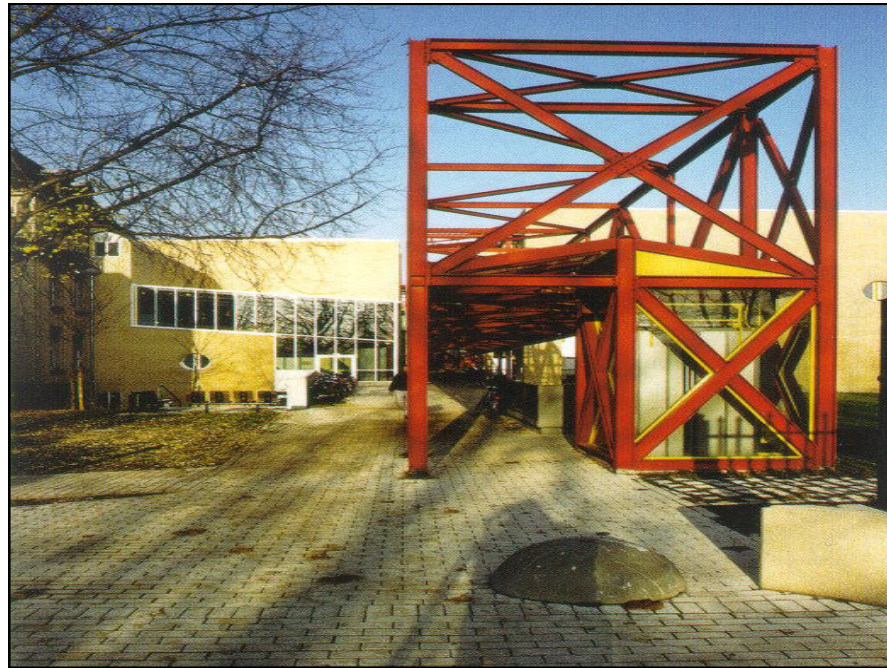
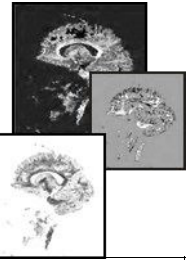


Neurologie Update

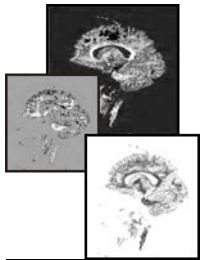


Universitätsklinikum
Mannheim
Universität Heidelberg
2013-2015

Inhaltsverzeichnis



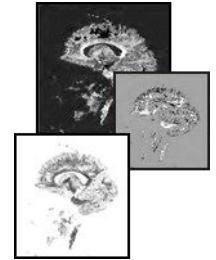
| <u>Inhaltsverzeichnis</u> | <u>Autor</u> | <u>Seite</u> |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------|
| <u>Vorwort</u> | Prof. Dr. Hennerici | 1-2 |
| <u>1. Klinikleitung—Oberärzte—Mitarbeiter</u> | Frau Knoll | 3-7 |
| <u>2. Seminare</u> | Frau Gryger | 8-10 |
| <u>3. Publikationen & Bücher</u> | Frau Garcia-Knapp | 11-25 |
| <u>4. Promotionen, Habilitationen, Berufungen & Verabschiedungen</u> | Frau Knoll | 26 |
| <u>5. Leistungsstatistik</u> | | |
| 5.1. stationäre Leistungen | Frau Knoll | 27-31 |
| 5.2. technische Leistungen | Frau Knoll | 32-34 |
| 5.3. ambulante Leistungen | Frau Knoll | 35-36 |
| 5.4. Stroke Unit in Zahlen in Mannheim und VUD | Frau Knoll | 37-42 |
| <u>6. Neurologische Klinik Mannheim im Netz</u> | Frau Roßmanith | 43-44 |
| <u>7. Spezialeinrichtungen</u> | | |
| 7.1 Stroke Unit | PD Dr. Alonso | 45-48 |
| 7.2. Spezialambulanz für Bewegungsstörungen | PD Dr. Blahak | 49-50 |
| 7.2.1. Neuromuskuläres Zentrum | PD Dr. Blahak | 51 |
| 7.2.2. Zentrum für seltene Erkrankungen | PD Dr. Blahak | 52 |
| 7.3. Epilepsiezentrum | PD Dr. Chatzikonstantinou | 53 |



Inhaltsverzeichnis

| <u>Inhaltsverzeichnis</u> | <u>Autor</u> | <u>Seite</u> |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------|
| 7.4. Neuroonkologie | Prof. Dr. Fatar | 54-55 |
| 7.5. Multiple Sklerose | Prof. Dr. Gass / Dr. Eisele | 56-59 |
| 7.6. Neuropsychologie | Dr. Ebert | 60-62 |
| <u>8. Forschung</u> | | |
| 8.1. klinische Studien | PD Dr. Griebe | 63-65 |
| 8.2. MR-Forschungsgruppe | Prof. Dr. Szabo | 66-72 |
| 8.3. neurovaskulärer Ultraschall | PD Dr. Alonso | 73-79 |
| 8.4. Tiefe Hirnstimulation | PD Dr. Blahak | 80-83 |
| 8.5. Experimentelle Forschung | Prof. Dr. Fatar / Dr. Reuter | 84-92 |
| <u>9. Forschungsprojekte</u> | | |
| 9.1. Herzenssache Schlaganfall | Prof. Dr. Fatar | 93 |
| 9.2. HIRNaktivität | PD Dr. Griebe | 94-95 |
| 9.3. BMBF-Nachwuchsgruppe | Prof. Dr. Kern | 96-99 |
| 9.4. TANZaktiv | PD Dr. Griebe | 100 |
| 9.5. SFB 636: Lernen, Gedächtnis & Plastizität des Gehirns | Prof. Dr. Szabo | 101-102 |
| 9.6. Natrium-MRT | Prof. Dr. Fatar | 103 |
| <u>10. Weiterbildung und Lehre</u> | Prof. Dr. Fatar | 104-105 |

Vorwort

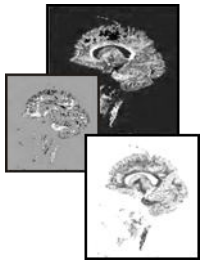


Am 1.10.2015 scheidet mich aus Altersgründen als Lehrstuhlinhaber für Neurologie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und Direktor der Neurologischen Universitätsklinik der Universitätsmedizin Mannheim nach über nach über 26 Jahren - davon über 12 Jahren als Ärztlicher Direktor der UMM sowie einer Amtsperiode als Prodekan unserer Fakultät - aus dem Dienst. Damit endet für mich eine interessante und von Beginn an ereignisreiche, oftmals sehr erfüllende und glückliche Zeit seit jenem Herbst 1989, als Deutschland sich so grundlegend veränderte und nur wenige Tage nach meinem Wechsel mit einigen Mitarbeitern aus Düsseldorf in Berlin die Mauer fiel.

Im folgenden Vierteljahrhundert entwickelten sich zahlreiche Strukturen zur Diagnostik und Therapie, Prävention und Rehabilitation in der Neurologie in spannender Abwechslung mit dramatischer Geschwindigkeit: So konnten wir die häufigste neurologische Erkrankung, den akuten Schlaganfall, erstmals mit nicht-invasiven bildgebenden Verfahren innerhalb von Minuten samt seiner häufigsten individuellen Ursachen erkennen, auf neu eingerichteten Schlaganfall-Intensivstationen (Stroke Units) unmittelbar behandeln und von Beginn an Strategien entwickeln, die den Verlauf der Erkrankung sowie Vorbeugung und Rehabilitation grundlegend verbesserten.

Die Einrichtung von nationalen und internationalen Kompetenzzentren zur Schlaganfallbehandlung und der Austausch rasch wachsender wissenschaftlicher Erkenntnisse rund um den Globus begann in dieser Zeit des Übergangs und wurde von uns aktiv mitgestaltet: (1) Mit Gründung einer der erfolgreichsten Schlaganfallkonferenzen (www.eurostroke.eu) weltweit, (2) erstmalig großangelegter Forschungsprojekte auf diesem lange vernachlässigten Gebiet auf nationaler und europäischer Ebene (European Stroke Network) sowie (3) eine Vielzahl eigener Publikationen und Forschungsk Kooperationen zwischen Mitarbeitern der Mannheimer Universitätsklinik und Kollegen, die aus dem Ausland zu uns kamen. Unlängst haben wir auch eine internationale Stiftung (www.esrf.website) zur Förderung der Forschung auf diesem Gebiet gegründet, um deren Unterstützung ich auch bei dieser Gelegenheit bitte.

Allen meinen Mitarbeitern unserer Klinik und in der UMM bin ich für die gute Zusammenarbeit in den vergangenen Jahren und ihre Unterstützung dankbar - über jede Anerkennung und insbesondere Verbesserung der Erkrankungen der uns anvertrauten individuellen Patienten haben wir uns herzlich gefreut und wenn es trotz aller Mühen und großen Engagements - wie immer in der Medizin und auf dem Lebensweg eines jeden Arztes - auch schmerzhaft Erfahrungen und die Erkenntnis letztendlich immer nur vorläufiger Erfolge



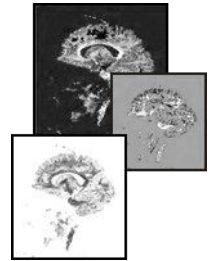
Vorwort

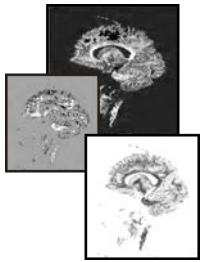
unserer Kunst und Wissenschaft gab, dann haben wir uns alle Mühe gegeben, auch dieses Schicksal menschlich gemeinsam durchzustehen. In diesem Sinne grüße ich Sie alle freundlich und bitte Sie, auch weiterhin unserer Klinik und unseren Mitarbeitern Ihr Vertrauen zu schenken und dies auf meinen Nachfolger / meine Nachfolgerin zu übertragen, die hoffentlich bald im gemeinsamen Berufungsverfahren von Fakultät und Klinikum ausgewählt werden wird.

Ihr Michael G. Hennerici

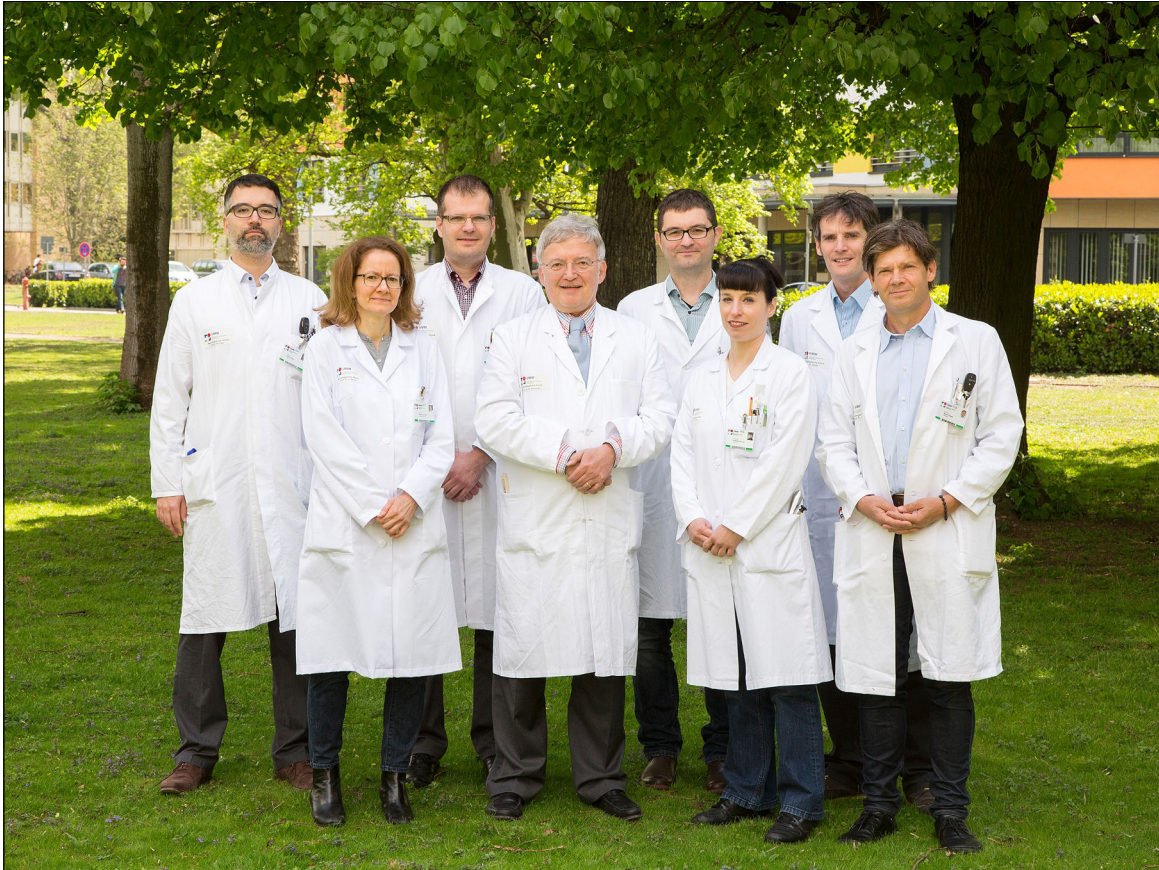


1. Mitarbeiter im Sommer 2015





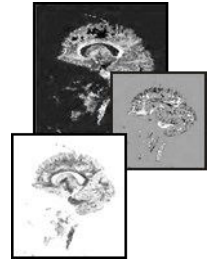
1. Oberärzte



Hintere Reihe: Prof. Dr. M. Fatar, PD Dr. C. Blahak, PD Dr. A. Chatzikonstantinou, PD Dr. M. Griebe

Vordere Reihe: Prof. Dr. K. Szabo, Prof. Dr. M. Hennerici, PD Dr. A. Alonso, Prof. Dr. A. Gass

1. Klinikbesetzung



Aktuelle Mitarbeiter:

Stand 30.09.2015

Direktor:

Prof. Dr. Michael Hennerici

leitende Oberärztin:

Prof. Dr. Kristina Szabo

stellvertretender Klinikdirektor:

Prof. Dr. Marc Fatar

W3-Professur:

Prof. Dr. Achim Gass

Oberärzte/-innen:

PD Dr. Angelika Alonso

PD Dr. Christian Blahak

PD Dr. Anastasios Chatzikonstantinou

PD Dr. Martin Griebe

Fachärzte:

Dr. Valentin Held

Dr. Marc Wolf

wissenschaftliche Assistenten/-innen:

Christian Bähr

Dr. Philipp Eisele

Alexandra Filipov

Dr. Carolin Hoyer

Matti Klockziem

Dr. Annika Marzina

Nadja Meyer

Hans-Werner Pledl

Dr. Tamara Sauer

Dr. Susanne Strothmann

Dr. Christopher-Jan Schwarzbach

Dr. med. Markus Stürmlinger

Matthias Wittayer

wissenschaftliche Mitarbeiter Forschung:

Dr. rer. nat. Claudia Borrmann

Dr. rer. nat. Saskia Grudzenski-Theis

Dipl. inform. Christina Roßmanith

Neuropsychologinnen:

Dr. Katrin Claßen

Dr. Anne Ebert

medizinisch-technische Assistenten/-innen:

Erika Baljuk

Andrea Braun-Kornmüller

Andrea Epple

Birgit Fuchs

Petra Kuprion

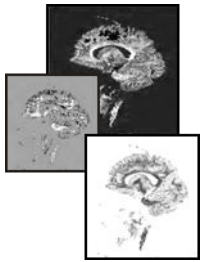
Jens Müller

Anna Rödl Diana Schröder

Petra Stoiber

Claudia Uhr

Agnes Wegrzyniak



1. Klinikbesetzung

Sekretärinnen:

Birgit Gryger
Nicole Bergmann

Ursula Duschau-Wicke
Maria Garcia-Knapp

Sozialarbeiterin:

Waltraud Kark

Study Nurse und Qualitätskontrolle:

Kathrin Knoll

Systemadministration:

Thomas Heine

Organisation Lehre

Erika Schneider

Forschungswissenschaftler:

Dr. M. Porobic (Kroatien): 2013
Dr. K. König (Norwegen): 2013
Dr. S. Okazaki (Japan): 2013 bis 2015

Ehemalige Mitarbeiter:

(siehe auch Seite 26)

Oberärzte:

Prof. Dr. Rolf Kern
Prof. Dr. Stephen Meairs

Fachärzte:

Dr. Micha Kablau
Dr. Christian Sick
Dr. Eva Hornberger

Assistenzärzte/-innen:

Bettina Anders
Dr. Dimitrios Artemis
Dr. Tilman Menzel
Dr. Olaf Willmann

wissenschaftliche Mitarbeiter Forschung:

Dr. rer. nat. Johannes Gregori

Neuropsychologinnen:

Dr. Elke Ahlsdorf

Medizinisch-technische Assistentinnen:

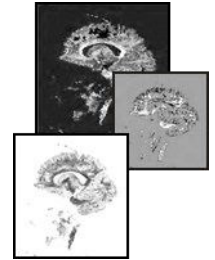
Reja Spiesberger

Systemadministration:

Sonja Karam

Ab 2013

1. Klinikbesetzung



Pflege:

Petra Büßecker (Pflegeleitung Neubau Ost)

Station 13-2 mit Stroke Unit und 14-2:

Elisabeth Reyes-Maldonado (Stationsleitung)

Sven Gärtner (stellv. Stationsleitung)

Mara Alt

Janet Dubaic

Christina Dannhäuser

Ingeborg Durham

Agatha Epp

Viktoria Gieder

Annette Gmahl

Sonja Göckel

Tobias Gutperle

Anna-Carina Herrmann

Ralf Jablonski

Cosima Jost

Linda Kazemi

Simone Kinzig

Adrian Klefenz

Annegret Kowoll

Joana Litke

Evelina Lulay

Meliha Mecit

Vincent Misch

Uwe Mundstock

Sidney Noonchester

Sandra Odobasic-Stiv

Alisa Pagel

Änne Peterreit

Calogera Piazza

Carolin Renner

Sofie Schlicher

Heinz Schmiedel

Jens Schneider

Franziska Schrader

Beate Schymetzko

Olga Schwarzkopf

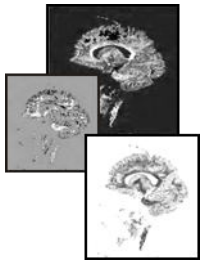
Beate Tisu-Opera

Christian Trautmann

Heike Vater

Petra Wagenführer

Sabrina Wojcik



2. Seminare

Seminare 2013:

14. Januar 2013

Prof. Dr. D. Hänggi (Düsseldorf)

Der zerebrale Vasospasmus nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung: Aktueller Stand und Perspektiven der Behandlung

21. Januar 2013

Prof. Dr. D. F. Braus (Wiesbaden)

Ein Blick ins Gehirn: Alterung und Demenzen

04. Februar 2013

Prof. Dr. I Sandalcioglu (Essen)

Moderne Aspekte der Bildgebung und deren Bedeutung in der Behandlung zerebrovaskulärer Erkrankung

18. Februar 2013

PD Dr. F. Ringel (München)

Operative Gliomtherapie—lohnt sich der Aufwand?

25. Februar 2013

PD Dr. St. Förster (München)

Molekulare PET-Bildgebung bei neurodegenerativen Demenzerkrankungen

14. April 2013

Gemeinsame Fallkonferenz Mannheim / Ludwigshafen / Heidelberg in Heidelberg

22. April 2013

Prof. Dr. M. Nakamura (Hannover)

Die chirurgische Behandlung intrakranieller Meningeome — aktuelle Konzepte

13. Mai 2013

Prof. Dr. M. Simon (Bonn)

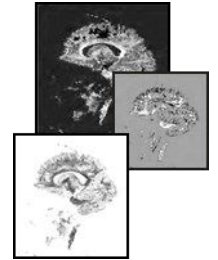
Genetische Prädisposition in der Neurochirurgie — klinische Perspektive

10. Juni 2013

PD Dr. Ch. Förch (Frankfurt/Main)

Antikoagulantien-assoziierte Hirnblutung — Neues aus der translationalen Forschung

2. Seminare



17. Juni 2013

PD Dr. J. Woitzik (Berlin)

Cortical Spreading Depression bei SAB und Schlaganfall

04. November 2013

Prof. Dr. A. C. Ludolph (Ulm)

Pathogenese der ALS—Konzepte und therapeutische Ansätze im Jahr 2013

08. Juli 2013

Prof. Dr. O. Wolf (Bochum)

Wie Stress unser Gedächtnis beeinflusst

25. November 2013

PD Dr. J. Fiebach (Berlin)

Schlaganfall-MRT—Klinisches Werkzeug oder Forschers Spielzeug?

22. Juli 2013

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. M. V. Singer (Schriesheim)

Vier Wochen als „praktischer“ Arzt am DK-GERMAN MEDICAL DIAGNOSTIC CENTER in Kabul

02. Dezember 2013

Prof. Dr. O. W. Sakowitz (Heidelberg)

Operative Therapie in der interdisziplinären Behandlung arteriovenöser Malformationen

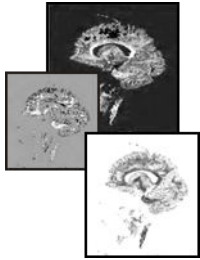
28. Oktober 2013

Gemeinsame Fallkonferenz Mannheim / Ludwigshafen / Heidelberg in Ludwigshafen

09. Dezember 2013

Dr. J. Wuerfel (Göttingen)

Wenn der Kern spinnt—neuroimmunologische Bildgebung



2. Seminare

Seminare 2014

20. Januar 2014

Prof. Dr. H. Lerche (Tübingen)

Mechanismen genetischer Epilepsien und verwandter neurologischer Erkrankungen

29. Januar 2014

Gemeinsame Fallkonferenz Mannheim / Ludwigshafen / Heidelberg in Ludwigshafen

03. Februar 2014

Prof. Dr. H-P. Hartung (Düsseldorf)

Perspektiven der MS-Therapie

17. Februar 2014

Dr. R. Surges (Bonn)

Herzfunktionsstörung bei Epilepsie: neue Erkenntnisse zu Ursachen und Folgen

29. September 2014

Prof. Dr. J. K. Krauss (Hannover)

Tiefe Hirnstimulation: von Bewegungsstörungen zur Psychiatrie und weiter

06. Oktober 2014

Prof. Dr. A. Kühn (Berlin)

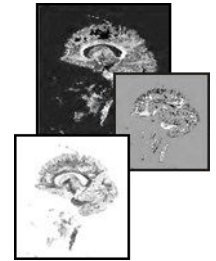
Pathophysiologie der Bewegungsstörungen—neue Erkenntnisse durch direkte Anleitung neuronaler Aktivität aus den Basalganglien

13. Oktober 2014

PD Dr. H. Huttner (Erlangen)

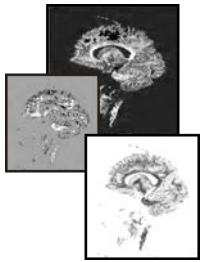
Neurogenese nach Schlaganfall? 14C-Radiocarbonmethode zur Altersdatierung von Neuronen

3. Publikationen



Originalpublikationen 2013:

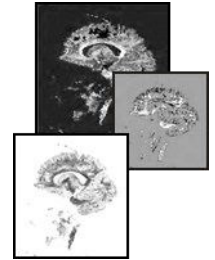
- Abbott AL, Adelman MA, Alexandrov AV, Barber PA, Alexandrov AV, Hennerici MG, Barnett HJ, Beard J, Bell P, Björck M, Blacker D, Bonati LH, Brown MM, Buckley CJ, Cambria RP, Castaldo JE, Comerota AJ, Connolly ES Jr., Dalman RL, Davies AH, Eckstein HH, Faruqi R, Feasby TE, Fraedrich G, Glovickzki P, Hankey GJ, Harbaugh RE, Heldenberg E, Hennerici MG, Hill MD, Kleinig TJ, Mikhailidis DP, Moore WS, Naylor R, Nicolaides A, Paraskevas KI, Pelz DM, Prichard JW, Purdie G, Ricco JB, Ringleb PA, Riles T, Rothwell PM, Sandercock P, Sillesen H, Spence JD, Spinelli F, Sturm J, Tan A, Thapar A, Veith FJ, Wijeratne T, Zhou W
Why calls for more routine carotid stenting are currently inappropriate: an international, multispeciality, expert review and position statement
Stroke 2013; 44 (4): 1186-90 (IF: 5,729)
- Achtnichts L, Gonen O, Rigotti DJ, Babb JS, Naegelin Y, Penner IK, Bendfeldt K, Hirsch J, Amann M, Kappos L, Gass A
Global N-acetylaspartate concentration in benign and non-benign multiple sclerosis patients of long disease duration
Eur J Radiol 2013; 82 (12): e848-52 (IF: 2,512)
- Ali M, Hazelton C, Lyden P, Pollock A, Brady M; VISTA Collaboration
Recovery from poststroke visual impairment: evidence from a clinical trials resource
Neurorehabil Neural Repair 2013; 27 (2): 133-41 (IF: 4,495)
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG
The ASCOD Phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping)
Cerebrovasc Dis 2013; 36 (1): 1-5 (IF: 2,814)
- Anders B, Alonso A, Artemis D, Schäfer A, Ebert A, Kablau M, Fluechter S, Findeisen P, Hennerici MG, Fatar M
What does elevated high-sensitive troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial infarction or a marker for high-risk patients?
Cerebrovasc Dis 2013; 36 (3): 211-217 (IF: 2,814)



3. Publikationen

- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Dirnagl U, Hakim A, Macleod M, Fisher M, Howells D, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Alan SM, Steinberg G, Planas A, Boltze J, Savitz S, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Iadecola C, Meairs S, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J; INTERACT2 Investigators
Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage
N Engl J Med 2013; 368 (25): 2355-65 (IF: 51,658)
- Baezner H, Blahak C, Capelle HH, Schrader C, Lütgens G, Krauss JK
Transient global amnesia associated with accidental high-frequency stimulation of the right hippocampus in deep brain stimulation for segmental dystonia
Stereotact Funct Neurosurg 2013; 91 (5):335-7 (IF: 1,458)
- Bolognese M, Artemis D, Alonso A, Hennerici MG, Meairs S, Kern R
Real-time ultrasound perfusion imaging in acute stroke: Assessment of cerebral perfusion deficits related to arterial recanalization
Ultrasound Med Biol 2013; 39 (5):745-52 (IF: 2,293)
- Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Schaefer A, Hennerici MG
Risk prediction of subsequent early stroke in patients with transient ischemic attacks
Cerebrovasc Dis 2013; 36 (2):106-109 (IF: 2,814)
- Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Dichgans M, Gaertner B, Jungehulsing GJ, Hennerici MG, Heuschmann P, Holzhausen M, Kaps M, Kessler C, Martus P, Putaala J, Ropele S, Tanislav C, Tatlisumak T, Norrving B, Rolfs A; On behalf of the sifap 1 investigators
MRI in acute cerebral ischemia of the young: The Stroke in Young Fabry Patients (sifap 1) Study
Neurology 2013; 81 (22): 1914-1921 (IF: 8,312)
- Fox K, Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Hennerici MG, Mattle HP, Rothwell PM; on behalf of the PERFORM Study Investigators
Heart rate is a prognostic risk factor for myocardial infarction: A post hoc analysis in the PERFORM (Prevention of cerebrovascular and cardiovascular Events of ischemic origin with teRutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack) study population
Int J Cardiol 2013; 168 (4): 3500-5 (IF: 5,509)

3. Publikationen



Gregori J, Schuff N, Kern R, Günther M

T2-based arterial spin labeling measurements of blood to tissue water transfer in human brain

J Magn Reson Imaging 2013; 37: 332-342 (IF: 2,698)

Griebe M, Kern R, Eisele P, Sick C, Wolf ME, Sauter-Servaes J, Gregori J, Günther M, Hennerici MG, Szabo K

Continuous magnetic resonance perfusion imaging acquisition during systemic thrombolysis in acute stroke

Cerebrovasc Dis 2013; 35 (6): 554-9 (IF: 2,814)

Gumbinger C, Reuter B, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Drewitz E, Habscheid W, Daffertshofer M, Diehm C, Neumaier S, Kern R, Ringleb PA, Hacke W, Hennerici MG

A consecutive and prospective stroke database covers the state of Baden-Wuerttemberg with 10.8 million inhabitants in Germany

Neuroepidemiology 2013; 41 (3-4): 161-168 (IF: 2,370)

Hajjar K, Fulton RL, Diener HC, Lees KR, VISTA Collaborators

Does the cognitive measure Cog-4 show improvement among patients treated with thrombolysis after acute stroke?

Int J Stroke 2013; 8 (8): 652-6 (IF: 2,748)

Hennerici MG, Shinohara Y

Comparison of stroke guidelines: similarities and differences between Japanese and European recommendations for the management and prevention of acute ischemic and hemorrhagic strokes

Cerebrovasc Dis 2013; 35 (5): 399-401 (IF: 2,814)

Kablau M, Alonso A, Hennerici MG, Fatar M

Treatment with tPA predicts better outcome even if MCA occlusion persists

Int J Stroke 2013; 8 (7): 496-502 (IF: 2,748)

Kern R, Nagayama M, Toyoda K, Steiner T, Hennerici MG, Shinohara Y

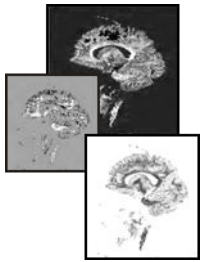
Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke

Cerebrovasc Dis 2013; 35 (5):402-18 (IF: 2,814)

Kollmann C, Ter Haar G, Dolezal L, Hennerici M, Salvesen KA, Valentin L

Ultraschall emissionen: thermische (TI) und mechanische (MI) indizes

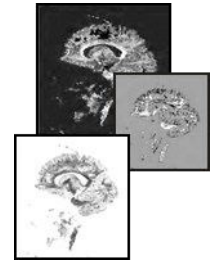
Ultraschall Med 2013; 34 (5): 422-31 (IF: 4,116)



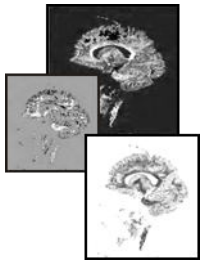
3. Publikationen

- Kreisel SH, Blahak C, Bänzner H, Inzitari D, Pantoni L, Poggese A, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Hennerici MG
Deterioration of gait and balance over time: the effects of age-related white matter change - The LADIS study
Cerebrovasc Dis 2013; 35 (6): 544-53 (IF: 2,814)
- Linke J, King AV, Poupon C, Hennerici MG, Gass A, Wessa M
Impaired anatomical connectivity and related executive functions: differentiating vulnerability and disease marker in bipolar disorder
Biol Psychiatry 2013; 74 (12): 908-16 (IF: 9,247)
- Macfarlane MD, Looi JC, Walterfang M, Spulber G, Velakoulis D, Styner M, Crisby M, Orndahl E, Erkinjuntti T, Waldemar G, Garde E, Hennerici MG, Bänzner H, Blahak C, Wallin A, Wahlund LO; LADIS Study Group
Shape abnormalities of the caudate nucleus correlate with poorer gait and balance: results from a subset of the LADIS study
Am J Geriatr Psychiatry 2013; S1064-7481 (IF: 4,131)
- Venketasubramanian N, Hennerici MG
How to handle a rejection. Teaching course presentation at the 21st European Stroke Conference, Lisboa, May 2012
Cerebrovasc Dis 2013; 35 (3): 209-212 (IF: 2,723)
- Moleiro C, Madureira S, Verdelho A, Ferro JM, Poggese A, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Hennerici M, O'Brien J, Pantoni L, Salvadori E, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D; LADIS study
Confirmatory factor analysis of the Neuropsychological Assessment Battery of the LADIS study: A longitudinal analysis
J Clin Exp Neuropsychol 2013; 35 (3): 269-78 (IF: 2,133)
- Palm F, Kleemann T, Dos Santos M, Urbanek C, Buggle F, Safer A, Hennerici MG, Becher H, Zahn R, Grau AJ
Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS (2), CHA (2), DS (2) - VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures
Eur J Neurol 2013; 20: 117-123 (IF: 3,692)
- Poggese A, Gouw A, van der Flier W, Pracucci G, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien JT, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Scheltens P, Inzitari D, Pantoni L
Cerebral white matter changes are associated with abnormalities on neurological examination in non-disabled elderly: the LADIS study
J Neurol 2013; 260 (4): 1014-21 (IF: 3,578)

3. Publikationen



- Reuter B, Rodemer C, Grudzenski S, Couraud PO, Weksler B, Romero IA, Meairs S, Bugert P, Hennerici MG, Fatar M
Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors in a human endothelial cell culture model of cerebral ischemia
Cerebrovasc Dis 2013; 35 (6): 514-20 (IF: 2,814)
- Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, Böttcher T, Heuschmann PU, Tatlisumak T, Tanislav C, Jungehulsing GJ, Giese AK, Putaala J, Huber R, Bodechtel U, Lichy C, Enzinger C, Schmidt R, Hennerici MG, Kaps M, Kessler C, Lackner K, Paschke E, Meyer W, Mascher H, Riess O, Kolodny E, Norrving B; on behalf of The Stroke in Young Fabry Patients (sifap) Investigators
Acute cerebrovascular disease in the young: The stroke in young fabry patients study
Stroke 2013; 44 (2): 340-349 (IF: 5,729)
- Tapest R, Schwarzbach CJ, Krug B, Klosterkötter J, Ruhrmann S, Vogeley K
Morphometry of structural disconnectivity indicators in subjects at risk and in age-matched patients with schizophrenia
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013; 263: 15-24 (IF: 3,494)
- Toyoda K, Steiner T, Epple C, Kern R, Nagayama M, Shinohara Y, Hennerici MG
Comparison of the European and Japanese guidelines for the acute management of intracerebral hemorrhage
Cerebrovasc Dis 2013; 35 (5): 419-29 (IF: 2,814)
- von Sarnowski B, Schminke U, Tatlisumak T, Putaala J, Grittner U, Kaps M, Tobin WO, Kinsella JA, McCabe DJ, Hennerici MG, Fazekas F, Norrving B, Kessler C, Rolfs A; On behalf of the SIFAP1 Investigators
Prevalence of stenoses and occlusions of brain-supplying arteries in young stroke patients
Neurology 2013; 80 (14): 1287-1294 (IF: 8,312)
- Hennerici MG, Kern R, Szabo K
Non-pharmacological strategies for the treatment of acute ischaemic stroke
Lancet Neurology 2013; 12 (6): 572-584 (IF: 23,917)
- Wolf ME, Sauer T, Hennerici MG, Chatzikonstantinou A
Characterization of patients with recurrent ischaemic stroke using the ASCO classification
Eur J Neurol 2013; 20 (5): 812-17 (IF: 3,692)



3. Publikationen

Originalpublikationen 2014:

Alonso A, Artemis D, Hennerici MG
Molecular imaging of carotid plaque vulnerability
Cerebrovasc Dis 2014; 39: 5-12 (IF: 3,698)

Amarenco P, Callahan A, Campese VM 3rd, Goldstein LB, Hennerici MG, Messig M, Sillesen H, Welch KM, Wilson DJ, Zivin JA

Effect of high-dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL Trial

Stroke 2014; 45: 2974-82 (IF: 6,018)

Ansar S, Chatzikonstantinou E, Thiagarajah R, Tritschler L, Fatar M, Hennerici MG, Meairs S

Pro-inflammatory mediators and apoptosis correlate to rt-PA response in a novel mouse model of thromboembolic stroke

PLoS One 2014; 20: 9: e85849 (IF: 3,534)

Ansar S, Chatzikonstantinou E, Wistuba-Schier A, Mirau-Weber S, Fatar M, Hennerici MG, Meairs S

Characterization of a new model of thromboembolic stroke in C57 black/6J mice

Transl Stroke Res 2014; 5: 526-34 (IF: 1,938)

Baier, S, Krämer P, Grudzenski S, Fatar M, Kirsch S, Schad LR

Chlorine and sodium chemical shift imaging during acute stroke in a rat model at 9.4 Tesla

Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA) 2014; 27: 71-9 (IF: 1,353)

Bots ML, Ford I, Lloyd SM, Laurent S, Touboul PJ, Hennerici MG; Prevention of Cerebrovascular and Cardiovascular Events of Ischemic Origin With Terutroban in Patients with a History of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack Vascular Ultrasound Study Investigators

Thromboxane prostaglandin receptor antagonist and carotid atherosclerosis progression in patients with cerebrovascular disease of ischemic origin: a randomized trial

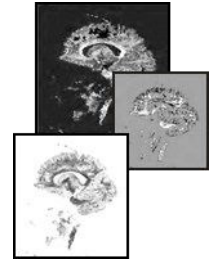
Stroke 2014; 45 (8): 2348-53 (IF: 6,018)

Eisele P, Szabo K, Griebel M, Wolf ME, Hennerici MG, Gass A

Cerebrospinal fluid pleocytosis in multiple sclerosis patients with lesions showing reduced diffusion

Mult Scler 2014; 20: 1391-5 (IF: 4,863)

3. Publikationen



Eisele P, Szabo K, Hornberger E, Griebel M, Hennerici MG, Kieseier BC, Gass A

Presumptive progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis after natalizumab therapy

J Neuroimaging 2014; 24: 425-8 (IF: 1,818)

Frank B, Fulton RL, Lees KR; VISTA Collaborators (Hennerici MG)

The effect of time to treatment on outcome in very elderly thrombolysed stroke patients

Int J Stroke 2014; 9: 591-6 (IF: 4,029)

Frank B, Fulton RL, Goldie FC, Hacke W, Weimar C, Lees KR; VISTA Collaborators (Hennerici MG)

Intracluster correlation coefficients and reliability of randomized multicenter stroke trials within VISTA

Int J Stroke 2014; 9: 602-6 (IF: 4,029)

Frank B, Fulton RL, Lees KR; Sanders RD, VISTA Collaborators (Hennerici MG)

Impact of benzodiazepines on functional outcome and occurrence of pneumonia in stroke: evidence from VISTA

Int J Stroke 2014; 9: 890-4 (IF: 4,029)

Hennerici MG

ESC Abstract Awards: Highlights from the 23rd European Stroke Conference, Nice, May 6-9, 2014

Cerebrovasc Dis 2014; 38: 127-160 (IF: 3,698)

Frontzek K, Fluri F, Siemerikus J, Müller B, Gass A, Christ-Crain M, Katan M

Isolated insular strokes and plasma MR-pro-ANP levels are associated with newly diagnosed atrial fibrillation: a pilot study

PLoS One 2014; 9: e92421 (IF: 3,534)

Gilles M, Scharnholtz B, Marzina A, Kommer M, Wudy SA, Hartmann MF, Lederbogen F, Meyer-Lindenberg A, Michaely H, Deuschle M

Increased left ventricular mass in hypercortisolemic depressed patients: A hypothesis based on a case series

Med Hypotheses 2014; 83: 730-732 (IF: 1,152)

Goldie FC, Fulton RL, Frank B, Lees KR, VISTA Collaboration: Hennerici MG

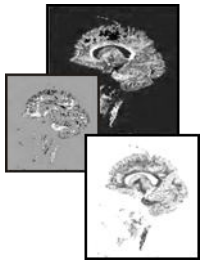
Interdependence of stroke outcome scales: reliable estimates from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA)

Int J Stroke 2014; 9: 328-32 (IF: 4,029)

Goldie FC, Fulton RL, Dawson J, Bluhmki E, Lees KR, VISTA Collaboration: Hennerici MG

Exploration of time-course combinations of outcome scales for use in a global test of stroke recovery

Int J Stroke 2014; 9: 755-8 (IF: 4,029)



3. Publikationen

Griebe M, Flux F, Wolf ME, Hennerici MG, Szabo K
Multimodal assessment of optokinetic visual stimulation response in migraine with aura

Headache 2014; 54: 131-41 (IF: 3,189)

Griebe M, Fischer E, Kablau M, Eisele P, Wolf ME, Chatzikonstantinou A, Gass A, Hennerici MG, Szabo K
Thrombolysis in patients with lacunar stroke is safe: an observational study

J Neurol 2014; 261: 405-11 (IF: 3,841)

Griebe M, Amann M, Hirsch JG, Achtnichts L, Hennerici MG, Gass A, Szabo K
Reduced functional reserve in patients with age-related white matter changes: A preliminary fMRI study of working memory

PLoS One 2014; 9: e 103359 (IF: 3,534)

Gumbinger C, Reuter B, Stock C, Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Kern R, Ringleb P, Hennerici MG, Hacke W; AG Schlaganfall

Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance data with comparison with results from randomised clinical trials

BMJ 2014; 348: g3429 (IF: 16,378)

Hesse K, Fulton RL, Abdul-Rahim AH, Lees KR; and for the VISTA Collaborators (Hennerici MG)

Characteristic adverse events and their incidence among patients participating in acute ischemic stroke trials

Stroke 2014; 45: 2677-82 (IF: 6,018)

Hofstetter L, Naegelin Y, Filli L, Kuster P, Traud S, Smieskova R, Mueller-Lenke N, Kappos L, Gass A, Sprenger T, Penner IK, Nichols TE, Vrenken H, Barkhof F, Polman C, Radue EW, Borgwardt SJ, Bendfeldt K

Progression in disability and regional grey matter atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis

Mult Scler 2014; 20: 202-13 (IF: 4,863)

Mazya MV, Ahmed N, Ford GA, Hobohm C, Mikulik R, Nunes AP, Wahlgren N, Collaborators: Hennerici MG

Remote or extracerebral intracerebral hemorrhage - an uncommon complication of stroke thrombolysis: Results from the safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register

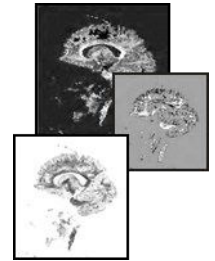
Stroke 2014; 45: 1657-1663 (IF: 6,018)

Okazaki S, Fatar M

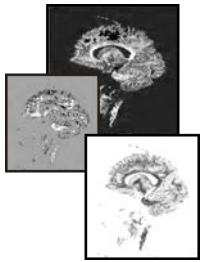
The role of national guidelines while staying abroad with an acute stroke

Cerebrovasc Dis 2014; 38: 161-162 (IF: 3,698)

3. Publikationen



- Mishra NK, Mandava P, Chen C, Grotta J, Lees KR, Kent TA; VISTA collaboration (Hennerici MG)
Influence of racial differences on outcomes after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke
Int J Stroke 2014; 9: 613-7 (IF: 2,748)
- Ovbiagele B, Goldstein LB, Amarenco P, Messig M, Silleesen H, Callahan A 3rd, Hennerici MG, Zivin J, Welch KM; SPARCL Investigators
Prediction of major vascular events after stroke: the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels trial
J Stroke Cerebrovascular Dis 2014; 23: 778-84 (IF: 1,993)
- Reuter B, Grudzinski S, Chatzikonstantinou E, Meairs S, Ebert A, Heiler P, Schad LR, Staufenbiel M, Hennerici MG, Fatar M
Thrombolysis in experimental cerebral amyloid angiopathy and the risk of secondary intracerebral hemorrhage
Stroke 2014; 45: 2411-6 (IF: 6,018)
- Wolf ME, Layer V, Gregori J, Griebel M, Szabo K, Gass A, Hennerici MG, Günter M, Kern R
Assessment of perfusion deficits in ischemic stroke using 3D-GRASE arterial spin labelling magnetic resonance imaging with multiple inflow times
J Neuroimaging 2014; 24: 453-9 (IF: 1,818)
- Poggesi A, Gouw A, van der Flier W, Pracucci G, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Blahak C, Langhorne P, O'Brien J, Schmidt R, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Scheltens P, Inzitari D, Pantoni L
Neurological abnormalities predict disability: the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) study
J Neurol 2014; 261: 1160-9 (IF: 3,841)
- Sirimarco G, Labreuche J, Bruckert E, Goldstein LB, Fox KM, Rothwell PM, Amarenco P; PERFORM and SPARCL Investigators and Committees (Hennerici MG)
Atherogenic dyslipidemia and residual cardiovascular risk in statin-treated patients
Stroke 2014; 45: 1429-36 (IF: 6,018)
- Scharnholtz B, Gilles M, Marzina A, Kommer M, Lederbogen F, Wudy SA, Hartmann MF, Westphal S, Roth HJ, Kahl KG, Meyer-Lindenberg A, Michaely HJ, Deuschle M
Do depressed patients without activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system have metabolic disturbances?
Psychoneuroendocrinology 2014; 39: 104-10 (IF: 5,591)
- Wenz H, Eisele P, Artemis D, Förster A, Brockmann MA
Acute Marchiafava-Bignami disease with extensive diffusion restriction and early recovery: case report and review of the literature
J Neuroimaging 2014; 24: 421-4 (IF: 1,818)



3. Publikationen

Teipel SJ, Flatz W, Ackl N, Grothe M, Kilimann I, Bokde AL, Grinberg L, Amaro E Jr., Kljajevic V, Alho E, Knels C, Ebert A, Heinsen H, Danek A

Brain atrophy in primary progressive aphasia involves the cholinergic basal forebrain and Ayala's nucleus

Psychiatry Res 2014; 221: 187-94 (IF: 2,682)

Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, Borisow N, Kleiter I, Aktas O, Kümpfel T; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) (Gass A)

Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)

J Neurol 2014; 261: 1-16 (IF: 3,841)

van der Worp HB, Macleod MR, Bath PM, Demotes J, Durand-Zaleski I, Gebhardt B, Gluud C, Kollmar R, Krieger DW, Lees KR, Molina C, Montaner J, Roine RO, Petersson J, Staykov D, Szabo I, Wardlaw JM, Schwab S; EuroHYP-1 investigators (Hennerici MG)

EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. Best medical treatment alone for acute ischemic stroke

Int J Stroke 2014; 9: 642-5 (IF: 2,748)

Hennerici MG

Message from the editor

Cerebrovasc Dis 2014; 37: 1-4 (IF: 3,698)

Yaldizli O, Penner IK, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, Sprenger T, Kuhle J, Calabrese P, Radü EW, Kappos L, Gass A

The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients

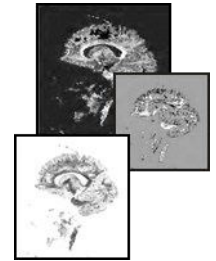
Mult Scler 2014; 20: 356-64 (IF: 4,863)

Calvet D, Mas JL, Algra A, Becquemin JP, Bonati LH, Dobson J, Fraedrich G, Jansen O, Mali WP, Ringleb PA, Chatellier G, Brown MM; Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC) - Writing Committee; Steering Committee; EVA-3S; SPACE; ICSS; Steering Committees of trials included in CSTC: EVA-3S: SPACE: ICSS (Hennerici MG)

Carotid stenting: is there an operator effect? A pooled analysis from the carotid stenting trialists' collaboration

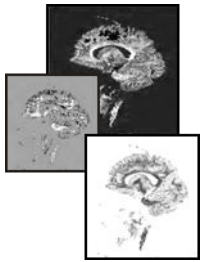
Stroke 2014; 45: 527-32 (IF: 6,018)

3. Publikationen



Originalpublikationen 2015:

- Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, McMurray JJ, Lees KR; the VISTA collaborators (Hennerici MG)
Associations of chronic heart failure with outcome in acute ischaemic stroke patients who received systemic thrombolysis: analysis from VISTA
Eur J Neurol 2015; 22 (1): 163-9 (IF: 4,055)
- Alonso A, Artemis D, Hennerici MG
Molecular imaging of carotid plaque vulnerability
Cerebrovasc Dis 2015; 39 (1): 5-12 (IF: 3,754)
- Alonso A, Ebert AD, Kern R, Rapp S, Hennerici MG, Fatar M
Outcome predictors of acute stroke patients in need of intensive care treatment
Cerebrovasc Dis 2015; 40 (1-2): 10-17 (IF: 3,754)
- Arima H, Heeley E, Delcourt C, Hirakawa Y, Wang X, Woodward M, Robinson T, Stapf C, Parsons M, Lavados PM, Huang Y, Wang J, Chalmers J, Anderson CS; INTERACT2 Investigators (Hennerici MG)
Optimal achieved blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT 2
Neurology 2015; 84 (5): 464-71 (IF: 8,286)
- Chatzikonstantinou A, Ebert AD, Schoenberg O, Hennerici MG, Henzler T
Atherosclerosis in intracranial, extracranial and coronary arteries with aortic plaques in patients with ischemic stroke of undetermined etiology
Int J Neurosci 2015; 125 (9): 663-70 (IF: 1,521)
- Chatzikonstantinou A, Ebert AD, Hennerici MG
Temporal seizure focus and status epilepticus are associated with high-sensitive troponin I elevation after epileptic seizures
Epilepsy Res 2015; 115: 77.80 (IF: 2,015)
- Egli SC, Hirni DI, Taylor KI, Berres M, Regeniter A, Gass A, Monsch AU, Sollberger M
Varying strength of cognitive markers and biomarkers to predict conversion and cognitive decline in an early-stage -enriched mild cognitive impairment sample
J Alzheimers Dis 2015; 44 (2): 625-33 (IF: 4,151)
- Eisele P, Griebel M, Szabo K, Wolf ME, Alonso A, Engelhardt B, Hennerici MG, Gass A
Investigation of leptomeningeal enhancement in MS: A postcontrast FLAIR MRI study
Neurology 2015; 84 (8): 770-5 (IF: 8,286)



3. Publikationen

Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Grittner U, Giese AK, Hennerici MG, Huber R, Jungehulsing GJ, Kaps M, Kessler C, Martus P, Putaala J, Ropele S, Tanislav C, Tatlisumak T, Thijs V, von Sarnowski B, Norrving B, Rolfs A

Brain magnetic resonance imaging findings fail to suspect Fabry Disease in young patients with an acute cerebrovascular event

Stroke 2015; 46 (6): 1548-53 (IF: 5,723)

Fulton RL, Lees KR, Bluhmki E, Biegert G, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Hacke W, Kaste M, von Kummer R, Shuaib A, Toni D; VISTA Collaboration and ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET Investigators, Alexandrov A, Bath PW, Claesson L, Curram J, Diener HC, Fisher M, Gregson B, Hennerici MG, Hommel M, Lyden P, Marler J, Muir K, Sacco R, Teal P, Wahlgren NG, Warach S, Weimar C

Selection for delayed intravenous alteplase treatment based on a prognostic score

Int J Stroke 2015; 10 (1): 90-4 (IF: 3,833)

Glodzik L, Sollberger M, Gass A, Gokhale A, Rusinek H, Babb JS, Hirsch JG, Amann M, Monsch AU, Gonen O

Global N-Acetylaspartate in normal subjects. Mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease patients

J Alzheimers Dis 2015; 43 (3): 939-47 (IF: 4,151)

Griebe M, Bänzner H, Kablau M, Hennerici MG, Szabo K

Transient global amnesia in legal proceedings

Int J Legal Med 2015; 129 (1): 223-226 (IF: 2,69)

Hennerici MG

Is there a new era for stroke therapy?

Cerebrovascular Dis 2015; 40 (1-2): I-II (IF: 3,754)

Neumaier-Probst E, Konstandin S, Ssozi J, Groden C, Hennerici M, Schad LR, Fatar M

A double-tuned 1 H/23 Na resonator allows 1 H-guided 23 Na-MRI in ischemic stroke patients in one session

Int J Stroke 2015; Oct; 10 Suppl A100:56-61 (IF: 3,833)

Reuter B, Rodemer C, Grudzenski S, Meairs S, Bugert P, Hennerici MG, Fatar M

Effect of Simvastatin on MMPs and TIMPs in human brain endothelial cells and experimental stroke

Transl Stroke Res 2015; 6 (2): 156-9 (IF: 2,444)

Wolf ME, Capelle HH, Lütjens G, Ebert AD, Hennerici MG, Krauss JK, Blahak C

Body weight gain in patients with bilateral deep brain stimulation for dystonia

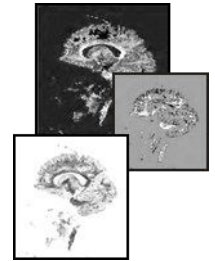
J Neural Transm 2015 (epub ahead of print) (IF: 2,402)

Sykora M, Siarnik P, Diedler J; VISTA Acute Collaborators (Hennerici MG)

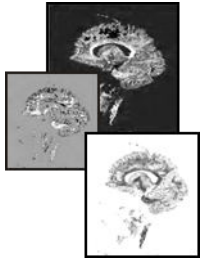
β -Blockers, pneumonia, and outcome after ischemic stroke: evidence from virtual international stroke trials archive

Stroke 2015; 46 (5): 1269-74 (IF: 5,723)

3. Publikationen



- Sato S, Heeley E, Arima H, Delcourt C, Hirakawa Y, Pamidimukkala V, Li Z, Tao Q, Xu Y, Hennerici MG, Robinson T, Tzourio C, Lindley RI, Chalmers J, Anderson CS; for the INTERACT Investigators
Higher mortality in patients with right hemispheric intracerebral haemorrhage: INTERACT1 and 2
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; Jan 14: (IF: 6,807)
- von Sarnowski B, Schminke U, Grittner U, Fazekas F, Tanišlav C, Kaps M, Tatlisumak T, Putaala J, Haeusler KG, Borges do Amaral E, Silva AD, Kinsella JA, McCabe DJ, Tobin WO, Huber R, Willeit J, Furtner M, Bodechtel U, Rolfs A, Kessler C, Hennerici MG
Cervical artery dissection in young adults in the stroke in young Fabry patients (sifap1) study.
Cerebrovasc Dis 2015; 39(2): 110-21 (IF: 3,754)
- Chatzikonstantinou A, Ebert AD, Hennerici MG
Cerebrospinal fluid findings after epileptic seizures
Epileptic Disord, 2014 Nov 12 (Epub ahead of print) (IF: 0,954)
- Wolf ME, Grittner U, Böttcher T, Norrving B, Rolfs A, Hennerici MG
Phenotypic ASCO characterisation of young patients with ischemic stroke in the prospective multicentre observational sifap 1 study
Cerebrovasc Dis 2015; 40 (3-4): 129-135 (IF: 3,754)
- Alonso A, Eisele P, Ebert AD, Griebe M, Engelhardt B, Szabo K, Hennerici MG, Gass A
Leptomeningeal contrast enhancement and blood-CSF barrier dysfunction in aseptic meningitis
Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015 Oct 15; 2 (6): e 164 (IF: 8,29)
- Okazaki S, Griebe M, Gregori J, Günther M, Sauter-Servaes J, Wolf ME, Gass A, Hennerici MG, Szabo K, Kern R
Prediction of Early Reperfusion From Repeated Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance Imaging During Intravenous Thrombolysis
Stroke 2015 Oct 29 (Epub ahead of print) (IF: 5,723)
- Griebe M, Nees F, Gerber B, Ebert A, Flor H, Wolf OT, Gass A, Hennerici MG, Szabo K
Stronger pharmacological cortisol suppression and anticipatory cortisol stress response in transient global amnesia
Front Behav Neurosci. 2015 Mar 9; 9: 63 (IF: 3,27)
- Reuter B, Gumbinger C, Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Ringleb PA, Kern R, Hacke W, Hennerici MG; Stroke Working Group of Baden-Wuerttemberg
Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in the elderly: data from the Baden-Wuerttemberg stroke registry
Eur J Neurol. 2015 Oct 23 (IF: 4,055)



3. Publikationen

Foerch C, Hennerici

Awaken, You Arteries and Limbs!

Cerebrovasc Dis. 2015 Nov; 40 (5-6): 301-3 (IF: 3,754)

Eisele P, Konstandin S, Griebel M, Szabo K, Wolf ME, Alonso A, Ebert A, Serwane J, Rossmanith C, Hennerici MG, Schad LR, Gass A

Heterogeneity of acute multiple sclerosis lesions on sodium (23Na) MRI

Mult Scler. 2015 Oct 9 (IF: 4,822)

Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, Tatlisukmak T, Paciaroni M, Caso V, Diener HC, Lees KR, VISTA collaborators

Association of improved outcome in acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA

Eur J Neurol. 2015 Jul; 22 (7): 1048-55 (IF: 4,055)

Macfarlane MD, Looi JC, Walterfang M, Spulber G, Velakoulis D, Styner M, Crisby M, Orndahl E, Erkinjuntti T, Waldemar G, Garde E, Hennerici MG, Bänzner H, Blahak C, Wallin A, Wahlund LO; LADIS Study Group

Shape abnormalities of the caudate nucleus correlate with poorer gait and balance: results from a subset of the LADIS study

Am J Geriatr Psychiatry 2015 Jan; 23 (1): 59-71 (IF: 4,235)

Beare R, Chen J, Phan TG, VISTA-Acute Collaboration, Lees RK, Ali M, Alexandrov A, Bath PM, Bluhmki E, Bornstein N, Claesson L, Davis SM, Donnan G, Diener H, Fisher M, Ginsberg M, Gregson B, Grotta J, Hacke W, Hennerici MG, Hommel M, Kaste M, Lyden P, Marler J, Muir K, Sacco R, Shuaib A, Teal P, Wahlgren NG, Warach S, Weimar C.

Gogling Stroke ASCPECTS to Determine Disability: Exploratory Analysis from VISTA-Acute Collaboration

PLoS One 2015 May 11; 10 (5) (IF: 3,235)

Foerch C, Hennerici MG

Organists and organ music composers

Prog Brain Res. 2015; 216: 331-41 (IF: 2,843)

Blahak C, Bänzner H, Hennerici MG

Joseph Haydn's encephalopathy: new aspects

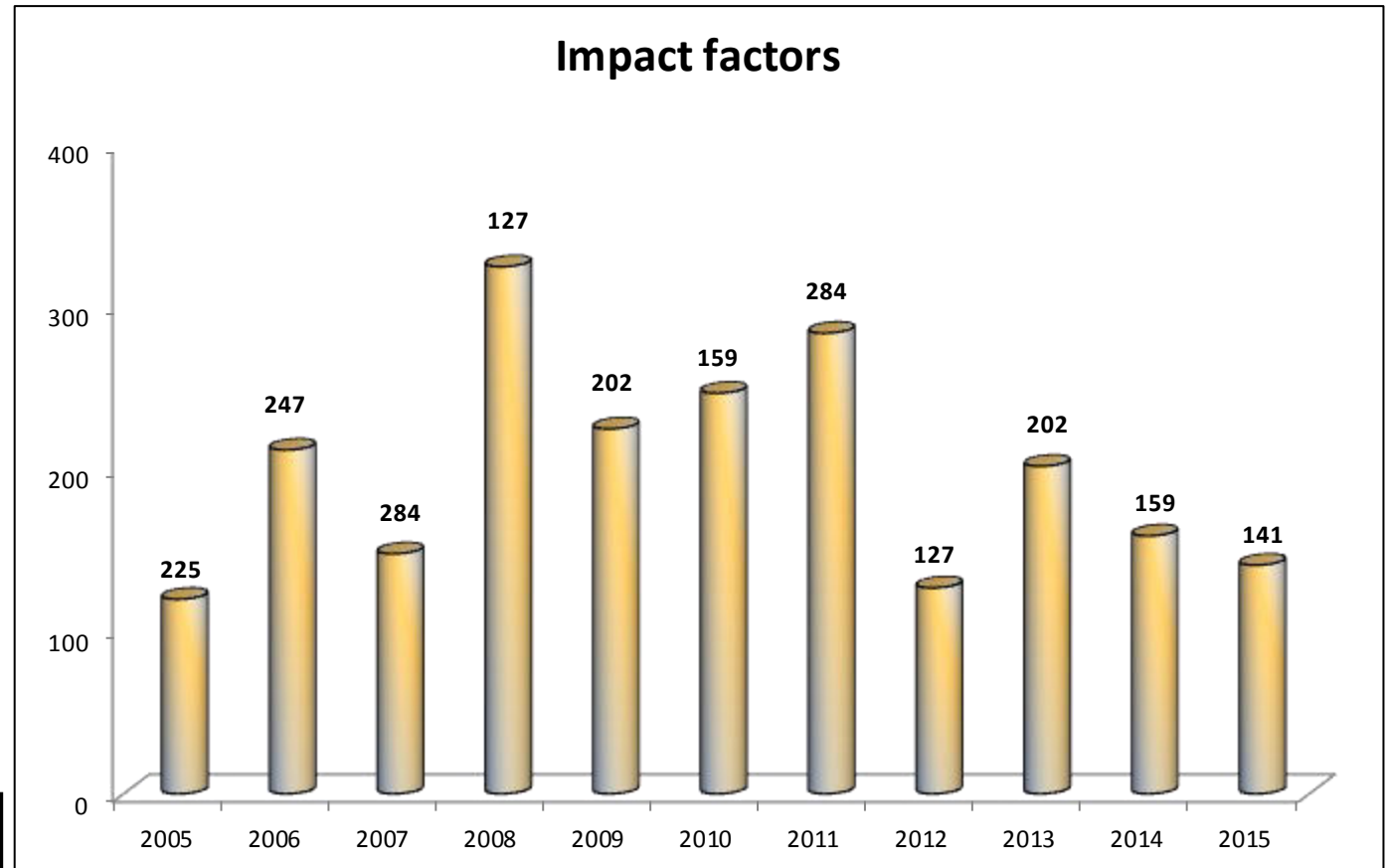
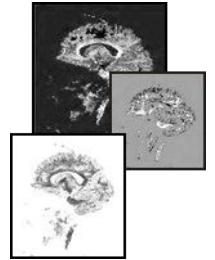
Prog Brain Res. 2015; 216: 317-29 (IF: 2,843)

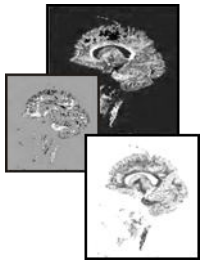
Eisele P, Griebel M, Szabo K, Wolf ME, Alonso A, Engelhardt B, Hennerici MG, Gass A

Investigation of leptomeningeal enhancement in MS: a postcontrast FLAIR MRI study

Neurology 2015 Feb 24; 84 (8): 770-5 (IF: 8,286)

3. Publikationen





4. Promotionen, Berufungen, Habilitationen, & Verabschiedungen

Habilitationen:

2013

PD Dr. Angelika Alonso : „Biologische Effekte von therapeutischem Ultraschall in der Neurologie—auf dem Weg zum Verständnis der Pathomechanismen“

2015:

PD Dr. Martin Griebe: „Funktionelle und strukturelle Veränderungen des Gehirns während des Alters“

2016:

Dr. Marc Wolf: „Phänotypische und ätiologische Charakterisierung von Schlaganfallssubtypen zur Optimierung des Risikomanagements in der Primär- und Sekundärprävention“

Dr. Philipp Eisele: „Characterisation and differentiation of acute and chronic tissue changes in multiple sclerosis by using non-conventional MRI techniques“

Berufungen:

2013

Prof. Dr. Rolf Kern wurde Chefarzt der Klinik für Neurologie am Klinikum Kempten

Verabschiedung (aus Altersgründen):

2015

Prof. Dr. Stephen Meairs

Promotionen:

Dr. med. Johanna Pettenpohl:

Eine Untersuchung zur Validierung der kontrastmittelunterstützten zerebralen Ultraschallperfusionssmessung in Echtzeit

Dr. med. Oliver Halsband:

Messung der zerebralen Autoregulation mit der transkranialen Dopplersonographie während Orthostase bei einem Normalkollektiv, bei Patienten mit orthostatischen Synkopen und bei Patienten mit einem Idiopathischen Parkinson Syndrom

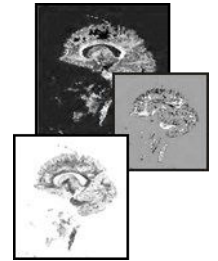
Dr. med. Florian Flux:

Multimodale funktionelle Bildgebung unter visueller Stimulation bei Migränepatienten mit Aura und gesunden Probanden

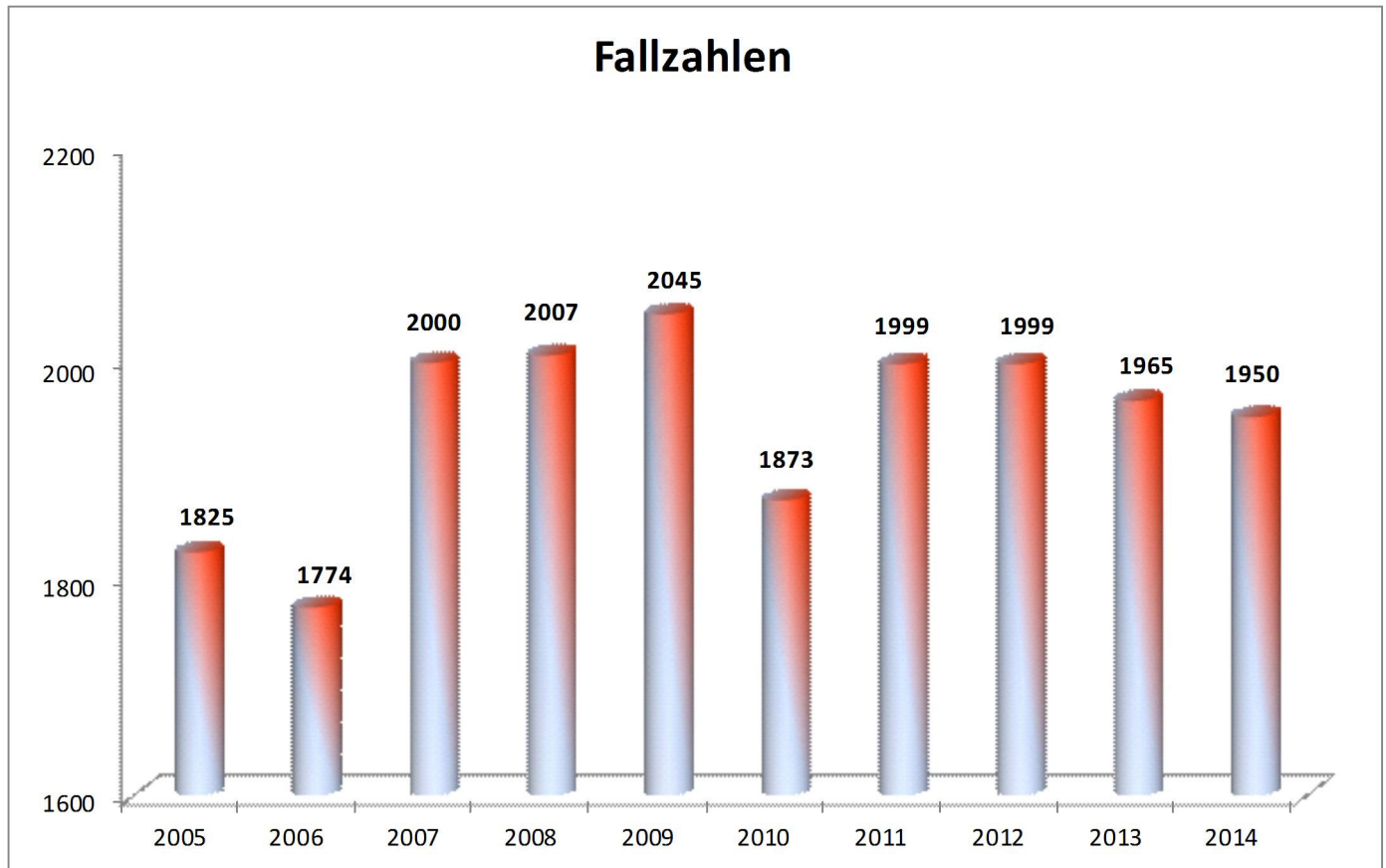
Dr. med. Vanessa Layer:

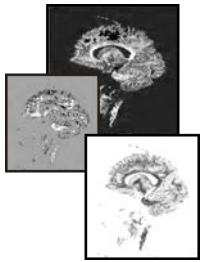
Charakterisierung von Perfusionsdefiziten bei der akuten zerebralen Ischämie mittels Arterial Spin Labeling

5. Leistungsstatistik



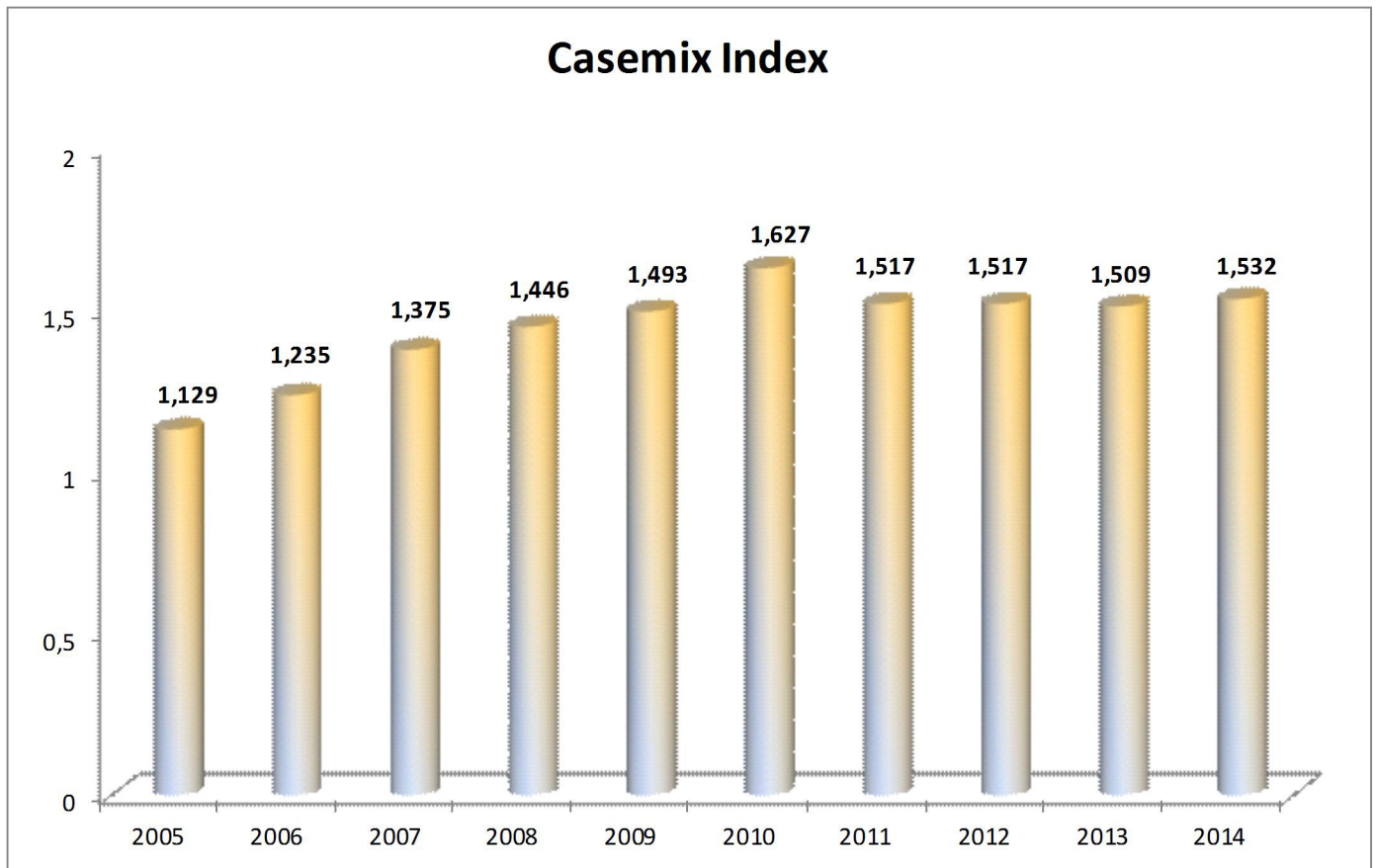
5.1. stationäre Leistungen



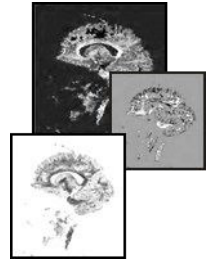


5. Leistungsstatistik

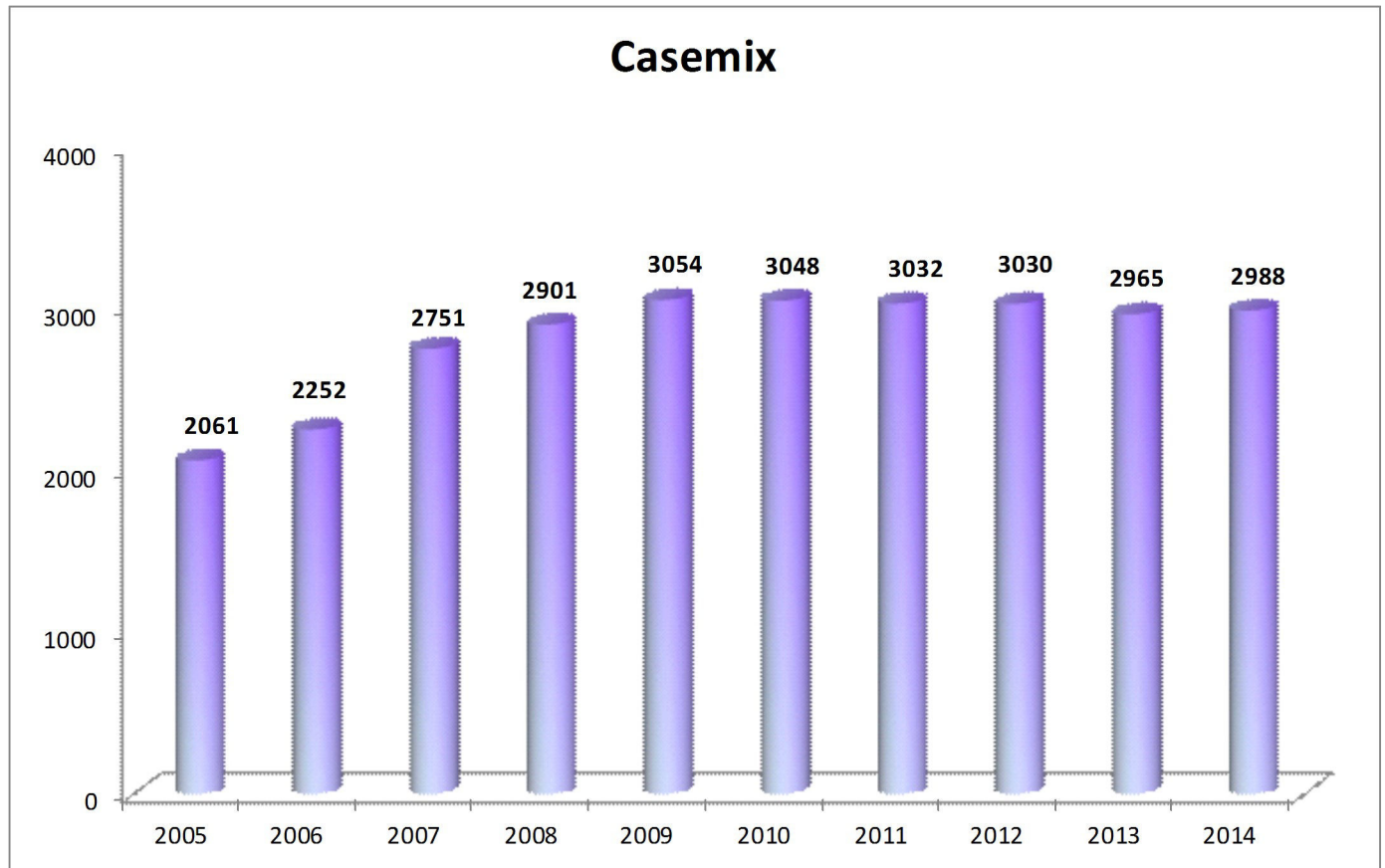
5.1. stationäre Leistungen

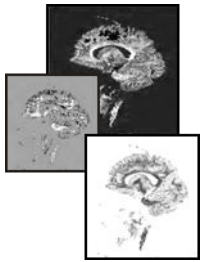


5. Leistungsstatistik



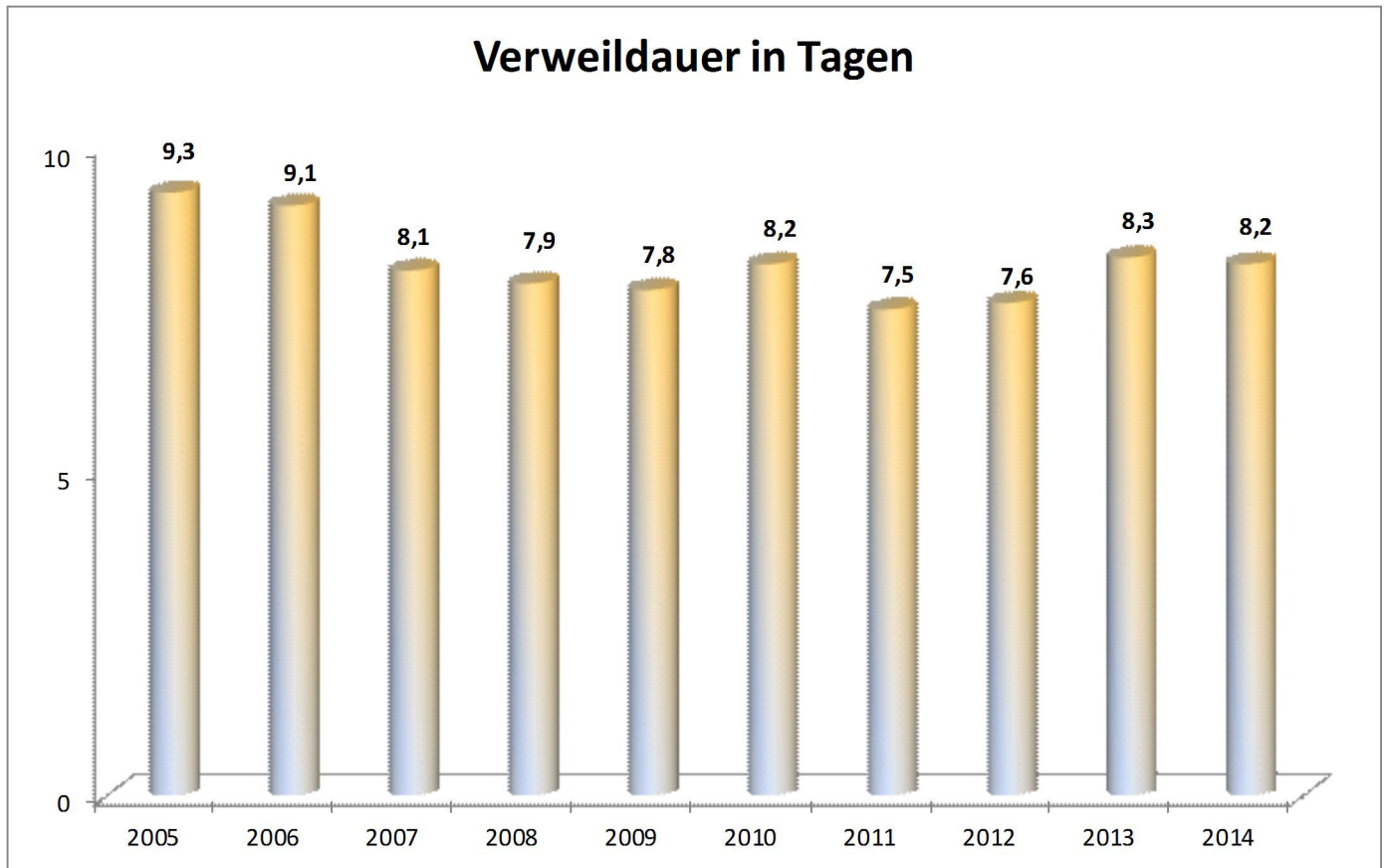
5.1.stationäre Leistungen



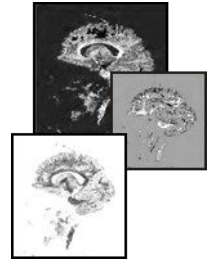


5. Leistungsstatistik

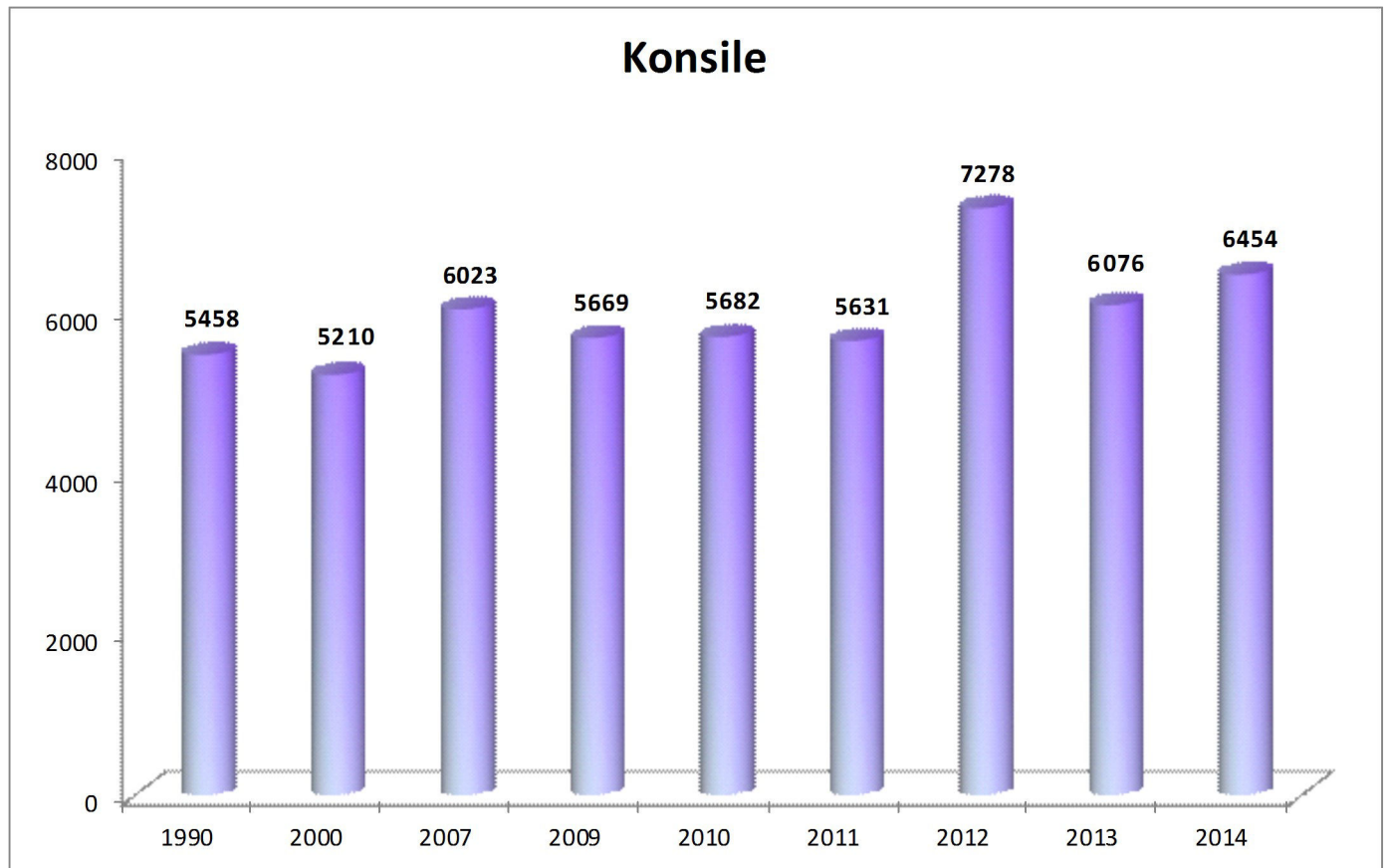
5.1. stationäre Leistungen

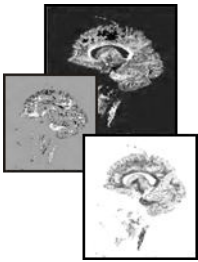


5. Leistungsstatistik



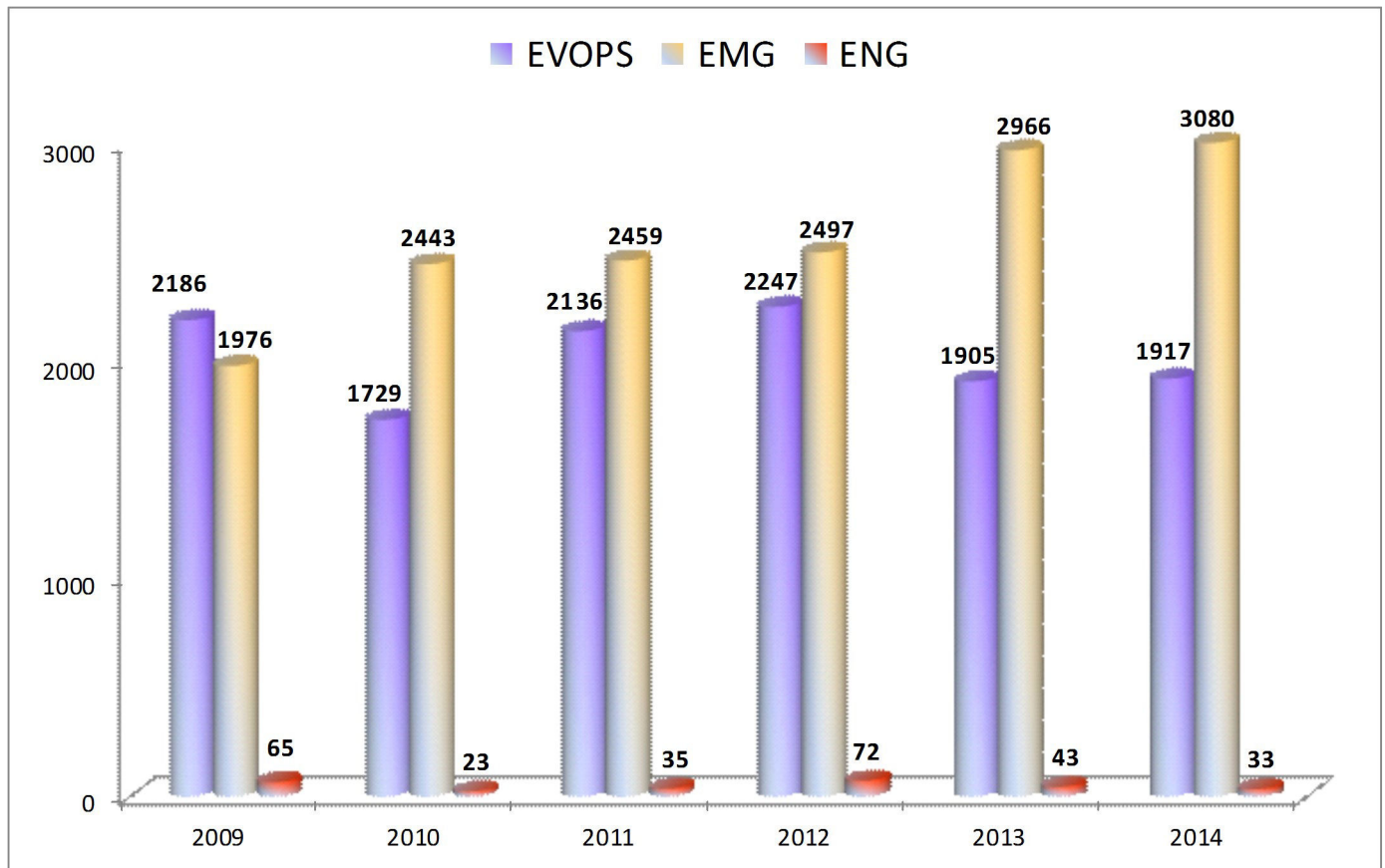
5.1. stationäre Leistungen



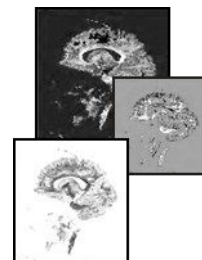


5. Leistungsstatistik

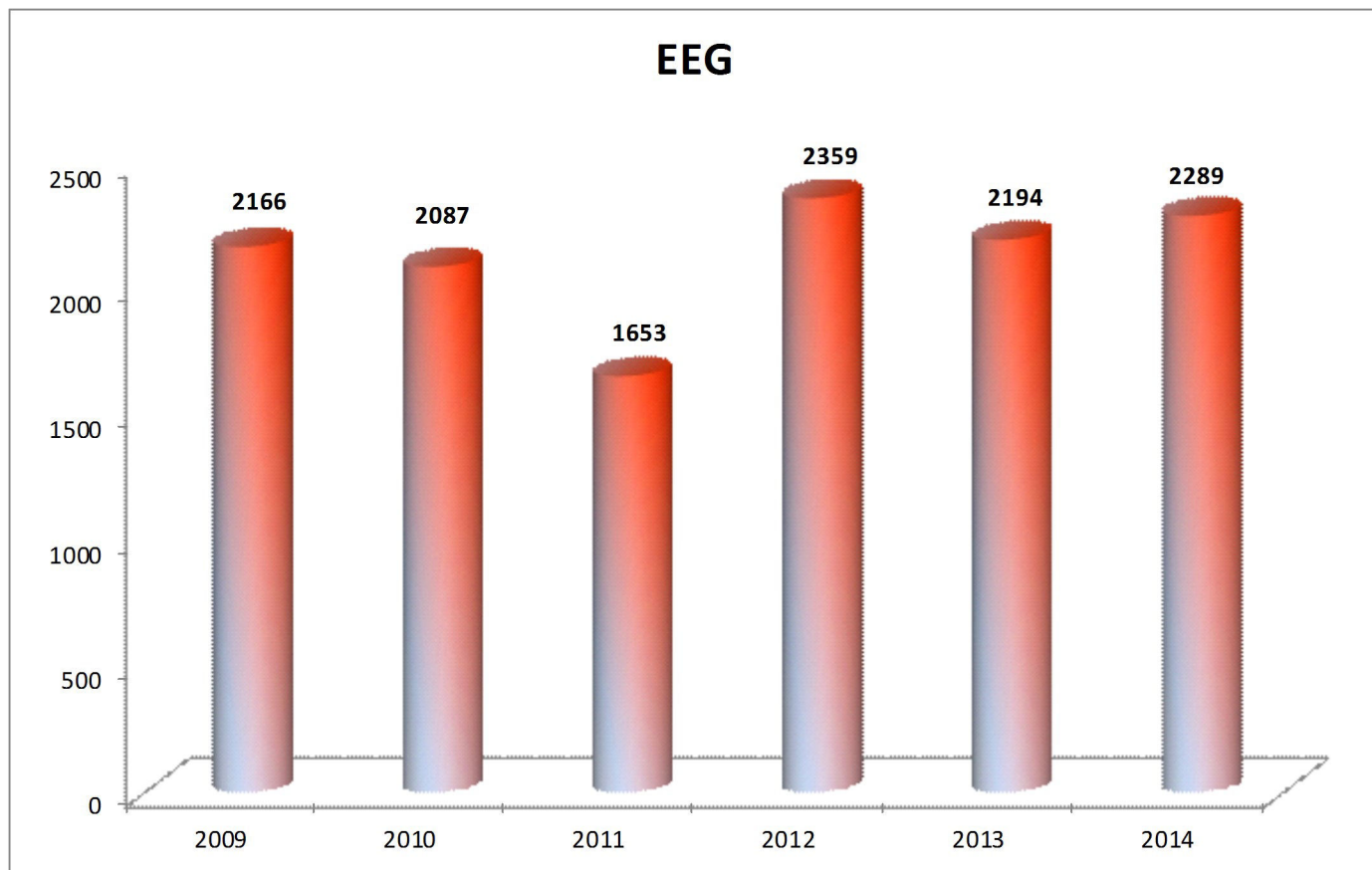
5.2. technische Leistungen

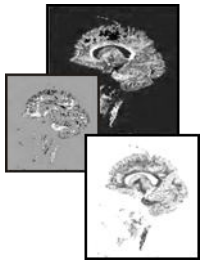


5. Leistungsstatistik



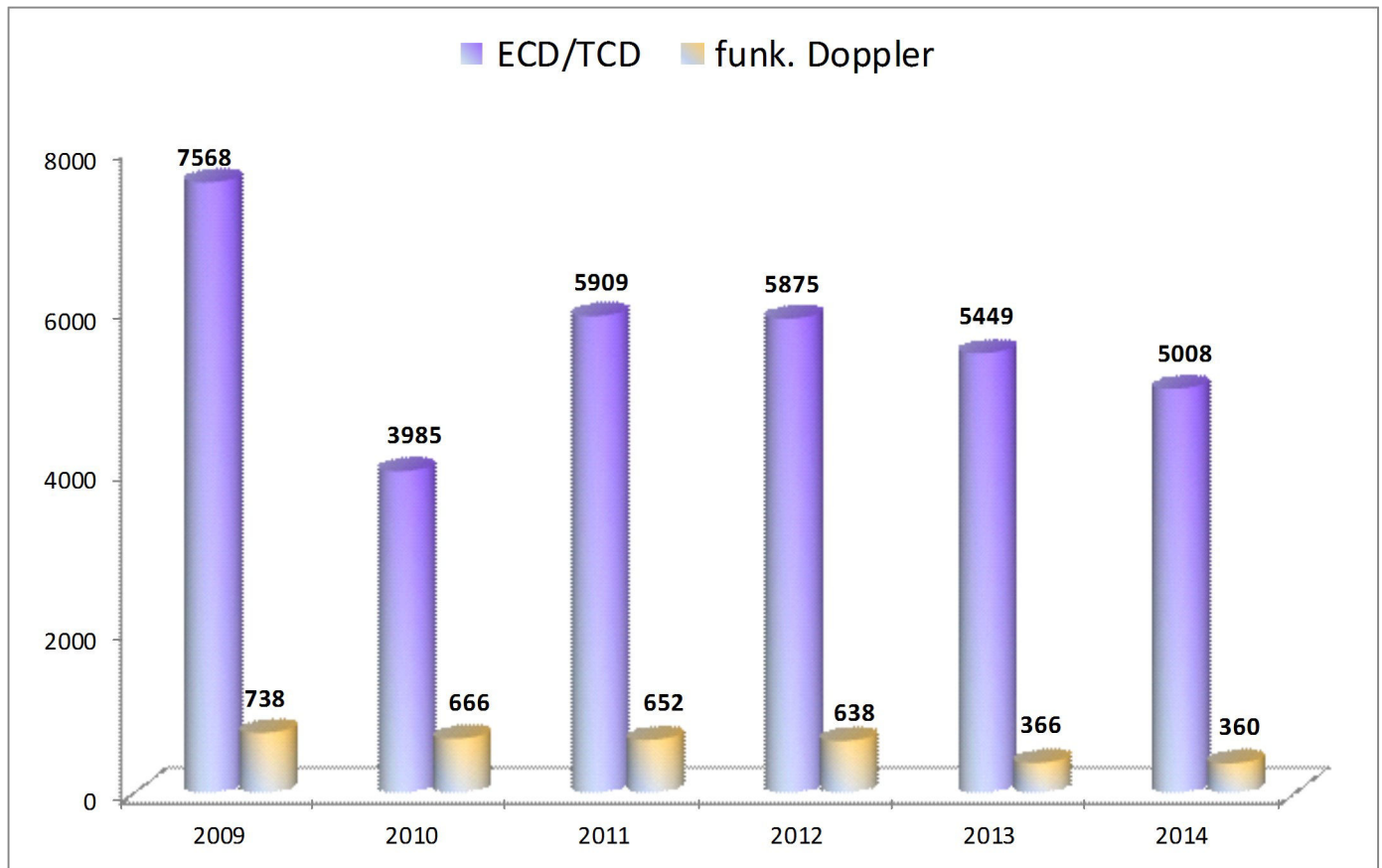
5.2. technische Leistungen



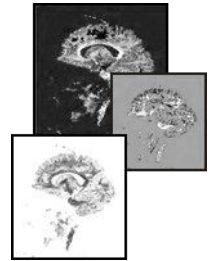


5. Leistungsstatistik

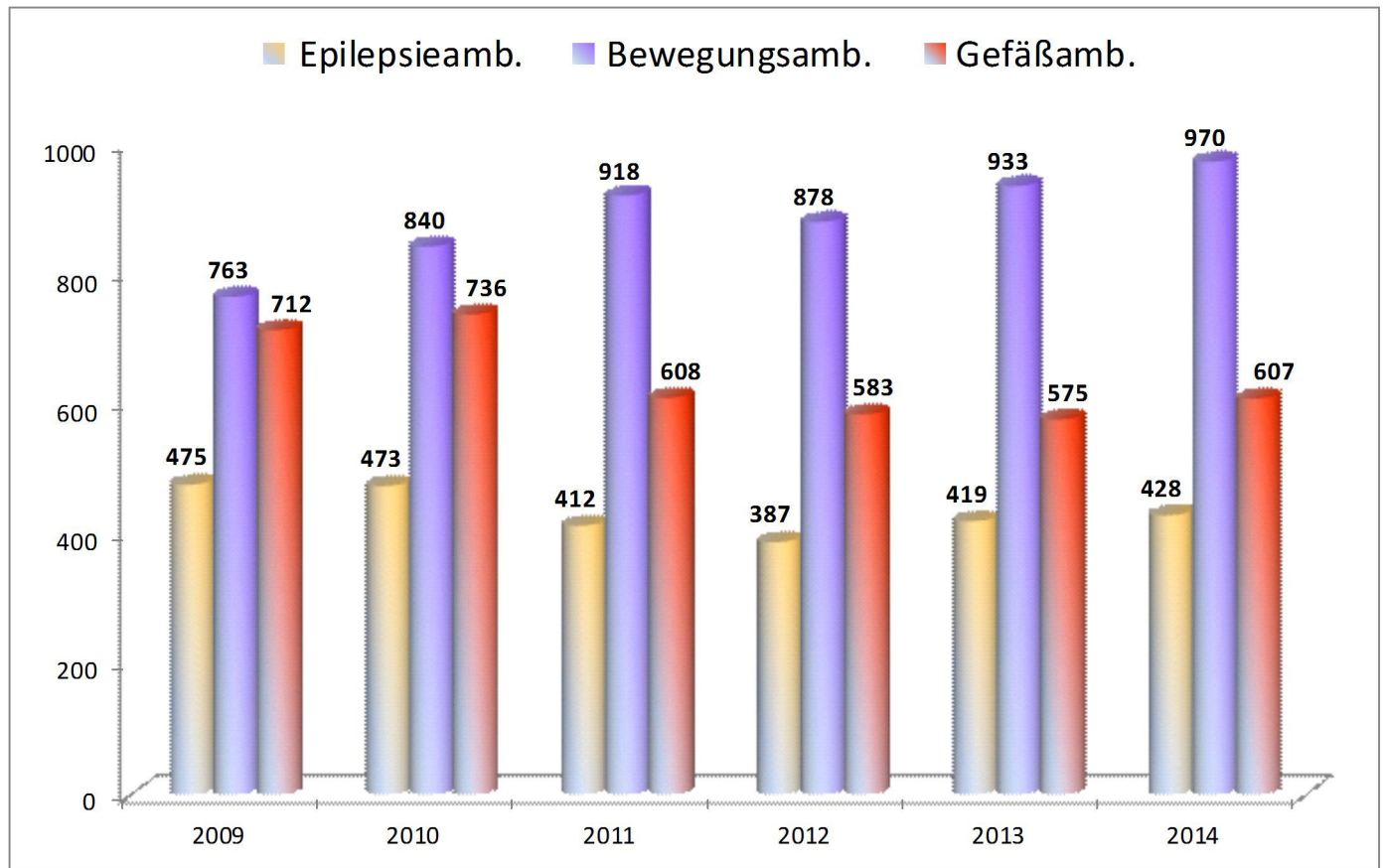
5.2. technische Leistungen

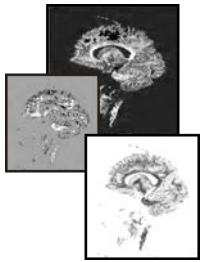


5. Leistungsstatistik



5.3. ambulante Leistungen

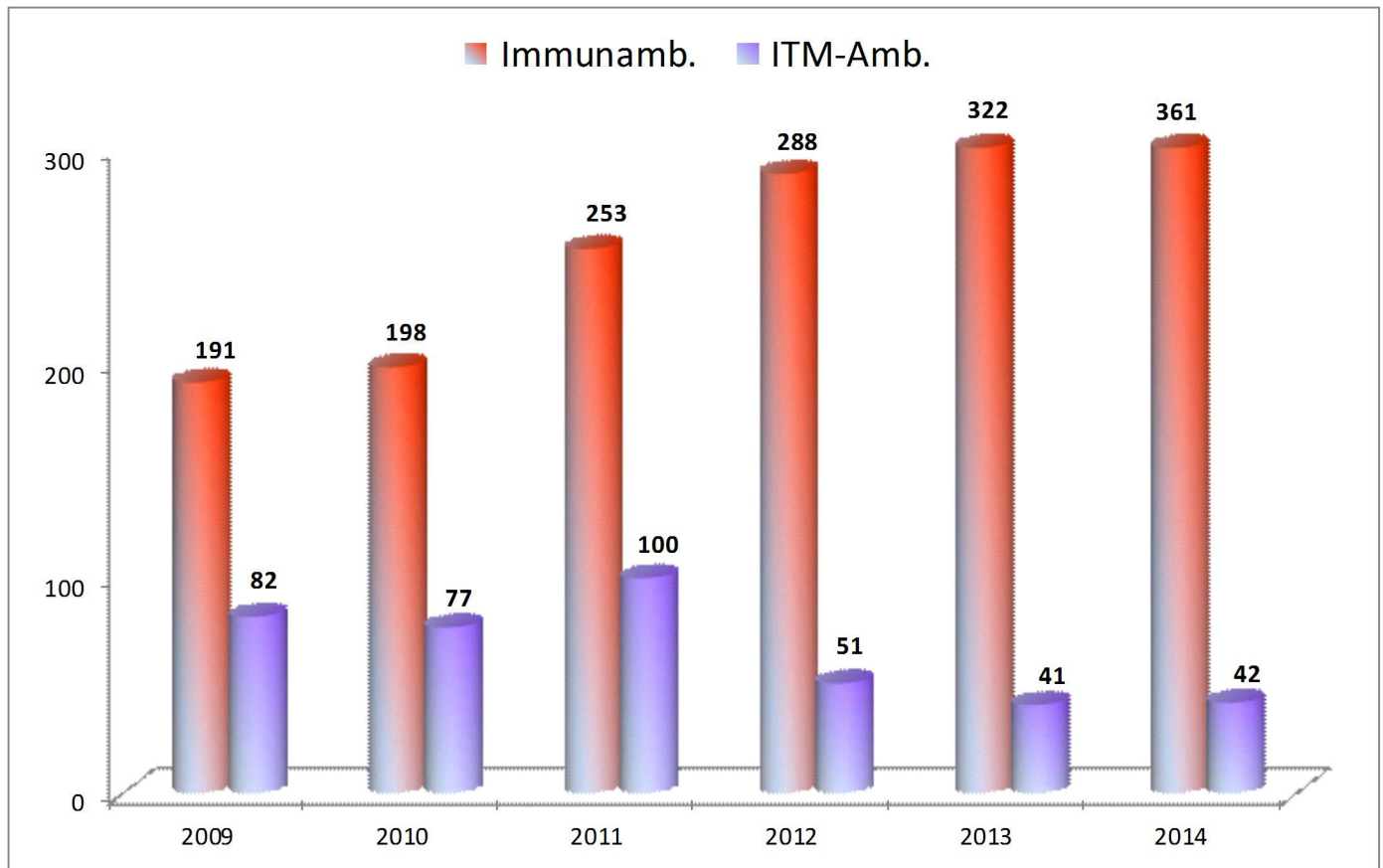




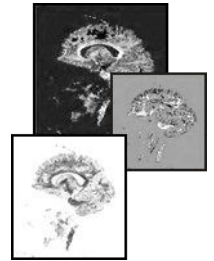
5. Leistungsstatistik



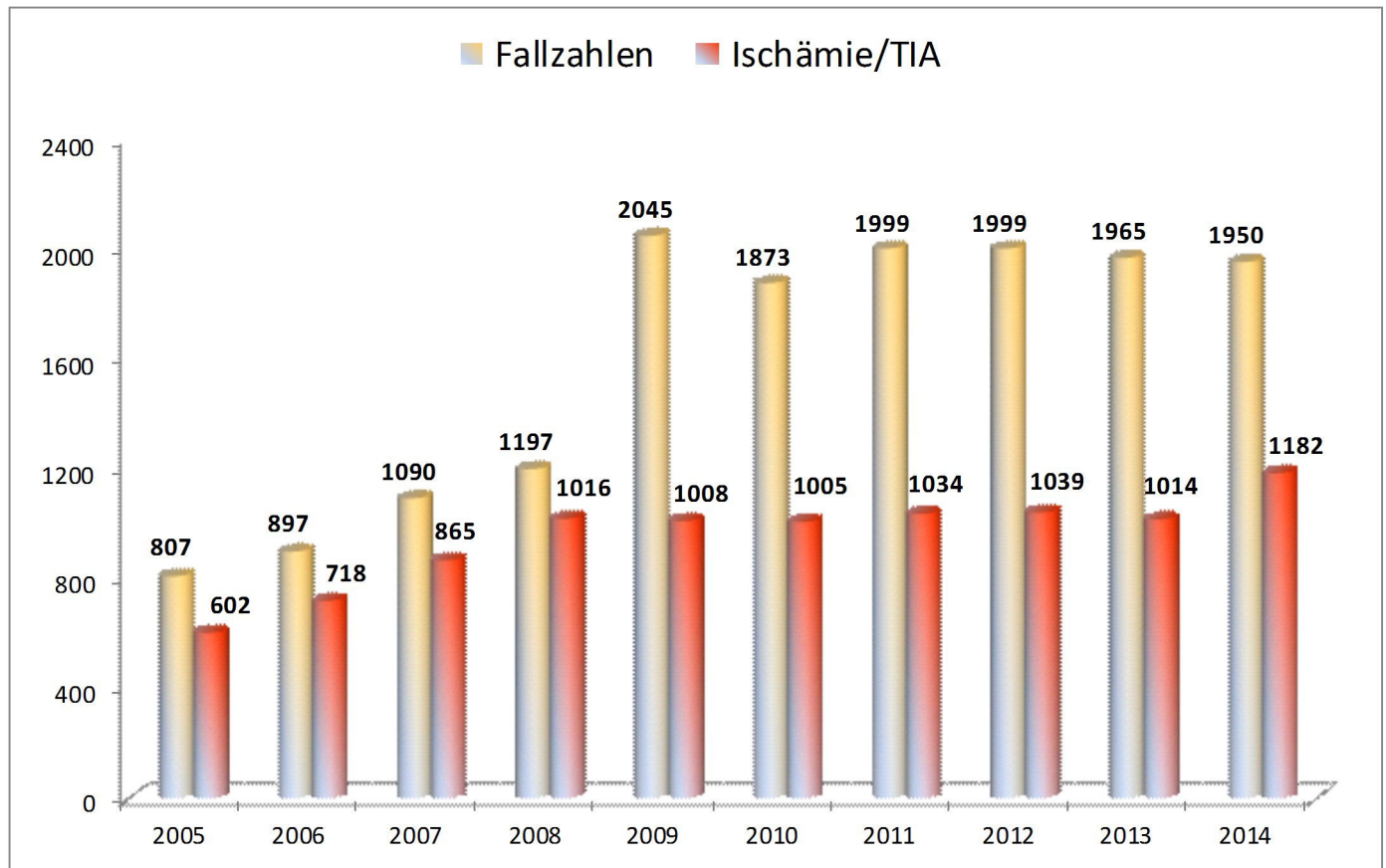
5.3. ambulante Leistungen

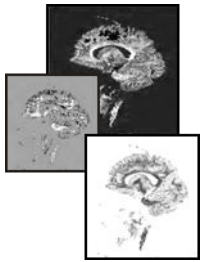


5. Leistungsstatistik



5.4. Stroke Unit in Zahlen

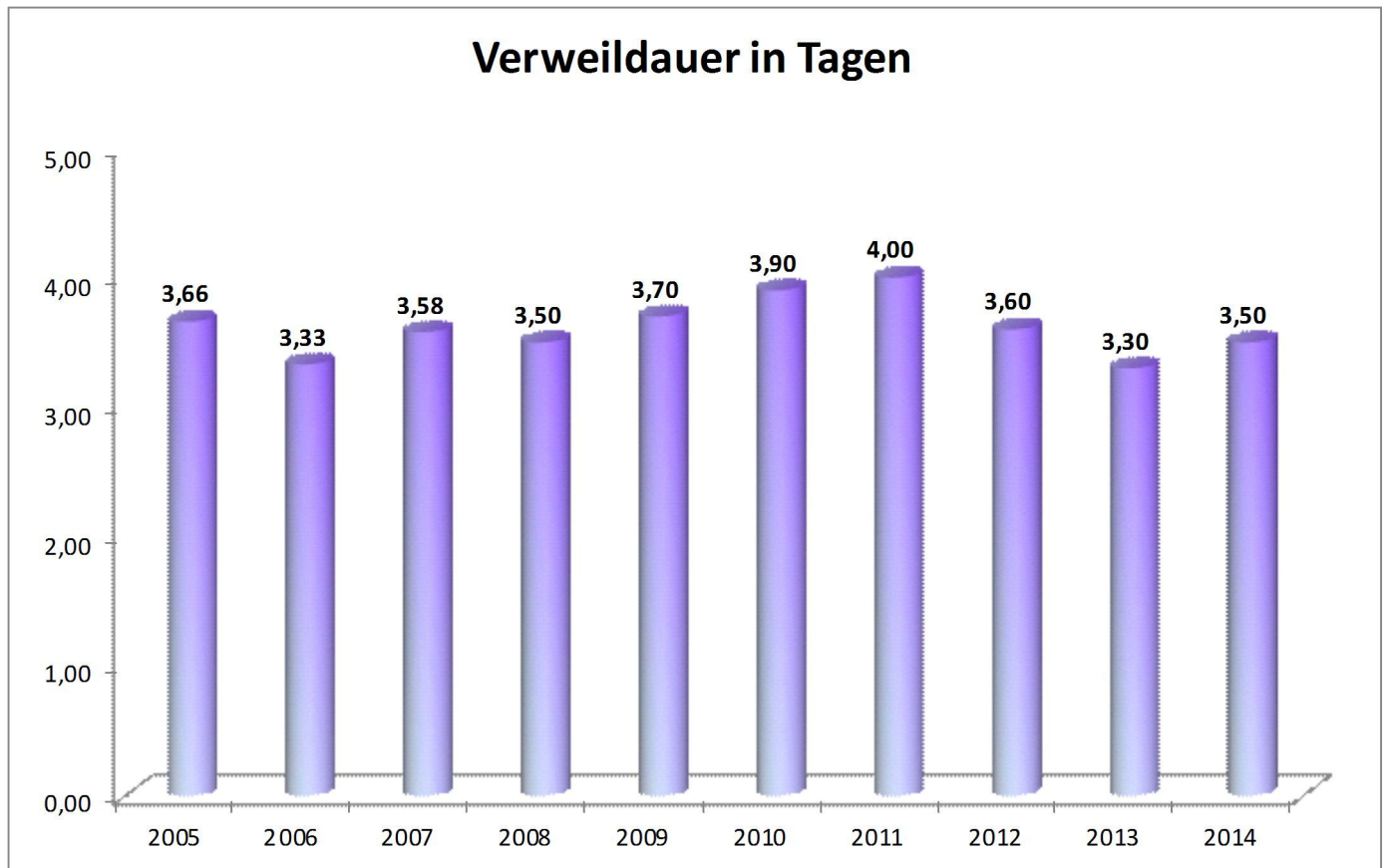




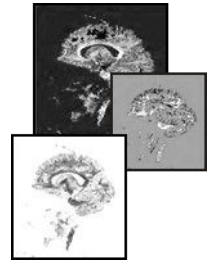
5. Leistungsstatistik



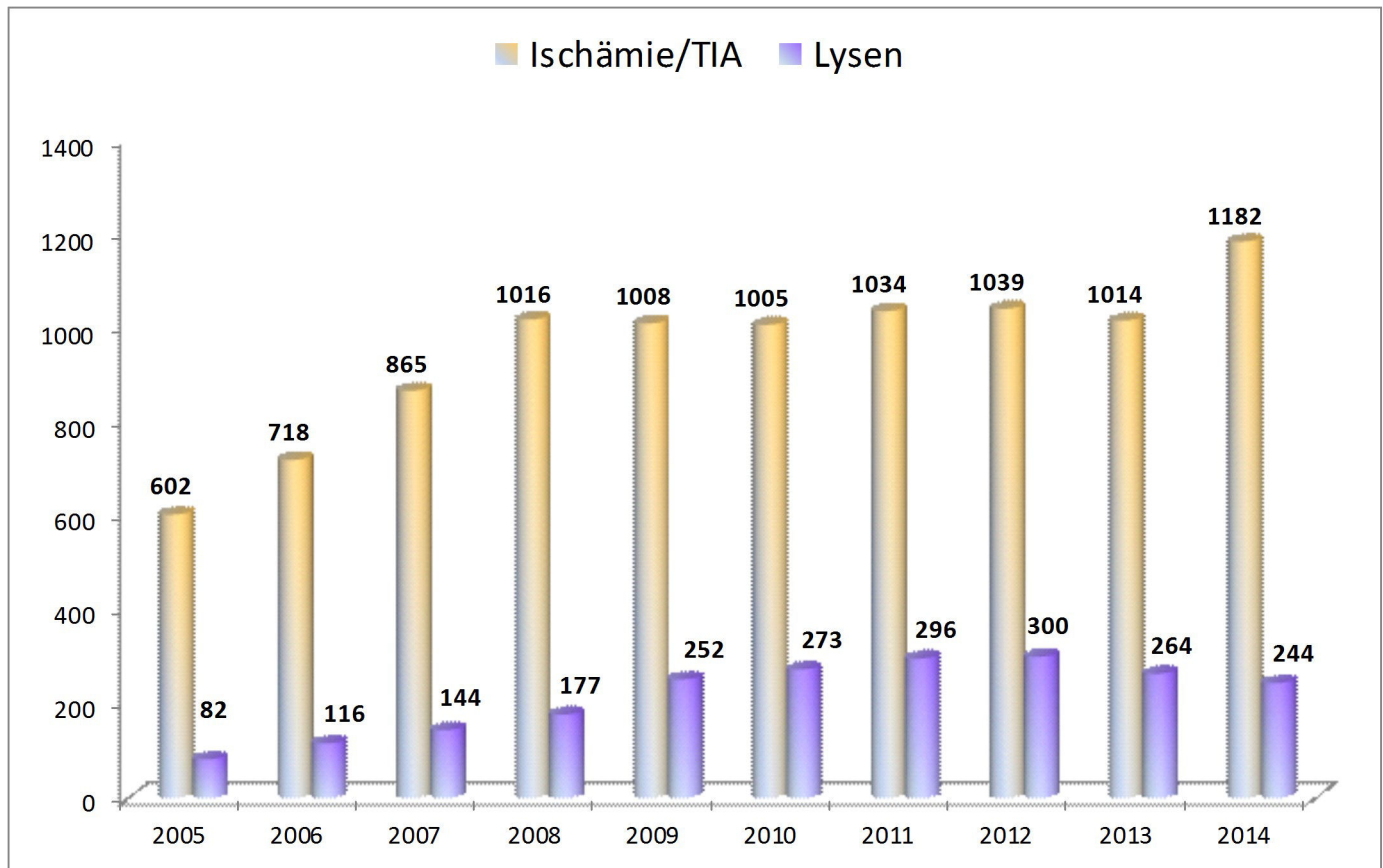
5.4. Stroke Unit in Zahlen

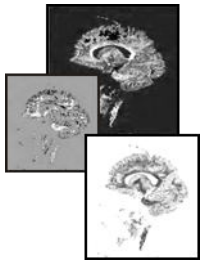


5. Leistungsstatistik



5.4. Stroke Unit in Zahlen

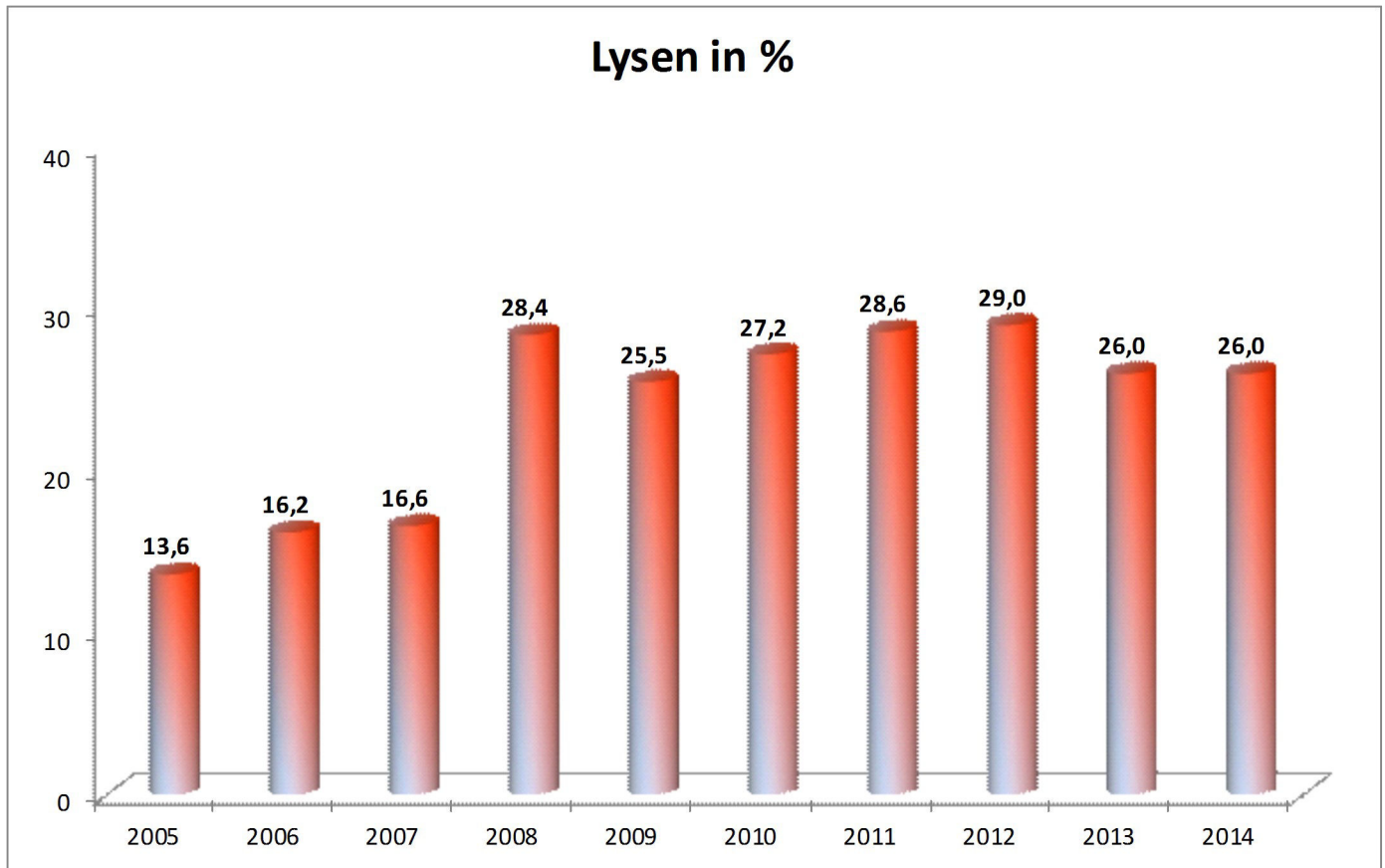




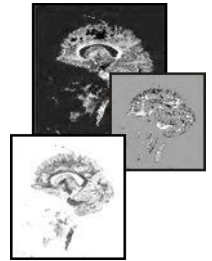
5. Leistungsstatistik



5.4. Stroke Unit in Zahlen

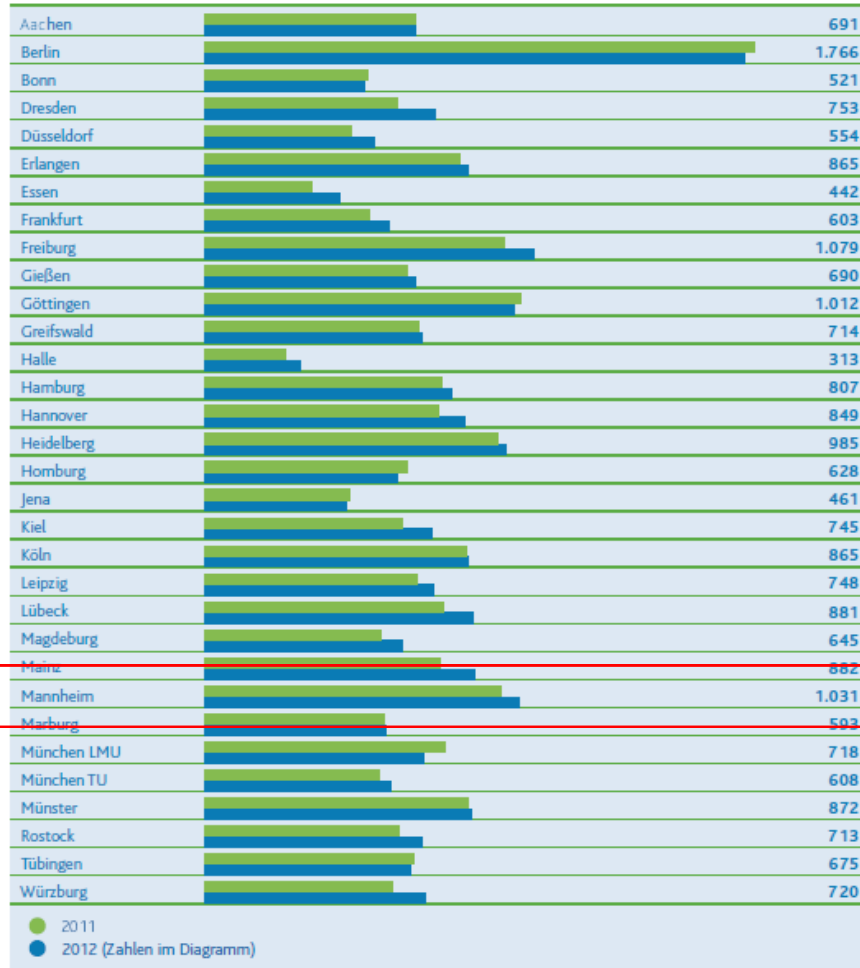


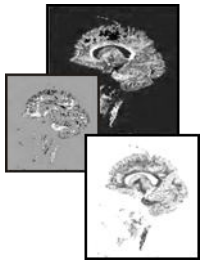
5. Leistungsstatistik



VERBAND DER
UNIVERSITÄTSKLINIKA
DEUTSCHLANDS

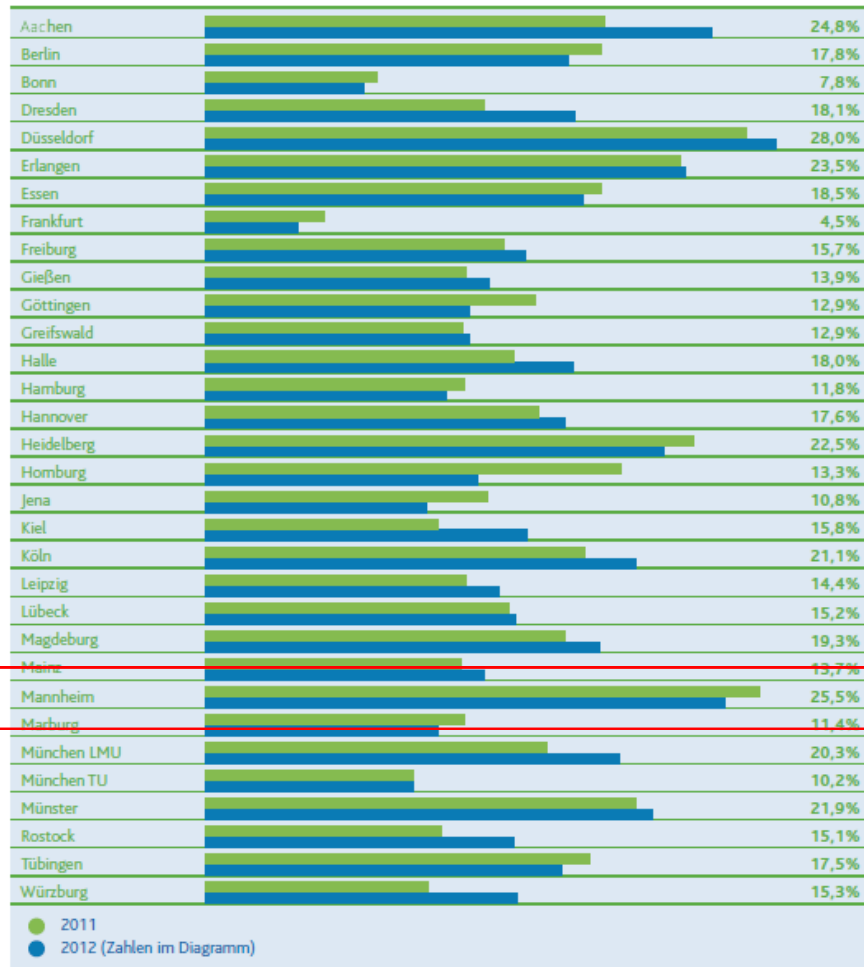
Schlaganfall – Behandlung in Stroke Units



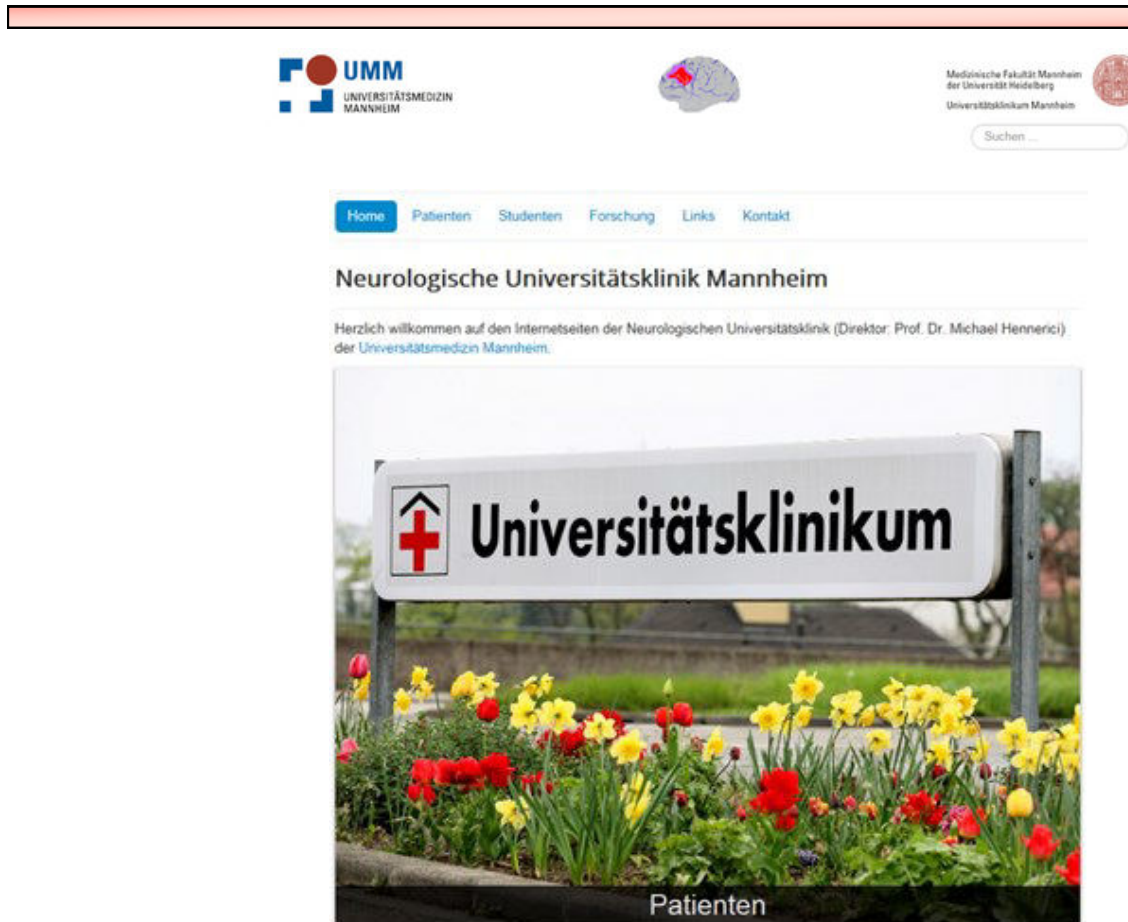


5. Leistungsstatistik

Schlaganfall-Thrombolyse-Rate (systemisch)



6. Neurologische Klinik Mannheim im Netz



UMM
UNIVERSITÄTSMEDIZIN
MANNHEIM


Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim

Suchen ...

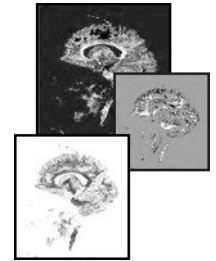
Home Patienten Studenten Forschung Links Kontakt

Neurologische Universitätsklinik Mannheim

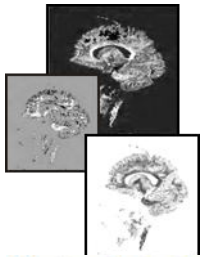
Herzlich willkommen auf den Internetseiten der Neurologischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. Michael Hennerici) der Universitätsmedizin Mannheim.



Patienten



Seit 2003 präsentiert sich die Neurologische Universitätsklinik unter www.schlaganfall.org im Netz. Diese deutsch- und englischsprachige Internetpräsenz stellt vielfältige Informationen zur Klinik (Stroke Unit, Stationen, Ambulanzen, Mitarbeiter etc.) und zu den Themen Neurologische Erkrankungen/Schlaganfall, Forschung, Publikationen, Studium und Weiterbildung zur Verfügung. Seit der grundlegenden Modernisierung im Jahr 2015 ist ein komfortabler Zugriff auch über Handhelds möglich.



6. Neurologische Klinik Mannheim im Netz

Hochschulambulanz

Die Hochschulambulanz der Neurologischen Universitätsklinik ist nach Fachbereich in verschiedene Spezialambulanzen untergliedert, in denen auf hohem klinischem Niveau diagnostische und therapeutische Probleme im neurologischen Fachgebiet bearbeitet werden. Die Schwerpunkte der Spezialambulanzen umfassen Gefäßerkrankungen der hirnerzeugenden Arterien und Schlaganfälle (**Neurovaskuläre Ambulanz**), neurodegenerative Erkrankungen sowie Gang- und Bewegungsstörungen (**Ambulanz für Bewegungsstörungen**), Anfallserkrankungen (**Ambulanz für Epilepsie, Mannheimer Epilepsiezentrum**), neuromuskuläre Erkrankungen (**Muskelzentrum**) entzündliche Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems (**Neuroimmunologische Ambulanz**) und Patienten mit vaskulärer Demenz (**Ambulanz für vaskuläre Demenz**). Patienten mit Hirntumoren werden interdisziplinär gemeinsam mit den Kollegen der Neurochirurgischen Klinik und der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in der **Neuroonkologischen Ambulanz** des **Interdisziplinären Tumorzentrums Mannheim (ITM)** gesehen. Für alle Ambulanzen ist eine Überweisung durch alle niedergelassenen Vertragsärzte möglich. Aufgrund unserer hohen fachlichen Spezialisierung wird jedoch der Großteil unserer Patienten primär durch niedergelassene Neurologen und Nervenärzte überwiesen.



Hochschulambulanz:

Ort: Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1 – 3, Haus 13, Ebene 3 (siehe [Anfahrt](#))
Terminvereinbarung: Tel. 0621/383-2442 (Frau Uhr) oder per Email ([Kontakt](#))

Neuroonkologische Ambulanz im ITM:

Ort: Haus 3, Ebene 2
Terminvereinbarung: Tel. 0621/383-4219

Stationen

Schlaganfall Kompetenzzentrum 13-2

Überwachungsstation mit 29 Betten zur schnellen umfassenden Diagnostik und intensivmedizinischen Betreuung von Patienten mit akutem Schlaganfall.

Ansprechpartner:

- PD Dr. A. Alonso + OA Dr. M. Gniebe
- Tel. +49 (0)621 383 2885
- Stationsleitung: Frau E. Reyes
- Stationsstützpunkt: +49 (0)621 383 2307

Das Kompetenzzentrum besteht aus dem intensivmedizinischen Bereich der Stroke-Unit mit 13 Überwachungsplätzen und den angegliederten 16 Stroke-Care-Betten. Das Therapiekonzept umfasst die Akuttherapie, das Monitoring und die Weiterbehandlung kritisch kranker Patienten, die Frühmobilisation, sowie die Planung der poststationären ambulanten oder stationären Betreuung.

Station 14-2

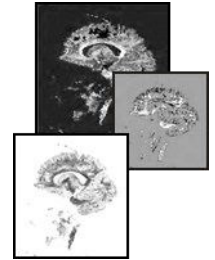
Neurologische Allgemeinstation mit 27 Betten (davon acht Zweibettzimmer, drei Einbettzimmer), auf der alle neurologischen Krankheitsbilder untersucht und behandelt werden. Zusätzlich steht ein Patientenzimmer mit Video-EEG-Monitoring für Patienten mit Epilepsiesyndromen zur Verfügung. Weitere Zimmer sind mit der Möglichkeit der Herz- und Blutdrucküberwachung ausgestattet.

Ansprechpartner:

- PD Dr. C. Blahak + PD Dr. A. Chatzikonstantinou
- Tel. +49 (0)621 383 2885
- Stationsleitung: Frau E. Reyes
- Stationsstützpunkt: +49 (0)621 383 2611



7. Spezialeinrichtungen



7.1. Stroke Unit

Der Schlaganfall gehört mit einer Inzidenz von 182 Ereignissen pro 100 000 Einwohner zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland, mit großen gesundheitlichen und sozioökonomischen Folgen. Die Lebenszeitprävalenz des Schlaganfalls beträgt ca. 3%, wobei die Prävalenz mit dem Alter deutlich ansteigt. Er ist die häufigste Ursache für mittlere und schwere Behinderung sowie die zweithäufigste Todesursache, obwohl die Mortalität in den vergangenen Jahrzehnten deutlich gefallen ist.

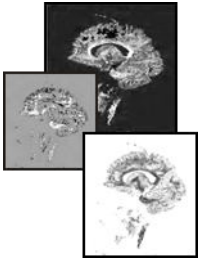
Noch vor wenigen Jahren war die Prognose der meisten Patienten mit Schlaganfall schlecht. Nur ein Drittel erholte sich ohne schwerwiegende Behinderung. Heute überlebt die Hälfte aller Patienten mit Schlaganfall ganz ohne oder mit nur leichter Behinderung. Dazu hat vor allem das heute allgemein gestiegene Problembewusstsein beim Schlaganfall als eine Notfallsituation und die bessere medizinische Versorgung der Patienten beigetragen. Auf der spezialisierten Schlaganfallstation (Stroke Unit) werden die Patienten durch ein Team speziell geschulten Personals versorgt. Komplikationen und Probleme werden rasch erkannt oder schon vorsorglich behandelt. Spezielle Therapieverfahren ermöglichen vielen Patienten, frühzeitig von dieser speziellen Behandlung zu profitieren.

Mannheim wurde im April 1998 als erste Schlaganfallstation Baden-Württembergs eröffnet, zunächst mit

einer Kapazität von 5 Betten. 2004 erfolgte eine Erweiterung auf 9 und 2006 auf 13 Betten. 2008 wurde eine extensive Restrukturierung durchgeführt, die zur Gründung des Kompetenzzentrums Schlaganfall mit insgesamt 29 Betten führte. Dieses folgt dem Konzept des „Comprehensive Stroke Center“ und verfügt über das notwendige Personal, Expertise und Infrastruktur, um die optimale Versorgung von Schlaganfallpatienten zu gewährleisten.

Abgesehen von der höheren Bettenkapazität, zeichnet sich das Kompetenzzentrum Schlaganfall besonders durch die optimierte Zusammenarbeit mit der Zentralen Notaufnahme und den Rettungsdiensten, den schnellen Zugang zu bildgebenden Verfahren (Duplexsonographie, Computer- und Kernspintomographie, Echokardiographie) und das größere Team von Ärzten, Krankenschwestern und -pflegern, Logopäden, sowie Physio- und Ergotherapeuten aus. Eine spezialisierte pflegerische Betreuung ist durch unser geschultes Pflegepersonal gewährleistet – bis zum jetzigen Zeitpunkt haben zehn der auf der Stroke Unit eingesetzten Pflegekräfte erfolgreich den Qualifikationskurs „Stroke Unit“ absolviert. Darüber hinaus verfügt das Kompetenzzentrum Schlaganfall über einen eigenen internistischen Konsiliaris aus der Kardiologischen Universitätsklinik im Hause. Weitere große Vorteile des Kompetenzzentrums Schlaganfall sind der optimierte Informationsfluss und die verbesserte Arzt-Patienten-

7. Spezialeinrichtungen



Beziehung: Schlaganfallpatienten werden auch nach der Akutphase in den ersten Tagen nach Aufnahme, in der eine kontinuierliche Überwachung stattfindet, von dem selben Ärzte- und Pflegeteam weiterbetreut.

Die Überwachung von EKG und Vitalparametern rund um die Uhr während der Akutphase wurde durch die im Jahr 2011 stattgefundene Modernisierung der kardio-pulmonalen Monitoring-Anlage weiter verbessert. Diese erlaubt nicht nur eine kontinuierliche Überwachung, sondern auch eine genaue Analyse und Auswertung der erhobenen Daten – sowohl im Interesse des einzelnen Patienten als auch zu einer systematischen wissenschaftlichen Analyse.

Ein wichtiger Punkt beim Schlaganfall ist die Rehabilitation. Ziele der Rehabilitation sind die bestmögliche Besserung der durch den Schlaganfall verursachten Behinderung und die Vermeidung von Pflegebedürftigkeit. Daher beginnt die Rehabilitation direkt im Kompetenzzentrum Schlaganfall mit ergo- und krankengymnastischen sowie logopädischen Maßnahmen. Die Planung der weiteren Rehabilitation in einer speziellen Rehabilitationsklinik wird sofort mit der Aufnahme des Patienten eingeleitet. Hierfür steht eine eigene klinikinterne Sozialarbeiterin zur Verfügung, die jahrelange Erfahrung im Bereich der Rehabilitation hat und in Kontakt mit allen umliegenden Einrichtungen steht. Regelmäßige gemeinsame Veranstaltungen zur Fortbildung, Informationsaustausch und wechselseitige Besuche belegen die enge Verzahnung von der Akut-

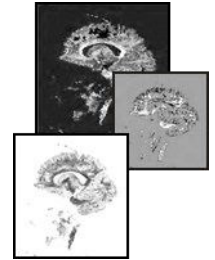
phase des Schlaganfalls bis zur rehabilitativen Weiterversorgung außerhalb unseres Hauses.

Seit mehreren Jahren werden ausgewählte Patienten mit einem nachgewiesenen akuten Gefäßverschluss in Kooperation mit der Radiologischen Klinik auch interventionell im sogenannten „bridging“ behandelt, wie es seit der Publikation aus 2015 erstmals - allerdings noch nicht generell akzeptiert - als individueller Heilversuch möglich ist. Im Jahr 2012 wurde die Schlaganfallstation der Neurologischen Universitätsklinik Mannheim mit dem höchsten Standard als „überregionales Schlaganfall-Kompetenzzentrum“ mit 12 Schlaganfall Akutbetten und 16 Comprehensive Stroke Betten zertifiziert. Die Gutachter lobten vor allem die beeindruckende Zahl und Rate durchgeführter Thrombolyse-Therapien und die enge Verzahnung mit den Nachbardisziplinen.

2012 erfolgte ebenfalls eine ausgedehnte Renovierung der Räumlichkeiten, die jetzt mehr Komfort für Patienten und Personal bieten.

Neben der Versorgung von Schlaganfallpatienten können auch schwerkranke Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen im Intermediate Care-Bereich behandelt werden. Mit Ausnahme der Beatmungstherapie und einiger weniger spezieller intensivmedizinischer Verfahren, die wir nur auf der gemeinsamen konservativen Intensivstation durchführen, sind alle modernen Möglichkeiten des Monitoring und der Therapie einer Intensivpflegeeinheit

7. Spezialeinrichtungen



verfügbar. Das Kompetenzzentrum Schlaganfall nimmt an mehreren überregionalen und internationalen Schlaganfallstudien teil, um neuere Entwicklungen direkt den Patienten zukommen zu lassen (siehe Kapitel 8.1.).

Die Anzahl der behandelten Schlaganfallpatienten zeigt einen kontinuierlichen Anstieg: Während 2004 469 Patienten auf der Stroke Unit behandelt wurden, waren es im vergangenen Jahr (Quartal III/2014 bis Quartal II/2015) 1239 Patienten. Dies ist auch in den übrigen großen Zentren in Baden-Württemberg so dokumentiert (B. Reuter et al 2015, Gumbinger et al 2014). Die Quote der Patienten, die seit 2012 mittels Thrombolyse behandelt werden konnten, liegt bei über 25%. Damit weist die Neurologische Universitätsklinik Mannheim die zweithöchste Thrombolyserate im deutschlandweiten Vergleich der Universitätsklinik auf. Dies liegt unter anderem daran, dass aufgrund der guten Organisation sehr viele Patienten in den ersten Stunden nach Symptombeginn unser Schlaganfallzentrum erreichen und die Diagnostik und Entscheidungsfindung schnell stattfinden.

Aktuelle Informationen finden sich auch auf unserer Homepage unter www.schlaganfall.org

Mitarbeiter Kompetenzzentrum Schlaganfall

Ärztliches Personal

Oberärztin: PD Dr. med. A. Alonso

Assistenzärzte: C. Bähr, A. Filipov, Dr. med. C. Hoyer, Dr. med. M. Stürmlinger, M. Wittayer

Pflegepersonal

Fr. E. Reyes-Maldonado (Stationsleitung)

Physiotherapie

Frau S. Weidner

Frau A. Eppler

Herr N. Wetterauer

Ergotherapie

Frau I. Horn

Logopädie

Frau N. Michel-Michel

Sozialarbeiterin und Stroke-Koordinatorin

Fr. W. Kark

Study Nurse

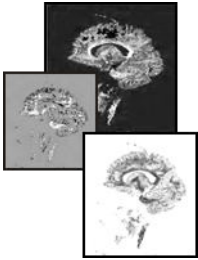
Fr. K. Knoll

Neuropsychologie

Fr. Dr. A. Ebert

Fr. Dr. K. Claßen

PD Dr. Alonso



Ausgewählte Publikationen

Alonso A, Ebert AD, Kern R, Rapp S, Hennerici MG, Fatar M.

Outcome Predictors of Acute Stroke Patients in Need of Intensive Care Treatment.

Cerebrovasc Dis. 2015 May 27; 40 (1-2): 10-17

Griebe M, Fischer E, Kablau M, Eisele P, Wolf ME, Chatzikonstantinou A, Gass A, Hennerici MG, Szabo K.

Thrombolysis in patients with lacunar stroke is safe: an observational study.

J Neurol. 2014 Feb; 261 (2): 405-11

Anders B, Alonso A, Artemis D, Schäfer A, Ebert A, Kablau M, Fluechter S, Findeisen P, Hennerici MG, Fatar M.

What does elevated high-sensitive troponin I in stroke patients mean: concomitant acute myocardial infarction or a marker for high-risk patients?

Cerebrovasc Dis. 2013; 36 (3): 211-7.

Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Schaefer A, Hennerici MG.

Risk prediction of subsequent early stroke in patients with transient ischemic attacks.

Cerebrovasc Dis. 2013; 36 (2): 106-9.

Kablau M, Alonso A, Hennerici MG, Fatar M.

Treatment with tPA predicts better outcome even if MCA occlusion persists.

Int J Stroke. 2013 Oct;8(7):496-5024.

Wolf ME, Sauer T, Alonso A, Hennerici MG.

Comparison of the new ASCO classification with the TOAST classification in a population with acute ischemic stroke.

J Neurol 2012;259:1284–1289.

Gumbinger C, Reuter B, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Drewitz E, Habscheid W, Daffertshofer M, Diehm C,

Neumaier S, Kern R, Ringleb PA, Hacke W, Hennerici MG
A consecutive and prospective stroke database covers the state of Baden-Wuerttemberg with 10.8 million inhabitants in Germany

Neuroepidemiology 2013; 41 (3-4): 161-168

Reuter B, Gumbinger C, Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Ringleb PA, Kern R, Hacke W, Hennerici MG; Stroke Working Group of Baden-Wuerttemberg.

Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in the elderly: data from the Baden-Wuerttemberg stroke registry.

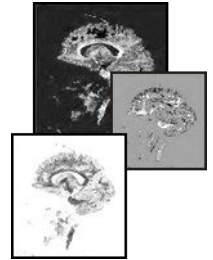
Eur J Neurol. 2015 Oct 23 (Epub ahead of print)

Reuter B, Gumbinger C, Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Ringleb PA, Kern R, Hacke W, Hennerici MG; Stroke Working Group of Baden-Wuerttemberg.

Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in the elderly: data from the Baden-Wuerttemberg stroke registry.

Eur J Neurol. 2015 Oct 23 (Epub ahead of print)

7. Spezialeinrichtungen



7.2. Spezialambulanz für Bewegungsstörungen

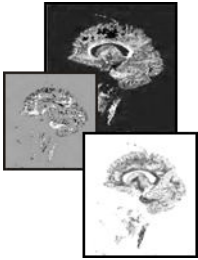
Seit inzwischen fünfzehn Jahren bieten wir eine Spezialambulanz für Bewegungsstörungen an. Hier werden Patientinnen und Patienten mit Parkinsonsyndromen, Tremorsyndromen, Dystonien, Gangstörungen und vielen weiteren selteneren Syndromen untersucht und behandelt.

Ein spezielles Angebot ist dabei die Behandlung mit Botulinumtoxin. Hierbei werden verschiedene Krankheitsbilder wie Dystonien (Tortikollis, Blepharospasmus, Meige-Syndrom, Schreibkrampf), Patienten mit Hemispasmus facialis, eine Extremitätenspastik nach Schlaganfall oder aktuell auch mit einer medikamentös therapierefraktären Migräne behandelt - inzwischen Standard einer modernen neurologischen Therapie auch in den niedergelassenen Praxen im Einzugsbereich der UMM, mit denen wir zusammenarbeiten und aus denen uns komplexe Krankheitssituationen zur Zweitmeinung vorgestellt werden.

Ein besonderer Schwerpunkt unserer Ambulanz ist die Auswahl, Untersuchung und Nachbetreuung geeigneter Patienten mit Bewegungsstörungen für das Therapieverfahren der tiefen Hirnstimulation (siehe auch Abschnitt 9.4.). Neben allen gängigen elektrophysiologischen Diagnostikmöglichkeiten (EEG, evozierte Potentiale, Elektroneurographie und -myographie) werden zusatzdiagnostisch spezielle Verfahren wie eine Bewegungs-, Tremor- und Gang-

analyse angeboten. Dazu gehört einerseits eine computerisierte Ganganalyse mit Verwendung druckempfindlicher Sohlen und fakultativ auch mehrkanaligen Ableitungen der elektromyographischen Aktivität verschiedener Beinmuskeln, sowie der Winkeländerungen verschiedener Gelenke im Verlauf des Schrittzklus. Die Ganganalyse kann sowohl bei freiem Gehen als auch beim Gehen auf einem Laufband angewendet werden und dient dazu, normale Varianten und Störungen des Gehens und der Posturalkontrolle zu dokumentieren und spezifische Muster bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen zu identifizieren. Besonders geeignet ist die Ganganalyse für Verlaufsuntersuchungen, denn durch die objektive Beurteilung von Veränderungen des Gangbildes lassen sich subjektive Eindrücke von Ärzten, Physiotherapeuten und Patienten objektivieren und beispielsweise Krankheitsverlauf bzw. Effekte therapeutischer Maßnahmen besser einschätzen. Des Weiteren nutzen wir seit Jahren ein Bewegungsanalyse-System, welches in Echtzeit detailliert die dreidimensionale Analyse auch komplexer Bewegungsabläufe erlaubt. Das System basiert auf der Laufzeitmessung von Ultraschallimpulsen mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung bei gleichzeitiger Ableitung von Oberflächen-Elektromyogrammen zur Aktivitätsanalyse verschiedener Armmuskeln. So können einfache Bewegungen wie alternierende Hand- und Fingerbewegungen oder ein

7. Spezialeinrichtungen

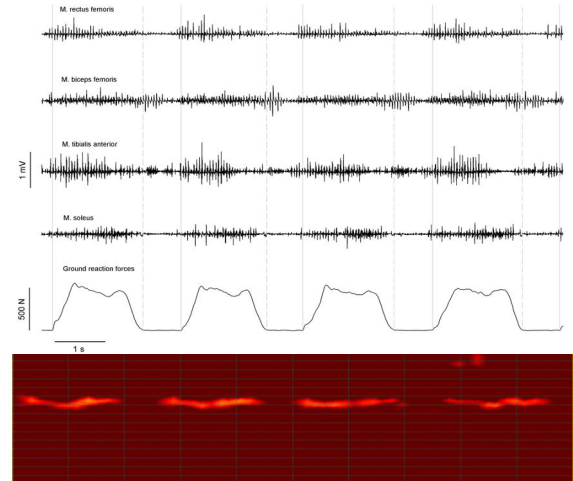


pathologischer Tremor analysiert werden, aber auch komplexe Bewegungen wie Greif-, Ziel- und Schreibeigenschaften können in ihren verschiedenen Einzelaspekten untersucht werden. Insgesamt stellt dieses System eine wichtige klinische Zusatzdiagnostik in der Differentialdiagnose verschiedener Bewegungsstörungen wie Tremores, Myoklonien, Dystonien und Parkinsonsyndrome dar.

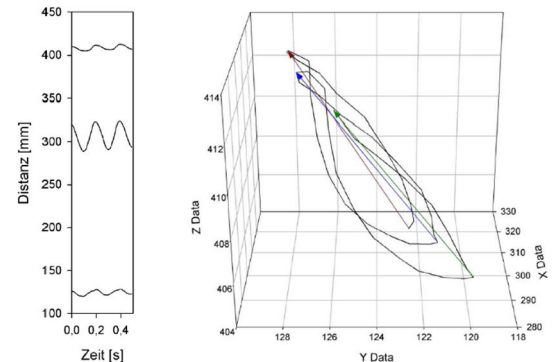
Gleichzeitig ist sie aber auch ein wichtiges Hilfsmittel für die wissenschaftliche Analyse und Objektivierung verschiedener physiologischer oder pathologischer Bewegungsabläufe und die Korrelation dieser mit Befunden aus bildgebenden Verfahren, woraus sich Hypothesen und Konzepte motorischer Netzwerke und deren Störungen ableiten lassen. Somit stellen Gang- und Bewegungsanalyse translationale Forschung in bestem Sinne dar – Grundlagen der Gang- und Standmotorik sowie der Motorik der oberen Extremitäten werden technisch objektiv erfasst und dann in der klinischen Anwendungen zu Diagnostik und zur Therapiekontrolle eingesetzt

Blahak

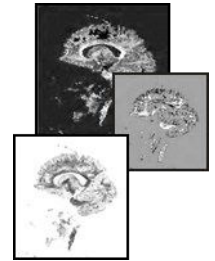
PD Dr. Blahak Ganganalyse eines Patienten mit orthostatischem Tremor, welches die Modulation der Tremoraktivität im Verlauf des Schrittzklus demonstriert
 [CAVE: Beschriftung der FFT leider nicht mitkopierte, werde Abbildung noch einmal bearbeiten]



Zeitlich und räumlich hochauflösende dreidimensionale Aufzeichnung von Tremorbewegungen bei einem Patienten mit essentiellen Tremor



7. Spezialeinrichtungen



7.2.1. Neuromuskuläres Zentrum

Seit Jahren etabliert mit weiter steigender Zahl an Patientenkontakten ist unsere Spezialsprechstunde für neuromuskuläre Erkrankungen. Wir sind Teil des auf unsere Initiative entstandenen „Neuromuskulären Zentrums Rhein-Neckar“, welches derzeit durch PD Dr. C. Blahak geleitet wird. In intensiver Kooperation sind die Neurologischen und Pädiatrischen Universitätskliniken Mannheim und Heidelberg sowie die Neurologischen Kliniken Ludwigshafen und Karlsruhe, die Thorax-Klinik Heidelberg und die Neuropathologie der Universitätsklinik Mainz Bestandteil dieses zuletzt 2014 von der Deutschen Gesellschaft für Muskelerkrankungen (DGM) re-zertifizierten Spezialzentrums. Regelmäßig finden gemeinsame Treffen statt, bei denen schwierige Fälle neuromuskulär erkrankter Patienten klinisch und neuropathologisch diskutiert werden.

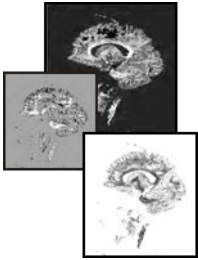
Ein wichtiger Aspekt ist zudem das seit 2006 bestehende Sozialberatungsangebot für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen, welches zunächst für fünf Jahre über durch Mittel der Dietmar-Hopp-Stiftung finanziert wurde und seit 2012 bei beschränkten öffentlichen Mitteln aus limitierten eigenen Ressourcen fortgeführt wurde. Die Schwerpunkte der Beratung sind dabei sehr unterschiedlichen und reichen von grund-

legenden Informationen über die Erkrankung, insbesondere nach Diagnosestellung, über die Vermittlung von Selbsthilfeangeboten bis hin zu Unterstützung bei Hilfsmittelversorgung und sozialrechtlichen Angelegenheiten.

Ein wichtiger Punkt der Patientenbetreuung ist auch ein enger Kontakt mit regionalen und überregionalen Selbsthilfegruppen. So wurden in verschiedenen Veranstaltungen durch ärztliche Mitarbeiter der Klinik Vorträge über medizinische Themen gehalten oder Patientenfragen beantwortet, beispielsweise im Rahmen der DGM-Patiententreffen Baden-Württemberg den Treffen der regionalen ALS- und GBS-Gruppen. Im November 2014 fand zudem zum zweiten Mal in Mannheim das jährliche Treffen der südwestdeutschen Muskelzentren mit nachmittäglichem interdisziplinärem Fortbildungssymposium statt.

PD Dr. Blahak

7. Spezialeinrichtungen



7.2.2. Zentrum für seltene Erkrankungen

Im Jahr 2012 wurde in einer baden-württembergischen Initiative auch an der UniversitätsMedizin Mannheim ein „Zentrum für seltene Erkrankungen“ neu gegründet, an dem die neurologische Klinik vor allem mit ihren Schwerpunkten neuromuskuläre Erkrankungen und Morbus Fabry beteiligt ist.

Angestrebt wird eine verbesserte Diagnostik und interdisziplinäre Betreuung von Patienten mit seltenen Erkrankungen mit der Perspektive der Einrichtung einer gemeinsamen Sprechstunde ähnlich dem bereits erfolgreichen Interdisziplinären Tumorzentrum Mannheim (ITM).

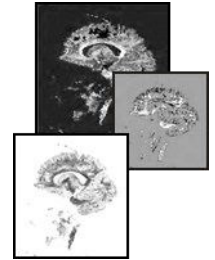
Dieses Zentrum soll – wie vergleichbare andere an allen Universitätskliniken des Landes Baden-Württemberg bislang mit nur geringer finanzieller Ausstattung der Landesregierung propagiert - einerseits die höchst zeit- und auch kostenaufwändige klinische Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen durch spezielle phänotypische, funktionelle und molekulargenetische Diagnostik, die Entwicklung von interdisziplinären Behandlungskonzepten, den Aufbau einer einheitlichen Dokumentation und Erstellung wie Verbreitung von Informationen für Patienten und niedergelassene Ärzte verbessern. Ein Nutzen könnte sich vor allem aus Effizienzsteigerungen in der Diagnostik und Patientenversorgung durch Konzentration von Spezialwissen,

Ausnutzung von Synergiepotentialen und Abbau von Parallelstrukturen ergeben.

PD Dr. Blahak



7. Spezialeinrichtungen



7.3. Epilepsiezentrum

Hauptziel ist die Versorgung von Epilepsiepatienten sowohl regional als auch überregional, bei denen komplexe diagnostische oder therapeutische Fragestellungen bestehen und die in enger Kooperation von den niedergelassenen neurologischen Praxen zur "Zweitmeinung" vorgestellt werden.

Die systematische diagnostische Abklärung spielt dabei eine wichtige Rolle mit dem Ziel einer genauen Klassifikation von Epilepsien gemäß der internationalen Klassifikation der Internationalen Liga Gegen Epilepsie (www.ilae.org), die Abgrenzung zu anderen Diagnosen wie z.B. Synkopen, Bewegungsstörungen und pseudoepileptischen Anfällen, sowie auch die Beurteilung der Indikation zur bereits etablierten Epilepsiechirurgie oder auch anderen invasiven Behandlungsverfahren (z.B. Vagusnervstimulation). Hier ist die Möglichkeit einer stationären Aufnahme in unserer Klinik z.B. zur Überwachung mit mehrtägigem Video-EEG-Monitoring zur Anfallsaufzeichnung in speziell eingerichteten Patientenzimmern Voraussetzung.

Weitere Schwerpunkte sind die Notfallbehandlung von Patienten nach einem ersten epileptischen Anfall bis zum Status epilepticus, einer lebensbedrohlichen Situation, die gelegentlich auch eine medizinische Betreuung auf unserer konservativen Intensivstation oder auf der neurologischen Überwachungsstation erforderlich macht, sowie eine Vielzahl von besonderen Situationen und speziellen Fragestellungen: therapieresistente

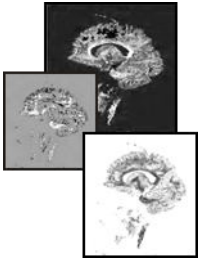
Epilepsien oder Anfallshäufung (die eventuell komplizierte medikamentöse Umstellung erforderlich machen), Schwangerschaft und Epilepsie, sowie Epilepsie im höheren Alter.

Die Epilepsieambulanz kann auf das gesamte Spektrum der diagnostischen Möglichkeiten, wie Routine-EEG, Schlagentzugs-EEG, Video-EEG-Monitoring, neuropsychologische Diagnostik, zerebrale Bildgebung (CT, MRT¹, fMRT, PET) und neuerdings auch MR-kompatibles EEG zurückgreifen, was aus Mitteln unserer Klinik aufgrund hervorragender Leistungen in der Forschung (LOM) ermöglicht wurde.

Um die Möglichkeiten der Ambulanz zu erweitern und eine bessere Versorgung unserer Patienten zu gewährleisten, besteht seit 2003 in Baden-Württemberg eine Kooperation mit dem Epilepsiezentrum am Universitätsklinikum Freiburg. Besonders komplizierte Fälle und vor allem epilepsiechirurgische Fragestellungen können in einer regelmäßig stattfindenden, gemeinsamen Fallkonferenz besprochen werden.

Darüber hinaus werden regelmäßige Fortbildungen sowohl für Klinikmitarbeiter als auch für niedergelassene Kollegen zum Thema Epilepsie organisiert.

PD Dr. Chatzikonstantinou



7.4. Neuroonkologische Ambulanz im Interdisziplinären Tumorzentrum Mannheim

Das Interdisziplinäre Tumorzentrum Mannheim (ITM) wurde 2005 als Einrichtung nach internationalem Vorbild (Comprehensive Cancer Center) zur Verbesserung der Behandlung von Tumorkranken gegründet. Es dient als primäre Anlaufstelle der UMM für alle ambulanten Tumorkranken mit dem Ziel eines geordneten, raschen und fachübergreifenden Behandlungskonzepts bei Verdachtsdiagnose einer Tumorerkrankung.

In der Neuroonkologie am Interdisziplinären Tumorzentrum Mannheim behandeln wir alle gutartigen und bösartigen Tumore des zentralen und peripheren Nervensystems sowie seiner angrenzender Strukturen, d.h. Schädel und Wirbelsäule. Die Behandlung erstreckt sich dabei über Diagnostik und Planung, Operation, adjuvante Therapie sowie Nachsorge. Hier stehen entsprechend internationaler Leitlinien die Therapieoptionen der Operation, der Bestrahlung und der Chemotherapie zur Verfügung. Neben der eigentlichen Tumorbildung ist auch die weitere begleitende Betreuung von neuroonkologischen Patienten Aufgabe des interdisziplinären neuroonkologischen Tumorzentrums. Anfallserkrankungen wie fokale oder generalisierte Epilepsien, paraneoplastische Syndrome, Polyneuropathien oder auch Hirnleistungsstörungen

werden in der Gesamtschau des Verlaufs und des individuellen Patienten fachärztlich begleitet und behandelt. Die Festlegung des genauen Vorgehens wird in einer interdisziplinären Tumorkonferenz durch Fach- und Oberärzte für Neurochirurgie, Neuroradiologie, Strahlentherapie, Neurologie und Onkologie festgelegt. In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neuroradiologie, die über die gesamte Bandbreite an bildgebender Diagnostik inklusive Funktionsbildgebung verfügt, erfolgt beispielsweise die Vorbereitung des operativen Eingriffs. Viele Tumore können aber aufgrund der Lage im Gehirn – nicht oder nicht allein mittels Operation therapiert werden. In diesen Fällen kann eine Radiochirurgie („Strahlenskaltklinge“) eine Alternative sein. Hierzu verfügt die Universitätsmedizin Mannheim über das erste vollakademisch betriebene Gammaknife® der modernsten Generation (Gammaknife® PERFEXION). Sollte eine Bestrahlung durchgeführt werden müssen, stehen 4 hochmoderne Linearbeschleuniger in der Klinik für Strahlentherapie zur Verfügung. Durch eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) mit modernster Methodik (Volumetric Modulated Arc Therapy) können Risikoorgane effizient geschont werden und die Nebenwirkungen der Bestrahlung deutlich

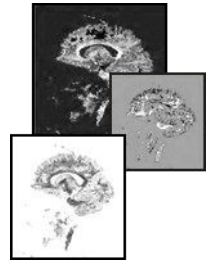
7. Spezialeinrichtungen

gesenkt werden.

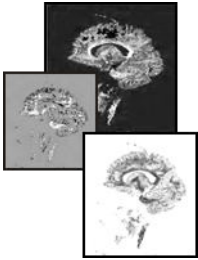
Neben etablierten Therapien stehen uns bei geeigneten Fällen Studienprotokolle mit experimentellen Therapien zur Verfügung. Speziell für Gehirnetastan und maligne Gliome (z.B. Glioblastome) bieten wir unseren Patienten im Rahmen von klinischen Studien Zugang zu innovativen Therapiestrategien - als erstes Zentrum weltweit beispielsweise die intraoperative Strahlentherapie. Diesbezüglich kann auch eine ausführliche Beratung in unserer Spezialsprechstunde in Anspruch genommen werden.

Zusätzlich zur Kooperation mit den Fachabteilungen des Klinikums und dem psychoonkologischen Dienst besteht auch eine Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum und der Neuropathologie in Heidelberg mit der Möglichkeit innovativer bildgebender Diagnostik bzw. spezieller neuropathologischer Untersuchungen Pro Jahr werden mehr als 400 neuroonkologische Patienten betreut.

Die Nähe zu den Fachkollegen der anderen Disziplinen, die Konsensentscheidungen der beteiligten Kliniken direkt mit den Patienten und seinen Angehörigen, die rasche Kommunikation mit den vor- und weiterbehandelnden Ärzten und die räumlich wie zeitlich angenehme Atmosphäre sind die Stärken der neuroonkologischen Ambulanz im ITM der Universitätsmedizin Mannheim.



Prof. Dr. Fatar



7.5. Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, primär entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit früher axonaler Schädigung und der häufigste Grund einer nicht-traumatisch bedingten bleibenden Behinderung bei jungen Erwachsenen. Typischerweise manifestiert sich die Erkrankung bei der Mehrzahl der Patienten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, gelegentlich jedoch auch im Kindes-/Jugendalter oder jenseits des 60. Lebensjahrs. Mit einem Verhältnis von ca. 2:1 betrifft die Erkrankung etwa doppelt so häufig Frauen als Männer. Mit einer Prävalenz von 1:100.000 in Japan und 309:100.000 auf den Orkney Inseln zeigt die Erkrankung einen bemerkenswerten Nord-Süd Gradienten.

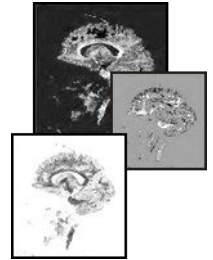
Obwohl die genaue Ätiologie und Pathophysiologie der MS zum aktuellen Zeitpunkt weiter unbekannt sind, wird die MS klassischerweise den Autoimmunerkrankungen zugeordnet. Neuropathologisch ist die MS durch multiple, fokale entzündliche Läsionen, vorrangig in der weißen Substanz des ZNS, mit unterschiedlich stark ausgeprägter Demyelinisierung, axonalem Verlust und reaktiver Gliose gekennzeichnet.

Die Erkrankung der MS verläuft in verschiedenen Stadien, wobei in frühen Phasen (klinisch isoliertes Syndrom, schubförmig-remittierende MS) vor allem entzündliche Prozesse mit früher axonaler Schädigung im Vordergrund stehen, während spätere Stadien (sekundär progrediente MS) vor allem durch neurodegenerative

Prozesse und fortschreitendem axonalem Verlust gekennzeichnet sind.

1995 wurde mit Interferon-Beta-1b (Betaferon[®]) die erste Substanz zur immunmodulatorischen Therapie in Deutschland zugelassen, seitdem ist es durch große Forschungsanstrengungen in den letzten Jahren gelungen eine neue Ära der MS-Therapie einzuleiten. So stehen mit Dimethylfumarat (Tecfidera[®]) und Teriflunomid (Aubagio[®]) erstmals orale Basistherapeutika, sowie mit Fingolimod (Gilenya[®]) eine orale Substanz zur Eskalationstherapie zur Verfügung. Darüber hinaus sind mit Natalizumab (Tysabri[®]) und Alemtzumab (Lemtrada[®]) zwei humanisierte monoklonale Antikörper als Eskalationstherapie zur Behandlung der hochaktiven MS zugelassen. Oberstes Ziel der Behandlung von MS Patienten sollte sein, durch ein breites Spektrum an immunmodulatorischen Therapeutika für jeden Patienten individuell das am besten geeignete Präparat zu finden und frühzeitig zu therapieren, um so die bestmögliche Krankheitskontrolle zu gewährleisten. Neben der Einführung neuer immunmodulierender medikamentöser Therapien hat die Magnetresonanztomographie (MRT) in den letzten 20 Jahren die tägliche Arbeit mit Patienten mit MS in Klinik und Forschung revolutioniert. Heute ist die MRT ein unverzichtbarer Baustein der Diagnostik, Indikationsstellung, Therapieplanung, Verlaufskontrolle und Prognoseeinschätzung bei der MS. Gemäß den überarbeiteten neuesten

7. Spezialeinrichtungen

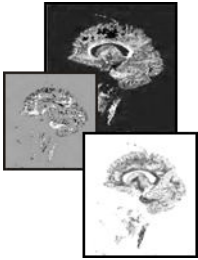


McDonald-Kriterien kann die Diagnose schon zum Zeitpunkt eines ersten typischen Schubereignis mit nur einer MRT Untersuchung gestellt werden, für den Fall, dass sich keine differentialdiagnostischen Hinweise auf eine andere Ursache ergeben. So kann z. B. bei einer typischen Optikusneuritis und dem gleichzeitigen Vorliegen einer kontrastmittelaufnehmenden periventriculären Läsion und z.B. einer nicht Kontrastmittelaufnehmenden infratentoriellen Läsion bereits die räumliche und zeitliche Dissemination nachgewiesen und die Diagnose MS gestellt werden. In Zulassungsstudien für neue MS-Medikamente sind MRT-Variablen wichtige primäre und sekundäre Zielparameter. Das MRT hat in der Detektion von MS-Läsionen eine Sensitivität von über 95%. Die Spezifität ist geringer und variiert in Abhängigkeit von den differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehenden Erkrankungen und dem Alter des Patienten.

Aufgrund des grundsätzlich besseren Signal-zu-Rausch Verhältnis werden heutzutage nur noch selten MR-Systeme mit einer geringeren Feldstärke als 1.5 Tesla eingesetzt. MS-Läsionen lassen sich sehr kontrastreich in der Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) – Sequenz darstellen. Hier wird das helle Liquorsignal aus der T2-Sequenz effektiv unterdrückt. Dadurch lassen sich vor allem periventriculäre Läsionen besser abgrenzen. - Bei infratentoriellen Läsionen wird ihre Empfindlichkeit allerdings von einigen Autoren als niedriger beschrieben, wobei dies im Falle einer Parameteroptimierung eben-

falls in diesem Bereich meist günstigere Beurteilungsbedingungen liefert. Eine Optikusneuritis lässt sich am besten in fettunterdrückten coronaren T2-gewichteten bzw. der etwas messzeitintensiveren Short T1 inversion recovery (STIR)–Sequenzen abbilden. Für Hirnatrophiemessungen, die möglicherweise im Verlauf der Erkrankung bedeutsam werden, können 2-dimensionale T1-Datensätze eingesetzt werden, besser sind hochauflösende 3-dimensionale Datensätze. Neue Techniken wie z.B. Double-inversion recovery (DIR)-Sequenzen gewinnen an neuen MR-Systemen an Bedeutung, und können auch kortikale MS-Läsionen darstellen. Bei der spinalen MRT ist aufgrund der Bewegungsartefaktanfälligkeit besonders eine Darstellung in zwei Ebenen sinnvoll, um die Befundungssicherheit zu erhöhen. Um optimale Rahmenbedingungen für einen Vergleich mit Voruntersuchungen zu schaffen sollten die Schicht-positionierung und Faktoren, die den Bildkontrast beeinflussen wie z.B. MR-Gerät, Magnetfeldstärke, Spulensysteme, Schichtdicke und Gadolinium (Gd) Menge möglichst konstant gehalten werden. Typischerweise verursachen die mit entzündlichen -Veränderungen einhergehenden Gewebeveränderungen (z.B. vasogenes Ödem, Demyelinisierung) eine T2- und PD Hyperintensität. MS Läsionen treten typischerweise perivenulär auf und können daher eine rundliche bzw. ovale Form aufweisen. Am häufigsten kommen sie in der weißen Substanz vor und haben typische Prädilektionsstellen z.B. periven-

7. Spezialeinrichtungen



trikulär, im Corpus Callosum, periaquaeduktal, im Nervus opticus, im Bereich um den 4. Ventrikel, dem Pons und den Kleinhirnstielen, oft auch juxtacortical unter Einbeziehung von U-Fasern. Neben klar demarkierten MS-Läsionen kommen aber auch weniger schwer ausgeprägte Gewebeveränderungen vor, die auch nur leichtgradige Signalveränderungen verursachen und auch als „dirty appearing“ white-matter-changes regelmäßig gefunden werden und in der Abgrenzung von normalem Gewebe durchaus Schwierigkeiten machen können. Im Rückenmark finden sich die Läsionen zu 75% zervikal. Dabei sind Läsionen in der Transversalebene vor allem im dorsalen und lateralen Bereich lokalisiert. Besonders im Bereich des Rückenmarkes können diffuse leichtgradige Signalveränderungen auch ohne das Vorhandensein von fokalen Läsionen vorkommen. Durchschnittlich entwickeln MS-Patienten unbehandelt ca. 4-5 neue cerebrale T2 Läsionen pro Jahr mit einer großen inter-individuellen Streubreite, die meisten davon asymptomatisch. Die T2-Läsionslast korreliert in vielen Studien nicht mit der Schubrate oder dem Behinderungsgrad. Nach einem ersten demyelinisierenden Ereignis ist die MRT prognostisch von Bedeutung: Ist sie unauffällig, haben die Patienten ein Risiko von ca. 11% in den nächsten 10 Jahren einen 2. Schub zu entwickeln. Zeigt es dagegen zwei oder mehr MS-Läsionen, steigt das Risiko in dem gleichen Zeitraum auf 90% an. Für den Nachweis von entzündlicher Erkrankungsaktivität sind Verlaufsuntersuchungen sinnvoll, in denen man Indizien

für ein entzündliches Ödem in Form von T2-Hyperintensität sehen kann. Eine Permeabilitätsänderung der Bluthirnschranke die zur Ödembildung beiträgt, lässt sich auch in Kontrastmittel-unterstützten T1-gewichteten Aufnahmen nachweisen. Bluthirnschranken gestörte Läsionen reichern für im Mittel 3-5 Wochen Kontrastmittel an. Ältere MS-Läsionen können bei Reaktivierung eine randständige flauere Gd-Aufnahme aufweisen. Je nachdem in welcher Phase der akuten Läsionsentwicklung die Untersuchung stattfindet zeigen sich unterschiedliche Läsionsphäno-typen, häufig zeigen sie ein noduläres Enhancement oder auch ringförmiges Anreicherungsmuster. Gd-aufnehmende Läsionen korrelieren als erste sichtbare Auswirkung der akuten Entzündung mit der Entwicklung einer zunehmenden Läsionslast und auch der Hirnatrophie und Entwicklung T1-hypointenser Läsionen. Nicht alle aber viele akute MS-Läsionen zeigen in diffusionsgewichteten Sequenzen eine Hyperintensität, was eine gewisse Ähnlichkeit zur Situation beim akuten Schlaganfall zeigen kann, aber normalerweise ohne weiteres anhand des räumlich unterschiedlichen Läsionsmuster von der Ischämie unterschieden werden kann.

Die Mehrzahl der Gd-aufnehmenden Läsionen erscheinen in nicht-contrastmittel-unterstützten T1-gewichteten Bildern hypointens. Umgangssprachlich wird auch von akuten black holes (BHs) gesprochen. Je hypointenser ein BH, desto höher liegt der Ödemanteil bzw. der histopathologische Gewebeschadigungsgrad (fokale

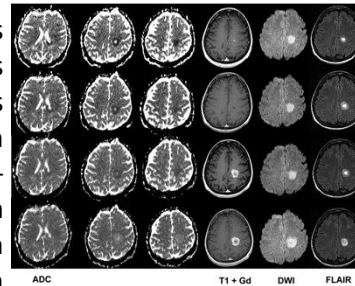
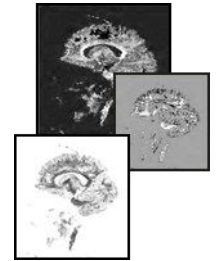
7. Spezialeinrichtungen

Demyelinisierung, Axonverlust). Ca. 40% der BHs persistieren über 6 Monate und werden chronische BHs genannt. Ringförmig Gd-aufnehmende akute BHs scheinen häufiger zu chronifizieren. In einigen Studien korreliert der Behinderungsgrad stärker mit der T1-Läsionslast als mit der T2-Läsionslast. BHs kommen wegen der Faserarchitektur fast nie kortikal, im Sehnerven oder Rückenmark vor, Bereichen in denen sich eher eine Gewebeschrumpfung als Reaktion auf die fokale Schädigung einstellt.

In unserer Arbeitsgruppe „Neurologische MR-Bildgebung“ beschäftigen wir uns mit der Anwendung und Weiterentwicklung neuer Messverfahren, um so einen Einblick in die pathophysiologisch ablaufenden Vorgänge der Erkrankung zu gewinnen.




Prof. Dr. Gass / Dr. Philipp Eisele



2 days after symptom onset

+ 4 days

+ 4 days

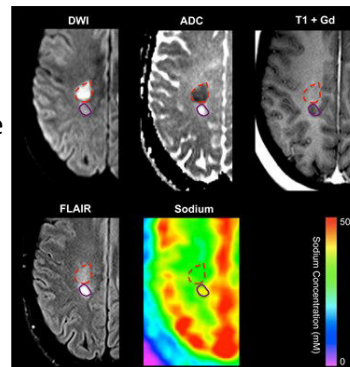
+ 4 days

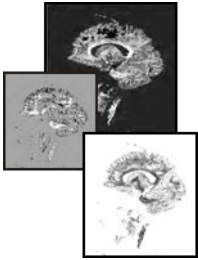
Multiparametrische MRT-Bildgebung einer 45-jährigen MS Patientin während der ersten 14 Tage eines akuten Schubes. In der initialen Untersuchung zeigt sich eine hyperakute Läsion links fronto-parietal mit reduzierter Diffusion, fehlender

Kontrastmittelaufnahme und lediglich diskretem FLAIR-Korrelat. In den Verlaufsuntersuchungen kommt es parallel zur Ausbildung eines vasogenen Ödems und der Permeabilitätsänderung der Blut-Hirn-Schranke zur Ausbildung eines erhöhten Diffusionskoeffizienten.

Darstellung einer akuten MS Läsion mit reduzierter Diffusion (manuell umrandet in rot) und einer chronischen, T1-hypointensen Läsion („black hole“), violett markiert). Die akute Läsion mit reduzierter Diffusion imponiert in der DWI hyperintens und mit einer Signalminderung in der korrespondierenden ADC-Kartierung, einer zytotoxischen Zellschwellung entsprechend. Im KM-unterstützten T1w-Bild findet sich in der akuten Läsion noch keine KM-Aufnahme und passend dazu ist auch die Hyperintensität im FLAIR Bild ist nur sehr flau ausgeprägt, einem sehr frühen Stadium der Läsionsentwicklung entsprechend.

Der korrespondierende Bereich zeigt im ²³Na-MRT Bild noch keinen sichtbaren Natriumanstieg. Demgegenüber zeigt die chronische Läsion wie zu erwarten eine deutliche Hyperintensität im FLAIR Bild, Hypointensität im T1w Bild, eine erhöhte Diffusion in der ADC Kartierung und auch ein erhöhtes Natrium.





7.6. Neuropsychologie

Die klinische Neuropsychologie befasst sich mit Störungen höherer Hirnfunktionen bei Patienten mit Hirnschädigungen unterschiedlichster Ätiologie.

Obwohl es seit 1990 immer eine neuropsychologische Forschungsk Kooperation an unserer Klinik gibt, war es trotz zahlreicher Initiativen nicht möglich, eine Stelle aus Klinikmitteln für die Krankenhausversorgung zu finanzieren, dies hat sich erst jetzt geändert. Die Arbeitsgruppe Neuropsychologie ist inzwischen mit zwei halbtags tätigen promovierten Diplompsychologinnen besetzt, von denen eine die 3-jährige Weiterbildung zur Klinischen Neuropsychologin (GNP) abgeschlossen hat und die andere die Approbation als Psychologische Psychotherapeutin (Fachkunde Verhaltenstherapie) besitzt.

Die Arbeitsschwerpunkte der Arbeitsgruppe Neuropsychologie umfassen folgende Tätigkeiten:

Klinische Tätigkeit:

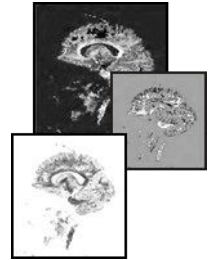
- Neuropsychologische Untersuchung und Befunderstellung für Patienten der neurologischen Klinik und Poliklinik
- Interdisziplinäre Besprechung der Befunde mit dem anfordernden Arzt
- Krisenintervention bei Patienten im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes

Eine neuropsychologische Untersuchung dauert in der Regel etwa zwei Stunden, da neben der psychometrisch-testpsychologischen Untersuchung auch klinisch-orientierende Verfahren eingesetzt, eine Verhaltensbeobachtung vorgenommen und eine ausführliche Anamnese (ggf. mit Fremdanamnese) erhoben werden. Abhängig vom Umfang der Untersuchung und der Komplexität der Fragestellung erfordert die Testauswertung und Befunderstellung weitere anderthalb bis drei Stunden. Die Arbeitsgruppe Neuropsychologie verfügt über ein umfassendes Sortiment an Testverfahren; je nach Fragestellungen kommen auch computerisierte Verfahren zum Einsatz.

Typische Fragestellungen zur Befunderstellung umfassen beispielsweise:

- Differenzialdiagnostik von Demenzen (inklusive Verlaufsuntersuchungen vor und nach Liquor-Ablassversuch bei Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus)
- Erhebung eines umfassenden kognitiven Status bei verschiedensten Erkrankungen
- Untersuchung spezifischer Funktionen oder Syndrome (z.B. Diskonnektionssyndrome, Gyrus-Angularis-Syndrom; differenzierte selektive Untersuchung z.B. von Aufmerksamkeits- oder exekutiven Funktionen)
- Differenzierte Aphasiediagnostik

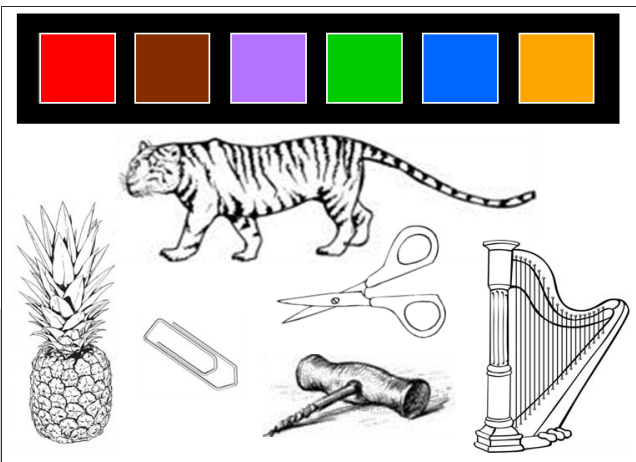
7. Spezialeinrichtungen



- Erhebung des kognitiven Status bei Patienten mit Epilepsie vor geplantem epilepsiechirurgischen Eingriff (mit besonderem Fokus auf Funktionen, die funktionell-neuroanatomisch mit hoher Wahrscheinlichkeit im Operationsareal vermutet werden)
- Erhebung eines präoperativen Status bei Patienten vor geplanter Tiefenhirnstimulation
- Verlaufskontrollen bei ambulanten und stationären Patienten

Abschätzung von Rehabedarf und –potential bei Patienten nach Schlaganfall

Bei Bedarf erfolgt eine Beratung von Patienten und Angehörigen; in Einzelfällen wird eine Krisenintervention angeboten.



(Vorderseite der Kitteltaschenkarte zur standardisierten Sprachprüfung)

Wissenschaftliche Tätigkeit:

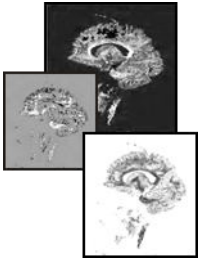
Mitarbeit an wissenschaftlichen Projekten der neurologischen Klinik

Statistische Beratung in der Projektplanungsphase für Mitarbeiter aller Arbeitsgruppen der neurologischen Klinik

Statistische Datenanalyse und -interpretation sowie Erstellung von Graphiken zur Erstellung von Manuskripten für Mitarbeiter der neurologischen Klinik

Beide Neuropsychologinnen sind im Projekt "Implizite und explizite Lern- und Gedächtnisprozesse bei akuter und chronischer hippocampaler Schädigung: Die Rolle von Stress" (SFB 636; siehe Kapitel 9.5) tätig. Aktuell werden Patienten mit akuter transients globaler Aphasie (TGA) noch in der amnestischen Episode in der Zentralen Notaufnahme (ZNA) sowie differenziert am Folgetag und 10-20 Tage nach TGA neuropsychologisch untersucht. In der ZNA werden insbesondere Neuge-dächtnisleistungen mit und ohne semantische Verknüpfung erfasst, um Effekte der „Familiarität“ prüfen zu können, welche als Lernen ohne explizite Verknüpfung mit dem episodischen Neuge-dächtnis definiert wird. Bisher konnten bereits 15 Patienten in diesen Studienarm eingeschlossen werden.

7. Spezialeinrichtungen

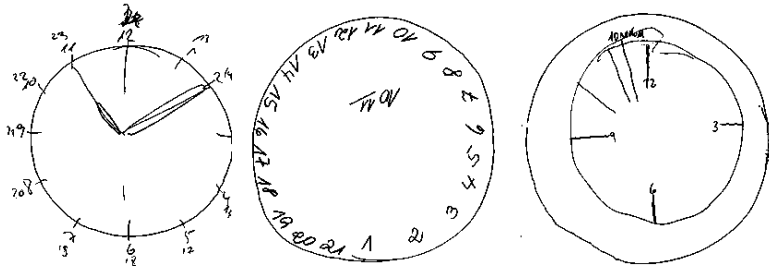


- Die Mitarbeit im Projekt „TANZaktiv“ (siehe Kapitel 11.2.1) umfasst bislang die Projektplanung. Es ist geplant, im Frühjahr 2016 mit der differenzierten neuropsychologischen Untersuchung von 60 Teilnehmern vor und nach Intervention zu beginnen.
- Seit Juli 2015 Weiterbildung eines Assistenzarztes der neurologischen Klinik in klinischer Neuropsychologie mit dem Ziel, das Verständnis für die diagnostischen Möglichkeiten der Neuropsychologie zu vertiefen. Dabei soll der ärztliche Mitarbeiter regelmäßiger Mitarbeit (1-2 Vormittage / Woche) lernen, unter Supervision neuropsychologische Untersuchungen durchzuführen, Verhaltensbeobachtungen anzufertigen, testpsychologische Befunde auszuwerten und zu interpretieren sowie Befundberichte abzufassen.

Tätigkeit in Weiterbildung / Lehre:

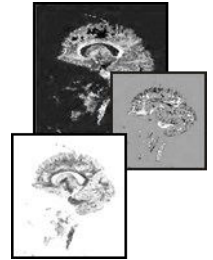
- Aktive Teilnahme an internen Fortbildungen zu neuropsychologischen und statistischen Themen
- Seit Juni 2015 wöchentliches neuropsychologisches Lunchseminar für die ärztlichen Mitarbeiter der neurologischen Klinik mit Besprechung aktueller Fälle sowie Weiterbildung hinsichtlich neuropsychologischer Störungsbilder, Untersuchungsmethoden, Befundinterpretation und differenzial-diagnostischer Beiträge der Neuropsychologie. Zudem Angebot der Diskussion von Projektideen mit neuropsychologischen Aspekten und Vorstellung von Projekten und Forschungsergebnissen der Arbeitsgruppe „Lernen und Gedächtnis“.
- Teilnahme an der Studentenausbildung im Rahmen des MaReCuM

Dr. Ebert



Beispiele für Uhrentests mit exekutiven, semantischen & visuell-räumlichen Defiziten (gefordert ist das Zeichnen einer Uhr mit allen Ziffern und Zeigerstand „10 nach 11“)

8. Forschung



8.1. klinische Studien

Die Neurologische Klinik und Poliklinik der UniversitätsMedizin Mannheim beteiligt sich an nationalen und internationalen klinischen Studien zur Schlaganfalltherapie und -prävention sowie zur Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Die Bürgerinnen und Bürger des Rhein-Neckar-Raumes und Patienten unserer Klinik sowohl der Ambulanz- als auch Akutversorgung waren und sind somit an der Entwicklung neuer Therapie- und Diagnostikverfahren beteiligt, die weltweite Anwendung erfahren.

Aktuell werden folgende multizentrische Studien durchgeführt:

ATTACH-II (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage)

Randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase III Studie mit verblindeter Outcome-Bewertung zur Blutdrucksenkung bei Patienten mit akuten intrazerebralen Blutungen. Ziel dieser Studie ist die Erfassung des therapeutischen Effektes einer intensiven Blutdrucksenkung (SBP \leq 140 mmHg) verglichen mit der standardmäßigen Absenkung des Blutdrucks (SBP \leq 180 mmHg). Primärer Endpunkt: Tod oder Einschränkung entsprechend der mRS 4-6 an Tag 90. Sekundäre Endpunkte: Bewertung des therapeutischen Nutzens (bezüglich der Lebensqualität, gemessen anhand von Lebensqualitätsbögen, EuroQol, an Tag 90; bezüglich der Reduktion des Patientenanteils mit Hämatomvergrößer-

ung, definiert als Volumenzunahme \geq 33%, bestimmt mittels CT 24h nach Randomisierung); Bewertung der Sicherheit (Anzahl der Todesfälle; Anzahl der „treatment related“ SAEs in beiden Gruppen innerhalb von 72h nach Randomisierung).

Weitere Informationen: <http://www.attach2.com/>

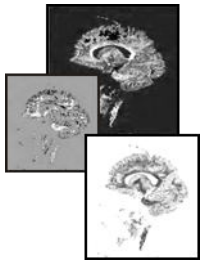
BASICS (BASilar artery International Cooperation Study trial)

Randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase III Studie zur intraarteriellen Rekanalisation bei Basilaris-Verschläüssen. Ziel dieser Studie ist die Evaluation der Effektivität und Sicherheit einer zusätzlichen intraarteriellen Rekanalisationstherapie nach systemischer Thrombolyse bei Patienten mit Verschluss der Arteria basilaris. Primärer Endpunkt: Günstiges Outcome entsprechend der mRS 0-3 an Tag 90

Weitere Informationen: <http://www.basicstrial.com/>

ECASS-4: EXTEND (European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits)

Randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase IV Studie zur systemischen Thrombolyse im erweiterten Zeitfenster Ziel dieser Studie ist, die Hypothese zu überprüfen, ob mittels MRT selektierte Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und Nachweis einer signifikanten Penumbra (PWI-DWI-Mismatch) ein verbessertes klinisches Out-



8. Forschung

come nach systemischer Thrombolyse verglichen mit Gabe eines Placebos aufweisen. Primärer Endpunkt: Kategorialer Shift im mRS an Tag 90 Sekundäre Ziele: Sammlung explorativer Daten von funktionellem Outcome, einschließlich Depression und kognitiver Behinderung, und dem Effekt der Thrombolyse an Tag 90.

Weitere Informationen:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003609-80/AT>

WAKE-UP (Efficacy and safety of MRI-based thrombolysis in wake-up stroke: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial)

Randomisierte, multizentrische, nicht-kommerzielle klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Thrombolysetherapie bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns. Ziel von WAKE-UP ist der Nachweis der Effektivität und Sicherheit der MRT-basierten Thrombolyse mit Alteplase bei Patienten mit Schlaganfall und unklarem Symptombeginn. Primärer Endpunkt: Günstiges Outcome entsprechend der mRS 0-1 an Tag 90

Weitere Informationen: <http://www.wakeup-stroke.eu/>

Bei folgenden Studien ist die **Rekrutierungsphase beendet**. Eingeschlossene Patienten befinden sich noch in der Nachbeobachtung.

SPACE-2 (Stent-protected Angioplasty in Asymptomatic Carotid Artery Stenosis vs. Endarterectomy)

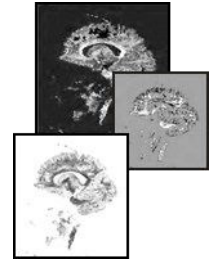
Randomisierte, multizentrische, kontrollierte, offene Studie zur Therapie asymptomatischer Carotisstenosen. Ziel der Studie ist der Vergleich einer modernen an aktuellen Leitlinien orientierten medikamentösen Behandlung inkl. Lebensgewohnheitsmodifikation mit stentgeschützter Angioplastie (CAS) und Carotisendarteriektomie (CEA) bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose. Sicherheitsendpunkt: Rate jedweder Schlaganfälle (ischämisch oder hämorrhagisch) und Todesfälle jedweder Ursache innerhalb von 30 Tagen. Primärer Effektivitätseindpunkt: Kumulative Rate jedweder Schlaganfälle (ischämisch oder hämorrhagisch) und Todesfälle jedweder Ursache innerhalb von 30 Tagen plus ipsilaterale Schlaganfälle innerhalb von 5 Jahren Nachbeobachtungszeit. Diese Studie ist vorzeitig wegen schlechter Rekrutierung von der BFG beendet worden.

Weitere Informationen: <http://www.space-2.de/>

TIAregistry

Internationales, prospektives, nicht-interventionelles, Internet-basiertes Beobachtungsregister mit Langzeit

8. Forschung



Follow-up. Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke (TIA) oder ischämischem Schlaganfall mit nur mildem Defizit ($mRS \leq 1$) werden in regelmäßigen Follow-ups über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Ziel der Studie sind eine Abschätzung zerebrovaskulärer Ereignisse im Verlauf der Studie, eine extensive Analyse der Risikofaktoren und eine Evaluation regionaler Schlaganfall-Nachsorge-Ergebnisse. Primärer Endpunkt: kurzfristige und langfristige Eventraten atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akuten zerebrovaskulären Ereignissen mit mRS 0 oder 1 (TIA oder minor stroke innerhalb von 7 Tagen). Erste Ergebnisse wurden auf der ESC 2014 und 2015 berichtet, die Verlaufsbeobachtung wird 2016 beendet werden. Eine Publikation ist in Reviews (NEJM) 2015.

Weitere Informationen: www.tiaregistry.org

Folgende Studien wurden kürzlich abgeschlossen:

INCH (INR normalization in coumadin associated intracerebral hemorrhage)

Randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase IV Studie zur INR-Normalisierung bei Marcumar-assoziierten intrazerebralen Blutungen. Ziel der Studie ist es, die Effektivität und Sicherheit von Prothrombin Complex (PCC) im Vergleich zu Fresh Frozen Plasma (FFP) bei Patienten mit Marcumar-assoziiierter Blutung zu vergleichen. Primärer Endpunkt: $INR \leq 1,2$ innerhalb drei

Stunden nach Initiierung der Behandlung. Die Studie ist abgeschlossen, eine Publikation eingereicht (2015).

Weitere Informationen: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/INCH.113795.0.html>

Publikation: ausstehend

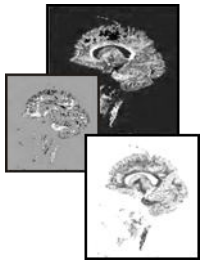
INTERACT 2 (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial)

Internationale, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zur Evaluation des antihypertensiven Therapieregimes bei primären intrazerebralen Blutungen. Verglichen wird die Standardtherapie entsprechend AHA/EUSI Leitlinien mit einer aggressiven Blutdrucksenkung ≤ 140 mmHg systolisch. Es erfolgt eine Evaluation 28 und 90 Tage nach dem Akutereignis. Primärer Endpunkt: modified Rankin Scale > 2 an Tag 90. Sekundäre Endpunkte: Lebensqualität, Schlaganfallrezidiv, Myokardinfarkt, Dauer des Aufenthaltes in der Akuteinrichtung sowie der Rehabilitationsklinik.

Weitere Informationen: <http://www.interact2.org/>

Publikation: Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2013;368:2355-2365.

PD Dr. Griebel



8.2. MR-Forschungsgruppe

Arbeitsgruppe:

Prof. Dr. Achim Gass
Prof. Dr. Kristina Szabo
Dr. Martin Griebe
Dr. Philipp Eisele

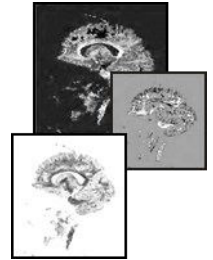
Die Arbeitsgruppe neurologische MR-Bildgebung hat tägliche Messzeiten am 1,5T (Sonata), und den beiden 3T (Trio, Skyra) MR-Tomographen des Universitätsklinikum Mannheim, die u.a. aus Mitteln der Hochschulforschung der UMM nach Begutachtung durch die DFG finanziert wurden. Als gemeinsames Forschungsgerät der Neurologischen Klinik, des Institutes für Klinische Radiologie und der I. Medizinischen Klinik (Kardiologie) steht uns ein hochmoderne 3 Tesla Gerät Skyra der Firma Siemens seit Mai 2010 zur Verfügung. Das Skyra ist eines der ersten MR Tomographen, der mit der Tim (Total imaging matrix) 4G-Technologie und der Dot (Day optimizing throughput) Engine ausgestattet ist und in einer Wissenschaftskooperation mit Siemens ständig weiterentwickelt wird. Entwicklung und Einbindung neuer aussagekräftiger Messverfahren und deren Anwendung bei neurologischen Krankheitsbildern

stehen im Vordergrund unserer Tätigkeit. Die Nähe zur neurologischen Fragestellung und kritische Auseinandersetzung mit der klinischen Präsentation des Patienten haben dabei die Einbindung der forschenden Neurologie als essentiell erwiesen. Dies gilt insbesondere zur Realisation neuer Messverfahren in der klinischen Forschung (z.B. Diffusionsgewichtete MRT (DW MRT), DTI, Q-space ASL und MRS). Zur Forschergruppe gehören neben ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern auch Physiker, Informatiker und Mathematiker, die durch verschiedene von der DFG (SFB636), dem BMBF und der EU gefördert werden. Eine enge Kooperation mit der Klinischen Radiologie (Prof. Dr. med. Stefan Schönberg, Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin) und der experimentellen Bildgebung (Prof. Dr. rer. nat. Lothar Schad, Computerunterstützte Klinische Medizin) besteht seit vielen Jahren.

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Anwendung und Weiterentwicklung neuer MR Methoden unter Einsatz folgender MR-Techniken:

- Diffusionsgewichtete Bildgebung
- Natrium (^{23}Na) MRT
- Arterial Spin Labelling (ASL) Perfusionimaging
- Gradienten-Echo Bildgebung (SWI, T2*)

8. Forschung



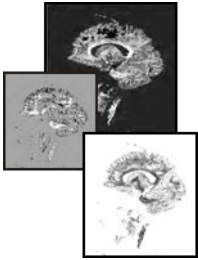
- Hirnatrophieanalysen
- Voxel-Based-Morphometry (VBM)
- Funktionelle MRT
- Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)

Schwerpunkt MS

Die Darstellung akuter und chronischer Parenchymveränderungen mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) hat für die Diagnosestellung und Therapiebegleitung einen festen Stellenwert in der Betreuung von MS Patienten. Neue entzündliche Erkrankungsaktivität ist durch eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke gekennzeichnet. Mit Hilfe von T1-gewichteten Sequenzen nach Kontrastmittelgabe (KM) werden neu entstehende fokale akut-entzündliche Gewebeveränderungen als KM-anreichernde Läsionen dargestellt. Demgegenüber repräsentieren T2-hyperintense Läsionen ein breiteres Spektrum an pathologischen Veränderungen (unter anderem Ödembildung, Demyelinisierung, axonalen Verlust). Somit erlauben konventionelle MRT-Techniken den Nachweis der Dynamik der Läsionsentwicklung und insbesondere auch der Zunahme klinisch-stummer Läsionen. Eine moderne Methode der Darstellung von akuten Gewebeveränderungen ist die diffusions-gewichtete

MRT (DWI), die in der frühesten Phase der Läsionsentwicklung schon eine reduzierte Wassermolekülmobilität in MS Läsionen zeigen kann. Wie wir zeigen konnten stellt eine transiente Einschränkung der Diffusion in akuten Läsionen eine kurze und sehr frühe Phase der Läsionsentwicklung dar, bevor es parallel zur Ausbildung eines vasogenen Ödems und der Permeabilitätsänderung der Blut-Hirn-Schranke zur Ausbildung eines erhöhten Diffusionskoeffizienten kommt (Abbildung).

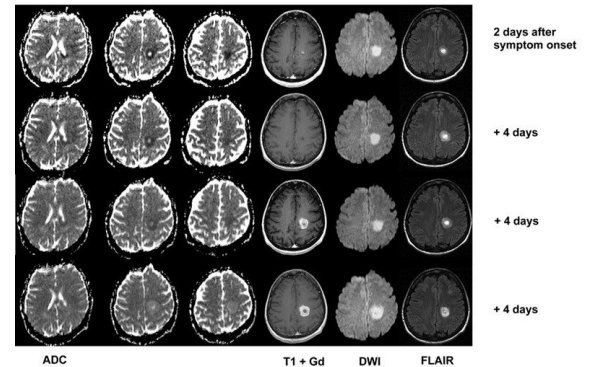
Die reduzierte Diffusion in MS Läsionen beschreibt zunächst lediglich eine reduzierte Wassermolekülmobilität und kann mit einer relativen Gewebeintegrität einhergehen. Hierbei ist die akute Beeinträchtigung der mitochondrialen Funktion und des Energiestoffwechsels die Ursache für das Versagen der energieabhängigen Pumpensysteme was zu einem Anschwellen der Zellen und der verringerten Wassermolekülmobilität führt. Bei der akuten cerebralen Ischämie sind in der Frühphase diffusionsreduzierte Gewebeanteile (ohne deutliche T2-Hyperintensität) ein gut untersuchtes Phänomen und diese Gewebereiche sind die Zielstrukturen für eine rekanalisierende Therapieversuche, um eine permanente Gewebeschädigung und klinische Defizite



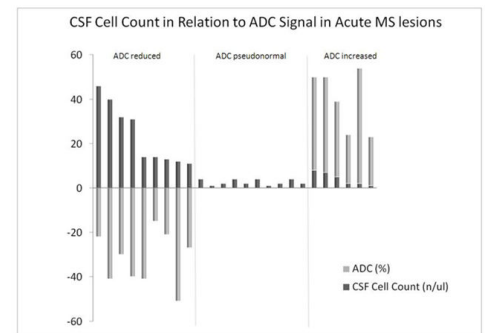
zu verhindern bzw. zu limitieren. Im günstigsten Fall besteht eine komplette Reversibilität der reduzierten Diffusion ohne permanenten Gewebeschaden.

Die Störung des Energiestoffwechsels und die akute Mitochondrienfunktionsstörung bei der MS wird anders als bei der cerebralen Ischämie durch das aggressive entzündliche Milieu (proinflammatorische Zytokine wie TNF-alpha und Stickstoffmonoxid (NO)) verursacht. Diese Hypothese wird durch eine zweite Studie von uns unterstützt in der wir zeigen konnten, dass hyperakute Läsionen mit reduzierter Diffusion mit einer signifikanten Pleozytose im Liquor assoziiert waren, während hingegen akute Läsionen mit bereits vorhandener Kontrastmittelaufnahme und vasogenem Ödem (ohne reduzierte Diffusion) eine normale Zellzahl im Liquor aufwiesen (Abbildung).

Seit kurzem steht mit der ^{23}Na -MRT eine neue und sehr interessante Methode auch für klinische Untersuchungen zur Verfügung, die im Kontext der akuten Läsionsentwicklung wichtige zusätzliche Informationen liefern kann. Natrium-Ionen (Na^+) spielen eine essentielle Rolle für die zelluläre Hämostase und elektrochemische Aktivität im mensch-

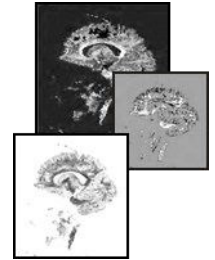


Multiparametrische MRT-Bildgebung einer 45-jährigen MS Patientin während der ersten 14 Tage eines akuten Schubes. In der initialen Untersuchung zeigt sich eine hyperakute Läsion links fronto-parietal mit reduzierter Diffusion, fehlender Kontrastmittelaufnahme und lediglich diskretem FLAIR-Korrelat. In den Verlaufsuntersuchungen kommt es parallel zur Ausbildung eines vasogenen Ödems und der Permeabilitätsänderung der Blut-Hirn-Schranke zur Ausbildung eines erhöhten Diffusionskoeffizienten.



Während hyperakute Läsionen mit reduzierter Diffusion eine erhöhte Zellzahl im Liquor aufweisen, lässt sich dieses Phänomen bei akut-kontrastmittelaufnehmenden Läsionen mit pseudonormalem oder erhöhtem ADC-Wert nicht nachweisen.

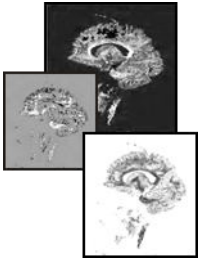
8. Forschung



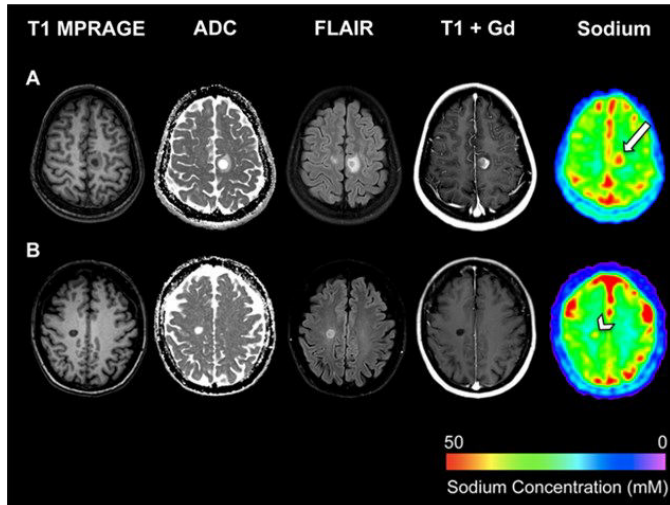
lichen Körper. Die ATP-abhängige Na⁺/K⁺- Pumpe in intakten zellulären Membranen unterhält einen Konzentrationsgradienten zwischen dem intra- und extrazellulären Raum ([Na⁺]intrazellulär = 10 bis 15 mmol, [Na⁺]extrazellulär = 145 mmol). Das niedrige Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (SNR) und damit einhergehende lange Untersuchungszeiten machten die Technik lange Zeit unbrauchbar für den klinischen Alltag. Erst mit der Einführung von Hoch-Feld MR-Systemen und schneller Datenakquisitionstechniken näherte sich diese Methode auch der klinischen Anwendung. Experimentelle und erste humane Untersuchungen bei der cerebralen Ischämie und auch bei MS haben bereits gezeigt, dass ein erhöhtes Natrium im Hirnparenchym Hinweis auf eine Zellschädigung ist. Zum einen konnte in den bisher publizierten Arbeiten zur MS gezeigt werden, dass die ²³Na-MRT mit hoher Empfindlichkeit ein erhöhtes Natrium im Bereich sichtbarer Läsionen zeigen kann, aber vor allem auch sensitiv ist, um subtilere Befunde einer chronischen Gewebeschädigung bei langen Erkrankungsverläufen in der noch normal erscheinenden weissen und grauen Substanz (NAWM) zu demonstrieren. In den Untersuchungen zur cerebralen Ischämie fanden sich zudem interessante Befunde im Hinblick auf die Dynamik der Zellschädigung und des Natriumanstiegs, wobei erst mit dem Anstieg des Natriums auch ein irreversibler Gewebeschaden einherging. In experimentellen und auch humanen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Phase der Diffusion

mit einer noch nahezu normalen Natriumkonzentration einhergeht.

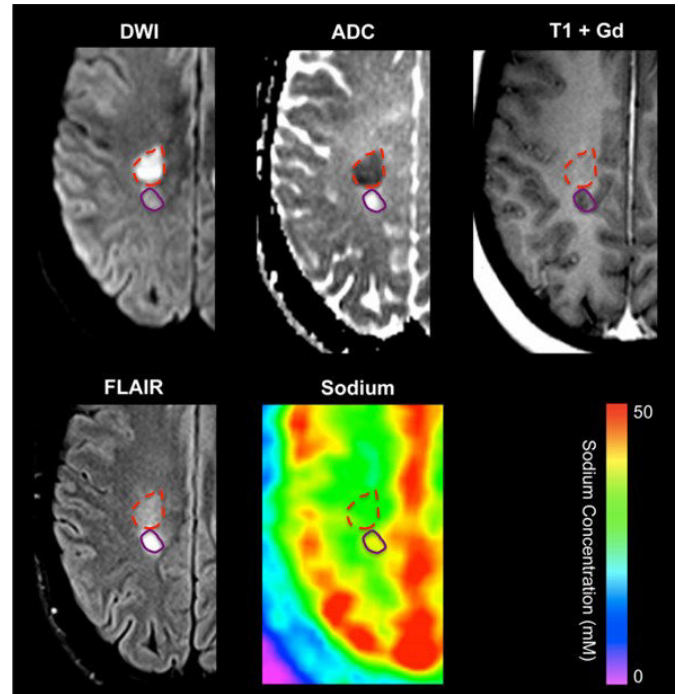
In dieser Hinsicht ist die ²³Na-MRT eine ideale komplementäre Methode, um Informationen zur zellulären Integrität zu gewinnen, nachdem die ersten Phänomene der Mitochondrienfunktionsstörung bereits in der DWI wahrgenommen werden können. Aufgrund dieser Überlegungen könnte auch in der Frühphase der Entwicklung neuer MS Läsionen (mit lediglich reduzierter Diffusion) bei erfolgreicher therapeutischer Intervention die Möglichkeit bestehen, einen Gewebeschaden zu vermeiden oder zu verringern. Neben dem Einsatz von Methylprednisolon in der akuten Schubtherapie liegen aus experimentellen Untersuchungen erste Therapieversuche vor, um die mitochondriale Funktionsstörung in der Akutphase der Entzündung bei der experimentellen allergischen Encephalomyelitis (EAE) günstig zu beeinflussen. In einer ersten eigenen Querschnittsstudie mit ²³Na-MRT an 65 MS Patienten konnten wir die Ergebnisse der bisherigen Studien (bestätigen und erweitern: i) Die gemessenen quantitativen Natrium Werte entsprechen dem erwarteten Konzentrationsbereich und decken sich mit den Erfahrungen der vorgenannten Arbeitsgruppen, ii) weiterhin konnten wir auch zeigen, dass akut KM-aufnehmende, T1-hypointense („black holes“) und T1-isointense Läsionen (in absteigender Reihenfolge) einen höheren Natriumgehalt aufweisen als die NAWM (Abbildung).



Zusätzlich konnten wir erstmals eine quantitative Natriumanalyse bei akuten Läsionen mit eingeschränkter Diffusion durchführen. Dabei zeigten akute MS Läsionen mit eingeschränkter Diffusion (noch) ohne KM-Aufnahme vergleichbare Natriumwerte zur NAWM (Abbildung).

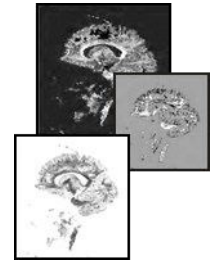


Multiparametrische MRT Bildgebung einer (A) akut-Kontrastmittelaufnehmenden Läsion und (B) einer chronischen T1-hypointensen Läsion („black hole“). Während die akut-Kontrastmittelaufnehmende Läsion ein stark erhöhtes Natrium-Signal aufweist (Pfeil), findet sich in der chronischen Läsion ein weniger stark erhöhtes Natrium-Signal (Pfeilspitze).

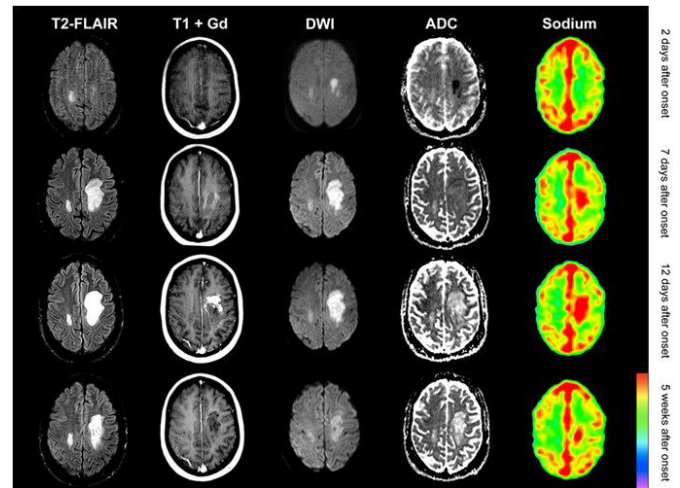


Darstellung einer akuten MS Läsion mit reduzierter Diffusion (manuell umrandet in rot) und einer chronischen, T1-hypointensen Läsion („black hole“), violett markiert). Die akute Läsion mit reduzierter Diffusion imponiert in der DWI hyperintens und mit einer Signalminderung in der korrespondierenden ADC-Kartierung, einer zytotoxischen Zellschwellung entsprechend. Im KM-unterstützten T1w-Bild findet sich in der akuten Läsion noch keine KM-Aufnahme und passend dazu ist auch die Hyperintensität im FLAIR Bild ist nur sehr flau ausgeprägt, einem sehr frühen Stadium der Läsionsentwicklung entsprechend. Der korrespondierende Bereich zeigt im ^{23}Na -MRT Bild noch keinen sichtbaren Natriumanstieg. Demgegenüber zeigt die chronische Läsion wie zu erwarten eine deutliche Hyperintensität im FLAIR Bild, Hypointensität im T1w Bild, eine erhöhte Diffusion in der ADC Kartierung und auch ein erhöhtes Natrium.

8. Forschung

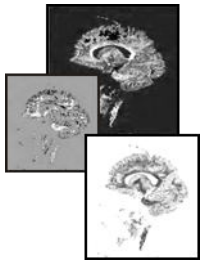


„Time is brain“ ist ein Schlagwort in der Therapie der akuten cerebralen Ischämie aber nicht bei der MS. Aufgrund der vorliegenden experimentellen und humanen Befunde könnte auch bei der MS eine möglichst rasche Therapie im Falle geeigneter akuter Läsionen ein sinnvolles Therapieziel werden. Unsere Befunde sprechen dafür, dass früh in der Läsionsentwicklung eine Phase einer relativen zellulären Unversehrtheit besteht, obwohl die Gewebediffusion bereits reduziert ist. In dieser Phase ist die Natriumkonzentration im Bereich der Läsion noch nahezu normal. In dieser Konstellation könnte eine Therapie (z.B. mit Kortikosteroiden) besonders effektiv sein und zu einem günstigen Outcome führen. Im akuten Schub könnte die Kombination von DWI und ^{23}Na -MRT diese Befundkonstellation visualisieren und helfen, günstige und ungünstigere Ausgangssituationen der Gewebeschädigung zu identifizieren.



Serielle multiparametrische MRT Bildgebung einer hyperakuten Läsion links fronto-parietal mit initial reduzierter Diffusion. Während die hyperakute Läsion im Stadium der ADC-Minderung noch keinen Natrium-Anstieg aufweist, zeigt sich nach 7 bzw. 12 Tagen parallel zur Ausbildung eines vasogenen Ödems und Zusammenbruch der Bluthirnschranke mit akuter Kontrastmittelaufnahme ein deutlich erhöhter Natrium-Anstieg. Nach Abklingen der akuten Entzündungsaktivität und Rückgang des vasogenen Ödems zeigt sich auch der Natrium-Anstieg im Verlauf wieder rückläufig.

Prof. Dr. Szabo



Ausgewählte Publikationen:

Eisele P, Szabo K, Griebel M, Rossmann C, Förster A, Hennerici M, Gass A.

Reduced diffusion in a subset of acute MS lesions: a serial multiparametric MRI study.

AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Aug; 33 (7): 1369-73.

Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluiter IC, Knol DL, Sormani MP, Enzinger C, Ropele S, Alonso J, Sastre-Garriga J, Rovira A, Montalban X, Bodini B, Ciccarelli O, Khaleeli Z, Chard DT, Matthews L, Palace J, Giorgio A, De Stefano N, Eisele P, Gass A, Polman CH, Uitendaele BM, Messina MJ, Comi G, Filippi M, Barkhof F, Vrenken H; on behalf of the MAGNIMS Study Group

Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Oct; 84 (10): 1082-91

Eisele P, Szabo K, Hornberger E, Griebel M, Hennerici MG, Kieseier BC, Gass A

Presumptive Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis after Natalizumab Therapy

J Neuroimaging. 2014 Jul; 24 (4): 425-8

Eisele P, Szabo K, Griebel M, Wolf ME, Hennerici MG, Gass A.

Cerebrospinal fluid pleocytosis in multiple sclerosis patients with lesions showing reduced diffusion.

Mult Scler. 2014 Sep; 20 (10): 1391-5.

Eisele P, Griebel M, Szabo K, Wolf ME, Alonso A, Engelhardt B, Hennerici MG, Gass A.

Investigation of Leptomeningeal Enhancement in MS - A post-contrast FLAIR MRI study

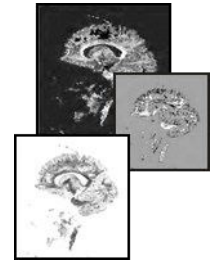
Neurology 2015; 84: 1-6

Gass A, Rocca MA, Agosta F, Ciccarelli O, Chard D, Valsasina P, Brooks JC, Bischof A, Eisele P, Kappos L, Barkhof F, Filippi M, MAGNIMS Study Group.

Spinal cord pathology in MS visualized by MRI - new opportunities for monitoring disease progression

Lancet Neurol. 2015 Apr; 14 (4): 443-54

8. Forschung



8.3. neurovaskulärer Ultraschall

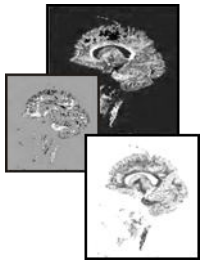
Traditionell zählt die neurovaskuläre Ultraschall-Forschung zu den wichtigsten wissenschaftlichen Schwerpunkten der Neurologischen Klinik. Bereits seit den 1980er Jahren beschäftigt sich Klinikdirektor Professor M.G. Hennerici mit diesem diagnostischen Verfahren und hat entscheidend zu seiner Verbreitung zur Untersuchung von zerebrovaskulären Erkrankungen beigetragen. Professor M.G. Hennerici ist Herausgeber bekannter Fachbücher und Fachzeitschriften zu diesem Thema; er und seine Mitarbeiter haben zahlreiche wissenschaftliche Fachartikel auf diesem Forschungsgebiet publiziert. Aktuell erschienen ist das Buchprojekt „Translational Neurosonology“, das neben aktuellen Methoden der vaskulären Neurosonologie auch therapeutische Anwendungen von Ultraschall auf neurologischem Fachgebiet berücksichtigt, die gegenwärtig noch als experimentell zu gelten haben. Unter Leitung von Professor S. Meairs war die Forschungsgruppen in mehreren Forschungsprojekten der Europäischen Union federführend tätig: auf DOLPHINS folgte das UMEDS-Projekt „Ultrasonographic Monitoring and Early Diagnosis of Stroke, das sich der Entwicklung nichtinvasiver Techniken zur frühen Diagnosestellung und bedside-Überwachung bei Schlaganfallpatienten widmete. Das EU-Projekt „European Stroke Research Network (EUSTOKE)“, ebenfalls von Prof. Meairs koordiniert, schlug die Brücke zur Grundlagenforschung des Schlaganfalls. Neben vielen

anderen Inhalten wurde auch der Einsatz von Ultraschall zur Therapie neurologischer Erkrankungen experimentell untersucht (s.u.).

Schwerpunkte:

Ultrasonographische Charakterisierung von Carotisstenosen:

Die Intima-Media-Dicke (IMT) wird in zahlreichen klinischen Studien als Surrogatendpunkt für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse genutzt. In sonographischen Längsschnitten der A. carotis (B-mode) ist die IMT als doppelte Linie zu erkennen, die den anatomischen Grenzflächen zwischen Lumen/Intima und Media/Adventitia entspricht. Davon abzugrenzen sind arteriosklerotische Plaques, die als fokale Verdickungen von mindestens 0.5 mm oder 50% der IMT in das Gefäßlumen ragen. Plaques der A. carotis stellen ein größeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse dar und müssen daher sorgfältig von der IMT unterschieden werden. Mit der zuverlässigen sonographischen Differentialdiagnose von IMT und Carotisplaques beschäftigt sich die Arbeitsgruppe u.a. in Form von den 2004 eingeführten Mannheimer Consensus-Papieren. Ein aktuelles Update aus dem Jahr 2012 definiert Empfehlungen zur technischen Durchführung der IMT-Messung für die klinische Praxis sowie den Einsatz in klinischen Studien. Unverändert der wichtigste Marker für drohende Schlaganfälle aufgrund einer „sympto-



8. Forschung

matischen“ Carotisstenose ist der Stenosegrad. Seit den 1980er Jahren können Carotisstenosen nichtinvasiv mit der Doppler-/ Duplexsonographie dargestellt und der Stenosegrad recht genau bestimmt werden. Unklar ist allerdings, ob und wann hochgradige bisher asymptomatische Carotisstenosen gefährlich werden können. Das Konzept der sogenannten „vulnerablen Plaques“ berücksichtigt daher auch die Zusammensetzung der arteriosklerotischen Plaques. Verschiedene Aspekte der Plaquemorphologie können dabei mittels Kontrastmittel-gestütztem Ultraschall (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) dargestellt werden. Hierzu zählen potentiell emboligen wirksame Plaquecharakteristika wie Mikroulzerationen (siehe Abbildung) oder die Neubildung von Gefäßen in Plaques. Neben dem Einsatz verschiedener Ultraschallverfahren gewinnen auch andere moderne Bildgebungsverfahren wie hochauflösende MRT und PET an Bedeutung. Noch im experimentellen Stadium sind „Molecular imaging“-Verfahren, bei denen Biomarker von Plaques wie z.B. der Inflammationsmarker VCAM-1 mittels spezifischen Antikörpern markiert und mit Kontrastmittel dargestellt werden.

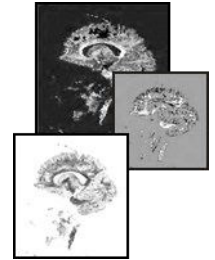
Die Arbeitsgruppe Neurovaskulärer Ultraschall untersucht derzeit im Rahmen einer Kooperation mit dem Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin, der Gefäßchirurgie und der Pathologie Eigenschaften vulnerabler symptomatischer Plaques. Hierbei werden

sonographisch definierte Plaquecharakteristika mit MR-morphologischen Ergebnissen verglichen und an histologischen Präparaten nach erfolgter Carotisendarterektomie validiert.

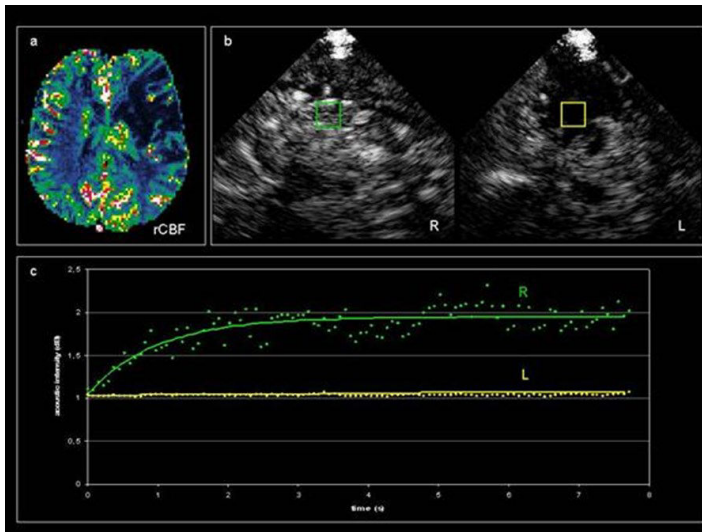
Perfusionsimaging:

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich sowohl mit klinischer als auch experimenteller Ultraschall-Forschung. Klinisch werden in enger Zusammenarbeit mit Ingenieuren der Firma Philips spezielle kontrastmittelspezifische sonographische Methoden (z.B. Pulse-Inversion-Harmonic /Power-Modulation Imaging) zur Darstellung der Mikrozirkulation im Gehirn evaluiert. In Verbindung mit Ultraschallkontrastmitteln können mit dieser Anwendung zerebrale Infarkte, aber auch umschriebene Gebiete mit aufgehobener oder stark verminderter Kontrastmittelanreicherung bei Schlaganfallpatienten dargestellt werden. In einer aktuellen Studie bei Patienten mit akutem Schlaganfall konnte gezeigt werden, dass solche Perfusionstechniken in der Lage sind, die frühe Gewebsschädigung unmittelbar am Patientenbett in Echtzeit darzustellen (Abbildung). Auch eine Verbesserung der Perfusion nach erfolgreicher Rekanalisation kann mit dieser Methode „bed-side“ verfolgt werden. Die Anwendung direkt am Patientenbett während der laufenden Akuttherapie stellt dabei einen wesentlichen Vorzug gegenüber anderen bildgebenden Verfahren wie z.B. CT oder MRT dar. Auch

8. Forschung



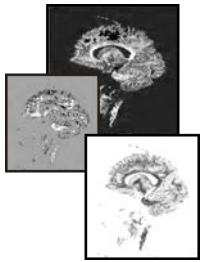
die Abbildung von interzerebralen Blutungen oder arteriovenösen Malformationen gelingt mit dieser Methode zuverlässig.



Ultraschall-Perfusionsimaging: Darstellung eines akuten Schlaganfalls mit verminderter Kontrastmittelanflutung (gelbe Kurve) im Vergleich zur gesunden Hemisphäre (grüne Kurve)

Sonothrombolyse:

Neben diagnostischen Einsatzgebieten wird auch die therapeutische Anwendung von transkraniellm Ultraschall beim akuten Schlaganfall wissenschaftlich untersucht. Ultrasonographische Beschallung mit Frequenzen im diagnostisch genutzten Bereich können nachgewiesenermaßen die Thrombolyse beschleunigen. So konnten in klinischen und experimentellen Studien höhere Rekanalisationsraten durch Einsatz von kommerziellen 2MHz Ultraschallgeräten in Kombination mit Gewebsplasminogenaktivator (tPA) als mit Verwendung von tPA alleine erzielt werden. Eine Auflösung von Thromben ohne Einsatz von Lytika wie tPA gelang unter experimentellen Bedingungen durch Verwendung von Ultraschall und Microbubbles in einem Frequenzbereich von wenigen Kilohertz (170 kHz) und im Megahertz-Bereich (1Mhz). Als Mechanismus dieses Effektes wird eine inerte Kavitation durch Platzen der Microbubbles genannt, die dann zu einer Destabilisierung des Thrombus führt. In neueren Arbeiten konnte auch die Bedeutung der sog. stabilen Kavitation nachgewiesen werden, bei der die Microbubbles in einem Ultraschallfeld mitschwingen ohne zu platzen. Eine Phase-II-Studie mit Anwendung von Ultraschall in diagnostischer Frequenz (2MHz) in Kombination mit Microbubbles und rtPA konnte eine signifikante Verbesserung der Rekanalisationsrate im Vergleich zu rtPA alleine ohne Erhöhung des Risikos einer sekundären Hämorrhagie zeigen. Unsere neurosono-



8. Forschung

logische Gruppe hat in einem experimentellen Modell weitere Aspekte der Sicherheit dieses Therapieansatzes untersucht: in einem Rattenmodell der akuten Hirnblutung konnten wir zeigen, dass die Verwendung von 2MHz Ultraschall und Microbubbles zu keiner Vergrößerung der Hämorrhagie, des Umgebungödems oder der Apoptoserate führt.

Um den thrombolytischen Effekt weiter zu optimieren, ist ein zielgerichtetes Ansteuern des Thrombus über eine spezifische Bindung von Microbubbles an das thrombotische Material ein vielversprechender Ansatz. Zu diesem Zweck hat unsere Gruppe neue sog. „Immunobubbles“ entwickelt, auf deren Oberfläche Abciximab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor auf Thrombozyten, gebunden ist. Diese Immunobubbles zeigen ein hochspezifisches Bindungsverhalten an humanen Thrombus, so dass ein „molekulares Imaging“ des Gerinnsels in vivo möglich wird. Der kombinierte Einsatz von 2MHz-Ultraschall und Abciximab-Immunobubbles verfügt über ein gesteigertes thrombolytisches Potential im Vergleich zu unspezifischen Microbubbles oder alleinigem Ultraschall, wie wir in einem Rattenmodell des akuten thrombotischen Gefäßverschlusses zeigen konnten.

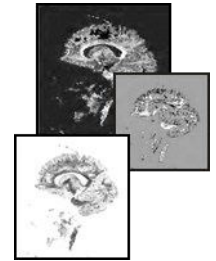
Blut-Hirn-Schranken-Öffnung:

Die Therapie zahlreicher Erkrankungen des ZNS wird durch die Barrierefunktion der Blut-Hirn-Schranke (BBB) erschwert. Die aus spezialisierten Kapillaren, einer Basalmembran sowie Astrozyten mit ihren Fortsätzen als Hauptkomponenten bestehende Einheit dient der Aufrechterhaltung der Ionenbalance und verhindert einen Übertritt von Makromolekülen, denen die meisten Therapeutika zuzurechnen sind, in das ZNS.

Seit einigen Jahren gewinnt der Einsatz von kontrastmittelunterstütztem Ultraschall zunehmend an Bedeutung. Unter Verwendung geeigneter Ultraschallparameter kann eine transkranielle Beschallung von intravenös applizierten Microbubbles eine fokale und reversible BBB-Öffnung induzieren. Hierzu scheint vorwiegend eine repetitive Oszillation der Ultraschallangeregten Microbubbles mit Induktion von Scherspannung an den Gefäßwänden beizutragen. Der molekulare Mechanismus der eigentlichen Ultraschall-induzierten BBB-Öffnung ist noch nicht abschließend geklärt. Tierexperimentelle Arbeiten legen eine transiente Desintegration der Tight junctions nahe, die bei intakter Blut-Hirn-Schranke den parazellulären Raum zwischen den Endothelien siegelartig verschließen.

Unsere aktuellen Untersuchungen haben gezeigt, dass ein Transfer von intravenös applizierten viralen Vektoren, die die intakte BBB nicht überwinden, in das Gehirn mittels Ultraschall-induzierter BBB-Öffnung möglich ist. Die viralen Vektoren konnten fokal im Gehirn

8. Forschung



vorwiegend in Neuronen über die Expression des Zielgens nachgewiesen werden. Diese Methode stellt daher einen experimentellen Therapieansatz für Erkrankungen des ZNS mit fokaler Pathologie wie z.B. Basalganglienerkrankungen (M. Parkinson u.a.) oder auch Tumoren des ZNS dar.

Die neurosonologische Arbeitsgruppe beschäftigt sich zudem mit den pathophysiologischen Vorgängen, die eine Ultraschall-induzierte BBB-Öffnung auslöst. Wir konnten zeigen, dass die beschallten Neuronen mit einer spezifischen Stressreaktion antworten, die dem raschen Abbau geschädigter Proteine und der zügigen Wiederherstellung der gestörten Homöostase dient. Weitere pathophysiologische Auswirkungen sowie Langzeitfolgen der Ultraschall-induzierten BB-Öffnung werden noch untersucht, entsprechend stehen klinische Studien zu diesem Therapieansatz derzeit noch aus.

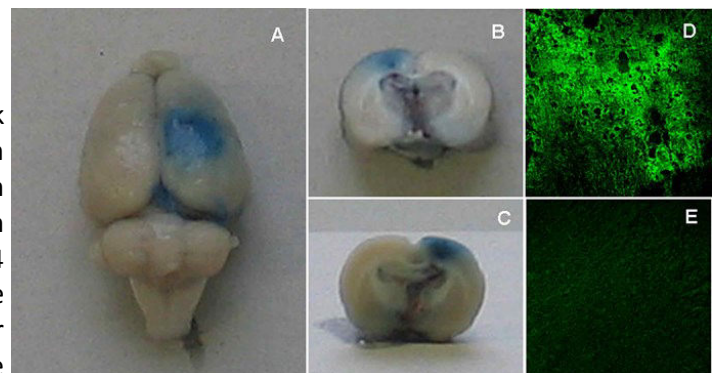
Perspektiven:

Herausforderungen der modernen Ultraschalldiagnostik sind insbesondere, die Stärken des Verfahrens im Wettbewerb bzw. in Kombination mit anderen sich ebenfalls rasch entwickelnden bildgebenden Verfahren zu nutzen. Zu diesem Zweck wird derzeit u.a. ein 9.4 Tesla Hochfeld-Kernspintomograph für Kleintiere genutzt. Die Hochfeld-MRT unter Verwendung einer speziellen Kryospule ermöglicht dabei eine sehr hohe örtliche Auflösung, die trotz der geringen Größe von Nagerhirnen eine der klinisch-humanen MR-Bildgebung

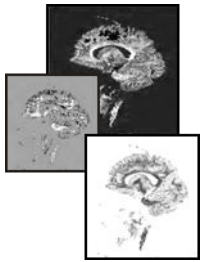
vergleichbare Bildqualität liefert. In Zusammenarbeit mit IGT (Image Guided Therapy) konnte kürzlich ein Ultraschallgerät (LabFUS) in den Kernspintomographen integriert werden. Die Kombination beider Modalitäten erlaubt verschiedene therapeutische Anwendungen von Ultraschall wie z.B. fokale Erhitzung zur lokalisierten Gewebedestruktion (nutzbar u.a. in der Tumorthherapie) unter gleichzeitiger MR-tomographischer bildgebender Kontrolle. Derzeit etabliert die neurosonologische Arbeitsgruppe in Weiterentwicklung der bisherigen Projekte die Methode zur MR-gesteuerten fokalen Blut-Hirn-Schranken-Öffnung mittels Kontrastmittel-gestütztem Ultraschall.

Alonso

PD Dr. Alonso



Fokale Öffnung der Blut-Hirn-Schranke mittels Ultraschall mit Austritt von intravenös appliziertem Farbstoff (Evans Blue, A-C) bzw. Albumin (D) im beschallten Areal. (E, nicht beschallte Hemisphäre)



Ausgewählte Publikationen

Alonso A, Hennerici MG, Meairs S (eds.)

Translational Neurosonology

Front Neurol Neurosci. 2015; 36.

Alonso A, Artemis D, Hennerici MG

Molecular Imaging of Carotid Plaque Vulnerability

Cerebrovasc Dis. 2014 Dec 24; 39 (1): 5-12.

Bolognese M, Artemis D, Alonso A, Hennerici MG, Meairs S, Kern R.

Real-time ultrasound perfusion imaging in acute stroke: assessment of cerebral perfusion deficits related to arterial recanalization

Ultrasound Med Biol. 2013 May;39(5):745-52.

Alonso A, Reinz E, Leuchs B, Kleinschmidt J, Fatar M, Geers B, Lentacker I, Hennerici MG, de Smedt SC, Meairs S.

Focal Delivery of AAV2/1-transgenes Into the Rat Brain by Localized Ultrasound-induced BBB Opening.

Mol Ther Nucleic Acids. 2013 Feb 19;2:e73.

Meairs S, Alonso A, Hennerici MG.

Progress in sonothrombolysis for the treatment of stroke.

Stroke. 2012 Jun;43(6):1706-10.

Daffertshofer M, Hennerici M.

Ultrasound in the treatment of ischaemic stroke

Lancet Neurol 2003; 2: 283-90.

Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS.

Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011.

Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-6.

Kern R, Diels A, Pettenpohl J, Kablau M, Brade J, Hennerici MG, Meairs S.

Real-time ultrasound brain perfusion imaging with analysis of microbubble replenishment in acute MCA stroke.

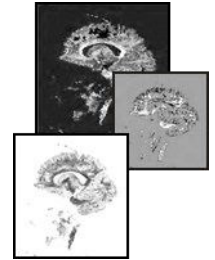
J Cereb Blood Flow Metab 2011;31(8):1716-24.

Fatar M, Stroick M, Griebe M, Alonso A, Kreisel S, Kern R, Hennerici M, Meairs S.

Effect of combined ultrasound and microbubbles treatment in an experimental model of cerebral ischemia

Ultrasound Med Biol 2008; 34: 1414-20.

8. Forschung



Alonso A, Dempfle CE, Della MA, Stroick M, Fatar M, Zohsel K, Allemann E, Hennerici MG, Meairs S.

In vivo clot lysis of human thrombus with intravenous abciximab immunobubbles and ultrasound.

Thromb Res 2009; 124: 70-4.

Kern R, Kablau M, Sallustio F, Fatar M, Stroick M, Hennerici MG, Meairs S.

Improved detection of intracerebral hemorrhage with transcranial ultrasound perfusion imaging.

Cerebrovasc Dis. 2008;26(3):277-83.

Alonso A, Della Martina A., Stroick M, Fatar M, Griebe M, Pochon S, Schneider M, Hennerici M, Allemann E, Meairs S.

Molecular imaging of human thrombus with novel abciximab immunobubbles and ultrasound.

Stroke 2007; 38: 1508-14.

Meairs S, Daffertshofer M, Neff W, Eschenfelder C, Hennerici M.

Pulse-inversion contrast harmonic imaging: ultrasonographic assessment of cerebral perfusion.

Lancet 2000; 355: 550-1.

Kern R, Perren F, Kreisel S, Szabo K, Hennerici M, Meairs S.

Multi-planar transcranial ultrasound imaging - standards, landmarks and correlation with magnetic resonance imaging.

Ultrasound Med Biol 2005; 31: 311-5.

Kern R, Perren F, Schoeneberger K, Gass A, Hennerici M, Meairs S.

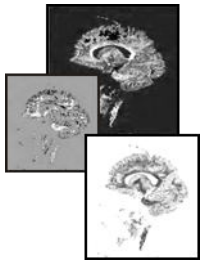
Ultrasound microbubble destruction imaging in acute middle cerebral artery stroke.

Stroke 2004; 35: 1665-70.

Stroick M, Alonso A, Fatar M, Griebe M, Kreisel S, Kern R, Gaud E, Arditi M, Hennerici M, Meairs S.

Effects of simultaneous application of ultrasound and microbubbles on intracerebral hemorrhage in an animal model.

Ultrasound Med Biol 2006; 32: 1377-82.



8.4. Tiefe Hirnstimulation

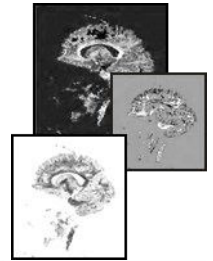
Unsere seit dem Jahr 2000 bestehende Arbeitsgruppe beschäftigt sich in enger klinischer und wissenschaftlicher Kooperation mit Prof. Dr. J.K. Krauss (Direktor der Neurochirurgischen Universitätsklinik der Medizinischen Hochschule Hannover) mit der Anwendung der tiefen Hirnstimulation (THS) und der Rückenmarksstimulation (DCS) zur Therapie verschiedener Bewegungsstörungen, Schmerzsyndromen und neuropsychiatrischer Erkrankungen. Im Rahmen unserer Spezialambulanz für Bewegungsstörungen sowie in interdisziplinären Sprechstunden in zweimonatigem Rhythmus werden Patienten, welche für eine Neurostimulation in Frage kommen oder unter dieser Therapie nachbetreut werden, gemeinsam besprochen. Dies hat den Vorteil einer hohen Expertise und Vergleichbarkeit der Entscheidungskriterien, einer engen Kommunikation in der initialen Einstellungsphase, einer homogenen Beurteilung auch von langfristigen Therapieverläufen, sowie des Einschlusses in wissenschaftliche Studien.

Diese Kriterien sind Voraussetzung für eine internationale Kompetenz in der immer größer werdenden Zahl von Zentren, die wissenschaftlich zu diesem Thema arbeiten und publizieren. Wir haben so in

einer Reihe von gemeinsamen Projekten in nationaler und internationaler Kooperation die klinische Effektivität der Neurostimulation und auftretende Nebeneffekte evaluiert sowie mögliche Wirkmechanismen erforscht. Neben Morbus Parkinson und essentiellm Tremor liegt dabei das Hauptaugenmerk auf Patienten mit fokalen, segmentalen oder generalisierten Dystonien. Neben einem ausführlichen klinischen Untersuchungsprotokoll mit detaillierter Videographie und Verwendung unterschiedlicher Beurteilungsskalen stehen hierfür moderne Meßsysteme für die quantitative Analyse des Gehens, verschiedener Hand- und Kopfbewegungen sowie für eine Tremoranalyse zur Verfügung.

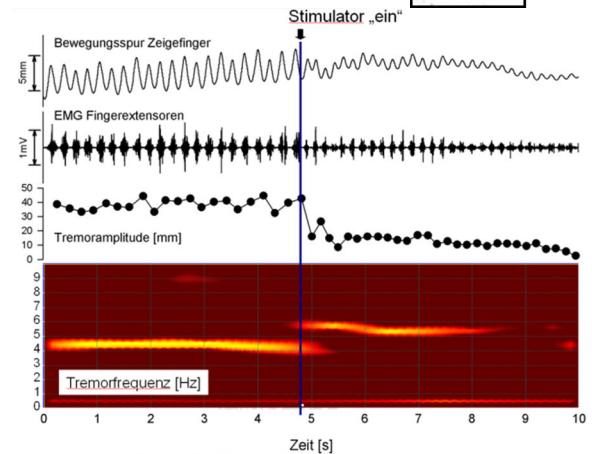
Aktuell beschäftigen wir uns vor allem mit hypokinetischen Nebeneffekten der chronischen THS mit Zielpunkt Globus pallidus internus (GPi) bei Patienten mit Dystonie. Ausgangspunkt war die Beobachtung, dass einzelne Patienten eine stimulationsabhängige, parkinsonoid anmutende Gangstörung unter GPi-THS entwickeln. In mehreren Studien konnten wir einen signifikanten hypokinetischen Effekt der GPi-THS auf verschiedene motorische Funktionen wie Handschrift, alternierende Handbewegungen und freies Gehen nachweisen. Mögliche Ursache dieses Effektes sind

8. Forschung

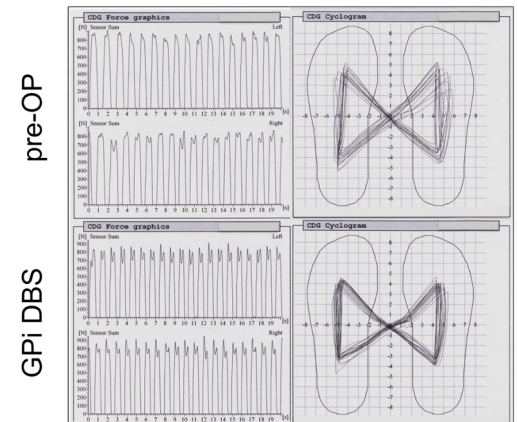


Veränderungen der Synchronisation neuronaler Aktivität im gamma- und beta-Band im Bereich der Basalganglien. Ziel der weitergehenden Projekte ist es, die Beeinflussung anderer motorischer und insbesondere auch nicht-motorischer Systeme durch die GPI-THS sowie die Beeinflussbarkeit dieses relevanten Nebeneffektes durch eine Modifikation der Stimulationsparameter oder eine ergänzende Medikation, z.B. mit dopaminergen Präparaten, systematisch zu untersuchen.

Darüberhinausgehend werden derzeit Indikationsstellung, operative Aspekte und die therapeutische Effektivität der gleichzeitigen Implantation von insgesamt vier Stimulationselektroden (bilaterale Stimulation des GPi und des Nucleus ventralis intermedius (VIM) des Thalamus) bei Patienten mit vorwiegend phasischer Dystonie oder relevantem dystonem Tremor untersucht. (Kooperationsprojekte mit den Neurologischen / Neurochirurgischen Universitätskliniken Hannover, Kiel, Berlin und Köln).



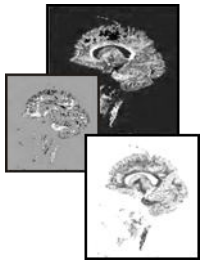
Beeinflussung der Tremorfrequenz und -amplitude durch das Wiedereinschalten der STN-Stimulation bei einem Patienten mit M. Parkinson





PD Dr. Blahak

Zunahme der Schrittkadenz bei Abnahme der Schrittlänge sowie der Einzelschrittvariabilität bei einem Dystonie-Patienten unter GPI-THS (untere Zeile) im Vergleich zur präoperativen Situation (obere Zeile).



8. Forschung

ausgewählte Publikationen:

Huebl J, Brücke C, Schneider GH, Blahak C, Krauss JK, Wöhrle JC, Blahak C, Capelle HH, Fogel W, Bänzner H, Kühn AA.

Bradykinesia induced by frequency-specific pallidal stimulation in patients with cervical and segmental dystonia *Combined pallidal and subthalamic nucleus stimulation in sporadic dystonia-parkinsonism.*
J Neurosurg 2012;116:95-98.

Parkinsonism Relat Disord 2015;21:800-803.

Woehrle JC, Blahak C, Kekelia K, Capelle HH, Baezner H, MG, Krauss JK.

Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. *Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: a subtle sign of hypokinesia?*
Stereotact Funct Neurosurg 2009;87:379-384. **J Neural Transm 2011;118:549-553.**

Alam M, Schwabe K, Lütjens G, Capelle HH, Manu M, von Blahak C, Capelle HH, Baezner H, Kinfe TM, Hennerici MG, Krauss JK.

Comparative characterization of single cell activity in the globus pallidus internus of patients with dystonia or Tourette syndrome *Battery lifetime in pallidal deep brain stimulation for dystonia.*
J Neural Transm 2015;122:687-699. **Eur J Neurol 2011;18:872-875.**

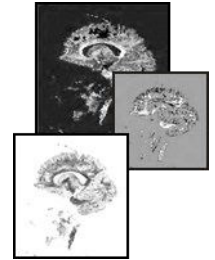
Baezner H, Blahak C, Capelle HH, Schrader C, Lütjens G, Schrader C, Capelle HH, Kinfe TM, Blahak C, Bänzner H, Lütjens G, Dressler D, Krauss JK.

Transient global amnesia associated with accidental high-frequency stimulation of the right hippocampus in deep brain stimulation for segmental dystonia. *GPI-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia.*
Stereotact Funct Neurosurg 2013;91:335-337. **Neurology. 2011;77:483-488.**

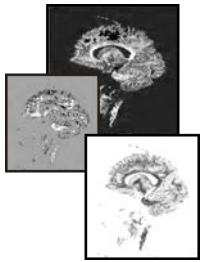
Blahak C, Wöhrle JC, Capelle HH, Bänzner H, Grips E, Weigel R, Kekelia K, Krauss JK.

Health-related quality of life in segmental dystonia is improved by bilateral pallidal stimulation.
J Neurol 2008;255:178-182.

8. Forschung



- Capelle HH, Schrader C, Blahak C, Fogel W, Kinfe TM, Baezner H, Krauss JK.
Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease.
J Neurol 2011;258:96-103.
- Reese R, Gruber D, Schoenecker T, Bätzner H, Blahak C, Capelle HH, Falk D, Herzog J, Pinsker MO, Schneider GH, Schrader C, Deuschl G, Mehdorn GM, Kupsch A, Volkmann J, Krauss JK.
Long-term clinical outcome in Meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation.
Mov Disord 2011;26:691-698.
- Blahak C, Capelle HH, Bätzner H, Kinfe T, Hennerici MG, Krauss JK.
Less is more: adaptation of voltage after battery replacement in deep brain stimulation for dystonia.
Stereotact Funct Neurosurg 2010;88:311-314.
- Capelle HH, Blahak C, Schrader C, Baezner H, Kinfe TM, Herzog J, Dengler R, Krauss JK.
Chronic deep brain stimulation in patients with tardive dystonia without a history of major psychosis.
Mov Disord 2010;25:1477-1481.
- Wöhrle JC, Weigel R, Grips E, Blahak C, Capelle HH, Krauss JK.
Risperidone-responsive segmental dystonia and pallidal deep brain stimulation.
Neurology 2003;61:546-548.
- Blahak C, Wöhrle JC, Capelle HH, Bätzner H, Grips E, Weigel R, Hennerici MG, Krauss JK.
Tremor reduction by subthalamic nucleus stimulation and medication in advanced Parkinson's disease.
J Neurol 2007;254:169-178.
- Grips E, Blahak C, Capelle HH, Bätzner H, Weigel R, Sedlaczek O, Krauss JK, Wöhrle JC.
Patterns of reoccurrence of segmental dystonia after discontinuation of deep brain stimulation.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:318-320.
- Blahak C, Bätzner H, Capelle HH, Wöhrle JC, Weigel R, Hennerici MG, Krauss JK.
Rapid response of parkinsonian tremor to STN-DBS changes: direct modulation of oscillatory basal ganglia activity?
Mov Disord 2009;24:1221-1225.
- Capelle HH, Blahak C, Schrader C, Baezner H, Hariz MI, Bergenheim T, Krauss JK.
Bilateral deep brain stimulation for cervical dystonia in patients with previous peripheral surgery.
Mov Disord 2012;27:301-304.
- Brücke C, Huebl J, Schönecker T, Neumann WJ, Yarrow K, Kupsch A, Blahak C, Lütjens G, Brown P, Krauss JK, Schneider GH, Kühn AA.
Scaling of movement is related to pallidal γ oscillations in patients with dystonia.
J Neurosci 2012;32:1008-1019.



8.5. Experimentelle Forschung

Matrix Metalloproteinasen:

Matrix Metalloproteinasen (MMPs) gehören zu der Familie der Zink-Endopeptidasen und sind u.a. an der Spaltung nahezu aller Komponenten der extrazellulären Matrix (EZM) maßgeblich beteiligt. Beim akuten Schlaganfall führt die vermehrte Freisetzung und Aktivierung von MMPs zu einer Schädigung der neurovaskulären Einheit und somit Blut-Hirn-Schranke mit nachfolgendem Ödem im Schlaganfallareal, Einwanderung von Immunzellen und sekundärer hämorrhagischer Transformation. Hierbei von besonderer Bedeutung sind MMP-2 und MMP-9. Neben diesen als für das Schlaganfalloutcome ungünstig bewerteten Effekten haben MMPs jedoch Anteil an regenerativen Vorgängen wie Angiogenese und Synaptogenese. Die *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs) sind endogene Inhibitoren der MMPs. In der Akutphase des Schlaganfalls kommen ihnen somit protektive Eigenschaften zu.

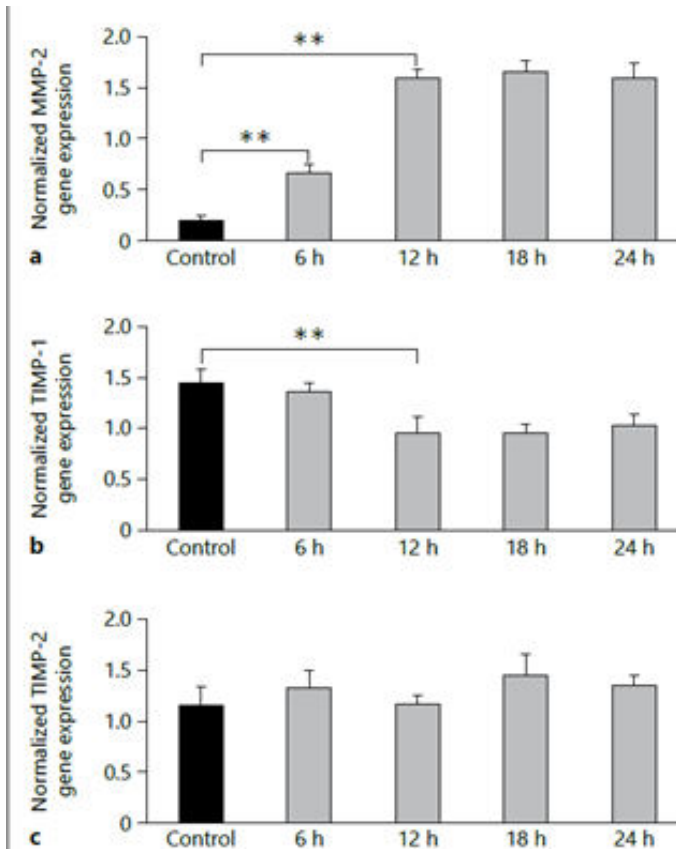
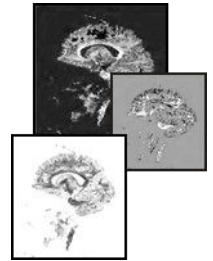
Anhand von *in vitro*-Zellkulturversuchen an einer immortalisierten humanen endothelialen Zelllinie des Gehirns (hCMEC/D3, freundlicherweise zur Verfügung gestellt von PO Couraud, INSERM 567, Université René Descartes, Paris, Frankreich) wurde der Matrix Metalloproteinase-Metabolismus in einer Reihe von Schlaganfallexperimenten analysiert. Nach Ausbildung

einer kontinuierlichen Zellschicht wurde ein Schlaganfall-ähnliches Milieu simuliert. Bei diesem *oxygen-glucose-deprivation* (OGD) genannten Verfahren wird das Zellkulturmedium durch eine sauerstoff- und glukosefreie Variante ersetzt und die Zellkulturen für einen definierten Zeitraum in eine versiegelte Kammer mit sauerstofffreier Atmosphäre verbracht.

Mittels quantitativer *real time*-PCR und *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) wurden in einem ersten Arbeitsschritt serielle Messungen der Genexpressionsrate und der Freisetzung von MMP-2, MMP-9, TIMP-1 und TIMP-2 in das Zellkulturmedium vorgenommen. Wir konnten nachweisen, dass humane Hirnendothelzellen unter OGD vermehrt MMP-2 exprimieren und sezernieren, nicht aber MMP-9. Die Expression und Freisetzung von TIMP-1 fiel hingegen ab, während TIMP-2 stabil blieb. In der Zusammenschau wechseln humane Endothelzellen des Gehirns somit unter Schlaganfall-ähnlichen Bedingungen in einen proinflammatorischen Zustand.

Als zweite Fragestellung wurde der Einfluss von Simvastatin auf den MMP-Stoffwechsel unter o.g. Experimentalbedingungen untersucht. Statine sind cholesterinsenkende Medikamente, die neben ihrer Hauptwirkung deutliche antiinflammatorische Effekte im Bereich der Gefäßwand haben. Eine reduzierte MMP-Aktivität konnte im Bereich atherosklerotischer Plaques

8. Forschung



Gene expression analysis of MMP-2, TIMP-1 and TIMP-2 at baseline and after 6–24 h of OGD. Error bars indicating SD were calculated from 6 measurements. **a** OGD induces an increase of MMP-2 gene expression ($p < 0.001$ after 6 h). TIMP-1 gene expression shows a decline ($p = 0.001$ after 12 h) (**b**), while the expression of TIMP-2 remains unaffected (**c**). ** $p \leq 0.001$.

nachgewiesen werden. Darüber hinaus wird auf Basis klinischer observationaler Studien und Metaanalysen ein günstiger Effekt auf das Schlaganfall-Outcome postuliert. Anhand einer Serie von OGD-Experimenten mit und ohne Substitution von Simvastatin 5 mmol/l konnten wir bestätigen, dass Simvastatin die Genexpression von MMP-2 reduziert, während sowohl die Expression als auch Sekretion von TIMP-1 und -2 deutlich gesteigert werden. Es erscheint somit denkbar, dass Simvastatin durch eine günstige Beeinflussung des MMP-Stoffwechsels die Blut-Hirn-Schranke in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls stabilisiert.²

aktuelle Publikationen:

Reuter B, Rodemer C, Grudzenski S, Couraud PO, Weksler B, Romero IA *et al.*

Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors in a human endothelial cell culture model of cerebral ischemia

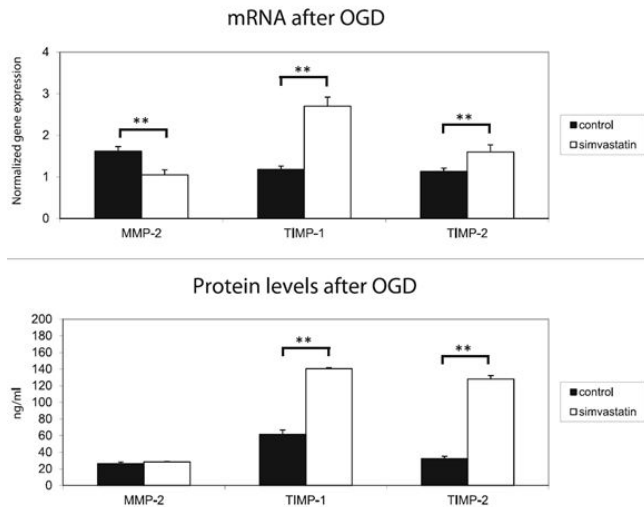
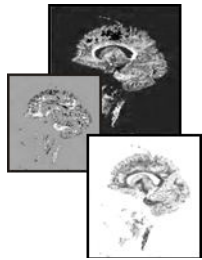
Cerebrovasc Dis 2013; 35 (6): 514-20

Reuter B, Rodemer C, Grudzenski S, Meairs S, Bugert P, Hennerici MG *et al.*

Effect of simvastatin on MMPs and TIMPs in human brain endothelial cells and experimental stroke

Transl Stroke Res 2015; 6 (2): 156-9

8. Forschung



Gene expression analysis of MMP-2, TIMP-1, and TIMP-2 after 12 h of OGD. Simvastatin suppressed MMP-2 ($p=0.004$) and induced TIMP-1 and TIMP-2 ($p<0.001$ and $p=0.011$).

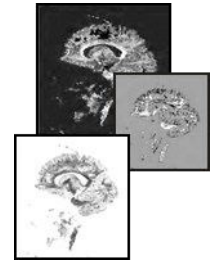
Cell culture supernatant levels of MMP-2, TIMP-1, and TIMP-2 after 24 h of OGD. MMP-2 levels were unaffected by simvastatin ($p=0.14$), while TIMP-1 and TIMP-2 levels are elevated compared to untreated cells (both $p<0.001$). Data are presented as mean and SD

Zerebrale Amyloidangiopathie (CAA):

Im Juli 2009 erhielt unsere Arbeitsgruppe vier transgene APP23-Mäuse (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von M. Staufenbiel, Central Nervous System Department, Novartis Institutes for Biomedical Research, Basel, Switzerland). Der APP23-Mausstamm wurde durch Insertion eines APP-Gens mit schwedischer Doppelmutation und Kopplung an einen streng neuronalen Promotor zunächst als Alzheimer-Modell kreiert (B6D2-TgN[Thy-APP_{SWE}]-23-tg). Jedoch stellte sich im Rahmen der histologischen Charakterisierung heraus, dass ein relevanter Anteil des pathologisch gespaltenen β -Amyloids sich im Bereich des intrakraniellen arteriellen Gefäßsystems abgelagerte. Die Folge waren morphologische Veränderungen, die der beim Menschen bekannten zerebralen Amyloidangiopathie (CAA) entsprachen.

Das klinische Bild einer CAA entspricht einer vaskulären Demenz, spontanen Lobärblutungen und konvexen Subarachnoidalblutungen. Neu diskutiert wird die Möglichkeit von transienten fokalen neurologischen Episoden (plus-Symptome ähnlich von fokalen Anfällen oder Migraine-Auren und minus-Symptome wie bei transienten ischämischen Attacken, TIA), die Ausdruck eines akut erhöhten Risikos von Lobärblutungen sein könnten. Bildmorphologische Korrelate einer CAA in der modernen MR-Bildgebung abseits der Akutpathologien sind klinisch stumme zerebrale Mikroblutungen und eine superfizielle Siderose. Die Inzidenz der CAA erhöht sich

8. Forschung

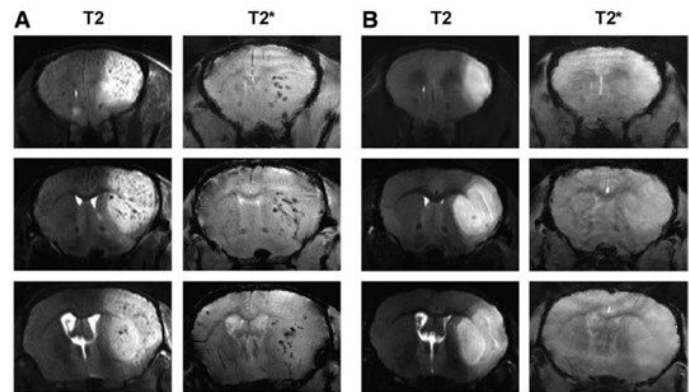


mit zunehmendem Lebensalter. Es ist daher aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung mit einer wachsenden Zahl Betroffener zu rechnen.

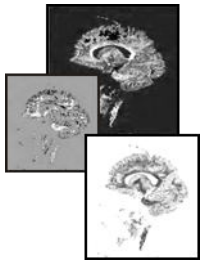
In den vergangenen Jahren war ein zunehmend häufigerer Einsatz der MRT in der Akutbildgebung von Schlaganfallpatienten zu beobachten. Aufgrund der gegenüber der CT-Bildgebung deutlichen Überlegenheit in der Nachweismöglichkeit chronischer Blutungsresiduen führt dies nicht selten zu der Situation, dass für die i.v. Thrombolyse geeignete Schlaganfall-Patienten chronische Mikroblutungen im Hirnparenchym aufwiesen. Trotz unverändert fehlender Evidenz für ein erhöhtes Risiko von Blutungskomplikationen wird den betroffenen Patienten eine i.v. Thrombolyse regelhaft vorenthalten.

Ziel unserer Arbeitsgruppe war es, sich dem Thema Blutungsrisiko unter i.v. Thrombolyse bei CAA von einer tierexperimentellen Seite zu nähern. Bei 26 Monate alten APP23-Mäusen und gleichalten Wildtyp-Kontrolltieren wurde ein Schlaganfall durch Verschluss der linken A. cerebri media (Fadenmodell) hervorgerufen. Nach Rückzug des Fadens erfolgte über die Schwanzvene eine gewichtsadaptierte i.v. Thrombolyse mit *recombinant tissue plasminogen activator* (rt-PA, Actilyse®). Nach 24 Stunden wurden ein klinischer Score erhoben und eine MRT durchgeführt (9,4 Tesla Bruker Kleintierscanner). Im Anschluss wurden die Tiere für eine histologische Analyse getötet. Wir konnten erstmalig im Tiermodell nachweisen, dass die Schlaganfallbehandlung

mittels i.v. Thrombolyse bei vorbestehender CAA ein erhöhtes Risiko sekundärer hämorrhagischer Transformationen des Infarktareals zur Folge hat. Nicht von dem Schlaganfall betroffene Hirnareale blieben hingegen unbeeinträchtigt. Ein Effekt auf das klinische Outcome fand sich darüber hinaus nicht (Mortalität, modifizierter Neuroscore nach Bederson).



T2- and T2*-weighted MRI of APP transgenic (APP-tg) and wild-type (WT) mice obtained with 9.4 T animal scanner. T2-weighted images from APP-tg and WT mouse 24 hours after surgery show middle cerebral artery occlusion-derived infarct areas for several brain slices. Histological assessment of infarct volumes was 50.2 mm³ in the APP-tg and 29.9 mm³ in the WT mice. Corresponding T2*-weighted slices reveal several bleedings located in the infarct area of APP-tg (A) but none in the WT mouse (B).



8. Forschung

aktuelle Publikation:

Reuter B*, Grudzenski S*, Chatzikonstantinou E, Meairs S, Ebert A, Heiler P *et al*

Thrombolysis in experimental cerebral amyloid angiopathy and the risk of secondary intracerebral hemorrhage

Stroke 2014; 45 (8): 2411-6

HBFG Antrag mit Prof. Wängler

Im Jahr 2013 wurde gemeinsam mit Prof. Wängler und anderen Mitgliedern der Fakultät - im Rahmen eines DFG Antrages für Großgeräte nach Art. 81b des GG - ein Multi-modales Tier-PET/ CT Gerät zur präklinischen Forschung beantragt (Kosten ca. 1 Mio €) und im Jahr 2014 bewilligt und installiert.

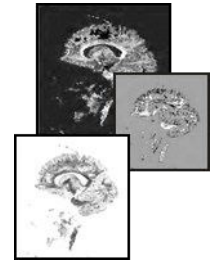
Hier werden insbesondere die präklinischen Analysen unseres CAA Modells in verschiedenen Altersstadien untersucht und der Einfluss verschiedener Pharmaka auf die zerebrale Amyloid Anlagerung analysiert.

CAA Analysen bei Bexaroten Therapie und geschlechtsspezifische Veränderungen

Es ist schon lange bekannt, dass Frauen ein höheres Risiko haben, nach der Menopause neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer zu entwickeln. Es wird stark vermutet, dass dies hormonell bedingt ist, was durch Daten von Östrogen-defizienten APP23-Mäusen bestätigt wird, welche frühere und stärkere A β -Ablagerungen

entwickeln als Mäuse mit normalem Hormonstatus. Bexaroten ist ein synthetisches, Blut-Hirn-Schranken gängiges Retinoid-Analogen und hochselektiver RXR-Agonist (retinoid X receptor). RXR bildet Heterodimere mit PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) und LXR (liver X receptor) und ist in dieser Eigenschaft an der transkriptionellen Regulation von ApoE (apolipoprotein E) und ABCA1 (Mitglied Nr. 1 der menschlichen ABC-Transporter sub-Familie ABCA) beteiligt. Dies beeinflusst die Bildung von HDL (high density lipoprotein particles) und damit den Abbau von A β . Eine Studie konnte zeigen, dass eine Behandlung mit PPAR γ - und LXR-Agonisten den A β -Level reduziert und die kognitive Funktion in Alzheimer-Mausmodellen fördert. Eine 2012 in Science veröffentlichte und international vielbeachtete Studie schlussfolgerte daraus einen vergleichbaren Effekt für Bexaroten und setzte es in Experimenten mit verschiedenen typischen Alzheimer-Mausmodellen (APP/PS1 und APPPS1-21) ein, welche im Zeitpunkt und der Intensität des Auftretens von A β -Plaques Unterschiede untereinander aufweisen. In beiden Mauslinien konnte durch eine Bexarotenbehandlung die Anzahl an parenchymalen A β -Plaques innerhalb von 7 Tagen um >50% (APP/PS1-Mausmodell) und nach Langzeitbehandlung von 20 Tagen bei einer aggressiven Form von Alzheimer um bis zu 35% reduziert werden (APPPS1-21-Mausmodell). Weiterhin wurden die kognitiven und sozialen Fähigkeiten der Mäuse wiederhergestellt. Das Ziel unserer Arbeiten ist den

8. Forschung



Einfluss von Bexaroten auf eine bestehende CAA im APP23-Mausmodell zu untersuchen, da diese Therapieform für dieses Krankheitsbild noch nicht untersucht wurde und die CAA neurodegenerativ in engem Zusammenhang mit Alzheimer steht. Ergänzt werden die histologischen Auswertungen von Bexaroten behandelten Tiere durch proteinchemische Nachweise von durch Bexaroten beeinflussbaren Proteine A β , ApoE und ABCA1 sowie durch die Korrelation der Ergebnisse mit einem A β -Nachweis mittels PET/CT, welches ein schnelles und zuverlässiges Nachweisverfahren darstellt. Zudem gibt es wenige Studien zum Hormonstatus von Mäusen in Abhängigkeit vom Alter. Eine ältere Studie untersuchte die hormonelle Entwicklung in Mäusen und stellte dabei fest, dass die Menopause bei weiblichen Mäusen im Alter von 11-16 Monate auftritt. Daher wählen wir für unsere Untersuchungen unbehandelter Tiere eine Gruppe welche definitiv vor der Menopause liegt und schon erste A β -Ablagerungen aufweist (8 Monate), eine Gruppe die am Anfang der Hormonumstellung steht (12 Monate), eine Gruppe die am Ende der Hormonumstellung steht und mit den bisherigen untersuchten behandelten Mäusen vergleichbar ist (16 Monate), eine Gruppe deren Menopause definitiv beendet ist (20 Monate) und eine Gruppe mit dem Maximalalter (24 Monate). Neben dem A β -Befall wird hierbei proteinchemisch der mit dem Alter in Zusammenhang stehender Marker Mac-1 (Macrophage-1 antigen) untersucht werden, ein von

Mikroglia exprimiertes Protein. Dieser ist zum einen ein Marker für entzündliche Prozesse in der Entwicklung von Alzheimer, zum anderen wurde nachgewiesen, dass er östrogen-abhängig reguliert wird.

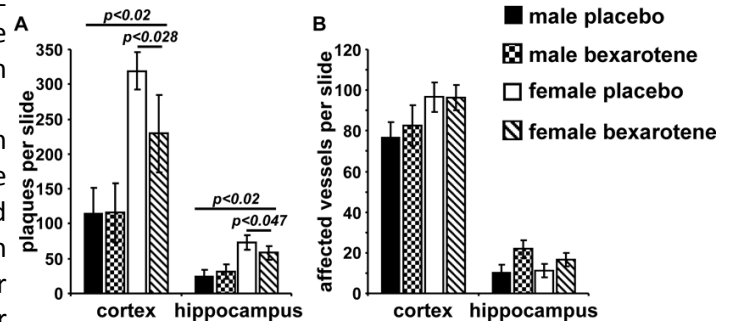
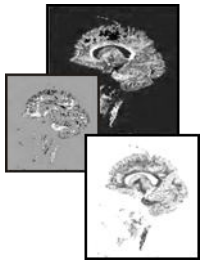


Fig.: Amount of plaques per brain slide is higher for female animals ($p < 0.02$) and decreases after bexarotene treatment ($p < 0.028$ and $p < 0.047$ respectively) (A). Amount of affected vessels per brain slide is equal for all groups independent of treatment and gender.

Zerebrales Stammzell-Tracking

In den letzten Jahren gibt es zunehmend Arbeiten, die die Wirksamkeit einer Stammzelltherapie beim ischämischen Schlaganfall untersuchen. In Zellkultur expandierte mesenchymale Stammzellen wurden Ratten auf verschiedenen Applikationswegen, sowohl intravenös, als auch durch stereotaktische Injektion ins Gehirnparenchym verabreicht (Chen et al., 2001 a,b; Yoo



8. Forschung

et al., 2008). Der stärkste Effekt dieses Therapieverfahrens zeigte sich bei Untersuchung des neurologischen Outcomes in mehreren Verhaltenstests. Beim Vergleich von Ratten nach Okklusion der mittleren Gehirnarterie und Injektion von mesenchymalen Stammzellen mit Tieren ohne Stammzellinjektion, konnte klar die Aussage getroffen werden, dass die motorischen und sensiblen Fähigkeiten der Tiere mit diesem Therapieregime entscheidend verbessert wurden (Chen et al., 2001a,b; Yoo et al., 2008; Li et al., 2001). Auch bei intrazerebralen Blutungen konnte eine Verbesserung des klinischen Outcomes durch Injektion von mesenchymalen Stammzellen erzielt werden (Fatar et al., 2008). Bei dieser Arbeit wurden mesenchymale Stammzellen aus humanem Fettgewebestroma (Lipoaspirat) verwendet. Diese Zellen sind multipotent und besitzen eine breite Differenzierungskapazität. Unter anderem sind sie in der Lage, sich zu Neuronen und Astrozyten zu differenzieren (Safford et al., 2002). Ein großer Vorteil dieser Zellen gegenüber anderen Stammzellen ist die leichte Verfügbarkeit, z.B. im Vergleich im zu Knochenmarks- oder Nabelschnur-stammzellen.

Ein gemeinsames Problem der bisherigen Experimente zur Stammzelltherapie beim Schlaganfall ist die geringe Anzahl der Stammzellen, die bei intravenöser Applikation ins Gehirn gelangen. Deshalb untersuchen wir in diesem Projekt verschiedene Applikationswege der systemischen Stammzellgabe und nutzen zur Verlaufsbeobachtung der

Zellen eine eisenoxidbeladene Nanopartikel welche mittels Hochfeld MRT mit 9,4 T in-vivo verfolgt werden können.

MRT gesteuerter fokussierter Ultraschall

High-intensity-focused ultrasound (HIFU) hat in den letzten Jahren neue therapeutische Ansätze für eine Vielzahl von Erkrankungen geschaffen. Das therapeutische Potenzial von HIFU besteht darin, dass durch extreme Bündelung des Ultraschallfokus hohe Mengen an Energie nicht-invasiv und sehr eng lokalisiert in der Tiefe des menschlichen Körpers appliziert werden, ohne dabei umgebende Strukturen zu schädigen. Die Kombination von HIFU und Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung (MRgFUS) erlaubt dabei die exakte Planung, Kontrolle und das direkte Monitoring des Behandlungsfortschritts. Momentane routinemäßige Anwendungen von HIFU sind die thermische Behandlung benigner Tumoren wie dem Uterusmyom und maligner Veränderungen wie dem Prostatakarzinom.

In der neurologischen Forschung gibt es diverse Einsatzgebiete in welchen HIFU als Therapie genutzt wird, z.B. zur Rekanalisierung intrakranieller Gefäßverschlüsse (Sonothrombolyse) oder zur Behandlung von intrazerebralen Blutungen. Ein anderes wichtiges Einsatzgebiet ist die Gabe von therapeutischen Metaboliten oder Stammzellen welche die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden müssen um zu wirken. Nicht-

8. Forschung

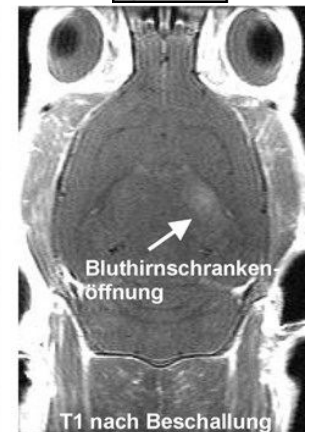
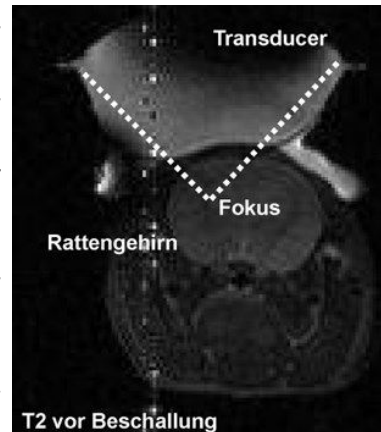
invasive Strategien zur Überwindung der BHS sind daher dringend notwendig um hirneigene pathophysiologische Prozesse beeinflussen zu können. Aufgrund unserer langjährigen Expertise in der Anwendung von zerebralem Ultraschall untersuchen wir daher - als eines der wenigen Forschungszentren in Europa - die experimentelle Anwendung von MRT gesteuertem fokussiertem Ultraschall (MRgFUS). Hierfür führen wir eine Pilotstudie am 9.4 Tesla (T) Hochfeld-MRT des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) durch, um die notwendigen Ultraschallparameter des TargetedFUS-Systems der Firma Image Guided Therapy zu testen und mit Hilfe Zuhilfenahme von Microbubbles eine experimentelle BHS-Öffnung lokal im Gehirn zu etablieren. Neu an dem verwendeten experimentellen Setting ist sowohl das verwendete Ultraschallsystem als auch die MRT-gestützte Echtzeitsteuerung des Ultraschallfokus in den Hirnarealen.

aktuelle Publikation:

Grudzenski-Theis S, Baier S, Ebert A, Pullens P, Lemke A, Bieback K, Dijkhuizen R, Schad LR, Alonso A, Hennerici MG, Fatar M.

Mesenchymal stem cells for stroke therapy in a MCAo model: the effect of engraftment rates on infarct size.

Stem Cell research (submitted)



Natrium-Imaging:

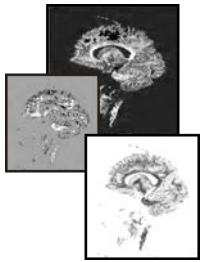
Als Grundlage unserer klinischen Untersuchungen zur Natrium Bildgebung des akuten Schlaganfalls haben wir unsere präklinischen Versuche in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. L. Schad (Lehrstuhl für Computerunterstützte Klinische Medizin) fortgesetzt.

aktuelle Publikationen:

Neumaier-Probst E, Konstandin S, Ssozi J, Groden C, Hennerici M, Schad LR, Fatar M.

A double-tuned (1) H/(23) Na resonator allows (1) H-guided (23) Na-MRI in ischemic stroke patients in one session.

Int J Stroke 2015 Oct; 10 Suppl A100: 56-61.



8. Forschung

Weingärtner S, Wetterling F, Konstandin S, Fatar M, Neumaier-Probst E, Schad LR.

Scan time reduction in ²³Na-Magnetic Resonance Imaging using the chemical shift imaging sequence: Evaluation of an iterative reconstruction method.

Z Med Phys. 2015 Sep;25(3):275-86.

Baier S, Krämer P, Grudzenski S, Fatar M, Kirsch S, Schad LR.

Chlorine and sodium chemical shift imaging during acute stroke in a rat model at 9.4 Tesla.

MAGMA. 2014 Feb;27(1):71-9.

EUSTROKE

Das größte EU geförderte Schlaganfallprojekt „European Stroke Network“ mit den beiden Teilprojekten ARISE und EUSTROKE koordiniert von Berlin und Mannheim aus fand 2014 seinen Abschluß. Dieses Konsortium hat erstmals gezeigt was in gemeinsamer Arbeit von Grundlagenforschern und klinischen Schlaganfall-experten möglich ist. Aus der eigenen Arbeitsgruppe wurde in Kooperation mit anderen präklinischen Schlaganfallforschern vor allem Modelle der Thrombolyse untersucht und zudem Strategien etabliert die Blut-Hirn-Schranke unter Hilfe von Ultraschall und viralen Vektoren zu überwinden.

aktuelle Publikationen:

Ansar S, Chatzikonstantinou E, Wistuba-Schier A, Mirau-Weber S, Fatar M, Hennerici MG, Meairs S.

Characterization of a new model of thromboembolic stroke in C57 black/6J mice.

Transl Stroke Res. 2014 Aug; 5 (4): 526-33.

Ansar S, Chatzikonstantinou E, Thiagarajah R, Tritschler L, Fatar M, Hennerici MG, Meairs S.

Pro-inflammatory mediators and apoptosis correlate to rt-PA response in a novel mouse model of thromboembolic stroke.

PLoS One. 2014 Jan 20; 9 (1): e85849.

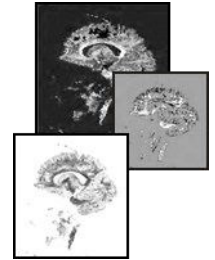
Alonso A, Reinz E, Leuchs B, Kleinschmidt J, Fatar M, Geers B, Lentacker I, Hennerici MG, de Smedt SC, Meairs S.

Focal Delivery of AAV2/1-transgenes Into the Rat Brain by Localized Ultrasound-induced BBB Opening.

Mol Ther Nucleic Acids. 2013 Feb 19; 2:e73.

Prof. Dr. Fatar / Dr. Reuter

9. Forschungsprojekte (alt/neu)



9.1. Herzenssache Schlaganfall

Mit der Zulassung neuer blutverdünnender Medikamente (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) für die Embolieprophylaxe bei Vorhofflimmern stehen neue Behandlungsmethoden zur Verfügung, die die bisherige Therapie mit Marcumar ergänzen bzw. ablösen werden.

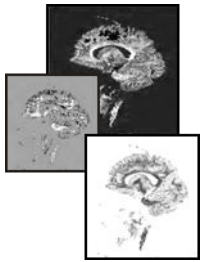
Diese Medikamente sind bei gleicher Wirksamkeit sicherer und können bei gleicher Sicherheit wirksamer sein als Marcumar. Zudem erfordern Sie keine regelmäßigen Blutentnahmen und interagieren nicht so sehr mit anderen Medikamenten oder Nahrungsmitteln wie das alte Marcumar. Es lässt sich daher davon ausgehen dass zunehmend mehr Patienten effektiv und sicher antikoaguliert werden können und damit die Diagnose eines Vorhofflimmerns nach Schlaganfall eine stärker werdende Bedeutung erlangt. Oft kann aber gerade das intermittierende, also nicht immer vorhandene Vorhofflimmern im einfachen EKG oder im Rahmen eines Monitorings auf der Stroke Unit nicht entdeckt werden.

Wir haben hierfür eine Studie begonnen welche die diagnostischen Möglichkeiten eines externen, tragbaren EKG Recorders testet. Hierbei tragen die Patienten nach Schlaganfall bei ungeklärter Ursache dieses Gerät kontinuierlich für 4 Wochen. Sobald das Gerät VHF

verdächtige Episoden feststellt, wird das EKG elektronisch übertragen und von einem Kardiologen ausgewertet. Für diese Studie konnten wir dankenswerter Weise die Firma Bayer Healthcare zu einer finanziellen Förderung gewinnen (2014-2016). Mit den Ergebnissen rechnen wir im Frühjahr 2016, welche im Rahmen der European Stroke Conference 2016 in Venedig präsentiert werden soll.



Prof. Dr. Fatar



9. Forschungsprojekte (alt/neu)

9.2. HIRNaktivität – Körperlich fit, geistig auch!

Das Projekt „HIRNaktivität“ wurde unter dem Titel „Neuronale Plastizität im Alter unter körperlichem Training“ durch eine Forschungsförderung der UniversitätsMedizin Mannheim unterstützt.

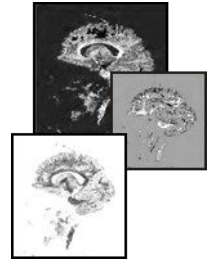
Sowohl beim normalen Altern als auch bei Patienten mit Hirnerkrankungen (z.B. Schlaganfall) konnte aus kleinen Längsschnittstudien bereits vermutet werden, dass regelmäßiges körperliches Training zu einer funktionellen Adaptation des Gehirns führt. Neuere tierexperimentelle Studien bestätigen zudem, dass auch bei älteren Lebewesen trainingsassoziierte motorische und kognitive Hirnfunktionen im Rahmen der neuronalen Plastizität erhalten werden können.

Im Mittelpunkt unseres Projektes stand zunächst die Überprüfung der Machbarkeit einer randomisierten, kontrollierten Studie mit kritischer Zahl gesunder älterer Probanden zur Translation der aus experimentellen Befunden gewonnenen Erkenntnisse, d.h. ob ein strukturiertes körperliches Training im Alter zu einer sogenannten „gebrauchsabhängigen Plastizität“, also Reorganisation und plastischen Neurogenese des Gehirns führt und inwieweit sogar eine kognitive und körperliche Leistungssteigerung, abhängig von den strukturellen altersbedingten Veränderungen, erkennen ist.

71 Probanden aus der gesunden Mannheimer Bevölkerung im Alter ≥ 60 Jahren wurden für die Studie rekrutiert. Von diesen nahmen 64 an der initial dreimonatigen Trainingsphase, bestehend aus drei einstündigen Einheiten wöchentlich mit verschiedenen körperlichen Übungen (Kraft, Ausdauer, Koordination) teil, welche in Zusammenarbeit mit der Unternehmensgruppe Pfitzenmeier durchgeführt wurde. Von diesen verlängerten insgesamt 47 Teilnehmer auf eine Gesamt-Trainingsdauer von 15 Monaten.

Die Teilnehmer berichteten eine sehr hohe Zufriedenheit mit dem Trainingsprogramm (60% sehr zufrieden, 34% zufrieden), was darin resultierte, dass 96% eine protokollgemäße Anwesenheit zeigten. Die Probanden profitierten in puncto Lebensqualität (gemessen am WHO-5 Wellbeing Index) deutlich von der Trainingsintervention ($p=0,003$), zudem war im SF-36 eine signifikante Verbesserung der psychischen Gesundheit nachzuweisen ($p=0,030$). Der Einfluss auf das kognitive Leistungsvermögen wurde mittels einer ausführlichen neuropsychologischen Testung beurteilt. Hier zeigte sich eine Verbesserung der Verarbeitungsgeschwindigkeit, jedoch kein Einfluss auf die verschiedenen untersuchten Gedächtnisdomänen. Auch körperlich war eine Geschwindigkeitszunahme, hier des Gehens, nachweisbar. Vorbestehende, durch Durchblutungsstörungen verursachte Hirnschäden beeinträch-

9. Forschungsprojekte (alt/neu)



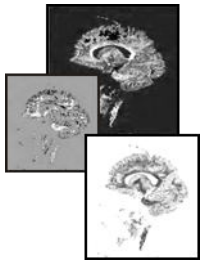
tigten diese Effekte erfreulicherweise nicht.

Auf struktureller Ebene konnten wir mittels Kernspintomographie zeigen, dass das Training in einer Volumenzunahme des linken Hippocampus resultierte, einer Hirnstruktur, die für die Gedächtnisneubildung relevant ist. Das Ausmaß der vaskulären Vorschäden blieb über den Beobachtungszeitraum in beiden Gruppen unverändert. In den Ergebnissen der funktionellen Kernspintomographie (Arbeitsgedächtnis: 1-back und 2-back) unterschied sich die Trainingsgruppe nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Zusammenfassend unterstützen unsere Befunde das Konzept, dass eine regelmäßige sportliche Betätigung im Rahmen eines Gruppentrainings die allgemeine Lebenszufriedenheit, sowie die körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit im Alter fördern. Hirnstrukturell sind Anpassungsvorgänge mit Volumenzunahme einer Gedächtnis-relevanten Struktur – des Hippocampus – nachweisbar, was darauf hindeutet, dass der Sport beitragen könnte, altersbedingte Abbauprozesse zu verlangsamen. Da eine vorbestehende Hirnschädigung die Trainingseffekte nicht aufhob, kann das Fazit gezogen werden, dass es kein „zu alt“ gibt, um seinem Gehirn durch Sport etwas Gutes zu tun!

PD Dr. Griebe





9. Forschungsprojekte (alt/neu)

9.3. BMBF-Nachwuchsgruppe: Physiologische MRT-Bildgebung während der Thrombolyse

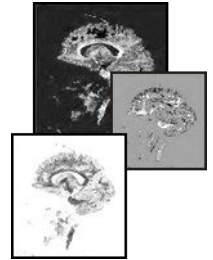
In enger Kooperation mit Fraunhofer MEVIS Bremen wurde im Jahr 2008 an der Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim die vom BMBF geförderte Nachwuchsgruppe „Bildgebende Verfahren“ gegründet. Schwerpunkt des Projekts war der Einsatz moderner MR-tomographischer Techniken, um hämodynamische Vorgänge in der hyperakuten Phase des ischämischen Schlaganfalls sichtbar zu machen und günstige wie eventuell schädliche Einflüsse durch therapeutische Intervention (Thrombolyse mit rt-PA) zu identifizieren. Das wissenschaftliche Projekt wurde 2013 abgeschlossen, wobei in den vergangenen beiden Jahren noch abschließende Analysen erfolgten und wissenschaftliche Beiträge zur Veröffentlichung eingereicht wurden.

Im Zentrum der wissenschaftlichen Aktivitäten stehen MRT-Messungen der zerebralen Perfusion, die eine nicht-invasive Messung des Blutflusses ohne Kontrastmittel ermöglichen – dem mit Arterial Spin Labeling (ASL). Zielsetzung des Projekts war die möglichst detaillierte Analyse der hämodynamischen Vorgänge innerhalb der ersten Stunden nach akuten intrakraniellen Gefäßverschlüssen, um mit den gewonnenen Erkenntnissen

zukünftig die die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls besser zu individualisieren, beispielsweise im Hinblick auf eine Selektion für Eskalationstherapien wie die mechanische Thrombektomie oder für die Früherkennung sekundärer intrakranieller Blutungen.

Die ersten beiden Projektjahre dienten der experimentellen Vorarbeit und Planung der klinischen Studien. Ab der zweiten Jahreshälfte 2011 wurden Patienten der Universitätsmedizin Mannheim mit Verdacht auf akuten Schlaganfall und Indikation zur intravenösen Thrombolyse in die klinische Studie aufgenommen. Nach den ersten 16 Patienten wurde eine Zwischenanalyse der Prozesse und Sicherheit durchgeführt. Bei 6 Patienten wurde MR-tomographisch eine intrazerebrale Blutung oder eine andere Ursache für die neurologische Symptomatik festgestellt und dementsprechend keine Lysetherapie durchgeführt. Die übrigen 10 Patienten wurden nach einer mittleren „Door-to-needle“-Zeit von unter einer Stunde lysiert; während der Therapie wurde die MRT-Untersuchung über 1 Stunde, unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter, fortgesetzt. Die MRT-Untersuchung wurde trotz ihrer Dauer von allen Patienten gut toleriert;

9. Forschungsprojekte (alt/neu)



die kontinuierlichen ASL-Messungen waren meist gut auswertbar (Griebe et al. 2013). Die Analyse der MRT-Daten einschl. der kontinuierlichen ASL-Messungen ergab, dass sich nur bei 2 der 10 lysierten Patienten während der MRT-Messung eine vollständig anhaltende Gefäßrekanalisation mit Reperfusion des betroffenen Gehirngewebes darstellen ließ (Abbildung 1). Bei weiteren 3 Patienten zeigte sich eine verzögerte, aber vollständige Rekanalisation in einer Verlaufskontrolle nach 24 Stunden. Bei 50% der Patienten war die Rekanalisation nur partiell nachweisbar (n=3) oder ganz fehlend (n=2). Der Befund eines sogenannten „arterial transit artifacts“ (Abbildung 2) im Bereich des hypoperfundierten Hirngewebes in einer ASL-Messung vor Beginn oder während der Thrombolyse zeigte sich hierbei prädiktiv für ein gutes Ansprechen auf die Therapie (Okazaki et al. 2015, zur Publikation eingereicht)

Im Rahmen des Projekts wurden zusätzlich einzelne Patienten mit einer Migräne mit Aura identifiziert, die unter den Verdacht auf einen akuten Schlaganfall in der Universitätsmedizin Mannheim aufgenommen wurden. Im Rahmen der Erstdiagnostik wurden hier ebenfalls ASL-Messungen durchgeführt. Hier ließen sich mit einer Migräneaura assoziierte Phänomene wie kortikale, die

Gefäßterritorien überschreitende Hyperperfusion mit „arterial transit artifact“ oder Hypoperfusionen darstellen (Abbildung 3). Nach Abklingen des Migräneanfalls waren die Auffälligkeiten in den ASL-Messungen jeweils normalisiert (Wolf et al. 2015, zur Publikation eingereicht).

Förderung:

BMBF-Nachwuchsgruppe: Physiologische MRT-Bildgebung während der Thrombolyse
Projektdauer: 2008 - 2013
Förderungssumme: €1.340.000

Mitarbeiter:

Gruppenleiter: Prof. Dr. med. Rolf Kern, Prof. Dr. rer. nat. Matthias Günther
Wiss. Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Kristina Szabo, Dr. med. Martin Griebe, Dr. med. Marc Wolf, Dr. med. Philipp Eisele, Dr. med. Christian Sick, Dr. rer. nat. Johannes Gregori, Dr. med. Shuhei Okazaki, Christina Roßmanith, Dr. med. Vanessa Layer, Johannes Sauter-Servaes, Petra Stoiber
Externe Kooperationen: Fraunhofer MEVIS Bremen, Fraunhofer IGD Darmstadt, mediri GmbH Heidelberg

9. Forschungsprojekte (alt/neu)

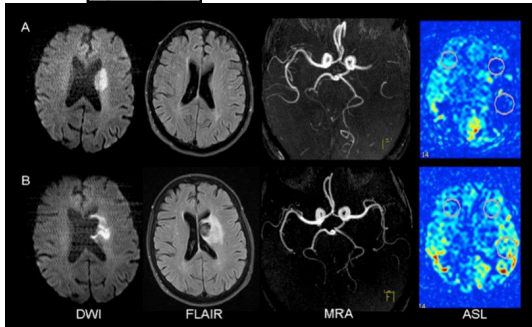
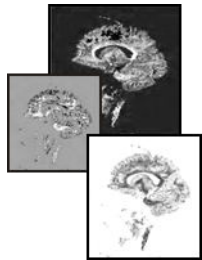


Abbildung 1: Beispiel eines akuten Infarkts im linken A. cerebri media-Strömgebiet, bei der es nach der Thrombolyse zu einer Gefäßrekanalisation gekommen ist. Verglichen mit der Erstuntersuchung vor Therapie (A) zeigt die ASL-Verlaufsuntersuchung (B) eine deutliche Zunahme der zerebralen Perfusion im Media-Territorium.

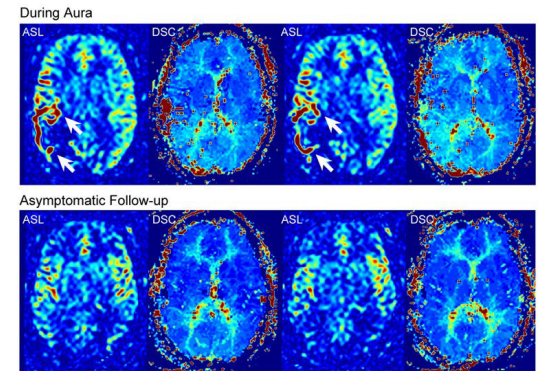


Abbildung 3: Mit ASL lassen sich mit einer Migräneaura assoziierte Phänomene (Hyperperfusion, „arterial transit artifact“, obere Reihe) darstellen. Die Verlaufsuntersuchung (untere Reihe) zeigt eine Normalisierung der Auffälligkeiten nach Abklingen des Migräneanfalls.

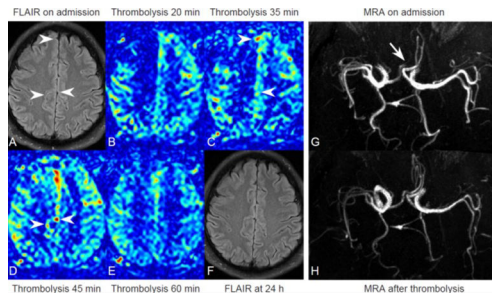
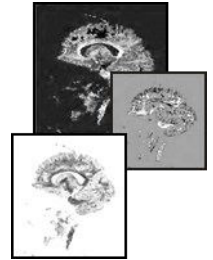


Abbildung 2: Bei einem Patienten mit akutem Verschluss der A. cerebri anterior rechts (G) zeigt die ASL-Messung zu Beginn der Thrombolyse eine schwere Hypoperfusion im abhängigen zerebralen Versorgungsgebiet dieser Arterie (B). Im weiteren Verlauf tritt zunächst ein sogenanntes „arterial transit artifact“ auf (Pfeile in C und D), anschließend kommt es zur vollständigen Rekanalisation (H) und Reperfusion (E).

D. Kern
Prof. Dr. Kern

9. Forschungsprojekte (alt/neu)



Ausgewählte Publikationen:

Griebe, M., Kern, R., Eisele, P., Sick, C., Wolf, M. E., Sauter-Servaes, J., Gregori J., Günther M., Hennerici M. G., Szabo, K.
Continuous Magnetic Resonance Perfusion Imaging Acquisition during Systemic Thrombolysis in Acute Stroke. Cerebrovascular Diseases; 2013: 35 (6), 554-559.

Gregori, J., Schuff, N., Kern, R., Günther, M.
T2-based arterial spin labeling measurements of blood to tissue water transfer in human brain
Journal of Magnetic Resonance Imaging; 2013: 37 (2), 332-342

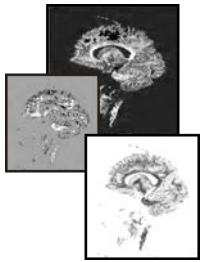
Hoßbach, M., Gregori, J., Wesarg, S., Günther, M.
Head Motion Compensation for Arterial Spin Labeling Using Optical Motion Tracking.
In Clinical Image-Based Procedures. From Planning to Intervention (pp. 1-8). Springer Berlin Heidelberg.

Liu, Y., Zhu, X., Feinberg, D., Guenther, M., Gregori, J., Weiner, M. W., Schuff, N.
Arterial spin labeling MRI study of age and gender effects on brain perfusion hemodynamics
Magnetic Resonance in Medicine; 2012: 68 (3), 912-922.

Wolf, ME, Layer, L, Gregori, J, Griebe, M, Szabo, K, Gass, A, Hennerici, MG., Günther, M, Kern, R.
Assessment of perfusion deficits in ischemic stroke using 3D-GRASE arterial spin labeling magnetic resonance imaging with multiple inflow times
J Neuroimaging; 2014: 24 (5): 453-9

Okazaki, S., Griebe, M., Gregori, J., Günther, M., Sauter-Servaes, J., Wolf, M.E., Gass, A., Hennerici, M.G., Szabo, K., Kern, R.
Prediction of early reperfusion from repeated arterial spin labeling perfusion MRI during intravenous thrombolysis
Stroke ; 2015 (Epub ahead of print)

Wolf, M.E., Okazaki, S., Eisele, P., Rossmannith, C., Gregori, J., Griebe, M., Günther, M., Gass, A., Hennerici, M.G., Szabo, K., Kern, R
Cerebral perfusion changes during migraine aura assessed with arterial spin labelling magnetic resonance imaging.
(2015, submitted)



9. Forschungsprojekte (alt/neu)

9.4. TANZaktiv

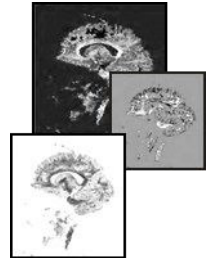
In dem von der Dr. Rolf M. Schwiete Stiftung geförderten Projekt untersuchen wir den Zusammenhang zwischen einer aktiven Lebensführung (Musik, Tanz, Stressverhalten) und der Entwicklung kognitiver Fähigkeiten im Alter. Neben elaborierten neuropsychologischen Testverfahren kommen moderne MRT-Untersuchungen zum Einsatz. Mittels Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) können strukturelle Verbindungen, durch funktionelle MRT (fMRT) können funktionelle Verbindungen innerhalb des Netzwerks Gehirn dargestellt werden. Die bestehenden Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe „Lernen und Gedächtnis“ werden vertieft, bereits bestehende methodische Kompetenzen und etablierte Kooperationen (Zentralinstitut für Seelische Gesundheit) werden genutzt und somit an die für Mannheim Imageprägenden Themen Musik und Tanz angeknüpft.

Im zweiten Halbjahr 2015 wird zunächst ein Netzwerk niedergelassener Ärzte etabliert, über welches Probanden ab einem Alter von 60 Jahren ohne relevante neurologische oder psychiatrische Erkrankungen und funktionelle Einschränkungen, jedoch mit einem vaskulären Risikoprofil für die Studie rekrutiert werden können. Ab dem Frühjahr 2016 sollen insgesamt ca. 60

Teilnehmer randomisiert in ein sechsmonatiges Tanztraining oder alternativ in eine Kontrollgruppe, welche Nordic Walking durchführt, zugeteilt werden. Unmittelbar vor und zum Abschluss der Interventionsphase werden die Teilnehmer ausführlich klinisch, neuropsychologisch und kernspintomographisch untersucht. Das Vorliegen erster Ergebnisse wird für 2017 erwartet.

PD Dr. Griebel

9. Forschungsprojekte (alt/neu)



SFB 636



9.5. SFB 636: Lernen, Gedächtnis & Plastizität des Gehirns: Implikationen für die Psychopathologie

Projekt C07:

Implizite und explizite Lern- und Gedächtnisprozesse bei akuten und chronischer hippocampaler Beeinträchtigung: Die Rolle von Stress und Extinktion (K. Szabo, F. Nees)

Die transiente globale Amnesie (TGA) ist ein hoch interessantes und noch nicht vollständig verstandenes Krankheitsbild der klinischen Neurologie. Charakteristisches Merkmal der TGA ist eine schwere anterograde Gedächtnisstörung, der häufig eine emotionale oder physische Belastungssituation vorausgeht und sich innerhalb von 24 Stunden spontan zurückbildet. Mittels Magnetresonanztomographie (MRT) wurden nach TGA Episoden kleine Läsionen im Hippokampus beobachtet.

Ziel dieses - in Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuropsychologie (Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim) durchgeführten - Teilprojekts ist es, die Rolle impliziter und expliziter Lern- und Gedächtnisprozesse sowie die Auswirkungen von Stress und der Arbeitsweise der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) bei akuter und chronischer Beeinträchtigung des Hippokampus am Beispiel der transienten globalen Amnesie (TGA) zu untersuchen. Das Projekt steht im Zusammenhang mit

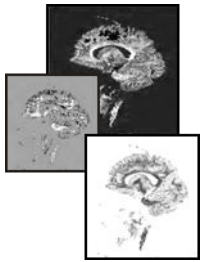
anderen überwiegend experimentellen Untersuchungen zur Molekularbiologie und Physiologie des Hippokampus sowie neuropsychologisch orientierten Teilprojekten des SFB 636.

Kortisolstatus und Stressantwort bei Patienten mit transients globaler Amnesie und gesunden Probanden

Um die Zusammenhänge zwischen Stress und TGA zu untersuchen und die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) zu prüfen, haben wir Kortisol-Tagesprofile mit und ohne Hemmung durch Dexamethason und die Wirkung von experimentellem Stress auf die Kortisolspiegel bestimmt. Unser Kollektiv bestand aus 20 Probanden, die in den vorausgegangenen 2 Jahren eine TGA erlitten hatten und 20 gesunden Kontroll-Probanden.

Als experimentellen Stressor haben wir den Cold Pressor Test mit einer sozial-evaluativen Komponente (SECPT) verwendet, der besonders geeignet ist, da das Eintauchen in kaltes Wasser als typischer Auslöser einer TGA bekannt ist.

Zur weiteren Charakterisierung der Studienpopulation wurden alle Teilnehmer ausführlich neuropsychologisch

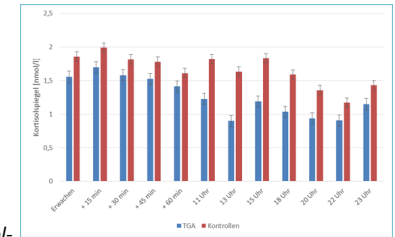


9. Forschungsprojekte (alt/neu)

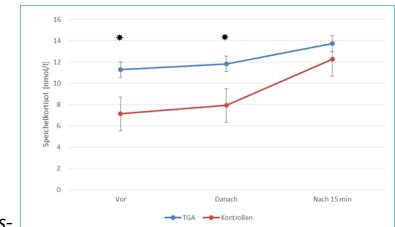
untersucht und zu bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen (Depression, Ängstlichkeit) und subjektivem Stresserleben anhand standardisierter Fragebögen (ADS, STAI, TICS) befragt.

Wir beobachteten bei Probanden mit TGA eine stärkere Suppression der Kortisolsekretion im Tagesverlauf nach Einnahme von Dexamethason ($p = 0,027$) und höhere Kortisolwerte vor und unmittelbar nach experimenteller Stressinduktion durch den SECPT ($p = 0,008$; $p=0,010$), aber auch vor und unmittelbar nach der Durchführung der Kontroll-Prozedur ($p = 0,022$; $p=0,024$). Die TGA-Gruppe zeigte außerdem erhöhte Werte in der Selbsteinschätzung von depressiven Symptomen ($p=0,021$) und Ängstlichkeit ($p=0,007$). In der neuropsychologischen Testung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gemessen werden, was frühere Beobachtungen bestätigt, wonach die TGA ohne funktionelle Folgen für das Gedächtnis ist. Zusammenfassend weisen unsere Ergebnisse auf eine erhöhte Empfindlichkeit der HHNA hin und legen die Bedeutung einer individuellen Stressanfälligkeit in der Pathophysiologie der TGA nahe. Dieser Ansatz könnte in den nächsten Jahren weitere interessante Aspekte liefern und vielleicht zu einem besseren Verständnis der TGA beitragen.

Prof. Dr. Szabo



Mittelwerte der Kortisol-Tagesprofile während des Dexamethason-Hemmtests von 20 Probanden mit TGA (blau) und 20 Kontroll-Probanden (rot). Am Vorabend wurde um 23 Uhr 0,5 mg Dexamethason eingenommen. Die Kortisol-Aufwach-Reaktion wird zwischen der Weckreaktion bis 60 Minuten danach dargestellt. Die Messungen zu bestimmten Uhrzeiten stellt das Tagesprofil dar. Auffällig ist die signifikant erhöhte Suppression bei Probanden mit TGA im Tagesverlauf ($p = 0,027$).



Mittelwert der Speichelkortisolmessungen in [nmol/l] und der Standardfehler des Mittelwerts von 20 Probanden mit TGA (blau) und 20 Kontroll-Probanden (rot) gemessen vor, unmittelbar nach und 15 Minuten nach der SECPT mit kaltem Wasser. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit einem * markiert

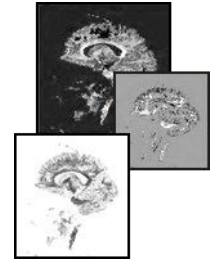
Ausgewählte Publikationen:

Griebe M, Nees F, Gerber B, Ebert A, Flor H, Wolf OT, Gass A, Hennerici MG, Szabo K.

Stronger pharmacological cortisol suppression and anticipatory cortisol stress response in transient global amnesia.

Front Behav Neurosci. 2015 Mar 9;9:63.

9. Forschungsprojekte (alt/neu)



9.6. Natrium-MRT

In enger Zusammenarbeit mit der Abteilung Computerunterstützte klinische Medizin (Leiter Prof. Dr. L. Schad) wurden an einem 9.4 T MRT erste Untersuchungen des Gehirns im Tierexperiment zur Darstellung von Natriumionen durchgeführt. Hier war insbesondere die Entwicklung von gekühlten Magnetspulen zur Verbesserung der Bildauflösung ein wesentlicher Schritt, womit eine sequentielle MR-Bildgebung sowohl der Standard-Protonen gewichteten Sequenzen als auch der Natrium Sequenzen möglich wurde. Dies konnte erstmals ohne Umlagerung der Versuchstiere oder Umbau des Gerätes erfolgen.

Aufbauend auf diesen experimentellen Daten gelang die Translation in die klinisch-forschende Anwendung unter Beteiligung der Neuroradiologie (PD Dr. E. Neumaier-Probst) mit ersten Messungen am Menschen. Neben Probanden und Optimierung der Bildauswertung konnte eine Serie von Schlaganfallpatienten mit dieser neuartigen Bildgebung untersucht werden. Auch hier wurden mit einer 3D-dichteangepassten Radialsequenz und einer doppelresonanten $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ -Kopfspule Bild-daten aus dem gleichen Gerät und innerhalb einer Sitzung akquiriert. Sowohl die ^{23}Na - als auch die ^1H -Bildqualität sind prinzipiell ausreichend, um damit

Schlaganfallpatienten auch in der akuten Phase zu untersuchen. Die erste Patienten-Serie wurde bereits international publiziert und auf verschiedenen wissenschaftlichen Kongressen präsentiert.

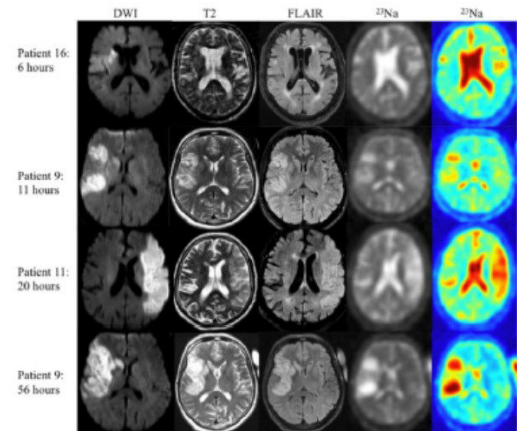
Prof. Dr. Fatar

Ausgewählte Publikation:

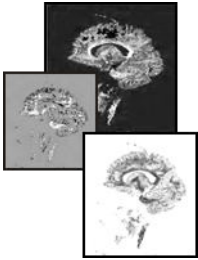
Neumaier-Probst E, Konstandin S, Ssozi J, Groden C, Hennerici M, Schad LR, Fatar M.

A double-tuned $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ resonator allows ^1H -guided ^{23}Na -MRI in ischemic stroke patients in one session

Int J Stroke. 2015 Oct; 10 Suppl. 56-61



10. Weiterbildung und Lehre



Die Neurologische Universitätsklinik ist im bezogenen Seminaren und dem modular aufgebautem Lehrcurriculum der Medizinischen Fakultät Mannheim Unterricht am Krankenbett (UaK). Dies erfolgt der Universität Heidelberg in vielen Bereichen aktiv gemeinsam mit den Kliniken für Psychiatrie und beteiligt. Das zentrale Lehrangebot für Studierende der Psychotherapie, Suchtmedizin, Psychosomatische Medizin ist im Modellstudiengang MaReCuM Medizin und Kinder- und Jugendpsychiatrie des (Mannheimer reformiertes Curriculum Medizin) Zentralinstituts für Seelische Gesundheit im angesiedelt:

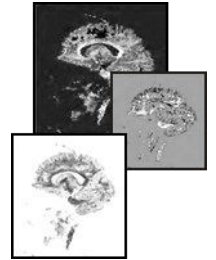
Die Neurologische Universitätsklinik ist im bezogenen Seminaren und dem modular aufgebautem Lehrcurriculum der Medizinischen Fakultät Mannheim Unterricht am Krankenbett (UaK). Dies erfolgt der Universität Heidelberg in vielen Bereichen aktiv gemeinsam mit den Kliniken für Psychiatrie und beteiligt. Das zentrale Lehrangebot für Studierende der Psychotherapie, Suchtmedizin, Psychosomatische Medizin ist im Modellstudiengang MaReCuM Medizin und Kinder- und Jugendpsychiatrie des (Mannheimer reformiertes Curriculum Medizin) Zentralinstituts für Seelische Gesundheit im angesiedelt: fachübergreifend konzipierten Modul „Nervenganz neu haben wir im Jahr 2014 die Koordination des krankheiten“. Neben einer Wiederholung der in früheren Grundstudium-Moduls „ZNS“ im 2. Studienjahr Studienabschnitten thematisierten neuroanatomischen übernommen und koordinieren hierbei die auf das ZNS und pathophysiologischen Grundlagen behandeln die bezogene Lehre der Fächer Physiologie, Anatomie, Seminare klassische neurologische Syndrome wie Biochemie aus dem Blickwinkel des Klinikers - um schon Gangstörungen, sensomotorische Störungen, Störungen frühzeitig im Studium einen Praxis- und Fachbezug des visuellen Systems, neuropsychologische Störungen herzustellen. und Bewusstseinsstörungen. Während des Unterrichts

Im 3. Studienjahr führen wir die Studenten im Rahmen am Krankenbett erfolgt die Ausbildung der Studierenden der fächerübergreifenden klinischen Propädeutik in die in Kleingruppen. Zusätzlich haben die Studierenden des neurologische Untersuchung und Anamneseerhebung Modellstudiengangs die Möglichkeit, ganztägige Praktika ein. Dies erfolgt als sog. „Hochschuldidaktischer auf den Stationen oder in den Hochschulambulanzen der Dreisprung“ mit Anleitung durch den klinischen Neurologischen Klinik zu absolvieren.

Neurologen, die Einübung durch einen studentischen Die Neurologische Klinik ist ebenfalls am Lehrangebot für Tutor gefolgt von der Kontrolle und Überprüfung unter Studierende im Praktischen Jahr mit mehreren erneuter ärztlicher Supervision. Vorlesungsthemen und –terminen beteiligt. Neben dem

Im 5. Studienjahr liegt der Schwerpunkt der genannten Lehrangebot gibt es eine Reihe von internen studentischen Ausbildung. Hier wird 2x Jahr eine Fortbildungsveranstaltungen der Neurologischen Klinik, Ringvorlesung durchgeführt und begleitet von themen- bei denen Studierende herzlich willkommen sind bzw.

10. Weiterbildung und Lehre



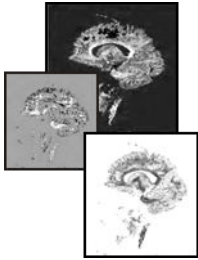
die eigens für Famulanten und Studierende im PJ der Neurologischen Klinik ausgerichtet sind.

Auch am Masterstudiengang „Translational Medical Research“ unserer Fakultät beteiligt sich die neurologische Klinik durch Seminarbeiträge im Fach Neurowissenschaften. Themen sind Störungen des motorischen Systems, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Tiermodelle des Schlaganfalls und MRT-Bildgebung in den Neurowissenschaften.

Aktuell wird das bewährte MaReCum Curriculum erneut weiterentwickelt um als „MaReCum plus“ eine noch stärkere Verzahnung der einzelnen Fächer und eine noch stärkere Prüfungs- und klinische Alltagsrelevanz zu erreichen. Ziel ist es den Erfolg der Mannheimer Medizinstudenten - welche seit Jahren vordere Plätze des M1 Staatsexamens im bundesweiten Vergleich belegen, auch im M2 Staatsexamen fortzusetzen.



Prof. Dr. Fatar



Herausgeber:

Prof. Dr. Michael G. Hennerici
Neurologische Universitätsklinik Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
D-68135 Mannheim

E-Mail:

hennerici@neuro.ma.uni-heidelberg.de

Layout:

Kathrin Knoll

