungen bei idiopathischen erblichen Epilepsiesyndromen und verwandten Krankheiten (siehe 6.11).

5.7 Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS

Prof. H. Tumani

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

Study Nurses: Fr. H. Fränkle; Fr. Kerstin Luckert, Fr. Antonia Donniacuo

Seit 1999 besteht an der Neurologischen Poliklinik der Universität Ulm eine Spezialsprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen, wobei die Multiple Sklerose (MS), Neuroborreliosen und ZNS-Vaskulitiden den Schwerpunkt darstellen. Im klinischen Bereich werden Differenzialdiagnose und Differentialtherapie der MS in Abhängigkeit von Krankheitsstadium durchgeführt.

Im Rahmen der Diagnostik kommen neben der standardisierten klinischen Untersuchung auch moderne bilddiagnostische Methoden (standardisierte Messung

des Hirnparenchyms) und aktuellste neurochemische Untersuchungen im Liquor (siehe Neurochemisches Labor) zur Anwendung.

Im Bereich der Kausaltherapie (Immunmodulatoren, Immunsuppression) werden alle therapeutischen Optionen angeboten, wobei wir uns bezüglich der etablierten und zugelassenen Präparate an den Empfehlungen der deutschsprachigen multiple Sklerose Therapie-Konsensusgruppe (MSTKG) orientieren. Unsere Klinik hat das Zertifikat „anerkanntes MS-Zentrum“ der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. erworben.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte umfassen sowohl den diagnostischen als auch den therapeutischen Bereich. Im diagnostischen Bereich fokussieren wir auf die Identifizierung und Evaluation von objektivierbaren Verlaufsparemetern für die Krankheitsaktivität und Krankheitsprogression mittels Bildgebung (z.B. brain-parenchymal fraction) und biochemischen Markern (z. B. neuronale und gliale Marker im Liquor und im Serum).

Für die Entwicklung noch wirksamerer Therapiestrategien werden klinische Prüfungen durchgeführt, die entweder monozentrisch nur in unserer Klinik stattfinden (Ultrahochdosis-Kortikosteroidtherapie im akuten Schub) oder Teil multizentrischer internationaler Therapiestudien sind (Beta-Interferone, Glatirameracetat, andere Immunmodulatoren auch als oral applizierbare Präparate). 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.

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

5.8 Neuropathische Schmerzsyndrome

Prof. Dr. B. Landwehrmeyer, PD Dr. M. Orth, Dr. R. Klug, Dr. P. Weydt

Migräne und Kopfschmerzserkrankungen

Mit der neurologischen Schmerzambulanz bieten wir unseren Patienten eine Spezialambulanz innerhalb des interdisziplinären Schmerzzentrums Ulm. Neben den sehr häufig auftretenden primären Kopfschmerzformen werden neuropathische Schmerzsyndrome in unserer Ambulanz diagnostiziert und behandelt.

Zu den primären Kopfschmerzen zählen insbesondere die Migräne, der Spannungskopfschmerz sowie der Clusterkopfschmerz. Neuropathische Schmerzen finden ihre Ursache in einer Läsion des zentralen oder peripheren Nervensystems. Hierzu gehören Neuralgien (z. B. Trigeminus- und postzosterische Neuralgie), Polyneuropathien, Nerven-, Wurzel- oder Plexusverletzungen (Phantomschmerz) sowie zentrale Schmerzen im Rahmen von Infarkten oder Tumoren des Gehirns oder des Rückenmarks.

Wir bieten unseren Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen unterschiedlicher Genese die Quantitative Sensorische Testung (QST) an. Durch eine standardisierte Ermittlung der Schmerzschwellen für Warm- und Kälteempfindung sowie der Schmerzanalyse unterschiedlicher spitzer Reize (Pin-Pricks) erschließen sich anhand der Befundmuster unterschiedliche verursachende Mechanismen des zentralen oder peripheren Nervensystems. In Abhängigkeit der Ergebnisse wird die analgetische Therapie spezifisch der Symptomatik und den Bedürfnissen der Patienten angepasst.

Nach erfolgter Diagnostik bieten wir unseren Patienten ein multimodales Therapiekonzept nach neuesten internationalen Standards. Ausreichend Zeit für die Patienten und deren Angehörige ist uns stets ein wichtiges Anliegen. Für interessierte Patienten besteht die Möglichkeit zur Teilnahme an laufenden Studien. Nach erfolgter Diagnostik wird für ausgewählte Schmerzpatienten in einer interdisziplinären Schmerzkonferenz das individuell persönliche Schmerzproblem diskutiert, die Therapie festgelegt und in regelmäßigen Abständen der Behandlungsverlauf besprochen. Bezüglich invasiver Verfahren besteht eine enge

Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurochirurgie Günzburg sowie mit der Anästhesiologischen Schmerzambulanz der Universität Ulm.

5.9 Ambulanz für Motoneuronerkrankungen

Prof. Dr. A. C. Ludolph, Dr. A.-D. Sperfeld

ärztliche Mitarbeiter: C. Hendrich, S. Endruhn, Dr. J. Dorst, Dr. P. Kühnlein, Dr. S. Waibel

Die Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen verbindet Hausärzte, niedergelassene Neurologen, umliegende Kliniken und den stationären Bereich der neurologischen Universitätsklinik im RKU in der Diagnostik, Therapie, Hilfsmittelberatung und –versorgung und Betreuung von Patienten mit Motoneuronerkrankungen. Es wurden 2008 ca. 415 Personen mit degenerativen motorischen Systemerkrankungen wie die Spinale Muskelatrophie und die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), aber auch atypische Erkrankungen wie die spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy (SBMA Kennedy) oder seltene kindliche Varianten betreut.

Wir legen dabei besonderen Wert auf eine adäquate Hilfsmittelversorgung im Sinne einer symptomorientierten und palliativen Therapie. Besteht von Seiten den Patienten der Wunsch nach einer Tracheotomie, ist ein multimodale Pflegekonzept notwendig. Es wird ergänzend zu einer Ernährungsberatung auch bei der Auswahl eines geeigneten Intensivpflegedienstes geholfen. Durch die Verfügbarkeit physikalischer, ergotherapeutischer und logopädischer Fachkräfte im RKU werden alle notwendigen Therapieverfahren angeboten.

Wir rekrutieren eine ausreichende Anzahl von Patienten für klinische Studien durch unser großes Einzugsgebiet. Die ONO Studie, deren Rekrutierungsphase 2007 begonnen wurde, musste 2008 wegen Nicht-Wirksamkeit durch den Sponsor abgebrochen werden.

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

Im Rahmen der Palliativtherapie bieten wir nichtinvasive und invasive Heimbeatmung sowie die Prävention möglicher Ernährungsdefizite an. (siehe dazu auch Palliativsprechstunde).

In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke finden halbjährlich Informationsveranstaltungen des ALS-Gesprächskreises statt.

Wissenschaftliche Projekte aus der Ambulanz für Motoneuronerkrankungen

Neben den Medikamentenstudien wurde die Studie zur Evaluation der Ernährungssituation von ALS-Patienten nach einer Ernährungssondenanlage abgeschlossen. Zudem wird in Kooperation mit der Humangenetik der Universität Bochum und dem Institut für Humangenetik ein Mutationsscreening für Cu/Zn SOD-Mutationen, nach Veränderungen im VAPB-Gen und Progranulinen angeboten. Auf wissenschaftlicher Basis erfolgt in der sehr gut etablierten Kooperation mit Ingenium (München) das Mutationsscreening im Motorprotein Dynactin.

Der Aufbau der Patientendatenbank und der Genbank, die von 1998 bis Sommer 2000 von der DGM finanziert wurde, geht nach wie vor aus lokalen Mitteln weiter. Für die Motoneuronerkrankungen/ALS-Genbank ist inzwischen eine Umstellung auf Lymphoblasten und damit unerschöpfliche DNA erfolgt. Bisher sind knapp 2400 Lymphoblastenkulturen angelegt.

Palliativsprechstunde

Die Palliativsprechstunde dient der Indikationsstellung und Einleitung einer nichtinvasiven oder invasiven Heimbeatmung und gewährleistet danach auch die Langzeitversorgung von chronisch ateminsuffizienten Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen der Region an. Über das Muskelzentrum besteht eine Mitgliedschaft in der Arbeitsgemeinschaft der deutschen Heimbeatmungszentren und im Europäischen Konsortium of Respiratory Insufficiency. Ulm hat hierbei auch an der Erstellung von Richtlinien für die Therapie von heimbeatmeten Patienten mitgewirkt.

5.10 Schlaganfall, Stroke Unit, Monitoring-Einheit und Aufnahmestation

PD Dr. R. Huber

Im Laufe des Jahres 2008 verblieben die Patientenzahlen auf dem bekannt hohen Niveau mit einer nahezu 100%-Auslastung der im Bereich der Stroke Unit/Intermediate-Care/Aufnahmestation vorhandenen stationären Betten. Ein weiterer Anstieg der Fallzahlen erscheint nach der kontinuierlichen Zunahme der

Aufnahmen bis in das erste Quartal 2007 auf Grund der beschriebenen Auslastung somit nicht möglich. Folgerichtig zeigte sich eine ca. 20-prozentige Zunahme der prästationären Fälle, die unmittelbar nach richtungsweisenden diagnostischen Maßnahmen in externe Krankenhäuser verlegt wurden. Der Anteil der Schlaganfallpatienten am Gesamtkollektiv der in der Aufnahmestation behandelten Patienten zeigte sich im Vergleich zu den Vorjahren mit ca. 40 % im Wesentlichen unverändert. Innerhalb des Kollektivs der Schlaganfallpatienten ließen sich jedoch über die vergangenen Jahre mehrere Entwicklungen beobachten, die sich auch 2008 fortsetzten. So kam es seit 2004 nahezu zu einer Halbierung des Anteils der Patienten mit hämorrhagischen Insulten, während im gleichen Zeitraum der Anteil der hochbetagten Patienten mit einem Lebensalter von mehr als 80 Jahren von 20% auf 30% anstieg. Mittlerweile ist somit nahezu jeder dritte Patient des Hauses mit akutem Schlaganfall dieser Altersgruppe zuzurechnen.

Im Verlaufe des Jahres 2008 wurde der in den Jahren 2005 bis 2007 entwickelte hausinterne Behandlungspfad Schlaganfall implementiert, wobei der Großteil der Inhalte bereits längerfristig gelebt wurde. Allerdings sind bereits einige Anpassungen notwendig geworden, wobei es sich bei der Weiterentwicklung des Pfades naturgemäß um einen kontinuierlichen Prozess handelt. So wurde analog zu den Ergebnissen der ECASS-III-Studie das Zeitfenster der CT-gestützten Fibrinolysetherapie auf 4,5 h erweitert. Da jedoch weiterhin die primäre bildgebende Diagnostik hausintern mittels der MRT durchgeführt wird, hatte dies keinen erheblichen Einfluss auf die Fibrinolyserate. Nichtsdestoweniger konnte die Rate der fibrinolytierten Patienten im Vergleich zu den Vorjahren mit bereits sehr hohen Behandlungsquoten noch einmal gesteigert werden. Im Jahr 2008 wurden mehr als 18% aller Patienten, die mit einem Schlaganfall in unserer Klinik behandelt wurden, einer akuten Gefäßrekanalisation zugeführt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass diese Patientengruppe auch Hirnblutungen und Patienten mit transitorisch-ischämischen Ereignissen inkludiert. Unter Ausschluss der ersten Gruppe ergibt sich eine Fibrinolyserate von 20%, unter Ausschluss beider Gruppen von 23%. Als eine Besonderheit des Hauses ist hierbei zu betonen, dass Patienten auf Grund der nahezu 100% MRT-Abdeckung ausschließlich bei unauffälligem Kernspintomogramm (DWI und PWI) als TIA klassifiziert werden. Weiterhin gleichbleibend stellt sich die Situation im Bereich der intraarteriellen Fibrinolyse dar. Der Anteil der lokal-arteriell behandelten Patienten beträgt noch immer weniger als

10% aller fibrinolytisch behandelten Patienten. Die Einrichtung eines interventionellen Katheterplatzes am RKU ist aktuell für 2009 vorgesehen, der Zeitpunkt der Einführung wird letztlich jedoch durch das gemeinsame RIS-PACS-Konzept und die erheblichen Veränderungen der Radiologischen Versorgung sowie die Umstellung des KIS mitbestimmt. In Zusammenarbeit mit der radiologischen Abteilung der Universität Ulm wurde das Programm zur Behandlung proximaler Gefäßverschlüsse der A. Carotis interna, mit kombiniertem mechanisch-fibrinolytischem Ansatz und stentgestützter perkutaner transluminaler Angioplastie fortgeführt. In Kooperation mit der gleichen Abteilung wurde auch die Kathetergestützte Implantation von Stents der Halsschlagader (Carotis-Stent) zur Sekundärprophylaxe bei hochgradigen Verengungen der blutzuführenden Gefäße des Gehirns weitergeführt. In Zusammenarbeit mit der radiologischen Abteilung der Universität Ulm wurden des Weiteren mehrere bildgebende Studien initiiert und abgeschlossen. Publiziert wurden Daten zur Wertigkeit der Kernspinangiographie im vertebrobasilären Stromgebiet sowie Untersuchungen zur Nützlichkeit CT-angiographischer Verlaufsuntersuchungen nach intrakraniellen stentgestützten Eingriffen. Diese Form der Intervention wurde im Jahr 2006 begonnen und mittlerweile als Routineeingriff etabliert. Analog zu der bewährten Versorgungsform der prä- und postprozeduralen Überwachung bei Carotisstents erfolgt auch bei den intrakraniellen Eingriffen die unmittelbare Vor- und Nachsorge der Patienten im Intermediate-Care-Bereich. Weitergeführt wurde darüber hinaus auch die etablierte neurologisch-radiologisch-gefäßchirurgischen Fallkonferenz.

Während des Jahres 2008 konnte die im letzten Quartal 2007 begonnene strukturelle Veränderung der therapeutisch-rehabilitativen Versorgung vollendet und die tägliche Behandlung entsprechender Defizite durch krankengymnastische, ergotherapeutische und logopädische Maßnahmen auch am Wochenende endgültig etabliert werden. Im ärztlichen Dienst erfolgt die Betreuung des Aufnahmebereiches und der Überwachungseinheit weiterhin mit 7 AssistenzärztInnen im Wechsel- und Schichtdienst, wobei hier eine Umstellung auf ein Dreischichtsystem geplant ist. Dies wird naturgemäß mit einer weiteren Zunahme der Personalressourcen verbunden sein müssen und daher zunächst Gegenstand zahlreicher Diskussionen sein. Im Bereich des Pflegedienstes erfolgten ebenfalls zahlreiche personelle Veränderungen, wobei insbesondere der Wechsel des Stationsleitung zu nennen ist.

Die Abteilung beteiligte sich im Laufe des Jahres 2008 weiterhin an mehreren Multi-Zenter-Studien. Zu nennen sind hier insbesondere sekundärprophylaktische Studien (z.B. Perform) oder diagnostische Untersuchungen wie die SIFAP-Studie. Im Vergleich hierzu waren nach den zahlreichen 2007 abgeschlossenen Studien im Jahr 2008 nur wenige akuten Interventionsstudien zu verzeichnen, für 2009 sind aber bereits mehrere Studien initiiert. Im klinischen Bereich wurden die Kooperation mit Frau Dr. Höchsmann vom Institut für klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik weitergeführt. Nach der 2007 beendeten Studie zur Stammzellmobilisation nach ischämischem Insult wurde eine Untersuchung zur Inzidenz der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie im Kollektiv junger Schlaganfallpatienten begonnen. Personell veränderte sich die vaskuläre Arbeitsgruppe gegen Ende des Jahres 2008 durch das Ausscheiden von Frau Dr. Wittelsberger und die Rückkehr von Frau Dr. Müller (Elternzeit) sowie durch die Ergänzung durch Frau Dr. Katharina Knauer und Frau Dr. Karolin Knauer. Intensiviert wurden bislang in diesem Rahmen insbesondere serologische Untersuchungen, die als prähospitaler Marker eine Unterscheidung zwischen hämorrhagischen und ischämischen Insulten ermöglichen könnten. Des Weiteren wurden mehrere retrospektive klinisch-experimentelle Arbeiten begonnen. Analog zu den intensivierten experimentellen Untersuchungen zeigte sich aber auch ein deutlicher Anstieg der Patientenzahlen in der Schlaganfallambulanz. Im Bereich der Öffentlichkeitsarbeit wurde im Rahmen der Betreuung der Selbsthilfegruppe neben der im Hause angesiedelten Balneotherapie eine Sportgruppe nach Schlaganfall etabliert, die bislang gut angenommen wird.

5.11 Ionenkanalerkrankungen

Prof. Dr. H. Lerche

Idiopathische Epilepsien, paroxysmale Bewegungsstörungen, Myotonien und periodische Paralysen

Der Begriff Ionenkanalerkrankung umfasst eine heterogene Gruppe von Erbkrankheiten, bei denen Mutationen in Ionenkanalgenen Erregungsstörungen der Muskulatur oder des Nervensystems verursachen. Die Mutationen bewirken eine

Änderung des Schaltverhaltens dieser membranständigen Proteine, was entweder zu einem vermehrten oder verminderten Öffnen der Kanäle führt („gain“ oder „loss of function“). Dadurch kommt es zu einer elektrischen Instabilität der Zellmembran, die für die Störung der Erregungsbildung und -ausbreitung verantwortlich ist. Die bisher identifizierten neurologischen Ionenkanalerkrankungen sind die Myotonien und periodischen Paralyse, die episodischen Ataxien, die familiäre hemiplegische Migräne sowie zunehmend idiopathische Epilepsiesyndrome: die häufigen Formen idiopathischer generalisierter Epilepsien (Absence-Epilepsien = Pyknolepsie, juvenile myoklonische Epilepsie = Impulsiv Petit Mal, Aufwach Grand Mal), die sog. generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus, die schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters (Dravet-Syndrom) und eine Form schwer behandelbaren frühkindlichen Grand Mals, die familiären Neugeborenenkrämpfe, die nächtliche Frontallappenepilepsie. Ein allgemeines Charakteristikum von Ionenkanalerkrankungen ist das attacken- oder episodenförmige Auftreten. Zwischen den Anfällen (interiktal) sind die Patienten oft unauffällig, wie dies z. B. von Epilepsiepatienten gut bekannt ist.

Im Rahmen der Epilepsie- und Muskelsprechstunden der neurologischen Ambulanz, wenn erforderlich auch stationär, werden Patienten mit den genannten Erkrankungen betreut. Vor allem bei Familien mit erblichen Epilepsien führen wir genetische und pathophysiologische Untersuchungen durch und testen neue therapeutische Zielstrukturen, die sich aus solchen Untersuchungen ergeben. Besondere Interessen liegen bei den idiopathischen generalisierten Epilepsien, Fieberkrämpfen sowie familiären Neugeborenen- und Säuglingskrämpfen. Wir kooperieren diesbezüglich in Ulm mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum der Kinderklinik (Prof. Bode) sowie im Rahmen des nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN2, NGFNplus) mit der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn (Prof. Elger, Prof. Beck, Prof. Kunz) und dem Kölner Genomzentrum (CCG) (Dr. Sander, Prof. Nürnberg), ferner mit zahlreichen anderen Kliniken und Ambulanzen in Deutschland, um die Patienten für genetische Untersuchungen zu rekrutieren. Ein weiteres Anliegen sind paroxysmale Bewegungsstörungen, wie kinesio gene, nicht kinesio gene oder belastungsinduzierte Dyskinesien, die z.T. gemeinsam mit Epilepsiesyndromen familiär gehäuft vorkommen und bei denen pathophysiologische Parallelen zu erwarten sind. In Kooperation mit der Abteilung für Angewandte Physiologie der Universität Ulm (Prof.

Lehmann-Horn) wird zudem bei Muskelerkrankungen, episodischen Ataxien und Migränepatienten nach neuen genetischen Defekten gesucht.

Experimentelle Ergebnisse

Ionenkanäle bilden die Grundlage der Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen. Es ist deshalb pathophysiologisch gut verständlich, dass Mutationen in Ionenkanalgenen erbliche Krankheiten des Zentralnervensystems und der Skelettmuskulatur hervorrufen können. Durch die Kombination von genetischen und elektrophysiologischen Untersuchungen wurden in den vergangenen 15 Jahren diese sog. Ionenkanalerkrankungen entdeckt und charakterisiert. Die Pathophysiologie der bisher bekannten Erkrankungen konnte zu einem großen Teil bis auf die molekulare Ebene aufgeklärt werden, da die mutierten Kanäle mit der Patch-Clamp-Technik sehr genau funktionell analysiert werden können. Dies weist den Ionenkanalerkrankungen eine besondere Rolle bei der Erforschung der Pathogenese von Erbkrankheiten zu und macht sie zu interessanten Modellkrankheiten für häufigere Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik. Insbesondere konnte in den vergangenen Jahren dadurch die Pathophysiologie von erblichen Epilepsien näher beleuchtet werden.

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich überwiegend mit der Genetik, Pathophysiologie und Therapie idiopathischer Epilepsiesyndrome, die eine genetische Ursache haben und sich in zunehmendem Maße als Ionenkanalerkrankungen des Zentralnervensystems herausstellen. In den vergangenen Jahren haben wir zunächst bei relativ seltenen, monogenen Epilepsien pathophysiologische Zusammenhänge aufgeklärt. Z.B. wurden Mutationen im GABA(A)-Rezeptor, dem wichtigsten Molekül für die Hemmung im Säugerhirn, bei verschiedenen Epilepsieformen identifiziert und funktionell charakterisiert. Der mutierte Rezeptor verliert dabei einen grossen Teil oder vollständig seine Funktion und wird reduziert oder gar nicht in die Zellmembran eingebaut, was zu einer Reduktion der Hemmung im Gehirn und dadurch zu epileptischen Anfällen führt. Auch ein Chloridkanal, der wahrscheinlich für neuronale Chloridhomöostase und den für die GABAerge Hemmung wichtigen Chloridgradienten eine wichtige Rolle spielt, kann gestört sein. Wir beobachten also zunehmend, dass die GABAerge Hemmung eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielt. Dabei wird zunehmend deutlich, dass in der Pathogenese der häufigen, komplex-genetisch bedingten Formen der idiopathischen generalisierten Epilepsien

seltene Polymorphismen in sehr unterschiedlichen Genen eine Rolle spielen, die bei Kontrollen nicht gefunden werden aber nur sehr kleine funktionelle Auswirkungen haben. Wir gehen davon aus, dass mehrere solcher Defekte bei Patienten mit solchen Epilepsien zusammenkommen müssen, damit es zu Anfällen kommt.

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

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

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

5.12 Neuroonkologie

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

Im Jahr 2004 wurde eine neuroonkologische Ambulanz aufgebaut und die ambulante und stationäre Behandlung neuroonkologischer Patienten standardisiert. Schwerpunkt ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren und die Verknüpfung mit der Epilepsiechirurgie, da viele Patienten, v. a. mit niedrigmalignen Tumoren, auch an therapierefraktären epileptischen Anfällen leiden. Die Neurologische Klinik ist ferner an der Interdisziplinären Neurofibromatose Klinik der Universität Ulm beteiligt. In dieser Sprechstunde werden sowohl NF1 als auch NF2 Patienten mit multiplen hereditären Tumoren betreut.

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

5.13 Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie

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

Zahlreiche Projekte zur Weiter- und Neu-Entwicklung sowie zur Anwendung unterschiedlicher bereits standardisierter moderner Verfahren der strukturellen und funktionellen MRT-Bildgebung des Gehirns / ZNS sowie der multiparametrischen Fusion von Neuroimagingtechniken wurden 2008 durchgeführt. Der Fokus der Untersuchungen zu spezifischen Fragestellungen neurologischer Erkrankungen stellten neurodegenerative Erkrankungen und damit assoziierte klinische Schwerpunkte dar. Eine wesentliche Studie mit Kombination unterschiedlicher MRT-Techniken (Volumetrie, DTI, MRS) war die Untersuchung an einem Kollektiv von Patienten mit dem Progeroidsyndrom Xeroderma pigmentosum. Als ein neuer Forschungsschwerpunkt kam die Bestimmung des Fettgewebeanteils mittels MRT bei Patienten mit Motoneuronerkrankungen sowohl im Krankheitsverlauf als auch im Unterschied zu gesunden Kontrollen hinzu. Hierauf aufbauend wurde die Basis für ein gemeinsames Projekt mit der Abteilung für in vivo imaging, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, zur Analyse des Fettgewebeanteils bei Kleintieren bei Hochfeld-MRT gelegt.

Für eine Zusammenfassung der Projekte wird auch auf die 2008 vollständig neu

gestaltete Website <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/forschung/arbeitsgruppen/ag-neuro-imaging-magnetresonanztomographie-prof-kassubek.html> verwiesen.

Strukturelle MRT-Bildgebung

Hinsichtlich struktureller MRT-Daten wurden mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM), d.h. der Ganzhirn-basierten statistischen Analyse von dreidimensionalen MRT-Datensätzen zur Identifizierung regionaler Strukturveränderungen, unterschiedliche neurologische Erkrankungen untersucht und das topographische Verteilungsmuster der zerebralen Veränderungen dargestellt. Bei der Studie zu regionalen Strukturveränderungen des Gehirns bei Patienten mit Angststörungen und hyperkinetischer Störung des Sozialverhaltens wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie die Datenakquisition weitgehend abgeschlossen. Eine VBM-basierte Studie zum bislang größten MRT-Kollektiv von Patienten mit Primärer Lateralsklerose (PLS) wurde hinsichtlich der erweiterten Datenanalyse abgeschlossen, die Publikation eingereicht. Dasselbe gilt für die VBM-basierte Studie zu Patienten mit Lower Motor Neuron Disease/SMA und eine longitudinale Studie zu M. Huntington. Die second level-Analyse der VBM-Auswertung bei amyotropher Lateralsklerose in Kollaboration mit der Neurologischen Universitätsklinik Hannover wurde hinsichtlich technischer Aspekte weiter ergänzt, die Publikation befindet sich in Vorbereitung. Im Rahmen des Software-Projektes *TIFT* wurden VBM-vergleichbare Datenanalyseprotokolle von T1w 3D-MRT etabliert mit dem Ziel der multiparametrischen MRT-Analyse innerhalb einer gemeinsamen Plattform (s.u.).

Die MRT-Analyseprotokolle mit ROI-basierten, absolut quantifizierenden Verfahren (*MRreg*) wurden weiter fortgeführt und, in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Ulm, hinsichtlich der Amygdala- und Hippocampus-Volumetrie bei hyperkinetischen Syndromen respektive Angststörungen im Kindesalter hinsichtlich Datenanalyse weitgehend abgeschlossen. Zudem wurde eine Studie zur ROI-basierten Striatum-Volumetrie bei einem großen Kollektiv an Patienten mit M. Huntington begonnen. Diese Analysetechnik war – da eine VBM-Analyse aufgrund des untersuchten Kollektivs nicht möglich war – auch der wesentliche Bestandteil der Analyse der T1w 3D-MRT bei der unten beschriebenen Studie zu Patienten mit Progeroidsyndromen (Xeroderma pigmentosum, XP).

Eine SPM-basierte Studie zu einer neuen automatisierten ROI-Analysetechnik wurde mit der ersten Anwendung im Bereich des Striatum bei Patienten mit Chorea-Akanthozytose in Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Epilepsiezentrum in Zürich publiziert, eine automatisierte Striatum-Volumetrie bei M. Huntington in Ergänzung zu den obig genannten methodischen Ansätzen an einem umfangreichen Patientenkollektiv abgeschlossen. Mit demselben technischen Ansatz wurde eine Validierungsstudie mit unterschiedlichen Scannertypen an verschiedenen Standorten (Ulm, Freiburg, Zürich) durchgeführt und ausgewertet.

Eine longitudinale Studie zur 3D-MRT-basierten standardisierten Bestimmung der globalen zerebralen Atrophie zusammen mit der Spezialsprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen wurde bei Patienten mit Multipler Sklerose und gesunden Kontrollen fortgeführt mit weiteren Korrelationsanalysen. Eine Studie zur Relevanz der MRT bei Neuritis nervi optici wurde aufgenommen.

Im Rahmen pharmakologischer Therapiestudien mit MRT-Monitoring nahm die Neurologische Klinik in MRT-verantwortlicher Funktion an zahlreichen internationalen Studien teil, insbesondere zur Behandlung der Multiplen Sklerose aber auch von dementiellen Erkrankungen; hierfür wurden standardisierte MRT-Protokolle etabliert. Die Neurologische Klinik ist hierbei in zahlreichen Studien als MRT-Zentrum mit besonderer Organisationsstruktur (für frequent MRI-Akquisitionen) und Expertise (¹H-MR-Spektroskopie, Magnetisierungstransfer-Imaging) etabliert. Auch bei internationalen MRT-basierten Studien zum Morbus Huntington einschließlich präsymptomatischer Genträger im Querschnitts- und Longitudinal-Design im Rahmen des Europäischen Huntington-Netzwerkes ist die Neurologische Klinik Ulm involviert, einschließlich der Leitung der entsprechenden Working Group Neuroimaging. Weiterhin ist Ulm das nationale Koordinationszentrum der NNIPPS-Studie an Patienten mit Multisystematrophie und progressiver supranukleärer Paralyse hinsichtlich der MRT-Datenauswertung.

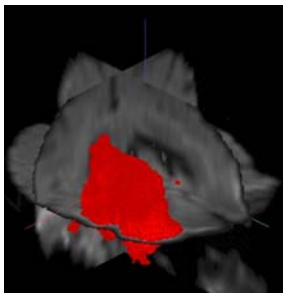
MR-Diffusions-Bildgebung

Die beständige Weiterentwicklung der hausinternen Software *TIFT* (Tensor Imaging and Fiber Tracking) durch Dr. H.-P. Müller zusammen mit Dr. A. Unrath ergab neue Auswertemöglichkeiten in den folgenden Anwendungen:

1. Auswertung von diffusionsgewichteten MRT (DWI) Datensätzen zur Bestimmung des Läsionsvolumens von Schlaganfallpatienten
2. Standardisierte Auswertung von Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) Datensätzen
3. Multiparametrische Datenanalyse
4. Auswertung von Magnetisierungs-Transfer Imaging (MT)-Daten

1. Diffusionsgewichtetes MRT (DWI)

Die 3D-Analyse von Schlaganfallarealen mit dem Ziel der Verlaufs- und Prognose-Abschätzung von Territorialinsulten sowie die Korrelation dieser morphologischen Daten mit serologischen Parametern wurde bisher unter Verwendung von TIFT an mehreren hundert Datensätzen unterschiedlicher Patienten mit Schlaganfällen analysiert.

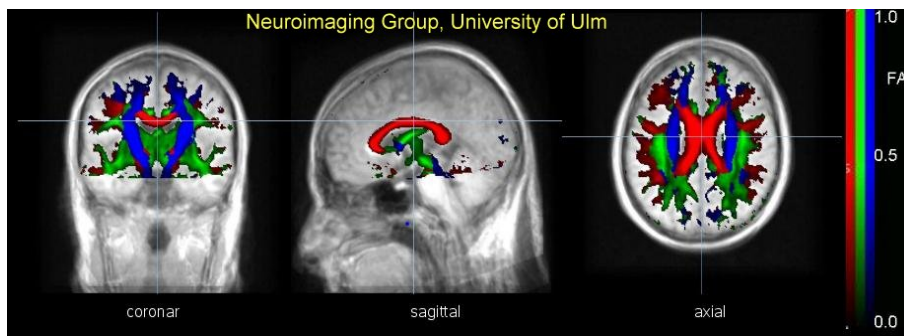


Automatische Bestimmung des Volumens einer Läsion aus DWI-MR-Datensätzen: 3-D Darstellung des Läsionsvolumens.

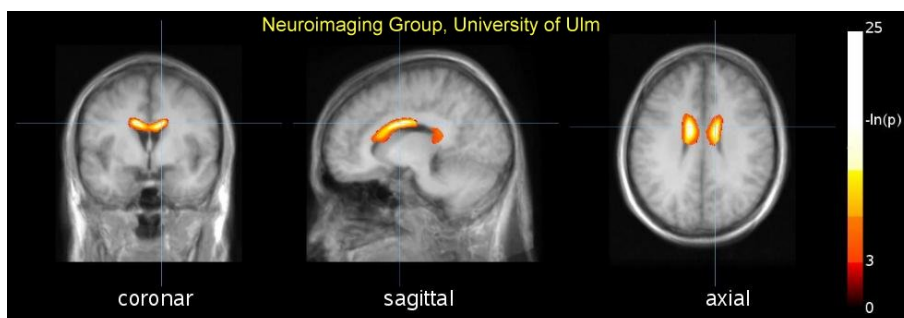
2. Diffusionstensor-Bildgebung (DTI)

Der wesentliche Anteil der weiterentwickelten Analysefunktionen von TIFT findet sich erneut im Bereich DTI. Nach den vorangegangenen Anstrengungen zur Standardisierung der Normalisierungsfunktionen von DTI-Daten auf ein zu jeder Studie separat angefertigtes Populations-, Scanner- und Sequenz-spezifisches Template (basierend auf dem stereotaktischen Rahmensystem des MNI) wurden die daraus resultierende Möglichkeiten von Ganzhirn- und voxel-basierten

Gruppendaten-Analysen von Patienten- bzw. Probandenkollektiven auf der Basis des Gerichtetheitsmaßes der fraktionalen Anisotropie (FA) verfeinert, daneben wurde der wesentliche Fokus auf die Weiterentwicklung und die über eine rein qualitative Darstellung hinausgehende Auswertung von Traktographien gelegt.

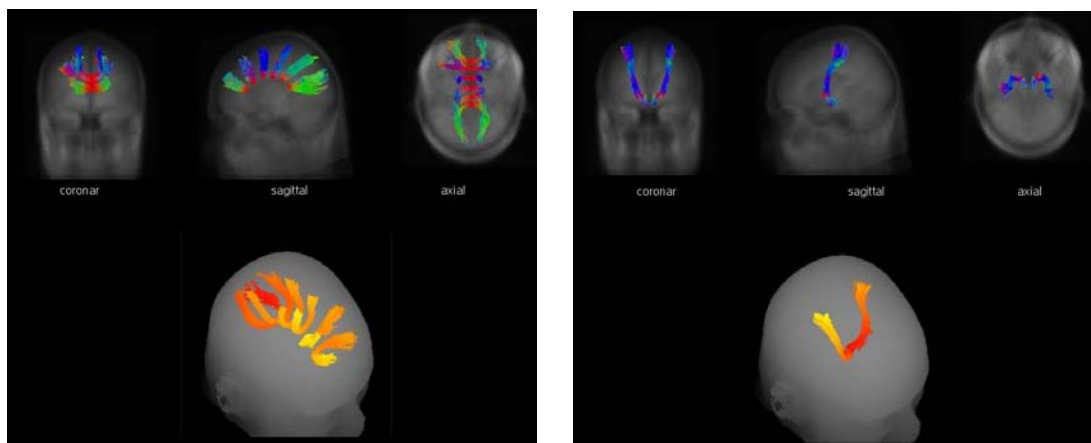


FA-maps – die Farbkodierung (rot – grün – blau) entspricht der Hauptrichtung der Diffusion jeweils für die x-, y-, und z-Richtung.



Voxelbasierter Gruppenvergleich von Normalpersonen gegen Patienten mit dünnem Corpus Callosum

Die Gerichtetheit der Weißen Substanz, welche mittels DTI auch hinsichtlich der Direktionalität kodiert werden kann, wird beim sogenannten Fibertracking (FT) bzw. bei der Darstellung von Traktographien zur Visualisierung von Faserbündeln auf der Basis unterschiedlicher mathematischer Algorithmen verwendet. Hier konnte eine Methode entwickelt und publiziert werden, durch welche die FA in Voxeln, welche zuvor mittels Traktographien detektiert wurden, quantifiziert werden kann (tractwise fractional anisotropy statistics, TFAS). Hieraus gelingt es nicht nur, eine *in vivo*-Darstellung der wahrscheinlichen Nervenfaserverläufe im Bereich der Weißen Substanz des Gehirns zu ermitteln, sondern auch auf Gruppenniveau, z.B. zwischen Patienten mit Motoneuronerkrankungen und gesunden Kontrollen, Unterschiede in definierten Fasertrakten wie der Pyramidenbahn zu ermitteln und damit selektive Vulnerabilitätsmuster zu objektivieren.

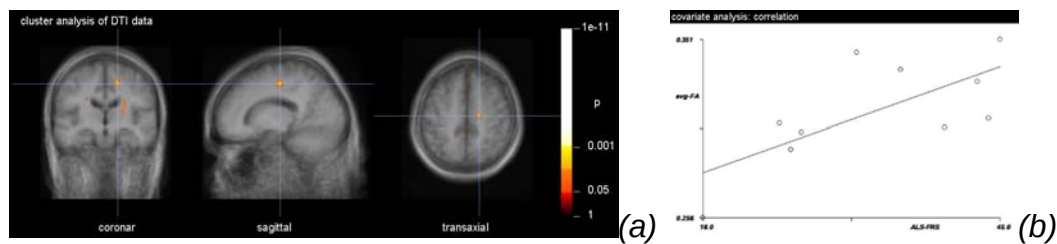


Darstellung der Traktverläufe bei einem gesunden Probandenkollektiv ausgehend vom Corpus Callosum (links) und für die Pyramidenbahnen (rechts).

Unter Anwendung von TIFT wurden große Patientengruppen mit seltenen Motoneuronerkrankungen, wie der Primären Lateralsklerose, der Hereditären Spastischen Paraparese und der X-chromosomalen bulbospinalen Muskelatrophie Kennedy vollständig analysiert und aktuell zur Publikation eingereicht sowie im Bereich der neurodegenerativen Krankheitsbilder ein umfangreiches Kollektiv mit idiopathischem Restless-Legs Syndrom (RLS) analysiert und publiziert. Eine weitere Anwendung von TIFT findet sich in der 2008 publizierten Studie zur Differenzierung von Dyslexie-Patienten und Normalpersonen.

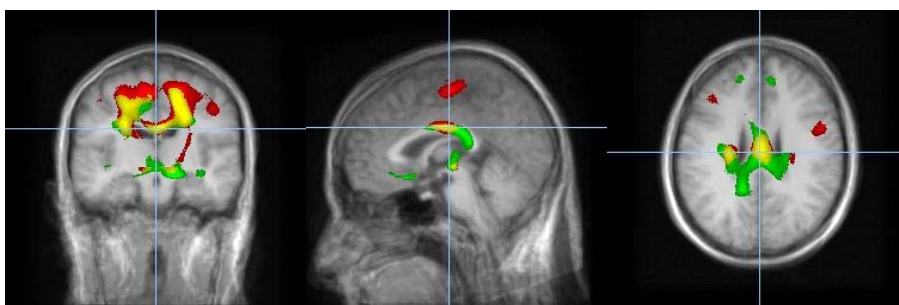
3. Multiparametrische Datenanalyse

Eine komplexere umfangreiche Datenauswertung erfordert die Möglichkeit der Korrelation von Ergebnissen von Bilddaten-Analysen mit klinischen Parametern. Die entsprechenden Algorithmen sind inzwischen Bestandteil der *TIFT*-Auswertesoftware. Erste kovariate Analysen wurden in einer Studie mit ALS-Patienten durchgeführt und zur Publikation vorbereitet.



Beispiel einer Verknüpfung von DTI-Analysemöglichkeiten zu klinischen Parametern: (a) Unterschiede zwischen ALS-Patienten und Kontrollen in der Pyramidenbahn (b) Korrelation zum klinischen Parameter ALS-FRS.

Eine weitere Neuentwicklung der TIFT-Software ist die multiparametrische Analyse und Darstellung verschiedenartiger MR-Analysemethoden in eine Softwareumgebung. Hierbei können Ergebnisse verschiedener MRT-Untersuchungsparameter (z.B. fMRT oder volumetrische Analysen) unter Anwendung von *TIFT* ausgewertet werden oder Ergebnisse anderer Softwareanalysesysteme (z.B. SPM) in die TIFT-Software importiert werden, so dass damit eine überlagernde Darstellung zur Ermittlung komplementärer Informationen aus den unterschiedlichen MR-Modalitäten hinsichtlich pathoanatomischer Überlegungen ermöglicht wird.



Multiparametrische Analyse zweier Studien: Unterschiede von pHSP-Patienten vs. Kontrollen (grün) und Unterschiede von PLS-Patienten vs. Kontrollen (rot). Überschneidungen in gelb.

4. Magnetisierungs-Transfer-Imaging (MT)

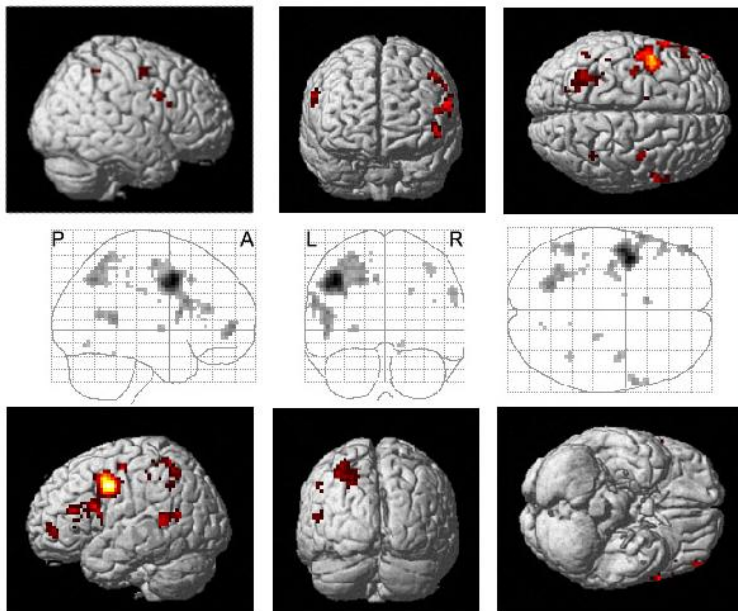
Die neuesten Entwicklungen finden sich in der Auswertung von Magnetisierungs-Transfer Daten. Die MT-Technik ist ein Verfahren, mit dem selektiv das MR-Signal von an Makromoleküle gebundenen Protonen unterdrückt werden kann. Mit dieser Technik können ansonsten Veränderungen an ansonsten unauffälliger Weißer Substanz gefunden werden. Konzipiert wurde die Untersuchung der Auswirkung

¹H-MR-Spektroskopie

Funktionelle MRT (fMRT)

50

der Sektion Neurophysiologie). Die funktionellen Studien des Projektes mittels optimierter Eventdesignstimulationen untersuchten neben der Fragestellung zur rein sensorischen Verarbeitung zusätzlich die Fragestellung der Verarbeitung von sozialen Informationen mit emotionalem Bezug.



Unterschiede zwischen ALS-Patienten und Normalpersonen bei der Vorstellung der Bewegung der rechten Hand.

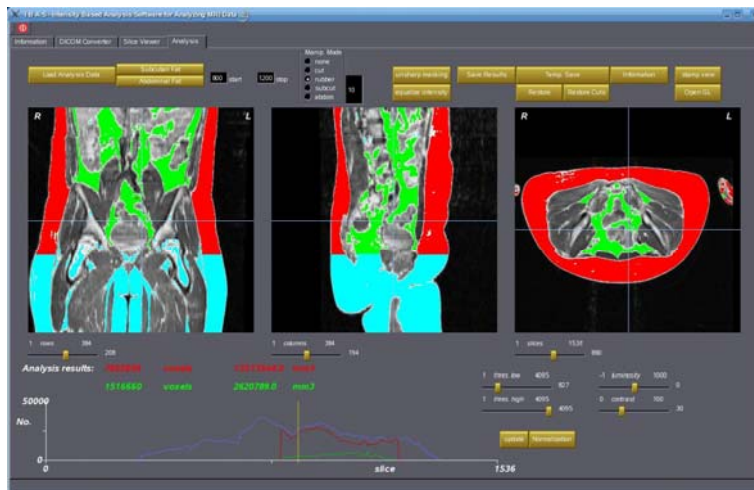
In Zusammenarbeit mit der Klinik der Psychiatrie III der Universität Ulm wurde das fMRT-Projekt bei 3 Tesla zu den neuronalen Korrelaten des Belohnungssystems bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom mit und ohne dopaminerge Medikation hinsichtlich der Datenakquisition und -analyse abgeschlossen und die Publikation eingereicht. Als wesentliches fMRT-Projekt im Jahre 2008 wurde die Datenakquisition hinsichtlich der Studie zur Sprechmotorik bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom mit vergleichender Untersuchung zu Kontrollen bei komplementärer Untersuchung der Handmotorik bei 3T etabliert und weit voran getrieben (PD Riecker, Prof. Kassubek).

Weitere fMRT-Projekte wurden fortgeführt. Hierbei ist zum einen ein BMBF-gefördertes Projekt in Zusammenarbeit mit dem Transferzentrum für Neurowissenschaften und Lernen, Ulm, zu nennen, bei dem es besonders um die Untersuchung der Ursachen geht, die zu einer Lese-Rechtschreibstörung führen können. Es werden zum einen Verhaltensexperimente zur Vokaldiskrimination durchgeführt, zum anderen wird die Verarbeitung von Zeitdauerunterschieden bei deutschen Vokalen mittels fMRT untersucht. Desweiteren wurde in Kooperation mit

der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen ein DFG-gefördertes Projekt weitergeführt, bei dem es um die Erforschung der Grundlagen sprechmotorischer Kontrollfunktionen geht und das drei verschiedene Forschungsansätze zusammen führt: einen fMRT-basierten, einen klinisch-neurophonetischen und einen Modellierungsansatz. Ein drittes Forschungsprojekt beschäftigte sich mit Alterungs- und Reorganisationsphänomenen bei gesunden Menschen im Alter und Patienten nach Schlaganfall in enger Zusammenarbeit mit der Neurologischen Universitätsklinik Göttingen. Dabei werden insbesondere die neuronalen Mechanismen bei einfachen motorischen Aufgaben und die Auswirkungen auf die ipsi- und kontralateral hemmenden Einflüsse des Kortex auf subkortikale Strukturen untersucht.

Quantifizierung des Körperfettanteils

Es wurde begonnen, eine neue Softwareoberfläche zur MRT-basierten Bestimmung und Quantifizierung des Körperfettanteils beim Menschen - IBAS (Intensity Based Analysis Software) – zu entwickeln. Grundlage ist das automatische oder halbautomatische Zusammenfügen von sequentiell aufgenommenen Datensätzen verschiedener Körperabschnitte einer Person zu einem Datensatz. Ausgehend von einem solchen Datensatz beinhaltet die Software zahlreiche neue Analysemöglichkeiten zur Segmentierung von subkutanem Fettgewebe, zur Segmentierung von viszeralem Fettgewebe basierend jeweils auf Schwellwertverfahren in Kombination mit morphologischen 'region-grow'-Algorithmen und deren quantitativer Auswertung, einschließlich der Implementierung interaktiver Bedienungselemente sowie umfangreicher 2-D und 3-D Visualisierungsmöglichkeiten (Open GL) zur visuellen Kontrolle der Ergebnisse. Bisher wurden Datensätze von ALS-Patienten und Probanden ausgewertet. Die Optimierung der Software dauert an.



Analyseoberfläche zur Quantifizierung des Fettanteils (subkutan– rot, abdominell – grün) anhand von Ganzkörper-MR-Datensätzen.

Erstellung einer Analyseumgebung zur Auswertung von Tier-MRT-Datensätzen

In Anlehnung an die Auswertung und die beim Projekt zur Fettquantifizierung gewonnenen Erkenntnisse wurde ein gemeinsames Projekt mit der Abteilung für in vivo imaging, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, zur Analyse des Fettgewebeanteils bei Kleintieren mittels MRT begonnen. Erste Analysen mit entsprechenden Daten mit einer modifizierten IBAS-Version (s. oben) waren vielversprechend.

5.14 Geriatrischer Schwerpunkt - Neurologie

Prof. Dr. C. von Arnim, Prof. Dr. J. Kassubek, PD Dr. I. Uttner, PD Dr. R. Huber, Prof. Dr. M. Otto, Prof. Dr. A.C. Ludolph

Seit 1995 wird im Rahmen des Geriatrischen Zentrums Ulm (GZU) die interdisziplinäre Kooperation auf geriatrischem Fachgebiet zum einen im wissenschaftlichen Bereich, zum anderen in der Umsetzung bei der täglichen Krankenversorgung koordiniert und optimiert. Die Abteilung Neurologie hat es sich zur Aufgabe gemacht, in diesem Bereich die Qualität von Versorgung, Forschung und Lehre zu sichern und zu stärken. Dies beinhaltet auch Fortbildungen, sowohl für Fachleute als auch für interessierte Laien. Prof. Ludolph ist stellv. Leiter des Lenkungsausschusses des GZU. Unter der Leitung der Geschäftsstelle durch Frau Prof. Dr. v. Arnim und Dr. Dreinhöfer (Orthopädie) wurde inzwischen die neue

Geschäftsordnung verabschiedet. Durch den kontinuierlichen Aufbau sowohl grundlagenwissenschaftlicher als auch versorgungswissenschaftlicher Strukturen im GZU über viele Jahre hinweg waren verschiedene erfolgreiche Drittmittelinwerbungen möglich. Zum einen wird das „Kompetenzzentrum Geriatrie und Altersforschung“ vom Land Baden-Württemberg gefördert. Dabei werden sowohl experimentelle Arbeiten zum Altern im Mausmodell als auch epidemiologisch ausgerichtete wissenschaftliche Untersuchungen zum gesunden und pathologischen Altern unterstützt. Eine andere Erfolgsmeldung ist die Projektförderung des Leuchtturmprojektes Demenz (ULTDEM) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) in Kooperation Bethesda Geriatriische Klinik, Neurologie und Psychiatrie III (Günzburg) mit den Krankenkassen.

Ein Schwerpunkt der Abteilung Neurologie der Universität Ulm sind neurodegenerative Erkrankungen; hierbei handelt es sich um Erkrankungen des höheren Lebensalters. Mehr als die Hälfte der stationär betreuten neurologischen Patienten sind Patienten mit einem Alter über 65 Jahre. Durch die demographischen Veränderungen bedingt nimmt die Zahl der betagten Patienten mit Schlaganfall auf der Stroke-Unit der neurologischen Abteilung der Universität Ulm weiterhin zu. Im Jahr 2008 betrug der Anteil der Altersgruppe der über 80-jährigen Personen am Kollektiv der Schlaganfallpatienten mehr als 25%. Damit liegt häufig Multimorbidität vor, so dass entsprechend der Notwendigkeit intensiver interdisziplinärer Betreuung diese Patienten nach Abschluss der neurologischen Akutbehandlung – soweit möglich – innerhalb der beteiligten Kliniken des Geriatriischen Zentrums weiter betreut und verlegt werden. Neben der allgemeinen Neurologischen Ambulanz werden in der Neurologischen Poliklinik der Universitätsklinik Ulm zahlreiche Spezialsprechstunden durchgeführt. Hierbei finden besonders die Spezialsprechstunden, bei denen Erkrankungen, die bei geriatrischen Patienten gehäuft vorkommen (z.B. kognitive Störungen / Demenz, Bewegungsstörungen, Epilepsie, Gefäßerkrankungen) besondere Beachtung.

Die Relevanz geriatrischer Fragestellungen insbesondere im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen spiegelt sich auch in den Forschungsaktivitäten der Abteilung wider. Hier liegen wesentliche Schwerpunkte sowohl im Bereich der klinischen als auch der Grundlagenforschung zu Ursachen, Mechanismen,

Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten neurodegenerativer Erkrankungen (ALS, M. Parkinson, M. Huntington, M. Alzheimer). Darüber hinaus ist die Abteilung in die Klinische Forschergruppe „Altern“ (Abteilung Dermatologie, Fr. Prof. Scharffetter-Kochanek) integriert.

Die Aspekte der Besonderheiten der Betreuung geriatrischer Patienten wurden auch 2008 wieder in folgenden Lehrveranstaltungen besonders hervorgehoben:

Q7, Medizin des Alterns (PD Dr. Huber, PD Dr. Brettschneider)

Integriertes Seminar-Modul 9, „Mit 66 Jahren“ (Prof. Dr. v. Arnim, PD Dr.

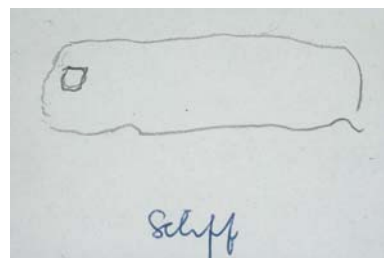
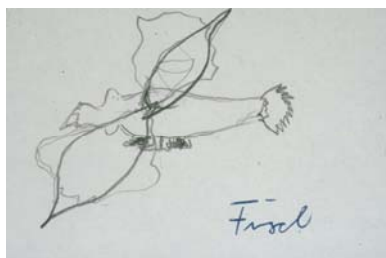
Brettschneider, Prof. Dr. Tumani, Prof. Dr. Otto, PD Dr. Uttner, Dr. Schuck, Dr.

Krzovska, Dipl. Psych. Bothe).

5.15 Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation

PD Dr. I. Uttner, Prof. Dr. J. Kassubek

Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen einschließlich des Affekts zählen nicht nur zu den häufigsten, sondern oft auch folgenschwersten Begleiterscheinungen von Erkrankungen des Gehirns. Unsere Spezialambulanz richtet sich primär an Patienten



Störungen des
semantischen
Gedächtnisses
bei Z.n. Herpes
simplex
enzephalitis

mit nicht-dementiellen neurologischen Erkrankungen und bietet ergänzend zur stationären Akut- und Nachsorge die Möglichkeit, bestehende oder vermutete neuropsychologische Einbußen näher zu objektivieren, im Verlauf zu beurteilen und ggf. über weiterführende Therapiemaßnahmen zu informieren.

Im Zentrum unserer Tätigkeit steht hierbei die sorgfältige Erfassung, Quantifizierung und differentialdiagnostische Einordnung kognitiver Defizite anhand gut validierter psychometrischer Verfahren und genauer klinischer Untersuchung.

Soweit erforderlich, werden weitere diagnostische Maßnahmen (MRT, EEG etc.) veranlasst, zudem kann eine Einschätzung hinsichtlich möglicher therapeutischen Optionen vorgenommen werden. Dies schließt grundsätzlich auch die Möglichkeit

einer Weiterbehandlung in unserer Klinik ein, die von der stationären Frührehabilitation (Phase B und C) über die Anschlußheilbehandlung (Phase D) bis hin zur teilstationären Rehabilitation alle wesentlichen Rehabilitationsstufen und –angebote (computergestütztes Funktionstraining; alltagspraktische Hilfen Therapie von Sprach-, Sprech-, Schluck- und Stimmstörungen) abdeckt. Zudem gewährleistet die enge Vernetzung mit den anderen an unserer Klinik angesiedelten Ambulanzen im Bedarfsfall die unkomplizierte und zügige Weiterverweisung.

5.16 Modelle motorischer Systemerkrankungen

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

Mit Hilfe von in-vivo-Modellen versuchen wir experimentelle Therapieformen zu entwickeln, die dann im zweiten Schritt auf den Menschen übertragen werden sollen. Im Berichtszeitraum haben wir zwei unterschiedliche Schwerpunkte verfolgt. Zum einen, haben wir an dem bewährten transgenen Cu/Zn-SOD-Mausmodell für die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) gearbeitet und zum anderen wurden zwei weitere Mausmodelle für motorische Systemerkrankungen in Kooperation mit Philip Wong von der Johns Hopkins Universität in Baltimore, USA generiert.

Aktuell untersuchen wir in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. D. Fischer die Auswirkungen einer Interleukin 6 (IL6) Depletion auf den Krankheitsverlauf der Cu/Zn SOD-Tiere. Bei IL6 handelt es sich um ein Zytokin welches die Entzündungsreaktion im Körper reguliert. Durch eine Kreuzung von IL6 knockout (IL6 ko) Mäusen mit transgenen Cu/Zn SOD- Tieren kann eine dosisabhängige Wirkung von IL6 (IL6 homozygote- /IL6 heterozygote- / IL6 knockout- Tiere) auf den Krankheitsverlauf der SOD1 Tiere untersucht werden.

Zusätzlich zu dem bewährten high-copy Cu/Zn SOD-Mausmodell, bei dem jedes Tier eine 20-fache Kopie der humanen mutierten SOD1(G93A) im Genom trägt, haben wir uns im letzten Jahr dazu entschlossen das sog. low copy Cu/Zn SOD-Mausmodell in unseren Bestand aufzunehmen und näher zu charakterisieren. Im Vergleich zu dem high-copy Mausmodell, in dem die Tiere ca. 130 Tage alt werden, zeigen die low-copy Tiere eine deutlich längere Überlebenszeit von ca. 240 Tagen. Aufgrund der längeren symptomalen Phase der low-copy Tiere steht uns ein besseres

therapeutisches Fenster zur Verfügung, so dass wir uns eine erhöhte Wirksamkeit der applizierten Medikamente in den präklinischen Medikamenten-Studien erhoffen. Die Arbeiten auf unserem zweiten Schwerpunkt, der funktionellen Charakterisierung von klinisch, belegten Mutationen im Multi-Protein-Komplex Dynaktin erfolgte in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Tobias Böckers. Aufgrund intensiver Untersuchungen in verschiedenen, zellulären Systemen, waren wir in der Lage aus mehr als 24 klinisch belegten Mutationen, in der p150-Untereinheit des Multi-Protein-Komplexes Dynaktin, zwei interessante Mutationen auszuwählen und transgene Mausmodelle zu generieren. Unsere Aufgabe in den kommenden Monaten wird es sein, die transgenen Foundertiere und deren Nachwuchs sowohl phänotypisch als auch hinsichtlich eventuell vorhandener Pathomechanismen zu charakterisieren.

Die Arbeiten wurden gefördert durch Boehringer Ingelheim in Biberach an der Riss und die Packard Foundation.

5.17 Biologische Marker und genetische Risikofaktoren der ALS

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

Bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) wird aktuell schwerpunktmäßig der Dynaktin-Komplex untersucht. Bei Dynaktin handelt es sich um einen Multi-Protein-Komplex, der eine wichtige Rolle beim retrograden, axonalen Transport von Vesikeln und Zellorganellen spielt. So aktiviert Dynaktin das Motorprotein Dynein und moduliert die Bindung von Dynein an Zellorganellen, die entlang der Mikrotubuli transportiert werden. Jüngste Forschungsergebnisse stützen die Hypothese, dass der Multi-Protein-Komplex Dynaktin ein Kandidatengenen der motorischen Systemdegeneration ist. In einer Familie mit einer langsam progredienten, autosominal dominanten Erkrankung des zweiten motorischen Neurons wurde eine ursächliche Missensemutation in der p150-Untereinheit (DCTN1) des Dynaktin-Komplexes beschrieben. In diesem Zusammenhang wurde in unserer Arbeitsgruppe erstmalig bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) gezielt nach Sequenzveränderungen im DCTN1-Gen. gesucht. Bei der Untersuchung von 1.900

ALS-Patienten wurden bei 7,4% der Patienten insgesamt 24 Mutationen in der p150-Untereinheit des Dynaktin-Gens gefunden, die zu einem Aminosäureaustausch auf Proteinebene führen. Relativiert wird dieses Ergebnis durch die Tatsache, dass bei 4,6% der untersuchten gesunden Kontrollpersonen ähnliche Befunde erhoben werden konnten. Unsere Ergebnisse jedoch weisen darauf hin, dass einzelne Mutationen als Risikofaktoren, Polymorphismen aber auch als krankheitsverursachende Gene zu werten sind.

Nachdem wir in MRT-Untersuchungen die transversale Relaxationszeit als präklinischen Biomarker im transgenen Cu/Zn SOD Mausmodell der ALS etablieren konnten, wurde dieser Biomarker in einer präklinischen Medikamenten-Studie erfolgreich verifiziert. Wir konnten zeigen, dass die orale Verabreichung von Vitamin E im Cu/Zn SOD-Mausmodell die transversale Relaxationszeit in den Hirnstammkernen weniger stark ansteigen lässt, als bei unbehandelten Tieren. Das bedeutet, dass die, für die ALS charakteristische, Vakuolisierung bestimmter Hirnstammkerne durch die Gabe von Vitamin E abgeschwächt wird was einen verzögerten Krankheitsbeginn zur Folge haben könnte. Eine Studie die die Auswirkungen der Vitamin E- Behandlung auf Krankheitsbeginn, Krankheitsverlauf und das Überleben der Tiere untersucht ist bereits in Vorbereitung. Darüber hinaus ist geplant die Wirksamkeit weiterer Antioxidantien in dem Cu/Zn SOD-Mausmodell für ALS mit Hilfe des MRT zu überprüfen.

Die Arbeiten werden gefördert durch die Packard Foundation und Böhringer Ingelheim in Biberach an der Riss.

5.18 Pathogenese von Polyglutaminerkrankungen

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

In Ergänzung zur klinischen Arbeit mit Huntington-Patienten werden an zellulären Modellsystemen und transgenen Huntingtonmäusen verschiedene pathogenetische Mechanismen untersucht, die in Zukunft als mögliche Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen dienen sollen. Ein Forschungsschwerpunkt beruht auf

der Beobachtung, dass systemische metabolische Veränderungen eine zentrale Rolle in dem Krankheitsverlauf des Morbus Huntington spielen.

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

Eine Brücke zur klinischen Anwendung dieser grundlagenwissenschaftlichen Fragestellungen wird geschlagen durch Arbeiten, die zeigen, dass genetische Risikofaktoren für Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und Artherosklerose auch Einfluss auf den Verlauf des Morbus Huntington haben. Die molekularen Mechanismen, die diesem unerwarteten Zusammenhang zwischen Metabolismus und Neurodegeneration zugrunde liegen, werden zur Zeit in Kollaboration mit der Arbeitsgruppe von Professor Dr. W. Patsch (Paracelsus Universität, Salzburg) erarbeitet und auf andere neurodegenerative Erkrankungen ausgeweitet.

Im Sommer 2008 wurde unter reger internationaler Beteiligung der „1. Reisensburg Neurodegeneration Workshop“ zum Thema „The Metabolic System as a Therapeutic Target in Neurodegeneration: A Focus on Huntington's Disease“ auf der Reisensburg durchgeführt. Weitere Workshops sind geplant. Die Weiterentwicklung dieses Workshop-Konzepts zu einer Summer School wurde von der FENS und der IBRO in einem Wettbewerb mit dem „PENS partially supported Summer School 2009“ Status ausgezeichnet.

5.19 Stammzelltherapie

Dr. H.J. Habisch

Charakterisierung und Optimierung von adulten Stammzellen

Adulte Stammzellen können aus zahlreichen Organen des Erwachsenen isoliert werden und *in vitro* unter spezifischen Kulturbedingungen in Zellen verschiedener Gewebe differenziert werden.

Neurale Stammzellen (NSC) kommen v.a. in der Subventrikulärzone der lateralen Ventrikel vor, aber auch im Hippocampus und in geringerem Ausmaß in vielen anderen Hirnstrukturen. Sie können aus Mäusen auf einfachem Wege isoliert und

gezüchtet werden. Zellen des Mittelhirns etwa differenzieren durch Zugabe spezifischer neurotropher Faktoren in funktionelle dopaminerge Neurone. Dies sind genau jene Nervenzellen, die bei der Parkinsonerkrankung absterben. Von Epilepsiepatienten, die an der Neurochirurgie Günstzburg einer Hippocampusresektion unterzogen werden, können wir **adulte humane NSC** isolieren und im Labor kultivieren (ein Kooperationsprojekt mit Prof. Storch, Dresden, und Prof. Antoniadis, Günstzburg). Nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen physiologischen Funktion neuraler Stammzellen bei Mensch und Tier (so wandert ein Großteil muriner NSC *in vivo* zum bulbus olfactorius – ein Teil des Gehirns, der nur bei Tieren eine wesentliche Rolle spielt), als auch *in vitro* (murine NSC z.B. proliferieren wesentlich schneller), dienen unsere Untersuchungen einer genauen Charakterisierung dieser schwer verfügbaren und daher wenig untersuchten humanen NSC. Dabei konnten wir etwa zeigen, dass diese Zellen *in vitro* ebenfalls in funktionelle Neurone und Gliazellen differenzieren können, dass aber die relativen Anteile verschiedener Nervenzellsubtypen sich von jenen muriner NSC unterscheiden. Eine unlängst von uns durchgeführte Studie, bei der wir das Genexpressionsprofil mittels RNA-Chip-Technologie und real-time RT-PCR untersucht haben, hat deutliche Unterschiede zwischen adulten und fetalen humanen NSC aufgezeigt. Dies deutet auch auf unterschiedliche physiologische Funktionen hin. Obwohl NSC schon aufgrund ihrer intrinsischen (genetischen) "Programmierung" sehr effektiv in ausgereifte, funktionelle Nervenzellen differenzieren können, ist die Verwendung muriner oder anderer tierischer NSC nicht zuletzt aufgrund möglicher immunologischer Komplikationen (Transplantatabstoßung), die Verwendung humaner NSC durch ihre limitierte Verfügbarkeit und aufgrund ethischer Probleme eingeschränkt. Sie dienen daher primär der Grundlagenforschung, könnten in der Zukunft aber durch exogene Beeinflussung (z.B. pharmakologischer Art) zur Proliferation, Zellwanderung oder Differenzierung *in situ* stimuliert werden.

Eine besonders interessante Gruppe adulter Stammzellen wird ebenfalls in unserer Arbeitsgruppe intensiv untersucht: **Mesenchymale Knochenmarksstromazellen (MSC)**. Sie können auf recht einfache Weise aus dem Knochenmark isoliert werden. Im Rahmen einer engen Kooperation mit Prof. Brenner (Orthopädie, Ulm) wurden diese Zellen schon sehr gut charakterisiert. MSC proliferieren *in vitro* über mehrere Passagen sehr gut und können auf relativ einfachem Wege in andere Zellen mesenchymalen Ursprungs (Knochen-, Knorpel- und Fettgewebezellen) differenziert

werden. Diese Zellen sind aber auch für die Neurologie von besonderem Interesse: So konnten wir zeigen, dass sie unter geeigneten Kulturbedingungen (unter erniedrigter Sauerstoffkonzentration, d.h. 3% anstelle 21%, sowie durch Serumentzug und Suspension) in Zellen "*konvertiert*" werden können, die NSC-ähnliche Eigenschaften besitzen. Dazu gehört, dass sie nach Konvertierung eine Reihe von Genen exprimieren, die auf einen neuralen Charakter hinweisen. Zudem können sie im Anschluss an diese Konvertierung in Zellen differenziert werden, die einerseits noch mehr und v.a. für reifere Nerven- und Gliazellen typische Gene exprimieren, und andererseits den Neurotransmitter Dopamin freisetzen. Einer amerikanischen Arbeitsgruppe ist es nun gelungen, nach Anwendung unseres Protokolls konvertierte MSC in Kokultur mit humanen fetalen Astrozyten in funktionelle Nervenzellen differenzieren, die untereinander funktionelle synaptische Verbindungen ausbilden und Aktionspotentiale generieren.

Daneben besitzen diese konvertierten MSC jedoch noch weitere sehr interessante Eigenschaften: Nach Konvertierung bilden diese Zellen *neurotrophe Faktoren*. Dies sind Proteine, die Nervenzellen schützen und sogar das Aussprossen neuer Axone bewirken können. Kürzlich konnten wir zeigen, dass die Zellen u.a. *hepatocyte growth factor* (HGF) in großen Mengen freisetzen. Einige externe Tierstudien haben bereits die erstaunlichen neuroprotektiven Eigenschaften von HGF aufgezeigt. Daneben exprimieren sie auch *vascular endothelial growth factor* (VEGF) und *Amphiregulin*. Unter anderem wirken diese Faktoren direkt auf NSC: Die von den konvertierten MSC gebildeten Faktoren stimulieren sowohl die Proliferation von NSC, als auch deren Überleben. Setzt man NSC dem Neurotoxin 6-Hydroxydopamin aus, werden sie durch konvertierte MSC, die dem Neurotoxin selbst gegenüber weniger empfindlich sind, aktiv geschützt. Ergebnisse aus einer selbst durchgeführten genomweiten Expressionsstudie (mittels sogenannter ‚genechips‘) wiesen darauf hin, dass 2 therapeutisch sehr interessante Gene in den konvertierten MSC induziert werden: Neprilysin und F-Spondin. Beide kodieren für Proteine, die, basierend auf zwei verschiedenen Wirkmechanismen, letztendlich zu einer Verringerung von A β -Peptiden führen. Die pathologische Anhäufung dieser Peptide ist eine der Ursachen der Alzheimer'schen Erkrankung. Wir konnten nun zeigen, dass konvertierte MSC tatsächlich dazu in der Lage sind, A β -Peptide in Überstand von Zellen reduzieren, die viel von diesen Peptiden freisetzen. Damit ergäbe sich erstmals ein vollkommen neuer, stammzellbasierter Therapieansatz der Alzheimer'schen Erkrankung.

Für die klinische Anwendung wären konvertierte MSC in vielfacher Weise von Vorteil: Nach verhältnismäßig einfach durchzuführender Knochenmarkspunktion und kurzzeitiger *in vitro*-Kultur könnten die Zellen *autolog* (d.h. ohne Transplantat-Abstoßungsreaktionen auszulösen) transplantiert werden. Adulte Stammzellen besitzen darüber hinaus, im Unterschied zu embryonalen oder fetalen Stammzellen, kaum karzinogenes Potential.

Die Arbeiten wurden durch die Landesstiftung Baden-Württemberg gefördert.

5.20 Axonale Regeneration

Prof. Dr. D. Fischer

Die Vielfalt und Präzision der neuronalen Verknüpfungen im Gehirn und im Rückenmark ermöglichen die außergewöhnlich komplexen motorischen, sensorischen und kognitiven Leistungen des Zentralen Nervensystems (ZNS). Das ZNS kann diese Leistungen aber nur dann erbringen, wenn seine Struktur und Funktion intakt sind. Durch Unfälle oder Erkrankungen bedingte Verletzungen des ZNS können zur Unterbrechung von Faserbahnen führen und dadurch meist schwerwiegende und irreparable Bewegungs- und Sensibilitätsstörungen zur Folge haben. Beispiele hierfür sind die Querschnittslähmung bei Verletzungen des Rückenmarks oder die irreparable Erblindung nach Schädigungen der Sehnerven. Bis heute gibt es noch keine klinisch relevanten Therapieverfahren zur Heilung.

Der Hauptgrund für die permanenten Funktionsverluste durch diese Verletzungen liegt in der mangelnden spontanen Regenerationsfähigkeit durchtrennter Axone im ZNS. Die Ursachen hierfür sind nach wie vor nicht ausreichend verstanden. Ein tieferes Verständnis der molekularen Mechanismen ist aber notwendig, um neue therapeutische Ansatzpunkte entwickeln zu können. Neue Strategien zur erfolgreichen axonalen Regeneration haben auch klinische Relevanz für die Behandlung von Schlaganfällen oder neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Multiple Sklerose, Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer. So könnten z. B. nach erfolgreicher Stimulation gesunde Neurone erneute axonale Verbindungen zu den ursprünglichen Zielgebieten der degenerierten Neurone herstellen und so funktionelle Defizite kompensieren. Die Entwicklung von innovativen

Therapieverfahren zur axonalen Regeneration stellt heute daher eine der größten Herausforderungen der klinischen Neurowissenschaften dar.

Das Ziel unseres Labors besteht einerseits darin, die molekularen Ursachen des Regenerationsdefizits im ZNS zu untersuchen und zu verstehen sowie andererseits neue therapeutische Ansatzpunkte für eine erfolgreiche Regeneration zu entwickeln. Hierfür verwenden wir Nervenzellen der Netzhaut, die so genannten Retinalen Ganglienzellen (RGZ). RGZ stellen typische Projektionsneurone des ZNS dar und zeigen nach einer Verletzung des Axons ebenfalls keine erneute Regeneration. In den letzten Jahren ist es uns gelungen Faktoren zu identifizieren, durch die diese Zellen zu einer erneuten Regeneration angeregt werden können. Einer dieser Faktoren ist das CNTF, das, wenn es aus Astrozyten freigesetzt wird, Nervenzellen zur Regeneration stimulieren kann. Die Induktion der Expression von CNTF in Astrozyten und dessen Freisetzung kann durch bestimmte Proteine aus der Linse, die so genannte Kristalline, ausgelöst werden. Inwieweit Kristalline zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur axonalen Regeneration von RGZ eingesetzt werden können, wird gegenwärtig untersucht. Ergänzend dazu haben wir gentherapeutische Strategien entwickelt, mit denen inhibitorische Signalwege, die ebenfalls für die Nicht-Regenerierbarkeit von ZNS-Neuronen verantwortlich sind, auszuschalten. Mit Hilfe dieser Verfahren ist eine moderate Regeneration im ZNS bei Nagern möglich. Im Mittelpunkt unserer gegenwärtigen Forschung steht die genaue Untersuchung der molekularen Mechanismen, die diesen regenerativen Prozessen zugrunde liegen bzw. diese ermöglichen. Dabei haben wir ein neues Protein identifiziert, das wir LINA genannt haben. Die Überexpression dieses Proteins fördert die axonale Regeneration. Ziel ist es hierdurch neue therapeutische Strategien zu entwickeln, die in Zukunft auch in anderen Bereichen des ZNS angewendet werden können und vielleicht auch beim Menschen Anwendung finden könnten.

5.21 Sektion Neurophysiologie

Leiter: Prof. Dr. J. Kassubek

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

Im Rahmen des DFG-Projektes zur „kortikalen Reorganisation bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“ wurden die bisherigen Ergebnisse zur kortikalen Plastizität des motorischen und emotionalen Systems von ALS-Patienten ergänzt. Mit Hilfe des fMRT und des EEG wurde der Frage nach der pathologischen Beteiligung extramotorischer Systeme bei der ALS weiter nachgegangen.

Zum einen wurden Erkenntnisse aus einer vorherigen Studie weiter verfolgt, nach denen ALS-Patienten Defizite bei der korrekten Zuordnung von Emotionen in Gesichtern zeigen. Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass die veränderte Lebensperspektive einen Einflussfaktor auf die Wahrnehmung des Umfeldes und damit auch der Erkennung von Emotionen in Gesichtern darstellt. Bei Karzinom-Patienten mit palliativer Behandlung wurde daher untersucht, in wie weit auch diese Patienten solche Auffälligkeiten zeigen. Da wir zwischen den beiden Patientengruppen keine Unterschiede bei der Erkennung von Emotionen in Gesichtern gefunden haben, wurde die o. g. Hypothese bestätigt. Die Erkenntnisse bezüglich verhaltensrelevanter Veränderungen und damit auch des emotionalen Erlebens und Lebens der ALS-Patienten haben unter anderem weit reichende Konsequenzen in Bezug auf die Diskussion zu „End-of-Life“-Entscheidungen. Weitere wichtige Beiträge zu dieser Diskussion wurden in Form von Publikationen zum Thema Lebensqualität und Depression bei der ALS erstellt. Demnach zeigte sich in mehreren Untersuchungen bei ALS Patienten eine zufriedenstellende Lebensqualität und ein nur geringer Anstieg der Depressionsrate gegenüber gleichaltrigen gesunden Personen und gegenüber Patienten mit einer nicht-fatalen Diagnose, wie Diabetes mellitus.

Zum anderen wurde die Wahrnehmung biologischer Bewegungen durch ALS-Patienten weiter untersucht. Die Erkennung solcher Bewegungen stellt eine menschliche Fähigkeit dar, bei der man davon ausgeht, dass die eigene Erfahrung der wahrnehmenden Person einen maßgeblichen Einfluss auf die Sensitivität für diesen spezifischen Stimulus hat. Entsprechend ist anzunehmen, dass ein körperlich

stark bewegungseingeschränkter ALS-Patient im Vergleich zu einer gesunden Person eine veränderte Wahrnehmung von Bewegungsreizen aufweist. Die Verarbeitung wurde sowohl auf Verhaltensebene (Latenz bis zur Erkennung) als auch auf funktioneller Ebene (EEG) untersucht. Des Weiteren wurde ein Versuchsdesign erstellt, mit dem die Wahrnehmung alltagsrelevanter Bewegungen auf funktioneller Ebene (fMRT) untersucht werden kann.

Schließlich wurden Untersuchungen abgeschlossen, in denen die generelle sensorische Verarbeitung bei ALS-Patienten mit der von gesunden Personen verglichen wurde. Dazu wurden einfache visuelle, akustische und taktile Reize dargeboten und die funktionelle kortikale Antwort mittels fMRT aufgezeichnet, ergänzt durch DTI-Datenakquisition und -analyse. Die Ergebnisse bestätigten die Vermutung einer veränderten Aktivierung des sensorischen Netzwerkes bei der ALS. Ob es sich dabei um eine Folge des veränderten sensorischen Inputs aufgrund der eingeschränkten Bewegung handelt und/oder ein Ausdruck der subklinischen Beteiligung des sensorischen Systems bei diesen Patienten darstellt, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Die Förderung der ALS-Projekte durch die DFG wurde für weitere zwei Jahre genehmigt.

Im Rahmen des DFG-Projekts „Biologische Prinzipien der Sensorfusion“ wurden Untersuchungen fortgesetzt, bei denen es um die Frage geht, wie der Mensch während der Beobachtung visueller Bewegungsmuster (ohne feste Landmarken) Entfernungen schätzt (ein Vorgang, der als „Pfad-Integration“ bezeichnet wird). Im Jahr 2008 ging es um die Frage, ob bei der Pfadintegration auch Mechanismen der Zeitverarbeitung im Gehirn beteiligt sind. Dazu wurden Experimente mit funktioneller MRT durchgeführt, in denen bei gesunden Probanden die Hirnaktivität bei Pfadintegration, bei Schätzung von vorgegebenen Zeitintervallen sowie bei deren Kombination untersucht wurde. In allen Versuchsbedingungen wurden Hirnareale aktiviert, die im Zusammenhang mit Zeitverarbeitung bekannt sind. Interessanterweise war die Aktivierung vieler dieser Areale sogar bei der reinen Winkelschätzung am größten, d. h. wenn keine explizite Zeit-Schätzaufgabe gegeben war. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei der Pfadintegration Mechanismen der Zeitverarbeitung nicht nur beteiligt sind, sondern dass intrinsische Formen der

Zeitkognition offenbar umfangreichere Verarbeitungskapazitäten im Gehirn beanspruchen können als reine Zeitschätzung.

Im Bereich Okulomotorik wurden Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) untersucht, die mittels Tiefenhirn-Stimulation (DBS) behandelt worden waren (mit Zielpunkt Nucleus subthalamicus). Um die Wirkung der DBS auf verschiedene Teilaspekte der Okulomotorik zu untersuchen, wurde ein entsprechendes Untersuchungsprogramm entwickelt und an 15 Patienten durchgeführt.

Weiterhin wurde die "PREDICT"-Studie mit präsymptomatischen Huntington-Patienten mit der dritten der jährlich stattfindenden Untersuchungen fortgesetzt. Dabei dienen u. a. okulomotorische Parameter (wie z. B. Genauigkeit und Geschwindigkeit sakkadischer Augenbewegungen) als quantitative Marker, deren mögliche Veränderung als Anzeichen einer beginnenden Erkrankung interpretiert werden kann. Die Dauer der PREDICT Studie wurde nach der Bewilligung entsprechender Fördermittel von 4 auf 7 Jahre verlängert.

Schließlich wurde im Rahmen eines Dissertationsprojektes (H. Issa) eine neue okulomotorische Studie mit Patienten begonnen, die unter subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie (SVE) leiden. Okulomotorische Begleitsymptome dieser Erkrankung sind bisher wenig untersucht. Da die Pathologie vornehmlich die weiße Substanz im Gehirn betrifft, vermuten wir Auswirkungen auf die kortikale Kontrolle von Augenbewegungen.

Im Arbeitsbereich funktionelle Kernspintomographie (fMRT) wurde die Erweiterung auf jetzt 16 Kanäle eines speziellen, batteriebetriebenen, MRT-kompatiblen Verstärkers für die Registrierung elektrophysiologischer Signale fertig gestellt und in Betrieb genommen. Erste Messungen innerhalb und außerhalb des MRT zeigen, dass die Qualität der mit diesem Gerät gewonnenen Signale nur noch durch das technische Umfeld begrenzt wird, nicht aber durch den Verstärker oder die für die Störunterdrückung maßgebliche softwaremäßige Aufbereitung der Daten. Allerdings kann die Qualität von EEG-Signalen, wie unsere Messungen zeigten, z. B. durch Vibrationen der Patientenliege innerhalb des Magneten limitiert werden.

Zur Erfassung von unipolaren EEG-Daten wurde in Zusammenarbeit mit der Firma EASYCAP, Herrsching, ein spezielles Kopfhauben-Elektroden-System basierend auf einer sternförmigen Referenzelektrode entwickelt. Erste Messungen mit einem

Prototypen zeigten, dass das System weniger störanfällig und einfacher handhabbar ist als bisher zur Verfügung stehende EEG-Elektrodensysteme. Inzwischen hat die Firma EASYCAP erste Elektrodensätze hergestellt, die wir jetzt an unseren MRT-kompatiblen Verstärker adaptieren werden.

Für die im Rahmen des DFG-Projektes „Biologische Prinzipien der Sensorfusion“ erhobenen fMRT-Daten wurden Softwaremodule für die Modellierung und statistische Auswertung mittels SPM-Software entwickelt. Für die Auswertung der im Rahmen des DFG-Projektes zur „kortikalen Reorganisation bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“ mit der 8-Kanalversion des MRT-kompatiblen Verstärkers gemessenen elektrophysiologischen Signale wurden Softwareprogramme zur selektiven Mittlung von ereigniskorrelierten Hirnantworten weiter entwickelt und an die Anforderungen im Scanner adaptiert.

Im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik müssen für die Planung des neurochirurgischen Eingriffs Marker für eloquente Hirnareale ermittelt werden. BOLD-Aktivierungen im fMRT liefern neben dem invasiven selektiven WADA-Test dazu wertvolle Hinweise, z.B. für die Hemisphärendominanz der Sprachregionen eines Patienten. Basierend auf Vorarbeiten der Universität Bonn entwickelten wir für die Sprache eine Analysemethode, die es gestatten soll, eine Wahrscheinlichkeitsaussage darüber zu treffen, ob ein Epilepsiepatient eine vorwiegend links- oder rechtshemisphärische Sprachdominanz hat oder die Sprachfähigkeiten auf beide Hirnhälften verteilt sind. Dazu wurde ein PC-basiertes Reizsystem mit akustischen und visuellen Sprachreizen sowie Software zu Auswertung der Messdaten entwickelt. Derzeit wird eine Datenbasis bestehend aus gesunden Probanden aufgebaut, die als Referenz für die von uns gemessenen fMRT- und Verhaltensdaten dient. Anhand dieser Referenzdaten können dann die an einem Epilepsiepatienten gemessenen Daten bzgl. ihrer Sprachdominanz eingeordnet werden; s. hierzu auch die Beiträge der Arbeitsgruppen für Neuroimaging und Epilepsie.

Neben der Sprache wird im Rahmen der fMRT-Untersuchung von Probanden auch eine motorische Aufgabe untersucht, die Auskunft über die Hirnrepräsentation der dominanten (meist) rechten Hand geben soll. Dazu müssen die Probanden einen akustisch vorgegebenen langsamen und schnellen Takt mit einer Taste nachklopfen. Diese Untersuchungsmethode wird neben ihrer Anwendung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik jetzt auch zur Nachuntersuchung von Schlaganfallpatienten

angewendet. Dabei soll die Frage der Reorganisation von Hirnarealen nach Schlaganfall-bedingten Ausfällen untersucht werden.

5.22 Neurochemisches-Neuroimmunologisches Labor

Prof. Dr. H. TUMANI

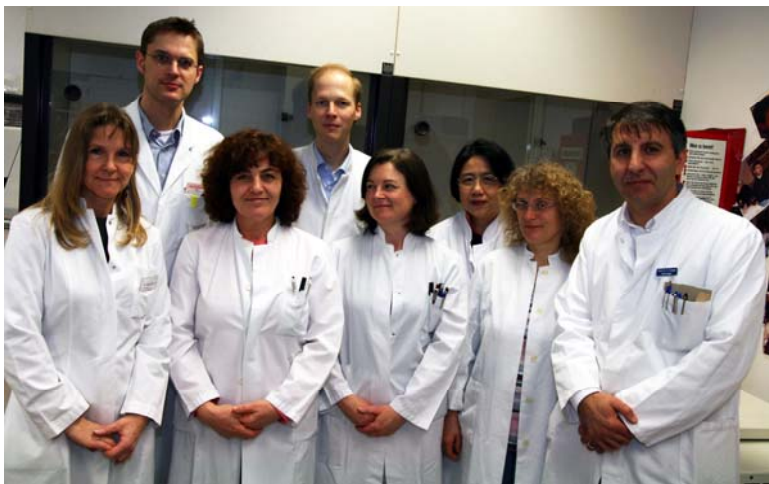
Ärzte: PD Dr. J. Brettschneider, Prof. Dr. M. Otto, Dr. S.D. Süßmuth

Naturwissenschaftler: Fr. Dr. V. Lehmsiek

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

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

Durch die Verfügbarkeit einer großen Probenbank mit Schwerpunkt für neurodegenerative und entzündliche Erkrankungen, insbesondere Multiple Sklerose können neue Methoden hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zeitnah evaluiert werden. Über die Liquorbank ergeben sich darüber hinaus nationale und internationale Kooperationsmöglichkeiten.



Aufgrund des angebotenen Methodenspektrums und der nachgewiesenen Qualitätsstandards gehört das Labor zu den wenigen Ausbildungslabors in Deutschland, die durch die Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische

Neurochemie (DGLN) zertifiziert sind. Neben der Routinediagnostik kann im Liquorlabor auch die für den Erwerb des Fachzertifikates Liquordiagnostik erforderliche Ausbildung angeboten werden.

In diesem Jahr fand zum sechsten Mal der jährlich angebotene Liquordiagnostik-Kurs für Ärzte statt, indem Grundlagen und klinische Befundbeispiele inter-aktiv vermittelt werden.

Bedeutung der Liquoranalytik:

Die Analyse des Liquors ist ein essentieller Bestandteil der neurologischen Diagnostik. Neben dem Nachweis oder Ausschluß eines entzündlich bedingten Prozesses liefert die Liquoruntersuchung wichtige Hinweise auf neoplastische Erkrankungen der Meningen und des ZNS, auf die CT-negative Subarachnoidalblutung sowie auf neurodegenerative Erkrankungen (dementielle Syndrome, ALS, atypische Parkinson Syndrome, Narkolepsie).

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

Untersuchte Parameter (siehe Homepage der Klinik, Anforderungszettel als Download-Dokument erhältlich):

<i>Zytologie:</i>	Liquor-Zellzahl, Liquorzellbild;
<i>Proteine:</i>	Gesamtprotein, Immunglobuline (IgG, IgA und IgM), oligoklonale IgG-Banden mit Isoelektrischer Fokussierung;
<i>Erregerspezifische Antikörper:</i>	Borrelia (IgG, IgM), FSME (IgG, IgM), Masern, Röteln, Zoster, Herpes-simplex, Herpes-zoster, CMV;
<i>ZNS-spezifische Proteine:</i>	Beta-Trace (Prostaglandin-D-Synthase), Transthyretin, Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin, sCD14, IL-6, Vit. B12, Homocystein
<i>Demenzmarker:</i>	Tau-Protein (Gesamt-, Phospho-Tau), Beta-Amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3-Protein (in der Differentialdiagnose einer CJD), S-100B, h-FABP Hypocretin-1 (in der Differentialdiagnose einer Narkolepsie).

Wissenschaftliche Aktivitäten:

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

5.23 Dysphagiediagnostik

PD Dr. A. Riecker, B. Lindner-Pfleghar, F. Schradt, M. Friedrich, U. Pfeifle

Im Jahr 2008 wurde in Zusammenarbeit der Abteilung Logopädie und PD Dr. Axel Riecker die Dysphagiediagnostik am RKU weiter etabliert und ausgebaut. Diesbezüglich wurde im Juni 2008 eine Spezialsprechstunde für Schluckstörungen zur ambulanten Abklärung etabliert.

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

Innerhalb dieser Erkrankungen kommt es wie der abgebildeten Tabelle zu entnehmen ist in unterschiedlicher Häufigkeit zu Schluckstörungen:

Schlaganfall:	Akutphase ca. 50%, chronische Phase ca. 25%
Morbus Parkinson:	ca. 50%
Multiple Sklerose (MS):	ca. 30–40% (positive Korrelation mit Behinderungsgrad)
Progressive supranukleäre Blickparese (PSP; Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom):	im Verlauf sehr häufig
Multisystematrophien (MSA):	im Verlauf sehr häufig
Schweres Schädel-Hirn-Trauma:	50–60% in der Akutphase
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS):	im Verlauf fast immer, in ca. 25% bulbärer Beginn, dann regelhaft
X-chromosomal rezessive spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) Typ Kennedy:	im Verlauf sehr häufig
Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP):	häufig, besonders bei den Sonderformen „Polyneuritis cranialis“ und „Miller-Fisher- Syndrom“ (MFS)
Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP), Critical-Illness- Myopathie (CIM) bzw. Langzeitbeatmung/intensiv- stationäre (medikamentöse) Maßnahmen:	bezüglich CIP und CIM keine Angaben in der Literatur, nach eigenen Erfahrungen nicht selten; nach Lang-zeitbeatmung ca. 80%
Myasthenia gravis:	im Verlauf sehr häufig
Dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert-Batten):	ca. 70%
Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD):	Regelhaft
Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), Einschlusskörpermyositis (inclusion body myositis = IBM):	stark abweichende Zahlen, insgesamt häufig; besonders bei IBM nicht selten initiales Symptom
Mitochondriale Erkrankungen:	abhängig von Erkrankung; z. B. beim seltenen Kearns-Sayre-Syndrom häufig
Zentrale pontine Myelinolyse:	sehr häufig
Paraneoplastische Syndrome:	eher selten (bei paraneoplastischer Myositis, s.o., häufig)

Im Rahmen unterschiedlicher Grunderkrankungen auftretende Schluckstörungen führen häufig zu Mangelernährung, Aspirationspneumonien, Kommunikationsstörungen, etc. und machen speziell angepasste Behandlungskonzepte notwendig. Um diese Patienten und ihre Angehörigen nach den aktuellen Richtlinien der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und unter neuesten Gesichtspunkten beraten und behandeln zu können, ist es unter anderem unerlässlich ein klinisches Schluck-Screening und ggf. eine endoskopische Schluckuntersuchung durchzuführen. Diese Untersuchung stellt im Verlauf auch die Basis einer entsprechenden logopädischen Übungstherapie dar. Im Jahr 2008 wurden 30 ambulante und 225 fiberendoskopische Schluckuntersuchungen bei stationären Patienten durchgeführt.

5.24 Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen

Dr. rer. nat. Anke Witting, cand. med. Annette Ferger

Inflammation des ZNS Gewebes ist ein wichtiges Merkmal fast aller neurodegenerativer Erkrankungen. Mikroglia, die Immunzellen des Gehirns, sind die zellulären Mediatoren dieser Entzündungsreaktion. An einer Reihe von transgenen Modellorganismen konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung von Mikrogliazellen den Ausbruch und klinischen Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen beeinflussen kann. Die Mikrogliaaktivierung hat dabei sowohl positive als auch negative Effekte auf den Krankheitsprozess. Ziel unsere Arbeitsgruppe ist es diese Effekte zu verstehen und so dazu beizutragen, die Mikrogliaaktivierung therapeutisch steuerbar zu machen. Das besondere Augenmerk unserer Studien liegt dabei auf den metabolischen Eigenschaften der Mikroglia bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) und beim Morbus Huntington. Die Arbeiten werden durch das Bausteinprogramm der Universität Ulm gefördert. 2008 war Anke Witting Co-Organisatorin des „1st Reissensburg Workshop on Neurodegeneration – The Metabolic System as a Therapeutic Target in Neurodegeneration. A Focus on Huntington’s Disease“.

6 Fortbildungsveranstaltungen und Kongresse

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

Veranstaltungen Sommersemester 2008 **Neurologische Universitätsklinik und Neurozentrum Ulm**

19.-20.04.2008	Symposium zum 80. Geburtstag von Prof. H.H. Kornhuber
28.04.2008	Prof. Yining Huang , Baltimore Stroke in China
05.05.2008	Prof. Kevin Rostasy , Innsbruck MS bei Kindern
19.05.2008	Prof. G.R. Fink , Köln Das alternde Gehirn
26.05.2008	Prof. C. Gerloff , Hamburg Adjuvante Neurostimulation nach Schlaganfall: Hype oder Hope
02.06.2008	Prof. Luc Dupuis , Straßburg Glucose and lipid metabolism in motoneuron and striatal diseases
09.06.2008	Prof. Dr. Andreas Kastrup , Göttingen Kontroversen in der Behandlung von Karotisstenosen: Nichtstun, Operation oder Stent?
16.06.2008	Prof. M. Filippi , Mailand Understanding the factors associated to the accumulation of disability in multiple sclerosis using MR-based techniques
23.06.2008	Prof. Michael Ristow , Jena Caloric restriction bei Altern und neurologischen Erkrankungen
30.06.2008	Prof. Hrissanthi Ikonomidou , Dresden Experimentelle Neurotoxizität in der peri- und postnatalen Phase: Implikationen in der Neuropädiatrie
07.07.2008	Prof. Martin Stangel , Hannover Toxische De- und Remyelinisierung: Was lernen wir aus dem Tiermodell für regenerative Therapieansätze?
10.07.2008	Dr. Steven Petrou , Melbourne Animal models of idiopathic human epilepsies
14.07.2008	Prof. Gavin Giovannoni , London Anti-basal ganglia antibodies

Veranstaltungen Wintersemester 2008 / 2009 Neurologische Universitätsklinik und Neurozentrum Ulm

17.11.2008	Prof. Claudia Sommer , Würzburg Pathophysiologie des Stiff Person-Syndroms
24.11.2008	Dr. Melanie Meyer-Luehmann , München Kinetik der Amyloid-Beta-Ablagerungen im Mausmodell
29.11.2008	Neurologisches Symposium
08.12.2008	Prof. Arno Villringer , Leipzig Neurophysiologie und Plastizität des humanen somatosensorischen Systems
12.01.2009	Prof. Alexander Storch , Dresden Therapie des Morbus Parkinson: Von der funktionellen zur regenerativen Behandlung?
19.01.2009	Prof. Mark W. Greenlee , Regensburg Das bewegte Gehirn: Eigen- und Objektbewegungswahrnehmung im Spiegel von funktioneller Magnetresonanz-Bildgebung (fMRI)
26.01.2009	Prof. Linda Greensmith , London Developing novel therapeutic strategies in models of ALS
02.02.2009	Prof. Wim Robberecht , Leuven The pathogenesis of sporadic ALS
09.02.2009	Prof. Ralf Baron , Kiel Neuropathischer Schmerz – vom Mechanismus zur modernen Differentialtherapie

Einmal jährlich führt die Abteilung für Neurologie eine allgemein-neurologische CME-akkreditierte Fortbildungsveranstaltung für Kollegen in peripheren Krankenhäusern und niedergelassene Kollegen durch. Zudem wurden im Berichtszeitraum CME-akkreditierte Fortbildungsveranstaltungen zu den Themen Liquordiagnostik (OA Prof. Dr. Tumani) und Schlaganfall „Ungewöhnliche Ursachen cerebrovaskulärer Insulte“ (OA Dr. Huber) durchgeführt.

28. Juni 2008 – **Kliniktag – Demenz**

veranstaltet und organisiert von PD Dr. C. von Arnim und Prof. Dr. A.C. Ludolph.

11.-12. Juli 2008 – **Liquordiagnostik-Kurs**. Grundlagen und interaktive klinische Fallbeispiele. Zweitägige Fortbildung zur Liquordiagnostik veranstaltet und organisiert von Herrn Prof. Dr. H. Tumani und Herrn Prof. M. Otto. Die Veranstaltung wurde

durch die CME-Kommission der DGN und BVDN nach Kategorie C eingestuft und mit 16 CME-Punkten akkreditiert.

Oktober 2008 – **Tag der Epilepsie**, 4. Informationsveranstaltung für Patienten, Angehörige, Pflegende und Ärzte im Ulmer Stadthaus. Thema: Leben und Arbeiten mit Epilepsie. Veranstaltet und organisiert von Prof. Dr. H. Lerche

Oktober 2008 – Fortbildungsveranstaltung - **Typisches und atypisches Parkinsonsyndrom – Differentialdiagnose**. Referenten: Prof. Dr. A.C. Ludolph und Prof. Dr. G. Deuschl

November 2008 – **5. Symposium der Epilepsiezentren Bodensee und Ulm**, veranstaltet und organisiert von Herrn Prof. Dr. Baier (Weissenau) unter Mitwirkung von Herrn PD Dr. I. Uttner und Prof. Dr. H. Lerche aus Ulm

November 2008 – **Klinik-Praxis-Dialog: Morbus Parkinson – Differenzialdiagnostik und moderne Therapiestrategien**. Referenten: Prof. Dr. J. Kassubek und Prof. Dr. H. Reichmann

29. November 2008 - **12. Ulmer Neurologie-Symposium**,
veranstaltet und organisiert von **Prof. Dr. J. Kassubek** und **Prof. Dr. A.C. Ludolph**.

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

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

Neues zu Diagnostik und
Therapie neurologischer
Erkrankungen

Samstag, 29.11.2008

Wir bedanken uns für die Unterstützung folgender Firmen:



Programm

- | | |
|---------------|--|
| 9:00 - 9:15 | Begrüßung
(Prof. Dr. A. C. Ludolph) |
| 9:15 - 9:35 | Man ist, was man isst:
Kognition und Ernährung
(PD Dr. C. A. von Arnim) |
| 9:35 - 9:55 | Interventionelle Schlaganfalltherapie
(PD Dr. R. Huber, PD Dr. B. Schmitz) |
| 9:55 - 10:15 | Reorganisation nach Schlaganfall:
Implikationen für die Rehabilitation
(PD Dr. A. Riecker) |
| 10:15 - 10:30 | Liquordiagnostik bei
neurodegenerativen Erkrankungen
(Dr. S. Süßmuth) |
| 10:30 - 10:45 | Pathogenese von paroxysmalen
Bewegungsstörungen:
eine Fallvorstellung
(Dr. Y. Weber) |
| 10:45 - 11:15 | Pause |
| 11:15 - 11:25 | Der interessante Fall:
Ein 34-jähriger Patient mit
Meningismus, organischem
Psychosyndrom und subakuten
proximalen Armparesen
(Dr. H.-J. Gdynia) |
| 11:25 - 11:45 | Atypische Parkinsonsyndrome:
Update 2008
(Prof. Dr. A. C. Ludolph) |
| 11:45 - 12:05 | Den Tagen mehr Leben geben:
Palliativmedizin in der Neurologie
(PD Dr. A.-D. Sperfeld) |
| 12:05 - 12:25 | Chorea: wenn nicht Huntington,
was dann?
(PD Dr. M. Orth) |
| 12:25 - 12:45 | Warum und wann ist die
Neuropsychologie nützlich?
(PD Dr. I. Uttner) |
| 12:45 - 13:00 | Augenbewegungsstörungen:
ein Fenster zum Gehirn in der
neurologischen Differenzialdiagnose
(Dr. E. Pinkhardt) |
| 13:00 - 13:15 | Auflösung / Diskussion der
Fallvorstellungen |
| 13:15 | Schlusswort
(Prof. Dr. A. C. Ludolph) |

1st Reisensburg Neurodegeneration
Workshop
The Metabolic System as a Therapeutic
Target in Neurodegeneration



A Focus on Huntington's Disease

Workshop 2008

Friday 6th - Sunday 8th June, 2008

Reisensburg Castle, Günzburg, Germany



7 Lehre

Mit großem Engagement haben alle Mitarbeiter der Abteilung, die Lehrbeauftragten (Prof. Dr. von Arnim, PD Dr. Weber) und der Prüfungsbeauftragte (Prof. Kassubek) und an der Gestaltung und Weiterentwicklung der zahlreichen Lehrveranstaltungen mitgewirkt. Unterstützt wird das „Lehre-Team“ von Herrn Dr. Süßmuth, und im Sekretariat leisten Frau Weber, Frau Agrawal und Frau Benda wertvolle Mitarbeit.

In der Evaluation wurden auch in diesem Jahr wieder hervorragende Ergebnisse erzielt, die dem außerordentlichen Engagement aller in der Lehre Beteiligten zu verdanken sind. Hervorzuheben ist hier, dass sowohl im U-Kurs als auch im Hauptpraktikum der Spaß an der Neurologie mit großem Erfolg vermittelt wird. Bedauerlich ist hierbei nur, dass wir zunehmend Stunden aus dem Bereich der praktischen Ausbildung an andere Fächer abgeben müssen. Neu ist die Beteiligung am Fach „evidenzbasierte Medizin“ in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Kirchheiner aus der klinischen Pharmakologie. Vom Studiendekanat wurde uns zugesagt, dass die geplante Einführung eines TED-Systems in der Abteilung Neurologie bald durchgeführt werden kann und so auch im Bereich der Vorlesungen weitere Innovationen vorangetrieben werden. Die schriftlichen Prüfungen werden inzwischen mit Hilfe von automatisierter Software hergestellt, die uns auch direkt eine Qualitätsanalyse erlaubt. Die Einführung einer „Objective Structured Clinical Evaluation“ OSCE ist in Zusammenarbeit mit dem Studiendekanat in Planung.

Die Ausbildung der PJ-Studenten liegt uns sehr am Herzen. Neben der persönlichen Betreuung auf den Stationen wird das Ausbildungsangebot um PJ-Seminare zu „Zusatzuntersuchungen in der Neurologie“ und das „Hammerexamensrepetitorium Neurologie - Den Nagel auf den Kopf schlagen“ erweitert. Bei Pizza & Cola wird dieses Abendseminar von den Studenten sehr gut angenommen, die sich hier in großer Anzahl freiwillig bis acht Uhr abends im rappelvollen Gemeinschaftsraum des RKU versammeln. Daneben tragen auch die klinisch-wissenschaftlichen Vorträge im Rahmen der Montagsseminare zur Ausbildung der PJ-Studenten bei. Das PJ-Logbuch Neurologie wird von den PJ-Studenten sehr gut angenommen. Dies stellt für die eine wichtige, strukturierte Hilfe beim Erreichen der Lernziele dar. Jedem PJ-

Studenten wird ein Assistenzarzt als Tutor auf Station zur Seite gestellt und die Betreuung durch Oberärzte findet engmaschig statt. Dazu kommen eine Zwischenevaluation und ein Abschlussfallbericht. Eine Honorierung zur Wertschätzung der PJ-Studenten wurde von uns angestoßen, wobei wir auf Rückmeldung der zuständigen Gremien warten. Die M2-Prüfung, das so genannte „Hammerexamen“ im Anschluss an das PJ ist inzwischen fast schon zur Routine geworden. An der Prüferschulung zur neuen M2-Prüfung haben 2008 Prof. Lerche und Prof. Tumanı sowie 2009 Prof. von Arnim und PD Dr. Weber teilgenommen.

Die wissenschaftliche Ausbildung der bei uns promovierenden Studenten profitierte vom Journal Club von Frau Dr. Witting und den regelmäßigen Doktorandenseminaren von Herrn Juniorprofessor Fischer in Zusammenarbeit mit der Neurobiologie (PD Dr. W. Stein).

Darüber hinaus beteiligt sich die Neurologie am Graduiertenkolleg „Molekulare Medizin“ im Bereich „Neuroscience“ sowohl im Master als auch im PhD-Studiengang, der im letzten Jahr als Exzellenz-Graduiertenschule aufgenommen wurde.

Zusammenfassend sind auf allen Ebenen exzellente Ergebnisse im Bereich Lehre erreicht worden, was sich auch in der Leistungsorientierten Mittelvergabe in diesem Bereich niederschlägt.

8 Habilitationen und Promotionen

Habilitationen 2008

PD Dr. Sperfeld Anne Dorte

„Phänotypisierung von Motoneuronerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung seltener Manifestationsformen“



PD Dr. Brettschneider Johannes

„Stellenwert der laborchemischen Diagnostik bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)“



PD Dr. Weber Yvonne

„Antikonvulsive Therapie in der Schwangerschaft“



Promotionen 2008

Baumgartner Annette

„Klinische, elektrophysiologische, neuropsychologische und magnet-resonanztomographische Phänotypisierung der Hereditären Spastischen Paraparesen“

Binder Donat Roman

„Untersuchung zum Homing-Verhalten unterschiedlicher Stammzellpopulationen nach Cisterna magna-Injektion in einem experimentellen Tiermodell“

Bucher Selina

„In-vivo Untersuchungen des motorischen Hirnstamms bei einem Mausmodell für Amyotrophe Lateralsklerose“

Fischer Gabriele

„Pupillographische Untersuchung von Patienten mit Demenz und Mild Cognitive Impairment“

Fischer Tatjana

„Fronto-temporale Hirnfunktionen und Aufmerksamkeitsleistungen bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RRMS) im Vergleich zu gesunden Kontrollen“

Fromm Andrea H. L.

„Mutationsscreening und alternative Spleißvarianten des Glutamattransportes EAAT2 bei amyotropher Lateralsklerose“

Göldner Alexander Josef Meinrad

„Therapeutische Wirksamkeit von L-Dopa bei Amyotropher Lateralsklerose. Eine Analyse von 50 therapeutischen Heilversuchen“

Hoppner Anselm

„Interaktion des Endophilins SH3GL3 mit dem Ca²⁺-aktivierten Kaliumkanal hSK3“

Karafyllakis Skevos

„Genetische Koppelungsanalysen bei: Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen Plus und Benigne Familiäre Infantile Konvulsionen“

Lira Sonja Jane

„Therapeutische Wirksamkeit von L-Dopa bei Amyotropher Lateralsklerose. Eine Beobachtung von 39 Patienten im Langzeitverlauf“

Ramspott Martina

„Transiente Globale Amnesie und jugularvenöse Insuffizienz“

Rehbein Inga Kristina

„Vascular Endothelial Growth Factor als Risikofaktor für Motoneuronenerkrankungen – eine Analyse von Genotyp und Phänotyp“

Schöttle Daniel

„Differenzierung dementieller Erkrankungen durch Kombination verschiedener Parameter im Liquor“

Schork Marion

„Kortikale Veränderungen bei Restless Legs Syndrom – eine Voxel-Basierte Morphometrische Untersuchung“

Tauscher Gloria

„Liquorproteomanalyse von Patienten mit Multipler Sklerose“

Weber Silke

„Kognitives Langzeit – Outcome bei transienter globaler Amnesie“

Widl Karin

„Erythropoietin im Liquor cerebrospinalis: alterabhängige Referenzwerte und Relevanz bei neurologischen Erkrankungen“

9 Publikationen 2008

9.1 Originalarbeiten

1. AZIZ NA, VAN DER BURG JM, LANDWEHRMEYER GB, BRUNDIN P, STIJNEN T, ROOS RA; EHDl STUDY GROUP. Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. *Neurology* 2008;71:1506-13
2. BEETZ C, SCHÜLE R, KLEBE S, KLIMPE S, KLOPSTOCK T, LACOUR A, OTTO S, SPERFELD AD, VAN DE WARRENBURG B, SCHÖLS L, DEUFEL T. Screening of hereditary spastic paraplegia patients for alterations at NIPA1 mutational hotspots. *J Neurol Sci* 2008;268:131-135
3. BEETZ C, SCHÜLE R, DECONINCK T, TRAN-VIET KN, ZHU H, KREMER BP, FRINTS SG, VAN ZELST-STAMS WA, BYRNE P, OTTO S, NYGREN AO, BAETS J, SMETS K, CEULEMANS B, DAN B, NAGAN N, KASSUBEK J, KLIMPE S, KLOPSTOCK T, STOLZE H, SMEETS HJ, SCHRANDER-STUMPEL CT, HUTCHINSON M, VAN DE WARRENBURG BP, BRAASTAD C, DEUFEL T, PERICAK-VANCE M, SCHÖLS L, DE JONGHE P, ZÜCHNER S. REEP1 mutation spectrum and genotype/phenotype correlation in hereditary spastic paraplegia type 31. *Brain* 2008 131:1078-86
4. BEINHOFF U, TUMANI H, BRETTSCHEIDER J, BITTNER D, RIEPE MW. Gender-specificities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol* 2008;255:117-122
5. BRACHER F, RANDAU KP, LERCHE H. Crototropone, a new tropone derivative from *Croton zehntneri*. *Fitoterapia* 2008;79:236-7
6. BRECHLIN P, JAHN O, STEINACKER P, CEPEK L, KRATZIN H, LEHNERT S, JESSE S, MOLLENHAUER B, KRETZSCHMAR HA, WILTFANG J, OTTO M. Cerebrospinal fluid-optimized two-dimensional difference gel electrophoresis (2-D DIGE) facilitates the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Proteomics* 2008;8(20):4357-4366
7. BRETTSCHEIDER J, SPERFELD A, LUDOLPH AC, KASSUBEK J. Intracerebral hemorrhage in a patient with glycogenesis type II (pompe disease): is there a pathophysiological relationship? *Muscle Nerve*;38:1211-1212
8. BRETTSCHEIDER J, MOGEL H, LEHMENSIEK V, AHLERT T, SÜSSMUTH S, LUDOLPH AC, TUMANI H. Proteome analysis of cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurochem Res* 2008;33:2358-63
9. BRETTSCHEIDER J, KURENT J, LUDOLPH AC, MITCHELL JD. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD005226
10. COMI G, PULIZZI A, ROVARIS M, ABRAMSKY O, ARBIZU T, BOIKO A, GOLD R, HAVRDOVA E, KOMOLY S, SELMAJ K, SHARRACK B, FILIPPI M; LAQ/5062 STUDY GROUP [TUMANI H]. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;371(9630):2085-92
11. FAZEKAS F, LUBLIN FD, LI D, FREEDMAN MS, HARTUNG HP, RIECKMANN P, SØRENSEN PS, MAAS-ENRIQUEZ M, SOMMERAUER B, HANNA K; PRIVIG STUDY GROUP; UBC MS/MRI RESEARCH GROUP [TUMANI H]. Intravenous

- immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008;71(4):265-71
12. FISCHER D, HAUKE TG, MÜLLER A, THANOS S. Crystallins of the beta/gamma-superfamily mimic the effects of lens injury and promote axon regeneration. *Mol Cell Neurosci* 2008;37(3):471-479
 13. FISCHER D. CNTF, a key factor mediating the beneficial effects of inflammatory reactions in the eye. *Brain* 2008;131(Pt6):e97
 14. FREUND W, KASSUBEK J, ASCHOFF AJ, HUBER R. MRI-based separation of congenital and acquired vertebrobasilar artery anomalies in ischemic stroke of the posterior circulation. *Stroke* 2008;39:2382-84
 15. GDYNIA HJ, MÜLLER T, SPERFELD AD, KÜHNLEIN P, OTTO M, KASSUBEK J, LUDOLPH AC. Severe sensorimotor neuropathy after intake of highest dosages of vitamin B6. *Neuromuscular Disorders* 2008;18:156-158
 16. GDYNIA HJ, KÜHNLEIN P, LUDOLPH AC, HUBER R. Connective tissue disorders in dissections of the carotid or vertebral arteries. *J Clin Neurosci* 2008;15:489-494
 17. GDYNIA HJ, MOGEL H, KÜHNLEIN P, DORST J, OSTERFELD N, VON ARNIM CA, SPERFELD AD. Diagnose und Differenzialdiagnose der granulomatösen Myositis. *Nervenarzt* 2008;79:470-474
 18. GDYNIA HJ, OSTERFELD N, DORST J, LUDOLPH AC, VON ARNIM CA, SPERFELD AD. Granulomatous myositis mimicking slowly progressive lower motor neuron disease. *Eur J Med Res* 2008;13:330-331
 19. GDYNIA HJ, HUBER R. Bilateral internal carotid artery dissections related to pregnancy and childbirth. *Eur J Med Res* 2008;13:229-30
 20. GELLERICH FN, GIZATULLINA Z, NGUYEN HP, TRUMBECKAITE S, VIELHABER S, SEPPET E, ZIERZ S, LANDWEHRMEYER B, RIESS O, VON HÖRSTEN S, STRIGGOW F. Impaired regulation of brain mitochondria by extramitochondrial Ca²⁺ in transgenic Huntington disease rats. *J Biol Chem* 2008;283(45):30715-24
 21. GONTSAROVA A, KAUFMANN E, TUMANI H, DRESSEL A, MANDEL F, WEISMÜLLER KH, KUNERT-KEIL C, BRINKMEIER H. Glutaminyl cyclase activity is a characteristic feature of human cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 2008;389:152-159
 22. GROSSKREUTZ J, PESCHEL T, UNRATH A, DENGLE R, LUDOLPH AC, KASSUBEK J. Whole brain-based computerized neuroimaging in ALS and other motor neuron disorders. *Amyotroph Lateral Sclerosis* 2008;9:238-248
 23. HAAG A, KNAKE S, HAMER HM, BOESEBECK F, FREITAG H, SCHULT R, BAUM P, HELMSTAEDTER C, WELLMER J, URBACH H, HOPP P, MAYER T, HUFNAGEL A, JOKEIT H, LERCHE J, UTTNER I, MEENCKE HJ, MEIERKORD H, PAULI E, RUNGE U, SAAR J, TRINKA E, BENKE T, VULLIEMOZ S, WIEGAND G, STEPHANI U, WIESER HG, RATING D, WERHAHN K, NOACHTAR S, SCHULZE-BONHAGE A, WAGNER K, ALPHERTS WC, BOAS WE, ROSENOW F; ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR PRÄCHIRURGISCHE EPILEPSIEDIAGNOSTIK UND OPERATIVE EPILEPSIETHERAPIE E.V. The Wada test in Austrian, Dutch, German, and Swiss epilepsy centers from 2000 to 2005; a review for 1421 procedures. *Epilepsy Behav* 2008;13:83-9

24. HABISCH HJ, FIEDLER J, LUDOLPH AC, STORCH A, BRENNER RE. Altered migration and adhesion potential of pro-neurally converted human bone marrow stromal cells. *Cytotherapy* 2008;10(8):824-33
25. HAUKE TG, MÜLLER A, LEE J, SCHWENDENER R, FISCHER D. Neuroprotective and axon growth promoting effects of intraocular inflammation do not depend on oncomodulin or the presence of large numbers of activated macrophages. *Exp Neurol* 2008;209(2):469-82
26. HEIN NÉE MAIER K, KÖHLER A, DIEM R, SÄTTLER MB, DEMMER I, LANGE P, BÄHR M, OTTO M. Biological markers for axonal degeneration in CSF and blood of patients with the first event indicative for multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2008;436:72-6
27. HUPPERTZ HJ, KASSUBEK J, ALTENMÜLLER DM, BREYER T, FAUSER S. Automatic curvilinear reformatting of three-dimensional MRI data of the cerebral cortex. *NeuroImage* 2008;39:80-86
28. HUPPERTZ HJ, KRÖLL-SEGER J, DANIEK A, WEBER B, DORN T, KASSUBEK J. Automatic striatal volumetry allows for identification of patients with chorea-acanthocytosis at single subject level. *J Neural Trans* 2008; 115:1393-1400
29. HUPPERTZ HJ, KURTHEN M, KASSUBEK J. Voxel-based 3D MRI analysis for the detection of epileptogenic lesions at single subject level. *Epilepsia* 2008;50:155-156
30. JACOB M, WEBER YG, LERCHE H. Benigne familiäre Anfälle des Neugeborenen- und Säuglingsalters. *Zeitschr Epil* 2008;21:142-8
31. JANOWSKI M, KUZMA-KOZAKIEWICZ M, BINDER D, HABISCH HJ, HABICH A, LUKOMSKA B, DOMANSKA-JANIK K, LUDOLPH AC, STORCH A. Neurotransplantation in mice: The concorde-like position ensures minimal cell leakage and widespread distribution of cells transplanted into cisterna magna. *Neurosci Lett* 2008;430:169-174
32. JARIUS S, FRANCIOTTA D, BERGAMASCHI R, RAUER S, WANDINGER KP, PETEREIT HF, MAURER M, TUMANI H, EICHHORN P, WICK M, WILDEMAN B, HOHLFELD R, VOLTZ R. Polyspecific, antiviral immune response discriminates distinguishes multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psych* 2008;79:1134-36
33. KASTRUP A, GDYNIA HJ, NÄGELE T, RIECKER A. Dropped-head syndrome due to steroid responsive focal myositis: a case report and review of the literature. *J Neurol Sci* 2008;267:162-165
34. KASTRUP A, GRÖSCHEL K, NÄGELE T, RIECKER A, SCHMIDT F, SCHNAUDIGEL S, ERNEMANN U. Effects of age and symptom status on silent ischemic lesions after carotid stenting with and without the use of distal filter devices. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(3):608-12
35. KÜHNLEIN P, SPERFELD AD, ENDRUHN S, VARON R, LUDOLPH AC, HÜBNER C. Sporadic ALS with early-onset respiratory failure is not associated with IGHMBP2 gene mutations. *J Neurol Neurosurg Psych* 2008;79:737-738
36. KÜHNLEIN P, KÜBLER A, RAUBOLD S, WORRELL M, KURT A, GDYNIA HJ, SPERFELD AD, LUDOLPH AC. Palliative care and circumstances of dying in German ALS patients using non-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:91-98

37. KÜHNLEIN P, GDYNIA HJ, SPERFELD AD, LINDNER-PFLEGHAR B, LUDOLPH AC, PROSIEGEL M, RIECKER A. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:366-74
38. KÜHNLEIN P, RINGHOFFER M, TUMANI H, GDYNIA HJ. Patientin mit organischem Psychosyndrom und neurologischen Herdzeichen unter Immunsuppression. *Internist* 2008;49:101-105
39. KÜHNLEIN P, SPERFELD AD, VANMASSENHOVE B, VAN DEERLIN V, LEE VM, TROJANOWSKI JQ, KRETZSCHMAR HA, LUDOLPH AC, NEUMANN M. Two German kindreds with familial amyotrophic lateral sclerosis due to TARDBP mutations. *Arch Neurol* 2008;65:1185-9
40. KÜHNLEIN P, SPERFELD AD, GDYNIA HJ. Differential diagnosis in progressive infantile spastic tetraparesis. *Eur J Med Res* 2008 Oct 27;13(10):447-50
41. LANG F, GULBINS E, LERCHE H, HUBER SM, KEMPE DS, FOLLER M. Eryptosis, a window to systemic disease. *Cell Physiol Biochem* 2008;22(5-6):373-80
42. LEIDNER J, PALKOWITSCH L, MARIENFELD U, FISCHER D, MARIENFELD R. Identification of lysine residues critical for the transcriptional activity and polyubiquitination of the NF-kappaB family member RelB. *Biochem J* 2008;416(1):117-27
43. LEWCZUK P, HORNEGGER J, ZIMMERMANN R, OTTO M, WILTFANG J, KORNHUBER J. Neurochemical dementia diagnostics: assays in CSF and blood. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Nov;258:44-9
44. LUDOLPH A, PINKHARDT EH, VAN ELST LT, LIBAL G, LUDOLPH AC, FEGERT JM, KASSUBEK J. Are amygdalar volume alterations in children with Tourette syndrome due to ADHD comorbidity? *Dev Med Child Neurol* 2008;50:524-529
45. LUDOLPH AG, KASSUBEK J, SCHMECK K, GLASER C, WUNDERLICH A, BUCK AK, RESKE SN, FEGERT JM, MOTTAGHY FM. Dopaminergic dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), differences between pharmacologically treated and never treated young adults: a 3,4-dihydroxy-6-[18F]fluorophenyl-1alanine PET study. *Neuroimage* 2008;41:718-27
46. LULE D, HÄCKER S, LUDOLPH AC, BIRBAUMER N, KÜBLER A. Depression und Lebensqualität bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose. *Dtsch Ärzteblatt* 2008;105:397-403
47. LULE D, LUDOLPH AC, LUDOLPH AG. Neurodevelopmental and neurodegenerative diseases – Is there a pathophysiological link? Attention-deficit/hyperactivity disorder and amyotrophic lateral sclerosis as examples. *Med Hypotheses* 2008;70:1133-1138
48. MALJEVIC S, WUTTKE TV, LERCHE H. Nervous system K_v7 disorders:breakdown of a subthreshold brake. *J Physiol* 2008;586:1791-1801 – *J Physiol-London*
49. MALJEVIC S, WUTTKE T, SEEBOHM G, LERCHE H. Role of the KCNQ gene family in ion channel disorders. *Cell Science* 2008;4:53-73, online Journal
50. MILLONIG A, DRESSEL A, BAHNER D, BITSCH A, BOGUMIL T, ELITOK E, KITZE B, TUMANI H, WEBER F, GNEISS C, DEISENHAMMER F. MxA protein – an interferon beta biomarker in primary progressive multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2008; 15:822-826

51. MÜNCH C, ZHU B, MINK A, SEEFRIED U, RIEPE MW, LUDOLPH AC, MEYER T. Chemical hypoxia facilitates alternative splicing of EAAT2 in presymptomatic APP23 transgenic mice. *Neurochem Res* 2008;33:1005-1010
52. MÜNCH C, ROLFS A, MEYER T. Heterozygous S44L missense change of the spastin gene in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Sclerosis* 2008;9:251-253
53. ORTH M, KASSUBEK J. Huntingtonsche Krankheit. *PsychoNeuro* 2008;34:367-371
54. OTTO M, LEWCZUK P, WILTFANG J. Neurochemical approaches of cerebrospinal fluid diagnostics in neurodegenerative diseases. *Methods* 2008;44:289-98
55. PALM C, TUMANI H, PIETZCKER T, BENDEL D. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis by detection of toxoplasma gondii tachyzoites in cerebrospinal fluid. *J Neurol* 2008;255:939-941
56. PINKHARDT EH, JÜRGENS R, BECKER W, MÖLLE M, BORN J, LUDOLPH AC, SCHREIBER H. Signs of impaired selective attention in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2008;255:532-538
57. PINKHARDT EH, SPERFELD AD, BRETSCHNEIDER V, UNRATH A, LUDOLPH AC, KASSUBEK J. Is spinal epidural lipomatosis an MRI-based diagnosis with clinical implications? A retrospective analysis. *Acta Neurol Scand* 2008;117:409-414
58. PINKHARDT EH, JÜRGENS R, BECKER W, VALDARNO F, LUDOLPH AC, KASSUBEK J. Differential diagnostic value of eye movement recording in PSP-Parkinsonism, Richardson s syndrome, and idiopathic Parkinson s disease. *J Neurol* 2008; 255(12):1916-1925
59. POLMAN C, KAPPOS L, FREEDMAN MS, EDAN G, HARTUNG HP, MILLER DH, MONTALBÁN X, BARKHOF F, SELMAJ K, UITDEHAAG BM, DAHMS S, BAUER L, POHL C, SANDBRINK R; BENEFIT INVESTIGATORS [TUMANI H]. Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b. *J Neurol* 2008;255:480-7
60. PRILLER J, ECKER D, LANDWEHRMEYER B, CRAUFURD D. A Europe-wide assessment of current medication choices in Huntington's disease. *Movement Disord* 2008;23(12):1788
61. RASCOL O, POEWE W, LEES A, ARISTIN M, SALIN L, JUHEL N, WALDHAUSER L, SCHINDLER T, ADVANS STUDY GROUP [SABOLEK M, STORCH A]. Tesofensine (NS 2330), a monoamine reuptake inhibitor, in patients with advanced Parkinson disease and motor fluctuations. *Arch Neurol* 2008;85:577-583
62. RIECKER A. Insulärer Kortex und Sprachproduktion. *Nervenheilkunde* 2008;5:381-389
63. RIECKER A, BRENDL B, ZIEGLER W, ERB M, ACKERMANN H. The influence of syllable onset complexity and syllable frequency on speech motor control. *Brain Lang* 2008;107:102-113
64. RIEPE M, HUBER R. Secondary stroke prevention. Inside the vessels and beyond. *CNS Drugs* 2008;22:113-121

65. SABOLEK M, MIESKES I, LENK T, LEHMENSIEK V, HERMANN A, SCHWARZ J, STORCH A. Stage-dependent vulnerability of fetal mesencephalic neuroprogenitors towards dopaminergic neurotoxins. *NeuroToxicology* 2008;29:714-721
66. Sättler MB, WILLIAMS SK, NEUSCH C, OTTO M, PEHLKE JR, BÄHR M, DIEM R. Flupirtine as neuroprotective add-on therapy in autoimmune optic neuritis. *Am J Pathol* 2008;173:1496-507
67. SCHÜLE R, KREMER BPH, KASSUBEK J, AUER-GRUMBACH M, KOSTIC V, KLOPSTOCK T, KLIMPE S, OTTO S, BOESCH S, VAN DE WARRENBURG BP, SCHÖLS L. SPG10 is a rare cause of spastic paraplegia in European families. *J Neurol Neurosurg Psych* 2008;79:584-587
68. STEINACKER P, HENDRICH C, SPERFELD AD, JESSE S, LEHNERT S, PABST A, VON ARNIM C, UTTNER I, TUMANI H, LEE VM, TROJANOWSKI JQ, KRETZSCHMAR HA, LUDOLPH AC, NEUMANN M, OTTO M. TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1481-1487
69. STEINBRINK C, VOGT K, KASTRUP A, MÜLLER H-P, JUENGLING FD, KASSUBEK J, RIECKER A. The contribution of white and gray matter differences to developmental dyslexia: nsights from DTI and VBM at 3.0 Tesla. *Neuropsychologia* 2008;46: 3170-3178
70. STORCH A, VLADIMIRTSEV VA, TUMANI H, WELLINGHAUSEN N, HAAS A, KRIVOSHAPKIN VG, LUDOLPH AC. Viliuisk encephalomyelitis in Northeastern Siberia is not caused by *Borrelia burgdorferi* infection. *Neurol Sci* 2008;29:11-14
71. SÜSSMUTH S, BRETTSCHEIDER J, LUDOLPH AC, TUMANI H. Biochemical markers in CSF of ALS patients. *Curr Med Chem* 2008;15:1788-1801
72. SULS A, DEDEKEN P, GOFFIN K, VAN ESCH H, DUPONT P, CASSIMAN D, KEMPFLER J, WUTTKE TV, WEBER Y, LERCHE H, AFAWI Z, VANDENBERGHE W, KORCZYN AD, BERKOVIC SF, EKSTEIN D, KIVITY S, RYVLIN P, CLAES LRF, DEPRez L, MALJEVIC S, VARGAS A, VAN DYCK T, GOOSSENS D, DEL-FAVERO J, VAN LAERE K, DE JONGHE P, PAESSCHEN WV. Paroxymal exercise-indzced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008;131:1831-1844
73. THOMAS AV, BEREZOVSKA O, HYMAN BT, VON ARNIM CAF. Visualizing interaction of proteins relevant to Alzheimer`s disease in intact cells. *Methods* 2008;44:299-303
74. TORSVIK M, HAEGBLUM A, EIDE GE, SCHMUTZHARD E, VETVIK K, WINKLER AS. Cardiovascular autonomic function tests in an African population. *BMC Endocr Disord* 2008 30;8(1):19
75. TRENKWALDER C, BENES H, POEWE W, OERTEL WH, GARCIA-BORREGUERO D, DE WEERD AW, FERINI-STRAMBI L, MONTAGNA P, ODIN P, STIASNY-KOLSTER K, HÖGL B, CHAUDHURI KR, PARTINEN M, SCHOLLMAYER E, KOHNEN R; SP790 STUDY GROUP [KASSUBEK J]. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, Placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008 Jul;7(7):595-604

76. TUMANI H, TEUNISSEN C, SÜSSMUTH S, OTTO M, LUDOLPH AC, BRETTSCHEIDER J. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in chronic neurological diseases. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8:479-494
77. TUMANI H. Corticosteroids and plasma exchange in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:36-42
78. UHRIG M, BRECHLIN P, JAHN O, KNYAZEV Y, WENINGER A, BUSIA L, HONARNEJAD K, OTTO M, HARTMANN T. Upregulation of CRABP1 in human neuroblastoma cells overproducing the Alzheimer-typical Abeta42 reduces their differentiation potential. *BMC Med* 2008;6:38
79. UNRATH A, KLOSE U, GRODD W, LUDOLPH AC, KASSUBEK J. Directional colour encoding of the human thalamus by diffusion tensor imaging. *Neurosci Lett* 2008;434:322-327
80. UNRATH A, MÜLLER HP, LUDOLPH AC, RIECKER A, KASSUBEK J. Cerebral white matter alterations in idiopathic restless legs syndrome, as measured by diffusion tensor imaging. *Mov Disord* 2008;23:1250-1255
81. VON ARNIM CAF, VON EINEM B, WEBER P, WAGNER M, SCHWANZAR D, SPOELGEN R, STRAUSS WLS, SCHNECKENBURGER H. Impact of cholesterol level upon APP and BACE proximity and APP cleavage. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;370:207-212
82. WEBER Y, STORCH A, WUTTKE TV, BROCKMANN K, KEMPFFLE J, MALJEVIC S, MARGARI L, KAMM C, SCHNEIDER SA, HUBER SM, PEKRUN A, ROEBLING R, SEEBOHM G, KOKA S, LANG C, KRAFT E, BLAZEVIC D, VARGAS AS, FAULER M, MOTTAGHY FM, MÜNCHAU A, EDWARDS MJ, PRESICCI A, MARGARI F, GASSER T, LANG F, BHATIA KP, LEHMANN-HORN F, LERCHE H. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce haemolytic anemia by a cation leak. *J Clin Invest* 2008;118:2157-2168
83. WEBER YG, JACOB M, WEBER G, LERCHE H. A BFIS-like syndrome with late onset and febrile seizures: suggestive linkage to chromosome 16p11.2-16q12.1. *Epilepsia* 2008; 49:1959-64
84. WEBER Y, LERCHE H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:648-654
85. WEISS CK, KOHNLE MV, LANDFESTER K, HAUKE T, FISCHER D, SCHMITZ-WIENKE J, MAILÄNDER V. The first step into the brain: uptake of NIO-PBCA nanoparticles by endothelial cells in vitro and in vivo, and direct evidence for their blood-brain barrier permeation. *Chem Med Chem* 2008;3(9):1395-403
86. WIENDL H, TOYKA KV, RIECKMANN P, GOLD R, HARTUNG HP, HOHLFELD R. [TUMANI H]. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008;255(10):1449-63
87. WINKLER AS, SALMHOFER G, HELBOK R, KALOKOLA F, MATUJA W, SCHMUTZHARD E. In-hospital risk estimation in children with malaria – early predictors of morbidity and mortality. *J Trop Pediatr* 2008;54:184-191
88. WINKLER AS, BLOCHER J, AUER H, GOTWALD T, MATUJA W, SCHMUTZHARD E. Anticysticercal and antitoxocaral antibodies in people with epilepsy in rural Tanzania. *Trop Soc Trop Med H* 2008;102:1032-1038

89. WINKLER AS, FRIEDRICH K, KÖNIG R, MEINDL M, HELBOK R, UNTERBERGER I, GOTWALD T, DHARSEE J, VELICHETI S, KIDUNDA A, JILEK-AALL L, MATUJA W, SCHMUTZHARD E. The head nodding syndrome--clinical classification and possible causes. *Epilepsia* 2008;49(12):2008-15
90. WOLF RC, VASIC N, SCHÖNFELDT-LECUONA C, ECKER D, LANDWEHRMEYER GB. Funktionelle Bildgebung kognitiver Prozesse bei M.-Huntington-Patienten und präsymptomatischen Mutationsträgern. *Nervenarzt* 2008;79:408-420
91. WOLF RC, SAMBATARO F, VASIC N, SCHÖNFELDT-LECUONA C, ECKER D, LANDWEHRMEYER B. Aberrant connectivity of lateral prefrontal networks in prexymptomatic Huntington's disease. *Exp Neurol* 2008;213:137-144
92. WOLF RC, SAMBATARO F, VASIC N, SCHÖNFELDT-LECUONA C, ECKER D, LANDWEHRMEYER B. Altered frontostriatal coupling in pre-manifest Huntington's disease: effects of increasing cognitive load. *Eur J Neurol* 2008 Nov;15(11):1180-90
93. WUTTKE TV, PENZIEN J, FAULER M, SEEBOHM G, LEHMANN-HORN F, LERCHE H, JURKAT-ROTT K. Neutralization of a negative charge in the S1-S2 region of the Kv7.2 (KCNQ2) channel affects voltage-dependent activation in neonatal epilepsy. *J Physiol* 2008;586:545-555 *J physiol-London*
94. YILMAZ A, GDYNIA HJ, BACCOUCHE H, MAHRHOLDT H, MEINHARDT G, BASSO C, THIENE G, SPERFELD AD, LUDOLPH AC, SECHTEM U. Cardiac involvement in patients with Becker muscular dystrophy: new diagnostic and pathophysiological insights by a CMR approach. *J Cardiovasc Magn R* 2008;10:50

9.2 Bücher und Buchbeiträge

1. ACKERMANN H, RIECKER A. Functional brain imaging of speech motor control. In: Maassen B, van Lieshout, P.H.H.M. (Hrsg.) *Speech motor control: New developments in basic and applied research*. Oxford University Press 2008
2. HENKEL K, WALTERFANG M, VELAKOULIS D, DANEK A, KASSUBEK J. Volumetric neuroimaging in neuroacanthocytosis. In: R. H. Walker, S. Saiki, A. Danek (Eds.): *Neuroacanthocytosis syndromes II*. Springer Berlin/Heidelberg 2008: 175-185
3. KASSUBEK J, UNRATH A. CT und MRT in der Diagnostik von Parkinsonsyndromen. In: W. Jost (Ed.): *Diagnostik des Parkinsonsyndroms*. Unimed (Bremen) 2008; 71-79
4. MÜLLER H.-P., KASSUBEK J. *Multimodal Imaging in Neurology. Special Focus on MRI Applications and MEG*. Editor: J. D. Enderle, University of Connecticut. ISBN: 1-59829-550-0; 85 Seiten
5. OTTO M, TUMANI H, LUDOLPH AC, METTENLEITER T, GROSCHUPM. Prion-Erkrankungen. In: *Klinische Infektiologie*, Hrsg.: Marre, Mertens, Trautmann, Zimmerli. Urban & Fischer (München, Jena), Auflage 2008, 901-914
6. TUMANI H, MARRE R, KORN K. ZNS-Hirnhäute peripheres Nervensystem. In: *Klinische Infektiologie*, Hrsg.: Marre, Mertens, Trautmann, Zimmerli. Urban & Fischer (München, Jena), 2. Auflage 2008, 221-262

