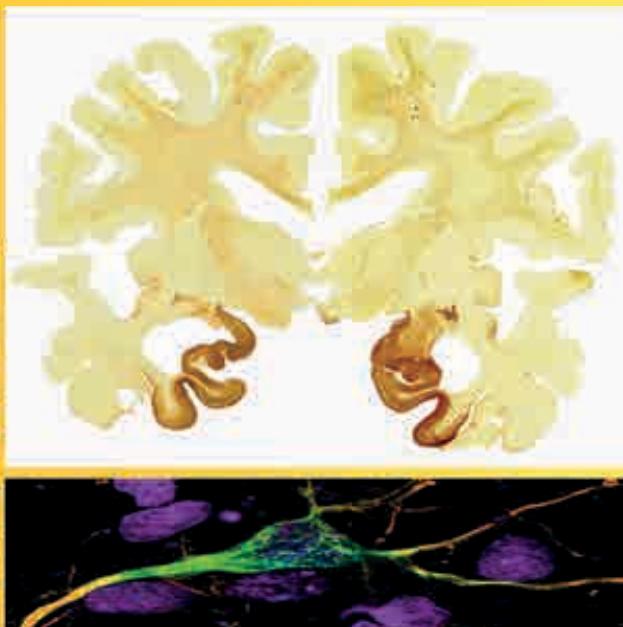
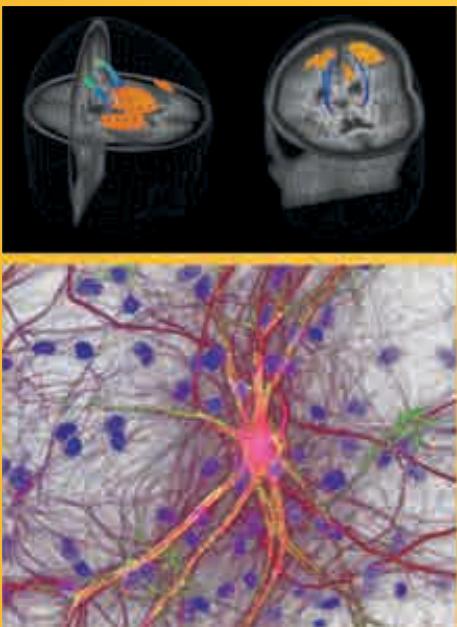


KLINIKBERICHT

Abteilung für Neurologie der Universität Ulm

2014

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



Universitätsklinikum Ulm

30 JAHRE
QUALITÄT

RHU
30 JAHRE
QUALITÄT

Inhaltsverzeichnis / Index

Vorwort / Foreword	3
Mitarbeiter / Staff 2014	10
Forschungsschwerpunkte	
• Ambulanz für Motoneuronerkrankungen / motorische Systemerkrankungen Motor Neuron Disease / Motor System Disorders	14
• Epidemiologisches ALS-FTLD-Register Schwaben ALS FTLD Registry Swabia	18
• Epilepsie / Epilepsy	21
• Morbus Huntington / Huntington's Disease	25
• Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington Molecular and cellular changes in Huntington's disease	30
• Extrapiramidalmotorische Erkrankungen Extrapyramidal Disorders	35
• Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis	42
• Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie Laboratories for CSF Analysis, Neuro-Biobanking and Autoantibody Testing	46
• Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen Neuromuscular Diseases	51
• Muskellabor im RKU / Muscle laboratory at the RKU	56
• Demenzerkrankungen / Dementia Diseases	59
• Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes	63
• Notaufnahme / Stroke Unit und zerebrovaskuläre AG Intermediate Care Unit / Stroke Unit / Cerebrovascular Working Group	66
• Geriatrischer Schwerpunkt – Neurologie Geriatrics in Neurology	71
• Neuroonkologie / Neuro-oncology	77
• Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation Neurological and Neuropsychological Rehabilitation	81
• Spezialsprechstunde für Botulinumtoxin Therapie Specialist Botulinum Toxin Clinic	83
• Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und –Therapie Diagnosis and treatment of dysphagia, aphasia and dysarthria	86

• Schwindel und Gleichgewichtsstörungen Dizziness and balance disorders	89
• Bildgebende Verfahren in der Neurologie Imaging in Neurology	93
• Sektion Neurophysiologie / Section Neurophysiology	102
• Arbeitsgruppe Neuropsychologie / Neuropsychology Working Group	108
• Neuroophthalmologie / Neuro-ophthalmology	116
• Modelle motorischer Systemerkrankungen Models of Motor System Disorders	119
• Genetische Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) Genetic risk factors of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	122
• Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS Molecular Genetics and Epigenetics of ALS	125
• Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration Molecular mechanisms of neurodegeneration	129
• AG Energiestoffwechsel und Neurodegeneration Energy Metabolism and Neurodegeneration Working Group	131
• AG Clinical Neuroanatomy	134
• Inflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen Inflammation and metabolic changes in neurodegenerative diseases	137
• Antioxidative Signalwege des Nervensystems Antioxidant signalling pathways of the nervous system	140
• Arbeitsgruppe Neurochemie und Neurodegeneration Neurochemistry and Neurodegeneration Working Group	145
• Grundlagenforschung Demenz / Dementia Basic Research	151
• Spezialambulanz neurogenetische Erkrankungen Neurogenetic Diseases	155
• Klinisches Studienzentrum / Center for Clinical Research	157
Fortbildungsveranstaltungen / Lectures	160
Lehre / Teaching	164
Promotionen / Habilitationen	169
Publikationen / Publication	
• Originalarbeiten / Original articles	171
• Bücher / Books	184
Impressum	188

Vorwort



Ich freue mich, Ihnen auch dieses Jahr wieder einen umfangreichen Jahresbericht der Neurologischen Klinik präsentieren zu können.

Ereignisse 2014

Im Jahr 2014 konnte auf vielen Gebieten eine Konsolidierung erreicht werden; dies gilt insbesondere für die finanzielle Situation der Klinik für Neurologie und damit des RKUs und damit die Grundlagen unserer Handlungsfähigkeiten.

Das klinische und wissenschaftliche Leistungsspektrum konnte darüber hinaus quantitativ und qualitativ ausgeweitet werden. Erfreulicherweise konnte aufgrund der Initiative von Prof. Tumani, Frau Dr. Endruhn und Herrn Dr. Dorst die Immunadsorption in unser therapeutisches Spektrum eingeführt werden.



Dr. Dorst

Darüber hinaus hat Herr Dr. Dorst die lange geplante Zusammenlegung der Patienten, die nicht-invasiv beatmet werden, auf einer Station mit einer professionalisierten ärztlichen und

Foreword



I am pleased to be able to present another comprehensive annual report for the Department of Neurology at Ulm University.

In 2014, we achieved consolidation across many areas; this is true particularly for the financial situation of the Neurology Clinic and thus of the RKU, in turn providing us with a sound basis for our ongoing activities.

We also quantitatively and qualitatively expanded our range of clinical and scientific services. We were very pleased to be able to add immunoabsorption therapy to our range of treatments thanks to the efforts of Professor Tumani, Dr. Endruhn and Dr. Dorst.



Dr. Endruhn

Dr. Dorst also implemented the long-planned consolidation of patients on non-invasive ventilation on a single ward offering professional medical and nursing care. The number of these patients has increased dramatically over the last 10 years.

pflegerischen Versorgung umgesetzt. Die Anzahl dieser Patienten ist in den letzten 10 Jahren stark angestiegen.

Die – auch schon lange geplante – Einrichtung einer Einheit für interventionelle Neuroradiologie im Rahmen eines neurovaskulären Zentrums Anfang 2015 warf erfreulicherweise ihre Schatten voraus. Herr Prof. Schocke begann seinen Dienst im RKU am 01.05.2014 und konnte dadurch maßgeblich bei der Planung und Einrichtung der Angiographie-Einheit und der damit assoziierten intensivmedizinischen Ressourcen beteiligt werden.



Prof. Schocke

Personell gab es einige Änderungen. Wir haben uns sehr darüber gefreut, dass Herr Prof. Riecker als Ärztlicher Direktor die Leitung der RehaNova – Neurologische / Neurochirurgische Rehabilitationsklinik Köln am 01.04.2014 übernommen hat. Herr PD Dr. Jüttler ist zunächst als Oberarzt, dann ab 01.04.2015 als Leiter der Abteilung für Neurologie des Ostalb-Klinikums Aalen tätig.

Herr PD Dr. Lewerenz (bisher Funk-

Another facility that has long been planned is a unit for interventional neuroradiology as part of a neurovascular centre, the opening of which was foreshadowed at the start of 2015. Professor Schocke started working at RKU on 1 May 2014 and was able to be involved in the planning and establishment of the angiography unit and its associated intensive medical care resources.

In terms of our personnel there have been a few changes. We were very pleased that Professor Riecker took over the management of RehaNova – Neurological/Neurosurgical Rehabilitation Clinic Cologne as its Medical Director on 1 April 2014. PD Dr. Jüttler is currently working as a consultant and from 1 April 2015 he will be the Director of the Neurology Department of the Ostalb Clinic Aalen.



Prof. Riecker

PD Dr. Lewerenz (previously acting consultant) was appointed a consultant on 1 September 2014. Dr. Knauer (now Dr. Althaus) was appointed a consultant on 1 July 2014 – a status also achieved by Dr. Dorst on 1 January 2014.

tionsoberarzt) wurde am 01.09.2014 zum Oberarzt ernannt.



Dr. Althaus

Frau Dr. Knauer (jetzt Dr. Althaus) wurde zum 01.07.2014 Funktionsoberärztin – ein Status, den Herr Dr. Dorst bereits am 01.01.2014 erreichte.

Wir haben uns sehr gefreut, mit Herrn Prof. Dr. Francesco Roselli einen klassischen „Clinician Scientist“ in die Abteilung aufzunehmen zu können; er baut nach seiner langjährigen Arbeit bei Prof. Pico Caroni im Friedrich Mischer Institut (Basel) zunächst sein Labor gemeinsam mit der Abteilung für Anatomie und Zellbiologie von Prof. Böckers auf, um dann innerhalb der nächsten zwei Jahre auch klinisch tätig werden zu können. Darüber hinaus hat sich Fr. Dr. Anke Witting Anfang des Wintersemesters 2014/15 habilitiert.



Prof. Dr. Roselli



PD Dr. Lewerenz

We were very pleased to be able to welcome Prof. Dr. Francesco Roselli, a classical clinical scientist, to the department; after many years' collaboration with Professor Pico Caroni in the Friedrich Mischer Institute (Basel, Switzerland), he will initially be setting up his laboratory together with the Department of Anatomy and Cell Biology of Professor Böckers so that over the next two years he can also continue his clinical work. Dr. Anke Witting also obtained her postdoctoral teaching qualification (habilitation) at the start of the 2014/2015 winter semester.



PD Dr. Witting

The many research grants awarded to our up and coming researchers in the clinic is particularly pleasing: Dr. Jes-

Besonders erfreulich sind die zahlreichen Forschungsstipendien für unsere Nachwuchsforscher aus der Klinik: So konnten Frau Dr. Jesse, Frau Dr. Hübers und Herr Dr. Ruf 2014 ein Baustein-Stipendium einwerben.

Was ist noch geschehen?

Auch wissenschaftlich konnte einige Dynamik beobachtet werden. So bereiteten wir auf dem Boden einer mehr als 15-jährigen Kooperation mit Hilfe von zwei Treffen im April und im November 2014 den formalen Aufbau des „Joint Institut for Neurosciences“ – Peking University Health Science Center und der Ulmer Universität vor; ebenso musste die bilaterale Finanzierung der weit in die Zukunft gerichteten Initiative gesichert werden. Die Verträge wurden dann am 04.11.2014 unterzeichnet.

Wir haben uns sehr gefreut, dass Prof. Heiko Braak den Michael J. Fox Preis im April 2014 erhalten hat.



Professor Heiko Braak, Robert A. Pritzker prize for Parkinson's disease research from the Michael J. Fox Foundation, actor Michael J. Fox (right) and CEO Dr. Todd Sherer (middle)

se, Dr. Hübers and Dr. Ruf all received modular grants for 2014 for education as physician scientist.

What else has happened?

From a scientific perspective there was also plenty happening. On the basis of a collaboration stretching back over more than 15 years, we prepared the formal architecture for the Joint Institute for Neurosciences – Beijing University Health Science Center and Ulm University at two meetings in April and November 2014; bilateral financing of the future oriented initiative also had to be secured. The contracts were then signed on 4 November 2014.

We were very pleased that Professor Heiko Braak was awarded the Michael J. Fox prize in April 2014.

We welcomed Dr. Karin Forsberg from Umea as our guest – she has embarked on the development of a staging system for SOD pathology with motor neurone disease and wants to compare this to TDP-43 staging. Professor Peter Andersen have collaborated for many years with the department and has visited us many times. We had the pleasure of welcoming Professor John Trojanowski from Philadelphia in September. Professor Dale Lange came from New York to deepen our understanding of mutant SOD in humans as part of our collaboration in the area of detoxification strategies, and our many

Als Gäste konnten wir Frau Dr. Karin Forsberg aus Umea begrüßen, die begonnen hat, ein Staging der SOD-Pathologie bei der ALS vorzunehmen und dieses mit dem TDP-43 Staging vergleichen will. Prof. Phil Wong (Baltimore, Gastprofessor der Internationalen Graduiertenschule) und Prof. Peter Andersen sind langjährige Kooperationspartner der Abteilung, die wiederholt Ulm besuchten. Wir hatten im September die Freude, Prof. John Trojanowski aus Philadelphia zu begrüßen. Aus New York kam Prof. Dale Lange, um unsere Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Detoxifizierungsstrategien der mutanten SOD beim Menschen zu vertiefen, und unsere langjährige Freundschaft mit den Neurologen aus der Mongolei wurde durch den Besuch von Prof. Ariunaa Jambaldorj und Dr. Jambal Sarangel dokumentiert.



Prof. Phil Wong

Prof. Phil Wong, ein langjähriger Freund der Abteilung wurde Gastprofessor (auf zwei Jahre) der International Graduate School der DFG. Im Rahmen der deutsch-chinesischen Kontakte konnten wir erstmals ge-

years of friendship with the neurologists from Mongolia was documented by the visit of Professor Ariunaa Jambaldorj and Dr. Jambal Sarangel.

Professor Phil Wong, a long-time friend of the department, was elected guest professor (for two years) at the International Graduate School of the DFG. As part of our German-Chinese collaboration, we were able to compare figures from the ALS registry in Beijing with our registry in Swabia with our colleagues from China (Professor Cui Liying, Union Hospital, Beijing). The latter has in turn been expanded by including data for frontotemporal dementia. From my point of view, the discovery of CHDC10 and TPK1 as causal genes for amyotrophic lateral sclerosis by Professor Jochen Weishaupt's group and the translation of the Braak stages for ALS with the help of the diffusion tensor imaging (fractional anisotropy) by Professor Jan Kassubek's group are perhaps outstanding efforts. Nevertheless, I ask our readers to peruse the list of literature produced by the department to see whether my assessment stands up to a critical review.

We have conducted a series of professional development courses, including the very well received CSF courses held by PD Dr. Lewerenz and Professor Tumani which should certainly cement the reputation of Ulm as a bastion of CSF chemistry. On 15 November 2014 the clinical symposium was organised

meinsam mit unseren chinesischen Kollegen (Prof. Cui Liying, Union Hospital Beijing) Zahlen aus dem ALS Register in Peking mit unserem Register in Schwaben vergleichen. Letzteres wiederum wurde jetzt auf die Erfassung von frontotemporalen Demenzen erweitert.

Aus meiner Sicht sind die Entdeckung von CHDC10 und TPK1 als kausale Gene für die Amyotrophe Lateralsklerose durch Prof. Jochen Weishaupts Gruppe sowie die Übersetzung der Braak-Stadien für die ALS mit Hilfe des Diffusion Tensor Imaging (fraktionale Anisotropie) durch die Gruppe von Prof. Jan Kassubek vielleicht herausragend. Ich bitte jedoch den Leser um einen kritischen Blick in das Literaturverzeichnis der Abteilung, um zu sehen, ob diese Wertung einer kritischen Überprüfung standhält.

Wir führten eine Reihe von Fortbildungskursen durch, unter anderem die sehr gut angenommenen Liquor-Fortbildungen von Hr. PD Lewerenz und Prof. Tumani, die den Ruf von Ulm als Bastion der Liquorchemie unterstreichen sollten. Am 15.11.2014 wurde das Kliniksymposium in bewährter Weise von Prof. Jan Kassubek organisiert. Wir freuten uns über eine große Teilnehmerzahl.

Zusammenfassend ist es immer wieder eindrucksvoll zu sehen wie die Arbeit in Forschung und Lehre, aber auch im Bereich der Patientenversorgung auf höchstem Niveau weiter vo-

by Professor Jan Kassubek in its tried and true format. We were very pleased with the high participant numbers.

18. Ulmer Neurologie Symposium

Universitätsklinikum Ulm
und
Universitäts- und
Rehabilitationskliniken Ulm

Neurologische Klinik
Prof. Dr. A. C. Ludolph

Neues zu Diagnostik und
Therapie neurologischer
Erkrankungen

Samstag, 15. November 2014
9.00 - 13.00 Uhr



In summary, it is again impressive to see how the work in research and teaching as well as our work in patient care has been driven further forward, not just by the 'old boys' but by those many young members of staff who en-

rangetrieben wird, nicht nur von den „alten Hasen“, sondern auch vielen jungen Mitarbeitern, die Spaß und Motivation für klinische und Forschungsarbeit haben. An dieser Stelle sei auch allen Mitarbeitern gedankt, die ihr Engagement mit vollem Einsatz für Forschung, Lehre und Klinik und letztendlich die Patienten, die von uns betreut werden, einbringen.

Ihnen wünsche ich nun viel Freude bei der Lektüre.

Ihr

Prof. Dr. med Albert C. Ludolph

joy and are motivated by their clinical and research activities. At this point I would also like to thank all our staff for the commitment and dedication they bring to their research, teaching and clinical work and ultimately the patients we care for.

I wish you all lots of fun with your reading.

Mitarbeiter 2014 / Staff 2014

Ärztlicher Direktor

Chairman of the Department

Prof. Dr. Ludolph, Albert C.



Leitender Oberarzt

Vice Chairman

Prof. Dr. Kassubek, Jan

Geschäftsführender Oberarzt

Vice Chairman

Prof. Dr. Tumanı, Hayrettin

Oberarzt, Leiter der Neurologischen Ambulanz

Head of Neurology Outpatient Clinic

Prof. Dr. Otto, Markus

Oberärzte / Oberarzt staff

Prof. Dr. Landwehrmeyer, Bernhard

PD Dr. Pinkhardt, Elmar

PD Dr. Fauser, Susanne

Prof. Dr. Riecker, Axel (bis 30.03.2014)

Prof. Dr. von Arnim, Christine

Prof. Dr. Orth, Michael

Prof. Dr. Brettschneider, Johannes

PD Dr. Lewerenz, Jan

PD Dr. Jüttler, Eric (bis. 30.08.2014)

Prof. Weishaupt, Jochen

Dr. Rosenbohm, Angela

Dr. Althaus, Katharina (seit 01.07.2014)

Dr. Dorst, Johannes (seit 01.01.2014)

Ärztliche Mitarbeiter / Medical staff

Abdelhak, Ahmed

Barlescu, Lavinia

Dr. Behrens, Christoph

Brenner, David

Dr. Dürr, Ruth

Dr. Endruhn, Sonja

Dr. Fangerau, Tanja

Dr. Fathinia, Panteha

Dr. Feneberg, Emily

Dr. Friedrich, Thalia

Dr. Fünkele, Simone

Dr. Gastl, Regina

Dr. Goder, Katharina

Hansel, Anna

Dr. Heimrath, Johanna

Holm, Teresa

Hoppner, Anselm

Dr. Hübers, Annemarie

Ihle, Jennifer

Ileva, Silvya

Dr. Jesse, Sarah

Dr. Kasischke, Karl

Dr. Kassubek, Rebecca

Dr. Knauer, Carolin

Kocar, Thomas

Kunz, Martin

Lagaly, Stephanie Aline

Dr. Lang, Christina

Dr. Last, Christina

Dr. Lauda, Florian

Dr. Leinert, Christoph

Dr. Lindenberg, Katrin

Lücke, Catherina	Dr. biol. hum. Gorges, Martin
Meier, Julia	Dipl. biol. Hesse, Raphael
Dr. Mueller, Susanne	Dipl. biol. Hilpfert, Diana
Dr. Neugebauer, Hermann	Dr. rer. nat. Jürgens, Reinhart
Paus, Marie	Kalepu, Rajakiran, PhD
Dr. Polivka, Dörte	M.Sc. Keller, Jürgen
Dr. Rau, Daniela	Leibinger, Marco
Röll, Ines	Dr. rer. nat. Lehmensiek, Vera
Dr. Ruf, Wolfgang	Dr. rer. nat. Lehnert, Stefan
Schombara, Marceline	Dr. Linkus, Birgit
Dr. Senel, Makbule	Dr. rer. nat. Lulè, Dorothée
Dr. Stösßer, Sebastian	Meridian, Irma
Prof. Dr. Uttner Ingo, (Neuropsychologie)	MSc. Merthan, Lisa
Uzelac, Zeljko	PD Dr. rer. nat. Müller, Hans-Peter
Vintonyak, Olga	Dr. Müller, Kathrin
Vollmuth, Christoph	Dipl. Psych. Nagl, Magdalena
Dr. Wassner, Anette	Dr. rer. nat. Öckl, Patrick
Dr. Weiland, Ulrike	PhD stud. mol. med. Pasquarelli, Noemi
Dr. Weydt, Patrick	PhD stud. Porazik, Christoph
Wigand, Moritz	Putz, Stefan
Dr. Wurster, Claudia	MSc. Schäfer, Patrick
Radiologie im RKU / Radiology	Dr. rer. nat. Schnack, Cathrin
Prof. Dr. Schocke, Michael	Dipl.-Psych. Semler, Elisa
Dr. Javaheripour-Otto, Katayoun	PD Dr. Sprengelmeyer, Reiner
Naturwissenschaftler / Scientists	PD Dr. rer. nat. Steinacker, Petra
Prof. Dr. Andersen, Peter	Dipl.-Psych. Straub, Sarah
M.Sc. Aho-Oezhan, Helena	Dr. Tar, Lilla
PhD stud. CEMMA Barth, Eva	PhD stud. Vercruyse, Pauline
Prof. Dr.-Ing. Becker, Wolfgang	Dr. rer. nat. von Einem, Björn
Dr. Böhm, Sarah	MSc. Wahler, Anke
Prof. Dr. Braak, Heiko	PhD stud. biol. Wiesner, Diana
PhD stud. mol. med. Bayer, Hanna	PD Dr. rer. nat. Witting, Anke
Jun. Prof. Danzer, Karin	Dipl.-Chem. Zettlmeißl, Heinz
Dr. Del Tredici, Kelly	Zondler, Lisa
Dr. Fang, Lubin	
Fleischer, Constanze	
Dr. Freischmidt, Axel	
	Finance - personnel management
	Irina Lemmer, MBA

Projektmanagement Administration

Iseni, Jeton

Studienzentrum / Study centre

Dr. Schuster, Joachim

Sekretärinnen / Secretaries

Aßfalg, Carolin

Czech, Bettina

Benda, Olga

Berginski, Ute

Claus, Monja

Eckrich, Elke (bis 30.06.2014)

Engin-Sarialtin, Olcakan

König, Doris

Jörg, Sybille

Weber, Monika

EDV, Mediengestaltung / IT

Ewert, David

EDV, Software Entwicklung / IT

Kühne, Ralph

Medizinische Dokumentare /**Medical Documentation**

Agrawal, Annemarie

Barth, Katrin

Betz, Sabrina

Blankin, Irina

Bulut-Karaca, Mehtap

Günther, Kornelia

Kelm, Theresia

Münkel, Kristina

Mütze, Lisanne

Oehmen, Martin

Scherer, Rosine

Tita, Felix

Vitkin, Katja

Technische Assistenten /**Technical Assistants**

Achberger, Regina

Aksamija, Refika

Appel, Carmen

Baumann, Siegried

Birth, Nathalie

Ehmke, Gabriele

Fauß, Renate

Fuchs, Sonja

Feldengut, Simone

Formentini, Ulrike

Fröhlich, Elke

Görz, Eva Maria

Gress, Ulrich

Hübsch, Sandra

Jäger, Heidrun

Jasovskaja, Elena

Kelm, Markus

Kemerici, Hatum

Langohr, Ramona

Leis, Martina (ab 10/2014)

Leistner, Claudia

Lenk, Thomas

Löpke, Sylke

Milde, Susanna

Mogel, Helga (bis 09/2014)

Mojib-Yezdani, Fatameh

Ondratschek, Christa

Pabst, Alice

Schattauer, Dagmar

Seltenheim, Sabine

Siegloch, Gabriele

Sonnenfroh, Elke (Sozialarbeiterin)

Straub, Julia

Ströbele, Julia

Todt, Nadine

Vogel, Dagmar

Winter, Sabrina
Wipp, Tanja

Study Nurses

Brettschneider, Thi Phuong
Dobias, Ines-Maria
Fränkle, Heike
Geitner, Carolin
Hoffmann, Jessica
Hueske, Dorothea
Knehr, Antje Monja
Kraft-Oberbeck, Ilonka
Lämmle, Nicola
Luckert, Kerstin
Maier, Melanie
Pflüger, Madlen
Pöhler, Therese
Raubold, Sabine (Ltd.)
Schäfer, Carmen
Schüle, Sandra
Trautmann, Sonja
Vogel, Melanie

Logopädie / Speech therapy

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

Ergotherapie / Occupational therapy

Bailer, Heike
Bulla, Angela
Burrer-Knetsch, Rebekka
Hüfner, Jeannette

Jädicke, Regina
Kunz, Bernhard
Schmied, Anna
Seybold, Dorothea
Sterk, Martina
Weiss, Elena

Krankengymnastik / Physiotherapy

Beck, Kathrin
Boos, Amelie
Brecht, Ilona
Derner, Hanne
Freudenberger, Isabella
Gritsch, Petra
Haas-Jobelius, Hiltrud
Haggenmüller, Andrea
Heger, Katja
Jenuwein, Johanna
Ländle, Lisa
Mayer, Friederieke
Schiller, Christoph
Spöttle, Carolin
Wesel, Tina

Pflegepersonal / Nursing personnel

Pflegedirektorin / Nursing director: Frau Maucher, Helene

Der Pflegedienst der Neurologie im RKU umfasst 60 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.
The Neurology nursing service in the RKU has 60 members of staff.

Ambulanz für Motoneuronerkrankungen / motorische Systemerkrankungen



Leiter:

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

Ärzte:

Dr. U. Weiland
Dr. S. Endruhn
A. Hansen
Dr. A. Hübers
Dr. T. Fangerau
Dr. K. Goder
M. Schombara
T. Holm
Dr. E. Langer
Dr. P. Weydt
Dr. W. Ruf
Dr. D. Brenner

Neuropsychologen:

Dr. rer. nat. D. Lulé
Dr. J. Heimrath
Dr. S. Böhm

Study Nurses:

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

Schwerpunkt der klinischen und grundlagenorientierten Forschung sind die motorischen Systemdegenera-

Motor Neuron Disease / Motor System Disorders



Head:

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

Team:

Dr. U. Weiland
Dr. S. Endruhn
A. Hansen
Dr. A. Hübers
Dr. T. Fangerau
Dr. K. Goder
M. Schombara
T. Holm
Dr. E. Langer
Dr. P. Weydt
Dr. W. Ruf
Dr. D. Brenner

Neuropsychologists:

Dr. rer. nat. D. Lulé
Dr. J. Heimrath
Dr. S. Böhm

Study nurses:

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

The focus of the clinical and basic research are motor system degenerations and care for patients of this di-

rationen mit Betreuung der Patienten aus dieser Erkrankungsgruppe sowie die Organisation von und Teilnahme an symptomorientierten und pharmakologischen Therapiestudien. Die in der Abteilung für Neurologie durchgeführten Untersuchungen von Nogo-A, eines myelinassoziierten Transmembranproteins welches das Axonwachstum hemmt, in Muskelbiopsieproben von ALS-Patienten dienten als Voraussetzung für die Prüfung eines Nogo-A-Antikörpers auf die Krankheitsprogression bei ALS-Patienten. Diese Studie konnte 2014 abgeschlossen werden und wird aktuell noch ausgewertet. Weitere Studien wurden 2014 abgeschlossen, beispielsweise die Studie zur Genotyp-spezifischen Behandlung von ALS-Patienten mit SOD1-Mutationen mit Pyrimethamin. Ein positiver Ausgang der Studie könnte auch wegweisend in Richtung zukünftiger Therapieforschung sein, welche sich vermehrt an den genetischen Ursachen der ALS orientiert. Des Weiteren die Rasagilin-Studie, mit welcher eine im Tiermodell festgestellte Lebensverlängerung in ALS-Patienten reproduziert werden soll (hier laufen ebenfalls aktuell die Auswertungen der Studienergebnisse). Eine weitere Studie (Cytokinetics-Studie) untersuchte den positiven Effekt einer Substanz, welche die Muskelkontraktion bei ALS-Patienten verbessern soll, erbrachte aber leider ein negatives Ergebnis hinsichtlich der primären Endpunkte. Des Weiteren liefen Ende 2014 eine Hoch-

sease group, as well as organisation of and participation in symptom-oriented and pharmacological treatment studies. The research at the Department of Neurology on Nogo-A (a myelin-associated transmembrane protein which inhibits axonal growth) in muscle biopsy samples from ALS patients served as a prerequisite for the study of a Nogo-A antibody on disease progression in ALS patients. This study was completed in 2014 and is currently being evaluated. Further studies were completed in 2014, for example, the study of genotype-specific treatment with pyrimethamine of ALS patients with SOD1 mutations. A positive outcome of the study might be leading the way toward future treatment research, with a greater focus on the genetic causes of ALS. There is also the rasagiline study, which is designed to reproduce the life extension in ALS patients detected in animal models (here also currently run the evaluations of study results). A further study (Cytokinetics) investigated the positive effect of a substance, that was to improve muscle contraction in ALS patients, but unfortunately yielded a negative result with regard to primary endpoints. In late 2014, a high-calorie study was launched that attempts to delay disease progression in ALS by influencing the energy metabolism; also a treatment study for the treatment of patients with Kennedy's disease.

Establishing the genetic causes of ALS

kalorienstudie, bei der versucht wird, über eine Beeinflussung des Energiestoffwechsels eine Verzögerung des Krankheitsverlauf bei der ALS zu bewirken, sowie eine Therapie-Studie zur Behandlung von Patienten mit Kennedy-Erkrankung an.

Die Aufklärung der genetischen Ursachen der ALS und die Identifizierung neuer ALS-Gene und damit grundlegender pathophysiologischer Mechanismen stellte auch 2014 einen zentralen Bereich der Forschung dar. Durch den Beitrag der ALS-Patienten unserer Ambulanz und in Zusammenarbeit mit dem Münchener Helmholtz-Institut und der Abteilung für Humangenetik konnten bis Ende 2014 mit Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren bereits von rund 200 Indexpatienten familiärer ALS die gesamte Protein-kodierende Genom-Sequenz bestimmt werden. Mit diesem Ansatz konnten 2014 zwei Gene identifiziert werden (CHCHD10 und TBK1), deren Mutation ALS auslösen kann. Die Identifizierung von CHCHD10 und TBK1 als ALS-Krankheitsgene unterstreicht die Bedeutung mitochondrialer Schädigungen bzw. einer fehlregulierten Autophagie bei der Entstehung der ALS.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt 2014 war die Fortsetzung der Studie über asymptomatische ALS-Genträger. Hierbei ist das Ziel mögliche Aufälligkeiten vor Ausbruch der Erkrankung systematisch aufzuarbeiten und

and the identification of new ALS genes and thus basic pathophysiological mechanisms remained a central area of research in 2014. The contribution of our ALS outpatients and our cooperation with the Munich-based Helmholtz Institute and the Department of Human Genetics made it possible for us to determine the complete protein coding genome sequence of more than 250 index patients with familial ALS by the end of 2014, using a high-throughput sequencing technique. Using this approach, two genes (CHCHD10 and TBK1) could be identified in 2014, whose mutation can trigger ALS. The identification of CHCHD10 and TBK1 as ALS disease genes underlines the importance of mitochondrial damage or dysregulated autophagy in the pathogenesis of ALS.

Another research focus of 2014 was the continuation of the study of asymptomatic ALS gene carriers. The objective of this study is the systematic monitoring of possible abnormalities before the onset of the disease to understand the earliest changes in motor neuron disease and find new treatment approaches. With this approach, we were able to demonstrate in 2014 that changes in certain non-protein coding RNAs (microRNAs) in the serum of familial ALS patients can already be detected years or even decades before disease onset in ALS gene carriers.

The above studies were primarily

somit die frühesten Veränderungen bei Motoneuronerkrankungen zu verstehen und neue Therapieansätze zu finden. 2014 konnte mit diesem Ansatz gezeigt werden, dass Veränderungen von bestimmten nicht Protein-kodierenden RNAs (microRNAs) im Serum familiärer ALS Patienten bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Krankheitsbeginn bei ALS-Genträgern nachweisbar sind.

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

funded by the BMBF, the ENMC, the Fondation Thierry Latran, the Packard Foundation, DFG, Fresenius-Kabi, Teva, Takeda and BREAS.

Epidemiologisches ALS-FTLD-Register Schwaben



Epidemiological ALS FTLD Registry Swabia



Leitung:

Prof. Ludolph
Dr. A. Rosenbohm
Prof. G. Nagel (Epidemiologie)
Prof. Dr. D. Rothenbacher (Epidemiologie)

Study Nurses:

I. Kraft-Oberbeck
N. Lämmle
I. Dobias

Seit 2010 kann das erste deutsche epidemiologische ALS Register Schwaben mit der angegliederten Fall-Kontroll-Studie epidemiologische Daten in Deutschland zur Inzidenz und Prävalenz der ALS erheben. Mittels der Fall-Kontroll-Studie ist es mit alters-/geschlechts- und wohnortbezogenen Kontrollen möglich, Aussagen über die Risikofaktoren zu etablieren. Unter Mitarbeit von 40 Kooperationspartnern in Kliniken und Praxen in Schwaben sammeln unsere Study Nurses unermüdlich klinische Daten, Fragebogendaten und Blut. Das Register hat eine sehr hohe Vollständigkeit der erfassten Fallzahlen aufzuweisen (82%) und wird fortlaufend geführt in enger Kooperation mit 40 Kooperationspartnern in neurologischen Kliniken und Praxen sowie den umliegenden Universitätskliniken. Unter Leitung von Prof. Ludolph und Fr. Dr. Rosenbohm

Management:

Prof. Ludolph
Dr. A. Rosenbohm
Prof. G. Nagel (Epidemiology)
Prof. Dr. D. Rothenbacher (Epidemiology)

Study nurses:

I. Kraft-Oberbeck
N. Lämmle
I. Dobias

The first German epidemiological ALS Registry in Swabia was established in 2010. Together with the associated case-control study, it has been collecting epidemiological data on the incidence and prevalence of ALS in Germany. Age/gender and place of residence-related controls can be used to establish information about risk factors. With the assistance of 41 partners at neurological departments in the main hospitals and some private neurologists in Swabia, our study nurses tirelessly collect clinical data, questionnaires and blood samples. The Registry has a very high rate of completeness for the number of recorded cases (82%) and is maintained on an ongoing basis in close cooperation with 41 cooperation partners in neurological departments, as well as the nearby university hospitals. Under the leadership of Prof. Ludolph and

werden die epidemiologischen Daten von Fr. Prof. Nagel, Prof. D. Rothenbacher und Mitarbeitern epidemiologisch bewertet und in eine Datenbank aufgenommen. 2014 ist eine Erweiterung des ALS Registers um die frontotemporale Lobärdegeneration, einer dem neurodegenerativen Spektrum zuzuordnenden Erkrankung mit assoziierten pathologischen und genetischen Überschneidungen zur ALS gelungen, die DFG-Förderung wurde verlängert. Ende 2014 wurden auch die Kollegen der großen psychiatrischen und gerontopsychiatrischen umliegenden Kliniken aufgefordert, mit dem nunmehr umbenannten ALS-FTLD-Register zu kooperieren, hier konnten bereits 5 neue Kooperationspartner gewonnen werden.

Die etablierten Kooperationen sowohl mit chinesischen Kooperationspartnern (Prof. Cui Liying, Peking) und mongolischen Kooperationspartnern (Prof. Basaanjev, Ulaanbaatar) wurden fortgeführt. Im Rahmen eines Besuches von Prof. Ludolph, Dr. Rosenbohm und Prof. Nagel konnten die Fortschritte im Rahmen des vom Sino-German Center geförderten Kooperationsprojektes vor Ort besichtigt werden. Auch in Peking wurde begonnen, dieselben Fragebögen wie im ALS-Register Schwaben einzusetzen, damit baldmöglichst ein Datenvergleich stattfinden kann. Hierbei soll ein besonderes Augenmerk auf die kulturellen und epidemiologischen Unter-

Dr. Rosenbohm, the epidemiological data provided by Prof. Nagel, Prof. D. Rothenbacher and members of their team are epidemiologically evaluated and entered in a database. In 2014, the Registry was successfully expanded by the addition of frontotemporal lobar degeneration, one of the neurodegenerative diseases with associated pathological and genetic overlap to ALS. The DFG grant has been extended. At the end of 2014, our colleagues in psychiatric and geriatric psychiatric hospitals in the region were asked to cooperate with the now renamed ALS FTLD Registry and 7 new partners were subsequently recruited.

The existing cooperation both with the Chinese cooperations (Prof. Cui Liying, Beijing) and the Mongolian co-operation partners (Prof. Basaanjev, Ulaanbaatar) were continued. Prof. Ludolph, Dr. Rosenbohm and Prof. Nagel visited the projects, which receives funding from the Sino-German Center, and confirmed it was making progress. Beijing has now started using the same questionnaires as the ALS Registry Swabia, so the comparison of data can soon commence. Here, special attention should be paid to the cultural and epidemiological differences of patients. The patient questionnaire used in the ALS Registry Swabia has been translated in English is now being used in Mongolia, where almost 40 patients have been examined.

In November 2014, the Joint Institute

schiede der Patienten gelegt werden. Der im ALS-Register Schwaben verwendete Patientenfragebogen wird in englischer Übersetzung auch in der Mongolei verwendet, wo bisher fast 40 Patienten untersucht werden konnten. Im November 2014 wurde das Joint Institute zwischen der Universität Ulm und Beijing gegründet, um die wissenschaftliche und klinische Forschungsexpertise beidseitig zu bereichern und gemeinsame Projekte zu den ALS, Mikroangiopathie, MS und Autismus zu fördern.

between the Universities of Ulm and Beijing was founded to enrich the scientific and clinical research expertise on both sides and to promote joint projects on ALS, MS, microangiopathy and autism.



Epilepsie


Leiter:

PD Dr. S. Fauser

Ärzte:

Dr. C. Last

MTAs und Study Nurses:

R. Achberger
C. Appel
S. Boschka
T. Esmaili
H. Kemirci
D. König
C. Leistner
S. Loepke
S. Milde
C. Schäfer

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

Schwerpunkte der ambulanten Versorgung liegen auf der Diagnosestellung bei Erstvorstellungen, der medikamentösen Neueinstellung oder der Optimierung einer bereits bestehenden antikonvulsiven Medikation sowie auf einer Selektion von Patienten zur prä-chirurgischen Abklärung bei pharmakoresistent verlaufenden Epilepsien.

Das Behandlungsangebot umfasst

Epilepsy


Head:

PD Dr. S. Fauser

Team:

Dr. C. Last

MTA and study nurses:

R. Achberger
C. Appel
S. Boschka
T. Esmaili
H. Kemirci
D. König
C. Leistner
S. Loepke
S. Milde
C. Schäfer

The Ulm Epilepsy Centre examines and treats annually approx. 800 patients with epilepsies or for differential diagnosis, both as outpatients (Specialist Epilepsy Outpatient Clinic) and inpatients.

The focus in outpatients is on diagnosis at the initial presentation, dose adjustment of medication or optimising the existing anticonvulsant treatment as well as the selection of patients for presurgical evaluation in pharmacoresistant epilepsy.

Available treatments include phase II and phase III trials, with anticonvulsant substances with new mechanisms of action. The ongoing and planned stu-

Phase-2- und Phase-3-Studien, bei denen antikonvulsive Substanzen mit neuen Wirkmechanismen durchgeführt werden. Die aktuell laufenden und geplanten Studien zielen auf die Untersuchung neuer Wirkstoffe zur Behandlung von pharmako-resistenten fokalen Epilepsien (z.B. UCB NO1358, UCB NO1379). Darüber hinaus fand eine Studie zur Wirksamkeit der transkutanen Vagusnervstimulation über den ramus auricularis N. vagi im Ohr statt (tVNS-Nemos cerbomed).

Die ambulante Behandlung bietet eine ausführliche Beratung zu einer Vielzahl sozialer Fragen (z. B. Berufswahl, Kinderwunsch, Führerschein) an. Die Epilepsieambulanz arbeitet eng mit den Beratungsstellen in Bayern und Baden-Württemberg zusammen. Dabei spielt auch die oft schwierige Arbeitsplatzsituation von Epilepsiepatienten eine Rolle. Unser Epilepsiezentrums ist deshalb Teil des Netzwerks Epilepsie und Arbeit (NEA) Schwaben.

Seit 2002 besteht eine Kooperation mit dem Epilepsiezentrums Bodensee mit dem Ziel eines umfassenden Angebots für Epilepsiepatienten im gesamten Raum Ulm-Bodensee. Diese reicht von der allgemeinen Versorgung Epilepsiekranker, über die Betreuung schwer geistig und körperlich behinderter Menschen mit Epilepsie bis hin zur Epilepsiechirurgie.

Das stationäre Diagnostikangebot um-

dies focus on the investigation of new substances for the treatment of pharmacoresistant focal epilepsy (for example UCB NO1358, UCB NO1379). We also conducted a study on the efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation of the auricular branch of the vagus nerve in the ear in the ear (tVNS Nemos cerbomed).

Outpatient treatment offers comprehensive consultation on a variety of social issues (such as career choice, fertility, driver's license). Epilepsy Outpatients works closely with advice centres in Bavaria and Baden-Württemberg, with the difficult workplace situation of epilepsy patients being a major issue. For this reason, our Epilepsy Center is part of the Network Epilepsy and Work (NEA) Schwaben.

Since 2002, we have been working in cooperation with the Lake Constance Epilepsy Center to provide comprehensive care for epilepsy patients in the Ulm/Lake Constance region. This ranges from the general care for epilepsy sufferers, to the care of severely mentally and physically disabled people with epilepsy to epilepsy surgery.

The range of inpatient diagnostic tests includes routine EEG, mobile long-term EEG and video-EEG monitoring for presurgical epilepsy evaluation. Also available is thin-slice MRI imaging with a programme specifically tailored to clinical issues of epileptology. In

fasst das Routine-EEG, das mobile Langzeit-EEG und das Video-EEG-Monitoring zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik. Eine dünngeschichtete MRT-Bildgebung mit einem auf epileptologische Fragestellungen speziell abgestimmten Programm steht zur Verfügung. Seit 2012 ist in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe „Bildgebende Verfahren in der Neurologie“ eine computer-basierte Post-Processing Methode zur besseren Darstellung epileptogener Foci (insbesondere kortikaler Dysplasien) bei zahlreichen prächirurgischen Patienten eingesetzt worden. Darüber hinaus sind auch ergänzende bildgebende Verfahren wie Sprach-fMRI und FDG-PET möglich. Im stationären Bereich fanden im Jahr 2014 zusätzlich zu den prächirurgischen und differential-diagnostischen Abklärungen insbesondere auch „Komplexbehandlungen therapieschwieriger Epilepsien“ statt. Im Rahmen dieses Programms erhalten Patienten neben einer medikamentösen Umstellung je nach Bedarf eine intensive Ergo- und Physiotherapie, Logopädie oder neuropsychologische Diagnostik und Behandlung. Ein weiterer Schwerpunkt stellt die Behandlung des Status epilepticus - insbesondere des non-konvulsiven Status epilepticus - bei Patienten im hohen Lebensalter dar.

Für das Video-EEG-Monitoring gibt es seit der Erweiterung 2011 drei Untersuchungsplätze. Alle Techniken der

close cooperation with the working group “Imaging Techniques in Neurology”, we have been using a computer-based post-processing method for better representation of epileptogenic foci (in particular cortical dysplasia) in numerous presurgical patients since 2012. In addition, we can also provide complementary imaging techniques such as speech fMRI and FDG-PET.

In 2014, in addition to presurgical and differential diagnostic evaluations the inpatient sector also carried out “Complex treatments of hard-to-treat epilepsies”. As part of this programme, patients receive - in addition to a new oral medication regimen - intensive occupational and physical therapy, speech therapy as well as neuropsychological tests and treatment. Another focus is the treatment of status epilepticus, in particular of non-convulsive status epilepticus, in older patients.

And since the expansion in 2011, we now have three examination places for video-EEG monitoring. All techniques used in presurgical video-EEG diagnostics, including invasive EEG leads with subdural strip and plate electrodes as well as intracerebral depth electrodes are well established. We work closely with the Department of Neurosurgery at the Ulm University Hospital (Günzburg). In 2014, the number of electrocorticography procedures (including speech mapping)

prächirurgischen Video-EEG-Diagnostik einschließlich invasiver EEG-Ableitungen mit subduralen Streifen- und Plattenelektroden sowie intracerebrale Tiefenelektroden sind etabliert. Es besteht eine enge Kooperation mit der Neurochirurgie der Universitätsklinik Ulm (Günzburg). Im Jahr 2014 wurden wieder vermehrt Elektrocorticographien (inklusive Sprachmapping) und epilepsiechirurgische Eingriffe durchgeführt.

Hochauflösende Oberflächen-EEG-Ableitungen und intrakranielle Elektroden eröffnen zudem Möglichkeiten zur Forschung im Bereich der amyotrophen Lateralsklerose und des Brain-Computer-Interfaces, welche im Laufe des Jahres 2014 begonnen wurden.

Im Rahmen von Doktorarbeiten sind Untersuchung zur zahnärztlichen Behandlung von Epilepsiepatienten, zum Status epilepticus (EEG-Analysen in Korrelation zu MRT-Befunden) und zu EEG-Veränderungen bei Thalamusschädigungen weitgehend abgeschlossen.

and epilepsy surgeries carried out has gone up again..

High-resolution surface EEG leads and intracranial electrodes also open up opportunities for amyotrophic lateral sclerosis research and brain-computer interfaces, which commenced in 2014.

Research on the dental treatment of epilepsy patients, on status epilepticus (EEG analysis in correlation to MRI findings) and EEG changes in thalamic damage carried out in the context of doctoral theses, is now largely completed.

Morbus Huntington**Ambulanz****Leiter:**

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer

Ärzte:

Prof. Dr. M. Orth
PD Dr. J. Lewerenz
Dr. P. Weydt
Dr. C. Lang
Dr. P. Fathinia

Study Nurses:

S. Trautmann
M. Vogel

Med. Fachangestellte:

A. Kesse
A. Schneider

Ernährungsberatung:

C. Geitner

Sozialberatung:

E. Sonnenfroh

Huntington Netzwerk (EHDN)**EU Projektmanager:**

J. Iseni

Events Manager:

M. Munde

IT und zentrale Koordination:

K. Barth

Sekretariat:

O. Engin-Sarialtin

Huntington's Disease**Outpatient Service****Head:**

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer

Team:

Prof. Dr. M. Orth
PD Dr. J. Lewerenz
Dr. P. Weydt
Dr. C. Lang
Dr. P. Fathinia

Study Nurses:

S. Trautmann
M. Vogel

Medical Support Staff:

A. Kesse
A. Schneider

Nutritional Advisory Service:

C. Geitner

Social Advisory Service:

E. Sonnenfroh

Huntington's Network (EHDN)**EU Project Manager:**

J. Iseni

Events Manager:

M. Munde

IT and Central Coordination:

K. Barth

Administration:

O. Engin-Sarialtin

Med. Dokumentation:

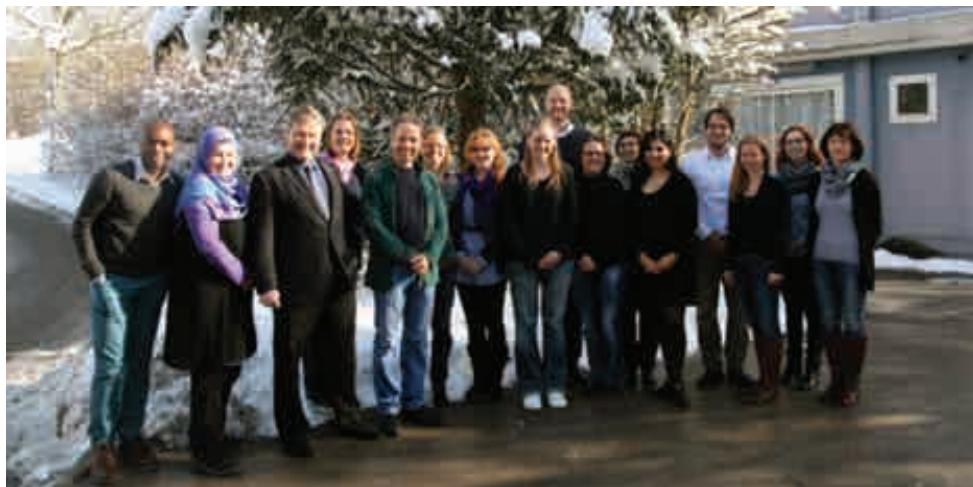
S. Betz
K. Münkel
L. Mütze
I. Blankin
K. Vitkin
T. Kelm
F. Tita

Die zentrale Aufgabe der Spezial-sprechstunde ist die Beratung, Be-handlung und umfassenden Betreuung von Patienten mit Morbus Huntington und ihren Familien. Dazu gehört auch die Beratung von Ratsuchenden, die sich über Nutzen und Risiken einer prädiktiven, genetische Testung infor-mieren möchten. Die genetische Beratung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der Universität Ulm (komm. Leiter Prof. G. Borck).

Monitoring and Language Area Co-ordination/Medical Documentalists

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

The clinical focus of the Huntington's disease (HD) specialized out-patient service is to provide advice, treatment and comprehensive care for patients with HD and their families. This includes counselling of HD family members on the risks and benefits of predictive genetic testing, conducted jointly (a . longstanding collaboration) with the Institute for Human Genetics of Ulm University (Director Prof. G. Borck).



The Huntington's disease team, central EHDN coordination and the outpatient clinic (from left to right): Felix Tita, Olca Engin-Sariatin, Prof. Bernhard Landwehrmeyer, Sonja Trautmann, Dr. Patrick Weydt, Katrin Barth, Isabella Meyer, Melanie Vogel, PD Dr. Jan Lewerenz, Ariane Schneider, Katja Vitkin, Dr. Panteha Fathinia, Jeton Iseni, Theresia Kelm, Meike Munde, Lisanne Mütze.

Ein wichtiger Schwerpunkt bleibt die Arbeit im europäischen Huntington Netzwerk (EHDN, www.euro-hd.net), welches von Ulm aus koordiniert wird. In unserem angegliederten Studienzentrum wird Patienten und Huntington-Risikopersonen die Teilnahme an geeigneten klinischen Therapie- und Beobachtungsstudien ermöglicht, wenn diesbezüglich Interesse besteht.

Der Start in das neue Jahr 2014 stand im Zeichen des erfolgreichen Abschlusses der Überleitung der europäischen REGISTRY-Studie in die globale ENROLL-HD Studie unter der Leitung von Global Principal Investigator Prof. G. B. Landwehrmeyer. EN-ROLL-HD ist ausgelegt, den wachsenden Anforderungen an die Datenerhebung gerecht zu werden und so die Vorbereitungen und rasche Umsetzung auch sehr grosser klinischer Studien zu erleichtern. 2014 wurden weltweit bereits mehr als 4700 Teilnehmer in über 95 ENROLL-HD Zentren eingeschlossen, davon fast 700 allein Deutschland, von fast 2000 in Europa. Ulm war dabei das erste ENROLL-HD Zentrum in Europa.

Die multizentrische Beobachtungsstudie zur präzisen Phanotypisierung (sog. deep phenotyping) TRACK-ON (PI Prof. S. Tabrizi, London) hat das Ziel, Hinweise auf Mechanismen zu finden, mit denen es präsymptomatische HD-Mutationsträger gelingt den mit MRT nachweisbaren erheblichen ZNS-Gewebsverlust kompensieren.

An important focus continues to be the European Huntington's Disease Network (EHDN, www.euro-hd.net) which is centrally coordinated in Ulm. The annexed study centre facilitates the participation of interested HD patients, carriers of the HD expansion mutation and HD family members in suitable clinical trials and observational studies.

In 2014 the transition from the prospective longitudinal observational study REGISTRY , conducted in 18 European countries since 2004 to Enroll-HD (www.enroll-hd.org), a platform for clinical HD re-search as well as a prospective observational study conducted around the globe - currently in four continents - (Principal Investigator G. B. Landwehrmeyer) was successfully completed for the study site Ulm with Ulm being the first European study centre activated. Enroll-HD complies with the increasingly stringent requirements for data collection and ensures high data quality and complete assessments by appropriate quality control measures. In 2014 more than 4,700 participants were enrolled in more than 95 centres around the globe. More than 700 participants out of the nearly 2,000 participants in Europe were included in Germany alone.

For the multicentre observational deep phenotyping study TRACK-ON (PI S. Tabrizi, London) looking into evidence for compensatory mechanisms in pre-manifest HD expansion carriers com-

Ulm stellt für TRACK-ON die zentralen Datenbank- und Monitorierungsdienste. Ausserdem wird die Studien-durchführung und das Gesamtkonzept (Prof. G.B. Landwehrmeyer) sowie das Unterprojekt zu elektrophysiologischen Aspekten bei HD (Prof. M. Orth) von Ulm aus koordiniert.

Von Prof. M. Orth wurde in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern des University College London die Multiple-Tissue-Studie durchgeführt, welche den Effekt der Huntington-Mutation auf verschiedenen am Menschen gut zugängliche Gewebe untersucht. Dr. K. Lindenberg und Dr. P. Weydt haben mit den Kollegen den Sportmedizin (Prof. J. Steinacker und Dr. M. Zügel) und der Anästhesie (Prof. E. Calzia) im Rahmen der EINSTEIN-Studie ein Projekt begonnen, bei dem die Auswirkungen von Muskeltraining auf Patienten mit M. Huntington oder anderen neurologischen Erkrankungen untersucht wird.

Bei den Therapiestudien wurde 2014 die Action-HD Studie (PI Prof. Dr. J. Priller, Charite Berlin) zur Behandlung des Leitsymptoms Apathie abgeschlossen. Die ETON Studie, (PI Prof. Dr. J. Priller) zur Untersuchung des Effekts von Grünem Tee auf den Verlauf der Huntington Krankheit wurde fortgeführt. Ausserdem wurden 2014 die Grundlagen für zwei grosse multizentrische Therapiestudien, welche das therapeutische Potenzial von La-

pensating for substantial brain tissue loss quantified by MR imaging, Ulm is providing centralized database and monitoring services as well as project leadership for electrophysiological aspects (Prof. M. Orth) and the overall study concept and conduct (G.B. Landwehrmeyer). In cooperation with researchers from the University College of London, Prof. Orth conducted the Multiple-Tissue-Study which investigates the effect of the Huntington mutation on various human tissues that are readily accessible for biopsies. Dr. K. Lindenberg and Dr. P. Weydt launched the EINSTEIN-Study in collaboration with colleagues of the Department of Sports Medicine (Prof. J. Steinacker and Dr. M. Zügel) and Department of Anaesthesia (Prof. E. Calzia). This study analyses the impact of muscle training on HD patients and those of other neurological diseases. Ulm contributed to a large multi-centre trial of pridopidine (PRIDE-HD, sponsor TEVA Pharmaceuticals, (Global Coordinating PI G.B. Landwehrmeyer) initiated in 2014. The ACTION-HD trial (PI Prof. J. Priller, Charite Berlin) which targeted apathy in HD was completed in 2014. The ETON study (PI Prof. J. Priller, Charite Berlin) which analyses the effect of a green tea ingredient on HD was continued. In addition, the ground work was laid for two additional large, multicentre trials exploring the therapeutic potential of Laquinimod and of the selective Phospodiesterase-10A-Inhibitor PF-0254592; patient

quinimod und den selektiven Inhibitor Phospodiesterase-10A-Inhibitor PF-0254592 erforscht, gelegt. Die Patientenrekrutierung beginnt 2015.

recruitment for these trials will commence in 2015.



EHDN German speaking Study Centres

Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington



Leiter.

Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer
Dr. K. Lindenberg

Ärzte:

E. Barth, PhD student
N. Schneider
P. Wackler

Kooperation Universität Ulm

T. Lenk
PD Dr. A. Witting
Dr. P. Weydt
Prof. Dr. S. Kochanek
Dr. Huang Bin
Prof. Dr. E. Calzia
Prof. Dr. J. Kassubek
PD Dr. H.-P. Müller
Prof. Dr. V. Rasche
PD Dr. W. Melzer
P. Braubach
Prof. Dr. J. Steinacker
Dr. M. Zügel
PD Dr. P. Fischer-Posovszky

Die der Huntington-Erkrankung (HD) zugrunde liegende Mutation in Form einer verlängerten CAG-Basentriplet-Wiederholung führt zu einer verlängerten Polyglutaminkette im mutierten Huntingtin-Protein und damit zu einer veränderten Konformation. Das Huntingtin-Protein wird in allen Geweben des Organismus exprimiert und so zeigen sich schon vor Erkrankungsbe-

Molecular and cellular changes in Huntington's disease



Head:

Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer
Dr. K. Lindenberg

Team:

E. Barth, PhD student
N. Schneider, physician
P. Wackler, physician

Cooperation University of Ulm:

T. Lenk
PD Dr. A. Witting
Dr. P. Weydt
Prof. Dr. S. Kochanek
Dr. Huang Bin
Prof. Dr. E. Calzia
Prof. Dr. J. Kassubek
PD Dr. H.-P. Müller
Prof. Dr. V. Rasche
PD Dr. W. Melzer
P. Braubach
Prof. Dr. J. Steinacker
Dr. M. Zügel
PD Dr. P. Fischer-Posovszky

The mutation underlying Huntington's disease (HD) is a CAG-triplet repeat expansion, which translates into an abnormally long polyglutamine stretch in the mutant huntingtin protein and thus to conformational changes. The huntingtin protein is expressed in all tissues of the body therefore mild sub-clinical alterations are found in many different organs before the onset of

ginn zahlreiche Veränderungen in allen Geweben. Unter anderem kommt es zu Veränderungen des mitochondrialen Stoffwechsels. Im Jahr 2014 wurden die Arbeiten zu Veränderungen des mitochondrialen Proteoms beim Morbus Huntington fortgesetzt. Zusätzlich wurden die Messungen zur mitochondrialen Atmung in verschiedenen Geweben der transgenen Huntington-Mausmodelle mit Hilfe des Oroboros-Respirometers (high resolution respirometry) gemessen. Die mitochondriale Proteomanalyse bei HD hat zuvor ergeben, dass in Gehirn und Skelettmuskulatur der transgenen R6/2- und einem Knock-in Mausmodell (HdhQ20 und HdhQ111) eine Mehrheit der differentiell exprimierten mitochondrialen Proteine bei den HD-Mäusen im Vergleich zu den entsprechenden Wildtyp-Kontrollen (wt) hochreguliert werden. Dabei waren Enzyme des Citratzyklus, des Abbaus von verzweigtkettigen Aminosäuren, der Elektronentransportkette und mitochondriale Fusionsproteine bei mutanten HD-Tieren erhöht. Die Hochregulation zahlreicher mitochondrialer Proteine bei den HD-Mäusen kann im Rahmen einer möglichen Kompensation einer möglichen verringerten Gesamtzahl an Mitochondrien und anderen zellulären metabolischen Veränderungen interpretiert werden. Diese Kompensationshypothese wird zusätzlich durch Messungen der mitochondrialen Atmungsaktivität gestützt, die mittels der High resolution respirometry (In Zu-

neurological symptoms. Among the so far identified changes in tissue expressing mutant huntingtin, are alterations in mitochondrial function and metabolism. The current research on changes in the mitochondrial proteome in Huntington's disease was continued in 2014. Furthermore, an Oroboros respirometer (high resolution respirometry) was used to measure mitochondrial respiration in various tissues of the transgenic mouse models of Huntington's disease. The mitochondrial proteome analysis in HD had previously showed that the majority of the differentially expressed mitochondrial proteins in HD mice, in comparison to the wild-type controls (wt), are upregulated in brain and skeletal muscles of the transgenic R6/2 and one knock-in mouse model (HdhQ20 and HdhQ111). Enzymes of the citric acid cycle, the degradation of branched-chain amino acids, electron transport chain and mitochondrial fusion proteins were increased in mutant HD animals. The upregulation of mitochondrial proteins in the HD mice can be interpreted in the context of a possible compensation of a possibly reduced total number of mitochondria and other cellular metabolic changes. This compensation hypothesis is also supported by measurements of mitochondrial respiratory activity, carried out with high resolution respirometry (in cooperation with Division of Pathophysiology and Process Development in Anaesthesia, Prof. Dr. E. Calzia), which showed unchanged mitochond-

sammenarbeit mit der Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Prof. Dr. E. Calzia) durchgeführt wurden, gestützt. Diese zeigten eine unveränderte mitochondriale Atmung in den Gehirnen der HD-Mäuse gegenüber den WT-Tieren.

Das mutante Huntingtin-Protein ist ebenfalls in weißem Fettgewebe exprimiert. Im Jahr 2014 konnten die Arbeiten zu Veränderungen der Glukoseaufnahme in weißem Fettgewebe über den Glukosetransporter 4 (GLUT4) in den transgenen R6/2-Huntington-Mäusen abgeschlossen werden. Dabei konnte Frau Nicole Schneider im Rahmen ihrer Dissertation zeigen, dass bei den Huntington-Mäusen es zu einer erhöhten Expression des GLUT-4-Transporters und zu einer erhöhten Glukoseaufnahme in das weiße Fettgewebe bei den Huntington-Mäusen kommt. Diese Ergebnisse können ebenfalls für funktionierende Kompen-sationsmechanismen eines erhöhten Energiebedarfs beim Morbus Huntington diskutiert werden.

Die Arbeit zu dem 2012 genehmigten EHDN-Seedfund-Projekt „Development of MRI based fat imaging strategies for Huntington’s Disease“ wurde im vergangenen Jahr publiziert. In dieser Arbeit, die im Rahmen einer Kooperation mit Prof. Dr. Volker Rasche von der Core Facility Small Animal MRI und, Dr. Katrin Lindenberg, Dr. Patrick Weydt, Prof. Dr. Jan Kassubek, PD Dr. Hans-Peter Müller (all Department of Neurology), a modified MRI protocol was developed for the 11.7 T small animal MRI scanner to visualize and quantify brown adipose tissue. Due to the high contrast for brown adipose tissue in this MRI Protocol, the two-point-magnitude method is particularly suitable for the visualization of brown adipose tissue and to

rial respiration in the brains of HD mice compared with WT animals.

The mutant huntingtin protein is also expressed in white adipose tissue. The research on changes of glucose uptake in white adipose tissue through glucose transporter 4 (GLUT4) in transgenic R6/2 Huntington’s mice was completed in 2014. As part of her thesis, Ms. Nicole Schneider was able to demonstrate increased glucose transporter-4 (GLUT4) expression and increased glucose uptake in white adipose tissue of Huntington’s mice. These results can also be discussed for functioning compensatory mechanisms of increased energy needs in Huntington’s disease. (This study was in cooperation with PD Dr. P. Fischer-Posovszky, Children’s Hospital Ulm). The results of the 2012 approved EHDN seedfund project “Development of MRI based fat imaging strategies for Huntington’s Disease” were published last year. In this study, which was carried out in cooperation with Prof. Dr. Volker Rasche (Core Facility Small Animal MRI), Dr. Katrin Lindenberg, Dr. Patrick Weydt, Prof. Dr. Jan Kassubek, PD Dr. Hans-Peter Müller (all Department of Neurology), a modified MRI protocol was developed for the 11.7 T small animal MRI scanner to visualize and quantify brown adipose tissue. Due to the high contrast for brown adipose tissue in this MRI Protocol, the two-point-magnitude method is particularly suitable for the visualization of brown adipose tissue and to

rologie) wurde ein modifiziertes MRT-Protokoll für den 11,7 T Kleintier-MRT entwickelt, um braunes Fettgewebe zu visualisieren und zu quantifizieren. Die Two-Point-Magnitude-Methode eignet sich aufgrund des hohen Kontrasts für Braunes Fettgewebe in diesem MRT-Protokoll zur Visualisierung von braunem Fettgewebe und zur guten Abgrenzung gegenüber dem weißen Fettgewebe. Dieses Protokoll wurde an den transgenen R6/2-Tieren getestet und es konnte gezeigt werden, dass das Volumen an braunem Fett bei den Huntington-Mäusen signifikant reduziert ist.

In einem Kooperationsprojekt mit der Arbeitsgruppe von PD Dr. Werner Melzer aus dem Institut für angewandte Physiologie, wurden Veränderungen des Ca²⁺-Freisetzung und Wiederaufnahme in Skelettmuskelfasern der R6/2-Mäuse untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Kinetik der Freisetzung und Wiederaufnahme von Calcium bei Kontraktion der Skelettmuskelfasern in den transgenen Huntington-Mäusen verlangsamt ist.

Ein weiteres Projekt zum besseren Verständnis der Veränderungen im Skelettmuskel beim Morbus Huntington wurde Ende des Jahres gestartet.

In Zusammenarbeit mit Dr. Martina Zügel und Prof. Dr. Steinacker und Prof. Dr. E. Calzia (Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung), sowie Dr. Patrick Weydt, Dr. Katrin Lindenberg und PD Dr. Anke Witting (Klinik für Neurologie)

differentiate it from the white adipose tissue. This protocol has been tested on transgenic R6/2 animals and it was demonstrated that the volume of brown fat in Huntington's mice is significantly reduced.

In a collaborative project with the working group of PD Dr. Werner Melzer from the Institute of Applied Physiology, changes of Ca²⁺ release and recovery in skeletal muscle fibres of R6/2 mice were examined. This showed that the kinetics of release and uptake of calcium on contraction of skeletal muscle fibres is slowed down in transgenic HD mice.

Another project to gain a better understanding of the changes in skeletal muscles in Huntington's disease commenced at the end of the year. In co-operation with Prof. Dr. Steinacker and Prof. Dr. E. Calzia (Division of Pathophysiology and Process Development in Anaesthesia), as well as Dr. Patrick Weydt, Dr. Katrin Lindenberg and PD Dr. Anke Witting (Department of Neurology) needle biopsies of skeletal muscle of patients with neurodegenerative diseases are to be investigated before and after physical exertion. This feasibility study is funded by an EHDN seedfund.

sollen Nadelbiopsien des Skelettmus-
kels von Patienten mit neurodegene-
rativen Erkrankungen vor und nach
körperlicher Belastung untersucht wer-
den. Diese Machbarkeitsstudie wird
über einen EHDN-seedfund finanziert.

Extrapyramidalmotorische Erkrankungen

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek

Ärzte:

PD Dr. E. H. Pinkhardt
 Dr. S. Fünkele (Studienärztin)
 M. Kunz
 Dr. C. Leinert
 T. Kocar

Study Nurses:

S. M. Schüle
 D. Hueske

In der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt der Schwerpunkt in der Betreuung von Patienten mit Morbus Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen, Tremorerkrankungen und Restless-Legs-Syndrom, zudem werden auch seltene Bewegungsstörungen betreut. Unabhängig besteht eine Spezialsprechstunde für Morbus Huntington/Chorea-Erkrankungen unter Leitung von Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer (s. dort). Das Ziel der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen ist die individuelle Betreuung der Patienten mit Erkrankungen aus dem weiten Bewegungsstörungs-Spektrum, insbesondere zur Second Opinion bei diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen. Die Neurologische Klinik ist Mitglied im Kompetenznetz Parkinson und der German Parkinson Study Group, und die Neurologische Hochschulambulanz dient als Referenzzentrum für die Region. Der klini-

Extrapyramidal Disorders

Head:

Prof. Dr. J. Kassubek

Team:

PD Dr. E. H. Pinkhardt
 Dr. S. Fünkele
 M. Kunz
 Dr. C. Leinert
 T. Kocar

Study nurses:

S. M. Schüle
 D. Hueske

In the outpatient clinic for movement disorders, our focus is on the care for patients with Parkinson's disease and other neurodegenerative parkinsonian syndromes, tremor diseases, and restless legs syndrome, together with orphan movement disorders. There is an independent outpatient clinic for Huntington's disease / chorea diseases under the management of Professor G. B. Landwehrmeyer.

The aim of the outpatient clinic for movement disorders is to provide individual care for patients with diseases in the wide spectrum of mobility disorders, in particular to provide a second opinion for diagnostically and therapeutically challenging cases. The Neurological Clinic is a member of the Parkinson's disease expert network and the German Parkinson Study Group, and the outpatient clinic serves as a regional reference centre.

The clinical focus of the outpatient clinic for movement disorders is differen-

sche Schwerpunkt der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt sowohl in der Differenzialdiagnose einschließlich Erstdiagnostik als auch in der Differenzialtherapie von Patienten mit Parkinson-Syndromen in verschiedenen Erkrankungsstadien. Ein besonderer Fokus der Ambulanz für Bewegungsstörungen liegt in der Durchführung klinischer Studien zu neuen Therapieformen für dieses Erkrankungsspektrum.



tial diagnosis including initial diagnoses and differential therapy for patients with Parkinsonian syndromes throughout various stages of the disease. A special focus is the participation in clinical studies for new types of therapy for this range of diseases.

In 2014, we saw more than 1,100 patients (including patients in clinical trials), similar to the numbers achieved in recent years. There is a close co-operation with the regional groups of the German Parkinson's Association (DPV), and on 25 October 2014 a patient information event was held which was attended by more than 250 patients and their relatives, a record number.

There has been a change in the study doctor for the outpatient clinic: Dr. Simone Fünkele started work in 15 February 2014 in place of Ms. Dargah-Zade; the dermatologist has quickly and successfully become acquainted with her new topics.

The outpatient clinic for movement disorders continued to be involved as a high level study centre in clinical trials of new therapeutic procedures for Parkinson's disease throughout 2014. The aim of the total of 9 running or newly initiated clinical trials of Parkinson's disease and other neurodegenerative parkinsonian syndromes was to identify substances which have a positive effect on the clinical course of these progressive diseases and improve the symptomatic therapy for motor fluctuations and the range of non-motor

Insgesamt wurden im Jahr 2014 erneut über 1100 Patienten betreut (einschließlich Studienpatienten), entsprechend einer weiteren Stabilisierung auf dem sehr hohen Niveau der letzten Jahre. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit den Regionalgruppen der Deutschen Parkinson-Vereinigung, es wurde am 25.10.2014 eine Patienten-Informationsveranstaltung durchgeführt, die erfreulicherweise einen Rekord-Besuch von über 250 Patienten und Angehörigen zeigte.

Es kam zu einem Wechsel der Studienärztin der Spezialsprechstunde: an der Stelle von Frau Dargah-Zade nahm Frau Dr. Fünkele am 15.02.2014 ihre Tätigkeit auf; die Fachärztin für Dermatologie arbeitete sich rasch erfolgreich in das neue Feld ein.

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2014 auf hohem Niveau fortgeführt. Die Ziele der insgesamt 9 laufenden bzw. neu initiierten klinischen Studien zu Morbus Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen waren es, Substanzen zu identifizieren, die den klinischen Verlauf dieser progredienten Erkrankung günstig beeinflussen können und die symptomatische Therapie bei motorischen Fluktuationen und dem Spektrum der nicht-motorischen Symptome zu verbessern. Das Studienzentrum Ulm gehörte hierbei in den meisten Studien zu den Top-Rekrutierern. Das Team der Study Nurses bestand aus S. M.

symptoms. The Ulm study centre is amongst the top recruiters in most of the studies. The study nurse team is currently made up of S. M. Schüle and D. Hueske but Ms. Schüle will leave in 2015 to take up the position of case manager at the ENT University Clinic at the Ulm University Hospital.

Programm

25.10.2013 - 9:00 bis 12:00 Uhr

9:00 - 9:15 Begrüßung

9:15 - 10:00 Aktuelle Entwicklungen in der Behandlung des Morbus Parkinson
Prof. Dr. J. Kissel

10:00 - 10:45 Die Entstehung und Ausbreitung der Parkinson-Veränderungen im Nervensystem
Dr. Kelly Del Tredici-Braak

10:30 - 11:15 Pause mit Imbiss

11:15 - 12:00 Die Therapie des Morbus Parkinson mittels Tiefer Hirnstimulation
PD. Dr. E. H. Pitschard

Prof. Dr. J. Kissel

Dr. K. Del Tredici-Braak

Klinik für Neurologie, Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU)

PD. Dr. E. H. Pitschard

Parkinson's disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes

All modern therapeutic options are of-

Schüle und D. Hueske, wird aber 2015 nach Verabschiedung von Frau Schüle in die Position als Case-managerin an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Universitätsklinikums Ulm neu aufgestellt werden.

M. Parkinson und andere neurodegenerative Parkinson-Syndrome

In der Therapie des Morbus Parkinson werden alle modernen therapeutischen Optionen angeboten. Invasive Verfahren wie der Einsatz von intermitterender/kontinuierlicher subkutaner Applikation von Apomorphin stehen zur Verfügung; insbesondere wird die kontinuierliche Gabe von L-DOPA als Suspension über Pumpe via PEJ (LCIG) bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung regelhaft eingesetzt. Die Gabe von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen zur Behandlung der Sialorrhoe bei Parkinsonsyndromen (Phase III-Studie) wurde fortgeführt. Die Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm (Drs. K. Seitz, U. Baezner) zur Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation (DBS) mit Zielpunkt Nucleus subthalamicus wurde fortgeführt; in diesem Rahmen werden die Patienten mit DBS in einer interdisziplinären Sprechstunde der Neurologischen und Neurochirurgischen Kliniken der Universität Ulm betreut. Auch zur operativen Therapie bei Patienten mit Dystonie und essentiellem Tremor wird die DBS in Ulm eingesetzt.

Für die Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen ist neben der im

ferred for the treatment of Parkinson's disease. (Semi-)Invasive procedures, such as the use of intermit-tent/continuous subcutaneous application of apomorphine, are available; in particular, we regularly use continuous administration of L-DOPA as an intes-tinal gel (LCIG) using a pump via PEJ for advanced Parkinson's disease. The administration of botulinum toxin into the salivary glands to treat sialorrhoea for Parkinsonian syndromes was continued (phase III study). Our coope-ration with the Neurosurgical Clinic of Ulm University (Drs K. Seitz, U. Baez-ner) on the implantation of electrodes for deep brain stimulation (DBS) was continued; patients with DBS are ca-red for in an interdisciplinary clinic held by the Neurological and Neurosurgical Clinics of Ulm University. For patients with dystonia and essential tremor, DBS is also performed in Ulm.

For differential diagnosis of Parkinsonian syndromes, along with the clinical examination including standardised testing of the sense of smell, routine determination of the scores for non-motor symptoms (such as NMS scale, PAN-DA, BDI, mMIDI) and the video-oculographic examination (see Section Neurophysiology), the use of functional imaging procedures is one focus, that is, the use of MRI as well as nuclear medicine imaging to diag-nose symptomatic Parkinsonian syndromes and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes. In terms of the many scientific studies on imaging-based procedures (computer-based MRI analyses), please cf. to the contri-

Mittelpunkt stehenden klinischen Untersuchung einschließlich der standardisierten Testung des Geruchssinnes und der Routineerhebung von Scores nicht-motorischer Symptome (u. a. NMS-Skala, PANDA, BDI, mMIDI) und der video-okulographischen Untersuchung (s. Sektion Neurophysiologie) insbesondere der Einsatz funktioneller bildgebender Verfahren wesentlich, d.h. MRT zur Diagnostik symptomatischer Parkinsonsyndrome und atypischer Parkinsonsyndrome sowie die nuklearmedizinische Bildgebung. Hinsichtlich der zahlreichen wissenschaftlichen Studien zu Bildgebungs-basierten Verfahren (Computer-basierte MRT-Analysen) wird auf entsprechende Abschnitte im Beitrag der Arbeitsgruppe für Bildgebung verwiesen.

Ulm ist Zentrum der BMBF-geförderten Studie LANDSCAPE (Parkinson-Krankheit und Demenz: eine longitudinale Studie) mit sehr guten Rekrutierungszahlen. Das LANDSCAPE-Subprojekt „Zerebrale Korrelate von okulomotorischen Veränderungen bei Morbus Parkinson: eine Kovarianzanalyse von funktioneller Konnektivität des Gehirns und videookulographischem Phänotyp“ wurde abgeschlossen (s. Sektion Neurophysiologie). Die Optische Kohärenztomographie (OCT) wurde bei Parkinson-Syndromen weiterhin regelhaft eingesetzt, es besteht eine Kooperation mit Professor I. Bodis-Wollner, State University of New York (s. Arbeitsgruppe Neuroophthalmologie). Für Patienten mit M. Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen erfolgt eine Er-

bution by the Imaging Working Group. Ulm is one centre of the BMBF-funded study LANDSCAPE (Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study) with high recruitment numbers. The LANDSCAPE subproject 'Cerebral correlates of oculomotor changes in Parkinson's disease: a covariance analysis of functional connectivity of the brain and video-oculographic phenotype' has been completed (see Section Neurophysiology). Optical coherence tomography is still regularly applied to Parkinsonian syndromes; for this purpose we collaborate with Professor I. Bodis-Wollner, State University of New York (see Neuroophthalmology Working Group). Patients with Parkinson's disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes are registered in the clinic's biobank including additional projects (collaboration with Professor K. Danzer).

Restless legs syndrome

In the outpatient clinic for restless legs syndrome (RLS), we collaborate very closely with both the regional patient groups for RLS and the German Restless Legs Association RLS e. V.. The RLS outpatient clinic is a certified centre in a network which aims to provide optimal care for affected patients in an RLS patient registry. The clinical focus of the outpatient clinic includes diagnosing the disease using standardised criteria, differential diagnostics and differential therapy with dopaminergic pharmaceuticals and other substance groups. The bicentric observational study together with the Geriatric Clinic of the University of Cologne on iron

fassung in der Biobank der Klinik einschließlich zusätzlicher Projekte (Kooperation mit Prof. K. Danzer).

Restless-Legs-Syndrom

Für die weiterhin sehr gut angenommene Spezialsprechstunde für das Restless-Legs-Syndrom (RLS) besteht eine sehr enge Kooperation sowohl mit den regionalen Selbsthilfegruppen für RLS als auch mit der übergeordneten deutschen Restless Legs Vereinigung RLS e. V.. Die RLS-Ambulanz ist zertifiziertes Zentrum eines Netzwerks zur optimierten Betreuung betroffener Patienten in Form eines RLS-Patientenregisters. Die klinischen Schwerpunkte der Spezialsprechstunde liegen in der Diagnosestellung der Erkrankung anhand standardisierter Kriterien, der Differenzialdiagnostik sowie der Differenzialtherapie mit dopaminergen Pharmaka und anderen Substanzgruppen.

substitution therapy for geriatric patients with RLS was completed.



The Parkinson disease team (from left to right):

Dr. C. Leinert, D. Hueske, PD Dr. E. H. Pinkhardt, Prof. Dr. J. Kassubek, M. Kunz, T. Kocar

Die bizontrische Beobachtungsstudie zusammen mit der Klinik für Geriatrie der Universität Köln zur Eisensubstitutionstherapie bei geriatrischen Patienten mit RLS wurde abgeschlossen.

Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS



Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis

**Leiter:**

Prof. H. Tumani

Head:

Prof. H. Tumani

Ärzte:

Dr. T. Fangerau
Dr. F. Lauda
Dr. D. Rau
A. Abdelhak

Team:

Dr. T. Fangerau
Dr. F. Lauda
Dr. D. Rau
A. Abdelhak

Studienassistentinnen/Nurses:

H. Fränkle
K. Luckert
J. Hoffmann

Study Nurses:

H. Fränkle
K. Luckert
J. Hoffmann

Dokumentarin:

M. Bulut-Karaca

Documentalist:

M. Bulut-Karaca

Studien-koordinator

Dr. Joachim Schuster

Study Coordinator:

Dr. J. Schuster

Wissenschaftliche MA

A. Huss

Research staff:

A. Huss

Die Spezialsprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen umfasst die Diagnostik und Therapie von inflammatorischen Erkrankungen, wobei die Multiple Sklerose (MS), andere autoimmun-demyelinisierende Erkrankungen wie Neuromyelitis optica (Devic) und ADEM, Neuroborreliose, andere ZNS-Infektionen und ZNS-Vaskulitis den Schwerpunkt darstellen.

Im klinischen Bereich werden Differenzialdiagnose und Differentialthe-

The Outpatient Clinic for Neuroinflammatory Diseases includes the diagnosis and treatment of inflammatory diseases, with a focus on multiple sclerosis (MS), other autoimmune demyelinating conditions like neuromyelitis optica (Devic) and ADEM, neuroborreliosis, other CNS infections and CNS Vasculitis.

At hospital level, differential diagnosis and differential therapy of MS - depending on the stage of disease - are

rapie der MS in Abhängigkeit von Krankheitsstadium durchgeführt. In Kooperation mit der Neuroonkologie-Ambulanz (Leitung PD Dr. Lewerenz) werden auch Autoimmunenzephalitiden (z.B. Anti-NMDA) behandelt.

Im Rahmen der Diagnostik kommen neben der standardisierten klinischen Untersuchung auch moderne bilddiagnostische Methoden (standardisierte Messung des Hirnparenchyms, optische Kohärenztomographie (OCT)) und aktuellste neurochemische Untersuchungen im Liquor (s. Neurochemisches Labor) zur Anwendung.

Im Bereich der Kausaltherapie der MS werden alle therapeutischen Optionen (Immunmodulatoren, Immunsuppression, Plasmaaustausch, Immunadsorption) angeboten, wobei wir uns

carried out. In cooperation with Neuro-oncology Outpatient (headed by PD Dr. Lewerenz), treatments also include autoimmune encephalitis (e.g. anti-NMDA).

Diagnostic tests include, in addition to the standardised clinical exam, modern imaging techniques (standardised measurement of the brain parenchyma, optical coherence tomography (OCT)) and the most current neurochemical exam of the CSF (see CSF and Neurochemistry Laboratory). Causal treatment for MS includes all therapeutic options (immunomodulators, immunosuppression, plasma exchange, immunoabsorption). With regard to the use of established and approved preparations, we follow the recommendations of the treatment consensus group of the Clinical Competence Network Multiple Sclerosis



The Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis team (from left to right): Prof. H. Tumani, Dr. T. Fangerau, A. Abdelhak, H. Fränkle, J. Hoffmann, K. Luckert

bezüglich der etablierten und zugelassenen Präparate an den Empfehlungen der Therapie-Konsensusgruppe des klinischen Kompetenznetzes für MS (KKNMS) orientieren. Eine zunehmende Anwendung findet die Immunoabsorption nicht nur bei steroidrefraktären Optikusneuritiden, sondern auch bei immunvermittelten Neuropathien und limbischer Enzephalitis.

Unsere Klinik ist seit 2007 durch die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. als „anerkanntes MS-Zentrum“ zertifiziert und im Rahmen des Klinischen Kompetenznetzwerkes für Multiple Sklerose (KKNMS) als Referenzzentrum anerkannt.

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

Für die weitere Entwicklung wirksamerer Therapiestrategien werden in unserem Studienzentrum klinische Prüfungen durchgeführt, die entweder monozentrisch durchgeführt werden oder Teil multizentrischer nationaler und internationaler Therapiestudien sind (Beta-Interferone, Glatirameracetat, monoklonale Antikörper (Natalizumab, Rituximab, Alemtuzumab),

(KKNMS). Recently, immunoabsorption has become widely used, not just in steroid-refractory optic neuritis, but also in immune-mediated neuropathies and limbic encephalitis.

Our department has been certified by the German Multiple Sclerosis Society as “Approved MS Centre” and recognised as Reference Centre within the Clinical Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS) since 2007.

Our research focus includes both diagnostic and therapeutic procedures. In the diagnostic area, we focus on the identification and evaluation of independent history parameters for disease activity by means of imaging (MRI, OCT) and biomarkers in CSF and serum (such as brain-specific and systemic immunological markers).

For the further development of more effective treatment strategies clinical trials are carried out at our study centre. These trials are either monocentric or part of multicentre national and international clinical trials involving various disease modifying treatments including beta interferons, glatiramer acetate, monoclonal antibodies (natalizumab, rituximab, alemtuzumab), and oral immunomodulators (fingolimod, teriflunomide, 3,4-aminopyridine, fumaric acid, laquinimod)). The aim of these studies is the investigation of compatibility, as well as the efficacy of newer single or combined preparations that due to their easier applicability.

orale Immunmodulatoren (Fingolimod, Teriflunomid, 3,4-Aminopyridin, Fumarsäure, Laquinimod)). Ziel dieser Studien ist die Untersuchung der Verträglichkeit sowie der Wirksamkeitsnachweis neuerer einzelner oder kombinierter Präparate, die aufgrund ihrer günstigeren Anwendbarkeit (orale Applikation, 4-wöchentliche oder 1xjährliche i.v.-Gabe) oder anderem Wirkmechanismus eine Alternative oder Ergänzung zu den etablierten Immunodulatoren darstellen können.

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

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

lity (oral application, 4-weekly or once a year IV Administration) or different mechanism of action may present an alternative to or complement established immunomodulators.

We also organise regular medical symposia to update patients and their families (in cooperation with AMSEL MS support group and specialized MS hospitals and practices), and symposia for doctors on the latest developments in the diagnostic and therapeutic field of multiple sclerosis.

Research activities are supported by industrial partners, the BMBF and the University of Ulm.

Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie

Leiter:

Prof. Dr. H. Tumani
Prof. Dr. M. Otto

Ärzte:

Dr. S. Jesse
PD Dr. J. Lewerenz
Dr. M. Senel

Naturwissenschaftler:

Dr. V. Lehmensiek
A. Huss

Tech. Assistenten:

R. Aksamija
C. Ondratschek
F.R. Mojib-Yezdani
U. Gress
E. Demirel (Routine-Liquorlabor)
M. Leis (Muskel-labor)
D. Schattauer
A. Pabst
M. Bulut-Karaca
S. Hübsch (Biobank)

Das Labor für Liquordiagnostik hat im Jahr 2014 einen Probenumsatz von 3145 Liquor-Serum Probenpaaren erreicht, vergleichbar mit den Zahlen vom Vorjahr mit einer leichten Steigerung von 2,4%. Der Anteil der untersuchten Proben von externen Einsendern betrug 37%, entspricht einer Steigerung von 6% gegenüber Vorjahr.

Laboratories for CSF Analysis, Neuro-Biobanking and Autoantibody Testing

Head:

Prof. Dr. H. Tumani
Prof. Dr. M. Otto

Team:

Dr. S. Jesse
PD Dr. J. Lewerenz
Dr. M. Senel

Scientists:

Dr. V. Lehmensiek
A. Huss

Medical Laboratory Technicians:

R. Aksamija
C. Ondratschek
F. R. Mojib-Yezdani
U. Gress
E. Demirel (Routine cerebrospinal fluid (CSF) analysis)
M. Leis (Muscle Laboratory)
D. Schattauer
A. Pabst
M. Bulut-Karaca
S. Hübsch

In 2014, the Laboratory for CSF Diagnostics processed 3,145 CSF samples, an increase of 2.4% compared to the previous year; 37% of samples received and processed were from senders outside the hospital, an increase of 6% compared to the previous year.

In cooperation with the Neuro-Biobank Bank (headed by Prof. M. Otto) and

In Kooperation mit der Neuro-Biobank (Leitung Prof. M. Otto) mit Schwerpunkt für neurodegenerative (ALS, Demenz, Parkinson) und entzündliche Erkrankungen (Multiple Sklerose, Neuropathie, akute Meningoenzephalitis) werden neue diagnostische Tests hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz evaluiert.

Aufgrund des angebotenen Methodenspektrums und der nachgewiesenen Qualitätsstandards gehört das Labor für Liquordiagnostik zu den Ausbildungslabors in Deutschland, die durch die Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN) zertifiziert sind. Somit bietet das Liquorlabor die für den Erwerb des Fachzertifikates Liquordiagnostik erforderliche Ausbildung an.

Zusätzlich erfolgte in 2011 die Akkreditierung des Liquorlabors, als erstes Liquorlabor in Deutschland, durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS) nach DIN EN ISO 15189.

Die Teilnahme an nationalen Ringversuchen für fast alle angebotenen Liquorparameter erfolgen über INSTAND e.V.

Im Jahr 2014 fanden zwei internationale (Organisation durch Prof. M. Otto) und drei nationale Liquordiagnostik-Kurse statt, in welchen je nach Zielgruppen Grundlagen, Methodik und klinische Befundbeispiele interaktiv vermittelt werden. Die Zielgruppen sind Ärzte (Assistenzärzte und nie-

with a focus on neurodegenerative (ALS, dementia, Parkinson's disease) and inflammatory diseases (Multiple sclerosis, neuroborreliosis, acute encephalitis) new diagnostic tests are evaluated with respect to their clinical relevance.

With its range of methods and proven quality standards, the Laboratory for CSF Analysis is one of the teaching laboratories in Germany that are certified by the German Society for CSF Diagnostics and Clinical Neurochemistry (DGLN). The CSF Laboratory offers the training required to complete the Certificate in CSF Analysis.

In 2011, the CSF Laboratory, as first CSF Lab in Germany, received its accreditation according to DIN EN ISO 15189 from DAkkS, the German accreditation body.

Participation in national quality surveys for the majority of the lab's CSF parameters is organised via INSTAND e.V.

In 2014, two international (organised by Prof. M. Otto) and three national interactive courses on CSF diagnostics took place. Depending on the target group, the courses concentrate on the basics or methodology with examples of clinical findings. Target groups are doctors (from the fields of neurology, psychiatry, laboratory medicine, internal medicine, neurosurgery, paediatrics), laboratory staff (CTA, MTA or BTA), research staff and students. For the past two years, annual on-site cyto-

dergelassene Kollegen aus den Fachbereichen Neurologie, Psychiatrie, Labormedizin, Innere Medizin, Neurorochirurgie, Pädiatrie), Laborpersonal (CTA, MTA, BTA), wissenschaftliche Mitarbeiter und Studenten. Seit zwei Jahren wird jährlich im Rahmen des Sommer-Liquorkurses auch ein Zytologie-Ringversuch vor Ort (INSTAND e.V., Dr. T. Zimmermann und Dipl. Biol. S. Haustein) angeboten.

Eine Erweiterung des Methodenspektrums erfolgte unter der Leitung von PD Dr. Jan Lewerenz im Bereich der Autoantikörperdiagnostik für paraneoplastische Syndrome, Autoimmunenzephalitis und Neuromyelitis optica.

Zytologie:	Liquor-Zellzahl, Liquorzellbild; Gramfärbung
Proteine:	Gesamtprotein, Immunglobuline (IgG, IgA und IgM), Kappa/lambda freie Leichtketten, oligoklonale IgG-Banden mit Isoelektrischer Fokussierung;
Erreger-spezifische Antikörper:	Borreliae (IgG, IgM), FSME (IgG, IgM), Masern, Röteln, Herpes-simplex, Herpes-zoster, CMV; EBV
ZNS-spezifische Proteine:	Beta-Trace (Prostaglandin-D-Synthase), Transthyretin, Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin, sCD14, IL-6, Vit. B12, Homocysteine
Demenzmarker:	Tau-Protein (Gesamt-, Phospho-Tau), Beta-Amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3-Protein (in der Differentialdiagnose einer CJD), S-100B, h-FABP
Weitere Spezialparameter:	Hypocretin-1 (in der Differentialdiagnose einer Narkolepsie) CXCL-13 (DD von Neuroborreliose und anderen Spirochätenkrankungen, Lymphome mit ZNS-Beteiligung) Autoantikörper bei paraneoplastischen Syndromen, Autoimmunenzephalitis und NMO (Aquaporin-4 Autoantikörper)

logy quality surveys have been offered as part of the CSF summer courses (INSTAND e.V., Dr. T. Zimmermann and Dipl. Biol. S. Haustein).

Under the leadership of PD Dr. Jan Lewerenz the range of methods in the field of autoantibody diagnosis for paraneoplastic syndrome, autoimmune encephalitis and neuromyelitis optica was expanded.

Currently available parameters of CSF analysis

(the file can be downloaded from: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/laboratorien/liquorlabor.html>), Ordering slip available):

Cytology:	CSF cell count, CSF cell profile; Gram's stain
Proteins:	Total protein, immune globulins (IgG, IgA and IgM), kappa/lambda free light chains, oligoclonal IgG bands by isoelectric focusing;
Organism-specific Antibodies:	Borreliae (IgG, IgM), TBE (IgG, IgM), measles, rubella, Herpes simplex, Herpes zoster, CMV; EBV
CNS-specific proteins:	Beta-trace (prostaglandin-D synthase), transthyretin, neopterin, beta-2 microglobulin, sCD14, IL-6, vit. B12, homocysteine
Dementia markers:	Tau protein (total tau, phospho tau), beta amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3 protein (in the differential diagnosis of CJD), S-100B, h-FABP
Other special parameters:	Hypocretin-1 (in the differential diagnosis of narcolepsy) CXCL-13 (DD of neuroborreliosis and other spirochete diseases, lymphoma with CNS involvement) Autoantibodies in paraneoplastic syndromes, autoimmune encephalitis and NMO (aquaporin-4 autoantibodies)

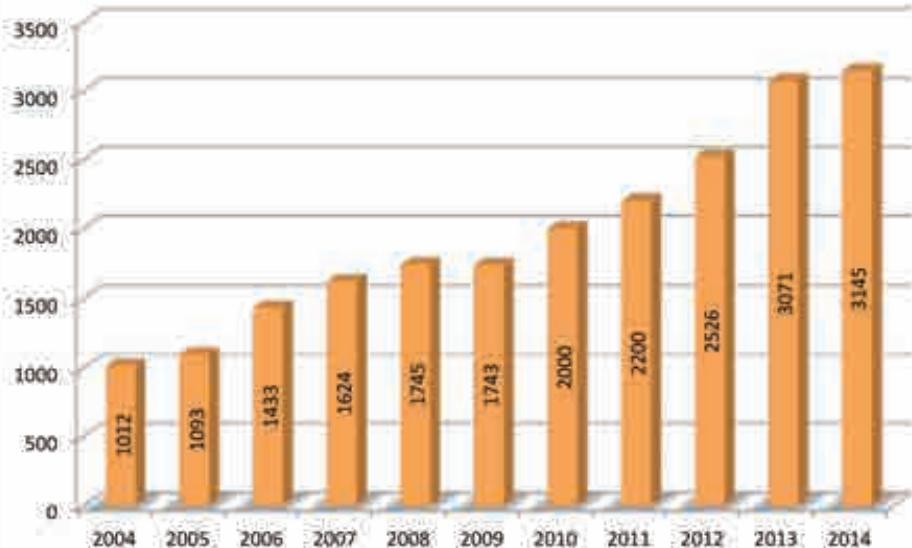
Aktuell angebotene Parameter der Liquoranalytik:

(siehe auch Download-Dokument: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/laboratorien/liquorlabor.html>), Anforderungszettel als erhältlich):

Research activities:

- Standardised biobanking for CSF, serum, plasma, urine, skin, and DNA.

Liquorlabor - Anzahl der analysierten Samples 2004-2014



Wissenschaftliche Aktivitäten:

- Standardisierte Bio-Probenbank für Liquor, Serum, Plasma, Urin, Haut und DNA.
- Identifikation und Evaluation von Substanzen hinsichtlich ihrer Relevanz als Diagnose-, Aktivitäts- und Progressionsmarker bei entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen mittels Immunoassays und proteomischen Verfahren.
- Identification and evaluation of substances with respect to their relevance as diagnostic, activity and progression markers in inflammatory and neurodegenerative diseases using immunoassay and proteomic procedures.
- Correlation of biochemical markers with structural and functional imaging methods.

- Korrelation biochemischer Marker mit strukturellen und funktionellen Bildgebungsmethoden.
- Betreuung von medizinischen und naturwissenschaftlichen Doktorarbeiten.
- Support of medical and natural sciences thesis

Research activities are supported by industrial partners, the BMBF and the University of Ulm.

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



The Laboratories for CSF Analysis, Neuro-Biobanking and Autoantibody Testing team (from left to right): Prof. H. Tumani, U. Gress, D. Schattauer, M. Bulut-Karaca, S. Hübsch, Dr. V. Lehmensiek, PD Dr. J. Lewerenz, C. Ondratschek, M. Leis, Prof. Dr. M. Otto

Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen

**Leiterin:**

Dr. A. Rosenbohm

Ärzte:

OA-Vertretung Prof. J. Kassubek
Dr. Wassner
Dr. Fangerau

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

Im Jahre 2014 wurden in der neuro-

Neuromuscular Outpatient Diseases

**Head:**

Dr. A. Rosenbohm

Team:

CS Deputy Head Prof. J. Kassubek
Dr. Wassner
Dr. Fangerau

The Neuromuscular Outpatient Clinic includes diagnostic tests, treatment, monitoring, follow-up care and providing advice to patients with neuromuscular disorders in close cooperation with the primary treating doctors. This includes care for patients with hereditary neuropathies, congenital, degenerative, inflammatory and metabolic myopathies as well as disorders of the neuromuscular endplate and rare ion channel disorders. In the case of children with the same range of diseases, a close cooperation with the Centre for Social Paediatrics is established (SPZ). Since 2006, patients with muscular disorders and cardiac involvement have been treated jointly with our colleagues from the University Hospital's Department of Cardiology (Medical Director: Prof. W. Rottbauer) in a specialist heart failure clinic.

In 2014, 600 patients were treated at the Neuromuscular Outpatients Clinic. Examinations were carried out in close collaboration with the Muscle Labora-

muskulären Ambulanz 600 Patienten betreut. Insbesondere bei speziellen diagnostischen Fragestellungen wie biochemischen Analysen oder seltenen Gendefekten erfolgen die Untersuchungen in enger Absprache mit dem Muskellabor am RKU. Von den ärztlichen Mitarbeitern der Ambulanz ist Frau Dr. Rosenbohm Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Muskelkrank e.V. und seit 2011 Mitglied im Muskeldystrophie-Netzwerk (MD-NET), einem vom BMBF geförderten Exzellenznetzwerk. Das Muskeldystrophie Netzwerk (MD-NET) ist eine deutschlandweite vom BMBF geförderte Arbeitsgemeinschaft zur Verbesserung der medizinischen Versorgung von Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen (Förderkennzeichen 01GM0887). Von 2003 bis einschließlich 2011 wurden umfangreiche Strukturen zur Förderung der Grundlagenforschung, der Diagnostik und zur Etablierung von Klinischen Studien geschaffen. Das MD-NET bündelt Kompetenzen aus ganz Deutschland zur Erforschung von Muskeldystrophien, der spinalen Muskelatrophien (SMA), der hereditären sensormotorischen Neuropathien (HMSN/CMT) und anderen seltenen hereditären neuromuskulären Erkrankungen. Ziel ist die Etablierung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu Genetik, Diagnostik und Therapie von neuromuskulären Erkrankungen und eine umfassende molekulare Diagnostik für die derzeit bekannten Genorte bei Muskeldystro-

tory at the RKU, particularly with specific clinical issues such as biochemical analysis or rare genetic defects. Dr. Rosenbohm is a member of the Muscular Dystrophy Association of Germany and also a member of the German Muscular Dystrophy Network (MD-NET), a Network of Excellence, funded by the BMBF. The Muscular Dystrophy Network (MD-NET) is a nationwide working group to improve the medical care of people with neuromuscular disorders (Ref. number 01GM0887), funded by the BMBF. Between 2003 and 2011, extensive structures were put in place to support basic research, diagnostic tests and establish clinical studies. The MD-NET collects expertise from across Germany for the research in muscular dystrophies, spinal muscular atrophy (SMA), hereditary sensorimotor neuropathies (HMSN/CMT) and other rare hereditary neuromuscular disorders. The aim is the establishment new scientific insights on genetics, diagnosis and treatment of neuromuscular diseases and comprehensive molecular diagnostic tests for the currently known loci in muscular dystrophy, spinal muscular atrophy and hereditary neuropathies as well as linkage and mutation analyses for previously unknown genes. We also work in cooperation with the Centre for Rare Diseases at Ulm University Hospital on neuromuscular issues.

phien, spinalen Muskelatrophien und hereditären Neuropathien sowie Linkage- und Mutationsanalysen für bislang unbekannte Gene. Außerdem ist bei neuromuskulären Fragestellungen eine Kooperation mit dem Zentrum für Seltene Erkrankungen der Universitätsklinik Ulm etabliert.

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

Parallel zu den klinischen Fragestellungen werden über die Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen Patienten für verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen rekrutiert. Die in Kooperation mit der Klinik für Kardiologie des Robert Bosch Krankenhauses in Stuttgart (Prof. Dr. U. Sechtem, Prof. Dr. A. Yilmaz) wird der Einsatzes der kardialen MRT bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen (MELAS-Syndrom, MERRF-Syndrom, chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie, Kearns-Sayre-Syndrom) und verschiedenen Muskeldystrophien erfolgreich weitergeführt. Parallel untersuchen wir auch Patienten mit Muskeldystrophien auf kardiale Beteiligung (Kardio-MRT, Eventrecorder, Therapie der Herzinsuffizienz).

Parallel besteht eine Kooperation mit PD Dr. Bernhardt aus der Abteilung Innere Medizin II (Kardiologie). Hier werden Patienten mit Myositiden und mit Amyotropher Lateralsklerose mittels Kernspintomographie des Herzens auf

Research Projects on Neuromuscular Diseases (Dr. A. Rosenbohm)

In parallel with dealing with clinical questions, our Neuromuscular Outpatient Clinic is also recruiting patients for various research question. The use of cardiac MRI in patients with mitochondrial disorders (MELAS syndrome, MERRF syndrome, chronic progressive external ophthalmoplegia, Kearns-Sayre-Syndrome) and a range of muscular dystrophies is successfully continued in cooperation with the Department of Cardiology at the Robert Bosch Hospital in Stuttgart (Prof. Dr. U. Sechtem, Prof. Dr. A. Yilmaz).

At the same time, we examine patients with muscular dystrophy for cardiac involvement (cardiac MRI, event recorder, treatment of congestive heart failure).

We also work in cooperation with Prof. Dr. Bernhardt from the Department of Internal Medicine II (Cardiology), where patients with myositis and amyotrophic lateral sclerosis are examined with cardiac MRI for cardiac muscle involvement. First data for the study of myositis was published in 2015, further publications are expected.

We also have a close scientific and clinical working relationship with the Imaging Working group headed by Prof. Dr. Kassubek regarding standardised use of magnetic resonance imaging in muscles of patients with neuromuscular disorders. This involves

eine Herzmuskelbeteiligung hin untersucht und auch im Verlauf beobachtet. Erste Daten für die Studie an Myositiden wurden 2014 veröffentlicht, zu erwarten sind weitere Publikationen.

Eine enge sowohl wissenschaftliche als auch klinische Zusammenarbeit besteht mit der von Herrn Prof. Dr. Kassubek geleiteten Arbeitsgruppe für Bildgebung hinsichtlich des standardisierten Einsatzes der Kernspintomographie der Muskulatur bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Hier werden sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich kernspintomographische Untersuchungen bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt.

outpatient and inpatient MRI scans in patients with neuromuscular diseases according to a standard protocol. The results of these exams are evaluated under clinical aspects and, in addition, the morphological imaging characteristics of various myopathies are to be correlated with the results of skeletal muscle biopsies and electromyography exams. A compilation of the data collected to date is currently being prepared for publication.



The Neuromuscular Disease team (from left to right):

Dr. A. Wassner, Dr. T. Fangerau, Dr. A. Rosenbohm, Dr. C. Lang, Dr. C. Leinert

Die Auswertung der Untersuchungen erfolgt einerseits unter klinisch differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten, weiterhin sollen die bildmorphologischen Charakteristika von verschiedenen Myopathien mit den Ergebnissen von Skelettmuskelbiopsien und elektromyographischen Untersuchungen korreliert werden. Eine Zusammenstellung der bislang erhobenen Daten wird derzeit zur Publikation vorbereitet.

Muskellabor im RKU

**Leiter:**

Dr. A. Rosenbohm

Ärzte:

Dr. Wasser
Dr. K. Kasischke
Prof. Dr. Tumani

Tech. Assistent:

Frau H. Mogel bis 09/2014
Frau M. Leis ab 10/2014

Im Jahr 2014 wurden insgesamt 94 Muskelbiopsien histologisch begutachtet. Im Muskellabor werden neben der Routinehistologie (Strukturmyopathien, entzündliche Myopathien, d. h. Poly/Dermatomyositis, Inclusion-Body-Myositis, mitochondriale Myopathien, Faserdisproportionen, MAD-Mangel, toxische Myopathien, Fettstoffwechselstörungen, neurogene Muskelatrophien) immunhistochemische Färbungen für alle derzeit einer Diagnostik zugänglichen Gliedergürteldystrophien, kongenitalen Myopathien sowie Dystrophinopathien durchgeführt. Die immunhistochemischen Methoden umfassen weiterhin Lymphozyten- und Oberflächenmarker für entzündliche Myopathien. Neue Proteinmarker für die sporadische Einschlusskörperchenmyositis wurden etabliert (SMI31, TDP43, p62). Hinsichtlich der elektronenmikroskopischen Analyse der Muskulatur besteht

Muscle laboratory at the RKU

**Head:**

Dr. A. Rosenbohm

Team:

Dr. Wasser
Dr. K. Kasischke
Prof. Dr. Tumani

Technical assistants:

H. Mogel (until Sep. 2014)
M. Leis (from Oct. 2014)

In 2014, a total of 94 muscle biopsies were examined histologically. In addition to the routine histology workups (structural myopathies, inflammatory myopathies, i.e. polymyositis/dermatomyositis, inclusion body myositis, mitochondrial myopathies, fibre imbalances, lack of MAD, toxic myopathies, lipid disorders, neurogenic muscle atrophy), the Muscle Lab also carries out immunohistochemical staining for all limb-girdle muscular dystrophies currently accessible for immunohistochemistry, congenital myopathies as well as dystrophinopathies. The immunohistochemical methods also include lymphocyte and surface markers for inflammatory myopathies. New protein markers for sporadic inclusion body myositis have been established (SMI31, TDP43, p62). We still collaborate with the Department of Neuropathology at Ulm University (Prof. Dr. Thal) for the electron microscopy ana-

nach wie vor eine Zusammenarbeit mit der neuropathologischen Abteilung der Universität Ulm (Prof. Dr. Thal).

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

Auf wissenschaftlichem Gebiet wird die etablierte Kooperation mit dem Institut für Molekulare Medizin der Universität Ulm weitergeführt und intensiviert. Im Rahmen dieser Kooperation sollen in einem Langzeitprojekt humane adulte Stammzellen der Muskulatur (sog. Satellitenzellen) und RNA aus Biopsiematerial extrahiert und molekulargenetisch hinsichtlich Alterungsveränderungen untersucht werden. Dies geschieht im Rahmen eines universitären Forschungsverbundes (SYSTAR; Molekulare Systembiologie der Verminderung von Stammzellfunktion und Regeneration im Rahmen der Alterung), dem Grundlagenforscher, Kliniker, Bioinformatiker und Systembiologen angehören und das über 5 Jahre vom BMBF gefördert wird.

Weiterhin werden Muskelbiopsien von Parkinsonpatienten, die an einer Camptocormie leiden, auf spezifische Marker untersucht. Hierbei konnten auch Muskelbiopsien von gesunden Probanden hinsichtlich der histologi-

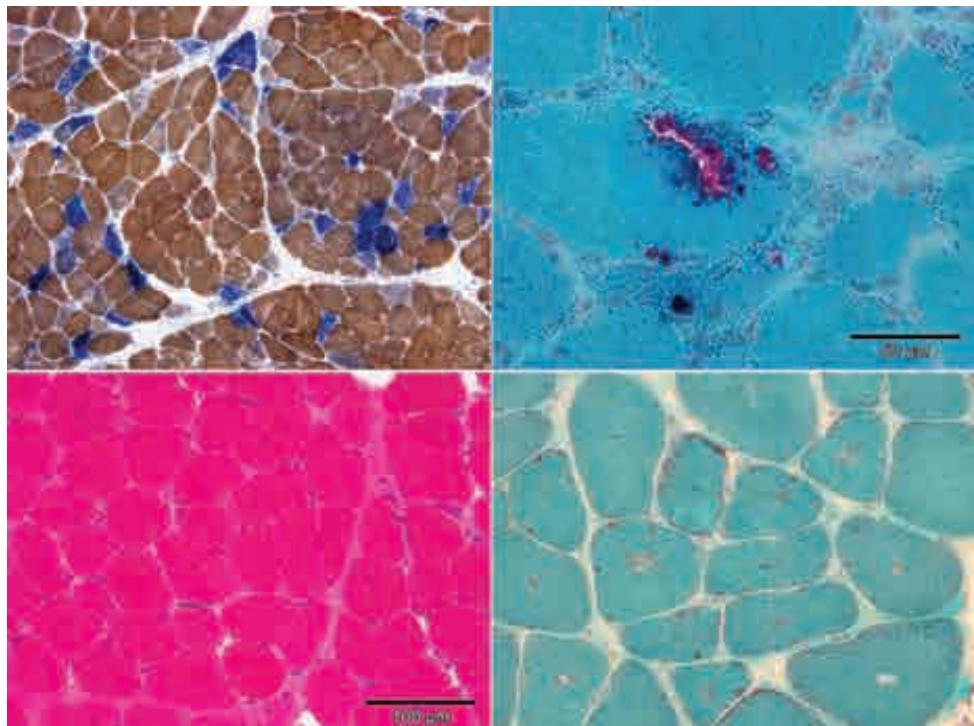
lysis.

The evaluation has been optimised to the extent that each specimen is now accompanied by a picture with the pathological characteristics, to provide our colleagues on the ward with a better understanding of the findings.

In research, the existing cooperation with the Institute for Molecular Medicine at Ulm University is continued and intensified. As part of this cooperation, human adult stem cells of muscle (so-called satellite cells) and RNA from biopsy material is to be extracted in a long-term project and investigated molecularly with regard to aging characteristics. This is part of a university research group (SYSTAR; Molecular systems biology of the decline in stem cell function and regeneration in the context of ageing), consisting of basic research scientists, clinicians, bioinformatics and system biologists and which is funded by the BMBF over 5 years.

Furthermore, muscle biopsy specimens of Parkinson's patients who suffer from camptocormia are investigated for specific markers. The investigation also included the final evaluation of muscle biopsies from healthy subjects with regard to the histological characterisation of this rarely described skeletal muscle localisation. The findings were published in 2014.

schen Charakterisierung diese bisher kaum beschriebenen Skelettmuskellokalisation abschließend ausgewertet werden, eine Publikation wurde 2014 veröffentlicht.



Muskelfaserquerschnitte mit Färbung in COXSDH (mitochondriale Funktionsstörung), Gomori (man sieht eine Muskelfaser mit Einschluskkörperchen), Hämatoxylin-Eosin (Übersicht mit zentralisierten Zellkernen) und Gomori (mit zentronucleärer Myopathie)

Demenzerkrankungen



Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

Leiter:

Prof. Dr. C. von Arnim

Prof. Dr. M. Otto

Ärzte:

Dr. D. Polivka

Psychologen:

Prof. Dr. I. Uttner

Dipl.Psych. S. Straub

Dipl.Psych. M. Nagl

Dipl.Psych. E. Semler

Psych B.Sc. S. Spohn

Psych B.Sc. A. Mildenberger

Study Nurses:

M. Pflüger

T. Pöhler

C. Schäfer

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

Dementia Diseases



Clinical care (memory clinic)

Head:

Prof. Dr. C. von Arnim

Prof. Dr. M. Otto

Team:

Dr. D. Polivka

Psychologists:

Prof. Dr. I. Uttner

Dipl.Psych. S. Straub

Dipl.Psych. M. Nagl

Dipl.Psych. E. Semler

Psych B.Sc. S. Spohn

Psych B.Sc. A. Mildenberger

Study nurses:

M. Pflüger

T. Pöhler

C. Schäfer

The memory clinic is a specialty clinic devoted to the diagnosis and evaluation of patients with concerns about their memory. In the outpatient clinic, we are dedicated to providing patients a timely and thorough evaluation, an accurate diagnosis, and a treatment plan that meets each patient's needs. Therefore we offer a complete range of diagnostics for early detection also of subjective memory disorders or mild cognitive impairment. Differential diagnostics to detect various, rarer forms of dementia are also

bildgebender und Laborausschlussdiagnostik auch die Liquordiagnostik mit Bestimmung der Demenzmarker beinhaltet. Eine enge Zusammenarbeit mit der Nuklearmedizin (Prof. Dr. A. Beer) bei besonderen Fragestellungen (FDG-PET, Amyloid-PET) besteht.

Im letzten Jahr wurden über 700 Patienten von uns betreut, was auch die zunehmende Bedeutung dieses Krankheitsbildes widerspiegelt. Dabei begleiten wir die betroffenen Familien von der Diagnosestellung über alle Krankheitsstadien hinweg mit individuell zugeschnittenen medikamentösen Therapien und sozial-medizinischer Beratung, wobei wir mit den entsprechenden Ansprechstellen in Ulm eng zusammenarbeiten. Eine frühe und umfassende Behandlung kann das Auftreten schwerer Funktionsstörungen verzögern. Dies resultiert für die Betroffenen und ihre Angehörigen in einer substantiellen Verbesserung ihrer Lebensqualität.

Die Weiterentwicklung von Methoden zur Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen ist ein zentraler wissenschaftlicher Schwerpunkt der Gedächtnissprechstunde, u.a. in bewährter Kooperation mit dem Neurochemischen Labor der Neurologischen Abteilung des RKU (Prof. Dr. Tumani, Prof. Dr. Otto). Neben den Liquor-Biomarkern evaluieren wir auch bildgebende Biomarker wie Amyloid-PET und Tau-PET-Imaging. Aktuell steht die

a focus of the outpatient clinic. This covers multimodal diagnostics which include CSF diagnostics with determination of dementia markers along with comprehensive neuropsychological diagnostics, brain imaging and laboratory exclusion diagnostics. A close partnership with nuclear medicine (Professor A. Beer) for PET imaging is existing.

In the last year we cared for more than 700 patients, which also reflects the increasing importance of this medical condition. We support affected families from the diagnosis throughout all stages of the illness by providing individually tailored pharmacotherapy and a socio-medical advisory service and we work closely with appropriate offices in Ulm. Early and comprehensive treatment can delay the development of more severe functional disorders. This results in a substantial improvement in the quality of life of those affected and their relatives.

The refinement of methods for early diagnosis of various types of dementia is one of the key scientific endeavours of the memory clinic, in part thanks to an established partnership with the neurochemistry laboratory of the Neurology Department of the RKU (Professor Tumani, Professor Otto). Along with CSF biomarkers, we also evaluate imaging biomarkers such as amyloid PET and tau PET imaging. A new edition of the S3 guideline for dementia, in which we

Neuaufage der S3-Leitlinien Demenz an, an deren Entwicklung wir aktiv mitwirken.

Besonderes Augenmerk gilt der Betreuung von Patienten mit seltenen Demenzerkrankungen, neben der familiären Alzheimer Demenz insbesondere die verschiedenen Formen der frontotemporalen Lobärdegeneration. Gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) besteht weiterhin innerhalb des Kompetenznetzes degenerative Demenzen (KNDD) ein eigenes Konsortium zur Erforschung frontotemporaler Lobärdegeneration unter der Leitung von Prof. Otto.

Wir führen in der Ambulanz klinische Prüfungen mit vielversprechenden, innovativen Ansätzen zur Entwicklung neuer Therapiestrategien durch. Dies umfasst verschiedene medikamentöse Ansätze wie passive Immunisierung, Histamin- und Serotoninmodulation und antioxidative Strategien. Des Weiteren nehmen wir an der bundesweiten, BMBF geförderten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Statinen bei leichter kognitiver Beeinträchtigung (SIMaMCI) teil. Die positiven Ergebnisse aus den klinischen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Souvenaid, einem diätetischen Lebensmittel zur Verbesserung der Gedächtnisleistung bei Patienten mit früher Alzheimer Krankheit, wurden 2014 durch die Publikation der Open-Label Extension-Studie ergänzt. Im Bereich der klinischen

are actively involved, is pending. We pay particular attention to caring for patients with rare forms of dementia, as well as familial Alzheimer's disease and particularly the various forms of frontotemporal lobar degeneration. The German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) provides funding for an internal consortium within the expert network for degenerative dementia (KNDD) which researches frontotemporal lobar degeneration under the leadership of Professor Otto.

We conduct clinical trials in the outpatient clinic with promising and innovative approaches for the development of new therapeutic strategies. This includes various pharmacotherapies such as passive immunisation, histamine and serotonin modulation and antioxidant strategies. We are also involved in a national study funded by BMBF that is investigating the efficacy of statins for treating mild cognitive impairment (SIMaMCI). The positive results from the clinical studies on the efficacy and tolerability of Souvenaid, a dietary food to improve memory in patients in the early stages of Alzheimer's disease, was expanded by the publication of the open-label extension study in 2014. In the area of clinical studies, special attention is directed to patients with predementia and in the early stages of dementia with information and public relations becoming increasingly important. We regularly take part in the

Studien richtet sich das Augenmerk schwerpunktmäßig auf Patienten mit Vor- und Frühstadien der Demenz, wodurch Informations- und Öffentlichkeitsarbeit zunehmend an Bedeutung gewinnen. Wir nehmen regelmäßig am Alzheimertag Ulm/Neu-Ulm (zuletzt September 2014) teil und informieren bei öffentlichen Veranstaltungen über Diagnostik, Verlauf und Therapie von Demenzerkrankungen.

Die Gedächtnissprechstunde ist innerhalb des Universitätsklinikums eng mit klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Arbeitsgruppen verbunden und in überregionale Forschungs-Netzwerke integriert. Aktuelle Förderungen bestehen u. a. seitens des BMBF, Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter und der Industrie.

Ulm/Neu-Ulm Alzheimer's Day (most recently in September 2014) and provide information at public events about diagnostics and the progression of and therapy for dementia diseases.

The memory clinic is closely linked with clinical and basic research working groups within the university hospital and is integrated into cross-regional research networks. Current grants are provided by BMBF, Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter and industry.



The memory clinic team (from left to right):

Prof. Dr. med. C. von Arnim, Prof. Dr. med. M. Otto, M. Pflüger, E. Semler, T. Pöhler, K. Hauser, Dr. med. D. Polivka, Prof. Dr. Dipl.-Psych. I. Uttner, C. Schäfer, S. Jörg

Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome

**Leiter:**

Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer

Ärztliche Mitarbeiter:

Prof. Dr. J. Kassubek
Dr. med. univ. P. Fathinia

Ambulanz-Team:

M. Vogel
A. Schneider
S. Trautmann
C. Geitner

In der neurologischen Schmerzambulanz als Teil des interdisziplinären Schmerzzentrums Ulm werden vor allem Patienten mit Kopf- und Gesichtsschmerzen und Patienten mit neuropathischen Schmerzen behandelt und beraten. Schwerpunkte der ambulanten Versorgung liegen in der differenzialdiagnostischen Aufarbeitung komplexer und chronischer Schmerzsyndrome einschließlich der medikamentösen Neueinstellung. Eine lokale Besonderheit ist unser QST-Labor, das eines von nur 8 bundesweit zertifizierten Labors für die quantitative sensorische Testung (QST) ist und das 2013 erfolgreich rezertifiziert wurde. Die QST steht als häufig hilfreiches Instrument in der Differenzierung geschädigter neuronaler Strukturen sowohl den stationären Patienten unserer Klinik als auch zugewiesenen Patienten von

Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes

**Head:**

Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer

Team:

Prof. Dr. J. Kassubek
Dr. med. univ. P. Fathinia

Outpatient clinic team:

M. Vogel
A. Schneider
S. Trautmann
C. Geitner

The neurological pain outpatient clinic, which is part of the interdisciplinary Ulm Pain Centre, treats and advises primarily patients with headaches and facial pain and patients with neuropathic pain. The focus of the outpatient care provided is the differential diagnosis of complex and chronic pain syndromes including any necessary adjustments in terms of pharmacotherapy. A local feature is our QST laboratory which is one of only 8 German laboratories certified for quantitative sensory testing (QST) and was successfully recertified in 2013. QST is often a helpful instrument in differentiating damaged neuronal structures and is available for inpatients in our hospital and for patients referred to us by colleagues in private practice.

The contacts for QST are Ms M. Vogel,

niedergelassenen Kollegen zur Verfügung.

Ansprechpartner für die QST-Messung sind Frau M. Vogel, Frau A. Schneider, Frau S. Trautmann, Frau C. Geitner und ärztlicherseits Herr Prof. Dr. M. Orth sowie Frau Dr. med. univ. P. Fathinia.

Klinische Kooperationen bestehen mit der Sektion Schmerztherapie, Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Ulm (unter Leitung von Herrn PD Dr. P. Steffen, Dr. H. Hofbauer) sowie wissenschaftliche Projekte (Nachweis von peripheren oder zentralen Schädigungen des ZNS bei Patienten mit der Huntington-Erkrankung, Nachweis von peripheren oder zentralen Schädigungen des Nervensystems bei psychisch erkrankten Patienten mit Schmerzsyndromen) mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II in Günzburg (Prof. Dr. M. Jäger, Dr. R. Klug).

Studien: Mit dem QST-Labor ist die neurologische Schmerzambulanz an einer Therapiestudie zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathien (gefördert von der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.) beteiligt, die in Zusammenarbeit mit der Onkologischen Abteilung der Inneren Medizin III der Uni Ulm (unter Leitung von Herrn PD Dr. med. R. Schlenk und Mitarbeit von Frau E. Kirchner) durchgeführt wird. Für Patienten mit chronischer Migräne

Ms A. Schneider, Ms S. Trautmann, Ms C. Geitner and our medical team is made up of Professor M. Orth and Dr. P. Fathinia.

We have clinical partnerships with the pain therapy section, the Anaesthesiology Clinic of the Ulm University Hospital (under the leadership of PD Dr. P. Steffen, Dr. H. Hofbauer) as well as our involvement in scientific projects (evidence of peripheral or central damage to the CNS in patients with Huntington's disease, evidence of peripheral or central damage to the nervous system in mentally ill patients with pain syndromes) with the Clinic for Psychiatry and Psychotherapy II in Günzburg (Professor M. Jäger, Dr. R. Klug).

Studies: The neurological pain outpatient clinic is involved with the QST laboratory in a therapy study on the treatment of chemotherapy-induced polyneuropathy (funded by the German José Carreras Leukaemia Foundation) which is conducted in partnership with the Oncology Department in Internal Medicine III of Ulm University (under the leadership of PD Dr. R. Schlenk and with the assistance of Ms E. Kirchner).

For patients with chronic migraines there was the option of taking part in a therapy study on the use of botulinum toxin in cooperation with the botulinum toxin clinic (under the leadership of

gab es in Kooperation mit der Botulinumtoxin-Sprechstunde (unter Leitung von Herrn PD Dr. E. Pinkhardt) die Möglichkeit, an einer Therapiestudie zur Anwendung von Botulinumtoxin teilzunehmen.

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

PD Dr. E. Pinkhardt).

Professional development program: The pain conferences conducted each month by the cross-regional Ulm Pain Centre for continuing medical education are awarded continuing education points by the Baden-Württemberg State Medical Association to obtain the professional development certificate. Colleagues experienced in pain therapy from all disciplines regularly come together to exchange experiences and to discuss cases that are proving difficult to treat.



Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndrome Team (from left to right): Prof. Dr. J. Kassubek, Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer, S. Trautmann, A. Schneider, M. Vogel, Dr. med. univ. P. Fathinia

**Notaufnahme
Stroke Unit
zerebrovaskuläre AG****Intermediate Care Unit
Stroke Unit
Cerebrovascular Working Group****Leiter:**

Dr. K. Althaus
PD Dr. E. Jüttler (bis 08/2014)

Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe:

Dr. C. Knauer (bis 07/2014)
Dr. H. Neugebauer
Dr. J. Meier
Dr. S. Müller
Dr. K. Goder (ab 11/2014)
Dr. C. Vollmuth (ab 11/2014)

Study Nurse:

S. Raubold

Ultraschall-MTA:

E. Birkmeier

**und Ärzte der Notaufnahme und
Stroke Unit**

15 Jahre nach Gründung des RKU wurde zu Beginn des Jahres 1999 eine Stroke Unit mit dem Ziel eröffnet, Patienten mit akutem Schlaganfall einer raschen Akuttherapie, Diagnostik der Schlaganfallgenese sowie zur Einleitung einer geeigneten Sekundärprophylaxe zuzuführen. In den 15 Jahren kam es zu einer Verdreifachung der behandelten Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis von rund 350 Patienten im Jahr 1999 auf 1100 Patienten in 2014, womit die Abteilung die zentrale Versorgungseinrichtung

Head:

Dr. K. Althaus
PD Dr. E. Jüttler (until August 2014)

Cerebrovascular Working Group:

Dr. C. Knauer (until July 2014)
Dr. H. Neugebauer
Dr. J. Meier
Dr. S. Müller
Dr. K. Goder (since November 2014)
Dr. C. Vollmuth (since November 2014)

Study Nurse:

S. Raubold

Ultrasound MTA:

E. Birkmeier

and doctors of the Stroke Unit

In early 1999, fifteen years after the RKU was founded, a stroke unit was opened with the aim to provide acute stroke patients with fast emergency treatment, diagnostic test of stroke etiology, as well as the initiation of appropriate secondary prophylaxis. In these 15 years, the number of patients treated with a cerebrovascular event has increased threefold, from about 350 patients in 1999 to 1,100 patients in 2014, which makes the Department the most important center for patients with strokes in the area. Of the nearly

für Patienten mit frischem Schlaganfall im Großraum Ulm/Neu-Ulm ist. Dabei sind die cerebrovaskulären Ereignisse erneut mit den epileptischen Anfällen der häufigste Zuweisungsgrund der fast 4000 Notfallvorstellungen in unserer Notaufnahme.

Von den 1100 Schlaganfallpatienten, die 2014 behandelt wurden, wurde bei 21% eine TIA oder Amaurosis fugax, bei 72% ein ischämischer Schlaganfall und bei 7% eine intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutung oder subdurales Hämatom diagnostiziert.

Die im Jahre 2000 eingeführte Fibronolysetherapie durch rtPA bei einem akuten ischämischen Schlaganfall erfolgte anfangs in einem Zeitfenster von 3 Stunden nach Symptombeginn und war nach Einführung nur bei einer kleineren Gruppe von Patienten möglich. Die Einleitung und Durchführung dieser Therapie wurde über die Jahre ausgebaut und optimiert und ist heute bis zu einem Zeitfenster von 4,5 Stunden eine klinische Routine und wurde 2014 bei 33% aller Patienten mit ischämischen Schlaganfall durchgeführt. Diese lag wie in den Vorjahren sowohl im nationalen wie im internationalen Vergleich enorm hoch. Diese hohe Lyserate basiert auf mehreren Pfeilern. Zum einen auf einer engen Zusammenarbeit mit dem Rettungsdienst, welche die Akutpatienten mit dem Ziel einer möglichst kurzen prähospitalen Zeitspanne zuweist. Zum anderen hat

4,000 emergency presentations, cerebrovascular events together with epileptic seizures are again the most common reason of referral. Of the 1,100 stroke patients treated in 2014, 72% were diagnosed with ischaemic stroke, 21% with TIA or amaurosis fugax, and 7% with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage or subdural haematoma.

Fibrinolysis with rtPA, introduced in 2000, was previously only possible in a small group of patients. Over the years, initiating and carrying out the treatment has been further developed and optimised. Today, a time window of 4.5 hours has become routine and in 2014 was performed in 33% of all patients admitted with ischaemic strokes - a very high percentage in the national and international comparison. The high rate of thrombolysis procedures is due to several reasons: One reason is the close cooperation with the emergency services who refer acute patients as quickly as possible with a short prehospital period. Another reason is magnetic resonance imaging, which over the past years with its 24/7 availability has become a core criterion for the indication to use rtPA, allowing, in particular, individual treatment decisions with high diagnostic accuracy. Finally, this high rate of thrombolysis procedures is only possible with highly specialized and experienced team of physicians and nurses.

sich die Kernspintomographie mit einer 24-stündigen MR-Bereitschaft auch schon in den letzten Jahren als entscheidendes Kriterium für die Indikationsstellung zur Behandlung mit rtPA etabliert und ermöglicht insbesondere auch eine individuelle Behandlung mit hoher diagnostischer Sicherheit außerhalb des oben genannten Zeitfenzters. Nicht zuletzt ist diese hohe Lyserate nur mit einem hoch spezialisierten und auch routinierten Team aus Ärzten und Pflege möglich.

Eine Neuerung der zweiten Jahreshälfte 2014 im Bereich der ätiologischen Abklärung von ischämischen Schlaganfällen war die Einführung implantierbarer Herzmonitore in unserer Abteilung. Diese kleinen MRT-gängigen Herzmonitore mit einer Größe von 44,8 x 7,2 x 4,0 mm können bei Patienten mit kryptogenen ischämischen Schlaganfällen, bei denen eine zugrunde liegende kardiogen-embolische Genese vermutet wird, unter die Haut implantiert werden. Ziel der Implantation ist hier die Detektion eines möglichen paroxysmalen Vorhofflimmerns.

Die Nachsorge dieser Patienten findet in unserer Schlaganfallsprechstunde in Zusammenarbeit mit dem behandelnden niedergelassenen Kardiologen oder der Schrittmacherambulanz der universitären Kardiologie statt.

Trotz des sehr hohen Behandlungsstandards sind für das kommende Jahr 2015 zahlreiche weitere Optimie-

In the second half of 2014, our department introduced the implantation of cardiac loop recorders as a new procedure in the etiological diagnosis of ischemic strokes. These small devices are sized 44.8 x 7.2 x 4.0 mm and safe for use in the MRI environment. They are inserted under the skin of patients with cryptogenic ischaemic stroke where cardiogenic embolism was suspected as the underlying cause. The purpose of the implantable devices is the detection of possible paroxysmal atrial fibrillation. The follow-up care for these patients is provided at our Stroke Clinic in collaboration with the Department of Cardiology's outpatient Pacemaker Clinic or by the patients' cardiologists.

Despite the very high standards of treatment, further improvements are planned for 2015. After a long planning period, RKU will finally get its own angiography system in the first quartile of 2015 in order to provide stroke patients with proximal vessel occlusions with faster and more effective interventional treatment by thrombectomy and/or intra-arterial thrombolysis. In view of the much faster way of intervention and our in-house expert team, we expect improvement in the quality of treatment and thus provide the patients with better treatment options. Furthermore, the expansion of our Neuro-Intensive Care Unit will provide in particular mechanically ventilated patients with the best possible neurological treatment.

rungen geplant.

Um Schlaganfallpatienten mit proximalen Gefäßverschlüssen schneller und effektiver interventionell mittels Thrombektomie und/oder intraarterieller Lyse behandeln zu können, wird nach einer längeren Planungsphase im ersten Quartal 2015 endlich eine eigene Angiographieanlage im RKU zur Verfügung stehen. Hiermit erwarten wir insbesondere durch die deutlich schnellere Interventionsmöglichkeit und die Expertise vor Ort die Behandlungsqualität nochmals zu steigern und damit den in der Regel schwer betroffenen Patienten eine nochmals bessere Therapiechance bieten zu können.

Auch durch den Ausbau der Neurointensivstation soll schwer erkrankten und insbesondere beatmeten Patienten eine optimale neurologische Behandlung auf einer intensivmedizinischen Station angeboten werden.

Zur Verbesserung der Nachsorge der Patienten mit einem Schlaganfall erfolgte ab dem zweiten Halbjahr 2014 die Behandlung wieder durch kontinuierlich in der neurovaskulären Ambulanz eingesetzte Ärzte. Zudem stieg die Zahl der vorstelligen Patienten um 10 % auf 176 Patienten leicht an. Für 2015 ist ein weiterer Ausbau der ambulanten Nachsorge geplant.

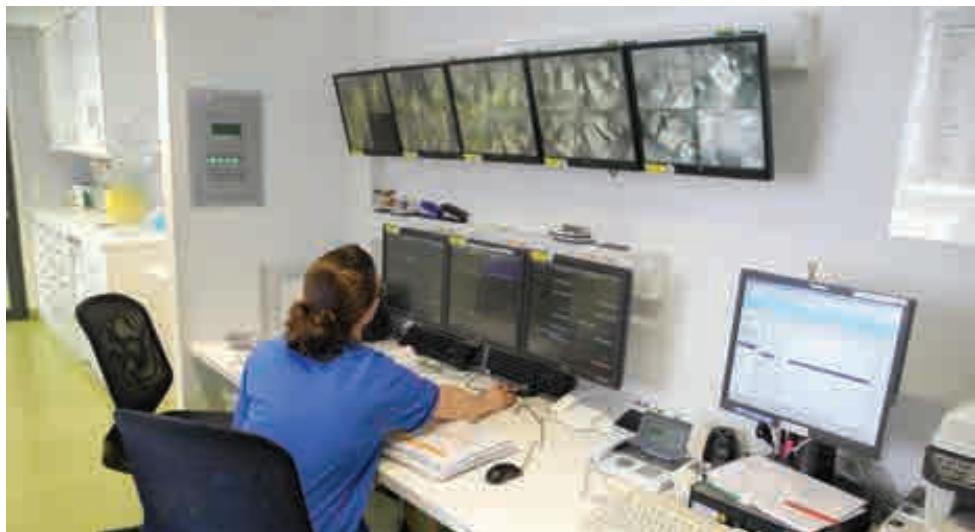
Im Jahr 2014 wurden zu den laufenden Multicenter-Studien (CLOTBUST-

To improve the follow-up care for stroke patients, from the second half of 2014, treatment was again provided by a team of doctors based at our Neurovascular Outpatient Clinic. The number of patients presenting also increased by 10% to 176 patients. Further expansion of outpatient follow-up care is planned for 2015.

In addition to the current multicentre studies (CLOTBUST-ER und REVA-CEPT), several randomised clinical trials were launched in 2014: ECASS-4 (randomised study on thrombolysis treatment within the 4.5 to 9 hour time window) and WAKE-UP (randomised trial of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke), as well as a further neuroprotection study (natalizumab in acute stroke). Several studies on secondary prophylaxis are in the pipeline for 2015.

ER und REVACEPT) mehrere randomisierte Akutstudien begonnen: ECASS-4 (randomisierte Studie zur Lysetherapie im 4,5-9-Stunden-Zeitfenster) und WAKE-UP (randomisierte Studie zur MRT-basierten Lyse bei Schlaganfall im unklaren Zeitfenster) sowie eine weitere Neuroprotektionsstudie (Natalizumab beim akuten Schlaganfall). Für 2015 sind mehrere Studien im Bereich der Sekundärprophylaxe nach einem Schlaganfall geplant.

Im August 2014 wechselte Herr PD Dr. E. Jüttler an das Ostalb-Klinikum nach Aalen, wo er ab dem 01.09.2014 als leitender Oberarzt und ab Mitte 2015 als Chefarzt der Neurologischen Klinik tätig ist. Wir wünschen ihm für diese Aufgabe viel Glück und alles erdenklich Gute.



Monitoring on Stroke Unit / Intermediale Care

Geriatrischer Schwerpunkt Neurologie, Neurogeriatrie



Stellvertretender Leiter des Lenkungsausschusses:

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Leiterin der Geschäftsstelle GZU:

Prof. Dr. C. von Arnim

Prof. Dr. J. Kassubek

PD Dr. E. Pinkhardt

Prof. Dr. I. Uttner

Geriatrics in Neurology Neurogeriatrics



Deputy Head of the Steering Committee:

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Head of the GZU (Ulm Geriatric Centre) Administrative Office:

Prof. Dr. C. von Arnim

Prof. Dr. J. Kassubek

PD Dr. E. Pinkhardt

Prof. Dr. I. Uttner

Im Jahr 2015 feiert das Geriatrische Zentrum Ulm / Alb-Donau (GZU) sein 20-jähriges Bestehen. Das GZU entstand aus einer Kooperation folgender Einrichtungen: Agaplesion Bethesda Geriatrische Klinik Ulm, Universitätsklinikum Ulm mit den Abteilungen Innere Medizin I und II sowie Psychiatrie und Psychotherapie III und den Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm mit den Fachgebieten Orthopädie und Neurologie. Im Verlauf kamen die Krankenhäuser Ehingen, Blaubeuren und Langenau (Alb-Donau-Kreis) dazu. Die Klinik für Neurologie im RKU war eine der konstituierenden Abteilungen bei der Gründung am 31.03.1995. Es wurde schon damals klar erkannt, dass die Geriatrie eines interdisziplinären Ansatzes unter Beteiligung von Experten verschiedener Fachrichtungen bedarf.

Im Fokus des GZU stehen die Forschung in der Altersheilkunde, die

In 2015, Ulm Geriatric Centre/ Alb-Donau (GZU) celebrates its 20th anniversary. The GZU was established as result of the cooperation between the following institutions: Agaplesion Bethesda Ulm Geriatric Hospital, Ulm University Hospital with its Departments of Internal Medicine I and II as well as Psychiatry and Psychotherapy III and the University and Rehabilitation Hospitals Ulm (RKU) with their disciplines Orthopaedics and Neurology. They were later joined by the hospitals of Ehingen, Blaubeuren and Langenau (Alb-Donau District). The Department of Neurology at the RKU was one of the constituting departments when the centre was founded on 31 March 1995. At the time, it had already become clear that geriatrics needed an interdisciplinary approach with the participation of experts from various disciplines.

The focus at the GZU is geriatric re-

Fort- und Weiterbildung von mit der Versorgung Älterer befasster Berufsgruppen und eine Vernetzung aller Einrichtungen in Ulm und Landkreis Alb-Donau, die alte Menschen behandeln und betreuen.

Rückblickend ist dies in den letzten 20 Jahren durch die erfolgreiche Kooperation der beteiligten Einrichtungen hervorragend gelungen, und wir sind für die kontinuierlich wachsende Herausforderung durch die beständig zunehmende Zahl hochbetagter Patienten bestens gerüstet. Der medizinische und pflegerische Fortschritt, das hohe Versorgungsniveau und die Prävention haben entscheidend dazu beigetragen, dass die Menschen in Deutschland mehr Lebenserwartung haben als jemals zuvor in der Geschichte (Abb. 1).

Mit dem neu aufgelegten „Geriatriekonzept Baden-Württemberg 2014“ wird weiterhin das Ziel verfolgt, eine wohnortnah organisierte, ambulant vorstationär ausgerichtete, eng miteinander vernetzte und durchgängig gestaltete Versorgung für ältere Menschen zu schaffen und gleichzeitig bewährte Versorgungsstrukturen im Land zu erhalten.

Stationärer Bereich und konsiliarärztliche Betreuung

In den letzten Jahren hat sich auf Grund des demographischen Wandels eine zunehmende Verschiebung

search, the continuing education and training of those working with the older generation and establishing a network of all facilities in Ulm and the Alb-Donau District that work with and care for the elderly.

And looking back over the past 20 years, this has been successfully achieved through the excellent cooperation of all participating institutions. We are now well prepared to face the continuously growing challenge presented by the ever-increasing number of older patients. Advances in medicine and nursing as well as the high level of care and prevention have significantly contributed to the highest life expectancy ever enjoyed in Germany (Fig. 1).

It is the ongoing objective of the recently published “Geriatrics Concept Baden-Württemberg 2014” to provide older people, through a large interconnected network of facilities, with integrated outpatient and pre-admission care services close to where they live, while at the same time preserving long established, proven care structures in the State of Baden-Württemberg.

Inpatient care and treatment by external consultants

In recent years, there has been an increasing shift towards older age groups among treated patients due to demographic changes. In geriatrics, two-thirds of diagnoses are neuropsychiatric diagnoses. With the increasing

des Altersspektrums der behandelten Patienten in höhere Bereiche ergeben. In der Altersmedizin sind zwei Drittel der Diagnosen neurologisch-psychiatrisch. Mit dem zunehmenden Anteil alter Menschen erfährt die fachgerechte Diagnose, Therapie und nicht zuletzt die Prävention einen zunehmenden Stellenwert. Für eine angemessene Behandlung sind sowohl neurologisches und psychiatrisches Fachwissen als auch umfangreiche geriatrische Kenntnisse von großer Bedeutung. Dies umfasst nicht nur akut-medizinische Aspekte, sondern auch rehabilitative und präventive Themen. 2014 wurden von den 4.000 Patienten im stationären Bereich mehr Patienten über 65 Jahre als jüngere Patienten gesehen.

proportion of older people, specialist diagnosis, treatment, and, last but not least, prevention, are gaining in significance. To provide proper treatment, neurological and psychiatric expertise as well as extensive geriatric knowledge are of great importance. This not only includes aspects of acute medicine, but also knowledge of rehabilitation treatment and prevention. In 2014, of the 4,000 patients treated as in-patients, the proportion of those aged 65 or over was higher than those under 65.

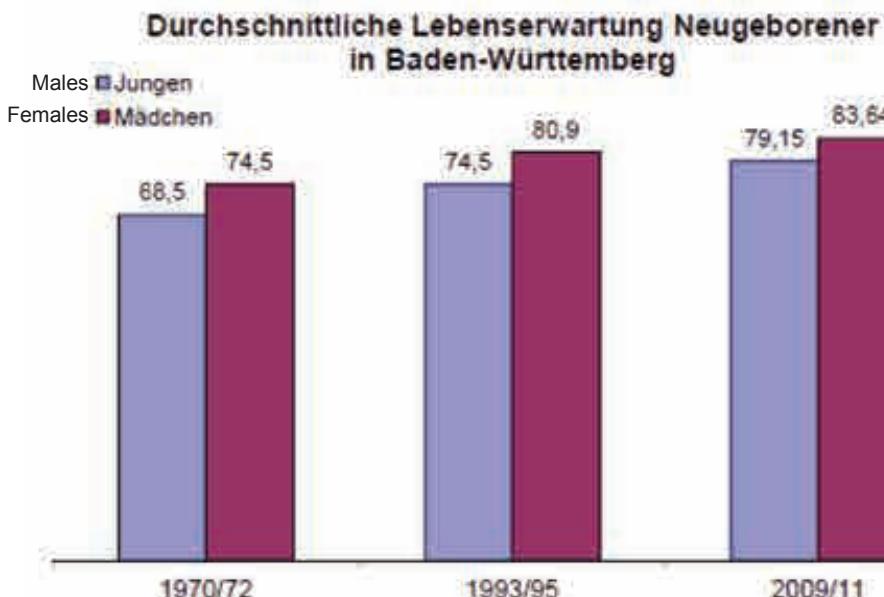


Fig. 1: Life expectancy in Baden-Württemberg. (Source: "Geriatrics Concept Baden-Württemberg 2014")

Ein Schwerpunkt der Neurologischen Universitätsklinik Ulm sind die neurodegenerativen Erkrankungen. So wurden 2014 ca. 140 Patienten über 65 Jahre mit der Diagnose Demenz, und fast die Hälfte der insgesamt 270 Patienten mit der Diagnose Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) behandelt.

Den Hauptanteil an älteren Patienten sehen wir jedoch auf unserer Schlaganfallstation (Stroke Unit/Intermediate Care Unit). 2014 wurden ca. 1.000 Patienten mit Schlaganfall und TIA im RKU behandelt. Drei Viertel dieser Patienten waren über 65 Jahre, mehr als ein Viertel sogar über 80 Jahre alt. Auch bei diesen Patienten wurde die Lyse-Therapie erfolgreich eingesetzt. Der Anteil der fibrinolysierten Patienten betrug 2014 bei den Patienten in der Altersgruppe über 80 Jahren erneut ungefähr ein Drittel.

Patienten mit sehr ausgedehnten Schlaganfällen haben eine schlechte Prognose: Die meisten sterben innerhalb weniger Tage. Für jüngere Patienten (unter 60 Jahre) ist gezeigt worden, dass eine Hemikraniektomie die Überlebenschancen hebt. Eine aktuelle Studie an mehreren Schlaganfallzentren in Deutschland mit PD Dr. med. Eric Jüttler als Mit-Organisator und Erst-Autor untersuchte die Vor- und Nachteile einer Hemikraniektomie bei über 60-Jährigen. Die Sterblichkeit wurde mit Hilfe der Operation fast halbiert – von 76 auf 43 Prozent. Allerdings blieb ein Drittel der operierten

One of the subspecialties at the Department of Neurology at Ulm University Hospital are neurodegenerative diseases. In 2014, around 140 patients aged 65 or over with a diagnosis of dementia, and nearly half of those 270 patients, who were diagnosed with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) were treated at the hospital.

However, the majority of patients are admitted to our Stroke Unit/Intermediate Care Unit. In 2014, around 1,000 patients with stroke and TIA were treated at RKU. Three-quarters of these patients were aged 65 or over, and more than a quarter was aged 80 or over. We have successfully used thrombolytic therapy in these patients as well. In 2014, fibrinolysis patients accounted for one-third of patients in the age group 80 and over.

Patients with extensive strokes have a poor prognosis: Most die within a few days. In younger patients (under the age of 60), hemicraniectomy has been shown to increase the chances of survival. A recent multicentre study at stroke centres in Germany with PD Dr. med. Eric Jüttler as co-organizer and first author examined the benefits and downsides of hemicraniectomy in those aged 60 or over. Mortality was almost halved with this operation - from 76 down to 43 per cent. However, one-third of those patients who survived was severely disabled and will need permanent care. Whether hemicraniectomy is also a suitable treatment

Patienten, die überlebten, sehr schwer behindert und wird dauerhaft auf Hilfe angewiesen sein. Deshalb gilt es in jedem einzelnen Fall und auch generell sehr kritisch abzuwägen, ob sich diese Behandlung auch für ältere Schlaganfallpatienten eignet.

Gerade bei dieser Gruppe von Patienten besteht oft Multimorbidität; hier arbeiten wir in bewährter Weise eng mit der Klinik für Kardiologie (Innere Medizin I) und anderen Abteilungen des Universitätsklinikums zusammen. Nach Abschluss der akut-neurologischen Behandlung werden die Patienten entsprechend ihrer Funktions einschränkungen zur Förderung der Teilhabe am Alltag in den entsprechenden Rehabilitationsabteilungen (Phase B, C, D am RKU) oder in der geriatrischen Rehabilitation im Rahmen des Geriatrischen Zentrums optimal weiter betreut.

Spezialambulanzen

Auch im ambulanten Bereich machen die älteren Patienten einen Großteil aus, insbesondere in den Spezialambulanzen für Demenz, Bewegungsstörungen und Motoneuronerkrankungen. Auf die entsprechenden Spezialambulanzen sei an anderer Stelle des Klinikberichts verwiesen.

Wissenschaftliche Projekte mit geriatrischrelevanten Fragestellungen

Die Relevanz geriatrischer Fragestellungen, insbesondere im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen,

for older stroke patients needs to be decided on an individual case-by-case basis, but also after careful general consideration.

This group of patients frequently suffers from multimorbidity; and in these cases we work closely with the Department of Cardiology (Internal Medicine I) and other departments at the University Hospital. After acute neurological treatment, patients receive further treatment to support their return to full participation in life activities at the appropriate rehabilitation departments (Phase B, C, D at RKU) or geriatric rehabilitation treatment at the Geriatric Centre, depending on their functional limitations.

Specialist Outpatient Clinics - Geriatrics

Older patients also make up the majority of patients in outpatient treatment, particularly in specialist outpatient clinics for dementia, movement disorders, and motor neuron disease. Please refer to the relevant specialist outpatient clinics elsewhere in this hospital report.

Scientific projects on issues relevant to geriatrics

The relevance of geriatric issues, particularly in the context of neurodegenerative diseases, is reflected in the research activities of the Department. Here the main focus, both in terms of clinical and basic research, is on causes, mechanisms, diagnostic tests

spiegelt sich in den Forschungsaktivitäten der Abteilung wieder. Hier liegen wesentliche Schwerpunkte sowohl im Bereich der klinischen als auch der Grundlagenforschung über Ursachen, Mechanismen, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten neurodegenerativer Erkrankungen (siehe jeweilige Forschungsgruppen). Die Biobank, welche die Suche nach neuen Biomarkern unterstützt, wurde auch im letzten Jahre weiter ausgeweitet und professionalisiert.

Lehre Geriatrie

Auch im Jahr 2014 wurde die Lehre wieder exzellent evaluiert.

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

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

Weiterbildung Geriatrie

2014 hat Herr PD Dr. Jüttler die Weiterbildung für Klinische Geriatrie in der Neurologie wahrgenommen.

and treatment options for neurodegenerative diseases (see the respective research groups). Over the past year, BioBank, which supports the search for new biomarkers, has been further expanded and professionalised.

Teaching Geriatrics

In 2014, our teaching was again rated as excellent.

The special aspects of care required by neurogeriatric patients was highlighted in the following courses:

- Q7, Medicine of Aging (Prof. Dr. von Arnim, Dr. Dorst, Dr. Jesse, PD Dr. Jüttler, PD Dr. Lewerenz, PD Dr. Pinkhardt, Dr. Weydt)
- Integrated seminar - Module 9 “At the age of 66” (Prof. Dr. v. Arnim, Prof. Dr. Uttner)

Continuing Education - Geriatrics

In 2014, PD Dr. Jüttler participated in continuing education in Clinical Geriatrics in Neurology.

Neuroonkologie

**Leiter:**

PD Dr. J. Lewerenz

Ärzte:

Dr. R. Kassubek
J. Ihle

Schwerpunkt der Neuroonkologischen Sprechstunde ist die Behandlung hirn-eigener niedrig- und hochmaligner Tumore des zentralen Nervensystems. Die neuroonkologische Sprechstunde wird einmal wöchentlich fest und nach Vereinbarung oder bei Auftreten von Komplikationen angeboten. Es werden die in der Behandlung der hirneigenen Tumoren gängigen Chemotherapien, hauptsächlich Temozolomid, PC(V) (Procarbazine, CCNU, Vincristin), Bevacizumab sowie liposomales Doxorubicin ambulant oder bei entsprechender Indikation auch stationär angeboten. Als neues Therapiekonzept wurde im Jahr 2014 erstmals eine Therapie mit elektrischen Wechselfeldern, NovoTTF-100A (TTF: tumor treatment fields) als wirksame Alternative bei Kontraindikation für eine Drittlinienchemotherapie durchgeführt. Ferner wird über die Neuroonkologische Sprechstunde die langfristige Verlaufskontrolle mittels zerebraler Magnetresonanztomographie koordiniert. Da viele Patienten mit Hirntumoren auch an einer symptomatischen Epilepsie leiden, steht auch die Optimierung der antikonvulsiven Medikation im Mittelpunkt.

Neuro-oncology

**Head:**

PD Dr. J. Lewerenz

Team:

Dr. R. Kassubek
J. Ihle

The focus of the Neuro-oncology Clinic is on the treatment of low-grade and high-grade tumors of the central nervous system (CNS). The Neuro-oncology Clinic is held once a week at a set time or by appointment or when complications arise. Treatment includes the chemotherapy regimens commonly used in the treatment of gliomas, mainly temozolamide, PC(V) (procarbazine, CCNU and vincristine), bevacizumab, and liposomal doxorubicin, either as outpatient treatment or, depending on the indication, also as inpatient treatment. In 2014, a new treatment approach was introduced, using alternating electric fields, NovoTTF-100A (TTF: tumor treatment fields) as efficient treatment alternative when third-line chemotherapy is no option. The Neuro-oncology Clinic also coordinates the long-term follow-up exams with cerebral MRI. Since many patients with brain tumors also suffer from symptomatic epilepsy, the team also places great emphasis on optimising the patient's anticonvulsant treatment.
We also are there for our patients with CNS tumours and their families , when

Selbstverständlich stehen wir auch für Fragen der weiteren Lebensplanung und Lebensführung für Patienten mit Tumoren des Zentralen Nervensystems zur Verfügung und unterstützen Patienten und Angehörige in dieser Hinsicht. Bei fortgeschrittenen Erkrankungen helfen wir den Erkrankten und Familien eine bestmögliche Versorgung unserer Patienten durch Organisation einer suffizienten professionellen Pflegeunterstützung (durch Sozialstation oder Brückenpflege) oder Planung der Versorgung in einer speziellen Pflegeeinrichtung.

Zur Verbesserung des interdisziplinären Austausches findet wöchentlich eine Tumorkonferenz mit allen in die Behandlung der Tumoren des Zentralen Nervensystems involvierten Abteilungen der Universitätsklinik Ulm statt.

they need support and advice on lifestyle or on how to plan ahead. In advanced disease, we help the patients and their families to find the best possible care by organising appropriate professional nursing care (community health care centre or similar) or with finding a place in a special care facility.

To improve interdisciplinary communication, we also take part in the weekly cancer case conferences with all departments at Ulm University Hospital involved in the treatment. In this forum, we present all patients with newly diagnosed or recurrent CNS tumours or whose cancer has grown or spread, with the aim to find the best possible treatment by consulting with the different disciplines.



The Neuro-oncology team (from left to right): J. Ihle, PD Dr. J. Lewerenz, Dr. R. Kassubek

Hier werden alle Patienten mit neu diagnostizierten Tumoren des Zentralen Nervensystems oder Rezidiven beziehungsweise großenprogredienten Tumoren vorgestellt, um im interdisziplinären Austausch eine Entscheidung die bestmögliche Therapie zu erlangen.

In der neuroonkologischen Sprechstunde werden auch Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen und, hier z.T. in Kooperation mit der Sprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen, Leiter Prof. Hayrettin Tumani, Patienten mit fakultativ paraneoplastischen Autoimmunencephalitiden betreut oder Patienten beraten, bei denen der Verdacht auf ein solches Syndrom vorliegt. Hierbei handelt es sich um autoimmunologisch bedingte Erkrankungen des Nervensystems, die als Fernwirkung eines bekannten oder noch nicht bekannten Tumorleidens auftreten können. Wichtige diagnostische Marker sind hier sogenannte onconeuronale und anti-neuronale Antikörper im Blut und/oder Liquor, die im Liquorlabor des RKU unter Leitung von PD Dr. J. Lewerenz und Prof. Dr. Hayrettin Tumani bestimmt werden. Hier konnte im Jahr 2014 in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Prof. Franscesc Graus und Prof. Josep Dalmau, Barcelona, Spanien, eine neue mit Antikörpern gegen das neuronale Adhäsionsmolekül IgLON5 assoziierte Encephalitis charakterisiert werden (Sabater et al., 2014).

The Neuro-oncology Clinic also treats patients with paraneoplastic neurological syndromes. Partly in cooperation with the Clinic for inflammatory CNS disorders, which is headed by Prof. Hayrettin Tumani, the Clinic also treats patients with facultative paraneoplastic autoimmune encephalitides or advises patients with suspected disease. Paraneoplastic neurological syndromes are an autoimmune diseases of the nervous system that occur as distant effect of a known or not yet known tumour. Important diagnostic markers are onconeural and anti-neuronal antibodies in the blood and / or cerebrospinal fluid (CSF), which are determined at the RKU's CSF Laboratory by J. Lewerenz, MD and Prof. Hayrettin Tumani, MD. In 2014, in cooperation with the working groups of Prof. Francesc Graus und Prof. Josep Dalmau, Barcelona, Spain, a new type of encephalitis with antibodies against the neuronal cell adhesion molecule IgLON5 was characterised (Sabater et al., 2014). Patient care focuses on the immune suppressive medication and the coordination of long-term follow-up care with regular check-ups for cancer in patients suffering from a paraneoplastic neurological syndrome without previously detected tumour.

In their neuro-oncology research, the working group explores the regulation of the cystine/glutamate antiporter system xc- in glioblastoma cells (see report of the research group of Dr. J.

Schwerpunkte der Patientenbetreuung sind hier die Steuerung der Immunsuppression und die Koordination der längerfristigen wiederholten Tumorsuche bei Patienten hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines paraneoplastischen neurologischen Syndroms ohne bisher entdeckten Tumor.

Wissenschaftlich beschäftigt sich die Arbeitsgruppe auf neuroonkologischem Gebiet ferner mit der Regulation des Cystin/Glutamat-Antiporters System xc- in Glioblastomzellen (siehe Bericht der Arbeitsgruppe von PD Dr. J. Lewerenz „Antioxidative Signalwege des Nervensystems“).

Lewerenz “Antioxidant signalling pathways of the nervous system”).

Sprechstunde für neurologische und neuropsy- chologische Rehabilitation



Leiter:

Prof. Dr. I. Uttner

Prof. Dr. C. von Arnim

Erfassung, Beschreibung und Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen sind klassische Aufgabenbereiche der Neuropsychologie, die als Teildisziplin der Neurowissenschaften eine zentrale Rolle im Schnittfeld von Verhalten, Hirnfunktion und -anatomie einnimmt.

Neurological and Neuropsychological Rehabilitation

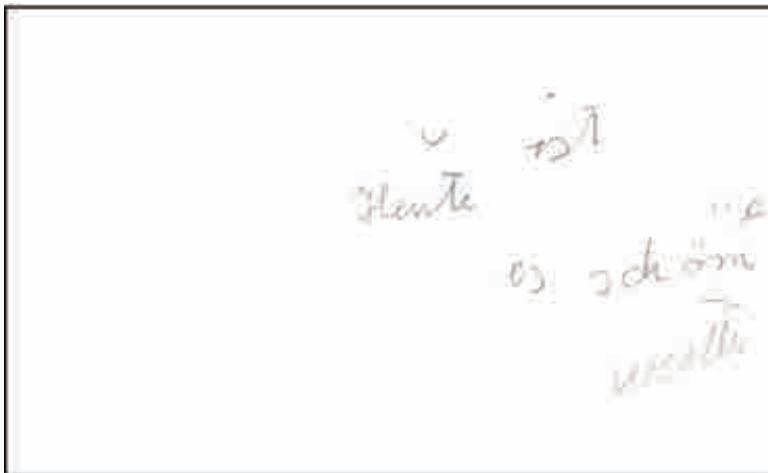


Head:

Prof. Dr. I. Uttner

Prof. Dr. C. von Arnim

Detecting, describing and treating cognitive impairments are the traditional concern of neuropsychology which, as a subdiscipline of the neurosciences, plays a central role in the intersection between behaviour, brain function and brain anatomy.



Example of neglect following right-brain stroke. Writing sample of an 82-year-old patient

Die im Jahr 2004 eingerichtete Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation versteht sich als Anlaufstelle für Patienten mit primär nicht-dementiellen neurologischen Erkrankungen, deren bestehende oder vermutete kognitive Beschwerden bislang nicht oder nur

The neurological and neuropsychological outpatient service was established in 2004 and offers individuals suffering from primary non-dementia neuro-logical disorders the possibility of a detailed neuropsychological assessment. Our core service is the differential diagnosis and quantification of

unzureichend diagnostiziert und behandelt wurden oder die nach erfolgter stationärer Rehabilitation über persistierende kognitive Defizite klagen und sich hinsichtlich weiterführender Therapiemaßnahmen informieren wollen. Im Zentrum unseres Angebotes steht die differentialdiagnostische Einordnung und Quantifizierung kognitiver Defizite anhand gut validierter psychometrischer Verfahren und genauer klinischer Untersuchung. Soweit erforderlich, werden weitere diagnostische Maßnahmen (MRT, EEG etc.) veranlasst. Zudem kann eine Einschätzung hinsichtlich möglicher therapeutischen Optionen vorgenommen werden. Die Zusammenfassung von Akutversorgung und anschließender medizinischer und beruflicher Rehabilitation unter einem gemeinsamen Dach eröffnet dabei grundsätzlich auch die Möglichkeit einer Weiterbehandlung vor Ort, die von der stationären Frührehabilitation (Phase B und C) über die Anschlussheilbehandlung (Phase D) bis hin zur teilstationären Rehabilitation alle wesentlichen Rehabilitationsstufen und -angebote (PC-gestütztes Funktionstraining; alltagspraktische Hilfen Therapie von Sprach-, Sprech-, Schluck- und Stimmstörungen) abdeckt. Darüber hinaus gewährleistet die enge Vernetzung mit den anderen an unserer Klinik angesiedelten Ambulanzen im Bedarfsfall eine unkomplizierte und zügige Weiterverweisung.

cognitive deficits using thoroughly validated psychometric procedures and accurate clinical examinations. Where necessary, additional diagnostic procedures (MRI, EEG, etc.) are arranged and possible therapeutic options can also be assessed. The combining of acute care and follow-up medical and occupational rehabilitation under a single roof opens up the possibility of further treatment on site which, from early inpatient rehabilitation (phase B and C) to follow-up treatment (phase D) as well as day-patient rehabilitation, covers all essential levels of rehabilitation and services (computer-based functional therapy; everyday practical aids, therapy for language, speech, swallowing and voice disorders). Our close ties with the other outpatient clinics located in our hospital also ensure prompt and uncomplicated referral to our colleagues if necessary.

Spezialsprechstunde für Botulinumtoxin Therapie



Leiter:

PD Dr. E.H. Pinkhardt

Ärzte:

OA PD Dr. J. Lewerenz

Dr. A. Wassner

Dr. S. Jesse

Die Therapie der lokalen intramuskulären oder subkutanen Injektion von Botulinumtoxin kann über die Grenzen verschiedener neurologischer Erkrankungen hinweg zur Behandlung unwillkürlicher Muskelkontraktionen aber auch zur Reduktion von Sialorrhoe und Hyperhidrose eingesetzt werden.

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

Dystonien:	<ul style="list-style-type: none"> • Torticollis spasmoidicus • Blepharospasmus • Spasmus hemifacialis • andere fokale, segmentale und multifokale Dystonien
Spastische Lähmungen:	<ul style="list-style-type: none"> • bei Multipler Sklerose • nach Schlaganfall oder Hirnblutung • bei Hereditärer Spastischer Paraplegie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen mit spastischer Lähmung • bei Infantiler Zerebralparese
Sialorrhoe:	<ul style="list-style-type: none"> • bei Motoneuronenerkrankungen (Amyotro-phe Lateral-sklerose) • bei Parkinson-Syndromen (M. Parkinson, Multisystematrophie, Progressive Supranukleäre Paralyse) • Huntington-Erkrankung
Hyperhidrosis:	

Specialist Botulinum Toxin Clinic



Head:

PD Dr. E.H. Pinkhardt

Team:

PD Dr. J. Lewerenz

Dr. A. Wassner

Dr. S. Jesse

Local intramuscular or subcutaneous injections of botulinum toxin can be used across various neurological diseases to treat involuntary muscle contractions, but also to reduce sialorrhoea and hyperhidrosis.

The range of diseases treated at our Outpatient Clinic include:

Dystonias:	<ul style="list-style-type: none"> • Spasmodic torticollis • Blepharospasm • Hemifacialis spasm • other focal, segmental and multifocal, dystonias
Spastic paralysis:	<ul style="list-style-type: none"> • multiple sclerosis • stroke or cerebral hemorrhage • spinal cord injury • Hereditary spastic paraparesis and other neurodegenerative diseases with spastic paralysis • cerebral palsy
Sialorrhoe:	<ul style="list-style-type: none"> • Motor neuron diseases (amyotrophic lateral sclerosis) • in parkinsonian syndromes (Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy) • Huntington's disease
Hyperhidrosis	

Durch die großen Spezialambulanzen für neurodegenerative Erkrankungen (Motoneuronerkrankungen, Parkinson-Syndrome, etc.), für chronisch-entzündliche Erkrankungen und Schlaganfall nutzen wir die Möglichkeit, die dadurch entstehenden Synergien zum Vorteil der Patienten und die Behandlung eng mit der Anbindung an die jeweiligen Spezialambulanzen abzustimmen. Das ÄrzteTeam wurde durch Frau Dr. Wassner ergänzt, die sich rasch und erfolgreich in das neue Feld eingearbeitet hat.

Mit dem Ziel eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes wurden die bereits etablierten Kooperationen mit dem Querschnittgelähmten-Zentrum der Orthopädischen Universitätsklinik und mit dem Zentralbereich Physiotherapie im Hause fortgeführt.

So können Patienten mit einer Querschnittslähmung bereits während des stationären Aufenthaltes in Abstimmung mit den behandelnden Ärzten und Physiotherapeuten eine Therapie mit Botulinumtoxin zur funktionellen Verbesserung und Erleichterung der pflegerischen oder hygienischen Situation erhalten.

Im Zentralbereich Physiotherapie ambulant angebundene Patienten werden gemeinsam mit den Physiotherapeuten betreut, die während der Injektion anwesend sind. Dadurch kann eine optimale auf die alltagsrelevanten Behinderungen der Patienten abgestimmte Therapie realisiert werden.

With the large number of specialized outpatient clinics for neurodegenerative diseases (motor neuron disease, parkinsonian syndromes, etc.), chronic inflammatory diseases and stroke, we use the opportunity to coordinate the resulting synergies for the benefit of patients and to coordinate treatment closely with the respective specialists. The medical team was extended by Dr. Wassner, who quickly and successfully familiarised herself with this new field of treatment.

Aiming for an interdisciplinary treatment approach, we continued the existing cooperation with the Paraplegic Centre of the University Hospital for Orthopaedics and with the Physiotherapy Division.

Patients with a spinal cord injury can thus receive treatment with botulinum toxin for functional improvement and to facilitate care or hygiene during their inpatient stay in consultation with the treating physicians and physiotherapists.

Outpatients, who receive treatment from the Physiotherapy Division, are managed in cooperation with the treating physiotherapist, who will be present during the injections. This allows for optimal treatment that is tailored to the patient's personal requirements.

The Botulinum Toxin Outpatient Clinic is a study centre for clinical trials, with further trials added in 2013. In the first half of 2014, a phase III study for the treatment of hypersalivation in patients

Die Teilnahme der Ambulanz für Botulinumtoxin als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren wurde 2013 weiter ausgebaut. Im ersten Halbjahr 2014 wurde eine Phase III Studie zur Behandlung der Hypersalivation bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom, Atypischen Parkinson-Syndromen und nach Schlaganfall mittels lokaler Botulinumtoxin-Applikation in die Speicheldrüsen initiiert.

with idiopathic Parkinson's disease, atypical parkinsonian syndromes and after stroke using local application of botulinum toxin in the salivary glands was initiated.



*Specialist Botulinum Toxin Clinic team (from left to right):
PD Dr. J. Lewerenz, Dr. S. Jesse, PD Dr. E.H. Pinkhardt*

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



Leiter:

Prof. Dr. A. Riecker (bis zum 1.4.2014)

Prof. Dr. J. Kassubek

Prof. Dr. H. Tumani

Dr. P. Weydt

Diagnosis and treatment of dysphagia, aphasia and dysarthria



Head:

Prof. Dr. A. Riecker (until 01 April 2014)

Prof. Dr. J. Kassubek

Prof. Dr. H. Tumani

Dr. P. Weydt

Assistenten:

Dr. med. H. Neugebauer

B. Lindner-Pfleghar, MSc

F. Schradt, MSc

M. Friedrich

C. Pfitzer

B. Meyer-Täuber

C. Gulde

J. Kreher

M. Schnell

Assistants:

Dr. med. H. Neugebauer

B. Lindner-Pfleghar, MSc

F. Schradt, MSc

M. Friedrich

C. Pfitzer

B. Meyer-Täuber

C. Gulde

J. Kreher

M. Schnell

Bei neurologischen Krankheiten und insbesondere den in der Neurologischen Klinik im RKU schwerpunkt-mäßig betreuten Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und Schlaganfällen spielt die logopädische Diagnostik und Behandlung eine zentrale Rolle. Bei diesen Patienten bestehen häufig Sprach-, Sprech- und Schluckstörungen, die in der Abteilung Logopädie diagnostiziert und therapeutisch behandelt werden. Die Diagnostik und Therapie der Dysphagie hat dabei eine besondere Bedeutung, da sie ein erhebliches Risiko für Komplikationen darstellt. Dysphagien treten bei neurodegenerativen Erkrankungen im Verlauf sehr häufig, bei Schlagan-

The diagnosis and treatment of speech disorders plays a crucial role in neurological diseases in general and is particularly important for patients with neurodegenerative diseases and stroke, two core interests at the RKU Department of Neurology. These patients frequently have voice, speech and swallowing impairments that can be assessed and treated at the Division of Speech Therapy. Diagnosis and treatment of dysphagia have special significance because they present a significant risk for complications. Dysphagia is common in neurodegenerative diseases, in stroke during the acute phase in 50% and during the chronic phase in 25% of cases. It can result

fällen in der Akutphase in 50% und in der chronischen Phase in 25% der Fälle auf und können zu Mangelernährung und Aspirationspneumonien führen. Das Dysphagiemanagement auf der Stroke Unit erfolgt nach einem speziell angepassten klinischen Behandlungspfad. Unsere Patienten und ihre Angehörigen werden dabei nach den aktuellen Richtlinien der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG), die unter Mitwirkung von Frau Lindner-Pfleghar erarbeitet wurden, nach neuesten Gesichtspunkten untersucht, behandelt und beraten. Dieses konsequente Vorgehen trägt direkt zu der ausnehmend niedrigen Komplikationsrate auf unserer Stroke Unit bei: beispielsweise mussten nur 2,7 % der in 2013 mit zerebrovaskulären Erkrankungen behandelten Patienten, während des stationären Aufenthaltes antibiotisch behandelt werden.

Ein besonderer Erfolg war der FEES Workshop nach Ausbildungskurriculum DGN/DGS der im Dezember erstmalig am RKU stattfand. Teilnehmer aus ganz Deutschland und der Schweiz wurden unter Anleitung von Fr. Lindner-Pfleghar, Dr. P. Weydt und Prof. A. Riecker (RehaNova, Köln) mit den theoretischen und praktischen Grundlagen der apparativen Schluckdiagnostik in der Neurologie vertraut gemacht. Im April 2015 wird das erste zertifizierte FEES Basisseminar nach

in malnutrition or aspiration pneumonia. Management of dysphagia at the Stroke Unit follows a specially modified clinical treatment path. Our patients and their relatives are assessed, treated and counselled according to the current guidelines of the German Society of Neurology (DGN) and the German Stroke Society (DSG). Both were developed with input from our senior speech therapist Ms Lindner-Pfleghar. This rigorous approach contributes directly to the exceptionally low complication rate of our Stroke Unit: in 2013, for example, only 2.7% of the patients treated for cerebrovascular diseases required antibiotic treatment during their inpatient stay.

A particular success was the FEES workshop in line with the training curriculum of the DGN/DGS which took place for the first time in December at the RKU. Under the guidance of Ms. Lindner-Pfleghar, Dr. P. Weydt und Prof. A. Riecker (RehaNova, Cologne), participants from all over Germany and Switzerland were trained in the theoretical and practical foundations of device-based diagnosis of swallowing disorders in neurology. The first certified FEES basic seminar in line with the training curriculum will take place in April 2015 at the RKU.

Of particular importance among our research projects are the Stroke Study (Lindner-Pfleghar/Neugebauer), the multicentre FEES Registry Study (Lindner-Pfleghar/Weydt), the Pha-

Ausbildungscurriculum im RKU stattfinden.

Unter den wissenschaftlichen Projekten sind besonders die Schlaganfallstudie (Lindner-Pfleghar/Neugebauer), die multizentrische FEES-Registerstudie (Lindner-Pfleghar/Weydt) die Pharynx-Stimulator Studie bei ALS (Schradt/Dorst) und die Huntington Studie (Lang/Schradt/Weydt) hervorzuheben.

ryngeal Stimulation Study in ALS (Schradt/Dorst) and the Huntington Disease Dysphagia Study (Lang/Schradt/Weydt).



Impressions from the FEES workshop in 2014. The senior speech therapist Ms. Lindner-Pfleghar instructs participants in the hands-on basics of Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES).

Schwindel und Gleichgewichtsstörungen



Leiter:

PD Dr. E.H. Pinkhardt
Dr. F. Bischof*

Ärzte:

Dr. S. Ileva
Dr. I. Scheithauer*
Dr. E. Goldberg-Bockhorn*
Dr. R. Riepl*

Doktorandin:

Lisa Barthelmäß

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

Etwa jeder fünfte bis sechste Patient der einen niedergelassenen Neurologen oder eine neurologische Abteilung eines Krankenhauses aufsucht, klagt über Schwindel als Haupt- oder Begleitsymptom. 17% der Allgemeinbevölkerung und fast die Hälfte aller über 80 jährigen Menschen haben in einer groß angelegten Befragung angegeben, bereits an Schwindel gelitten zu haben. Dabei sind die Symptome, die von Patienten unter dem Begriff „Schwindel“ zusammengefasst werden vielgestaltig und erlauben ein breites Spektrum an möglichen Differenzialdiagnosen.

Die im Jahr 2012 gegründete interdisziplinäre „Sprechstunde für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen“ als Ko-

Dizziness and balance disorders



Head:

PD Dr. E.H. Pinkhardt
Dr. F. Bischof*

Team:

Dr. S. Ileva
Dr. I. Scheithauer*
Dr. E. Goldberg-Bockhorn*
Dr. R. Riepl*

PhD student:

Lisa Barthelmäß

(* ENT Department)

Approximately one in five or one in six patients who go to a practice-based neurologist or a neurological ward of a hospital, complains of dizziness as primary or secondary symptom. 17% of the general population and nearly half of all over 80-year-olds said in a large-scale survey that they already had suffered from dizziness. However, the symptoms summarized by patients under the term “dizziness” are varied and allow for a wide range of possible differential diagnoses.

The interdisciplinary Dizziness and Balance Disorders Outpatient Clinic was established in 2012 in cooperation with the Department of Neurology and the ENT Department and was further expanded in 2014. The interdisciplinary

operation der Neurologischen Klinik und der HNO-Klinik wurde im Jahr 2014 weiter ausgebaut. Der interdisziplinäre Ansatz mit dem Zusammenführen der ärztlichen Expertise der Fachrichtungen Neurologie und HNO hat sich bewährt und erbrachte die erhofften Synergien in Diagnostik und Therapie.

Das Leistungsspektrum der weiterführenden Untersuchungen wurde um den videookulographisch quantifizierbaren Kopfimpulstest erweitert. Mit dieser Methode ist es möglich, wesentliche Informationen zur Funktionsfähigkeit des Vestibularnervs objektiv darzustellen.

Die große Nachfrage mit überregionalen Zuweisungen in die Ambulanz hat sich fortgesetzt und bestätigt die Notwendigkeit einer solchen Einrichtung am Universitätsklinikum Ulm.

approach with bringing together the medical expertise from the fields of Neurology and ENT has proven successful and yielded the hoped-for synergies in diagnosis and therapy.

The range of secondary studies was extended by quantitative video-oculography head impulse testing. This method allows the objective presentation of essential information about the functioning of the vestibular nerve.

The momentum for nationwide referrals to our outpatient clinic has continued and confirms the need for such a facility at Ulm University Hospital.



*The Dizziness and balance disorders team (from left to right):
Dr. F. Bischof, Dr. I. Scheithauer, Dr. S. Illewa, PD Dr. E.H. Pinkhardt*

Das diagnostische Spektrum der Ambulanz umfasst folgende Untersuchungsmethoden:

- videonystagmographische kalorische Prüfung
- videonystagmographischer Kopfimpulstest
- Drehstuhluntersuchung
- Elektroneurographie, sensibel evozierte Potentiale
- c/oVEMP (vestibulär evozierte myogene Potentiale)
- videookulographisch gestützte Lagerungsuntersuchungen
- videookulographische Nystagmusdetektion
- subjektive visuelle Vertikale
- Reintonaudiometrie
- Sprachaudiometrie
- Tympanometrie
- Tinnitusanalyse
- Kernspintomographie des Kopfes

2014 wurde eine breit angelegte prospektive longitudinale Studie zur Neuritis vestibularis initiiert. Folgende Fragestellungen sollen dabei untersucht werden:

- Gibt es ein bildmorphologisch fassbares Korrelat der Neuritis vestibularis?
- Welche Zusatzdiagnostik dient am besten zur Differenzialdiagnose und als Verlaufsmarker (Kalorik, Kopfimpulstest, Drehstuhl, subjektive visuelle Vertikale, Tonaudiogramm, vestibular evoked myogenic potentials)?
- Ist der videookulographische Kopf-

The Dizziness and Balance Disorders Outpatient Clinic offers the following range of diagnostic tests:

- Video-oculography based caloric testing
- Video-oculography based head impulse test
- Swivel chair test
- Electroneuromyography, somatosensory evoked potentials
- c/oVEMP (vestibular-evoked myogenic potentials)
- Video-oculography assisted positioning tests
- Video-oculography assisted nystagmus detection
- Subjective visual vertical testing
- Pure tone audiometry
- Speech audiometry
- Tympanometry
- Tinnitus analysis
- Magnetic resonance imaging of the head

2014 broad-based prospective longitudinal study on vestibular neuritis. The following issues are to be investigated:

- Is there a correlate of vestibular neuritis that can be visualised with morphological image?
- Which additional diagnostic tests would be best for differential diagnosis and progress markers (calorific, head impulse test, swivel chair, subjective visual vertical, tone audiogram, vestibular evoked myogenic potentials)?
- Is the video-oculography based head impulse test superior to the

impulstest der kalorischen Untersuchung überlegen a) akut, b) als Verlaufsmarker?

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

caloric investigation a) acute, b) as progress marker?

The interdisciplinary Dizziness and Balance Disorders Outpatient Clinic is held every Thursday afternoon alternating weekly between rooms of the Department of Neurology and the ENT Department. Patients are examined jointly by an ENT doctor and a neurologist and, after taking into account the differential diagnostic considerations of both disciplines in most cases immediately referred to the appropriate diagnostic testing.

Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie (Arbeitsgruppe NeurolImaging)

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek

**Mitarbeiter:**

PD Dr. rer. nat. H.-P. Müller
Dr. biol. hum. M. Gorges (Sektion Neu-
rophysiologie)
PD Dr. E. H. Pinkhardt
S. Fuchs (Studien-RMTA)

Im Jahr 2014 waren die wissenschaftli-
chen Projekte zur multiparametrischen
strukturellen und funktionellen MRT-
Bildgebung des Gehirns weiterhin fo-
kussiert auf Veränderungen, die mit
neurodegenerativen Erkrankungen as-
soziiert sind. Der translatonale Ansatz
im Tiermodell bei der Diffusionstensor-
bildgebung wie auch bei der strukturel-
len Kleintier-Gehirn-MRT wurde weiter
ausgebaut.

Die AG Bildgebung der Neurologi-
schen Klinik nahm auch im Jahr 2014
im Rahmen pharmakologischer The-

Imaging techniques in Neurology: Magnetic resonance imaging (Working Group NeurolImaging)

Head:

Prof. Dr. J. Kassubek

Team:

PD Dr. rer. nat. H.-P. Müller
Dr. biol. hum. M. Gorges (Section Neu-
rophysiology)
PD Dr. E. H. Pinkhardt
S. Fuchs (study RMTA)

In 2014, the research projects on mul-
tiparametric structural and functional
MRI imaging of the brain were focused
on changes associated with neurode-
generative diseases. The translational
approach in animal models to both
diffusion tensor imaging and struc-
tural small animal brain MRI was further
expanded.

With its many years of experience in
studies on standardised MRI proto-
cols, the Department of Neurology is
well established as MRI Centre and
again participated in 2014 in numerous

riapiestudien mit MRT-Monitoring in MRT-verantwortlicher Funktion an zahlreichen internationalen Studien teil, insbesondere zur Behandlung der Multiplen Sklerose und dementieller Erkrankungen. Die Neurologische Klinik ist hierbei aufgrund der langjährigen Studien-Expertise für standardisierte MRT-Protokolle als MRT-Zentrum sehr gut eingeführt. Klinisch wurde weiterhin die Methode der Voxel-basierten 3D-MRT-Analyse in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Schweizerisches Epilepsiezentrums Zürich, angewandt zur automatisierten MRT-Screening-Untersuchung auf kortikale Malformationen/fokale kortikale Dysplasien bei Epilepsie-Syndromen.

Im Bereich der Motoneuronerkrankungen ist die Neurologische Klinik Ulm auf nationaler Ebene Koordinationszentrum hinsichtlich der MRT-Akquisition und Datenauswertung des Netzwerks für Motoneuronerkrankungen (MND-NET). In diesem inhaltlichen Zusammenhang ist auch die Ulmer Beteiligung mit Daten zu MRT-Datenaquisition und -postprocessing an der europäischen Initiative zur Harmonisierung von Biomarkern (SOPHIA) zu sehen. Das fünfte Symposium der internationalen NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) in Leuven war eine erfolgreiche Fortführung der jährlichen Arbeitstreffen. Unsere Arbeitsgruppe war hierbei federführend verantwortlich bei der ersten gemeinsamen computerbasier-

international studies responsible for MRI, in particular for the treatment of multiple sclerosis and dementia diseases. The voxel-based 3D MRI analysis was continued to be used in cooperation with Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Swiss Epilepsy Center Zürich, for automated MRI screening in the clinical diagnosis of cortical malformations / focal cortical dysplasia in epilepsy syndromes. For motor neuron diseases, the Department of Neurology is the coordination centre at national level, with regard to MRI acquisition and data analysis of the Network for Motor Neuron Disease (MND-NET) and this is also the context for Ulm participating in the European initiative on the harmonization of biomarkers (SOPHIA) with data on MRI acquisition and post-processing. The Fifth Symposium of the Neuroimaging Society on Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) in Leuven was as successful as the previous annual meetings. Here, our Group was heading the first joint computer-based NiSALS analysis of MRI data: for a multicentre Diffusion Tensor Imaging study, 442 datasets of ALS patients and controls from multinational centres were evaluated at the NiSALS-DTI Analysis Center in Ulm. The analysis results of this study, presented at the International Symposium on ALS/MND 2014 as the first NiSALS contribution ever, showed a characteristic pattern of regional changes in the structural connectome in motor and extramotor areas. Within the European Huntington's Di-

ten NiSALS-Auswertung von MRT-Daten: für die multizentrische Studie zur Diffusionstensorbildgebung wurden 442 Datensätze von ALS-Patienten und Kontrollen aus multinationalen Zentren im NiSALS-DTI-Analysezentrum Ulm ausgewertet. In den Analyseergebnissen dieser Studie, die als erster NiSALS-Beitrag auch im Rahmen des International Symposium on ALS/MND 2014 vorgetragen wurden, zeigte sich ein charakteristisches Muster von regionalen Veränderungen des strukturellen Konnektoms in motorischen und extramotorischen Arealen.

sease Network, where the Department of Neurology is also closely involved with its work on imaging (including heading the Working Group Imaging until the end of the rotation period at this year's annual meeting), four studies have been published as part of international MRI-based studies on Huntington's Disease including presymptomatic carriers in the cross-sectional and longitudinal design. The Ulm Imaging Working Group is also the coordination centre for MRI acquisition and data analysis of the FTLD (frontotemporal lobar degeneration) Network.

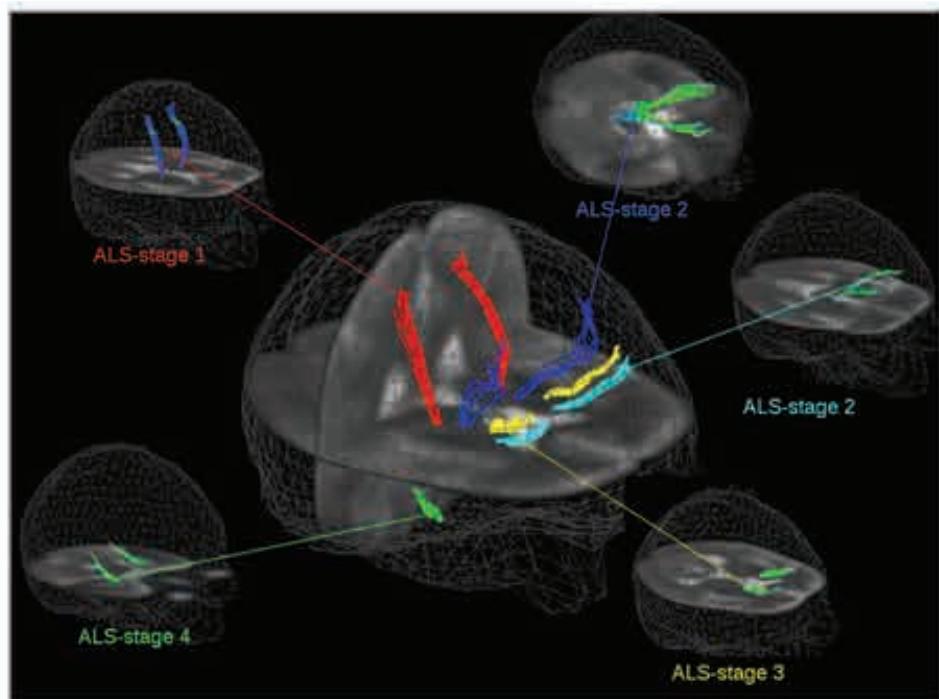


Figure 1: DTI based fibre tracts corresponding to ALS stages. ALS-stage 1: corticospinal tract, ALS-stage 2: corticopontine and corticorubral tracts, ALS-stage 3: corticostratial pathway, and ALS-stage 4: proximal portion of the perforant path.

Im Rahmen des Europäischen M. Huntington-Netzwerkes, in das die Neurologische Klinik Ulm auch im Bildgebungsbereich eng involviert ist (einschließlich der Leitung der Working Group Neuroimaging bis zum turnusmäßigen Wechsel beim diesjährigen Jahreskongress) wurden im Zusammenhang von internationalen MRT-basierten Studien zum M. Huntington einschließlich präsymptomatischer Genträger im Querschnitts- und Longitudinal-Design bisher 4 Studien publiziert. Weiterhin ist die Bildgebungs-AG Ulm ein Koordinationszentrum hinsichtlich der MRT-Akquisition und Datenauswertung des Netzwerks für frontotemporale Lobärdegenerationen.

Forschungsschwerpunkt strukturelle und funktionelle MR-Bildgebung

Ein inhaltlicher und methodischer Fokus vieler Studien ist die klinisch basierte Einzelfallcharakterisierung mittels DTI-spezifischer Biomarker. Hierzu wurden vor dem Hintergrund des 2013 publizierten neuropathologischen Konzeptes zum Staging bei ALS (Brettschneider et al., Ann Neurol 2013) mit einem neuartigen Verfahren traktspezifische Einzelpatientencharakterisierungen durchgeführt. Mittels eines spezifischen Algorithmus wurden für die ALS-Stadien 1-4 mit seed-to-target Verfahren Trakte definiert (TOI-basierter Ansatz), innerhalb derer dann DTI-basierte Metriken auf Individualniveau untersucht werden

Research focus structural and functional MR imaging

The characterization of individual cases using DTI-based biomarkers is still a methodological focus in several studies. In the light of the neuropathological staging system for ALS published in 2013 (Brettschneider et al., Ann Neurol 2013), a new technique was used for the tract-based characterisation of individual cases. Using a specific algorithm, tracts were defined for ALS stages 1-4 with a seed-to-target approach (tract of interest, TOI), which was used to analyse DTI metrics at group and individual levels (Fig. 1). The results of the analysis of more than 200 DTI data sets were published; in the meantime a database was set up with more than 400 DTI data sets of ALS patients and control subjects, including more than 30 longitudinal DTI measurements of ALS patients, which were subsequently used to verify the result patterns.

Adaptation and use of the technique in patients with behavioural variant of frontotemporal lobar degeneration (bv-FTLD) has already been implemented; a publication is in preparation.

In 2014, our in-house software package TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking), which had been continually expanded in recent years with emphasis on the analysis of diffusion-weighted MRI data, was further developed, with a focus on the implementation

können (Abbildung 1). Die entsprechende Auswertung von über 200 DTI-Datensätzen wurde publiziert, in der Zwischenzeit wurde die Datenbasis ausgebaut auf über 400 DTI-Datensätze von ALS-Patienten und Kontrollen einschließlich über 30 longitudinaler DTI-Messungen von ALS-Patienten, anhand derer die Resultatmuster bestätigt werden konnten.

Die Adaptation und Anwendung des Verfahrens auf Patienten mit behavioraler Variante der frontotemporalen Lobärdegeneration (bvFTLD) wurde bereits umgesetzt; eine Publikation befindet sich in Vorbereitung.

Der Schwerpunkt der Weiterentwicklung des in den letzten Jahren kontinuierlich ausgebauten hausinternen Softwarepaketes TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking) mit dem Schwerpunkt der Analyse diffusionsgewichteter MRT-Daten bestand im Jahr 2014 in der Implementation von Algorithmen zur multiparametrischen Analyse von intrinsic functional connectivity (IFC)-MRT und DTI Datensätzen. Mit dieser Technik ist es möglich, funktionelle Netzwerke des Gehirns zu identifizieren (Abbildung 2), damit Änderungen der funktionellen Konnektivität zu analysieren und diese letztlich mit DTI-ermittelten strukturellen Veränderungen in Verbindung zu bringen im Sinne einer multiparametrischen Analyse des strukturellen und funktionellen Konnektoms (Abbildung 2).

of algorithms for the multiparametric analysis of intrinsic functional connectivity (IFC)-MRI and DTI data. With this technique, it is possible to identify functional networks of the brain (Fig. 2), to analyse changes in functional connectivity and ultimately link them to DTI-identified structural changes as a multiparametric analysis of the structural and functional connectome (Figure 2).

When looking at IFC-MRI as method of analysis of cerebral functional connectivity in patients with Parkinson's disease, analyses showed significant correlations with oculomotor parameters (Fig. 3). Furthermore, network expansions, in terms of compensatory mechanisms for cognitively unimpaired patients with Parkinson's disease, were demonstrated for the same patient population, when compared with age-matched control subjects, with manifestation of functional disconnections in cognitively impaired Parkinson's disease patients. These data have been published.

As follow-up to the project on statistical comparisons of DTI metrics collected from different recording logs as preparation for multi-centre data collection, further modules on matrix-based 3D-correction were added to the TIFT software. A monocentric study on the application of the methodology with more than 300 records of ALS patients and control subjects was published.

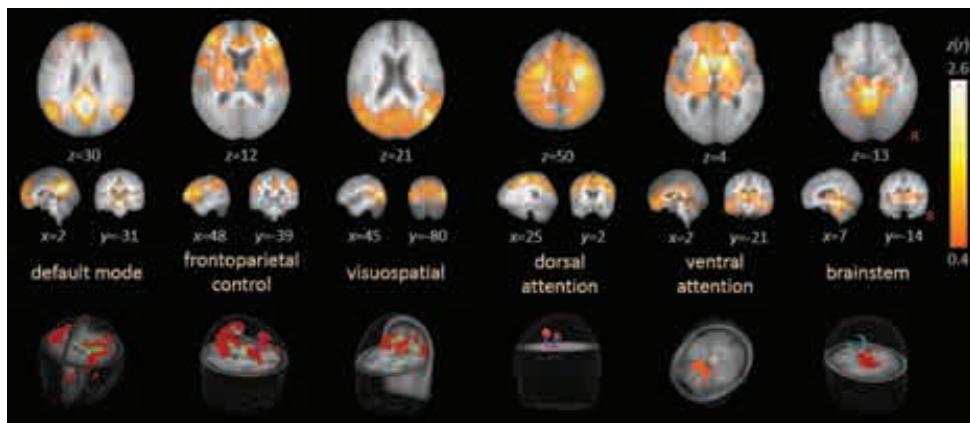


Fig. 2: Intrinsic functional connectivity networks (upper panel); the degree of connectivity is colour-coded according to the colour bars. Lower panel: 3D representation of the connectivity networks (red) with the corresponding connections of the tract (green-blue).

Bezüglich des IFC-MRT als Methode der Analyse der zerebralen funktionalen Konnektivität zeigten Analysen bei Patienten mit M. Parkinson signifikante Korrelationen mit okulo-motorischen Parametern (Abbildung 3). Darüber hinaus konnten für das gleiche Patientenkollektiv verglichen mit altersgematchten Kontrollpersonen Netzwerkexpansionen im Sinne kompensatorischer Mechanismen für kognitiv normale Patienten mit M. Parkinson gezeigt werden, wohingegen sich funktionelle Diskonnektivitäten bei kognitiv beeinträchtigten Parkinson-Patienten manifestieren; diese Daten wurden publiziert.

Als Fortführung des Projektes zur statistischen Vergleichbarkeit von DTI-Metriken aus verschiedenen Aufnahmeprotokollen als Vorbereitung für multizentrisch erhobene Datensätze wurde die TIFT-Software um entspre-

The multiparametric approach, i.e. the combination of structural and functional imaging by DTI and IFC-MRI, was applied to ALS. Five seed-based resting state networks were identified, in analogy to the fibre tracts that were analysed by use of DTI. In the group comparisons between ALS patients and control subjects, a widespread pattern of hyperconnectivity was observed in all networks except for the reference network. As with Parkinson's disease, spatial expansion of the connectivity networks could be demonstrated.

Research focus structural MRI Imaging

In the computer-based analysis of T1w 3D MRI, atlas-based volumetry (ABV) was further established as tool for the investigation of different neurological disorders. The potential of multivariate analyses of regional volumes in

chende Module zur matrizenbasierten 3D-Korrektur erweitert. Eine monozentrische Studie über die Anwendung der Methodik mit über 300 Datensätzen von ALS-Patienten und Kontrollpersonen wurde publiziert.

Der multiparametrische Ansatz, d.h. die Kombination von struktureller und funktioneller Bildgebung mittels DTI und IFC-MRT, wurde bei ALS durchgeführt. Analog zu den mittels DTI analysierten Faserbahnen wurden seed-basiert fünf „resting-state“ Netzwerke identifiziert. Im Gruppenvergleich zwischen ALS Patienten und Kontrollen zeigte sich ein ausgedehntes Muster von Hyperkonnektivitäten in allen Netzwerken, nicht aber im Referenznetzwerk. Eine räumliche Expansion der Konnektivitätsnetzwerke in Analogie zum M. Parkinson (s. oben) konnte gezeigt werden.

different neurodegenerative Parkinsonian syndromes (Parkinson's disease, MSA, PSP) was analysed in a current multicentre study of ABV (together with the Departments of Neurology at the University Hospitals of Munich, Marburg, Düsseldorf). Multiparametric studies, such as the DTI/ABV study published in 2014 on the (cortical and callosal) frontal involvement in PSP, are ongoing.

Research focus optical coherence tomography

In 2014, the SOCIA (Semiautomatic Optical Coherence Image Analysis) software project, started in 2013 was continued. So far, more than 200 OCT images have been analysed. For further details, please refer to the report of the Neuro-ophthalmology Working Group.

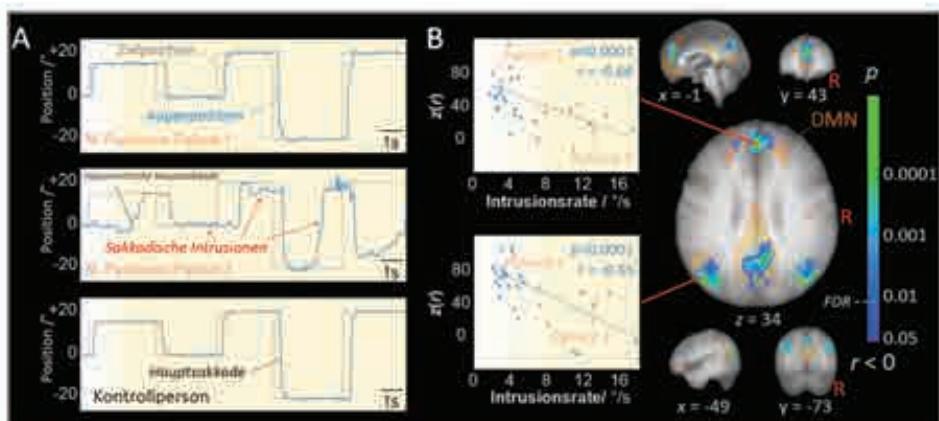


Figure 3: Significant correlations between involuntary saccadic eye movements (intrusions) and functional connectivity in patients with Parkinson's disease. (A) Eye positions recorded from two patients with Parkinson's disease (top, center) and one healthy control subject (bottom). (B) Color-coded clusters indicate significant correlations with the rate of saccadic intrusions.

Forschungsschwerpunkt strukturelle MRT-Bildgebung

Bei der Computer-basierten Analyse von T1w 3D-MRT wurde die Atlas-basierte Volumetrie (ABV) zur Untersuchung unterschiedlicher neurologischer Erkrankungen weiter etabliert. In einer aktuellen multizentrischen ABV-Studie (zusammen mit den Neurologischen Universitätskliniken in München, Marburg, Düsseldorf) wird das Potential multivariater Analysen der regionalen Volumina bei unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen (M. Parkinson, MSA-Formen, PSP) analysiert. Multiparametrische Anwendungen, z.B. in Bezug auf eine 2014 publizierte DTI-Studie zur (kortikalen und callosalen) frontalen Beteiligung bei PSP, sind im Verlauf geplant.

Forschungsschwerpunkt Optische Kohärenztomografie

Im Jahr 2014 wurde das im Vorjahr gestartete Softwareprojekt SOCIA (Semiautomatic optical coherence image analysis) weitergeführt. Hiermit wurden bereits über 200 OCT-Aufnahmen analysiert. Für Details wird auf den Bericht aus der Arbeitsgruppe Neuroophthalmologie verwiesen.

Forschungsschwerpunkt Tier-MRT

Das im Jahr 2011 initiierte regelmäßige Arbeitsgruppentreffen einer „Tier-MRT-Arbeitsgruppe“ (zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. V. Rasche, Core Facility Small Animal MRI, unter

Research focus on small animal MRI

Initiated in 2011, the regular meetings of the “Small animal MRI Working Group” (together with the Working Group of Prof. V. Rasche, Core Facility Small Animal MRI, with the participation of various working groups at the Department of Neurology and other departments at the NCU together with Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) were continued with a growing number of participants and led to the initiation of several projects.

The project on the morphometric evaluation of brain MRI data from cra mice and wt mice using the tissue classification software continued in 2014. So far, two studies have been published.

Based on body fat determination in humans and in cooperation with the Core Facility Small Animal MRI, high-field MRI was used to identify and analyse the percentage of brown adipose tissue in mice. The results have been published in a Huntington’s Disease model.

At the methodological level, the DTI-based applications established in small animal MRI in translational projects are currently being extended to multiparametric imaging in combination of DTI with IFC-MRI and MR spectroscopy.

Mitwirkung verschiedener Arbeitsgruppen der Neurologie und anderer Abteilungen des NCU zusammen mit Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) wurde in einem weiter wachsenden Teilnehmerkreis weiter geführt und führte zur Initiierung zahlreicher Projekte.

Das 2010 begonnene Projekt zu morphometrischer Auswertung der Gehirn-MRT-Daten von Cra-Mäusen und WT-Mäusen mittels der TCS (Tissue Classification Software) wurde 2014 fortgeführt. Bisher wurden hier 2 Studien publiziert.

Aufbauend auf die Körperfettbestimmung beim Menschen wurde in Zusammenarbeit mit der Core Facility Small Animal MRI die Analyse des Fettgewebeanteils von braunem Fett bei Mäusen mittels Hochfeld-MRT durchgeführt; die Ergebnisse wurden publiziert.

Methodisch werden die in den Vorjahren im Rahmen translationaler Projekte im Tier MRT etablierten DTI-basierten Anwendungen derzeit zu multiparametrischer Bildgebung in Kombination von DTI mit IFC-MRT, und MR-Spektroskopie erweitert.

Sektion Neurophysiologie

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek

Akademische Mitarbeiter:

PD Dr. med. E. Pinkhardt
Dr. biol. hum. M. Gorges
Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker
Dr. rer. nat. R. Jürgens (bis zum
31.07.2014)

Technische Mitarbeiter:

R. Kühne
R. Fauß

Der Schwerpunkt der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten der Sektion Neurophysiologie liegt in der gerätegestützten Videookulographie (Abbildung 1) und deren multimodaler Integration. Unser Okulomotoriklabor mit dem seit über einem Jahr etablierten EyeSeeCam®-System zur Messung der Augenbewegungen wurde 2014 abschließend durch die Sana-Medizinisches Servicezentrum GmbH nach §12 des Medizinproduktegesetz entsprechend der DIN EN ISO 14971 positiv bewertet. Die Zahl der klinischen Messungen lag 2014 bei einem bisherigen Höchstwert von 329 (25% ambulante Patienten), im Vergleich zum Vorjahr konnte die Zahl nochmals um mehr als 10% gesteigert werden.

Okulomotorik

Wissenschaftlich befasst sich unsere Arbeitsgruppe weiterhin mit der

Section Neurophysiology

Head:

Prof. Dr. J. Kassubek

Academic staff:

PD Dr. med. E. Pinkhardt
Dr. biol. hum. M. Gorges
Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker
Dr. rer. nat. R. Jürgens (until 31 July
2014)

Technical staff:

R. Kühne
R. Fauß

The focus of the Section's clinical and scientific activities is computer-based video-oculography (Fig.1) and its multimodal integration. Our oculomotor lab used the EyeSeeCam® system for the measurement of eye movements which has been established for more than one year. The measurement environment including the video-oculography device was given a positive rating as per DIN EN ISO 14971 in 2014 by Sana-Medizinisches Servicezentrum GmbH, in agreement with Section 12 Medical Devices Act (Medizinproduktegesetz). In 2014, the number of clinical measurements reached an all-time high with 329 (25 % outpatients); this was an increase of more than 10 % compared with the previous year.

Research on eye movement control

Our group continues to work on the multimodal analysis of the oculomotor

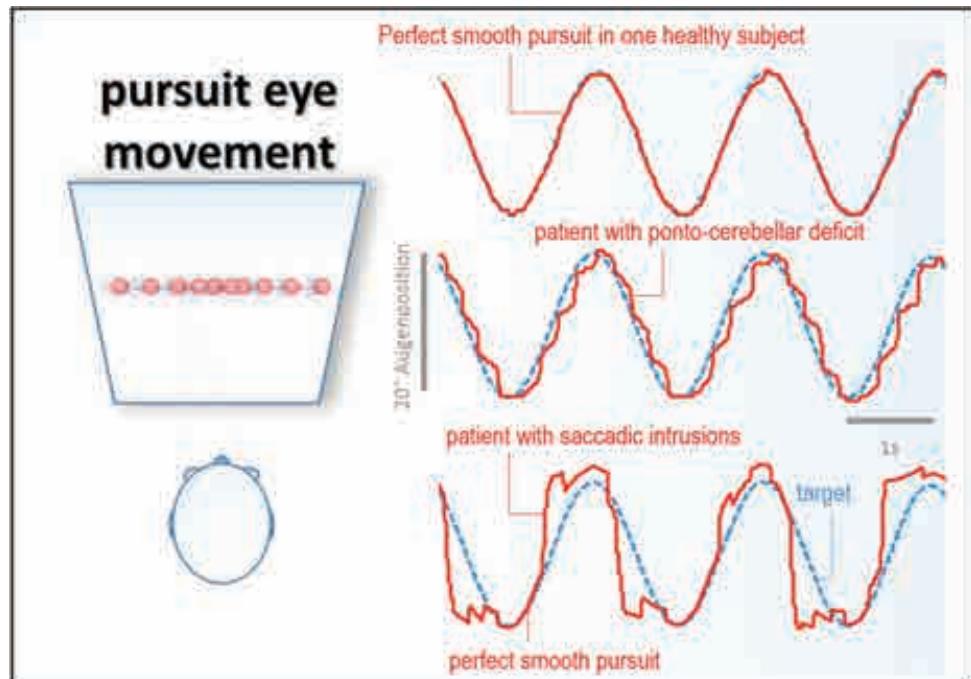


Fig. 1: Representative sample recordings of a sinusoidal target motion (blue dashed traces) for a healthy control person (top, red traces), a patient with pontocerebellar deficits (centre) and a patient with executive dysfunctions (bottom). Patients with pontocerebellar deficits such as in multiple system atrophy present characteristic catch-up saccades (centre), whereas saccadic intrusions in the form of anticipatory saccades (bottom) are typically observed in patients with Parkinson's disease.

multimodalen Analyse des okulomotorischen Phänotyps und dessen bildgebenden Korrelaten. Ein Teil dieser Untersuchungen konnte im Rahmen eines Subprojektes der LANDSCAPE-Studie (s. Beitrag der AG für Bewegungsstörungen) umgesetzt werden (Neurobiol Aging, in press). Zu diesem Thema konnte zudem M. Gorges seine Dissertation mit dem Titel „Cerebral Correlates of Altered Oculomotor Performance in Parkinson's Disease: A Covariance Analysis between Intrinsic Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging and Video-oculography“.

phenotype and its imaging correlates. Some of these investigations were published within a sub-project of the LANDSCAPE Study (see contribution of the Movement Disorders Working Group) (Neurobiology of Aging, in press). This topic was also the subject of M. Gorges' thesis in 2014, entitled "Cerebral Correlates of Altered Oculomotor Performance in Parkinson's Disease: A Covariance Analysis between Intrinsic Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging and Video-oculography". It was demonstrated that in patients with Parkinson's disease,

phy“ 2014 erfolgreich abschließen. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Veränderungen der Blickmotorik bei Patienten mit M. Parkinson im Wesentlichen auf ein exekutives Defizit ohne signifikante Beteiligung im Hirnstamm gelegener okulomotorischer Kerne zurückzuführen sind. Zudem korrelierten die pathologischen Augenbewegungsveränderungen mit der funktionellen Konnektivität in zerebralen Netzwerken (siehe auch Abbildung 2 der Arbeitsgruppe für MRT-Bildgebung).

Mögliche Korrelate zwischen okulomotorischen Veränderungen und Diffusion Tensor Imaging (DTI) bei M. Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen liegen aktuell der Dissertationsarbeit von Frau M. Maier zugrunde. In einem weiteren Dissertationsprojekt beschäftigt sich Frau O. Vintonyak mit der Frage, in welchem Zusammenhang regionale volumetrische Veränderungen (erfasst mittels Atlas-basierter Volumetrie) mit der Blickmotorik bei M. Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen stehen. Zusammenfassend tragen diese Ergebnisse zum pathophysiologischen Verständnis von Parkinsonsyndromen bei.

Im Rahmen des multimodal angelegten Projektes zur Erarbeitung von technischen und klinischen Markern für die neuropathologischen ALS-Stadien (Brettschneider et al., Ann Neurol 2013) wurden, zusätzlich zu computer-basierter MRT-Bildgebung und Neuropsychologie (Einzelheiten hierzu

alterations in oculomotor control were primarily associated with an executive deficit rather than with impaired oculomotor nuclei in the brainstem. Furthermore, there is also a correlation between abnormal eye movement control and functional connectivity within cerebral networks (see Figure 2 of the Neuroimaging Working Group).

Possible correlations between oculomotor alterations and diffusion tensor imaging (DTI) in Parkinson’s disease together with other neurodegenerative Parkinsonian syndromes are currently the subject of M. Maier’s thesis. In another thesis project, O. Vintonyak investigates the correlation between regional volumetric changes (as measured with atlas-based volumetry) and oculomotor performance in Parkinson’s disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes. Together, these examinations may contribute to the understanding of the pathophysiology of Parkinsonian syndromes.

As part of a multimodal-based project for the development of technical and clinical markers in association with the model of the sequential spreading of ALS pathology (Brettschneider et al., Ann Neurol 2013), it was demonstrated that altered eye movement control can be observed as behavioural correlate in a two-stage model (manuscript in preparation): Stage 1 comprises only executive oculomotor deficits, while stage 2 exhibited executive dysfunctions plus changes that are attributable to affected oculomotor nuclei

siehe Berichte der jeweiligen Arbeitsgruppen), okulomotorische Parameter sowohl der exekutiven Funktionen als auch von Funktionen der betroffenen präzerebellären/pontinen Kerngebiete erfasst, die möglicherweise in einen multimodalen Ansatz als technischer Staging-Marker eingehen können. Es konnte gezeigt werden, dass sich veränderte Augenbewegungen als baviorales Korrelat in einem zweistufigen Stadienmodell abbilden lassen (entsprechendes Manuskript in Vorbereitung): Stadium 1 umfasst ein rein exekutives okulomotorisches Defizit; in Stadium 2 zeigen sich Veränderungen, die auf Schädigungen der Blickmotorik im Sinne betroffener präzerebellärer Kerne und der retikulären Formation zurückzuführen sind.

in the brainstem such as the reticular formation.

Cooperation with the Neuropsychology Working Group

A first project on a motor-free implementation of neuropsychological testing using interactive eye movement tracking has just been completed as part of a study to explore cognitive functions in patients with ALS. This study demonstrated a strong correlation between the neuropsychological test results for the traditional paper/pencil version and the developed video-oculography procedure, with the latter method proving to be sensitive for testing of cognitive functions in ALS patients.

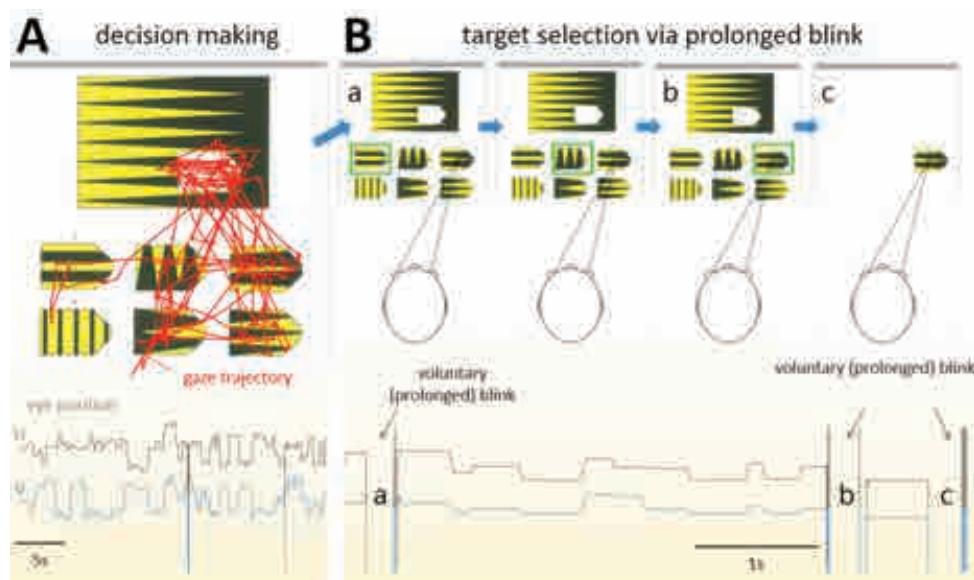


Fig. 2: Coloured Progressive Matrices (CPM) test using eye movement control. (A) Decision-making process and (B) target selecting procedure via voluntary prolonged blinks (a–c). Corresponding traces of horizontal (upper line, in black) and vertical (bottom line, in blue) eye movements are shown in the lower row.

Kooperation mit der AG Neuropsychologie

Zur Untersuchung der kognitiven Funktionen von ALS-Patienten wurde ein erstes Projekt zur PC-gesteuerten Umsetzung von neuropsychologischen Testverfahren mittels interaktiver Augenbewegungen abgeschlossen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die neuropsychologischen Testergebnisse zwischen der klassischen „Paper/Pencil“ Version und dem entwickelten video-okulographischen Verfahren hochsignifikant korreliert sind und letztere Methode sich als sensitiv zur Testung kognitiver Funktionen bei ALS-Patienten erweist. Zukünftig kann dieses Verfahren auch auf Patienten mit bereits deutlich eingeschränkter Motorik und Sprechfähigkeit angewendet werden.

Vestibuläre Psychophysik

Nachdem in den vergangenen Jahren die optokinetische Zirkularvektion (Eigendrehillusion in einem stationären Beobachter, ausgelöst durch Drehung der visuellen Umgebung in Gegenrichtung) im Vordergrund der Arbeiten stand, wurde jetzt die podokinetische Zirkularvektion und ihre Interaktion mit ersterer untersucht. Podokinetische Zirkularvektion entsteht, wenn man sich im Dunkeln auf einer rotierenden Plattform bezüglich des Raumes stabilisiert, indem man sich an einer stationären Struktur festhält und die Plattformdrehung durch aktives Gegendrehen ausgleicht. Anders

In the future, this procedure can also be applied to patients with significantly impaired motor skills and speech production.

Vestibular Psychophysics

While our research over the past few years had focused on optokinetic circularvection (illusory sensation of self-rotation in a stationary observer, caused by the rotation of the visual environment in the opposite direction), the current focus is on podokinetic after-rotation and its interaction with the above. The sensation of podokinetic after-rotation occurs when one holds to a stationary structure in the dark on a rotating platform and compensates for the platform rotation by active counter-rotation. Contrary to general assumptions, only single subjects experienced self-rotation in the opposite direction to platform rotation, while others thought they were rotating in the same direction as the platform or constantly in the same direction, regardless of the platform rotation. This idiosyncratic behaviour was reproducible, in particular when both paradigms were combined, i.e. when both the illuminated visual environment and the rotating platform were rotating: depending on whether optokinetic circularvection and podokinetic after-rotation had the same or the opposite direction with regard to rotation stimulus, this resulted in synergistic interaction with increased illusory rotation in combined stimulation or antagonistic interaction with reduc-

als allgemein angenommen, empfand dabei nur ein Teil der Probanden immer eine Eigendrehung in Gegenrichtung zu Plattformdrehung; andere hatten dagegen den Eindruck, sich in die gleiche Richtung wie die Plattform zu drehen oder immer in die gleiche Raumrichtung unabhängig von der Drehrichtung der Plattform. Dieses idiosynkratische Verhalten war reproduzierbar und insbesondere auch in der Kombination beider Paradigmen – wobei sich die erleuchtete visuelle Umgebung zusammen mit der Plattform dreht – nachweisbar: Je nachdem ob optokinetische und podokinetische Zirkularvektion bei separater Messung die gleiche oder entgegengesetzte Richtung bezüglich des Drehreizes hatten, fand sich eine synergistische Interaktion mit Zunahme der Drehillusion bei kombinierter Reizung oder eine antagonistische mit Abschwächung der Illusion.

tion of illusion.



The Section Neurophysiology team (from left to right):

Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker, R. Fauß, PD Dr. E.H. Pinkhardt, Prof. Dr. J. Kassubek, Dr. biol. hum. M. Gorges, R. Kühne

Arbeitsgruppe Neuropsychologie



Dr. D. Lulé
Dr. J. Heimrath
Dr. S. Böhm
M.Sc. H. Aho-Oezhan
M.Sc. J. Keller
Prof. Dr. I. Uttner

Neuropsychology Working Group



Dr. D. Lulé
Dr. J. Heimrath
Dr. S. Böhm
H. Aho-Oezhan, MSc
J. Keller, MSc
Prof. Dr. I. Uttner

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe Neuropsychologie liegt auf den Entscheidungen der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) bezüglich lebensverlängernden und –verkürzenden Maßnahmen sowie auf der Frage der (neuro-)psychologischen Auffälligkeiten von ALS-Patienten, die über die Veränderungen im motorischen System hinausgehen. Entscheidungen bezüglich lebensrelevanter Maßnahmen wurden bereits in einer prospektiven longitudinalen Studie bei N=135 ALS-Patienten untersucht und wird im Rahmen eines Subprojektes des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten MND-Netzwerkes (www.mnd-als.de) bei weiteren N=300 ALS-Patienten im Querschnitt und im Verlauf von einem Jahr untersucht. Dabei geht es unter anderem um die Determinanten der Entscheidungen wie dem sozialen Umfeld, dem Wohlbefinden, dem autonome Selbstverständnis und den kognitiven Fähigkeiten. Auf internationaler Ebene wird diese Fragestellung in dem durch das Joint Programme for Neurodegenerati-

The research of the Neuropsychology Working Group focuses on the decisions of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) regarding life-prolonging and life-shortening interventions as well as on the issue of (neuro)psychological abnormalities of ALS patients that extend beyond motor system changes.

Decisions concerning life-relevant interventions have already been investigated in a prospective longitudinal study in ALS patients (n=135) and in a subproject of the MND network funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) (www.mnd-als.de) with further ALS patients (n=300), as cross-sectional study and over a period of one year. This involves, among others, the determinants of decisions such as social environment, well-being, autonomous self-image and cognitive abilities. At an international level, this issue is further explored in a cross-country comparative study of Germany, Poland and Sweden as part of a third-party project (NEEDSInALS; www.needsinals.com) funded by the Joint Programme for Neurodegenerati-

rative Diseases (JPND) geförderten Drittmittelprojektes (NEEDSInALS; www.needsinals.com) in einem Ländervergleich zwischen Deutschland, Polen und Schweden weitergeführt. Dabei werden die rechtlichen, ethischen und religiösen Hintergründe der Entscheidungen bezüglich Lebensverlängerung und -verkürzung der ALS-Patienten, der Angehörigen und der behandelnden Ärzten untersucht.

Des Weiteren beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Frage der kognitiven Auffälligkeiten bei neurodegenerativen Erkrankungen. Dafür wird im Rahmen des MND-Netzes der Zusammenhang von Kognition und Entscheidungen bezüglich Lebensverlängerung- und -verkürzung bei ALS-Patienten mit kognitiven Auffälligkeiten (cognitive impairments, ALSci) und mit frontotemporaler Demenz (ALS-FTD) untersucht. Es wird die Hypothese geprüft, inwiefern ein Zusammenhang vom Auftreten kognitiver Auffälligkeiten bei ALS und ALS-FTD-Patienten und deren Entscheidungen (eventuell ohne Rücksicht auf andere) das Leben verlängern zu wollen, besteht.

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

ve Diseases (JPND). This study investigates the legal, ethical and religious reasons behind the decisions of ALS patients, relatives and their treating doctors regarding life-prolonging and life-shortening interventions.

The Working Group is also investigating the issue of cognitive abnormalities in neurodegenerative diseases. In the context of the MND network, the group explores the relationship between cognition and decisions regarding life-prolonging and life-shortening interventions in ALS patients with cognitive impairment (ALSci) and frontotemporal dementia (ALS-FTD). The study looks at the hypothesis whether there is a relationship between the occurrence of cognitive abnormalities in ALS and ALS-FTD patients and their decisions on wanting to extend life.

In the context of the ALS Registry Swabia, further extensive neuropsychological examinations were carried out in those patients enrolled in the ALS Registry, who had shown signs of cognitive impairment and behavioural problems in short screenings. We also work closely with the FTLD Registry in Swabia.

Furthermore, we are working towards establishing a link between neuropsychological abnormalities and the clinical subtypes of ALS and to possibly utilise the neuropsychological parameters as biomarkers of disease progression, in line with Prof. Dr. Braak's ALS staging (Braak staging of ALS), which has been replicated *in vivo* by Prof. Dr.

Register in Schwaben.

Außerdem ist es das Ziel, neuropsychologische Auffälligkeiten mit den klinischen Subtypen der ALS in Zusammenhang zu bringen und die neuropsychologischen Parameter möglicherweise als biologische Marker des Erkrankungsverlaufs im Sinne des ALS-Stagings nach Prof. Dr. Braak, das von Prof. Dr. Kassubek und Kollegen in vivo mit DTI repliziert werden konnte, zu nutzen.

Zur Untersuchung spezifischer kognitiver Auffälligkeiten bei der ALS wurde eine Validierung des speziell auf die ALS zugeschnittenes neuropsychologisches Kognitionsscreeningverfahren Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) in Zusammenarbeit mit Hannover, St Gallen und Edinburgh bei N=136 ALS-Patienten und N=160 gesunden Kontrollen durchgeführt. Seit 2014 wird der ECAS als Kognitionsscreeningtool bei der ALS in der Klinik für Neurologie standardisiert verwendet und kam bereits bei N=335 ALS-Patienten zum Einsatz.

Des Weiteren fand 2014 eine Untersuchung von kognitiven Funktionen bei der ALS mithilfe der Motorik-unabhängigen Technik des Eyetracking statt (Abbildung 2). Im Rahmen der Studien wurden neuropsychologische Methoden entwickelt, die auch im fortgeschrittenen Stadium der ALS bei der Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten Anwendung finden können. Es wurden zwei Verfahren (D2 zur Messung der Aufmerksamkeit

Kassubek and colleagues, using DTI. To investigate the specific cognitive abnormalities of ALS patients, the ALS-specific neuropsychological Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen was validated in ALS patients (n=136) and healthy controls (n=160) in cooperation with Hanover, St. Gallen and Edinburgh. At the Department of Neurology, ECAS has been used as routine screening tool in the assessment of cognitive impairment in ALS patients (n=335) since 2014.

Furthermore, in 2014 a study of cognitive function in ALS was carried out, that uses eye tracking, a technique that is dependent only on residual eye movement function (Fig. 2). In these studies, neuropsychological methods were developed for the assessment of patients' cognitive abilities even in the advanced stages of ALS. Two techniques (D2 to measure attention and CPM for the measurement of deductive reasoning) have been successfully tested in a group of ALS patients (n=48) and healthy subjects (n=32). The next step sees the aforementioned ECAS translated into a technique that is not dependent on motor function. In addition, neuropsychological methods of controlling are being adapted for use with brain-computer interfaces (BCIs). Currently, ECAS is being adapted for the BCI system.

As part of the DFG project "Cortical reorganization in ALS" the previous results on pathological involvement

und die CPM zur Messung des deduktiven Denkens) erfolgreich in einer Gruppe von N=48 ALS-Patienten und N=32 gesunden Personen getestet. Im nächsten Schritt wird der zuvor erwähnte ECAS in eine motorik-freie Version übersetzt. Zusätzlich werden neuropsychologische Verfahren zur Steuerung durch Brain Computer Interfaces (BCIs) adaptiert. Aktuell erfolgt die Anpassung des E-CAS an das BCI-System.

Im Rahmen des DFG-Projektes zur „kortikalen Reorganisation bei der ALS“ wurden die bisherigen Ergebnisse zur pathologischen Beteiligung und kortikalen Plastizität im motorischen und in extramotorischen Systemen mit Hilfe von fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) und aufgabenfreier IFC (intrinsic functional connectivity) bestätigt und erweitert. Dabei zeigt sich, dass kortikale Reorganisation in Assoziationsarealen stattfindet, solange für den Patienten noch ein Bezug zu der Aufgabe besteht. Dieses bezugsabhängige Reorganisationsmuster zeigte sich sowohl im motorischen Netzwerk (für Bewegungen, die noch ausgeführt werden können im Vergleich zu solchen, die nicht mehr ausgeführt werden können), als auch im emotionalen Netzwerk (je mehr soziale Kontakte desto mehr Zusatzaktivierung) gezeigt werden. Auch im kognitiven Netzwerk gab es Hinweise in einer intrinsischen funktionellen Konnektivitätsstudie, dass mit steigender

and cortical plasticity in motor and extramotor systems have been confirmed and expanded with the help of fMRI (functional magnetic resonance imaging) and task-free (or intrinsic) functional connectivity (IFC). In this context, it became apparent that cortical reorganization takes place in cortical association areas, as long as the patient still can relate to the task. This task-dependent pattern of reorganisation was demonstrated for both the motor network (for movements that can still be carried out as opposed to those that cannot), and the emotional network (the more social contacts the more additional activation). In an intrinsic functional connectivity study, there was also evidence in the cognitive network that, with increasing cognitive limitation, additional network components (parahippocampal parietal connections of the default mode network) became more synchronized.

Emotional processing in ALS patients with pathological laughing and crying (involuntary emotional expression disorder, IEED) was investigated in ALS patients (n=10) and healthy subjects (n=9), using visual and acoustic emotional stimuli.

Dr. Heimrath, Dr. Böhm, Dr. Keller, Dr. Aho-Oezhan under the leadership of Dr. Lulé, as well as Prof. Dr. Uttner and Prof. Dr. Ludolph of the Department of Neurology have instrumental roles in the studies, in cooperation with Prof.

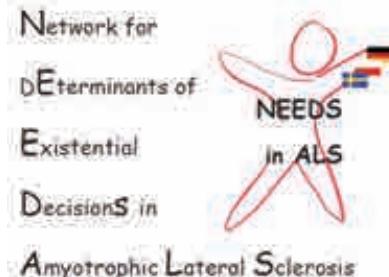
kognitiver Einschränkung zusätzliche Netzwerkkomponenten (parahippocampalparietale Verbindungen des default mode Netzwerkes) stärker synchronisiert werden.

Emotionale Verarbeitung bei ALS-Patienten mit pathologischen Lachen und Weinen („involuntary emotional expression disorder“, IEED) wurde mit visuellen und akustischen emotionalen Reizen bei N=10 ALS-Patienten und N=9 Gesunden durch untersucht.

An den Arbeiten sind in der Neurologie maßgeblich Dr. Heimrath, Dr. Böhm, Dr. Keller, Dr. Aho-Oezhan unter der Leitung von Dr. Lulé, sowie Prof. Dr. Uttner und Prof. Dr. Ludolph beteiligt in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Heiner Fangerau (Medizinische Ethik), Prof. Dr. Niels Birbaumer (Tübingen) und Prof. Dr. Andrea Kübler (Würzburg). Für internationale Studien besteht eine Kooperation mit Prof. Peter Andersen (Umea, Schweden) und Dr. Magdalena Kuzma (Warschau, Polen). Außerdem sind noch Dr. M. Gorges. Prof. Dr. J. Kassubek, PD Dr. E. Pinkhardt, PD. Dr. H.-P. Müller sowie Prof. Dr. G. Grön an verschiedenen Projekten beteiligt. IEED: Frau Dr. A. Hübers; technische Umsetzung: Ralph Kühne, Sonja Fuchs.

Dr. Heiner Fangerau (Medical Ethics), Prof. Dr. Niels Birbaumer (Tübingen) und Prof. Dr. Andrea Kübler (Würzburg). For international studies there is a cooperation with Prof. Peter Andersen (Umea, Sweden) and Dr. Magdalena Kuzma (Warsaw, Poland). Also involved in several projects are Dr. M. Gorges. Prof. Dr. J. Kassubek, PD Dr. E. Pinkhardt, PD. Dr. H.-P. Müller and Prof. Dr. G. Grön. IEED: Dr. A. Hübers; technical implementation: Ralph Kühne, Sonja Fuchs.

Acknowledgement



Acknowledgement



The research of the group is supported by the EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND) initiative. This research initiative is supported by the following organisations under the leadership of JPND - among others, The Federal Ministry for Education and Research (BMBF FKZ) in Germany, Vetenskaprådet Sverige in Sweden and Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) in Poland. The research was also supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG 336/13-2 and BI 195/54-2) and the BMBF (BMBF #01GQ0831, BMBF #01GM1103A, MND-net).

Urkunde



Lilly-Quality of Life Preis 2014

anlässlich

Dr. rer. nat. Dorothée Lulé, PhD
Prof. Dr. Dr. hc. mult. Niels Birbaumer
Prof. Dr. med. Albert Ludolph

für

"Lebensqualität und lebensrelevante Entscheidungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose"




 Antworten, auf die es kommt.

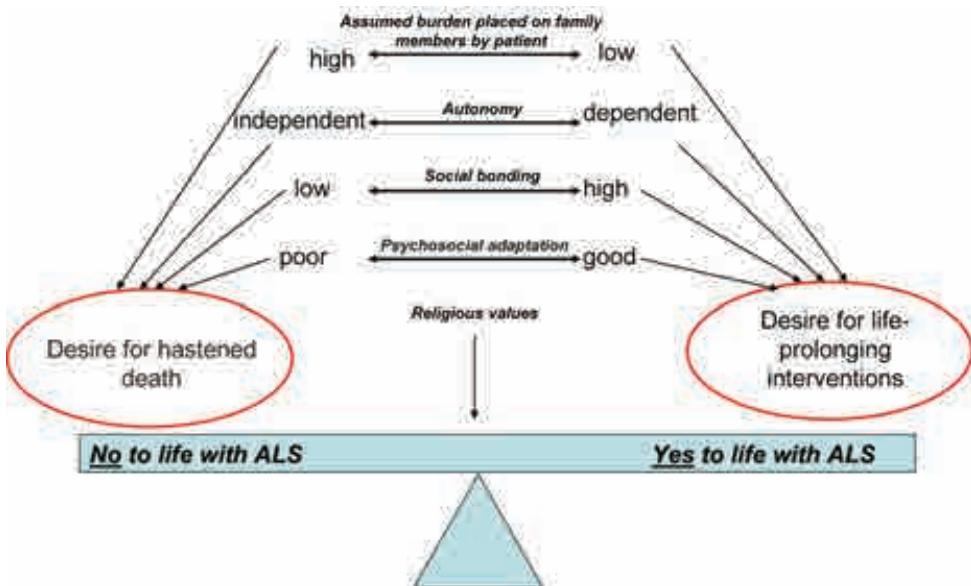


Fig. 1: Potential determinants of decisions regarding life-prolonging (e.g. PEG, NIV, IV) or life-shortening interventions (e.g. no interventions, termination of interventions) or reducing them (e.g. administration of medication).

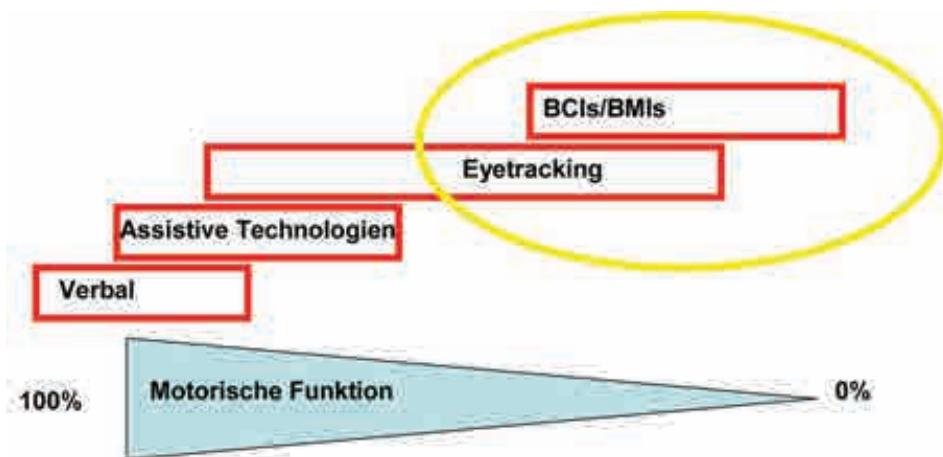


Fig. 2: Previously, verbal communication was used to collect data on cognitive abnormalities in ALS, where necessary with the aid of assistive technologies (e.g. letter board, where patient is able to point). In advanced motor impairment, it was not possible to collect data on cognitive deficits until now. The adaptation of neuropsychological processes for eye tracking / BCI control allows a description of the cognitive status, even for locked-in syndrome, for which there is currently no reliable data on cognition in ALS available.



PROJECTS SUPPORTED BY JPND

NEEDS in ALS

**Network for determining existential decisions
in Amyotrophic Lateral Sclerosis**

The overall aim of the project is to determine factors of decisions to prolong or shorten life in patients with a severe life-threatening disease in different European countries. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) will serve as a model disease in which body functions are lost in a short period of time. Loss of movement and speech are most prominent and death usually occurs within 3-5 years. The reasons for decisions to prolong (with for example, mechanical ventilation) or shorten life (with for example, euthanasia) are mostly unknown.

ALS patients, caregivers and physicians will be interviewed in Germany, Sweden and Poland. Official records (legislative texts, health insurance standards and medical practice guidelines) will additionally be used. Individual factors (e.g. personal beliefs) will be distinguished from general factors (e.g. national healthcare policy). It will be a unique approach on how and why severely physically challenged patients decide the way they do and why decisions varies significantly between different European countries.

Data will impact on general discussions on living wills and end-of-life decision making policy. Best medical practice guidelines for clinicians and handbook for patients will be provided. Workshops for expert and laymen discussions will be organised.

Total Funding:	€0.3M Headline *
Start Date:	January 2014
Duration:	3 years
Coordinators:	Dorothee Lutz
	T: +497311775267
	E: dorothee.lutz@uni-muenster.de



Project Partners:



○ Dorothee Lutz, University of Münster, Germany

Germany: **Dorothee Lutz**, University of Münster, Germany

Germany: **Gisela Bodenbacher**, University of Jena, Germany

Sweden: **Peter Andersson**, Umeå University, Sweden

Poland: **Magdalena Kuzma-Kozakiewicz**, Medical University of Warsaw, Poland

*Contribution from participating JPND Member Countries are currently being finalised for the present

Fig. 3: Fact sheet of the JPND project NEEDS in ALS

Neuroophthalmologie



Neuro-ophthalmology

**Leiter:**

PD Dr. E.H. Pinkhardt

Head:

PD Dr. E.H. Pinkhardt

Mitarbeiter:

Dr. F. Lauda
R. Fauss (MTA)

Team:

Dr. F. Lauda
R. Fauss (MTA)

Kooperation:

Prof. Dr. J. Kassubek (Ambulanz für Bewegungsstörungen, Sektion Neurophysiologie)

Prof. Dr. H. Tumani (Ambulanz für entzündliche ZNS Erkrankungen)

Cooperation:

Prof. Dr. J. Kassubek (Outpatient clinic for Movement Disorders, Neurophysiology Division)

Prof. Dr. H. Tumani (Outpatient clinic for Inflammatory CNS diseases)

Doktoranden:

P. M. Tritarelli
K. Böhm

PhD students:

P. M. Tritarelli
K. Böhm

Bei der Optischen Kohärenztomographie (OCT) wird das Interferenzmuster von Licht niedriger Kohärenzlänge mittels Interferometrie untersucht. Die Methode eignet sich zur Abbildung von retinalen Strukturen (Nervenfaserschicht und Nervenzellschicht der Retina als Teil des ZNS) und wird bei einer möglichen Auflösung von bis zu 3.5 µm auch als „optische Biopsie“ bezeichnet.

Auf neurologischem Gebiet erhält die Methode ihre Bedeutung, indem sie Veränderungen von Neuronen und Axonen der Netzhaut, die Teil des zentralen Nervensystems sind abbilden kann, die sonst nur invasiven Verfahren zugänglich sind. Damit ist die OCT geeignet Zeichen der Degeneration

Optical coherence tomography (OCT) uses interferometry to determine the interference pattern of a light source with low coherence length. The method can be used for the mapping of retinal structures (nerve fiber layer and nerve cell layer of the retina as part of the central nervous system) and with a possible resolution of up to 3.5 µm, it is also called “optical biopsy”.

The significance of this method for neurology lies in the device's ability to map changes in retinal neurons and axons, which are part of the central nervous system and usually only accessible with invasive procedures. OCT is therefore a suitable tool in the detection of signs of CNS degeneration or inflammation in multiple sclero-

oder Entzündung des ZNN bei Multipler Sklerose und neurodegenerativen Erkrankungen (M. Parkinson, atypische Parkinson Syndrome, Amyotrophe Lateralsklerose) zu untersuchen.

Aufbauend auf die 2013 veröffentlichten Studie zu OCT bei Parkinson Syndromen (M. Schneider, .., E. H. Pinkhardt, "Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study.", Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996), Aug. 2013.) wurde mit einem verbesserten OCT mit höherer Auflösung und einem optimierten Auswerteverfahren eine neue Kohorte von Parkinson Patienten gemessen. Es konnten dabei spezifische Veränderungen der Retina bei M. Parkinson gezeigt werden (Abbildung).

Ebenso wurde ein großes Patientenkollektiv mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) untersucht. Dabei zeigten sich hoch signifikante Veränderungen einzelner Netzhautschichten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit neuropathologischen Untersuchungen der Retina bei ALS, die ebenso retinale Veränderungen bei ALS aufzeigen konnten.

Die 2013 initiierte multizentrische Studie mit dem Titel „Intrinsic remodeling of the fovea in Parkinson's Disease“ konnte bereits in der Zwischenanalyse nach Ende des ersten Jahres hoch signifikante Veränderungen der dreidimensionalen Struktur der Retina bei M. Parkinson zeigen. Diese

sis and neurodegenerative diseases (Parkinson's disease, atypical parkinsonian syndromes, amyotrophic lateral sclerosis (ALS)).

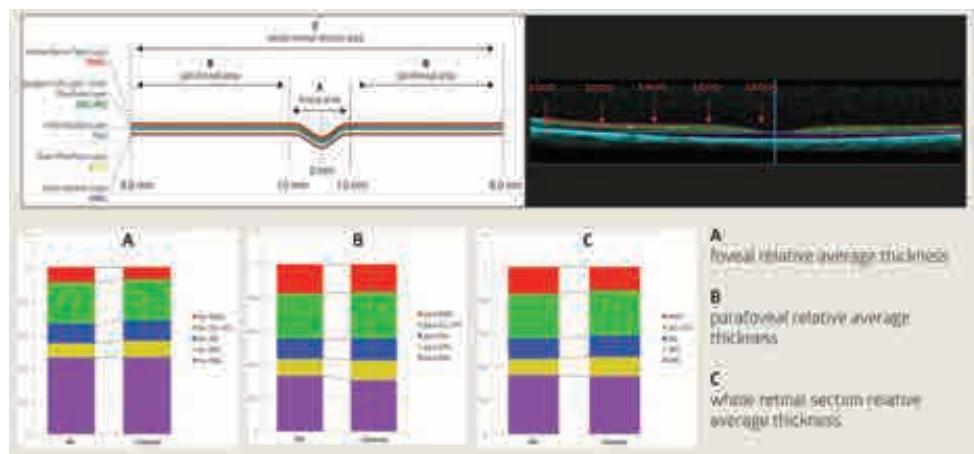
Building on the study on OCT in parkinsonian syndromes published in 2013 (M. Schneider, .., E. H. Pinkhardt, "Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study.", Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996), Aug. 2013.) an improved OCT with higher resolution and an optimized evaluation process was used to measure a new cohort of Parkinson's patients, which subsequently showed specific retinal changes in Parkinson's patients (Diagram).

A large patient population with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) was also investigated. This showed highly significant changes to individual retinal layers. These results are consistent with neuropathological studies of the retina in ALS that also demonstrated retinal changes.

A multi-center study entitled "Intrinsic remodeling of the fovea in Parkinson's disease", which was initiated in 2013, already demonstrated in the interim analysis at the end of year one significant changes in the three-dimensional structure of the retina in Parkinson's disease. This study is a cooperation between the New York State University, the University of Miami and the University of Ulm under the leadership of Prof. Bodis-Wollner (New

durch die „Michael J. Fox Foundation for Parkinson’s Research“ finanziell unterstützte Studie ist eine Kooperation der New York State University, der University of Miami und der Universität Ulm unter der Federführung von Prof. Bodis-Wollner (New York). Innerhalb von 2 Jahren werden insgesamt 170 Patienten mit M. Parkinson und 170 Kontrollen (davon je 70 in Ulm) mittels OCT untersucht werden.

York). The study received funding from the “Michael J. Fox Foundation for Parkinson’s Research”. Over a period of 2 years, a total of 170 patients with Parkinson’s disease and 170 controls (of which 70 each in Ulm, Germany) were examined with the OCT.



Absolute thickness of the retinal layers divided into parafoveal and foveal sectors (A, B, C, D) in patients with Parkinson’s disease (PD) and controls. (RNFL= retinale retinal nerve fibre layer, GCL+IPL= ganglion cell layer and inner plexiform layer; INL= inner nuclear layer, OPL = outer plexiform layer, ONL = outer nuclear layer, WRT = whole retinal thickness)

Modelle motorischer Systemerkrankungen



Prof. Dr. A.C. Ludolph
Prof. Dr. H. Tumani
Prof. Dr. P. Wong
Prof. Dr. L. Dupuis
Dipl.-Biol. D. Wiesner
Dr. rer. nat. K. E. Braunstein
Cand. med. I. Wantzen
Dipl. Ing. (FH) B. Linkus

Unsere Arbeit mit Mausmodellen für neurodegenerative Erkrankungen konzentriert sich im Wesentlichen auf drei verschiedene Aspekte. Ein Aspekt ist die Durchführung präklinischer Studien an bereits etablierten Mausmodellen, wie dem international anerkannten SOD1G93A Mausmodell für die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) mit dem Ziel die Ergebnisse der präklinischen Studien in die Klinik zu übertragen. Ein anderer Aspekt unserer Arbeit ist die Untersuchung ALS-relevanter Pathomechanismen. Ein weiterer wichtiger Aspekt unserer Arbeit konzentriert sich auf die Charakterisierung des Phänotyps und die Untersuchung der Pathomechanismen neu entwickelter Mausmodelle für Motoneuronerkrankungen (MND), wie z. B. dem TDP-43 Mausmodell, das eine humane ALS-verursachende Mutation exprimiert und dem FUS-Mausmodell. Beide Mausmodelle beruhen auf neuen Genmutationen, die direkt oder indirekt mit Motoneuronerkrankungen wie der ALS im Zusammenhang stehen.

Models of Motor System Disorders



Prof. Dr. A.C. Ludolph
Prof. Dr. H. Tumani
Prof. Dr. P. Wong
Prof. Dr. L. Dupuis
Dipl.-Biol. D. Wiesner
Dr. rer. nat. K. E. Braunstein
Cand. med. I. Wantzen
Dipl. Ing. (FH) B. Linkus

Our research with mouse models for neurodegenerative diseases concentrates primarily on three different aspects. One aspect is conducting pre-clinical studies on already established mouse models such as the internationally recognized SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), with the aim of translating the results of preclinical studies to the clinic. Another aspect of our research is to study ALS-relevant pathomechanisms. A further important aspect of our research focuses on phenotype characterisation and investigation of pathomechanisms of newly generated mouse models for motor neuron disease (MND), such as the TDP-43 mouse model that expresses a human ALS-causing mutation and the FUS mouse model. Both mouse models are based on new genetic mutations that are directly or indirectly linked with motor neuron diseases such as ALS. As part of a preclinical study, we have studied the mechanism of action of the immune modulator FTY720 in the

Im Rahmen einer präklinischen Studie haben wir den Wirkmechanismus des Immunmodulators FTY720 im SODG93A- Mausmodell der Amyotrophen Lateralsklerose untersucht. Bei FTY720 handelt es sich um ein Medikament, das unter dem Namen Gilenya™ für die Behandlung der Multiplen Sklerose weltweit zugelassen ist. Neben der bekannten systemischen, antiinflammatorischen Wirkung haben wir eine mögliche neuroprotektive Wirkung der Substanz auf die Motoneuronen im SODG93A-Mausmodell untersucht. Bei der Charakterisierung des G59S-Dynaktin Mausmodells, das die humane G59S-Mutation der p150Glued Untereinheit des Dynaktin-Multiproteinkomplexes überexprimiert, konnten gestörte Stoffwechselvorgänge nachgewiesen und potentielle Behandlungsstrategien identifiziert werden. Aktuell untersuchen wir peristatische Risikofaktoren die zum Ausbruch der ALS führen können sowie ALS relevante Pathomechanismen wie die TDP-43 Aggregation. Dazu stehen uns neu entwickelte Mausmodelle für Motoneuronerkrankungen zur Verfügung wie z. B. das FUS(R506X)-Mausmodell, und das TDP-43G298S-Mausmodell, das uns im Rahmen einer Kooperation mit Prof. Dr. P. Wong von der Johns Hopkins Universität in Baltimore, USA für Forschungszwecke überlassen wurde. Ziel der Untersuchungen ist es neue Erkenntnisse über die Auswirkungen der jeweiligen Mutation auf den Phänotyp der Tiere

SOD1G93A- mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. FTY720 is a drug that is approved worldwide for the treatment of multiple sclerosis under the name Gilenya™. In addition to the well-known systemic anti-inflammatory effect, we have studied a possible neuroprotective effect of the compound on motor neurons in the SOD1G93A- mouse model. Characterisation of the G59S-Dynactin mouse model, overexpressing the human G59S mutation of the p150Glued subunit of the Dynactin multiprotein complex, revealed abnormal metabolic processes, and lead to the identification of possible new treatment strategies. Currently we are investigating peristatic risk factors for ALS, as well as relevant pathomechanisms such as TDP-43 aggregation. For this, we have newly developed mouse models for motor neuron disease available such as the FUS(R506X) mouse model and a TDP-43G298S-mouse model kindly provided by Prof. Dr. P. Wong, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, United States, as part of our co-operation. , The aim of the studies is to gain new insights into the effects of the respective mutation on the phenotype of the mice, to identify risk factors and to investigate relevant pathomechanisms of ALS.

The characterisation of the mouse models is carried out in close cooperation with Prof. Luc Dupuis (INSERM, Strasbourg, France) and the Group of Prof.

zu gewinnen, Risikofaktoren zu identifizieren und Pathomechanismen der ALS zu untersuchen.

Die Charakterisierung der Mausmodelle erfolgt in enger Kooperation mit Prof. Luc Dupuis (INSERM, Strasbourg, Frankreich) und der Arbeitsgruppe von Prof. Phillip Wong (Johns Hopkins Universität, Baltimore, USA). Die Arbeiten an FTY720 wurden von der Firma Novartis, Deutschland gefördert.

Phillip Wong (Johns Hopkins University, Baltimore, United States). The research on FTY720 has been supported by Novartis, Germany.



The Models of Motor System Disorders team (from left to right):
Anja Wipp, Birgit Linkus, Diana Wiesner

Genetische Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Prof. Dr. T. Böckers

Prof. Dr. M. Neumann

Dipl. Ing. (FH) B. Linkus

Dr. M. Demestre

Dr. rer. nat. S. Putz

cand. Dr. rer. nat. J. Higelin

cand. Dr. med. L. Semelink-Sedlacek

Die Erforschung der Genetik der Amyotrophen Lateralsklerose hat in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte gemacht und zahlreiche bisher unbekannte genetische Risikofaktoren der ALS identifiziert. Das Ziel unserer Arbeit ist es die Funktionen und Eigenschaften dieser Genprodukte im Hinblick auf die pathogenen Mutationen weiter zu beleuchten.

Als zelluläres Modellsystem verwenden wir hierzu hauptsächlich humane induziert pluripotente Stammzellen (IPS Zellen). Die IPS-Technik besticht vor allem dadurch, dass die untersuchten Zellen direkt von ALS-Patienten stammen und damit genau den patientenspezifischen genetischen Hintergrund aufweisen. Zur Generierung der patientenspezifischen IPS-Linien sammeln wir Keratinozyten aus den Haarproben von ALS-Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Durch Reprogrammierung mit den sogenannten Yamanaka-Faktoren werden die

Genetic risk factors of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Prof. Dr. T. Böckers

Prof. Dr. M. Neumann

Dipl. Ing. (FH) B. Linkus

Dr. M. Demestre

Dr. rer. nat. S. Putz

cand. Dr. rer. nat. J. Higelin

cand. Dr. med. L. Semelink-Sedlacek

Research into the genetics of amyotrophic lateral sclerosis has made significant progress in recent years and has identified many previously unknown genetic risk factors of ALS. The aim of our research is to further explore the functions and properties of these gene products in terms of pathogenic mutations.

As cellular model system, we primarily use human induced pluripotent stem cells (IPS cells). The advantage of the IPS technology is that the investigated cells come directly from ALS patients, and thus have exactly the patient-specific genetic background. To generate patient-specific IPS lines, we collect keratinocytes from hair samples from ALS patients and healthy control subjects. By reprogramming with the Yamanaka factors, the keratinocytes become pluripotent stem cells that are very similar to embryonic stem cells and can differentiate into all three germ layers.

Keratinozyten in pluripotente Stammzellen umgewandelt, welche embryonalen Stammzellen sehr ähneln und in alle drei Keimblätter differenzieren können.

Unser besonderes Interesse gilt dabei klinisch belegten Mutationen in Proteinen des RNA-Metabolismus. Dazu gehört das RNA-Bindungsprotein FUS (fused in sarcoma) und das bisher uncharakterisierte Genprodukt C9ORF72 (chromosome 9 open reading frame 72). Bei FUS handelt es sich um ein multifunktionales Protein mit wichtigen Funktionen bei der Transkription, beim Spleißen und beim RNA-Transport. Während das Protein normalerweise hauptsächlich im Zellkern lokalisiert ist, konnte bei ALS Patienten mit entsprechenden Mutationen eine verstärkte Akkumulation und Aggregatbildung im Zytoplasma nachgewiesen werden. Mutationen in C9ORF72 sind die mit Abstand häufigste genetische Ursache familiärer und sporadischer ALS. Interessanterweise betreffen die Mutationen einen nichtkodierenden Bereich des Gens und bestehen aus einer Expansion repetitiver Elemente. Wir interessieren uns besonders für den Einfluss der Mutationen auf die Bildung interneuronaler und neuromuskulärer Synapsen. Neben den interneuronalen Synapsen spielen speziell in Motoneuronen auch neuromuskuläre Synapsen eine entscheidende Rolle. In ALS Tiermodellen steht der Verlust dieser neuromuskulären Verbindun-

We are particularly interested in the clinically documented mutations in proteins of RNA metabolism. This includes the RNA-binding protein FUS (fused in sarcoma) and the currently uncharacterised gene product C9ORF72 (chromosome 9 open reading frame 72). FUS is a multifunctional protein with important functions in the transcription, splicing and RNA transport. While the protein is primarily located in the nucleus, ALS with the relevant mutations showed an increased accumulation and aggregate formation in the cytoplasm. Mutations in C9ORF72 are by far the most common genetic cause of familial and sporadic ALS. Interestingly, the mutations affect a non-coding region of the gene and consist of an expansion of repetitive elements.

We are particularly interested in the impact of mutations on the formation of interneuronal and neuromuscular synapses. In addition to the interneuronal synapses, neuromuscular synapses play a decisive role, especially in motor neurons. In ALS animal models, the loss of this neuromuscular connection marks the beginning of neurodegeneration. To obtain a suitable model system for this important process over the course of the disease process, we have established the differentiation of myotubes from human iPS cells. We were thus able to start co-cultures from iPS muscle cells and iPS motor neurons of ALS patients and healthy control subjects. From the comparison

gen am Beginn der Neurodegeneration. Um ein geeignetes Modellsystem für diesen wichtigen Prozess im Verlauf des Krankheitsprozesses zu erhalten, haben wir die Differenzierung von Myotuben aus humanen IPS Zellen etabliert. Dadurch sind wir in der Lage Cokulturen aus IPS-Muskelzellen und IPS-Motoneuronen von ALS Patienten und gesunden Kontrollpersonen als anzulegen. Aus dem Vergleich erhoffen wir Einblicke in wichtige Pathomechanismen der ALS zu erhalten.

we hope to gain insights into important pathomechanism of ALS.

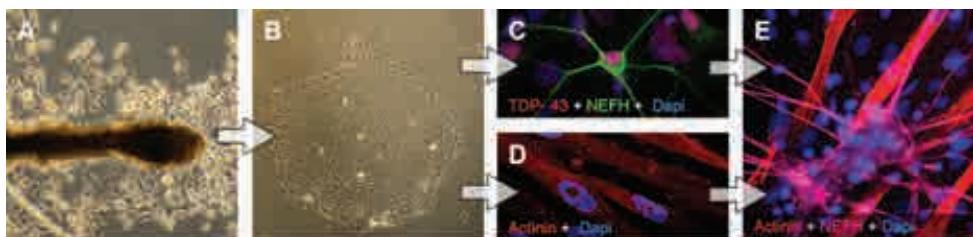


Fig. 1: Induced pluripotent stem (IPS) cells as a model system for ALS: Under certain conditions, keratinocytes can be obtained from the hair of a patient or a control subject and then cultivated (A). Stem cells are generated by reprogramming those keratinocytes exhibit a characteristic morphology and will grow in colonies (B). Using appropriate protocols, stem cells can be differentiated in, e.g. myotubes (C) or motor neurons (D). Under certain conditions mixed cultures of motor neurons and muscle cells can be produced, where, among others, neuromuscular synapses will form (E).

Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS



Prof. Dr. J. Weishaupt
Dr. K. Müller
Dr. A. Freischmidt
Dr. W. Ruf
Dr. D. Brenner
M. Feiler, M.Sc.
L. Zondler, M.Sc.
A. Helferich, M.Sc.
S. Brockmann, M.Sc.
N. Marroquin, M.Sc.
E. Jasovskaja (TA)
N. Todt (TA)
Cand. med. M. Schöpflin
Cand. med. S. Stranz

Molecular Genetics and Epigenetics of ALS



Prof. Dr. J. Weishaupt
Dr. K. Müller
Dr. A. Freischmidt
Dr. W. Ruf
Dr. D. Brenner
M. Feiler, MSc.
L. Zondler, MSc.
A. Helferich, MSc.
S. Brockmann, MSc.
N. Marroquín, MSc.
E. Jasovskaja (TA)
N. Todt (TA)
Cand. med. M. Schöpflin
Cand. med. S. Stranz

Die Arbeit unserer Arbeitsgruppe konzentriert sich auf die Aufklärung der molekularen Mechanismen der ALS-Pathogenese sowie der Entwicklung von darauf basierenden Biomarkern. Zum einen wird von uns die bislang kaum untersuchte Rolle des peripheren, angeborenen Immunsystems, speziell von Monozyten, bei der ALS untersucht. Im Rahmen der ALS-Erkrankung kommt es zur Aktivierung von Monozyten hin zu einem proinflammatorischen, aggressiveren Phänotyp, welcher bei der ALS eine wichtige funktionelle Rolle spielen und Ansatzpunkt neuer Therapieverfahren sein könnte. Wir untersuchen die ALS-spezifischen Veränderungen von Monozyten in transgenen ALS-Tiermodellen sowie im Blut von ALS-Patienten. Im Tiermodell wird in Kooperation mit

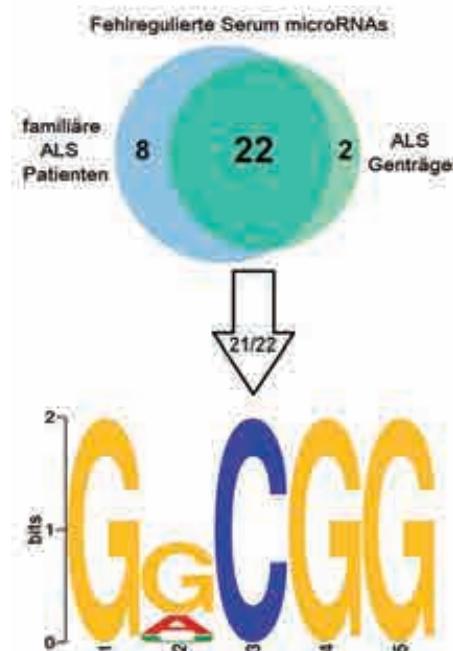
The research of our working group focuses on the elucidation of the molecular mechanisms of the ALS pathogenesis, as well as the development of biomarkers based on them.

We are also investigating the previously little explored role of the peripheral, innate immune system, in particular of monocytes, in ALS. In the context of ALS disease, monocytes are activated including the proinflammatory, more aggressive phenotype, which may play an important role in ALS and may also be the starting point for new therapies. We investigate the ALS-specific changes of monocytes in transgenic ALS animal models, as well as in the blood of ALS patients. The effect of a monocyte modifying treatment approach is being tested in animal models in cooperation with an industrial partner.

einem industriellen Partner die Wirkung eines Monozyten-modifizierenden Therapieansatzes erprobt.

Durch Beitrag der ALS-Patienten unserer Ambulanz und in Zusammenarbeit mit dem Münchener Helmholtz-Institut und der Abteilung für Humangenetik konnten bis Ende 2014 mit Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren bereits von rund 250 Indexpatienten familiärer ALS die gesamte Proteinkodierende Genom-Sequenz bestimmt werden.

The contribution of our ALS outpatients and our cooperation with the Munich-based Helmholtz Institute and the Department of Human Genetics made it possible for us to determine the complete protein coding genome sequence of more than 250 index patients with familial ALS by the end of 2014, using a high-throughput sequencing technique. Using this approach, two genes (CHCHD10 and TBK1) could be identified in 2014, whose mutation can trigger ALS.



30 incorrectly regulated microRNAs were identified in the serum of familial ALS patients. In ALS gene carriers, the majority (22) was already mutated years or even decades before disease onset. Most of the modified microRNAs have the same sequence motif, suggesting a common mechanism of regulation, which is currently the subject of closer investigation.

Mit diesem Ansatz konnten 2014 zwei Gene identifiziert werden (CHCHD10

The identification of CHCHD10 and TBK1 as ALS disease genes under-

und TBK1), deren Mutation ALS auslösen kann. Die Identifizierung von CHCHD10 und TBK1 als ALS-Krankheitsgene unterstreicht die Bedeutung mitochondrialer Schädigungen bzw. einer fehlregulierten Autophagie bei der Entstehung der ALS.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt 2014 war die Fortsetzung der Studie über asymptomatische ALS-Genträger. Hierbei ist das Ziel mögliche Aufälligkeiten vor Ausbruch der Erkrankung systematisch aufzuarbeiten und somit die frühesten Veränderungen bei Motoneuronerkrankungen zu verstehen und neue Therapieansätze zu finden. 2014 konnte mit diesem Ansatz gezeigt werden, dass Veränderungen von bestimmten nicht Protein-kodierenden RNAs (microRNAs) im Serum familiärer ALS Patienten bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Krankheitsbeginn bei ALS-Genträgern nachweisbar sind. Ein weiterer Beitrag zur Entschlüsselung der Ursachen der ALS war 2014 die Anwendung eines von unserer Arbeitsgruppe entwickelten zellbasierten Systems zur Messung der Aggregation und interzellulären Transmission von TDP-43. TDP-43 stellt eines der Schlüsselproteine sowohl der familiären als auch der sporadischen ALS dar. Sowohl bei den seltenen ALS-Formen mit Mutationen im Gen für TDP-43 (TARDBP) als auch bei sporadischer ALS kommt es zur nukleozytoplasmatischen Umverteilung, posttranskriptionalen Veränderung und Aggregation

lines the importance of mitochondrial damage or dysregulated autophagy in the pathogenesis of ALS.

Another research focus of 2014 was the continuation of the study of asymptomatic ALS gene carriers. The objective of this study is the systematic monitoring of possible abnormalities before the onset of the disease to understand the earliest changes in motor neuron disease and find new treatment approaches. With this approach, we were able to demonstrate in 2014 that changes in certain non-protein coding RNAs (microRNAs) in the serum of familial ALS patients can already be detected years or even decades before disease onset in ALS gene mutation carriers.

A further contribution to the deciphering of the causes of ALS 2014 was the application of a cell-based system developed by our research group to measure the aggregation and intercellular transmission of TDP-43. TDP-43 is one of the key proteins of familial and sporadic ALS. Nucleo-cytoplasmic redistribution, post translational modification and aggregation of this protein takes place in the rare forms of ALS with mutations in the gene for TDP-43 (TARDBP) as well as in sporadic ALS. We have demonstrated that there is a transfer of toxic TDP-43 between neurons, and it appears that this transfer takes place transsynaptically, both anterogradely as well as retrogradely.

dieses Proteins. Wir konnten zeigen, dass es zu einer Übertragung von toxischen TDP-43 zwischen Neuronen kommt, und diese Übertragung offensichtlich transsynaptisch sowohl antero- als auch retrograd stattfindet.

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

Our research has been supported by the Charcot Foundation, the BMBF and the Latrán Foundation.



The Molecular Genetics and epigenetics of ALS Team (from left to right):

Prof. Dr. Jochen Weishaupt, M. Sc. Marisa Feiler, Dr. Kathrin Müller, M. Sc. Lisa Zondler, M. Sc. Sarah Brockmann, M. Sc. Nicolai Marroquin, M. Sc. Anika M. Helferich, Dr. Axel Freischmidt. Missing are Elena Jasovskaja und Nadine Todt

Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration



Leiterin:

Jun. Prof. Dr. K. Danzer

Mitarbeiter:

Dr. E. Allmendinger (Postdoc)
C. Bliederhäuser (PhD Studentin)
V. Grozdanow (PhD Student)
M.Kiechle (PhD Student)
R. Langohr (Technische Mitarbeiterin)
A.Jesionek (Technische Mitarbeiterin)
V. Roth (medizinische Doktorandin)
M. Müller (Master Student)

Die Aggregation von alpha Synuclein (αsyn) und eine damit verbundene Zytotoxizität spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung der Parkinson Krankheit, Demenz mit Lewy Körperchen, Multiple System Atrophie und weiteren neurodegenerativen Krankheiten, die zusammenfassend als Synucleinopathien bezeichnet werden. Kürzlich wurden, oligomere und präfibrilläre Formen von αsyn als pathogene Spezies in der Parkinson Krankheit identifiziert. Fibrilläre Formen von αsyn werden momentan als weniger pathogen angesehen. Bisher wurde angenommen, dass die Toxizität von αsyn ausschließlich durch intrazelluläre αsyn Aggregation zustande kommt. Verschiedene Arbeitsgruppen, sowie in unseren eigenen Arbeiten, schlagen eine alternative Möglichkeit vor: Dass eine durch αsyn vermittelte Toxizität teilweise durch die Sekretion von miss-

Molecular mechanisms of neurodegeneration



Head:

Jun. Prof. Dr. K. Danzer

Team:

Dr. E. Allmendinger (Postdoc)
C. Bliederhäuser (PhD student)
V. Grozdanow (PhD student)
M.Kiechle (PhD student)
R. Langohr (Technical Assistant)
A.Jesionek (Technical Assistant)
V. Roth (medical PhD student)
M. Müller (Master Student)

The aggregation of alpha-synuclein (αSyn) and an associated cytotoxicity play a central role in the development of Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy and other neurodegenerative diseases, which are collectively known as synucleinopathies. Recently, oligomeric and prefibrillar forms of αSyn have been identified in Parkinson's disease as pathogenic species. Fibrillar forms of αSyn are currently considered less pathogenic. Previously, it had been assumed that the toxicity of αSyn is only achieved by intracellular αSyn aggregation. Various working groups, as well as in our own research, suggest an alternative way: The αSyn-mediated toxicity is partly brought by the secretion of misfolded oligomeric forms in the extra cellular space and their subsequent uptake in adjacent cells. Our group now wants to gain a better un-

gefalteten, oligomeren Formen in den extrazellulär Raum und deren nachfolgende Aufnahme in benachbarte Zellen zustande kommt. Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es nun, die Mechanismen der Sekretion und Ausbreitung von *asyn* Oligomeren und potentiell beteiligte Mitspieler und beeinflussende Faktoren besser zu verstehen. Besonders interessieren wir uns für eine exosomale Sekretion nicht nur von *asyn* Oligomeren sondern auch weiterer in der Neurodegeneration wichtiger fehlgefalteter Proteine, wie z.B. A β , Tau, TDP43 und SOD1. Neben dem proteinhaltigen Inhalt der Exosomen, interessieren wir uns auch für den RNA-Inhalt dieser Vesikel und überlegen, ob bestimmte Signaturen von nicht-codierenden RNAs spezifisch für bestimmte Krankheiten sein könnten. Zusätzlich untersuchen wir auch die Rolle des angeborenen Immunsystems in der Initiation und Propagation der Parkinson Erkrankung. Wir hoffen, durch die erweiterte Analyse von Patientenproben, z.B. aus Blut und Liquor neue Biomarker zu identifizieren. Darüber hinaus etablieren wir neue Parkinson Tiermodelle, die es ermöglichen sollen, *asyn* Oligomere am lebenden Tier zu visualisieren.

derstanding of the mechanisms of secretion of *αSyn* oligomers and potentially involved players and influencing factors. We are particularly interested in exosome secretion, not just of *αSyn* oligomers, but also other misfolded proteins important to neurodegeneration such as A β , Tau, TDP43 und SOD1. In addition to the protein-rich content of the exosomes, we are also interested in the RNA contents of these vesicles and contemplate whether specific signatures of non-coding RNAs may be specific to certain diseases. In addition, we are also investigating the role of the innate immune system in the initiation and propagation of Parkinson's disease. We hope that the advanced analysis of patient samples, e.g. blood and cerebrospinal fluid, will allow us to identify new biomarkers. In addition, we are establishing new Parkinson's disease animal models that should allow visualization *αSyn* oligomers in the live animal.

AG Energiestoffwechsel und Neurodegeneration



Leiter:

Dr. P. Weydt



Studenten:

cand. med. M. Madinger
cand. med. C. Schaldecker

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

Die molekularen und genetischen Mechanismen, die dem Zusammenhang zwischen Metabolismus und Neurode-

Energy Metabolism and Neurodegeneration Working Group



Head:

Dr. P. Weydt

Students:

cand. med. M. Madinger
cand. med. C. Schaldecker

Weight changes are robust, but underrecognized manifestations of many neurodegenerative diseases. The Working Group explores the clinical, molecular and genetic characteristics of energy metabolism in neurodegenerative diseases. The focus of our research is on amyotrophic lateral sclerosis (ALS), associated with one of the fastest disease progressions among neurodegenerative diseases and Huntington's disease (HD), one of the most common monogenetic forms of neurodegenerative diseases.

The molecular and genetic mechanisms that determine the relationship between metabolism and neurodegeneration, particularly the role of the transcriptional co-activator PGC-1 α in HD and ALS are a special focus. We

generation zugrunde liegen, insbesondere die Rolle des transkriptionellen Koaktivators PGC-1 α bei HD und ALS sind dabei ein besonderer Fokus. Es bestehen Kooperationen mit Dr. Sarah Jesse und der Gruppe von PD Dr. Sebastian Iben, Dermatologie der Uniklinik Ulm, sowie mit PD Dr. Selma Soyal und Prof. Wolfgang Patsch von der Paracelsus Universität Salzburg.

Die klinischen Aspekte des gestörten Energiestoffwechsels bei neurodegenerativen Erkrankungen werden in einem Projekt zur automatisierten Bewegungsanalyse bei HD und anderen Bewegungsstörungen untersucht. Hier besteht eine Kooperation mit dem Institut für Mess-, Regel- u. Mikrotechnik der Uni Ulm (Dr. Ing. Michael Buchholz). Wir sind außerdem an einer Kollaboration der Neurologie mit Prof. Rasche von der Abteilung für Experimentelle Kardiologie der Uniklinik beteiligt, die der Entwicklung von MR-basierten Strategien zur Darstellung von Fettgewebe bei Huntington-Patienten und transgenen Tiermodellen gewidmet ist. Mit den Kollegen der Sportmedizin (Dr. Martina Zügel und Prof. Jürgen Steinacker) ist eine Kooperation im Rahmen der EINSTEIN-Studie zum Einfluss von Sport auf neurodegenerative Erkrankungen etabliert.

Unsere internationalen Kooperationspartner sind Prof. Luc Dupuis (Universität Strasburg, Frankreich), Prof. Peter Andersen (Universität Umeå, Schweden), Prof. Peter Klivenyi (Uni-

work in collaboration with Dr. Sarah Jesse and the Group of PD Dr. Sebastian Iben at the Department of Dermatology at Ulm University Hospital, as well as with PD Dr. Selma Soyal and Prof. Wolfgang Patsch, Paracelsus University Salzburg.

The clinical aspects of the disturbed energy metabolism in neurodegenerative diseases are studied in a project for automated motion analysis for HD and other movement disorders in co-operation with the Institute of Measurement, Control and Microtechnology at the University of Ulm (Dr.-Ing. Michael Buchholz). We are also participating in a collaboration of the Department of Neurology with Prof. Rasche of the Department of Experimental Cardiology at the University Hospital, which is dedicated to the development of MR-based strategies for the imaging of adipose tissue in Huntington's patients and transgenic animal models. As part of the EINSTEIN Study we also work with our colleagues from the Department of Sports Medicine (Dr. Martina Zügel and Prof. Jürgen Steinacker) to investigate the impact of exercise on neurodegenerative diseases.

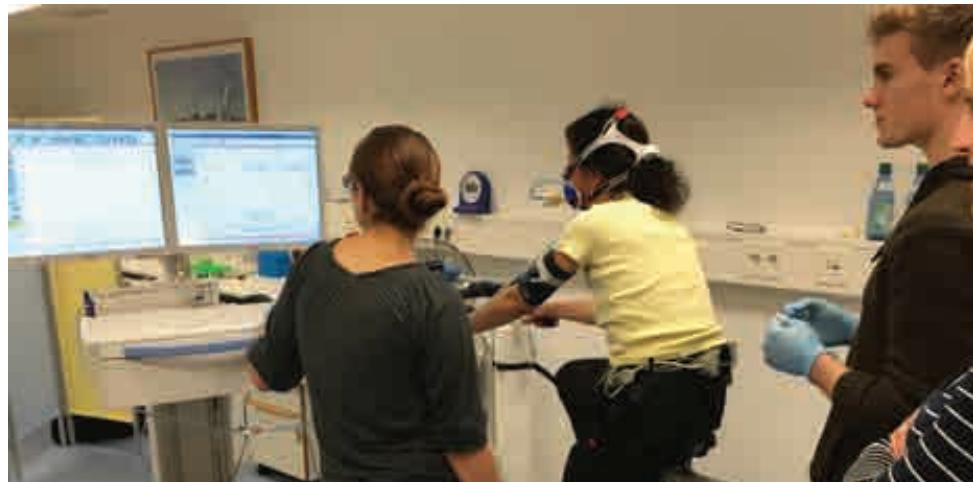
Our international partners are Prof. Luc Dupuis (University of Strasbourg, France), Prof. Peter Andersen (University of Umeå, Sweden), Prof. Peter Klivenyi (University of Szeged, Hungary), Prof. Åsa Petersen and Prof. Maria Björqvist (Lund University, Sweden), as well as Prof. Albert La Spada

versität Szeged, Ungarn), Prof. Åsa Petersen und Prof. Maria Björqvist (Universität Lund, Schweden) sowie Prof. Albert La Spada (UCSD, USA).

2014 wurde unsere Arbeit durch drei Projekte des Europäische Huntington Netzwerks (EHDN) und durch das BMBF (Virtuelles Helmholtz-Institut, MND-Netz) gefördert.

(UCSD, United States).

In 2014, our research was supported by three projects of the European Huntington Network (EHDN) and the BMBF (Virtual Helmholtz Institute, MND Network).



The effect of acute exercise on the metabolism of hereditary neurodegenerative diseases such as Huntington's disease, Kennedy's disease and familial ALS is investigated in cooperation with the Department of Sports Medicine as part of the EINSTEIN Study.

AG Clinical Neuroanatomy **Leiter:**

Prof. H. Braak MD

Dr. K. Del Tredici-Braak, MD, PhD

**AG Clinical Neuroanatomy** **Head:**

Prof. H. Braak MD

Dr. K. Del Tredici-Braak, MD, PhD

Technische Assistenten:

S. Baumann (MTA)

G. Ehmke (MTA)

S. Feldengut (MTA)

J. Straub (MTA)

Team:

S. Baumann (MTA)

G. Ehmke (MTA)

S. Feldengut (MTA)

J. Straub (MTA)

Post-doc:

L. Fang

Post-doc:

L. Fang

Ziel der Gruppe: Die Erfassung von Verteilungsmustern der neuropathologischen Schäden bei sporadisch auftretenden Fällen von Morbus Alzheimer (AD), Morbus Parkinson (PD), der Silberkorn Krankheit (AGD), der progressiven supranukleären Blicklähmung (PSP) und der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) auf der Grundlage neuroanatomischer Analysen des menschlichen zentralen Nervensystems.

- Morbus Alzheimer: Erstellung neuropathologischer Stadien

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

- Morbus Alzheimer: Neuropathological staging

- Morbus Parkinson: Erstellung neuropathologischer Stadien
- Erfassung des Schadensmusters einer Synukleinopathie in allen Teilen des Nervensystems (CNS, PNS, ENS)
- Silberkorn Krankheit. Morphologie einer relativ unbekannten Tauopathie
- Genauere Erfassung morphologischer Schäden bei der progressiven supranukleären Blicklähmung
- Amyotrophe Lateralsklerose: Erstellung neuropathologischer Stadien
- Morbus Parkinson: Neuropathological staging
- Parkinson-associated synucleinopathy in the human nervous system
- Argyrophilic grain disease
- Amyotrophic Lateral Sclerosis (Lou Gehrig's disease, motor neuron disease: Neuropathological staging

Morbus Alzheimer: Derzeit liegt der Schwerpunkt der morphologischen Arbeit in der Erfassung der präklinischen Stadien, die bis in die Kindheit und frühe Jugendzeit zurückreichen. In diesem Zusammenhang untersuchen wir auch möglichen Einfluss einer früh erfolgenden Infektion mit dem HSV-1 Virus. Begleitende Veränderungen der Mikroglia werden in Kooperation mit Prof. W. Streit (Department of Neuroscience, University of Florida, Gainsville FL, USA) bearbeitet.

Morbus Parkinson: Hier geht es um weitere Einzelheiten der Parkinson-typischen Schäden im peripheren und enterischen Nervensystem und um die Frage, ob die Erkrankung durch ein Pathogen ausgelöst wird, das von der Peripherie her kommend in das zentrale Nervensystem eingeschleust wird.

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

Morbus Parkinson: Staging and study of the Lewy pathology in the enteric, peripheral, and central nervous systems (ENS, PNS, CNS). A major research focus is the Parkinson-associated Lewy pathology in the spinal cord. The topographical distribution pattern of the Parkinson-associated Lewy pathology indicates that the pathological process underlying the disease could begin outside the brain.

Amyotrophic Lateral Sclerosis: Staging and neuroimaging of ALS-related changes in co-operation with Profs. J. Brettschneider, J. Kassub-

Amyotrophe Lateralsklerose: Die fertiggestellte neuropathologische Stadiengliederung dient als Grundlage zur Interpretation von Befunden mit bildgebenden Verfahren mit dem Ziel, Stadien der Erkrankung auch an Patienten zu diagnostizieren. Diese Studien erfolgen in Zusammenarbeit mit: Profs. J. Brettschneider, J. Kassubek, A.C. Ludolph, und E.H. Pinkhardt (Abteilung Neurologie, Universität Ulm), sowie Profs. V.M. Lee und J.Q. Trojanowski (Department of Neuropathology, University of Pennsylvania).

Expertise: Lichtmikroskopie, Immunohistochemie, anatomisch begründete Erfassung des Läsionsmusters verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen des menschlichen Nervensystems.

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

ek, A.C. Ludolph, and E.H. Pinkhardt (Department of Neurology, University of Ulm) and Profs. V.M. Lee and J.Q. Trojanowski (Department of Neuropathology, University of Pennsylvania).

Expertise: Immunohistochemistry, light microscopy, anatomically based assessment of lesional distribution patterns associated with neurodegenerative diseases of the human nervous system.

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



Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Disease Research (New York City 2014) (from left to right): Dr. Kelly Del Tredici-Braak, Michael J. Fox, Prof. H. Braak

Inflammation und metabolische Veränderungen bei neurodegenerativen Erkrankungen



Leiter:

PD. Dr. rer. nat. A. Witting

Naturwissenschaftler:

PhD stud. CEMMA E. Barth
 PhD stud. mol. med. H. Bayer
 PhD stud. mol. med. N. Pasquarelli
 PhD stud. C. Porazik
 PhD stud. P. Vercruyse
 PhD stud. biol. D. Wiesner
 cand. med. M. Engelskirchen
 cand. med. D. Pasche
 cand. med. V. Reimer
 cand. med. H. Tritschler
 cand. med. K. Schmauder
 cand. med. K. Lang
 EFNS fellow Dr. L. Tar

technische Assistenten:

I. Merdian
 J. Hanselman

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

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

Inflammation and metabolic changes in neurodegenerative diseases



Head:

PD. Dr. rer. nat. A. Witting

Natural Scientists:

PhD stud. CEMMA E. Barth
 PhD stud. mol. med. H. Bayer
 PhD stud. mol. med. N. Pasquarelli
 PhD stud. C. Porazik
 PhD stud. P. Vercruyse
 PhD stud. biol. D. Wiesner
 cand. med. M. Engelskirchen
 cand. med. D. Pasche
 cand. med. V. Reimer
 cand. med. H. Tritschler
 cand. med. K. Schmauder
 cand. med. K. Lang
 EFNS fellow Dr. L. Tar

Technical assistants:

I. Merdian
 J. Hanselman

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

Neurodegenerative diseases, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson's disease (PD) Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease (AD) are characterised not only by the demise of neurons, but also by an inflammatory reaction. This inflammatory response is characterised by the activation of immune-competent microglia

immunkompetenten Mikrogliazellen im zentralen Nervensystem charakterisiert.

Ein Therapieansatz, den wir zusammen mit Prof. Boris Ferger (Boehringer Ingelheim, Biberach) verfolgen, ist es, bei ALS und PD diese schädigende Mikrogliaaktivierung durch die Stimulation des körpereigenen (endogenen) Cannabinoidsystems zu hemmen (Abb1). Dieses Projekt wird durch das Boehringer Ingelheim-Ulm University BioCenter (BIU) gefördert.

www.uni-ulm.de/en/med/fakultaet/science-and-research/biu.html

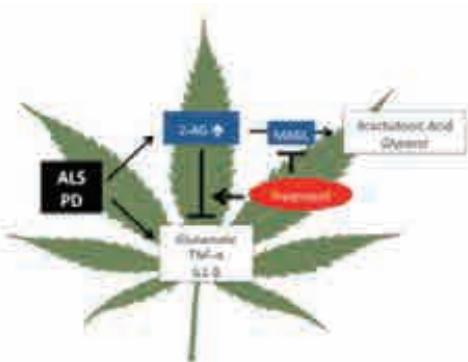
Neurodegenerative Erkrankungen, wie auch allgemeine Alterungsprozesse, sind außerdem durch mitochondriale Funktionsstörungen gekennzeichnet. Dabei spielt der transkriptionelle Koaktivator PGC-1 α eine wichtige Rolle. Wir konnten zeigen, dass die alternative, protektive Aktivierung von Mikrogliazellen durch mitochondriale Funktionsstörungen inhibiert wird (Ferger et al, 2010). Unsere Gruppe beschäftigt sich insbesondere mit den molekularen Mechanismen, die der Dysregulation der durch PGC-1 α kontrollierten Gene zugrundeliegen. Dieses Projekt ist Teil des 2012 gegründeten Virtualen Helmholtz Instituts „RNA-Dysmetabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia“.

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

in the central nervous system.

Together with Prof. Boris Ferger (Boehringer Ingelheim, Biberach) we are working on a treatment approach where the destructive microglial activation is inhibited by stimulating the body's own (endogenous) cannabinoid system (fig. 1). This project is funded by the Boehringer Ingelheim-Ulm University BioCenter (BIU).

www.uni-ulm.de/en/med/fakultaet/science-and-research/biu.html



Neurodegenerative diseases, as well as general ageing processes are also characterised by mitochondrial dysfunction. In this context, the transcriptional coactivator PGC-1 α plays an important role. We demonstrated that the alternative, protective activation of microglial cells is inhibited by mitochondrial dysfunction. Our group especially explores the molecular mechanisms that underlie the dysregulation of genes controlled by PGC-1 α . This project is part of the Virtual Helmholtz Institute “RNA Dysmetabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia”, which was established in

2014 hat Frau Loretta Campanelli ihre Promotion zum Dr. med. erfolgreich abgeschlossen und Frau Lara Barteczko hat ihre Bachelorarbeit in der Molekularen Medizin erfolgreich abgeschlossen.

Frau Kristina Schmauder (Humanmedizin, Uni Ulm) hat ein Promotionsstipendium in der experimentellen Medizin erhalten.

2012.

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

In 2014, Ms. Loretta Campanelli successfully completed her doctorate and was awarded the degree "Dr. med." and Ms. Lara Barteczko has successfully completed her bachelor's thesis in molecular medicine.

Ms. Kristina Schmauder (Human medicine, University of Ulm) has received a PhD Scholarship in experimental medicine.



The research groups Witting, Weydt, Lindenberg and Orth (from left to right):

Dr. Kerstin Kojer, Johannes Hanselmann, Kristina Schmauder, Hanna Bayer, Dr. Lilla Tar, D. Wiesner, Thomas Lenk, Nathalie Birth, Tanja Hering, PD Dr. A. Witting, N. Pasquarelli, Irma Merdian Eva Barth,

Antioxidative Signalwege des Nervensystems



Arbeitsgruppenleiter:

PD Dr. med. J. Lewerenz

Mitarbeiter:

Dr. med. R. Kassubek

Z. Uzelac

Cand. med. M. von Wangerow

Cand. med. R. Klaus

T.-D. Voss, Bsc

Antioxidant signalling pathways of the nervous system



Head:

PD Dr. med. J. Lewerenz

Team:

Dr. med. R. Kassubek

Z. Uzelac

M. von Wangerow (MD thesis student)

Cand. med. R. Klaus (MD thesis student)

T.-D. Voss, Bsc

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

The focus of the working group is the role of the cystine/glutamate antiporter system xc- in the nervous system. The amino acid cystine is imported into cells through this transporter by the exchange-mediated export of the excitatory neurotransmitter glutamate (Fig. 1).

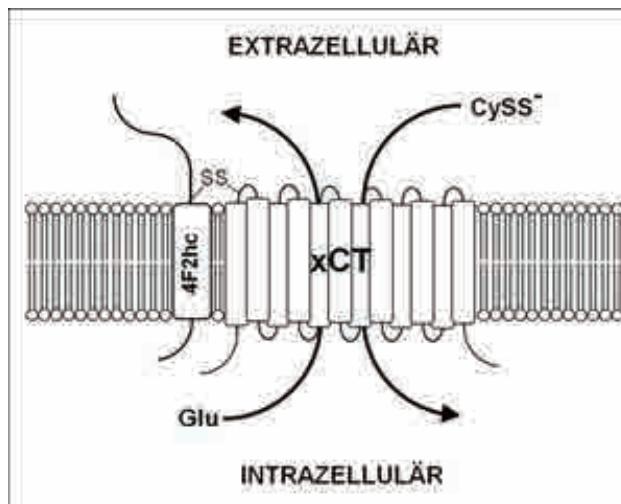


Fig. 1: System xc-. System xc- consists of 4F2hc as the heavy chain (4F2hc) and xCT as the light chain, these chains are connected by two disulfide bonds. System xc- transports cystine (CySS-) in exchange for glutamate (Glu).

Hierdurch kann dieser Transporter nicht nur die Synthese des Antioxidans Glutathion, für das Cystein ein essentielles Substrat darstellt, sondern auch die extrazelluläre Glutamatkonzentration im Gehirn regulieren. Ersteres kann einen Schutz vor oxidativem Stress, der in vielen neurodegenerativen Erkrankungen vorliegt, bedingen und einen Resistenzmechanismus gegenüber Chemotherapeutika darstellen, während Letzteres zu einer Veränderung der epileptogenen Schwelle, neuronaler Exzitotoxizität und Verhaltensänderungen führen kann (Übersicht in (Lewerenz et al., 2013)).

As a result, this transporter is not only able to regulate the synthesis of the antioxidant glutathione, for which cysteine is an essential substrate, but also the extracellular glutamate concentration in the brain. The former may provide protection from oxidative stress, which occurs in many neurodegenerative diseases, and may also present a mechanism of resistance to chemotherapy agents, while the latter may lead to changes of the epileptogenic threshold, neuronal excitotoxicity and behaviour changes (overview in (Lewerenz et al., 2013)).

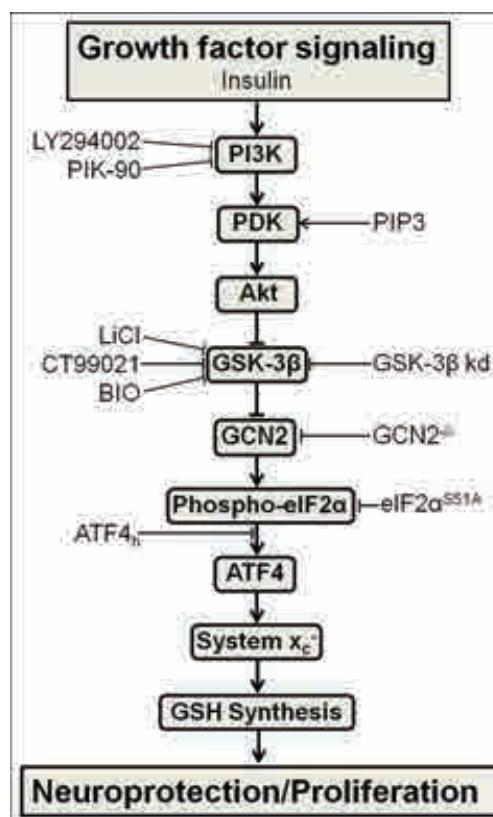


Fig. 2: Growth factors and PI3 kinase (PI3K) regulate the activity of system xc- through PDK and ACT, inhibition of glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 β), inhibition and activation of eIF2 α kinase GCN2, phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α and translational upregulation of the transcription factor ATF4. This leads to increased glutathione synthesis, neuroprotection and stimulates cell growth (modified according to (Lewerenz et al., 2014))

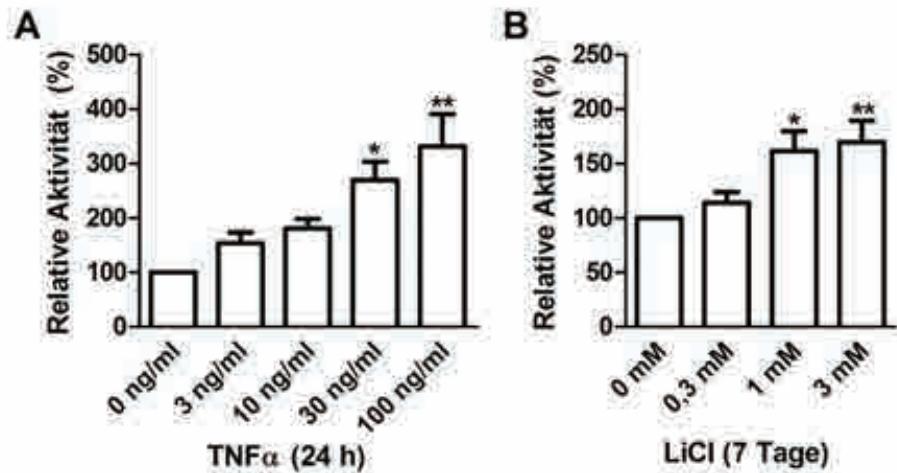


Fig. 3: The effect of the inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α (TNF- α) and of therapeutic doses of the mood stabiliser lithium chloride (LiCl) on the activity of system xc- in astrocytes. Dose-dependent, TNF α (A) and LiCl (B) stimulate the activity of system xc-, measured as homocysteic acid inhibitable uptake of [3 H]glutamate in microglia-free primary murine astrocytes (A: Data by Richard Klaus, n=3; B: Data by Michael von Windschied, n=9).

System xc- ist in Glioblastomen, malignen Hirneigenen Tumoren, hochreguliert und trägt hier zum Zellwachstum, Chemoresistenz und der Auslösung tumor-assozierter epileptischer Anfälle bei. Frau Dr. med. Rebecca Kassubek und PD Dr. Jan Lewerenz konnten in Zusammenarbeit mit Kollegen der Kinderklinik und der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Ulm als auch internationaler Kooperationen einen neuen Signalweg charakterisieren, über den Wachstumfaktoren und die PI3-Kinase das System xc- hochregulieren (Abb. 2).

Diese Signalweg konnte auch in Glioblastomzellen gefunden werden (Lewerenz et al., 2014). Die Rolle dieses Signalweges bei Glioblastomen ist

System xc- is upregulated in glioblastomas, malignant CNS gliomas, where it contributes to cell growth, to chemotherapy resistance and may trigger tumour-associated epileptic seizures. In cooperation with colleagues from the Department of Paediatrics and the Department of Neurosurgery at the University Hospital Ulm as well as international collaborations, Dr. Rebecca Kassubek and PD Dr. Jan Lewerenz were able to characterize a new signalling pathway for the upregulation of system xc- by growth factors and PI3-kinase (Fig. 2). This signalling pathway was also found in glioblastoma cells (Lewerenz et al., 2014). The role of this pathway in glioblastomas is the focus of further investigations, coordinated

Schwerpunkt weiterer Untersuchungen, die Frau Dr. Kassubek in enger Kooperation mit Dr. Mike-Andrew Westhoff, Labor der Kinderklinik des Universitätsklinikums, koordiniert. System xc- wird auch bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems wie der Multiplen Sklerose hochreguliert. Richard Klaus analysiert im Rahmen seiner medizinischen Doktorarbeit die molekularen Mechanismen, über die inflammatorische Signalwege, insbesondere Tumornekrosefaktor α (TNF α), zur Hochregulation von System xc- in Astrozyten führen (Abb. 3A).

by Dr. Kassubek in close cooperation with Dr. Mike-Andrew Westhoff, laboratory of the Department of Paediatrics at the University Hospital. System xc- is also upregulated in inflammatory diseases of the nervous system, such as multiple sclerosis. As part of his medical thesis, Richard Klaus is analysing the molecular mechanisms that cause inflammatory signalling pathways, in particular tumour necrosis factor- α (TNF- α), to upregulate system xc- in astrocytes (Fig. 3a), and we hope to gain new insights into the role of this transporter in the regulation of

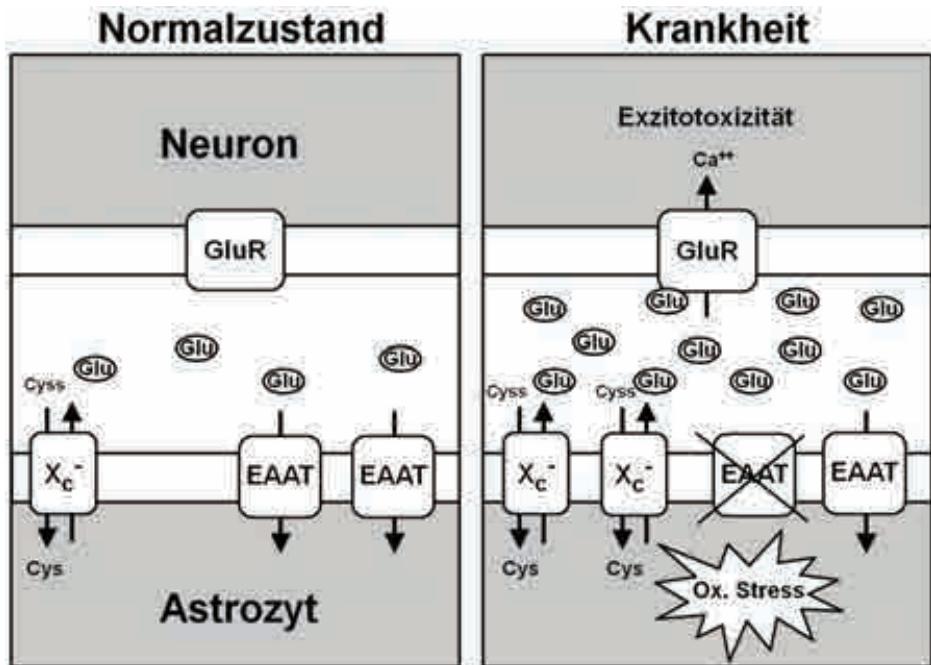


Fig. 4: The glutamate hypothesis in neurodegenerative and neuroinflammatory brain diseases. Dysregulation of extracellular glutamate by upregulating system xc- and downregulating the glutamate transporters (EAAT = excitatory amino acid transporter). May be due to oxidative stress (ox. stress) but also neuroinflammation, this dysregulation causes overstimulation of ionotropic glutamate receptors (GluRs), which is called excitotoxicity.

Wir erhoffen uns hier, neue Einblicke in die Rolle dieses Transporters bei der Regulation der Neuroinflammation und damit assoziierter Neurodegeneration zu erhalten. Der medizinische Doktorand Michael von Vangerow charakterisiert die Wirkung des auch neuroprotektiven Stimmungsbilanzierers Lithium auf die Aktivität von System xc- in neuronalen Zellen und Astrozyten (Abb. 3B). Im Rahmen seiner Masterarbeit im Fach Biologie wird Timo-Daniel Voss den Effekt von oxidativem Stress und mit vererblicher Amyotropher Lateralsklerose assoziierter Superoxiddismutase1-Mutationen auf die Aktivität des Glutamattransporters EAAT2, der anders als System xc-Glutamat aus dem Extrazellulärraum in Zellen transportiert, untersuchen.

Im Zentrum all dieser Untersuchung steht die Frage, wie die extrazelluläre zerebrale Glutamatkonzentration im Gehirn durch Regulation von System xc- als auch von Glutamattransportern bei Neuroinflammation und Neurodegeneration reguliert wird (Abb.4) und pharmakologisch manipuliert werden kann.

Durch enge Kooperation mit der Arbeitsgruppen von Prof. Dr. med. Axel Methner, Neurologische Universitätsklinik, Mainz, war die Arbeitsgruppe im vergangenen Jahr ferner an einem Projekt, dass die mitochondriale Funktion bei Resistenz gegenüber oxidativem Stress zum Thema hatte, beteiligt (Pfeiffer et al., 2014).

neuroinflammation and associated neurodegeneration. The medical student Michael von Vangerow is characterising the effects of the mood stabiliser lithium, which also has neuroprotective properties, on the activity of system xc- in neural cells and astrocytes (Fig. 3B). As part of his Master's thesis in biology, Timo-Daniel Voss will investigate the effect of oxidative stress and superoxide dismutase 1 mutations, associated with hereditary amyotrophic lateral sclerosis, on the activity of the glutamate transporter EAAT2, which unlike system xc- transports glutamate from the extracellular space into cells. The core question of these investigations is, how extracellular cerebral glutamate concentrations in the brain can be regulated and pharmacologically manipulated by regulating system xc- and through glutamate transporters in neuroinflammation and neurodegeneration.

Through the close cooperation with the working group of Prof. Dr. Axel Methner, Department of Neurology at Mainz University Hospital, the research group was last year also involved in a project on mitochondrial function in resistance to oxidative stress (Pfeiffer et al., 2014).

Arbeitsgruppe Neurochemie und Neurodegeneration



Leiter:

Prof. Dr. M. Otto

Naturwissenschaftler und Ärzte:

PD Dr. rer. nat. P. Steinacker
Dr. rer. nat. P. Öckl
Dr. med. S. Jesse
Dr. med. E. Feneberg

Doktoranden:

Dipl. Psych. S. Straub
Dipl. Psych. M. Nagl
Dipl. Psych. E. Semler
Dipl. Biol. F. Metzger
Y. Koch, MSc
S. Halbgebauer, MSc
A. Huss, MSc
K. Wirth, MSc

Technische Assistenz:

Med. Dok. M. Bulut-Karac
A. Pabst
S. Meier
S. Hübsch
E.-M. Görz
S. Jörg

Ziel der Arbeitsgruppe ist es pathophysiologische Zusammenhänge neurodegenerative Erkrankungen besser zu verstehen und diese Erkrankungen früher zu diagnostizieren. Hierbei versuchen wir zum einen die Patienten klinisch/neuropsychologisch besser zu charakterisieren. Von neuroche-

Neurochemistry and Neurodegeneration Working Group



Head:

Prof. Dr. M. Otto

Team:

PD Dr. rer. nat. P. Steinacker
Dr. rer. nat. P. Öckl
Dr. med. S. Jesse
Dr. med. E. Feneberg

PhD students:

Dipl. Psych. S. Straub
Dipl. Psych. M. Nagl
Dipl. Psych. E. Semler
Dipl. Biol. F. Metzger
Y. Koch, MSc
S. Halbgebauer, MSc
A. Huss, MSc
K. Wirth, MSc

Technical Assistants:

Med. Dok. M. Bulut-Karac
A. Pabst
S. Meier
S. Hübsch
E.-M. Görz
S. Jörg

The objective of this working group is to gain a better understanding of the pathophysiology of neurodegenerative diseases and to diagnose these diseases early. One of our objectives is the better clinical/psychological characterisation of the patients. On the neurochemistry side, we will in particu-

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

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

lar investigate those proteins that are present as aggregates in the neuropathological investigations of the various neurodegenerative diseases (Tau, TDP43, FUS, alpha-synuclein, prion protein). For these investigations, we have used cell culture models, transgenic animal models, (APP, SOD1, PRP, 14-3-3) and the worm model (*C.elegans*). One important finding from these models was that the cellular prion protein in the SOD1 model of the mouse - an animal model of amyotrophic lateral sclerosis – has neuroprotective properties. This neuroprotection is most likely achieved indirectly, via activation of glial cells.

To improve early diagnosis, the working group is developing and using proteomic methods, with the aim of achieving improved early and differential diagnosis in, among others, Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, Parkinson's disease dementia and Creutzfeldt-Jakob disease. These markers will also be investigated in other diseases, to assess the differential diagnostic value. In order to develop a high-throughput method, these markers will, after a Proof of Principle Phase in various EU projects, be added to a nano-platform (EU project: For these investigations, we have the use of a state-of-the-art mass spectrometer (Orbitrap Q-Exactive; ABSciex 6500). A prerequisite for the establishment of such procedures is, however, compliance with labora-

diese Untersuchungen stehen uns state-of-the-art Massenspektrometer (Orbitrap Q-Exactive; ABSciex 6500) zur Verfügung. Voraussetzung für die Etablierung solcher Verfahren ist allerdings, dass Laborstandards eingehalten werden und zur neurochemischen Charakterisierung ein Routineprogramm durchgeführt wird.

tory standards and a routine programme for neurochemical characterisation. For this purpose, standardisation workshops were held, a roadmap was developed and a first European ring trial launched (roadmap and standard operating procedures for biobanking and discovery of neurochemical markers in ALS, Otto, Bowser, Turner et al. 2012; Multicentre quality control evaluation of different biomarker candidates for amyotrophic lateral sclerosis, Lehner et al. 2014).



Hierzu wurden Standardisierung Workshops abgehalten, ein Roadmap-Paper formuliert und ein erster Europäischer Ringversuch etabliert (Roadmap and standard operating procedures for biobanking and discovery of neurochemical markers in ALS, Otto, Bowser, Turner et al. 2012; Multicenter quality control evaluation of different biomarker candidates for amyotrophic lateral sclerosis, Lehnert et al. 2014).

Im Rahmen von zwei aktuell bewilligten EU-Projekten wird die Arbeitsgruppe federführend die Ausbildung in Neurochemischer Diagnostik übernehmen (JNPD-SOPHIA, JNPD-Biomark-ADP).

Die Arbeiten zur Frühdiagnose der Parkinsondemenz werden von der Landesstiftung Baden-Württemberg unterstützt. Weiterhin leitet die AG ein Verbundprojekt mit Boehringer Ingelheim. Die Arbeiten zur Früh- und Differentialdiagnose anderer neurodegenerativer Erkrankungen werden durch vier Projekte gefördert (NADINE). Weiterhin konnte im Rahmen der BMBF-Ausschreibung Kompetenznetz „Neurodegenerative Demenzen“ von unserer Arbeitsgruppe ein Netzwerk zur Erforschung der Frontotemporalen Demenzen initiiert werden (www.ftld.de). Gegenwärtig arbeiten in diesem Netzwerk die Universitätskliniken Hamburg, Göttingen, Würzburg, Erlangen, TU München, LMU München, Homburg/Saar, Ulm und das MPI in Berlin zusammen. Als as-

In the context of two currently approved EU projects, the working group will have lead responsibility for teaching neurochemical diagnostic testing (JNPD-SOPHIA, JNPD-Biomark-ADP).

The research on the early diagnosis of Parkinson's disease dementia is supported by the Landesstiftung Baden-Württemberg.

The working group is also managing a collaborative project with Boehringer Ingelheim. The research on early and differential diagnosis of other neurodegenerative diseases is funded through four projects (NADINE). As part of the BMBF invitation to tender for the competence network “Neurodegenerative Dementias”, our working group initiated a Research Consortium of frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de). The current members of the network are the University Hospitals of Hamburg, Göttingen, Würzburg, Erlangen, TU Munich, LMU Munich, Homburg/Saar, Ulm and the MPI in Berlin. Associated centres are the University Hospitals of Bonn and Rostock.

The group is currently funded as part of the following projects: BMBF: Establishment of a national network for patients with frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de); EU: Nano-systems for the early and differential diagnosis of neurodegenerative diseases – NADINE; Conservative iron chelation as a disease-modifying strategy in Parkinson's disease – FAIR-PARK

sozierte Zentren wurden die Universitätskliniken in Bonn und Rostock aufgenommen.

Die Gruppe wird gegenwärtig im Rahmen folgender Projekte gefördert: BMBF: Establishment of a national network for patients with frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de); EU: Nanosystems for the early and differential diagnosis of neurodegenerative diseases – NADINE; Conservative iron chelation as a disease-modifying strategy in Parkinson's disease – FAIR-PARK Stiftung Baden-Württemberg: Validation of biomarkers in Parkinson's disease dementia; Thierry Latran Foundation: Proteomic approaches for subtyping of ALS patients; BMBF: Biobanking approaches for motoneuron diseasees; EU/JNPD: Sampling and biomarker OPtimization and Harmonization In ALS and other motor neuron diseases – SOPHIA; EU/JNPD: Biomarkers for Alzheimer's disease and Parkinson's disease – Biomark-ADP; EU/JNPD: Searching for therapeutic interventions in frontotemporal dementia with C9ORF72 repeat expansions in the presymptomatic stage – Pre-FRONTALs BIU: Pathophysiological and diagnostic approaches toward Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia.

Stiftung Baden-Württemberg: Validation of biomarkers in Parkinson's disease dementia; Thierry Latran Foundation: Proteomic approaches for subtyping of ALS patients; BMBF: Biobanking approaches for motoneuron diseasees; EU/JNPD: Sampling and biomarker OPtimization and Harmonization In ALS and other motor neuron diseases – SOPHIA; EU/JNPD: Biomarkers for Alzheimer's disease and Parkinson's disease – Biomark-ADP; EU/JNPD: Searching for therapeutic interventions in frontotemporal dementia with C9ORF72 repeat expansions in the presymptomatic stage – Pre-FRONTALs BIU: Pathophysiological and diagnostic approaches toward Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia.



The Neurochemistry and Neurodegeneration Working Group (from left to right):

Dipl. Psych. Elisa Semler, Prof. Markus Otto, Dipl. Psych. Magdalena Nagl, Andre Huss, Dipl. Psych. Sarah Anderl-Straub, Eva Maria Görtz, Sandra Hübsch, Yvonne Koch, Dr. Patrick Oeckl, Katharina Witt, Alice Pabst, Stephan Meier, Fabian Metzger, Steffan Halbgäbauer, PD Dr. Petra Steinacker

Grundlagenforschung**Demenz****Arbeitsgruppe von Arним
(experimentelle Demenzforschung)****Leiterin:**

Prof. Dr. C. von Arnim

Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Dr. rer. nat. B. von Einem

MSc L. Merthan

MSc. P. Schäfer

MSc. A. Wahler

Dipl. Biol. R. Hesse

Dipl. Biol. D. Hilpert

cand.med. L. di Giorgio

cand.med. K. Lange

cand.med. P. Gummert

cand.med. T. Fischer

Technische Assistentin:

U. Formentini

Web-Site:

<http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/bereiche-der-neurologie/klinik-fuer-neurologie/ag-arnim.html>

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

Zelluläre Mechanismen der Alzheimer Demenz

Wir untersuchen wie der ApoE-Rezeptor LRP1 sowie interagierende Proteine zu Grunde liegende Mechanismen modulieren. Wir untersuchen des Weiteren die Rolle des LRP1- und APP-

Dementia**Basic Research****Working Group von Arnim
(experimental dementia research)****Head:**

Prof. Dr. C. von Arnim

Research staff:

Dr. rer. nat. B. von Einem

L. Merthan, MSc

P. Schäfer, MSc

A. Wahler, MSc

Dipl. Biol. R. Hesse

Dipl. Biol. D. Hilpert

cand.med. L. di Giorgio

cand.med. K. Lange

cand.med. P. Gummert

cand.med. T. Fischer

Technical Assistant:

U. Formentini

Website:

<http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/bereiche-der-neurologie/klinik-fuer-neurologie/ag-arnim.html>

Work in our laboratory focuses on the cellular mechanisms of Alzheimer's dementia and biomarker research, to clarify mechanisms of disease and develop new therapeutic approaches.

Cellular mechanisms of Alzheimer's disease

We investigate how the ApoE receptor LRP1 and interacting proteins modulate underlying mechanisms. We also investigate the role of the LRP1 and APP adaptor protein GULP1, particularly after dimerization and its interaction with

Adaptorproteins GULP1, insbesondere nach Dimerisierung und dessen Interaktion mit anderen AD-relevanten Proteinen. Ebenso beschäftigen wir uns mit Transport- und Sortierproteinen, v.a. den GGA-Proteinen, die die APP-Prozessierung beeinflussen. In Kooperation mit Jun. Prof. Karin Danzer analysieren wir auch die Rolle dieser Transportproteine beim M. Parkinson.

Im Bereich der molekularen Bildgebung entwickeln wir in Zusammenarbeit mit Dr. A. Rück (Core-Facility Mikroskopie, Uni Ulm) innovative mikroskopische Methoden. Aktuelle Projekte umfassen die Bildgebung des mitochondrialen Stoffwechsels von NADH und FAD+ mittel Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy (FLIM) und Messung des Sauerstoffpartialdrucks durch Phosphorescence Lifetime Imaging Microscopy (PLIM). Hier wurde 2014 das AIF-Projekt „Mitochondriales Monitoring von Stoffwechseländerungen bei neurologischen Erkrankungen mittels optischer Systeme (Mitoskopie)“ als industrielle Gemeinschaftsforschung mit mehreren Industriepartnern mit einer Gesamtsumme von knapp 0,5 Millionen über 2 Jahre gefördert. Ziel ist das in vivo- und in vitro-Monitoring von mitochondrialen Stoffwechselveränderungen in verschiedenen Modellen.

Die Kooperation mit Böhringer Ingelheim wird derzeit im Rahmen des „Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter“ (BIU) geförderten Kooperations-Projekts weitergeführt, welches sich mit der pathophysiologischen und diagnostischen Rolle von intrazellulären Signalwegen, insbesondere cGMP

other AD-related proteins. We are also working on transport and sorting proteins, in particular on GGA proteins that influence APP processing. In collaboration with Junior Professor Karin Danzer we are also analysing the role of these transport proteins in Parkinson's disease.

In the field of molecular imaging, we are developing innovative microscopic techniques in collaboration with Dr. A. Rück (Core Facility Microscopy, Ulm University). Current projects include imaging of the mitochondrial NADH and FAD+ metabolism with fluorescence lifetime imaging microscopy (FLIM) and the measurement of the oxygen partial pressure by phosphorescence lifetime imaging microscopy (PLIM). In 2014, the AIF project “Mitochondrial monitoring of metabolic changes in neurological disorders with optical systems (Mitoscopy)”, an industrial joint research project with several industrial partners, received funding of nearly 0.5 million euros over a period of 2 years. The objective is in vivo and in vitro monitoring of mitochondrial metabolism changes in various models.

The cooperation with Böhringer Ingelheim continues as part of the “Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter” (BIU) funded cooperation project, which explores the pathophysiological and diagnostic role of intracellular signalling pathways, especially cGMP-mediated, in Alzheimer's disease after treatment with fragments of APP.

Biomarker research

In clinical research, we are searching for new biomarkers in blood and ce-

vermittelt, bei Morbus Alzheimer nach Behandlung mit APP-Fragmenten beschäftigt.

Biomarker-Forschung

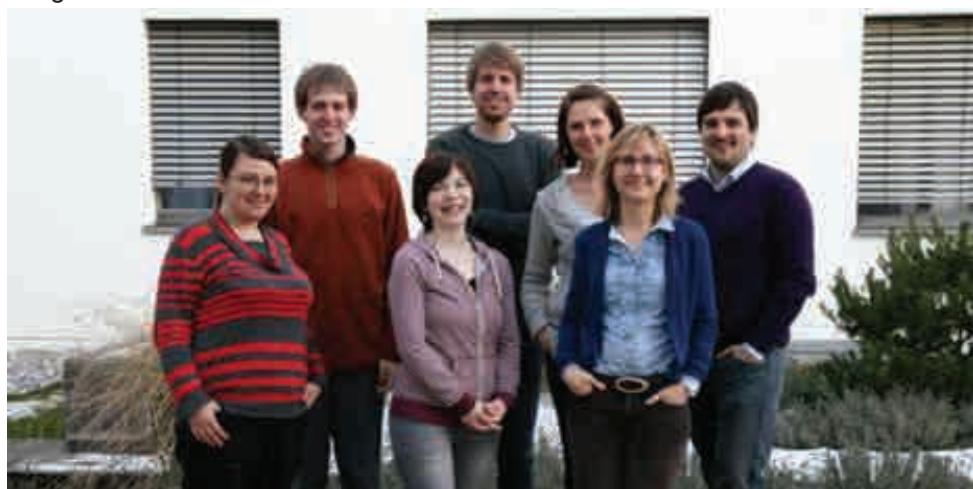
In der klinischen Grundlagenforschung sind wir in enger Zusammenarbeit mit dem Labor für Liquordiagnostik und klin. Neurochemie (Prof. Dr. med. H. Tumani, Prof. Dr. med. M. Otto, Prof. Dr. med. A.C. Ludolph) auf der Suche nach neuen Biomarkern in Blut und Liquor. In Kooperation mit Dr. Manea (Universität Konstanz) und Prof. Dr. Kolassa (klinische Psychologie, Universität Ulm) im Rahmen des interdisziplinären WIN-Kolleg der Heidelberger Akademie der Wissenschaften werden derzeit die Daten aus der WIN-Interventionsstudie (mittels körperlichem und neuroplastizitätsbasiertem Training) in Kooperation mit Olivia Küster, Patrick Fissler und Daria Lapinskaya vom Institut für klinische Psychologie ausgewertet.

rebrospinal fluid, in close cooperation with the Laboratory for CSF Diagnosis and Clinical Neurochemistry (Prof. Dr. med. H. Tumani, Prof. Dr. med. M. Otto, Prof. Dr. med. A.C. Ludolph).

As part of the interdisciplinary WIN-Kolleg at the Heidelberg Academy of Sciences we are currently evaluating the data of the WIN intervention study (with physical and neuroplasticity-based training exercises) in cooperation with Dr. Manea (University of Konstanz) and Prof. Dr. Kolassa, Olivia Küster, Patrick Fissler and Daria Lapinskaya (Department of Clinical and Biological Psychology, Ulm University).

Miscellaneous

Dr. Schnack has taken up a research position at Ruhr University Bochum. Mr. Patrick Schäfer and Mr. Martin Kiechle have successfully completed their Master's thesis with excellent results.



Working Group von Arnim (from left to right):

Diana Hilpert, Patrick Schäfer, Anke Wahler, Raphael Hesse, Cathrin Schnack, Christine von Arnim, Björn von Einem

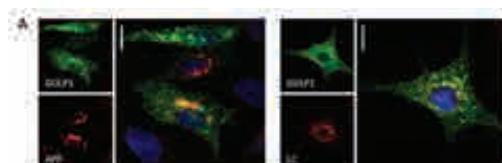
Varia

Frau Dr. Schnack hat an die Ruhruniversität Bochum auf eine Stelle als akademische Rätin gewechselt. Herr Patrick Schäfer und Herr Martin Kiechle haben erfolgreich ihre Masterarbeit mit sehr gut abgeschlossen. Ebenso wurden die Bachelorarbeiten von Franziska Wagner und Elisabeth Reith ausgezeichnet bewertet. Frau Stefanie Kirschmer (Liquoruntersuchung der genetischen Risikofaktoren von Alzheimer-Demenz: Picalm, Zytokine und Chemokine (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α)) hat ihre Promotion zum Dr. med. mit magna cum laude abgeschlossen. Timo Fischer hat ein Promotionsstipendium in der experimentellen Medizin erhalten.

Förderung

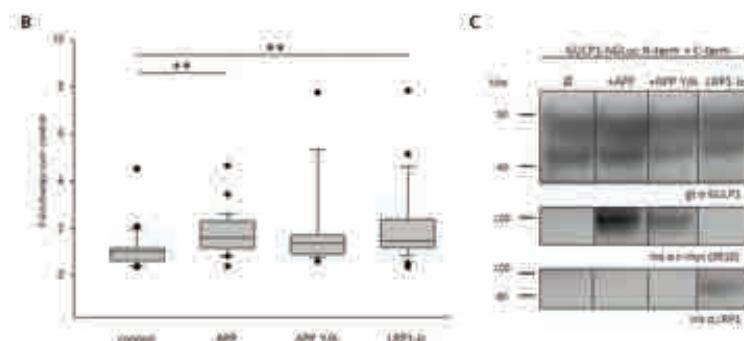
Herr Dr. v. Einem wurde durch Bausteinstipendien der Universität Ulm gefördert. Frau Wahler wird durch ein Promotionsstipendium der Schering Stiftung gefördert. Des Weiteren werden je zwei Doktorarbeiten durch das Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter (BIU) und das AIF-Projekt „Mitoskopie“ (BMW) gefördert.

The Bachelor's theses of Franziska Wagner and Elisabeth Reith were also graded excellent. Ms. Stefanie Kirschmer (CSF examination of genetic risk factors in Alzheimer's disease: Picalm, cytokines and chemokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α)) has completed her doctorate with magna cum laude and been awarded the degree "Dr. med." Timo Fischer has received a PhD Scholarship in experimental medicine.



Funding

Dr. von Einem received funding through a modular grant of Ulm University. Ms. Wahler is supported by a PhD Scholarship of the Schering Foundation. Further support by Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter (BIU) and the AIF project "Mitoskopie" (BMW).



Untersuchung des Einflusses von APP und LRP1 auf die GULP1 Dimerisierung mittels konfokaler Mikroskopie und Protein-Fragment-Komplementations-Assays. Die Dimerisierung von GULP1 wird sowohl durch eine Co-Expression von APP als auch LRP1 signifikant erhöht.

Spezialambulanz neurogenetische Erkrankungen und präsymptomatische Beratung



Leiter:
Dr. P. Weydt

Mitarbeiter:
A. Knehr

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

Specialized Outpatient Clinic for Neurogenetic Diseases and Presymptomatic Counseling



Head:
Dr. P. Weydt

Staff:
A. Knehr

The rapid advances in our understanding of the genetic basis of diseases is particularly poignant in neurological disease, especially neurodegenerative disorders. This creates unprecedented challenges in the diagnosis and categorisation of genetic findings. The German Gene Diagnostic Act (GenDG) has now defined the special requirements for the testing of genetic traits for medical purposes.



Die Ambulanz wird seit dem 1.1.2014 fachärztlich von Dr. Weydt betreut und befasst sich schwerpunktmässig mit der Beratung von präsymptomatischen Risikopersonen für neurodegenerative Erkrankungen wie z. B. M. Huntington und Motoneuroerkrankungen. Es besteht eine enge Kooperation mit den Kollegen der Humangenetik Uniklinik Ulm (Dr. Julia Mühlberger, komm. Leiter: Prof. Guntram Borck).

The outpatient clinic is founded and run by Dr. Weydt since 1 January 2014 and is primarily focused on advising pre-symptomatic risk-carriers of neurodegenerative disorders such as Huntington's disease and motor neurone diseases. We have a close partnership with our colleagues from the Clinic for Human Genetics at the Ulm University Hospital (Dr. Julia Mühlberger, acting head: Professor Guntram Borck).

Klinisches Studienzentrum

Leiter:

Dr. J. Schuster

Das Ziel der Arbeitsgruppen der Abteilung Neurologie der Universität Ulm ist es, die Entstehung und die Ursachen neurologischer Erkrankungen aufzuklären um neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln. Auf dem Weg von der Grundlagenforschung zur Anwendung stellt das klinische Studienzentrum der Abteilung Neurologie einen wichtigen Bestandteil bei der Translation der Ergebnisse dar. So stellt das klinische Studienzentrum die räumliche und personelle Infrastruktur zur Verfügung, um neue Behandlungsarten und Therapien ohne Zeit- und Reibungsverlust optimal testen zu können. Kontrollierte Studien der verschiedenen Entwicklungsphasen werden am Studienzentrum von speziell geschulten Studienärzten und Studienschwestern durchgeführt. Die räumliche Infrastruktur entspricht dabei internationalem Standard und ermöglicht die GCP-konforme Durchführung der Studien. So bestehen u. a. Räumlichkeiten zur Behandlung von Patienten, Lagerung von Prüfmedikation, sowie Verarbeitung und Lagerung von Biomaterialien. Darüber hinaus ermöglicht die klinische Infrastruktur (Neuroradiologie, Neuropsychologie, Biobank, Poliklinik und stationärer Bereich) auch anspruchsvollste Studienkonzepte zu bedienen.

Das klinische Studienzentrum ist eine organisch gewachsene Struktur, in

Center for Clinical Research

Head:

Dr. J. Schuster

The aim of the working groups in the Neurology Department of Ulm University is to clarify the origin and causes of neurological diseases so that new treatment options can be developed. On the journey from basic research to application, the center for clinical research of the Neurology Department is an important part of the translation of results. The center for clinical research provides the physical infrastructure and personnel to enable optimal testing of new types of treatment and therapies without delay. Controlled clinical trials for the various development phases are carried out in the study centre by specially trained study doctors and nurses. The physical infrastructure complies with international standards and allows for GCP-compliant implementation of studies. For example, there are rooms available for treating patients, storage of study medication and processing and storage of biomaterials. The clinical infrastructure (neuroradiology, neuropsychology, biobank, polyclinic and inpatient area) also enables us to handle the most demanding study concepts.

The center for clinical research is an organically growing structure in which investigator-initiated trials, industry-driven clinical trials and research projects across all neurological indications are carried out. A special feature is the national and international network of

der Investigator Initiated Trials, Pharmastudien und Forschungsprojekte in allen neurologischen Indikationen durchgeführt werden. Ein besonderes Augenmerk besteht hierbei auf der nationalen und internationalen Vernetzung des Zentrums. So werden Projekte der folgenden Netzwerke durchgeführt, die alle von Ulm aus initiiert sind: das Deutsche Netzwerk für Motoneuronerkrankungen (MND-NET), das Register zur Epidemiologie von ALS in Schwaben, das Kompetenznetz Demenzen – FTLD, das Europäische Huntington Netzwerk und die Zusammenarbeit mit dem Peking University Health Sience Center. Weiterhin ist das Studienzentrum an Projekten des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) und der German Parkinson Study Group (GPS) beteiligt. Im Rahmen der Netzwerkinitiativen finden u.a. auch zahlreiche lokale Projekte zur Genetik und Biomarker-Identifizierung statt, bei denen die Erhebung von Biomaterial und

the centre. Projects are carried out in the following networks, all of which are organised from Ulm: the German Network for Motor Neuron Diseases (MND-NET), the registry for epidemiology of ALS in Swabia, the research consortium of frontotemporal lobar degeneration – FTLD, the European Huntington's Disease Network and our cooperation with the Beijing University Health Science Center. The center for clinical research is also involved in projects with the competence network multiple sclerosis (KKNMS) and the German Parkinson Study Group (GPS). As part of the network initiatives, we are conducting many local research projects on genetics and biomarker identification in which biomaterial and clinical data are collected via the center for clinical research. Not least, these networks also provide an opportunity to identify and recruit specific patient populations for clinical trials.



The Center for Clinical Research Team

klinischen Daten über das Studienzentrum erfolgt.

Nicht zuletzt stellen diese Netzwerke auch eine Möglichkeit zur Identifizierung und Rekrutierung spezieller Patientenpopulationen für klinische Studien dar.

Aktuell werden über 60 klinische Studien (IITs und Pharmastudien) in den verschiedenen neurologischen Indikationen am Studienzentrum durchgeführt. Hierfür zeichnet sich ein Team aus 7 spezialisierten Studienärzten, 19 Study Nurses, 12 Medizinischen Dokumentaren und 3 Neuropsychologen verantwortlich.

Currently more than 60 clinical trials (IITs and industry-driven clinical trials) are being carried out in center for clinical research in the various neurological indications. A team made up of 7 specialised study doctors, 19 study nurses, 12 medical documentation specialists and 3 neuropsychologists are responsible for the clinical studies.

Fortbildungen und Veranstaltungen



Lectures



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

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

For many years, the Neurology Department has conducted a general neurology CME-accredited lecture event each week for all interested colleagues during semester. CME-accredited professional development events were also held during the reporting period on the following subjects:

Each week during semester, lectures organized by the Neurology Department together with the Neurozentrum Ulm. Renowned national and international speakers are invited to give lectures on themes in basic and clinical neuroscience. In addition, every fortnight an internal postgraduate student presents a seminar.

Veranstaltungen Sommersemester 2014 Veranstaltungen Wintersemester 2014 / 2015



VERANSTALTUNGEN SOMMERSEMESTER 2014



05.05.2014

PD Dr. Förster, Munich

PET/MRI in neurodegenerative dementia diseases

12.05.2014

Professor Axel Methner, Mainz

The role of redox control of mitochondrial function in Charcot-Marie-Tooth disease

19.05.2014

Dr. Rosenbohm/PD Jurkat-Rott, Ulm

Muscle colloquium

26.05.2014

Professor Phil Wong, Baltimore

Identification and validation of a therapeutic target for ALS-FTD

16.06.2014

Ph. Dr. Caroline Rouaux, Strasbourg

Unravelling the contribution of corticospinal motor neurons to amyotrophic lateral sclerosis

23.06.2014

Professor D. Thal, Ulm

Neuropathology conference

28.07.2014

Professor Luisa Politano, Naples

Dystrophinopathies

19.09.2014

Virginia M.-Y. Lee, Philadelphia

Protein propagation in neurodegenerative diseases



Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTS- UND
AKADEMISCHE KLINIK ULM



VERANSTALTUNGEN

WINTERSEMESTER 2014/2015

**10.11.2014****PD Dr. Anja Schneider, Göttingen**

Exosomal sorting of α-Synuclein for extracellular release

15.11.2014**Ulm Neurology Symposium****24.11.2014****Dr. Angela Rosenbohm, Ulm**

Muscle colloquium

01.12.2014**Professor Anne Hogden, Sydney**

Optimising ALS multidisciplinary care: neuropsychiatric symptoms and decision-making

08.12.2014**Professor Makoto Higuchi, Japan**

Translation molecular neuroimaging of Alzheimer's disease and related disorders

15.12.2014**Professor Pico Caroni, Basel**

Memory consolidation mechanisms and their impairment in mouse model of Alzheimer's disease

12.01.2015**Professor Hans-Jürgen Bratzke, Frankfurt**

On the morphology of cerebral rotational trauma

19.01.2015**Professor Federica Agosta, Milan**

Neuroimaging signatures of the frontotemporal lobar degeneration continuum

26.01.2015**Professor Dietmar Thal, Ulm**

Neuropathology conference

27.01.2015**PD Dr. Susanne Fauser, Ulm**

Epilepsy surgery case conference

02.03.2015**Professor Murray Grossmann,****Pennsylvania**

The spectrum of TDP-43 proteinopathies



Andere Termine / In addition

02–03.06.2014

Meeting of the FTLD consortium to present initial study results and consultant training, Reisensburg organised by Professor M. Otto and S. Straub (Dipl. Psych.)

24.06.2014

Clinical seminar on the use of mass spectrometry
organised by Professor M. Otto

12.07.2014

CSF diagnostics course Teva
organised by Professor H. Tumani

17–19.07.2014

CSF diagnostics – course
organised by Professor H. Tumani

25–26.09.2014

European CSF diagnostics course
organised by Professor M. Otto and
Professor H. Tumani

25.10.2014

Parkinson's patients seminar
organised by Professor J. Kassubek,
PD Dr. E. Pinkhardt, K. Del Tredici-
Braak, MD, PhD

15.11.2014

18th Ulm Neurology Symposium
organised by Professor J. Kassubek
and Professor A.C. Ludolph

20.12.2014

CSF diagnostics course Teva
organised by Professor H. Tumani

15.01. / 19.02. / 19.03. / 21.05. / 16.06. / 17.09. / 15.10. / 19.11. / 17.12.2014

Discussion group for relatives of
patients with FTD
organised by Professor M. Otto and
S. Straub (Dipl. Psych.)



Lehre



Teaching



PD Dr. E.H. Pinkhardt

(Lehrbeauftragter)

Dr. P. Weydt

(stellvertr. Lehrbeauftragte)

Prof. Dr. J. Kassubek

(PJ-/ Prüfungs-Beauftragter)

10 Studenten begannen erneut den ersten Abschnitt des „Neuro-Track“ Programmes. Der „Neuro-Track“ ist ein Lehrangebot zur Nachwuchsförderung für Studenten ab dem 5. Semester mit besonderem Interesse an der Neurologie. Dieses Angebot war das erste seiner Art an der Universität Ulm. Mittlerweile wurden mehrere Tracks in anderen Fachrichtungen in Anlehnung an dieses Modell eingeführt. Erstmals wurde 2014 dieses Angebot auf alle Studierenden ab dem 5. Semester ausgeweitet. Die Auswahl aus den Bewerbern erfolgt über ein Empfehlungsschreiben und ein persönliches Motivationsschreiben. Die Studierenden sollen sowohl wissenschaftlich als auch klinisch an die Neurologie herangeführt werden. Zentraler Bestandteil des Tracks ist neben einem intensiven klinischen Unterricht die Doktorarbeit im Bereich der Neurowissenschaften. Seitens der Neurologie betreuen Frau Prof. Dr. v. Arnim und Herrn PD Dr. Pinkhardt die Studierenden und leisten damit einen Beitrag für die Nachwuchsförderung. Von den Studierenden wird dieses Programm sehr geschätzt.

<http://www.uni-ulm.de/med/fakultaet/studium-und-lehre/lehr-und-lernkon->

PD Dr. E.H. Pinkhardt

(Teaching Officer)

Dr. P. Weydt

(Deputy Teaching Officer)

Prof. Dr. J. Kassubek

(Practical Training/Examination Officer)

Ten students have again started the first part of the NeuroTrack programme. NeuroTrack is a teaching programme for promoting young talent amongst students in their 5th semester and above who have a particular interest in neurology. This programme was the first of its kind offered at Ulm University. Several track programmes in other disciplines have since been introduced based on this model. The programme was expanded in 2014 to include all students in their 5th semester and above. Candidates are selected by a letter of recommendation and an essay outlining their personal motivation. The students are introduced to neurology both as a scientific and clinical discipline. The key component of the track programme is made up of doctoral studies in the neurosciences along with intensive clinical training. Professor von Arnim and PD Dr. Pinkhardt support students on the neurology side, thus making their contribution to promoting up and coming talent. This programme is held in very high regard by the students.

<http://www.uni-ulm.de/med/fakultaet/studium-und-lehre/lehr-und-lernkon->

[studium-und-lehre/lehr-und-lernkonzept-medulm/ulmer-studientracks.html](#)

Alle Mitarbeiter der Abteilung und unsere externen Dozenten haben mit ihrem grossen Engagement erneut zum Gelingen aller Lehrveranstaltungen der Neurologie beigetragen. Ein besonderer Dank gilt wieder Frau Weber im Oberarztsekretariat, die die Semesterplanung hervorragend vorbereitet hat, sowie Frau Agrawal und Frau Benda, die bei der Organisation, Prüfungserstellung und –auswertung mitwirkten.

Die für die Humanmedizin zentrale Veranstaltung ist die Hauptvorlesung mit neurologischem Praktikum für das 9./10. Semester. In Zeiten zunehmender Mediennutzung und Informationsbeschaffung durch Skripte und Synopsen bietet eine Vorlesung aber nicht nur den unmittelbaren Kontakt mit dem Dozenten, der sein Fach repräsentiert und den aktuellen Wissensstand vermittelt, sondern sie bietet mit den klinischen Falldarstellungen mit Vorstellungen von Patienten im Hörsaal im Rahmen jeder Vorlesung eine zusätzliche Qualität der Wissensvermittlung, die durch die elektronischen Medien so nicht möglich ist. Die Vorlesung stellt einen optimalen Bezug zum Praktikum dar, in das auch eine Prüfung der praktischen Fähigkeiten der Studierenden mittels standardisierter Examination im Sinne eines OSCE (Objective Structured Clinical Examination) integriert ist. Die Durchführung dieser Prüfung di-

[zept-medulm/ulmer-studientracks.html](#)

All staff in the department and our external lecturers have again contributed to a successful year of teaching in the Neurology Department thanks to their dedication and commitment. Special thanks to Ms. Weber in the consultants' office who prepared the semester plan outstandingly well along with Ms. Agrawal and Ms. Benda who were involved in the organisation and the preparation and assessment of the examinations.

The central event for Human Medicine is the main lecture with neurological practical training in the 9th and 10th semesters. In times of increasing use of media and information collection using lecture notes and synopses, lectures not only provide direct contact with the lecturers who represent their department and provide information about current state of knowledge, they also provide an additional quality to the transmission of knowledge using clinical case studies with presentation of patients in the lecture theatre as part of each lecture, something which is not possible using electronic media. The lecture represents an optimal relationship to the practical training which includes an examination of the practical abilities of the students using a standardised examination in the form of an OSCE (Objective Structured Clinical Examination). Implementing this examination in the actual group teaching sessions works perfectly and leads to

rekt im Gruppenunterricht funktioniert einwandfrei und führt spürbar zur Verbesserung der praktischen Fähigkeiten der Studierenden. Auch die Zusammenarbeit mit der Abt. Radiologie zur Vermittlung der neuroradiologischen Untersuchungstechniken und Befunde war wieder hervorragend.

Das federführend durch Herrn Prof. Kassubek ausgearbeitete PJ-Konzept, das 2013 den Lehrbonus der Universität Ulm erhalten hat, besteht aus einem festen Rotationsplan, der für jeden Studenten individuell gestaltet wird. Neben der Mitarbeit auf einer Station und Einblicken in die Stroke Unit/Intermediate Care-Station, in die verschiedenen Hochschulambulanzen und die Funktionsbereiche finden für die Studierenden regelmäßige Lehrvisiten mit Prof. Dr. Ludolph und Fallseminare mit den Oberärzten der Abteilung statt. Abgerundet wird das Programm durch ein neurologisches Probeexamen, das Prof. Dr. Kassubek durchführt.

Auch die klinisch-wissenschaftlichen Vorträge im Rahmen der Montagsseminare wurden von unseren PJ-Studierenden gern angenommen.

Begleitend zum neurologischen Untersuchungskurs für das 5./6./7. Semester bot Herr PD Dr. E. Pinkhardt wieder eine zusammenfassende Begleitvorlesung an, die mit Beiträgen von Herrn Prof. Dr. I. Uttner und Herrn Prof. Dr. D. Thal zum Thema „Kognition“ und von

a noticeable improvement in the practical abilities of the students. The cooperation with the Radiology Department to teach neuroradiological examination techniques and results was again outstanding.

The practical training concept, which was developed under the leadership of Professor Kassubek and was awarded with the teaching bonus by Ulm University in 2013, is based on a fixed rotation plan which is individually prepared for each student. Along with placement in a ward and insights into the Stroke Unit/Intermediate Care Ward, the various university outpatient clinics and the functional areas, there are regular teaching visits with Professor Ludolph and case seminars with the consultants of the Department for the students. The programme is completed with a neurology practice examination led by Professor Kassubek.

The clinical and scientific lectures conducted as part of the Monday seminars were also well received by our practical training students.

Along with the neurology examination course for the 5th/6th/7th semesters, PD Dr. E. Pinkhardt again offered an accompanying summary lecture which was supplemented by contributions from Professor I. Uttner and Professor D. Thal on the topic of ‘Cognition’ and Dr. D. Lulé on ‘Living wills in neurology’ as part of the interdisciplinary subject

Frau Dr. Dr. D. Lulé zu „Patientenverfügungen in der Neurologie“ im Rahmen des Querschnittsfachs Palliativmedizin (Q13) ergänzt wurde. Darüber hinaus ist die Neurologie in bewährter Weise in den Querschnittsfächern „Infektiologie“ (Q4) mit Prof. Dr. H. Tumani und in „Medizin des Alterns“ (Q7) unter Mitwirken von Fr. Prof. Dr. C. von Arnim, PD Dr. J. Lewerenz, Fr. Dr. S. Jesse und PD Dr. E. Pinkhardt vertreten.

Das regelmäßige Seminar „state of the art-MR-Bildgebung in der Neurologie und in den Neurowissenschaften“ von Frau Dr. Dr. D. Lulé und Herrn PD Dr. H.-P. Müller wurde von einer Ganztagsgesveranstaltung in 4 Einzeltermine aufgeteilt und fand auch 2014 wieder interessierte Zuhörer. Das Seminar trägt wesentlich dazu bei, das Verständnis für diesen wichtigen Schwerpunkt der Neurowissenschaften zu fördern.

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

Palliative Medicine (Q13). Neurology is also represented in tried and true fashion in the interdisciplinary subjects Infectious Diseases (Q4) with Professor H. Tumani and Medicine of Ageing (Q7) with contributions by Professor von Arnim, PD Dr. J. Lewerenz, Dr. S. Jesse and PD Dr. E. Pinkhardt.

The regular seminar ‘State of the art MRI in neurology and the neurosciences’ by Dr. D Lulé and PD Dr. H.-P. Müller was changed from a whole-day event to four individual events and again found an interested audience in 2014. The seminar makes a considerable contribution to increasing the understanding of this important aspect of the neurosciences.

Biology students (Masters) are also offered the minor subject Clinical Neuroscience (practical training and seminars) and students of molecular medicine can study the elective module Clinical Neuroscience (lectures and examination). PD Dr. P. Steinacker is responsible for the organisation and implementation. A new elective module in the molecular medicine Master’s programme is the journal club (Jun. Professor A.M. Grabrucker, Neurology Centre Ulm, and PD Dr. A. Witting, Experimental Neurology).

In cooperation with the departments of Psychiatry III (Professor T. Kammer, Professor B. Abler, Dr. H. Graf) and Paediatric and Adolescent Psychiatry

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

(PD Dr. P. Plener), for the fourth year Dr. P. Weydt organised a compulsory event on the subject of psychiatric and neurological diagnoses in film which consistently appeals to the students.

Habilitationen / Promotionen 2014

Habilitationen

Witting, Anke

Neuroinflammation: antiinflammatory pathways of microglia in selected neurological diseases

Promotion Dr. med.

Campanelli, Loretta

Die Rolle von Tristetraprolin bei der Immunantwort von Mikroglia

Cypionka, Joschka

Vergleich einer lipidreichen und einer kohlenhydratreichen hochkalorischen Nahrungsergänzung bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose

Diehl-Wiesenecker, Eva

MRT-basierte quantitative Bestimmung der subkutanen und intraabdominalen Fettverteilung bei Patienten mit Alzheimerdemenz

Kirschmer, Stefanie

Liquoruntersuchung der genetischen Risikofaktoren von Alzheimer-Demenz: Picalm, Zytokine und Chemokine (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α)

Schneider, Nicole

Erhöhte GLUT4-Expression und vermehrte Glukoseaufnahme im weißen Fettgewebe der transgenen R6/2-Huntington-Mäuse

Promotion Dr. biol. hum.

Gorges, Martin

Cerebral Correlates of Altered Oculomotor Performance in Parkinson's Disease: A Covariance Analysis between Intrinsic Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging and Video-oculography

Böhm, Sarah

Determinanten der Entscheidungen bei ALS-PatientInnen bezüglich lebensverlängernder und lebensverkürzender Maßnahmen

Heimrath, Johanna

Vorstellung und Beobachtung von Alltagsbewegungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose: eine multimodale Studie mittels Magnetresonanztomografie

Master in Molecular Medicine

Kiechle, Martin

Validation and analysis of Alzheimer's disease related genes in primary hippocampal neurons by lentiviral transduction

Bachelor in Molecular Medicine**Barteczko, Lara**

Investigation of PGC-1alpha in relation to the lactate shuttle between neurons and glia cells

Reith, Elisabeth

Subzelluläre Lokalisation Hsp70,
GULP1 und Picalm

Wagner, Franziska

Einfluss von sAPP's auf Auswachsverhalten und Synaptogenese

Bachelor - Psychologie**Santl, Julia Elisabeth**

Erfassung von Depressivität und Lebensqualität bei der amyotrophen Lateralsklerose

Master - Psychologie**Berlinghof, Anna Maria**

Neuropsychologie der ALS - Zusammenhänge mit klinischen und genetischen Merkmalen

Publikationen / Publications

Originalarbeiten / Original articles

1. Akimoto C, Volk AE, van Blitterswijk M, Van den Broeck M, Leblond CS, Lumbroso S, Camu W, Neitzel B, Onodera O, van Rheenen W, Pinto S, Weber M, Smith B, Proven M, Talbot K, Keagle P, Chesi A, Ratti A, van der Zee J, Alstermark H, Birve A, Calini D, Nordin A, Tradowsky DC, Just W, Daoud H, Angerbauer S, DeJesus-Hernandez M, Konno T, Lloyd-Jani A, de Carvalho M, Mouzat K, Landers JE, Veldink JH, Silani V, Gitler AD, Shaw CE, Rouleau GA, van den Berg LH, Van Broeckhoven C, Rademakers R, Andersen PM, Kubisch C. A blinded international study on the reliability of genetic testing for GGGGCC-repeat expansions in C9orf72 reveals marked differences in results among 14 laboratories. *J Med Genet* 2014;51(6):419-24
2. Altintas A, Akkas SYazici, Lehmanniek V, Tumani H. CSF proteomic profile in primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2014;21 1: 684-684
3. Aulitzky A, Friedrich K, Gläser D, Gastl R, Kubisch C, Ludolph AC, Volk AE. A complex form of hereditary spastic paraparesis in three siblings due to somatic mosaicism for a novel SPAST mutation in the mother. *J Neurol Sci* 2014;347 (1-2):352-5
4. Beck C, Kruetzelmann A, Forkert ND, Juettler E, Singer OC, Köhrmann M, Kersten JF, Sobesky J, Gerloff C, Fiehler J, Schellinger PD, Röther J, Thomalla G. A simple brain atrophy measure improves the prediction of malignant middle cerebral artery infarction by acute DWI lesion volume. *J Neurol* 2014;261(6):1097-103
5. Beltrán E, Obermeier B, Moser M, Coret F, Simó-Castelló M, Boscá I, Pérez-Miralles F, Villar LM, Senel M, Tumani H, Hohlfeld R, Casanova B, Dornmair K. Intrathecal somatic hypermutation of IgM in multiple sclerosis and neuroinflammation. *Brain* 2014;137(Pt 10):2703-14
6. Boxer AL, Lang AE, Grossman M, Knopman DS, Miller BL, Schneider LS, Doody RS, Lees A, Golbe LI, Williams DR, Corvol JC, Ludolph A, Burn D, Lorenzl S, Litvan I, Roberson ED, Höglinder GU, Koestler M, Jack CR Jr, Van Deerlin V, Randolph C, Lobach IV, Heuer HW, Gozes I, Parker L, Whitaker S, Hirman J, Stewart AJ, Gold M, Morimoto BH; for the AL-108-231 Investigators. Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial.

- Lancet Neurol 2014;13(7):676-85
7. Bozik ME, Mitsumoto H, Brooks BR, Rudnicki SA, Moore DH, Zhang B, Ludolph A, Cudkowicz ME, van den Berg LH, Mather J, Petzinger T Jr, Archibald D. A post hoc analysis of subgroup outcomes and creatinine in the phase III clinical trial (EMPOWER) of dextromipexole in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2014;15(5-6):406-13
8. Braak H, Del Tredici K. Are cases with tau pathology occurring in the absence of A β deposits part of the AD-related pathological process? Acta Neuropathol 2014;128(6):767-72
9. Brand C, Alber B, Fladung AK, Knauer K, König R, Oechsner A, Schneider IL, Tumani H, Widder B, Wirtz CR, Woischneck D, Kapapa T. Cognitive performance following spontaneous subarachnoid haemorrhage versus other forms of intracranial haemorrhage. Br J Neurosurg 2014;28(1):68-80
10. Braubach P, Orynbayev M, Andronache Z, Hering T, Landwehrmeyer GB, Lindenberg KS, Melzer W. Altered Ca $^{2+}$ signaling in skeletal muscle fibers of the R6/2 mouse, a model of Huntington's disease. J Gen Physiol 2014;144(5):393-413
11. Brettschneider J, Del Tredici K, Irwin DJ, Grossman M, Robinson JL, Toledo JB, Fang L, Van Deerlin VM, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ. Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD). Acta Neuropathol 2014;127(3):423-39
12. Brettschneider J, Arai K, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Lee EB, Kuwabara S, Shibuya K, Irwin DJ, Fang L, Van Deerlin VM, Elman L, McCluskey L, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ. TDP-43 pathology and neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. Acta Neuropathol 2014;128(3):423-37
13. Burtscher C, Baxmann A, Kasubek J, Hornyak M, Matuja W, Schmutzhard E, Winkler AS. Prevalence of restless legs syndrome in an urban population of eastern Africa (Tanzania). J Neurol Sci 2014;346(1-2):121-7
14. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, Liu S, Zhu Y, Seddighzadeh A, Hung S, Deykin A; ADVANCE Study Investigators [incl. Tumani H]. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. Lancet Neurol 2014;13(7):657-65
15. De Felice B, Annunziata A, Fiorentino G, Borra M, Biffali E, Coppola C, Cotrufo R, Brettschneider J, Giordana ML, Dalmay T, Wheeler G, D'Alessandro R. miR-338-3p is over-expressed in blood, CFS, serum and spinal cord from sporadic amyotrophic lateral sc-

- lerosis patients. *Neurogenetics* 2014;15(4):243-53
16. Dengler J, Linke P, Gdynia HJ, Wolf S, Ludolph AC, Vajkoczy P, Meyer T. Differences in pain perception during open muscle biopsy and Bergstroem needle muscle biopsy. *J Pain Res* 2014;7:645-50
 17. Diekmann V, Hoppner AC. Cortical network dysfunction in musicogenic epilepsy reflecting the role of snowballing emotional processes in seizure generation: an fMRI-EEG study. *Epileptic Disord* 2014;16(1):31-44
 18. Diekstra FP, Van Deerlin VM, van Swieten JC, Al-Chalabi A, Ludolph AC, Weishaupt JH, Hardiman O, Landers JE, Brown RH Jr, van Es MA, Pasterkamp RJ, Koppers M, Andersen PM, Estrada K, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, van Damme P, Melki J, Meininger V, Shatunov A, Shaw CE, Leigh PN, Shaw PJ, Morrison KE, Fogh I, Chiò A, Traynor BJ, Czell D, Weber M, Heutink P, de Bakker PI, Silani V, Robberecht W, van den Berg LH, Veldink JH. C9orf72 and UNC13A are shared risk loci for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a genome-wide meta-analysis. *Ann Neurol* 2014;76(1):120-33
 19. Downing NR, Kim JI, Williams JK, Long JD, Mills JA, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group. WHODAS 2.0 in pro-
 - dromal Huntington disease: measures of functioning in neuropsychiatric disease. *Eur J Hum Genet* 2014;22(8):958-63
 20. Dziewas R, Glahn J, Helfer C, Ickenstein G, Keller J, Lapa S, Ledl C, Lindner-Pfleghar B, Nabavi D, Prosiegel M, Riecker A, Stanschus S, Warnecke T, Busse O. FEES für neurogene Dysphagien. *Nervenarzt* 2014;85(8):1006-15
 21. Eggert K, Öhlwein C, Kassubek J, Wolz M, Kupsch A, Ceballos-Baumann A, Ehret R, Polzer U, Klostermann F, Schwarz J, Fuchs G, Jost W, Albert A, Haag A, Hermsen A, Lohmüller K, Kuhn K, Wangemann M, Oertel WH; In Cooperation With the German Competence Network on Parkinson's Disease. Influence of the nonergot dopamine agonist piribedil on vigilance in patients With Parkinson Disease and excessive daytime sleepiness (PiViCog-PD): an 11-week randomized comparison trial against pramipexole and ropinirole. *Clin Neuropharmacol* 2014;37(4):116-22
 22. Eschbach J, Danzer KM. α-Synuclein in Parkinson's disease: pathogenic function and translation into animal models. *Neurodegener Dis* 2014;14(1):1-17
 23. Feneberg E, Steinacker P, Lehnert S, Schneider A, Walther P, Thal DR, Linsenmeier M, Ludolph AC, Otto M. Limited role of free TDP-

- 43 as a diagnostic tool in neurodegenerative diseases. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15(5-6):351-6
24. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, De Stefano N, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko AN, Comi G; ALLEGRO Study Group. [incl. Tumani H]. Placebo-controlled trial of oral laquinimod in multiple sclerosis: MRI evidence of an effect on brain tissue damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(8):851-8
25. Fitzer-Attas C, Fazio P, Mrzljak L, Martinsson S, Landwehrmeyer B, Bronzova J, Al-Tawil N, Halldin C, Sampaio C, Varrone A. Imaging of phosphodiesterase 10A (PDE10A) enzyme and D2 receptor levels in the living brain of Huntington's disease gene expansion carriers and healthy controls. *Mov Disord* 2014;29(14):1843-1843
26. Freischmidt A, Müller K, Zondler L, Weydt P, Volk AE, Božič AL, Walter M, Bonin M, Mayer B, von Arnim CA, Otto M, Dieterich C, Holzmann K, Andersen PM, Ludolph AC, Danzer KM, Weishaupt JH. Serum microRNAs in patients with genetic amyotrophic lateral sclerosis and pre-manifest mutation carriers. *Brain* 2014;137(Pt 11):2938-50
27. Gnanapavan S, Hegen H, Khalil M, Hemmer B, Franciotta D, Hughes S, Hintzen R, Jeromin A, Havrdova E, Tumani H, Bertolotto A, Comabella M, Frederiksen J, Alvarez-Cermeño JC, Villar L, Galimberti D, Myhr KM, Dujmovic I, Fazekas F, Ionete C, Menge T, Kuhle J, Keir G, Deisenhammer F, Teunissen C, Giovannoni G. Guidelines for uniform reporting of body fluid biomarker studies in neurologic disorders. *Neurology* 2014;83(13):1210-1216
28. Gorges M, Müller HP, Ludolph AC, Rasche V, Kassubek J. Intrinsic functional connectivity networks in healthy elderly subjects: a multiparametric approach with structural connectivity analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:947252
29. Gorges M, Pinkhardt EH, Kassubek J. Alterations of eye movement control in neurodegenerative movement disorders. *J Ophthalmol* 2014;2014:658243
30. Grabrucker S, Jannetti L, Eckert M, Gaub S, Chhabra R, Pfaender S, Mangus K, Reddy PP, Rankovic V, Schmeisser MJ, Kreutz MR, Ehret G, Boeckers TM, Grabrucker AM. Zinc deficiency dysregulates the synaptic ProSAP/Shank scaffold and might contribute to autism spectrum disorders. *Brain* 2014;137(Pt 1):137-52
31. Graf H, Abler B, Weydt P, Kammer T, Plener PL. Development, implementation, and evaluation of a movie-based curriculum to teach psychopathology. *Teach Learn Med* 2014;26(1):86-9
32. Grozdanov V, Bliederhaeuser C,

- Ruf WP, Roth V, Fundel-Clemens K, Zondler L, Brenner D, Martin-Villalba A, Hengerer B, Kassubek J, Ludolph AC, Weishaupt JH, Danzer KM. Inflammatory dysregulation of blood monocytes in Parkinson's disease patients. *Acta Neuropathol* 2014;128(5):651-63
33. Grozdanov V, Bliederhaeuser C, Roth V, Fundel-Clemens K, Zondler L, Ruf W, Hengerer B, Kassubek J, Ludolph AC, Weishaupt JH, Danzer KM. Inflammatory dysregulation of blood monocytes in Parkinsons disease patients. *J Neuroimmunol* 2014;275(1-2): 84-85
34. Hanke F, Rittig T, Simonis D, Mohr A, Füsgen I, Riecker A. Konsensuspapier – Bedarfsgerechte Medikation bei neurologischen und geriatrischen Dysphagie-Patienten. *MMW-Fortschritte der Medizin* 2014;156,13 Suppl.3-10
35. Hawlik AE, Freudenmann RW, Pinkhardt EH, Schönfeldt-Lecuona CJ, Gahr M. [Botulinum toxin for the treatment of major depressive disorder]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2014;82(2):93-9
36. Heimrath J, Gorges M, Kassubek J, Müller HP, Birbaumer N, Ludolph AC, Lulé D. Additional resources and the default mode network: Evidence of increased connectivity and decreased white matter integrity in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15:537-545
37. Hoffmann R, Stüwe SH, Goetze O, Banasch M, Klotz P, Lukas C, Tegenthoff M, Beste C, Orth M, Saft C. Progressive hepatic mitochondrial dysfunction in premanifest Huntington's disease. *Mov Disord* 2014;29(6):831-4
38. Höglinder GU, Huppertz HJ, Wagenpfeil S, Andrés MV, Bellocchio V, León T, Del Ser T; TAUROS MRI Investigators [incl. Ludolph AC, Kassubek J]. Tideglusib reduces progression of brain atrophy in progressive supranuclear palsy in a randomized trial. *Mov Disord* 2014;29(4):479-87
39. Hoppner AC, Klingler W. Erkennen und behandeln des Status epilepticus. *Notfall + Rettungsmedizin* 2014;17:69-80
40. Hoppner AC, Klingler W. Notfall- und intensivmedizinische Versorgung des Status epilepticus. *Med Klinik – Intensivmed Notfallmed* 2014,109 (3):205-216
41. Hornyak M, Scholz H, Kohnen R, Bengel J, Kassubek J, Trenkwalder C. What treatment works best for restless legs syndrome? Meta-analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications. *Sleep Medicine Rev* 2014;18 (2):153-164
42. Hübers A, Marroquin N, Schmoll B, Vielhaber S, Just M, Mayer B, Högel J, Dorst J, Mertens T, Just W, Aulitzky A, Wais V, Ludolph AC, Kubisch C, Weishaupt JH, Volk AE.

- Polymerase chain reaction and Southern blot-based analysis of the C9orf72 hexanucleotide repeat in different motor neuron diseases. *Neurobiol Aging* 2014;35(5):1214- e1-6
43. Hübers A, Voytovych H, Heidegger T, Müller-Dahlhaus F, Ziemann U. Acute effects of lithium on excitability of human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2014;125(11):2240- 6
44. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, Gondan M, Schiller P, Limprecht R, Luntz S, Schneider H, Pinzer T, Hobohm C, Meixensberger J, Hacke W; DESTINY II Investigators. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med* 2014;370(12):1091-100
45. Jüttler E, Unterberg A, Hacke W. Hemicraniectomy for middle-cerebral-artery stroke. Author reply. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2347-8
46. Kassubek J, Chaudhuri KR, Zesiewicz T, Surmann E, Boroojerdi B, Moran K, Ghys L, Trenkwalder C. Rotigotine transdermal system and evaluation of pain in patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER study. *BMC Neurol* 2014;14:42
47. Kassubek J, Müller HP, Del Tredici K, Brettschneider J, Pinkhardt EH, Lulé D, Böhm S, Braak H, Ludolph AC. Diffusion tensor imaging analysis of sequential spreading of disease in amyotrophic lateral sclerosis confirms patterns of TDP-43 pathology. *Brain* 2014;137:1733- 40
48. Kassubek J. Diagnostic procedures during the course of Parkinson's Disease. *Basal Ganglia* 2014;4(1):15-18
49. Kaymakzade B, Kurne A Tuncer, Tumani H, Lehmensiek V, Sayat G, Karabudak R. Evaluation of neurofilament heavy chain levels in progressive multiple sclerosis patients: preliminary results. *Eur J Neurol* 2014;21(1):697-697
50. Kruetzelmann A, Hartmann F, Beck C, Juettler E, Singer OC, Köhrmann M, Kersten JF, Sobesky J, Gerloff C, Villringer A, Fiehler J, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Röther J, Thomalla G; Clinical Trial Net of the German Competence Network Stroke. Combining magnetic resonance imaging within six-hours of symptom onset with clinical follow-up at 24 h improves prediction of ‚malignant‘ middle cerebral artery infarction. *Int J Stroke* 2014;9(2):210-14
51. Lázaro DF, Rodrigues EF, Langohr R, Shahpasandzadeh H, Ribeiro T, Guerreiro P, Gerhardt E, Kröhnert K, Klucken J, Pereira MD, Popova B, Kruse N, Mollenhauer B, Rizzoli SO, Braus GH, Danzer KM, Outeiro TF. Systematic Comparison of the Effects of Alpha-synuclein Mutations on Its Oligomerization and Aggregation. *PLoS Genet*

- 2014;10(11):e1004741
52. Lehnert S, Costa J, de Carvalho M, Kirby J, Kuzma-Kozakiewicz M, Morelli C, Robberecht W, Shaw P, Silani V, Steinacker P, Tumani H, Van Damme P, Ludolph A, Otto M. Multicentre quality control evaluation of different biomarker candidates for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15(5-6):344-50
53. Lenglet T, Lacomblez L, Abitbol JL, Ludolph A, Mora JS, Robberecht W, Shaw PJ, Pruss RM, Cuvier V, Meininger V; The Mitotarget study group. A phase II-III trial of olesoxime in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2014;21(3):529-36
54. Lewerenz J, Baxter P, Kassubek R, Albrecht P, Van Liefferinge J, Westhoff MA, Halatsch ME, Karpel-Massler G, Meakin PJ, Hayes JD, Aronica E, Smolders I, Ludolph AC, Methner A, Conrad M, Massie A, Hardingham GE, Maher P. Phosphoinositide 3-Kinases Upregulate System xc(-) via Eukaryotic Initiation Factor 2 α and Activating Transcription Factor 4-A Pathway Active in Glioblastomas and Epilepsy. *Antioxid Redox Signal* 2014;20(18):2907-22
55. Leyhe T, Andreasen N, Simeoni M, Reich A, von Arnim CA, Tong X, Yeo A, Khan S, Loercher A, Chalker M, Hottenstein C, Zetterberg H, Hilpert J, Mistry P. Modulati-
- on of β -amyloid by a single dose of GSK933776 in patients with mild Alzheimer's disease: a phase I study. *Alzheimers Res Ther* 2014;6(2):19
56. Liman J, Deeg S, Voigt A, Voßfeldt H, Dohm CP, Karch A, Weishaupt J, Schulz JB, Bähr M, Kermer P. CDK5 protects from caspase-induced Ataxin-3 cleavage and neurodegeneration. *J Neurochem* 2014;129(6):1013-23
57. Lindenberg KS, Weydt P, Müller HP, Bornstedt A, Ludolph AC, Landwehrmeyer GB, Rottbauer W, Kassubek J, Rasche V. Two-point magnitude MRI for rapid mapping of brown adipose tissue and its application to the R6/2 mouse model of Huntington disease. *PLoS One* 2014;9(8):e105556
58. Logroscino G, Ludolph A. Amyotrophic lateral sclerosis: new ideas from cancer. *Lancet Neurol* 2014;13(11):1067-8
59. Long JD, Paulsen JS, Marder K, Zhang Y, Kim JI, Mills JA; Researchers of the PREDICT-HD Huntington's Study Group. Tracking motor impairments in the progression of Huntington's disease. *Mov Disord* 2014;29(3):311-9
60. Ludolph AC. Comment: Braak staging in clinical practice? *Neurology* 2014;82(10):862
61. Ludolph AC. Frontotemporal degeneration in ALS - clinical variants and limits. *Eur J Neurol* 2014;21 1: 723-723

62. Lulé D, Nonnenmacher S, Sorg S, Heimrath J, Hautzinger M, Meyer T, Kübler A, Birbaumer N, Ludolph AC. Live and let die: existential decision processes in a fatal disease. *J Neurol* 2014;261(3):518-25
63. Lulé D, Schulze UM, Bauer K, Schöll F, Müller S, Fladung AK, Uttner I. Anorexia nervosa and its relation to depression, anxiety, alexithymia and emotional processing deficits. *Eat Weight Disord* 2014;19(2):209-16
64. Malejko K, Weydt P, Süßmuth SD, Grön G, Landwehrmeyer BG, Abler B. Prodromal huntington disease as a model for functional compensation of early neurodegeneration. *PLoS One* 2014;9(12):e114569
65. Maxeiner HG, Marion Schneider E, Kurfiss ST, Brettschneider J, Tumani H, Bechter K. Cerebrospinal fluid and serum cytokine profiling to detect immune control of infectious and inflammatory neurological and psychiatric diseases. *Cytokine* 2014;69(1):62-7
66. Mayer IM, Orth M. Neurophysiology in Huntington's disease: an update. *Neurodegener Dis Manag* 2014;4(2):155-64
67. McCluskey LF1, Geser F, Elman LB, Van Deerlin VM, Robinson JL, Lee VM, Trojanowski JQ. Atypical Alzheimer's disease in an elderly United States resident with amyotrophic lateral sclerosis and pathological tau in spinal motor neurons. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15(5-6):466-72
68. McFarland NR, Dimant H, Kibuuka L, Ebrahimi-Fakhari D, Desjardins CA, Danzer KM, Danzer M, Fan Z, Schwarzschild MA, Hirst W, McLean PJ. Chronic treatment with novel small molecule Hsp90 inhibitors rescues striatal dopamine levels but not α -synuclein-induced neuronal cell loss. *PLoS One* 2014;9(1):e86048
69. Mojib-Yezdani F, Senel M, Tumani H. CSF-KFLC in comparison to OCB and Q-IgG. *Eur J Neurol* 2014;21 1:506-506
70. Mühlung T, Duda J, Weishaupt JH, Ludolph AC, Liss B. Elevated mRNA-levels of distinct mitochondrial and plasma membrane Ca²⁺ transporters in individual hypoglossal motor neurons of endstage SOD1 transgenic mice. *Front Cell Neurosci* 2014;8:353
71. Müller K, Andersen PM, Hübers A, Marroquin N, Volk AE, Danzer KM, Meitinger T, Ludolph AC, Strom TM, Weishaupt JH. Two novel mutations in conserved codons indicate that CHCHD10 is a gene associated with motor neuron disease. *Brain* 2014;137(Pt 12):e309
72. Müller HP, Kassubek J, Grön G, Sprengelmeyer R, Ludolph AC, Klöppel S, Hobbs NZ, Roos RA, Duerr A, Tabrizi SJ, Orth M, Süßmuth SD, Landwehrmeyer GB. Impact of the control for corrupted

- diffusion tensor imaging data in comparisons at the group level: an application in Huntington disease. *Biomed Eng Online* 2014;13:128
73. Neugebauer H, Creutzfeldt CJ, Hemphill JC 3rd, Heuschmann PU, Jüttler E. DESTINY-S: attitudes of physicians toward disability and treatment in malignant MCA infarction. *Neurocrit Care* 2014;21(1):27-34
74. Neugebauer H, Jüttler E. Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction: Current status and future directions. *Int J Stroke* 2014;9(4):460-7
75. Oeckl P, Steinacker P, von Arnim CA, Straub S, Nagl M, Feneberg E, Weishaupt JH, Ludolph AC, Otto M. Intact protein analysis of ubiquitin in cerebrospinal fluid by multiple reaction monitoring reveals differences in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *J Proteome Res* 2014;13(11):4518-25
76. Pfeiffer A, Jaeckel M, Lewerenz J, Noack R, Pouya A, Schacht T, Hoffmann C, Winter J, Schweiger S, Schäfer MK, Methner A. Mitochondrial function and energy metabolism in neuronal HT22 cells resistant to oxidative stress. *Br J Pharmacol* 2014;171(8):2147-58
77. Pinkhardt EH, Issa H, Gorges M, Jürgens R, Lulé D, Heimrath J, Müller HP, Ludolph AC, Becker W, Kassubek J. Do eye movement impairments in patients with small vessel cerebrovascular disease depend on lesion load or on cognitive deficits? A video-oculographic and MRI study. *J Neurol* 2014;261(4):791-803
78. Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, Calvo A, Corbo M, Lunetta C, Marin B, Mitchell D, Hardiman O, Rooney J, Stevic Z, Bandettini di Poggio M, Filosto M, Cotelli MS, Perini M, Riva N, Tremolizzo L, Vitelli E, Damiani D, Beghi E; EURALS Consortium [incl. Ludolph AC]. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study. *Ann Neurol* 2014;75(5):708-716
79. Real RG, Dickhaus T, Ludolph A, Hautzinger M, Kübler A. Well-being in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot experience sampling study. *Front Psychol* 2014;5:704
80. Rees EM, Farmer R, Cole JH, Henley SM, Sprengelmeyer R, Frost C, Scahill RI, Hobbs NZ, Tabrizi SJ. Inconsistent emotion recognition deficits across stimulus modalities in Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2014;64C:99-104
81. Rees EM, Farmer R, Cole JH, Haider S, Durr A, Landwehrmeyer B, Scahill RI, Tabrizi SJ, Hobbs NZ. Cerebellar abnormalities in Huntington's disease: A role in motor and psychiatric impairment? *Mov Disord* 2014;29(13):1648-54
82. Rijal Upadhaya A, Kosterin I, Ku-

- mar S, von Arnim CA, Yamaguchi H, Fändrich M, Walter J, Thal DR. Biochemical stages of amyloid- β peptide aggregation and accumulation in the human brain and their association with symptomatic and pathologically preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2014;137(Pt 3):887-903
83. Rizik N, Freischmidt A, Ludolph AC, Weishaupt JH. FXN GAA repeat expansions in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurosci* 2014;21(8):1319-22
84. Rommer PS, Kamin F, Petzold A, Tumani H, Abu-Mugheisib M, Koehler W, Hoffmann F, Winkelmann A, Benecke R, Zettl UK. Effects of repeated intrathecal triamcinolone-acetonide application on cerebrospinal fluid biomarkers of axonal damage and glial activity in multiple sclerosis patients. *Mol Diagn Ther* 2014;18(6):631-7
85. Rosenbohm A, Kassubek J, Weydt P, Marroquin N, Volk AE, Kubisch C, Huppertz HJ, Weber M, Andersen PM, Weishaupt JH, Ludolph AC, and the ALS Schwaben Register Group. Can lesions to the Motor Cortex induce Amyotrophic Lateral Sclerosis? *J Neurol* 2014;261(2):283-290
86. Rosenbohm A, Süßmuth SD, Kassubek J, Müller HP, Pontes C, Abicht A, Bulst S, Ludolph AC, Pinkhardt E. Novel ETFDH mutation and imaging findings in an adult with glutaric aciduria type II. *Muscle Nerve* 2014;49 (3):446-450
87. Rosskopf J, Müller HP, Huppertz HJ, Ludolph AC, Pinkhardt EH, Kassubek J. Frontal corpus callosum alterations in progressive supranuclear palsy but not in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2014;14(4):184-93
88. Rothenbacher D, Klenk J, Denlinger MD, Herbolzheimer F, Nikolaus T, Peter R, Boehm BO, Rapp K, Dallmeier D, Koenig W; ActiFE Study Group [incl. Ludolph AC, Von Arnim CJ]. Prospective evaluation of renal function, serum vitamin D level, and risk of fall and fracture in community-dwelling elderly subjects. *Osteoporos Int* 2014;25(3):923-32
89. Rupprecht TA, Lechner C, Tumani H, Fingerle V. CXCL13 als Biomarker der akuten Neuroborreliose. *Nervenarzt* 2014;85(4):459-64
90. Sabater L, Gaig C, Gelpí E, Batalier L, Lewerenz J, Torres-Vega E, Contreras A, Giometto B, Compta Y, Embid C, Vilaseca I, Iranzo A, Santamaría J, Dalmau J, Graus F. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol* 2014;13(6):575-86
91. Sabater L, Gaig C, Gelpí E, Batalier L, Lewerenz J, Torres-vega E, Contreras A, Giometto B, Compta Y

- Y, Iranzo A, Santamaria J, Dalmau J, Graus, F . A novel non-rapid-eye movement (REM) and REM parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5 and tau deposits at post-mortem study. *J Immunology* 2014;275(1-2):44-45
92. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashears HR; Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. [incl. Von Arnim C] Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370(4):322-33.
93. Santamaria Cano J, Sabater L, Gaig C, Gelpí E, Bataller L, Iranzo A, Lewerenz J, Torres-Vega E, Contreras A, Giometto B, Compta Y, Embid C, Vilaseca I, Dalmau J, Gaus F. A novel NREM and REM parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies against IgLON5: a case series, pathological features, and characterization of the antigen. *Eur J Neurol* 2014;13(6):575-86
94. Sato S, Arima H, Hirakawa Y, Heeley E, Delcourt C, Beer R, Li Y, Zhang J, Jüttler E, Wang J, Lavados PM, Robinson T, Lindley RI, Chalmers J, Anderson CS; IN-
- TERACT Investigators. The speed of ultraearly hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2014;83(24):2232-8
95. Schmitt F, Hussain G, Dupuis L, Loeffler JP, Henriques A. A plural role for lipids in motor neuron diseases: energy, signaling and structure. *Front Cell Neurosci* 2014;8:25
96. Schneider M, Müller HP, Lauda F, Tumani H, Ludolph AC, Kassubek J, Pinkhardt EH. Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study. *J Neural Transm* 2014;121(1):41-7
97. Senel M, Tumani H, Lauda F, Presslauer S, Mojib-Yezdani R, Otto M, Brettschneider J. Cerebrospinal fluid immunoglobulin kappa light chain in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *PLoS One* 2014;9(4):e88680
98. Smith MR, Syed A, Lukacsovich T, Purcell J, Barbaro BA, Worthge SA, Wei SR, Pollio G, Magnoni L, Scali C, Massai L, Franceschini D, Camarri M, Gianfriddo M, Diodato E, Thomas R, Gokce O, Tabrizi SJ, Caricasole A, Landwehrmeyer B, Menalled L, Murphy C, Ramboz S, Luthi-Carter R, Westerberg G, Marsh JL. A potent and selective Sirtuin 1 inhibitor alleviates pathology in multiple animal and cell models of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2014;23(11):2995-3007
99. Sprengelmeyer R, Orth M, Müller

- HP, Wolf RC, Grön G, Depping MS, Kassubek J, Justo D, Rees EM, Haider S, Cole JH, Hobbs NZ, Roos RA, Dürr A, Tabrizi SJ, Süssmuth SD, Landwehrmeyer GB. The neuroanatomy of subthreshold depressive symptoms in Huntington's disease: a combined diffusion tensor imaging (DTI) and voxel-based morphometry (VBM) study. *Psychol Med* 2014;44(9):1867-78
100. Steinacker P, Berner C, Thal DR, Attems J, Ludolph AC, Otto M. Protease-resistant SOD1 aggregates in amyotrophic lateral sclerosis demonstrated by paraffin-embedded tissue (PET) blot. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:130
101. Storch A, Kassubek J, Tumani H, Vladimirtsev VA, Hermann A, Osakovskiy VL, Baranov VA, Krivoshapkin VG, Ludolph AC. Communicating hydrocephalus following eosinophilic meningitis is pathogenic for chronic Viliuisk encephalomyelitis in Northeastern Siberia. *PLoS One* 2014;9(2):e84670
102. Streit WJ, Xue QS, Braak H, del Tredici K. Presence of severe neuroinflammation does not intensify neurofibrillary degeneration in human brain. *Glia* 2014;62(1):96-105
103. Teunissen CE, Tumani H, Engelborghs S, Mollenhauer B. Biobanking of CSF: international standardization to optimize biomarker development. *Clin Biochem* 2014;47(4-5):288-92
104. Thomalla G, Jonas M, Bäumer T, Siebner HR, Biermann-Ruben K, Ganos C, Orth M, Hummel FC, Gerloff C, Müller-Vahl K, Schnitzler A, Müncchau A. Costs of control: decreased motor cortex engagement during a Go/NoGo task in Tourette's syndrome. *Brain* 2014;137(Pt1):122-36
105. Thomas K, Dietze K, Wehner R, Metz I, Tumani H, Schultheiß T, Günther C, Schäkel K, Reichmann H, Brück W, Schmitz M, Ziemssen T. Accumulation and therapeutic modulation of 6-sulfo LacNAc(+) dendritic cells in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2014;1(3):e33
106. Tolosa E1, Litvan I, Höglunger GU, Burn D, Lees A, Andrés MV, Gómez-Carrillo B, León T, Del Ser T; TAUROS Investigators. [incl. Ludolph AC, Kassubek J]. A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2014;29(4):470-8
107. Tönges L, Günther R, Suhr M, Jansen J, Balck A, Saal KA, Barski E, Nientied T, Götz AA, Koch JC, Mueller BK, Weishaupt JH, Sereda MW, Hanisch UK, Bähr M, Lingor P. Rho kinase inhibition modulates microglia activation and improves survival in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Glia* 2014;62(2):217-32
108. Tosi G, Vilella A, Chhabra R,

- Schmeisser MJ, Boeckers TM, Ruozzi B, Vandelli MA, Forni F, Zoli M, Grabrucker AM. Insight on the fate of CNS-targeted nanoparticles. Part II: Intercellular neuronal cell-to-cell transport. *J Control Release* 2014;177C:96-107
109. 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) [incl. Tu-mani H]. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014;261(1):1-16
110. Uenal H, Rosenbohm A, Kuffeldt J, Weydt P, Goder K, Ludolph A, Rothenbacher D, Nagel G; ALS registry Study Group. Incidence and Geographical Variation of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Southern Germany - Completeness of the ALS Registry Swabia. *PLoS One* 2014;9(4):e93932
111. van Doormaal PT, Ticozzi N, Gellera C, Ratti A, Taroni F, Chiò A, Calvo A, Mora G, Restagno G, Traynor BJ, Birve A, Lemmens R, van Es MA, Saris CG, Blauw HM, van Vught PW, Groen EJ, Corrado L, Mazzini L, Del Bo R, Corti S, Waibel S, Meyer T, Ludolph AC, Goris A, van Damme P, Robberecht W, Shatunov A, Fogh I, Andersen PM, D'Alfonso S, Har-
- diman O, Cronin S, Rujescu D, Al-Chalabi A, Landers JE, Silani V, van den Berg LH, Veldink JH. Analysis of the KIFAP3 gene in amyotrophic lateral sclerosis: a multi-center survival study. *Neurobiol Aging* 2014;35(10):2420.e13-4
112. van Duijn E, Craufurd D, Hubers AA, Giltay EJ, Bonelli R, Rickards H, Anderson KE, van Walsem MR, van der Mast RC, Orth M, Landwehrmeyer GB; European Huntington's Disease Network Behavioural Phenotype Working Group. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Ps* 2014;85(12):1411-8
113. Vilella A, Tosi G, Grabrucker AM, Ruozzi B, Belletti D, Vandelli MA, BoeckerS TM, Forni F, Zoli M: Insight on the fate of CNS-targeted nanoparticles. Part I: Rab5-dependent cell-specific uptake and distribution. *Journal of Controlled Release* 2014;174:195-201
114. Vittori A, Breda C, Repici M, Orth M, Roos RA, Outeiro TF, Giorgini F, Hollox EJ; REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network. Copy-number variation of the neuronal glucose transporter gene SLC2A3 and age of onset in Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2014;23(12):3129-37
115. Weydt P, Soyal SM, Landwehrmeyer GB, Patsch W; European

- Huntington Disease Network. A single nucleotide polymorphism in the coding region of PGC-1 α is a male-specific modifier of Huntington disease age-at-onset in a large European cohort. *BMC Neurol* 2014;14:1
116. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Baldas EM, Ratheiser I, Bernhard Landwehrmeyer G, Depping MS, Thomann PA, Sprengelmeyer R, Süssmuth SD, Orth M. Visual system integrity and cognition in early Huntington's disease. *Eur J Neurosci* 2014;40(2):2417-26
117. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Wolf ND, Thomann PA, Landwehrmeyer GB, Orth M. Longitudinal task-negative network analyses in preclinical Huntington's disease. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 2014;264(6):493-505
118. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Depping MS, Thomann PA, Landwehrmeyer GB, Süssmuth SD, Orth M. Abnormal resting-state connectivity of motor and cognitive networks in early manifest Huntington's disease. *Psychol Med* 2014;44(15):3341-56
119. Zweckberger K, Juettler E, Bössel J, Unterberg WA. Surgical aspects of decompression craniectomy in malignant stroke: review. *Cerebrovasc Dis* 2014;38(5):313-23

Bücher / Books

1. R. Salazar-Montero, J. Kassubek: Neuroimaging in Non-Parkinson's Disease tremor" (In: M. Filippi, J. Simon (Eds.): Imaging acute neurologic disease: a symptom-based approach. Cambridge University Press (Cambridge) 2014; 301-316)
2. U. Bittner, C. Lenk, J. Kassubek, H. Fangerau: „Die Tiefe Hirnstimulation“ (In: A. Borkenhagen, A. Stirn, E. Brähler (Eds.): Body Modification. Medizinisch-Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (Berlin) 2014: 233-255)
3. Witsch, J., Jüttler, E. Interventions for cerebellar hemorrhage. In: Schwab, S., Hanley, D., Mendelow A.D. (Hrsg.). Critical Care of the Stroke Patient. Cambridge University Press 2014
4. Nowe, T., Jüttler, E. Critical care of cerebellar stroke. In: Schwab, S., Hanley, D., Mendelow A.D. (Hrsg.). Critical Care of the Stroke Patient. Cambridge University Press 2014
5. A. Rosenbohm. Myalgie und Myositis aus neurologischer Sicht. In: Aktuelle Schmerzmedizin. Moderne Konzepte medizinischer und psychologischer Behandlungsstrategien, Akuter und chronischer Schmerz, Palliativmedizin. Hrsg. Michael Herbert, Winfried Meißner. ecomed Medizin 2014





Impressum

Herausgeber:

Universitäts- und
Rehabilitationskliniken Ulm
Abteilung für Neurologie

Ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph

Adresse:

Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
Tel: + 49 731 177 1200
Fax: + 49 731 177 1202

Grafische Gestaltung, Layout, Fotos

David Ewert
Olga Benda

Auflage:

500



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

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

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

[http://www.rku.de/index.php/
fachbereiche2/neurologie](http://www.rku.de/index.php/fachbereiche2/neurologie)

E-Mail: albert.ludolph@rku.de



Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTSKLINIKUM ULM

RHU
30 JAHRE
QUALITÄT