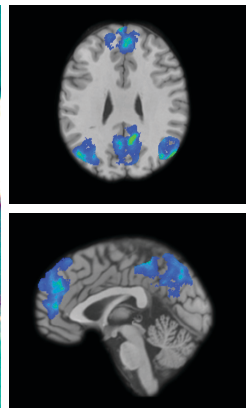
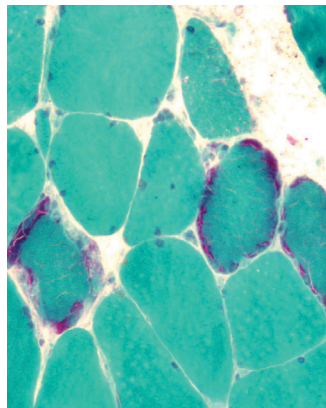
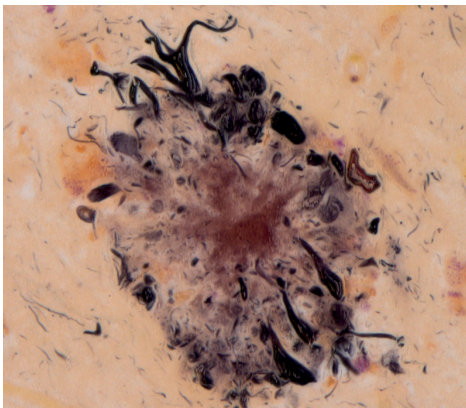


KLINIKBERICHT

Universitätsklinik für Neurologie Ulm

2015

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



Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM

RIKU

Inhaltsverzeichnis / Index

Vorwort / Foreword	3
Mitarbeiter / Staff 2015	12
Gäste / Preise 2015 / Guests / Awards 2015	16
Forschungsschwerpunkte	
• Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen Neuromuscular Outpatient Clinic	19
• AG Energiestoffwechsel und Neurodegeneration Energy Metabolism and Neurodegeneration Working Group	24
• Arbeitsgruppe Neuropsychologie / Neuropsychology Working Group	27
• Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie Imaging techniques in Neurology: Magnetic resonance imaging	36
• AG Klinische Neuroanatomie / AG Clinical Neuroanatomy	46
• Demenzerkrankungen / Dementia Diseases	49
• Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und –Therapie Diagnosis and treatment of dysphagia, aphasia and dysarthria	53
• Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis	56
• Epidemiologisches ALS FTLD- Register Schwaben Epidemiological ALS FTLD Registry Swabia	61
• Epilepsie / Epilepsy	65
• Extrapiramidalmotorische Erkrankungen / Extrapyrimal Disorders	70
• Geriatischer Schwerpunkt - Neurologie / Geriatrics in Neurology	76
• Glutathomöostase und antioxidative Signalwege im Nervensystem Glutamate homeostasis and antioxidant signalling pathways in the nervous system	81
• Grundlagenforschung Demenz AG von Arnim Dementia – Basic Research Working Group von Arnim	87
• Inflammatorische und metabolische Veränderungen Inflammation and metabolic changes in neurodegenerative diseases	91
• Klinisches Studienzentrum / Center for Clinical Research	95
• Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie Laboratories for CSF Analysis, Neuro-Biobanking and Autoantibody Testing	98

• Modelle motorischer Systemerkrankungen	103
Models of Motor System Disorders	
• Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS	106
Molecular Genetics and epigenetics of ALS	
• Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration	110
Molecular mechanisms of neurodegeneration	
• Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington	114
Molecular and cellular changes in Huntington's disease	
• Morbus Huntington / Huntington's Disease	118
• Muskellabor im RKU / Muscle laboratory at the RKU	122
• Neuroonkologie / Neuro-oncology	125
• Neuroophthalmologie / Neuro-ophthalmology	129
• Sektion Neurophysiologie / Section Neurophysiology	133
• Spezialambulanz neurogenetische Erkrankungen und präsymptomatische Beratung	141
Specialized Outpatient Clinic for Neurogenetic Diseases and Pre-symptomatic Counseling	
• Spezialsprechstunde für Botulinumtoxin Therapie	143
Specialist Botulinum Toxin Clinic	
• Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation	146
Neurological and Neuropsychological Rehabilitation	
• Spezialsprechstunde für zerebrale Mikroangiopathie	148
Specialist Outpatient Clinic for small vessel disease	
• Stroke Unit Ultraschalllabor Zerebrovaskuläre AG Schlaganfallambulanz	150
Intermediate Care Unit Stroke Unit Cerebrovascular Working Group	
• Schwindel und Gleichgewichtsstörungen	156
Dizziness and balance disorders	
Fortbildungsveranstaltungen / Lectures	160
Lehre / Teaching	164
Promotionen / Habilitationen	170
Publikationen / Publications	172
• Buchartikel / Book Articles	186
Impressum	188

Vorwort



Ich freue mich, Ihnen auch dieses Jahr wieder den Jahresbericht der Abteilung für Neurologie der Universität Ulm präsentieren zu können und wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen.

Ereignisse 2015

Die Krankenversorgung, Forschung und Lehre werden in zunehmender Weise durch die finanzielle Situation geprägt. Dies mag trivial klingen, beeinflusst aber in entscheidender Weise das Entwicklungspotenzial neurologischer Universitätskliniken und dessen Umsetzbarkeit. In Ulm verhindert – wie an anderen Orten – die Krise des Universitätsklinikums eine Weiterentwicklung der ambulanten Tätigkeit der Neurologie in Ulm und hat Auswirkungen auf die Kooperation zwischen den Trägern; einerseits dem Träger der stationären Krankenversorgung, dem Universitäts- und Rehabilitationskrankenhaus (RKU) sowie des Universitätsklinikums Ulm (UKU). Trotz dieser Schwierigkeiten haben wir die lang bewährte und erfolgreiche Zusammenarbeit mit den Abteilungen für Kardiologie (Prof. Rottbauer), Radiologie (Prof. Beer), der Ophthalmologie (Prof. Lang) sowie der HNO-Klinik (Prof. Hoffmann) des UKU im Rahmen interdisziplinärer Aktivitäten nicht nur beibehalten können, sondern besonders im Bereich der HNO-Klinik zur besseren Versorgung der Patienten ausgebaut. Auch die in bedauerlicher Weise

Foreword



It is my pleasure to present the annual report for 2015 from the Department of Neurology at the University of Ulm.

Financial issues are becoming increasingly important for patient care, scientific activities, and teaching. In recent years, the financial crisis at the University Clinic in Ulm (UKU) negatively influenced the development of the outpatient clinic of the Department of Neurology in Ulm in that the numbers of patients had to be restricted.

In addition, the established and successful cooperation between the hospitals of the University Clinic (UKU), the University Clinic, and the Rehabilitation Hospital in Ulm (RKU) faced major difficulties. In spite of these hurdles, we continued to improve our already successful collaboration, in particular with the Department of Cardiology (Prof. Rottbauer), Radiology (Prof. Beer), Ophthalmology (Prof. Lang), and the ENT Clinic (Prof. Hoffmann) of the University Clinic. In particular, our collaboration with the latter improved substantially. Moreover, the increasingly difficult task of maintaining separate finances for the Medical Faculty and the University Clinic reached the Department of Neurology. I regard it as a positive development that the discussion regarding the proper use of overheads, the appropriate separation of funds devoted to infrastructure, consumables, personnel, and investments is being pursued on a constructive basis.

zunehmenden, aus der Not des Klinikums geborenen finanziellen Abgrenzungs-bemühungen zwischen Medizinischer Fakultät und Universitätsklinikum haben die Abteilung für Neurologie erreicht. So diskutieren wir gern über die Verwendung des Overheads, es wird endlich über die Zuordnung von Stellen und Räumen diskutiert, um die positiven Dinge zuerst zu nennen. Aber es gibt auch Behinderungen, die überflüssig sind, so die Diskussion um die Anwendung amerikanischen oder nationalen Rechts bei dem Abschluss von Studienverträgen.

Trotz dieser Tatsache ist die Finanzierung von Forschung und Lehre gewährleistet; dies wird allein durch die massiv ansteigenden Fremdmittel gesichert, die inzwischen 80% der Finanzierung von Forschung und Lehre garantieren. So sehr man sich über diese weiter ansteigenden Zahlen und die Quote freut, es kommen manchmal Zweifel auf, ob dieser massive Fremdfinanzierungsanteil nicht auch negative Seiten hat.

Die finanzielle Situation des Trägers der Krankenversorgung der Universität Ulm im Bereich Neurologie, der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU), ist hingegen besser. Daher ergeben sich auch durch die Geschäftsform der gGmbH bedingte Expansionsmöglichkeiten, die in sinnvoller Kooperation mit den Nachbarkliniken genutzt werden sollten und genutzt wurden. Dies ist der Hintergrund

Although these administrative efforts are at times time-consuming, ongoing financial support for teaching and scientific activities is guaranteed. This is mostly owing to the fact that the amount of external funding has been further increased; presently, it makes up approximately 80% of the total funding. While I view the increasing amount of funds as a positive development, it must also raise concerns about a solid financial basis for future activities.

On the other hand, the financial situation of the inpatient clinic in the Department of Neurology at the University and Rehabilitation Clinic (RKU) has improved substantially. This is due to major investments in the clinic during the previous five years; these investments clearly laid the foundation for a major increase in the number of admissions (in 2015 > 5000 patients). Investments in the infrastructure included the introduction of the techniques of immune adsorption and plasmapheresis, a specialized ward for non-invasive ventilation, interventional neuroradiology (not only for acute thrombectomy), and the (controlled) expansion of the intensive care unit. We will also establish a specialized ward for palliative care. In April 2016, a new clinic for rehabilitation neurology and neurological geriatrics directed by Prof. Christine von Arnim will open its doors. In my view, the latter is a particularly good example for an expansion of neurological services

des Aufbaus der Immunadsorption, der nicht-invasiven Beatmungsbetten, der interventionellen Neuroradiologie, aber auch der neurologischen Intensivmedizin sowie der Palliativneurologie an der Ulmer Neurologie. Im Jahr 2016 nimmt die Klinik für neurologische Rehabilitation und Neurogeriatrie, die von Fr. Prof. von Arnim geleitet wird, ihre Arbeit auf. Sie ist ein weiteres Beispiel für einen sinnvollen, fachlich begründeten Ausbau der klinischen Neurologie.

PERSONALIEN

Frau PD Dr. Fauser hat am 01.04.2015 ein Angebot der Kliniken in Bethel angenommen, um dort die prächirurgische Epilepsiediagnostik zu leiten. Herr Prof. Tumani hat unsere „Schwesterklinik“ in Dietenbronn am 01.10.2015 als Chefarzt übernommen.



Prof. Tumani

Herr Prof. Pinkhardt hat seine Nachfolge als Geschäftsführender Oberarzt angetreten. Herr Prof. Brettschneider ist als leitender Oberarzt an das Neurologische Klinikum Herford gewechselt. Wir haben es sehr bedauert, dass Frau Dr. Otto Ende des Jahres 2015

reflecting developing needs of neurological care owing to the demographical changes within our society.

STAFF

On 1 April 2015, Priv.-Doz. Dr. S. Fauser left our clinic to direct the pre-surgical evaluation at the Bethel Epilepsy Clinic in Bielefeld. On 1 October 2015, Prof. Hayrettin Tumani became Director of the Neurological Department in Dietenbronn; we are pleased to report that, in addition, he still holds a part-time position in the Faculty of Medicine and remains a member of our Department. Prof. Pinkhardt assumed responsibility for personnel and the organization of the Department. Prof. J. Brettschneider left the Department to take on the position of Vice-Chairman at the Department of Neurology in Herford, and we regret to say that Ms. Dr. Javaheripour-Otto, owing to unforeseeable circumstances, has left the RKU. She is now working in the Department of Neuroradiology in Schwyz, Switzerland.

Dr. Regina Gastl as well as Dr. Sarah Jesse received senior staff positions in the Department of Neurology on 15 March. Dr. Katharina Althaus again assumed the responsibility for the Stroke Unit after maternity leave at home. We are grateful that Prof. Jan Kassubek successfully replaced her during this time. Dr. Dorst took on a senior staff member on 1 October 2015 and is responsible for immune absorption, plasmapheresis, and non-invasive

das RKU verlassen hat. Frau Dr. Regina Gastl wurde am 15.03.15 Funktionsoberärztin, Frau Dr. Sarah Jesse am 01.07.15 Oberärztin und Frau Dr. Althaus hat nach ihrer Babypause am 01.10.15 wieder die oberärztliche Betreuung der Stroke Unit übernommen, die in der Zwischenzeit von Herrn Prof. Kassubek geleitet wurde.



Dr. Althaus

Herr Dr. Dorst ist am 01.10.15 zum Oberarzt ernannt worden und leitet die Immunabsorption, die Plasmapherese und die Betten für die nicht-invasive Beatmung. Frau Prof. Yilmazer-Hanke (Omaha, Nebraska) hat am 26.12.2015 den Ruf auf die Stiftungsprofessur der Corona-Stiftung für die Neuroanatomie vaskulärer Erkrankungen angenommen, im gleichen Monat hat Fr. Dr. Dimou aus München den Ruf auf eine W3-Professur ohne Leitungsfunktion an der Abteilung für Neurologie erhalten, die vor allem den neuen Studiengang „Molecular und Translational Neurosciences“ leiten soll.

Herr Dr. Shakir Husain ist als Leiter eines Trainingsprogramms für interventionelle Neuroradiologie am 01.06.2015 eingestellt worden.

ventilation. Prof. Deniz Yilmazer-Hanke (Omaha, Nebraska, USA) accepted the appointment to a professorship for vascular neuroanatomy (financed by the Corona Foundation) on 26 December; it is her goal to teach, sustain, and improve the histological methods developed by Heiko Braak and apply it to small vessel diseases of the brain and associated dementias. In December 2015, Dr. Dimou (Munich) received a call for a professorship of molecular and translational neurosciences at the Department of Neurology. This professorship is devoted to direct the masters course [= program??] which was developed in collaboration with the neuroscience group at Boehringer-Ingelheim in Biberach (Dr. Bernd Sommer). On 15 June, Dr. Shakir Hussain (New Delhi) was appointed Director of a training program for interventional neuroradiology.



Dr. Jesse

STRUCTURES

On 15 April 2015, we introduced the new Center for Neurovascular Disease at the RKU. It is built on the successful Stroke Center with nearly 1300 patients per annum, a lysis rate of 35%, a



Dr. Shakir

STRUKTUREN

Am 15.04.2015 wurde das neurovasculäre Zentrum am RKU eingeweiht, so dass die Zeit zur Revaskularisation bei Patienten mit Verschlüssen der großen hirnversorgenden Gefäße verkürzt wurde. Unter dem Motto „time is brain“ optimieren wir stets weiter: die Planungen für einen Umzug der Notaufnahme im Jahr 2016 in neue Räume im Erdgeschoss sind abgeschlossen. Damit besteht hier eine optimale Struktur zur Versorgung neurologischer Notfall-Patienten. Dies ist auch Folge der Tatsache, dass 2015 so viele Notfallpatienten wie noch nie in unserer Klinik versorgt wurden.

Der Bereich von Herrn Dr. Dorst und Frau Dr. Endruhn, der die Immunadsorption anbietet, wurde um die Plasmapherese erweitert. Frau Dr. Gastl und Frau Dr. Jesse wurden zu Leiterinnen der neurologischen Intensivstation ernannt. Mit der Berufung von Frau Prof. Yilmazer-Hanke ist die Sektion Neuroanatomie von Herrn Prof. Braak und Frau Dr. Braak-Del Tredici entscheidend für die Zukunft gestärkt

door-to-needle time of less than 30 minutes, and the new neurointervention unit. Although we are proud to present these numbers, we are constantly trying to improve the efficiency of this service. Motivated by “time is brain,” we will improve the emergency service by new highly efficient rooms which are only minutes away from the MRI (as a standard diagnostic procedure, 7/24) and the neurointervention unit. Since more than 40% of our admissions involve epilepsy patients, a 7/24 epilepsy service is included, and the CSF lab provides a 7/24 service for patients with suspected meningitis/encephalitis and meningiosis carcinomatosa. The new facilities will go into service toward the middle of 2016. This investment takes into account that approximately 80% of our patients are neurological emergencies.



Dr. Dorst

We established new facilities for immune adsorption and plasmapheresis (led by Dr. Dorst and Dr. Endruhn). Dr. R. Gastl and Dr. S. Jesse are responsible for the intensive care and intermediate care wards. We strengthened the group for Clinical Neuroanatomy

worden. Wir hoffen gleichzeitig, dass die Berufung von Frau Dr. Dimou Grundlage dafür werden wird, dass der englischsprachige Studiengang „Molecular und Translational Neuroscience“, der ja gemeinsam mit Boehringer-Ingelheim generiert wurde, zu einem Erfolg wird.

AKADEMISCHES

Im März 2015 habilitierte sich Frau Dr. Lulé mit der Arbeit „Entscheidungen für oder gegen das Leben mit ALS – ein multifaktorieller Prozess“. Herr Dr. Patrick Weydt reichte seine Arbeit mit dem Titel “Mechanisms and Modifiers of Energy Metabolism in ALS and Huntington Disease” und Frau Dr. Jesse ihre Arbeit mit dem Titel „(Früh-)diagnose neurodegenerativer Erkrankungen – proteomische Lösungsansätze“ ein.

In diesem Jahr gab es zahlreiche Auszeichnungen für erfolgreiche wissenschaftliche Arbeiten:

Herr Prof. Weishaupt hat den renommierten Pette-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie erhalten sowie den SANA Wissenschaftspreis 2015, den Herr PD Dr. Lewerenz 2014 erhalten hatte. Herr Prof. Braak hat den renommierten, mit 100.000 Franken dotierten Annemarie Opprecht Parkinson Award von der Annemarie Opprecht-Stiftung in der Schweiz (Bern) und den prestigeträchtigen Grands Prix Européens de la Recherche (100.000 Euro) von der Association pour la Recherche sur Alzheimer in

(led by Prof. Heiko Braak and Dr. Kelly Del Tredici-Braak) through the addition of Prof. Yilmazer-Hanke, and we hope that in 2016 the new professorship for molecular and translational neuroscience – hopefully represented by Dr. Dimou – will strengthen the master course and our collaboration with the neuroscience group at Boehringer-Ingelheim.

ACADEMIC DEVELOPMENTS

Dr. Dorothee Lule achieved her Habilitation and the title of Priv. Doz. by her work on “Entscheidungen für oder gegen das Leben mit ALS – ein multifaktorieller Prozess“. Dr. Patrick Weydt applied for this title with his work “Mechanisms and Modifiers of Energy Metabolism in ALS and Huntington’s disease,” as did Dr. Sarah Jesse with her work on “Early Diagnosis of neurodegenerative diseases by proteomics.” In 2015, a number of members of the Department received honors and awards. Among the most important are the Pette Prize presented by the German Society of Neurology to Prof. Jochen Weishaupt; Prof. Weishaupt also received the Sana Scientific Award 2015. Prof. Heiko Braak received two prestigious awards: the Annemarie Opprecht Parkinson Award 2015 (Annemarie Opprecht Foundation, Bern, Switzerland) and the Grand Prix Européen de la Recherche 2015 (Association pour la Recherche sur Alzheimer, Paris, France). Jun. Prof. Dr. Karin Danzer successfully applied

Frankreich (Paris) erhalten.

Frau Jun.Prof. Karin Danzer hat ein Emmy-Noether-Stipendium erhalten. Die Neurologische Klinik hat sich zudem erfolgreich am Bausteinprogramm der Medizinischen Fakultät zur Startförderung junger Wissenschaftler beteiligt.

Wir sind sehr froh darüber gewesen, dass die erste Förderungsperiode des virtuellen Helmholtzinstituts mit dem Prädikat A+ versehen wurde und hoffen, dass dies zu einem permanenten Engagement der Helmholtzgesellschaft für die Forschungsschwerpunkte in Ulm führen wird.

Die Lehre wurde weiter sehr erfolgreich mit hervorragenden Evaluationen gestaltet. Neue Lehrbeauftragte seit 2015 ist Frau Dr. Althaus, die dieses Amt mit viel Engagement übernommen hat.

Die wichtigsten Gäste des Jahres waren Prof. Phil Wong, Baltimore (Gastprofessor der International Graduate School, DFG), der uns im März und Oktober über einige Wochen besuchte; das gleiche gilt für Prof. Peter Andersen aus Umea, der im Rahmen unserer sehr fruchtbaren Zusammenarbeit wiederholt in Ulm war. Der vorläufige Höhepunkt der Zusammenarbeit mag die Entdeckung eines neuen ALS-Gens - TBK1 - durch die Gruppe von Prof. Weishaupt sein, das ja unter anderem die Möglichkeit verspricht die Aggregatbildung bei ALS und FTD über eine Dysfunktion des Autophagosomes zu erklären.

for an Emmy Noether Group and, last but not least, a number of young scientists in the department (Dr. Jesse, Dr. Brenner, Dr. Feneberg, Dr. Öckl, Dr. Freischmidt, Dr. Neugebauer) successfully applied for an internal grant from the Medical Faculty ("Bausteinprogramm").

We are proud to announce that the virtual Helmholtz Institute on "RNA Dysmetabolism in ALS and FTD" received an outstanding evaluation ("A+") from the review board and we hope this will lead to the recommended establishment of a permanent Helmholtz Institute at the University of Ulm.

The evaluation of our teaching activities was successful; the vast majority of the courses and instructors received high grades. Since 2015, Dr. Katharina Althaus and Prof. Elmar Pinkhardt have been responsible for establishing and supervising of our departmental teaching activities.

We also hosted a number of guests in the Department of Neurology. As in 2014, Prof. Phil Wong (Johns Hopkins, Baltimore) visited us twice as a Guest Professor of the DFG-funded International Graduate School. Prof. Peter Andersen is a funded partner of our virtual Helmholtz Institute. In this role, he visited us repeatedly and – most importantly – he and Prof. Jochen Weishaupt discovered a new ALS gene (TBK1) during their collaboration. Functionally, this gene seems to show that the characteristic TDP-43 aggregates might be a consequence

Prof. John Ravits (San Diego) hat in der Braak-Gruppe Ausbreitungsmechanismen der ALS untersucht, und Prof. Luc Dupuis (Strassbourg), der mit uns seit langer Zeit auf dem Gebiet der metabolischen Charakterisierung neurodegenerativer Erkrankungen zusammenarbeitet, hat die Zusammenarbeit selbst, aber auch mit Hilfe junger Mitarbeiter (Pauline Vercruysse), weiter entwickelt.



Prof. Braak

Wie sie im Publikationsverzeichnis sehen, haben wir dieses Jahr wieder auf höchstem Niveau wissenschaftlich veröffentlicht. Kelly Del-Tredici-Braak und Heiko Braak gehören nach der Publikationsanalyse „The world's most influential scientific minds 2014“ des nordamerikanischen Medienkonzerns Thomson Reuters zu den meistzitierten Forschern im Bereich Neuro- und Verhaltenswissenschaften.

Zusammenfassend haben wir in sämtlichen Bereichen (Patientenversorgung, Forschung und Lehre) wieder unsere Ziele erreicht, wenn nicht sogar übertroffen. Möglich war dies nur durch

of a dysfunction of the autophagosome in both ALS and FTD.

Prof. John Ravits (University of California San Diego) visited us during October and November 2015 to study the spreading mechanisms of TDP-43 in ALS in collaboration with the Clinical Neuroanatomy group but also with clinical groups. Prof. Luc Dupuis (Strasbourg) continues to collaborate with us on the metabolic characterization and its clinical translation into interventional studies in neurodegenerative diseases. He was supported by young and talented colleagues, in particular Pauline Vercruysse.

We further developed our virtual Institute for Neurological Diseases in China and Germany together with the Beijing University (Prof. Yining Huang) by strengthening personal contacts, external review processes, and external as well as internal funding. We also continued to improve our relationship with our Mongolian colleagues. The year 2015 was characterized by teaching activities in Mongolia but also the work of Dr. Tsolmon Daria on comparative genetics of ALS and other diseases under the guidance of Prof. Weishaupt and Prof. Munkbat. Prof. Munkbat visited in November 2015 to strengthen the interaction and collaboration.

In 2015, our publication record reflects all of these multiple activities and interactions. We are proud that

Zusammenarbeit und Kooperation aller. Für diese Grundhaltung möchte ich mich bei allen Beteiligten herzlich bedanken. Dies wird uns Ansporn sein auf allerhöchstem Niveau unseren Blick für neue Ziele und Herausforderungen offenzuhalten und diese mit derselben Motivation zu erreichen.

Dr. Kelly Del Tredici-Braak and Prof. Heiko Braak belong to the group of “The World’s Most Influential Scientific Minds 2014” in Neuroscience as evaluated by Thomson Reuters.

Taken together, the year 2015 was characterized by major achievements in patient care, teaching, and scientific research. This was only possible in a spirit of collaboration, mutual respect, and cooperation. I am grateful for this spirit which is cherished by each member of the Department and is the basis for the further achievements that will take place in 2016 and 2017.

Mitarbeiter 2015 / Staff 2015

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. Tumani, Hayrettin (bis 30.09.2015)

Prof. Dr. Pinkhardt, Elmar (ab 01.10.2015)

Leiter der Neurol. Ambulanz

Head of Neurology Outpatient Clinic

Prof. Dr. Otto, Markus

Oberärzte / Senior physician

Prof. Dr. Landwehrmeyer, Bernhard

Prof. Dr. von Arnim, Christine

Prof. Dr. Orth, Michael

PD Dr. Lewerenz, Jan

Prof. Weishaupt, Jochen

Dr. Rosenbohm, Angela

Dr. Althaus, Katharina

Dr. Dorst, Johannes

Dr. Jesse, Sarah

Dr. Gastl, Regina

Ärztliche Mitarbeiter / Medical staff

Barlescu, Lavinia

Brenner, David

Dr. Dürr, Ruth

Dr. Endruhn, Sonja

Dr. Fangerau, Tanja

Dr. Fathinia, Panteha

Dr. Feneberg, Emily

Dr. Friedrich, Thalia

Dr. Fünkele, Simone

Dr. Goder, Katharina

Dr. Hansel, Anna

Holm, Teresa

Dr. Hübers, Annemarie

Dietrich, Jennifer

Ileva, Silvya

Kocar, Thomas

Kunz, Martin

Lagaly, Stephanie Aline

Dr. Lang, Christina

Dr. Last, Christina

Dr. Lauda, Florian

Dr. Leinert, Christoph

Dr. Lindenberg, Katrin

Lücke, Catherina

Meier, Julia

Dr. Mueller, Susanne

Dr. Neugebauer, Hermann

Dr. Polivka, Dörte

Dr. Rau, Daniela

Schulthess, Ines

Dr. Ruf, Wolfgang

Dr. Senel, Makbule

Dr. Stösser, Sebastian

Prof. Dr. Uttner, Ingo (Neuropsychologie)

Uzelac, Zeljko

Vintonyak, Olga

Vollmuth, Christoph
 Dr. Wassner, Anette
 Dr. Weiland, Ulrike
 Dr. Weydt, Patrick
 Dr. Wurster, Claudia
 Pichler, Elisa
 Theurer, Stephanie
 Dr. Schmeisser Michael
 Dr. Becker Felicitas
 Taranu, Daniela

Radiologie im RKU / Radiology

Prof. Schocke, Michael
 Dr. Javaheripour-Otto, Katayoun

Naturwissenschaftler / Scientists

Prof. Dr. Andersen, Peter
 M.Sc. Aho-Oezhan, Helena
 PhD stud. CEMMA Barth, Eva
 Prof. Dr.-Ing. Becker, Wolfgang
 Dr. Böhm, Sarah
 Prof. Dr. Braak, Heiko
 PhD stud. mol. med. Bayer, Hanna
 Jun. Prof. Danzer, Karin
 Dr. Del Tredici, Kelly
 Dr. Fang, Lubin
 Fleischer, Constanze
 Dr. Freischmidt, Axel
 Dr. biol. hum. Gorges, Martin
 Dr. Heimrath, Johanna
 Dipl. biol. Hesse, Raphael
 Dipl. biol. Hilpert, Diana
 Kalepu, Rajakiran, PhD
 M.Sc. Keller, Jürgen
 Leibinger, Marco
 Dr. rer. nat. Lehmensiek, Vera
 Dr. rer. nat. Lehnert, Stefan
 Dr. Linkus, Birgit
 PD Dr. rer. nat. Lulè, Dorothée

Merdian, Irma
 MSc. Merthan, Lisa
 PD Dr. rer. nat. Müller, Hans-Peter
 Dr. Müller, Kathrin
 Dr. Öckl, Patrick
 PhD stud. mol. med. Pasquarelli, Noemi
 PhD stud. Porazik, Christoph
 Putz, Stefan
 MSc. Schäfer, Patrick
 PD Dr. Sprengelmeyer, Reiner
 PD Dr. rer. nat. Steinacker, Petra
 Dipl.-Psych. Anderl-Straub, Sarah
 Dr. Tar, Lilla
 PhD stud. Vercruysse, Pauline
 Dr. rer. nat. von Einem, Björn
 MSc. Wahler, Anke
 PhD stud. biol. Wiesner, Diana
 PD Dr. rer. nat. Witting, Anke
 Zondler, Lisa

Finance and accounting

Irina Lemmer, MBA

Projektmanagement, Administration

Iseni, Jeton

Sekretärinnen / Secretaries

Aßfalg, Carolin
 Benda, Olga
 Berginski, Ute
 Czech, Bettina
 Engin-Sarialtin, Olcakan
 Hauser Kornelia
 Jörg, Sybille
 König, Doris
 Stolz, Gudrun
 Weber, Monika

Stationssekretärinnen

Arndt, Sonja
Golesne, Theresa
Huber, Stefanie
Mauser, Jutta
Schneider, Susanne
Sommer, Heidrun
Thanner-Schmid, Alexandra
Toth, Silvia

EDV, Mediengestaltung / IT

Ewert, David

EDV, Software Entwicklung / IT

Kühne, Ralph

EDV und Medizinische Dokumentare**Medical documentation**

Agrawal, Annemarie
Barth, Katrin
Betz, Sabrina
Blankin, Irina
Bulut, Mehtap
Günther, Kornelia
Kelm, Theresia
Münkel, Kristina
Mütze, Lisanne
Oehmen, Martin
Rost Margita
Scherer, Rosine
Tita, Felix
Vitkin, Katja

Technische Assistenten**Technical Assistants**

Achberger, Regina
Aksamija, Refika
Appel, Carmen
Baumann, Siegfried

Birth, Nathalie
Ehmke, Gabriele
Esmaili, Tara
Fauß, Renate
Fuchs, Sonja
Feldengut, Simone
Formentini, Ulrike
Fröhlich, Elke
Görz, Eva Maria
Gress, Ulrich
Jäger, Heidrun
Kelm, Markus
Kemerici, Hatum
Langohr, Ramona
Leis, Martina
Leistner, Claudia
Lenk, Thomas
Siegloch, Gabriele
Pabst, Alice
Hübsch, Sandra
Jasovskaja, Elena
Löpke, Sylke
Milde, Susanna
Mojib-Yezdani, Fatameh
Ondratschek, Christa
Schattauer, Dagmar
Seltenheim, Sabine
Sonnenfroh, Elke
Straub, Julia
Ströbele, Julia
Todt, Nadine
Winter, Sabrina
Wipp, Tanja

Studienzentrum / Study centre

Dr. Schuster, Joachim

Study Nurses

Dobias, Ines-Maria
Fränkle, Heike
Geitner, Carolin
Hoffmann, Jessica
Hueske, Dorothea
Jordan, Regina
Knehr, Antje Monja
Kraft-Oberbeck, Ilonka
Lämmle, Nicola
Luckert, Kerstin
Maier, Melanie
Pöhler, Therese
Pflüger, Madlen
Raubold, Sabine (Ltd.)
Schäfer, Carmen
Trautmann, Sonja
Uhl, Stefanie
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

**Pflegedirektorin /
Nursing management**

Maucher, Helene

Pflegepersonal / Nursing staff

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

The Neurology nursing service in the
RKU has 60 members of staff.

Gäste / Preise 2015**Guests / Awards 2015****Gäste:****Prof. John Ravits**

Professor of Clinical Neuroscience
 Head, ALS and Neuromuscular
 Translational Research University of
 California, San Diego
 9500 Gilman Dr. MC 0624
 La Jolla, CA 92093

Prof. Phil Wong

Professor
 Departments of Pathology and
 Neuroscience The Johns Hopkins
 University School of Medicine
 558 Ross Research Building
 720 Rutland Avenue
 Baltimore, MD 21205-2196

Preise:**6. Annemarie Opprecht Parkinson Award 2015**

Die Schweizerische Annemarie Opprecht-Foundation verlieh heute in Bern den 6. Annemarie Opprecht Parkinson Award für hervorragende Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Parkinsonkrankheit. Der mit 100 000 Franken dotierte internationale Forschungspreis ging an Professor Heiko Braak, MD Senior Professor am Zentrum für Klinische Forschung der Universität Ulm.

Des weiteren erhielt Prof. Heiko Braak 2015 den Grands Prix Européens de la

Guests:**Prof. John Ravits**

Professor of Clinical Neuroscience
 Head, ALS and Neuromuscular
 Translational Research University of
 California, San Diego
 9500 Gilman Dr. MC 0624
 La Jolla, CA 92093

Prof. Phil Wong

Professor
 Departments of Pathology and
 Neuroscience The Johns Hopkins
 University School of Medicine
 558 Ross Research Building
 720 Rutland Avenue
 Baltimore, MD 21205-2196

Awards:**6th Annemarie-Opprecht Parkinson Award 2015**

The Annemarie Opprecht - Foundation was established in 1998 and is sponsored by Annemarie Opprecht, a Swiss philanthropist.

In 2015, Prof. Heiko Braak was awarded with the 6th Annemarie-Opprecht-Price for exceptional research work in the field of Parkinson's disease. Prof. Braak received the international research award together with the amount of 100,000 Swiss francs.

Furthermore Prof. Heiko Braak won the Grands Prix Européens de la

Recherche von der Association pour la Recherche sur Alzheimer in Frankreich (Paris), welcher am 15. Februar 2016 bei der 11. Gala der Stiftung überreicht werden wird.



Prof. Braak

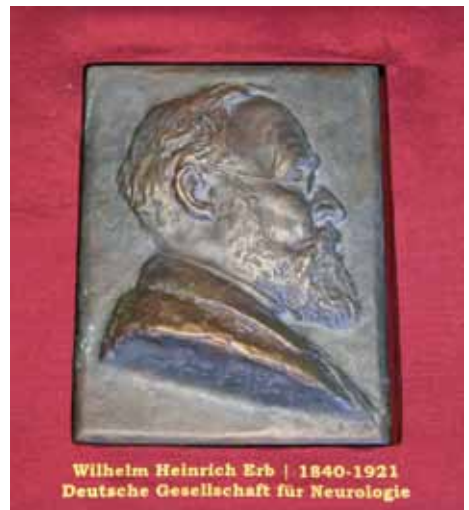
Wilhelm Erb-Gedenkmünze

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie verlieh am 24. September 2015 die Wilhelm Erb- Gedenkmünze an Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph. Der Ärztliche Direktor des Universitätsklinikums Ulm wird für seine hervorragenden wissenschaftlichen und klinischen Verdienste insbesondere bei der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen geehrt. Die Wilhelm Erb-Gedenkmünze wird seit 1913 in etwa zweijährigen Abständen (ab 2005 in Jahren mit ungerader Jahreszahl) verliehen für hervorragende wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der Neurologie (normale und pathologische Anatomie und Physiologie des Nervensystems, allgemeine Pathologie, Klinik und Therapie der Krankheiten des Nervensystems).

Recherche from the Association pour la Recherche sur Alzheimer in Paris, France. The award was presented to Prof. Braak at a gala dinner on the 15th February 2016.

Wilhelm – Erb- Gedenkmünze

On the 24th of September 2015 the German Society of Neurology honoured Prof. Albert Ludolph with the Wilhelm-Erb-Gedenkmünze. The head of the Department of Neurology of the University of Ulm has been recognized for his exceptional research work and his clinical accomplishment in especially the research of neurodegenerative diseases. Since 1913 the Wilhelm-Erb-Gedenkmünze will be presented every two years to researchers for exceptional and groundbreaking achievements in Science in the field of Neurology.



Heinrich Pette-Preis

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie verlieh am 24. September 2015 den Heinrich Pette-Preis an Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt vom Universitätsklinikum Ulm für seine innovativen Forschungsergebnisse zum Verständnis von Amyotropher Lateralsklerose. Die gewonnenen Erkenntnisse ermöglichen neue Behandlungsansätze für diese schwerstverlaufende neurologische Erkrankung. Der Heinrich Pette-Preis ehrt jedes Jahr deutschsprachige klinisch-neurologisch tätige Wissenschaftler, für wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit Pathogenese, Diagnostik und Therapie oder mit der pathologischen Anatomie der Krankheiten des Nervensystems befassen. Der renommierte Preis ist mit 10.000 Euro dotiert und schöpft sich allein aus Mitteln der DGN. Das Preiskuratorium setzt sich aus einem international renommierten Komitee von Neurowissenschaftlern zusammen.

Sana Wissenschaftspreis 2015

Der 7. Sana Wissenschaftspreis wurde im Jahr 2015 an Herr Prof. Jochen Weishaupt, Abteilung Neurologie des RKU-Universitäts- und Rehabilitationsklinikums Ulm für seine exzellente Forschungsarbeit verliehen. Der Preis ist mit 10.000 Euro dotiert. Die Auszeichnung wird jährlich für herausragende Forschungsarbeiten vergeben.

Heinrich Pette Preis

The German Society awarded Prof. Jochen Weishaupt in 2015 with the Heinrich- Pette- Price for his innovative research for a better understanding of Amyotrophic Lateral Sclerosis. The newly gathered knowledge enables new treatment approaches for serious neurological diseases. This famous price honours every year a German-speaking clinical and neurological working researcher for their scientific work, which are usually related to pathogenesis, diagnosis and therapy of the nervous system. The price involves a 10.000 Euro grant which is given by the German Society of Neurology.

Sana Wissenschaftspreis

The 7th Sana Wissenschaftspreis 2015 was presented to Prof. Jochen Weishaupt, Department of Neurology for his excellent research. The award winner receives a 10.000 Euro grant with it.

Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen

**Leiterin:**

Dr. A. Rosenbohm



Neuromuscular Outpatient Clinic

**Head:**

Dr. A. Rosenbohm

**Ärzte:**

OA-Vertretung Prof. J. Kassubek

Dr. A. Wassner

Dr. T. Fangerau

Team:

CS Deputy Head Prof. J. Kassubek

Dr. A. Wassner

Dr. T. Fangerau

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

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

Muskelerkrankungen und einer Herz-beteiligung gemeinsam mit den Kollegen der Kardiologischen Universitätsklinik Ulm (Ärztlicher Direktor: Prof. W. Rottbauer) in einer Herzinsuffizienz-sprechstunde gesondert betreut.

Im Jahre 2015 wurden in der neuromuskulären 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 Muskelkranke 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 sensomotorischen Neuropathien (HMSN/CMT) und

Hospital's Department of Cardiology (Medical Director: Prof. W. Rottbauer) in a specialist heart failure clinic.

In 2015, 600 patients were treated at the Neuromuscular Outpatient Clinic. Examinations were carried out in close collaboration with the Muscle Laboratory 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

anderen seltenen hereditären neuromuskulären Erkrankungen. Ziel ist die Etablierung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu Genetik, Diagnostik und Therapie von neuromuskulären Erkrankungen und eine umfassende molekulare Diagnostik für die derzeit bekannten Genorte bei Muskeldystrophien, spinalen Muskelatrophien und hereditären Neuropathien sowie Linkage- und Mutationsanalysen für bislang unbekannte Gene. Außerdem ist bei neuromuskulären Fragestellungen eine Kooperation mit dem Zentrum für Seltene Erkrankungen der Universitätsklinik Ulm etabliert.

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

Parallel zu den klinischen Fragestellungen werden über die Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen Patienten für verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen rekrutiert. Die in Kooperation mit der Klinik für Kardiologie des Robert Bosch Krankenhauses in Stuttgart (Prof. Dr. U. Sechtem, Prof. Dr. A. Yilmaz) wird der Einsatz 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

as well as linkage and mutation analyses for previously unknown genes. Dr. Rosenbohm is also member of the Myositis Network in Germany and Head of the Neuromuscular Center of the University of Ulm. We also work in cooperation with the Centre for Rare Diseases at Ulm University Hospital on neuromuscular issues.

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

(Kardio-MRT, Eventrecorder, Therapie der Herzinsuffizienz).

Parallel besteht eine Kooperation mit Prof. Dr. Bernhardt aus der Abteilung Innere Medizin II (Kardiologie). Hier werden Patienten mit Myositiden und mit Amyotropher Lateralsklerose mittels Kernspintomographie des Herzens auf eine Herzmuskelbeteiligung hin untersucht und auch im Verlauf beobachtet. 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.

involvement. First data for the study of myositis was published in 2015, further publications are expected. Patients with spinobulbar muscular atrophy (SBMA) Kennedy are also intended to be involved in a cardiac MRI study protocol in 2016.

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 outpatient and inpatient MRI scans in patients with neuromuscular diseases according to a standard protocol.



The Neuromuscular Disease team (from left to right): Dr. A. Wassner, Dr. T. Fangerau, Dr. A. Rosenbohm, Dr. C. Lang, Dr. C. Leinert

Hier werden sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich kernspintomographische Untersuchungen bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Die Auswertung der Untersuchungen erfolgt einerseits unter klinisch differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten, weiterhin sollen die bildmorphologischen Charakteristika von verschiedenen Myopathien mit den Ergebnissen von Skelettmuskelbiopsien und elektromyographischen Untersuchungen korreliert werden. Eine Zusammenstellung der bislang erhobenen Daten wird derzeit zur Publikation vorbereitet.

The results of these screenings 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.

AG Energiestoffwechsel und Neurodegeneration



Energy Metabolism and Neurodegeneration Working Group



Leiter:

Dr. P. Weydt

Head:

Dr. P. Weydt



Studenten:

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

Students:

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

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 coactivator PGC-1 α in

zwischen Metabolismus und Neurodegeneration zugrunde liegen, insbesondere die Rolle des transkriptionellen Koaktivators PGC-1 α bei HD und ALS sind dabei ein besonderer Fokus. Es bestehen Kooperationen mit 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) und Prof. Enrico Calzia von der Anästhesie ist eine Kooperation im Rahmen der EINSTEIN-Studie zum Einfluss von Sport auf neurodegenerative Erkrankungen etabliert, die vom Europäischen Huntington Netzwerk unterstützt wird.

Unsere intern. Kooperationspartner

HD und ALS are a special focus. We work in collaboration with 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 cooperation 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) and Prof. Enrico Calzia from Anaesthesiology 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.

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

2015 wurde unsere Arbeit durch drei Projekte des Europäischen Huntington Netzwerks (EHDN) und durch das BMBF (Virtuelles Helmholtz-Institut, MND-Netz) gefördert.

Maria Björqvist (Lund University, Sweden), as well as Prof. Albert La Spada (UCSD, United States).

In 2015, our research was supported by two projects of the European Huntington Network (EHDN) and the BMBF (Virtual Helmholtz Institute, MND Network).



In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Sportmedizin wird im Rahmen der EINSTEIN Studie der Effekt von Belastungstraining auf den Stoffwechsel bei erblichen neurodegenerativen Erkrankungen wie M. Huntington, Kennedy Erkrankung ALS untersucht.

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

Arbeitsgruppe Neuropsychologie



Neuropsychology Working Group

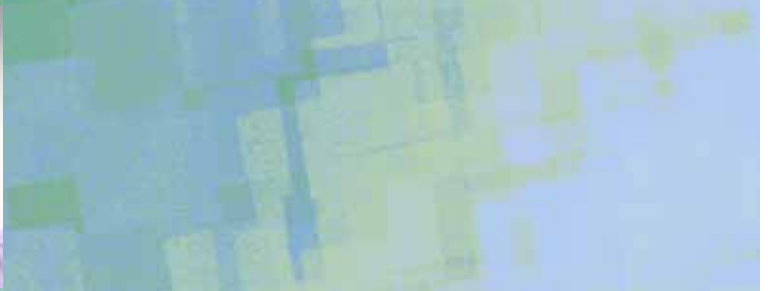


Leiter:

Prof. Dr. I. Uttner

Head:

Prof. Dr. I. Uttner



Team:

H. Aho-Özhan, MSc.; Dr. S. Anderl-Straub; Dr. S. Böhm; J. Keller, MSc.; Dipl.-Psych. O. Küster; PD Dr. D. Lulé, PhD; Mag. rer. nat. M. Nagl; Dipl.-Psych. E. Semler; S. Spohn, MSc

Team:

H. Aho-Özhan, MSc.; Dr. S. Anderl-Straub; Dr. S. Böhm; J. Keller, MSc.; Dipl.-Psych. O. Küster; PD Dr. D. Lulé, PhD; Mag. rer. nat. M. Nagl; Dipl.-Psych. E. Semler; S. Spohn, MSc

Die Arbeitsgruppe Neuropsychologie der Neurologischen Universitätsklinik Ulm am RKU beschäftigt sich sowohl klinisch als auch wissenschaftlich mit Fragen zum Erleben und Verhalten nach Schädigungen des Gehirnes. Mitglieder der Arbeitsgruppe sind entsprechend der Schwerpunktsetzung ihrer Forschungstätigkeit in unterschiedliche Arbeitseinheiten im interdisziplinären Bereich zwischen Medizin und Psychologie eingebunden. Seit Erteilung der Weiterbildungsermächtigung durch die Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) im April 2012 besteht die Möglichkeit, im Rahmen der klinischen Tätigkeit die Weiterbildung zum Klinischen Neuropsychologen nach

The Neuropsychology working group of the Department of Neurology at the University clinics at the RKU is in charge of clinical diagnostics and scientific research studies on cognitive and emotional processing and behavior following lesions and atrophy in the brain in the course of neurological disorders. Members of the group work on different subjects within the interdisciplinary field of medicine and psychology. In April 2012, the German society for Neuropsychology (Gesellschaft für Neuropsychologie, GNP) licenced the clinics of Neurology for postgraduate training to become a clinical neuropsychologist according to GNP guidelines.

den GNP-Richtlinien zu absolvieren.

Klinische Versorgung

Prof. Dr. I. Uttner; Dipl.-Psych. O. Küster; S. Spohn, MSc

Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und anderer kognitiver Funktionen zählen zu den häufigsten Folgen neurologischer Erkrankungen. Erfassung, Beschreibung und Behandlung dieser der unmittelbaren Beobachtung zunächst oftmals nicht direkt zugänglichen Defizite sind klassische Aufgabenbereiche der Neuropsychologie. Weitere prominente Tätigkeitsfelder betreffen mit Verlaufs- und Differentialdiagnostik Aspekte, die insbesondere bei diesen Erkrankungen von Relevanz sind, die sich - wie z.B. Demenzen - primär durch neuropsychologische Auffälligkeiten bemerkbar machen.

Siehe auch Sprechstunde für Neurologische und Neuropsychologische Rehabilitation

<http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=1541>

Forschungsschwerpunkt: Frontotemporale Lobärdegeneration

Dr. S. Anderl-Straub; Mag. rer. nat. M. Nagl; Dipl.-Psych. E. Semler; Prof. Dr. I. Uttner

Siehe Arbeitsgruppe Prof. Dr. Otto

<http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=8706>

Clinical care

Prof. Dr. I. Uttner; Dipl.-Psych. O. Küster; S. Spohn, MSc

Deficits in memory, attention and other cognitive functions are among the most common symptoms of neurological disorders. Characterization, diagnostics and treatment of these mostly subliminal deficits is one of the major tasks of Neuropsychology. The other prominent field of work is differential diagnostics of pathologies which are primarily characterized according to neuropsychological deficits such as dementias. For further information please refer to the clinics of neurological and neuropsychological rehabilitation

<http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=1541>

Research topic: frontotemporal degeneration

Dr. S. Anderl-Straub; Mag. rer. nat. M. Nagl; Dipl.-Psych. E. Semler; Prof. Dr. I. Uttner

For further details please refer to Prof.

Dr. Otto's group

<http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=8706>

Forschungsschwerpunkt: Amyotrophe Lateralsklerose

PD Dr. D. Lulé, PhD (Leiterin), H. Aho-Özhan, MSc.; Dr. S. Böhm; Dr. J. Heimrath; J. Keller, MSc.

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe Neuropsychologie liegt auf den cerebralen Veränderungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), die über das motorische System hinausreichen und wie sich diese Veränderungen auf kognitive Verarbeitungsprozesse, Entscheidungen und Lebensqualität auswirken.

Entscheidungen der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) bezüglich lebensverlängernder und – verkürzender Maßnahmen

Entscheidungen bezüglich lebensrelevanter Maßnahmen und Faktoren dieser Entscheidungen (soziales Umfeld, Wohlbefinden, autonomes Selbstverständnis, Kognition) wird bereits seit mehreren Jahren im Rahmen eines Subprojektes des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten MND-Netzwerkes (www.mnd-als.de) bei ALS-Patienten im Querschnitt und bei einer Subpopulation im Verlauf von einem Jahr untersucht.

Auf internationaler Ebene wird diese Fragestellung in dem durch das Joint Programme for Neurodegenerative Diseases (JPND) geförderten Drittmittelprojektes (NEEDSinALS;

Research topic: amyotrophic lateral sclerosis

PD Dr. D. Lulé, PhD (head); H. Aho-Özhan, MSc.; Dr. S. Böhm; Dr. J. Heimrath; J. Keller, MSc.

The research of the Neuropsychology Working Group focuses on cerebral alterations in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) that extend beyond the motor system and how these impact cognitive processes, medical decision making and quality of life of patients.

Decisions of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) regarding life-prolonging and life-shortening interventions.

Decisions concerning life-relevant interventions and factors of these decisions (social surrounding, autonomic self-concept, cognition) in ALS patients have already been investigated for several years within a subproject of the MND network funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) (www.mnd-als.de) in a cross-sectional and longitudinal approach.

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 Neurodegenerative Diseases (JPND; www.jpnd.eu). This study determines legal, cultural, ethical and religious reasons behind the decisions

www.needsinals.com) in einem Ländervergleich zwischen Deutschland, Polen und Schweden weitergeführt. Dabei werden die rechtlichen, kulturellen, ethischen und religiösen Hintergründe der Entscheidungen bezüglich Lebensverlängerung und -verkürzung bei mehr als 200 ALS-Patienten, der Angehörigen und der behandelnden Ärzten in den drei Projektländern Deutschland, Schweden und Polen untersucht.

(Neuro-)psychologische Auffälligkeiten von ALS-Patienten

Des Weiteren beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Frage der kognitiven Auffälligkeiten bei neurodegenerativen Erkrankungen. Zum einen erfolgt die standardisierte Erfassung von kognitiven Auffälligkeiten in der klinischen Routine, sowie in Verbundprojekten, wie dem MND-Net und dem ALS-Register Schwaben. Außerdem erfolgt eine enge Zusammenarbeit mit dem FTL-Register in Schwaben.

Zur Untersuchung spezifischer kognitiver Auffälligkeiten bei der ALS wurde eine Validierung des speziell auf die ALS zugeschnittenen neuropsychologischen Kognitionsscreeningverfahrens Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) in Zusammenarbeit mit Edinburgh (UK), Hannover (D) und St. Gallen (CH) durchgeführt, sowie alters- und bildungsabhängige Standardnormen definiert (für nähere Informationen siehe www.ecas.network). Seit 2014 wird der ECAS als Kognitionsscreeningtool

of ALS patients, relatives and their treating doctors regarding life-prolonging and life-shortening interventions in different European countries.

(Neuro-)psychological deficits in ALS

The Working Group also investigates cognitive abnormalities in neurodegenerative diseases. Standardised assessment of cognitive impairments in clinical routine, within the MND-Net and the ALS Registry Swabia are performed.

To investigate specific cognitive abnormalities of ALS patients, the ALS-specific neuropsychological Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen was validated in cooperation with Edinburgh (UK), Hanover (D) and St. Gallen (CH). Age- and education adjusted norms have additionally been provided (for further information please refer to www.ecas.network). At the Department of Neurology, ECAS has been used as routine screening tool in the assessment of cognitive impairments in more than 600 ALS patients since the ECAS was established in 2014.

Non motor depending techniques were further developed to assess cognitive function in severely disabled ALS patients. Standardised neuropsychological tests are based on either verbal or written communication abilities. Assistive technologies (e.g. letter boards) might support neuropsychological screening in moderately affected patients. But in advanced stages, no tests have so far been established and accordingly,

bei der ALS in der Klinik für Neurologie standardisiert verwendet und kam bereits bei mehr als N=500 ALS-Patienten zum Einsatz.

Des Weiteren fand die Weiterentwicklung von motorik-unabhängigen Techniken zur Erfassung von kognitiven Funktionen bei stark motorisch eingeschränkten ALS-Patienten statt. Eine Erfassung von kognitiven Auffälligkeiten bei der ALS war bisher ausschließlich mit Verfahren möglich, die auf verbaler Kommunikation oder Schriftsprache basierten, bei Bedarf unter Zuhilfenahme von assistiven Technologien (z.B. Schrifttafel zum Zeigen). Bei weit fortgeschrittener motorischer Einschränkung war das Erfassen von kognitiven Defiziten bei der ALS bisher nicht möglich. In der Arbeitsgruppe werden elektronische neuropsychologische Methoden entwickelt, die auch im fortgeschrittenen Stadium der ALS bei der Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten Anwendung finden können. Bisher wurden zwei Verfahren (D2 zur Messung der Aufmerksamkeit und die Coloured Progressive Matrices (CPM) zur Messung des deduktiven Denkens) erfolgreich in einer Gruppe von N=48 ALS-Patienten und N=32 gesunden Personen getestet (Abbildung 1). Im nächsten Schritt wurde der zuvor erwähnte ECAS in eine augenbewegungsge-steuerte elektronische Version übersetzt und erfolgreich bei bereits N=30 ALS-Patienten und N=50 gesunden Personen angewendet. In einem

there is scarce data available about decline of cognitive function in late stage ALS. Within the working group, standardised neuropsychological tests are digitalized to be controlled in advanced stages of ALS, e.g. via eye tracking, a technique that is dependent on eye movement function only. Two tests (D2 to measure attention and CPM for the measurement of deductive reasoning) have been successfully used in a group of 48 ALS patients and 32 healthy subjects (Fig. 1). For the next step the aforementioned ECAS was translated into an eye-tracking controlled digitalized version and successfully tested in 30 ALS patients and 50 healthy controls. In a current approach, neuropsychological tests are being adapted for mind control only. EEG based brain computer interfaces (BCIs) are used for brain activity measurements for administration of neuropsychological tests. Currently, ECAS is being adapted for the BCI system. Application of this ECAS-BCI system of 21 ALS patients and 21 healthy controls provide highly promising results (Fig. 2).

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. Kassubek and colleagues, using DTI.

aktuellen Ansatz wird der ECAS in eine völlig motorik-unabhängige elektronische Standardversion überführt, die alleine durch Denkvorgänge, die Mittels EEG basierten Brain Computer Interfaces (BCIs) erfasst werden, gesteuert werden können (Abbildung 2). Ein Ziel ist es, 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 und von Prof. Dr. Elmar Pinkhardt mit okulomotorischen Parametern repliziert werden konnte, zu nutzen.

Im Rahmen von funktionellen Magnetresonanztomographie- (fMRT) Studien und aufgabenfreien Intrinsic-Functional-Connectivity- (IFC) Studien wurden kognitive (z.B. Subfunktionen des ECAS) und emotionale (z.B. Gesichterverarbeitung) Netzwerkveränderungen bei der ALS untersucht. Dabei zeigen sich ALS spezifische Veränderungen in den neuronalen Netzwerken des Kortex, meist in Form von verstärkter Aktivierung und erhöhter Konnektivität in höheren Assoziationsarealen, zumindest in früheren und mittleren Stadien der Pathologie.

Emotionale Verarbeitung bei ALS-Patienten mit pathologischen Lachen und Weinen („involuntary emotional expression disorder“, IEED) wurde mit

Prof. Dr. Elmar Pinkhardt provided evidence for functional in vivo marker of ALS pathology with oculomotor parameters.

Changes in cortical network function has been determined for cognitive (e.g. via subfunctions of the ECAS) and emotional tasks (e.g. via facial processing) with the help of functional magnetic resonance imaging (fMRI) and task-free (or intrinsic) functional connectivity (IFC) studies. In this context, it became apparent that specific alterations in cortical neuronal networks are seen in ALS, mostly in the form of increased activity and connectivity within higher association areas, at least in mildly to moderately advanced ALS patients.

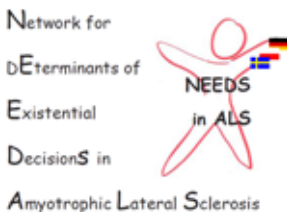
Emotional processing in ALS patients with pathological laughing and crying (involuntary emotional expression disorder, IEED) was investigated in ALS patients using visual and acoustic emotional stimuli.

The work is performed in cooperation with Prof. Dr. H. Fangerau (Düsseldorf), Prof. Dr. N. Birbaumer (Tübingen) und Prof. Dr. A. Kübler (Würzburg). For international studies there is cooperation with Prof. P. Andersen (Umea, Sweden) and Prof. Dr. M. Kuzma (Warsaw, Poland). Also involved in several projects are Dr. M. Gorges, Prof. Dr. J. Kassubek, Prof. Dr. E. Pinkhardt, PD. Dr. H.-P. Müller, Dr. J. Dorst, Dr. A. Hübers and Prof. Dr. G. Grön.

visuellen und akustischen emotionalen Reizen untersucht.

Die Arbeit erfolgt in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H. Fangerau (Medizinische Ethik), Prof. Dr. N. Birbaumer (Tübingen) und Prof. Dr. A. Kübler (Würzburg). Für internationale Studien bestehen eine Kooperation mit Prof. P. Andersen (Umea, Schweden) und Prof. Dr. M. Kuzma (Warschau, Polen). Zudem sind noch Dr. M. Gorges, Prof. Dr. J. Kassubek, Prof. Dr. E. Pinkhardt, PD. Dr. H.-P. Müller, Dr. J. Dorst, Dr. A. Hübers (IEED) sowie Prof. Dr. G. Grön an verschiedenen Projekten beteiligt. Technische Umsetzung: Ralph Kühne, Sonja Fuchs.

Acknowledgement



Die Arbeit der Gruppe wird unterstützt vom EU Joint Programm – Neurodegenerative Disease Research (JPND) Projekt. Dieses Projekt wird unterstützt durch die folgenden Organisationen unter der Leitung von JPND – z.B. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, FKZ) in Deutschland, Vetenskapsrådet Sverige in Schweden und Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) in Polen. Außerdem

Technical support and implementation: Ralph Kühne, Sonja Fuchs.

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, Vetenskapsrådet Sverige in Sweden and Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) in Poland.

wurde die Arbeit unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG 336/13-2 and BI 195/54-2) und dem BMBF (BMBF #01GQ0831, BMBF #01GM1103A, MND-Net).

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).

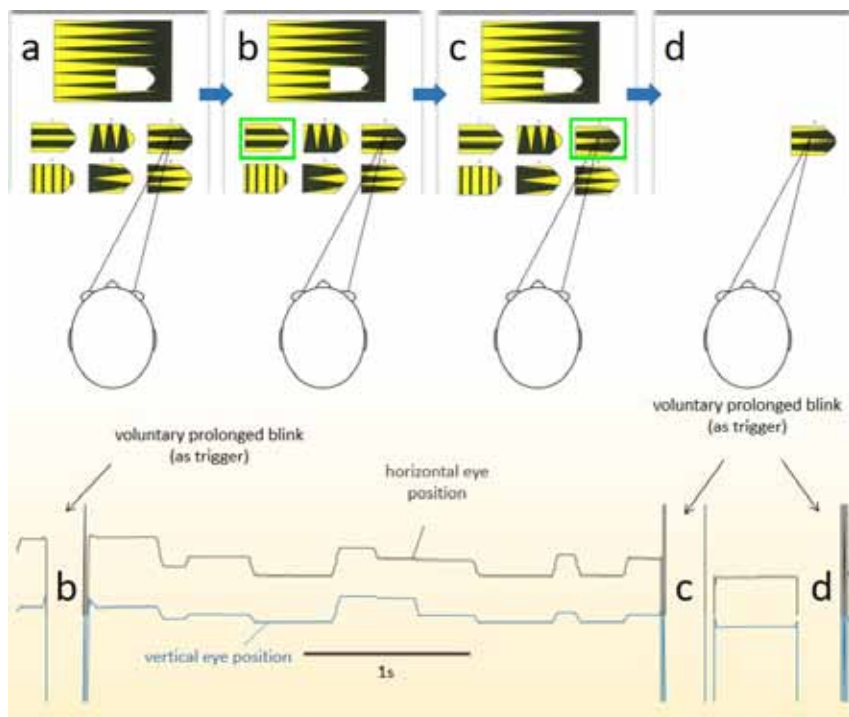


Abbildung 1: Eye-tracking basierte Steuerung des neuropsychologischen Standardverfahrens Coloured Progressive Matrices (CPM). Beispiel des CPM-Auswahlverfahrens (oberer Bereich der Abbildung) mit den korrespondierenden horizontalen (schwarze Linie im unteren Bereich) und vertikalen (blaue Linie im unteren Bereich) Augenbewegungen. Personen hatten die Aufgabe, eine der sechs fehlenden Teile der Matrix zuzuordnen und alleine über Augenfixation und Blinzeln das Ziel auszuwählen (Keller et al., J Neurol, 2015).

Fig. 1: Eye-tracking controlled assessment of the standard neuropsychological test Coloured Progressive Matrices (CPM). Example of selection procedure of the CPM (upper part) with the corresponding horizontal (black line in lower part) and vertical eye movements (blue line in lower part). The task was to choose one out of six pieces which complete the presented matrix. Selection was performed via fixation and blinking (Keller et al., J Neurol, 2015).



Abbildung 2: Die Anpassung von neuropsychologischen Verfahren an die reine Steuerung mit motorik-freien Brain-Computer-Interfaces (BCI) ermöglicht die Erfassung des kognitiven Status auch bei weit fortgeschrittenen motorischen Einschränkungen, bei denen bisher keine zuverlässigen Daten zur Kognition bei der ALS vorhanden waren.

Fig. 2: Neuropsychological tests adapted for motor free brain computer interface (BCI) control allows cognitive screening of highly physically advanced ALS patients, for whom there have been so far no means to screen for cognitive impairments in a standardised setting.

Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie (Arbeitsgruppe Neurolmaging)



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



Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek

Head:

Prof. Dr. J. Kassubek



Mitarbeiter:

PD Dr. rer. nat. H.-P. Müller

Dr. biol. hum. M. Gorges (Sektion Neurophysiologie)

Prof. Dr. E. H. Pinkhardt

S. Fuchs (Studien-RMTA)

Team:

PD Dr. rer. nat. H.-P. Müller

Dr. biol. hum. M. Gorges (Section Neurophysiology)

Prof. Dr. E. H. Pinkhardt

S. Fuchs (study RMTA)

Im Jahr 2015 waren die wissenschaftlichen Projekte zur multiparametrischen Struktur- und Funktions-MRT-Bildgebung des Gehirns weiterhin fokussiert auf Veränderungen, die mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sind. Der translationale Ansatz im Tiermodell wurde für die Integration funktioneller ‚resting-state‘ Bildgebung erweitert.

Die AG Neurolmaging der Neurologischen Klinik nahm auch im Jahr 2015 im Rahmen klinischer Therapiestudien mit MRT-Monitoring in MRT-verantwortlicher Funktion an zahlreichen

The research projects on multiparametric structural and functional MRI of the brain were focused on changes associated with neurodegenerative diseases in 2015. The translational approach in animal models was further expanded, with the integration of functional ‚resting-state‘ imaging.

The WG Neurolmaging of the Department of Neurology again participated in MRI acquisition within numerous international clinical studies in particular for the treatment of multiple sclerosis and dementia in 2015. The Department of Neurology is well established

internationalen Studien teil, insbesondere zur Behandlung der Multiplen Sklerose und Alzheimer-Demenz. Die Neurologische Klinik ist hierbei aufgrund der langjährigen Studien-Expertise für standardisierte MRT-Protokolle als MRT-Zentrum sehr gut eingeführt. Im Bereich Motoneuronerkrankungen/ALS ist die Neurologische Klinik Ulm auf nationaler und internationaler Ebene Koordinationszentrum hinsichtlich der multizentrischen Akquisition und Auswertung von MRT-Daten bei diesen Erkrankungen (s. unten). Weiterhin ist die Bildgebungs-AG Ulm ein Koordinationszentrum hinsichtlich der MRT-Akquisition und Datenauswertung des Netzwerks für fronto-temporale Lobärdegenerationen.

Im Europäischen M. Huntington-Netzwerk wurden im Rahmen von internationalen Studien zum M. Huntington einschließlich präsymptomatischer Genträger im Querschnitts- und Longitudinal-Design bisher mehrere MRT-basierte Studien publiziert; die neueste Studie zeigt den multiparametrischen MRT-basierten Ansatz zur bildgebungstechnischen Darstellung der Veränderungen von struktureller und funktioneller Konnektivität bei manifesten M. Huntington-Patienten (Müller et al., J Neurol im Druck). Eine Erweiterung dieser Studie auf präsymptomatische Huntington-Genträger ist hinsichtlich Datenanalyse abgeschlossen.

as an MRI Centre with long-standing experience in standardized MRI protocols.

In the field of motor neuron diseases/ALS, the Department of Neurology is acting as coordination centre for national and international projects, especially for multicentric data acquisition and analysis of MRI data (see below). Furthermore, the WG NeuroImaging is responsible as a coordination centre for MRI data acquisition and analysis of the frontotemporal lobar degeneration (FTLD) network.

Within the European Huntington's Disease Network (EHDN), with the Department of Neurology being closely involved in imaging projects, several international MRI based studies were published including presymptomatic gene carriers in cross-sectional as well as in longitudinal design; a multiparametric MRI-based approach for imaging of structural and functional alterations in patients with manifest Huntington's disease was investigated (Müller et al., J Neurol, in press). The data analysis of an extension of this study to presymptomatic Huntington gene carriers has been completed.

Structural connectivity

In 2015, the WG NeuroImaging was coordination- and analysis centre of the first completed and published MRI data analysis by the international study group NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis NiSALS (Müller et al., J Neurol Neurosurg

Forschungsschwerpunkt strukturelle Konnektivität

Unsere Arbeitsgruppe war 2015 Koordinations- und Analysezentrum der ersten abgeschlossenen und publizierten Auswertung von MRT-Daten im Rahmen der internationalen Neuroimaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis, NiSALS (Müller HP et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry. in press). Im Rahmen dieser multizentrisch angelegten DTI-Studie zur Analyse der strukturellen Konnektivität bei ALS wurden 442 DTI-Datensätze von ALS-Patienten (N=253) und Kontrollpersonen (N=189) ex post facto von 8 Studienzentren (Edinburgh, Dublin, Jena, Mailand, Miami, Oxford, Rosstock, Ulm) analysiert mit dem Ziel, in einem umfangreichen Datensatz die strukturelle Konnektivität bei ALS darzustellen. Die multizentrische Studie zeigte nach Pooling der DTI-Daten aus den genannten Standorten ein DTI-basiertes Läsionsmuster bei ALS (Abbildung 1), welches kongruent mit der neuroanatomischen Stadieneinteilung und ihrer (bislang monozentrisch in Ulm untersuchten) in vivo Übersetzung war. Das 6. Symposium der NiSALS in Orlando, FL war eine erfolgreiche Fortführung der jährlichen Arbeitstreffen.

Bildgebungstransfer des neuropathologischen Stagings: Die klinisch basierte Einzelfallcharakterisierung mittels DTI-spezifischer Biomarker basierend auf dem neuropathologischen Konzept zum Staging bei ALS wurde

Psychiatry in press). Within this multicentric DTI study for the analysis of structural connectivity alterations in ALS, 442 DTI data of ALS patients (N=253) and controls (N=189) from 8 study centres (Edinburgh, Dublin, Jena, Mailand, Miami, Oxford, Rosstock, Ulm) were analyzed ex post facto in order to image the affectations of structural connectivity in ALS. After pooling of the DTI data from the above named centres, this multicentric study shows a DTI-based lesion pattern in ALS (Figure 1) which is congruent with the neuroanatomic staging and the in vivo translation which has been studied only in a monocentric design in Ulm yet. The 6th Symposium of NiSALS in Orlando, FL, was a successful continuation of the annual workshop.

Imaging transfer of the neuropathological staging: The clinically based single subject characterization by specific DTI markers based on the neuropathological concept of staging in ALS had been transferred to MRI previously and a single subject characterisation was performed for the ALS stages 1-4 by a DTI based fiber tracking procedure. In 2015, in Ulm (in a monocentric design) the data basis was extended to 350 DTI data sets of patients with ALS and 150 DTI data sets of controls. Additional to the cross-sectional validation of DTI staging, the focus in this project has been extended to the longitudinal progression of DTI metrics – the continually increased data basis

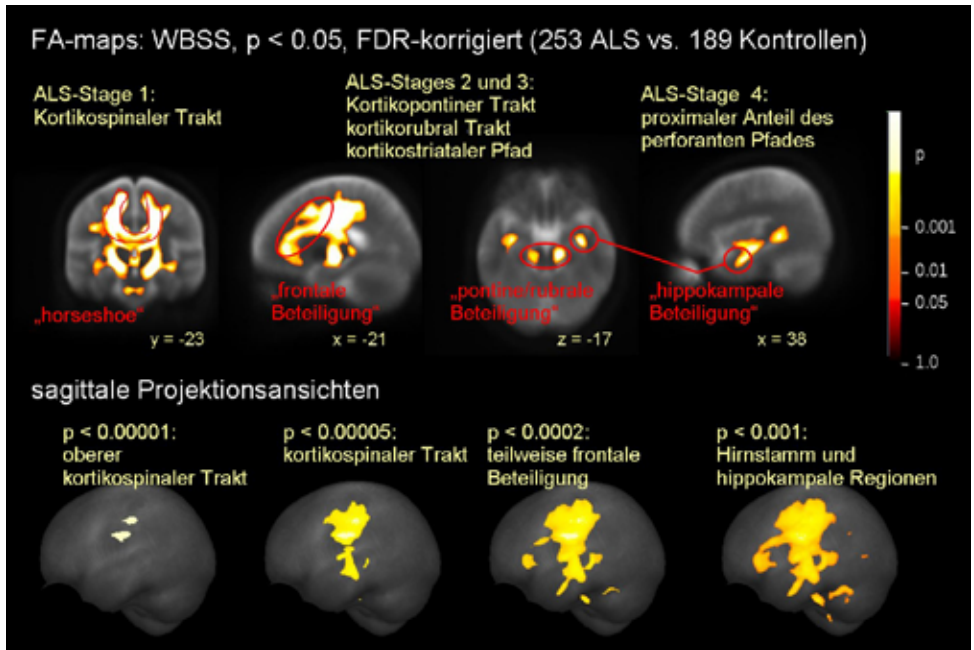


Abbildung 1: Statistischer Vergleich (voxelweise) der FA-Karten von ALS Patienten und Kontrollpersonen. Obere Reihe: Signifikante Veränderungen im kortikospinalen Trakt (ALS Stage 1), im Hirnstamm und in frontalen Arealen (ALS Stages 2 and 3) wie auch in hippocampalen Regionen (ALS Stage 4). Untere Reihe: Darstellung der Veränderungen mit unterschiedlichen Signifikanzniveaus: die Veränderungen sind hochsignifikant entlang der kortikospinalen Trakte gefolgt von Hirnstamm und frontalen Arealen sowie letztlich hippocampalen Arealen.

Figure 1: Statistical comparison (voxel-wise) of FA-maps of patients with ALS and controls. Upper panel: significant alterations in the corticospinal tract (ALS stage 1), in the brainstem and in frontal areas (ALS stages 2 and 3) as well as in hippocampal areas (ALS stage 4). Lower panel: presentation of the alterations at different significance levels – the alterations are highly significant along the corticospinal tracts, followed by brainstem and frontal areas as well as by hippocampal regions.

MRT-technisch umgesetzt, und eine Einzelpatientencharakterisierung wurde für die ALS-Stadien 1-4 mittels eines DTI-basierten Fibertracking-Verfahrens durchgeführt. 2015 wurde monozentrisch in Ulm die Datenbasis auf 350 DTI-Datensätze von

now contains more than 80 longitudinal data sets.

The adaptation of the technique to patients with behavioral variant of frontotemporal lobar degeneration (bvFTLD) was successful, and the concept was applied to a sample consisting of more than 70 data sets of patients with

ALS-Patienten und 150 DTI-Datensätze von Kontrollen ausgebaut. Zusätzlich zur cross-sektionalen Validierung der Ergebnisse des DTI-Stagings wird der Fokus in diesem Projekt auf den longitudinalen Verlauf der DTI-Metriken erweitert, in einer wachsenden Datenbasis von bisher 80 Longitudinaldatensätzen.

Die Adaptation des Verfahrens auf Patienten mit behavioraler Variante der frontotemporalen Lobärdegeneration (bvFTLD) wurde bereits umgesetzt, und das vorliegende Konzept wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie (Cambridge, UK; Leipzig; Ulm) mit Ulm als Koordinations- und Analysezentrum auf ein Datenkollektiv mit mehr als 70 Datensätzen von bvFTD Patienten angewendet. Die Publikation befindet sich in Vorbereitung.

Forschungsschwerpunkt strukturelle und funktionelle Konnektivität

Der Schwerpunkt der Weiterentwicklung des in den letzten Jahren kontinuierlich erweiterten hausinternen Softwarepakets TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking) bestand im Jahr 2015 in der Weiterentwicklung von Algorithmen zur multiparametrischen Analyse von intrinsic functional connectivity (IFC)-MRT und DTI Datensätzen. Damit ist es möglich, multiparametrische MRT-Datensätze zu einer umfassenden und ergänzenden funktionellen und strukturellen Konnektivitätsanalyse zu kombinieren (Abbildung 2).

bvFTD within a multicentric study (Cambridge, UK; Leipzig; Ulm) with Ulm as coordination- and analysis centre. The publication is in preparation.

Functional connectivity

In 2015, the focus of expansion of our in-house software package TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking) was the development of algorithms for multiparametric analysis of intrinsic functional connectivity (ifc)-MRT and DTI data sets obtaining the possibility to combine multiparametric MRI data sets in a comprehensive and complementary functional and structural connectivity analysis (Figure 2).

The multiparametric approach, i.e. the combination of structural and functional imaging by DTI and ifc-MRI, was applied to ALS (Figure 3). In analogy to the DTI analysis, four seed-based, 'resting-state' networks were identified in order to assess sequential functional alterations at the network level (thesis I. Schulthess). In the group comparison between patients with ALS and controls, an extended pattern of hyperconnectivity was observed in all networks; this finding was confirmed by analysis of longitudinal data. The extension of the functional networks was correlated to the clinical severity and showed a pattern which coincided with the pTDP-43-based neuropathological findings. Furthermore, indications for a functional decoupling of the core areas of the respective networks were found;

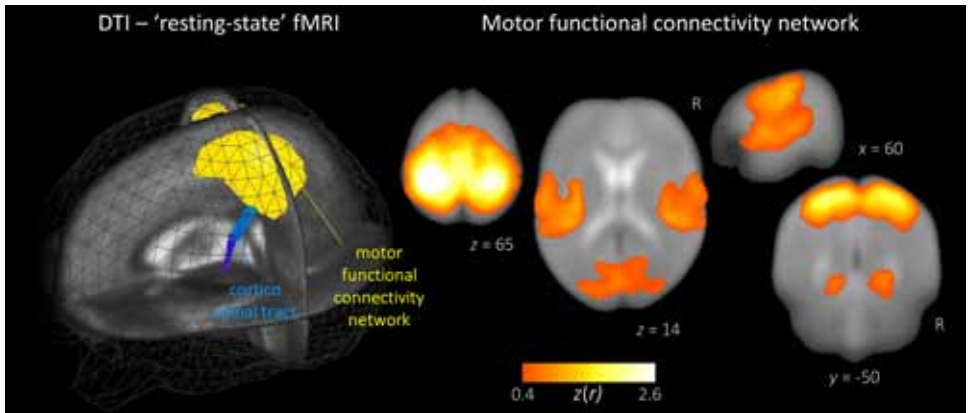


Abbildung 2: 3D-Darstellung des funktionellen Motornetzwerkes (links, gelb) mit korrespondierender Darstellung des cortikospinalen Traktes (grün-blaue Farbgebung, rechts). Orthogonale Schnittbilder des intrinsischen funktionellen Motornetzwerkes (rechts); die funktionelle Konnektivitätsstärke ist entsprechend dem Farbbalken kodiert.

Figure 2: 3D plot of the functional motor network (left, yellow) with corresponding corticospinal tract (green-blue). Orthogonal slice representations of the intrinsic functional motor network (right); functional connectivity is encoded according to the color bar.

Der multiparametrische Ansatz, d.h. die Kombination von struktureller und funktioneller Bildgebung mittels DTI und IFC-MRT, wurde bei ALS eingesetzt (Abbildung 3). Analog zu den mittels DTI analysierten Faserbahnen wurden seed-basiert vier ‚resting-state‘ Netzwerke identifiziert mit der Frage, inwieweit sich sequentielle funktionelle Veränderungen auf Netzwerkebene abbilden lassen (Dissertationsprojekt I. Schulthess). Im Gruppenvergleich zwischen ALS Patienten und Kontrollen zeigte sich ein ausgedehntes Muster von Hyperkonnektivitäten in allen Netzwerken, anhand von Longitudinaldaten bestätigt. Die Ausdehnung der funktionellen Netzwerke war mit

this was associated with the clinical severity and the structural affection involvement of the CST.

The multiparametric approach for structural and functional connectivity will be extended in 2016 by a bicentric study Ulm-Milano, using specifically a longitudinal multiparametric protocol.

For the transfer of ifc-MRI as a method for analyzing cerebral functional connectivity in patients with Parkinson's disease, please refer to section extrapyramidal motor diseases.

Structural MR imaging

The atlas-based volumetric (ABV) analysis of T1w 3D-MRI was continued to be used in cooperation with Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Swiss Epilepsy Center

dem klinischen Schweregrad korreliert und zeigte ein Muster, das sehr gut mit den pTDP-43-basierten neuropathologischen Befunden übereinstimmte. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise auf eine funktionelle Entkopplung zwischen Kerngebieten der jeweiligen Netzwerke, die mit klinischen Ausmaß der Erkrankung und der strukturellen Beteiligung des CST assoziiert war. Das entsprechende Manuskript wurde zur Publikation eingereicht.

Zürich, to investigate different neurological diseases. The method was further applied in the clinical diagnosis of cortical malformations / focal cortical dysplasia in epilepsy syndromes.

In a 2016 study in ALS, more than 500 T1w 3D-MRI of patients with ALS and controls will be analyzed by ABV aiming at the detection of structural alterations in ALS in combination with ALS staging.

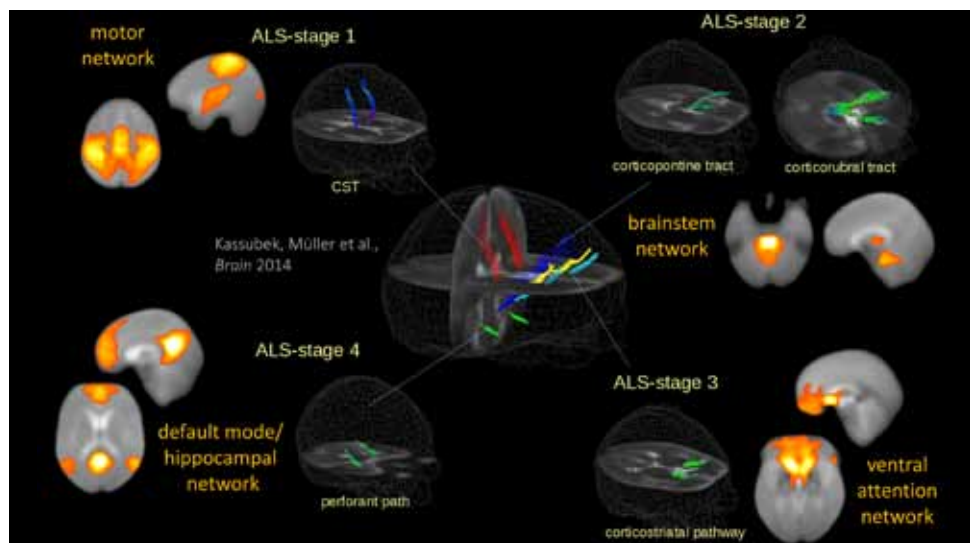


Abbildung 3: DTI-basierte Faser-Trakte mit korrespondierenden funktionellen Konnektivitätsnetzwerken, welche den pathologischen ALS-Stages entsprechen: Stage 1 – kortikospinaler Trakt, korrespondierend zum Motornetzwerk, Stage 2 – kortikopontiner und kortikorubraler Trakt, korrespondierend zum Hirnstammnetzwerk, Stage 3 – kortikostriataler Trakt, korrespondierend zum ventralen Aufmerksamkeitsnetzwerk und Stage 4 – proximaler Anteil des Tractus perforans, korrespondierend zum Default mode/Hippokampalnetzwerk.

Figure 3: DTI-based fiber tracts with corresponding functional connectivity networks pursuant to the pathological ALS stages: stage 1 – corticospinal tract, corresponding to the motor network, stage 2 – corticopontine and corticorubral tract, corresponding to the brainstem network, stage 3 – corticostriatal pathway, corresponding to the ventral attention network, and stage 4 – proximal portion of the perforant path, corresponding to the default mode/hippocampal network.

Der Ansatz des multiparametrischen Zugangs zur strukturellen und funktionellen Konnektivität wird im Jahr 2016 im Rahmen einer bizzentrischen Studie Ulm-Mailand erweitert werden mit dem Ziel der vor allem longitudinalen Verifizierung der Primärergebnisse o.g. Studie.

Bezüglich des IFC-MRT als Methode der Analyse der zerebralen funktionellen Konnektivität bei Patienten mit M. Parkinson s. Abschnitt Extrapyramidal-motorische Erkrankungen.

Forschungsschwerpunkt strukturelle MRT-Bildgebung

Bei der Computer-basierten Analyse von T1w 3D-MRT wurde die Atlas-basierte Volumetrie (ABV) in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich, zur Untersuchung unterschiedlicher neurologischer Erkrankungen weiter etabliert. Klinisch wurde die Methode weiterhin angewandt zur automatisierten MRT-Screening-Untersuchung auf kortikale Malformationen/fokale kortikale Dysplasien bei Epilepsie-Syndromen.

In einer aktuellen Studie zu ALS werden im Jahr 2016 über 500 T1-gewichtete 3D-Datensätze von ALS Patienten und Kontrollpersonen mit ABV analysiert mit dem Ziel, strukturelle Veränderungen bei der ALS – auch verbunden mit dem ALS-Staging – zu detektieren.

Translational Imaging

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 in 2015 with a growing number of participants and led to the initiation of several projects.

Methodologically, DTI based applications, which have been established over the last years in the frame of translational projects in animal MRI, are currently extended for multiparametric imaging in order to combine DTI and ifc-MRI. As prerequisite for a stereotaxic normalization and the consecutive group comparison, the BREGMA coordinate frame was integrated into the TIFT-software. For 2016, it is planned to connect the well established DTI analysis for structural connectivity with the corresponding functional connectivity analysis and the functional connectivity networks (Figure 4) in order to investigate neurodegenerative alterations in the mouse model in a cross-sectional group comparison.

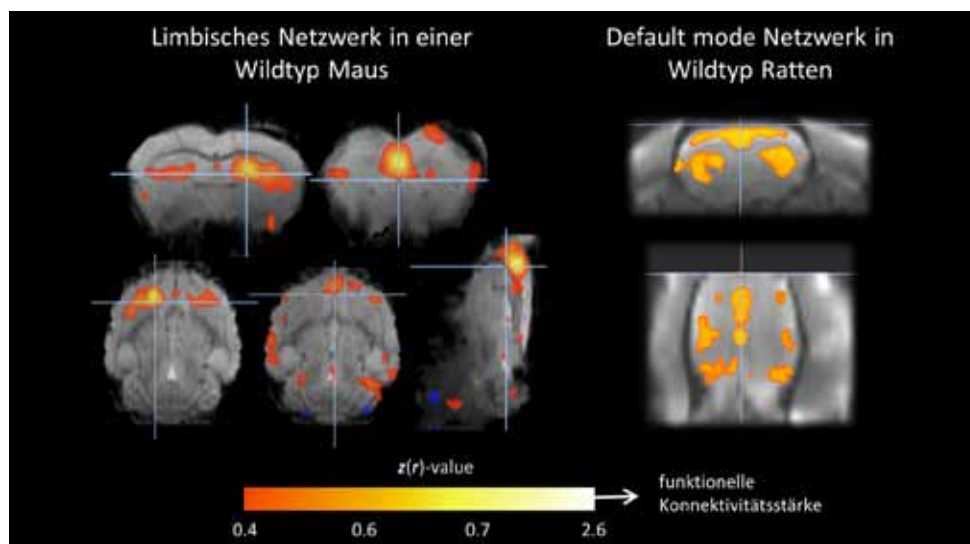


Abbildung 4: Intrinsisches funktionelles Konnektivitätsnetzwerk in einer Wildtyp-Maus (rechts) und in Wildtyp Ratten (links). Die funktionelle Konnektivitätsstärke ist entsprechend dem Farbbalken kodiert. Kollaborationen mit Dr. Detlef Stiller, Target Discovery Research Germany, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach (Ratte) sowie mit Prof. Dr. Volker Rasche, Experimental Cardiovascular Imaging, Core Facility Small Animal MRI (Maus).

Figure 4: Intrinsic functional connectivity network in a wild type mouse (right) and in wild type rats (left). The functional connectivity is encoded according to the color bar. Collaborations with Dr. D. Stiller, Target Discovery Research Germany, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach (rat) and with Prof. Dr. V. Rasche, Experimental Cardiovascular Imaging, Core Facility Small Animal MRI (mouse).

Diese Analyse stellt das Pendant zur bereits erfolgreich etablierten DTI-basierten Konnektivitätsbestimmung dar.

Forschungsschwerpunkt Optische Kohärenztomografie

Für Details wird auf den Bericht aus der Arbeitsgruppe Neuroophthalmologie verwiesen.

Forschungsschwerpunkt translationale Bildgebung

Das im Jahr 2011 initiierte regelmäßige Arbeitsgruppentreffen einer „Tier-MRT-Arbeitsgruppe“ (zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. V. Rasche, Core Facility Small Animal MRI, unter Mitwirkung verschiedener Arbeitsgruppen der Neurologie und anderer Abteilungen des NCU zusammen mit Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) wurde auch im Jahr 2015 weiter geführt und führte zur Initiierung zahlreicher Projekte.

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 zusammen gefasst. Als Voraussetzung für eine stereotaktische Normalisierung und den darauf aufbauenden Gruppenvergleich wurde das BREGMA-Koordinatensystem in die TIFT-Software integriert. Im Jahr 2016 soll nun die bereits etablierte DTI-Auswertung zur strukturellen Konnektivitätsanalyse mit den entsprechenden funktionellen Konnektivitätsnetzwerken (Abbildung 4) verknüpft werden, um im Mausmodell im cross-sektionalen Gruppenvergleich neurodegenerative Veränderungen darstellen zu können.

AG Klinische Neuroanatomie AG Clinical Neuroanatomy

Leiter:

Prof. H. Braak MD

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

Head:

Prof. Heiko Braak MD

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



Technische Assistenten:

S. Baumann (MTA)

G. Ehmke (MTA)

S. Feldengut (MTA)

J. Straub (MTA)

Technical Assistant:

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.

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: Erstellung neuropathologischer Stadien
- 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 Alzheimer: Neuropathological staging
- 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, Gainesville 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

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

Peripherie her kommend in das zentrale Nervensystem eingeschleust wird.

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: Prof. J. Kassubek, Prof. A.C. Ludolph, und Prof. E.H. Pinkhardt (Abteilung Neurologie, Universität Ulm), sowie Prof. V.M. Lee und Prof. 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).

Amyotrophic Lateral Sclerosis: Staging and neuroimaging of of ALS-related changes in cooperation with Prof. J. Kassubek, Prof. A.C. Ludolph, and Prof. E.H. Pinkhardt (Department of Neurology, University of Ulm) and Prof. V.M. Lee and Prof. 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

Demenzerkrankungen



Dementia Diseases



Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

Clinical care (memory clinic)

Leiter:

Prof. Dr. C. von Arnim
Prof. Dr. M. Otto

Head:

Prof. Dr. C. von Arnim
Prof. Dr. M. Otto



Ärzte:

Dr. D. Polivka
D. Taranu
Dr. T. Last

Team:

Dr. D. Polivka
D. Taranu
Dr. T. Last

Psychologen:

Prof. Dr. I. Uttner
Dipl.Psych. S. Anderl-Straub
Dipl.Psych. M. Nagl
Dipl.Psych. E. Semler
Dipl.Psych. P Fissler
Psych Ms. S. Spohn
Psych B.Sc. O. Speiser

Psychologists:

Prof. Dr. I. Uttner
Dipl.Psych. S. Straub
Dipl.Psych. M. Nagl
Dipl.Psych. E. Semler
Dipl.Psych. P Fissler
Psych Ms. S. Spohn
Psych B.Sc. O. Speiser

Study Nurses:

M. Pflüger
T. Pöhler
C. Schäfer

Study nurses:

M. Pflüger
T. Pöhler
C. Schäfer

Die Gedächtnissprechstunde ist eine überregionale Anlaufstelle für Menschen mit Gedächtnisstörungen. Wir

The memory clinic is a is a speciality clinic devoted to the diagnosis and evaluation of patients with concerns about

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

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 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 800 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 sociomedical 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

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. An der Neuauflage der S3-Leitlinien Demenz haben wir aktiv mitgewirkt.

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

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 are actively involved, is being published.

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

Beeinträchtigung (SIMaMCI) teil. Im Bereich der klinischen 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 2015) 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.

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 Ulm/Neu-Ulm Alzheimer's Day (most recently in September 2015) 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

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

Leiter:

FA Dr. med. P. Weydt

Prof. Dr. J. Kassubek

Prof. Dr. H. Tumani (bis 31.10.2015)



Mitarbeiter:

FÄ Dr. med. R. Dürr

Dr. med. H. Neugebauer

B. Lindner-Pfleghar, MSc

F. Schradt, MSc

M. Friedrich

B. Meyer-Täuber

J. Kreher B.A.

J. Wolfer

U. Schröder B.A.

C. Gulde (in Elternzeit)

Bei neurologischen Krankheiten und insbesondere den in der Neurologischen Klinik im RKU schwerpunktmäßig betreuten Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und Schlaganfällen spielt die logopädische Diagnostik und Behandlung eine zentrale Rolle. Bei diesen Patienten bestehen häufig Sprach-, Sprech- und Schluckstörungen, die in der

Diagnosis and treatment of dysphagia, aphasia and dysarthria

Head:

FA Dr. med. P. Weydt

Prof. Dr. J. Kassubek

Prof. Dr. H. Tumani (until 31.10.2015)



Team:

FÄ Dr. med. R. Dürr

Dr. med. H. Neugebauer

B. Lindner-Pfleghar, MSc

F. Schradt, MSc

M. Friedrich

B. Meyer-Täuber

J. Kreher B.A.

J. Wolfer

U. Schröder B.A.

C. Gulde (parental leave)

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

Logopädie diagnostiziert und therapeutisch behandelt werden. Die Diagnostik und Therapie der Dysphagie hat dabei eine besondere Bedeutung, da sie ein erhebliches Risiko für Komplikationen darstellt. Dysphagien treten bei neurodegenerativen Erkrankungen im Verlauf sehr häufig, bei Schlaganfällen in der Akutphase in 50% und in der chronischen Phase in 25% der Fälle auf und können zu Mangelernährung und Aspirationspneumonien führen. Das Dysphagiemanagement auf der Stroke Unit erfolgt nach einem evidenzbasierten 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: So lag die Pneumonierate der Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen während des stationären Aufenthaltes im Jahr 2013 bei 3.0% und 2014 bei 3.26%. Dies ist im Wesentlichen auf den standardisierten Einsatz der apparativen Schluckdiagnostik in unserer Klinik zurückzuführen.

Großen Anklang fanden auch 2015 wieder die zertifizierten FEES

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 in malnutrition or aspiration pneumonia. Management of dysphagia at the Stroke Unit follows an evidence-based 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: the pneumonia incidence in 2013, for example, was only 3% and 3.26% in 2014 among the patients treated for cerebrovascular diseases required antibiotic treatment during their in-patient stay. This is large part due to the standardized employment of instrument-based dysphagia diagnostics.

The certified DGN/DGS FEES workshops which are held twice per year at the RKU continue to be highly popular. Under the guidance of Ms. Lindner-Pfleghar, Dr. Schlaegel (Ichenhausen) and Prof. A. Riecker (RehaNova, Cologne), with support from Dr. P. Weydt and the clinic staff participants from all

Basisseminare nach Ausbildungscurriculum DGN/DGS, die zwei Mal pro Jahr am RKU in Kooperation mit der Reha-Nova Köln unter Leitung von Prof. Dr. A. Riecker, Dr. W. Schlaegel (Schluckambulanz Fachklinik Ichenhausen) und Frau Lindner-Pfleghar (alle FEES Ausbilder DGN/DSG) mit Beteiligung von Dr. Weydt und Mitarbeitern der Logopädie veranstaltet werden. Teilnehmer aus ganz Deutschland, Österreich und der Schweiz erlernen unter die theoretischen und praktischen Grundlagen der apparativen Schluckdiagnostik (FEES) in der Neurologie zur Erlangung des FEES Zertifikates. Im Jahr 2015 erhielten Herr Schradt und Frau Friedrich ebenfalls den von der DGN und DSG zertifizierten FEES Ausbilderstatus. Frau Meyer-Täuber erlangte das FEES Zertifikat. Frau Kreher befindet sich derzeit in Ausbildung.

Die rege wissenschaftliche Aktivität der Gruppe spiegelt sich in Projekten zu Schluckstörungen bei spezifischen Krankheitsentitäten wieder. In einer vom Europäischen Huntington Netzwerk geförderten Studie wird die Prävalenz und Diagnostik von Schluckstörungen bei der Huntington Krankheit untersucht. Die Ambulanz nimmt außerdem an einer multizentrischen Registerstudie zur FEES-Evaluation teil.

over Germany, Austria and Switzerland are trained in the theoretical and practical foundations of instrument-based diagnosis of swallowing disorders in neurology to obtain the FEES certificate.

In 2015 Mr. Schradt and Mrs. Friedrich from our clinic obtained the DGN/DGS certified FEES-instructor status. Mrs. Meyer-Täuber obtained the FEES certificate, while Ms. Kreher in training.

The dynamic research activities include several projects on dysphagia in the context of specific neurological disease entities. A study funded by the European Huntington Disease Network is dedicated to the evaluation of prevalence and diagnosis of dysphagia during Huntington disease. The dysphagia clinic also participates in the national FEES registry.

Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS



Leiter:

Prof. H. Tumani

Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis



Head:

Prof. H. Tumani



Ärzte:

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

Team:

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

Studienassistentinnen/Nurses:

H. Fränkle
J. Hoffmann
K. Luckert

Study Nurses:

H. Fränkle
J. Hoffmann
K. Luckert

Dokumentarin:

M. Bulut

Documentalist:

M. Bulut

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

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

Erkrankungen wie Neuromyelitis optica (Devic) und ADEM, Neuroborreliose, andere ZNS-Infektionen und ZNS-Vaskulitis den Schwerpunkt darstellen. Im klinischen Bereich werden Differenzialdiagnose und Differentialtherapie 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 bezüglich der etablierten und zugelassenen Präparate an den Empfehlungen der Therapie-Konsensusgruppe des klinischen Kompetenznetzes für MS (KKNMS) orientieren. Eine zunehmende Anwendung finden Immunadsorption und Plasmapherese nicht nur bei steroidrefraktären Optikusneuritiden, sondern auch bei immunvermittelten Neuropathien und limbischer Enzephalitis. Hierfür wurde

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 carried out. In cooperation with Neurooncology 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, immunoadsorption). 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 (KKNMS). Recently, immunoadsorption and plasma exchange have become widely used, not just in steroid-refractory optic neuritis, but also in immune-mediated neuropathies and limbic encephalitis. Therefore, an Apheresis-Unit has been established within our Neurology Department where immune adsorption and plasma exchange are conducted on daily basis.

ein abteilungseigenes Apherese-Zentrum aufgebaut. Unter der Mitwirkung von Dr. J. Dorst, Dr. T. Fangerau, Dr. S. Endruhn, Dr. D. Rau, M. Kunz, A. Hansel, Dr. P. Fathinia und den Pflege-Fachkräften Herr Lehner, Frau Furch, Frau Schields, Herr Ritzler werden täglich therapeutische Apheresen durchgeführt.

Following co-workers are involved in the Apheresis-Unit: Dr. J. Dorst, Dr. T. Fangerau, Dr. S. Endruhn, Dr. D. Rau, M. Kunz, A. Hansel, Dr. P. Fathinia and the qualified nurses Mr. Lehner, Mrs. Furch, Mrs. Schields, Mr. Ritzler.



The Apheresis center team (from left to right): Dr. J. Dorst, D. Taranu, Dr. T. Fangerau, M. Schils, B. Herr, J. Fischer, K. Stefanic, H. Lehner, Prof. H. Tumani

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

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

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).

(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.



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

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, Glatiramacetat, monoklonale Antikörper (Natalizumab, Rituximab, Alemtuzumab), orale Immunmodulatoren (Fingolimod, Teriflunomid, 3,4-Aminopyridin, Fumarsäure, Laquinimod).

Ziel dieser Studien ist die Untersuchung der Verträglichkeit sowie der

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, teriflunomid, 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 (oral application, 4-weekly or once a year IV

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 Immunomodulatoren darstellen können.

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

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

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.

Epidemiologisches ALS-FTLD-Register Schwaben



Leitung:

Prof. Ludolph

Dr. A. Rosenbohm

Prof. G. Nagel (Epidemiologie)

Prof. Dr. D. Rothenbacher (Epidemiologie)



Epidemiological ALS FTLD Registry Swabia



Head:

Prof. Ludolph

Dr. A. Rosenbohm

Prof. G. Nagel (Epidemiology)

Prof. Dr. D. Rothenbacher (Epidemiology)



Study Nurses:

I. Kraft-Oberbeck

N. Lämmle

I. Dobias

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%)

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

und wird fortlaufend geführt in enger Kooperation mit >40 Kooperationspartnern in neurologischen und neuropsychiatrischen Kliniken und Praxen sowie den umliegenden Universitätskliniken. Unter Leitung von Prof. Ludolph und Fr. Dr. Rosenbohm 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. Es gibt eindeutige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen ALS und FTLT, so erkranken FTLT Patienten gehäuft an ALS und umgekehrt. Eine FTLT bei ALS Patienten wirkt sich negativ auf die Prognose aus. Zudem wird eine FTLT bei ALS Patienten aufgrund motorischer Einschränkungen und Sprechstörungen häufig erst spät erkannt. Daher erfassen wir rückblickend seit 2012 auch FTLT Fälle im Studienggebiet.

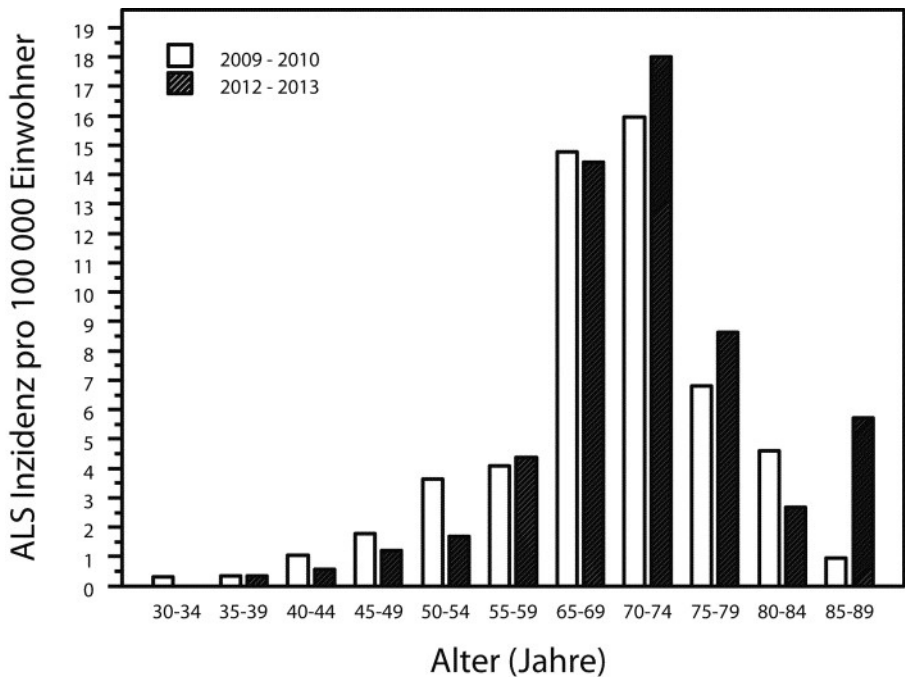
Die etablierten Kooperationen sowohl mit chinesischen Kooperationspartnern (Prof. Cui Liying, Peking, Prof. Dongsheng Fan) und mongolischen Kooperationspartnern (Prof. Basaanjev, Ulaanbaatar) wurden fortgeführt. Mehrere mongolische Kollegen

(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 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. Since 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. Since 2015 our colleagues in psychiatric and geriatric psychiatric hospitals in the region cooperate with the now renamed ALS FTLT Registry and 7 new partners were subsequently recruited.

The existing cooperation both with the Chinese cooperations (Prof. Cui Liying, Beijing) and the Mongolian cooperation 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

werden derzeit in Ulm ausgebildet, ebenso soll der genetische Hintergrund familiärer ALS-Erkrankungen in der Mongolei aufgeklärt werden. Auch in Peking werden inzwischen dieselben Fragebögen wie im ALS-Register Schwaben eingesetzt, damit ein Datenvergleich zwischen den unterschiedlichen Populationen stattfinden kann. Hierbei soll ein besonderes Augenmerk auf die kulturellen und epidemiologischen Unterschiede der Patienten gelegt werden.

questionnaire used in the ALS Registry Swabia has been translated in English is now being used in Mongolia and the number of patients, which are examined could be increased.



Erkrankungsraten nach Altersklassen im Studiengebiet für die Jahre 2009/10 und 2012/13 im Vergleich

Incidence rates by age group in Study area for the years 2009/10 and 2012/13 compared

Das im November 2014 gegründete Joint Institute zwischen der Universität Ulm und Beijing wird gefördert, um die wissenschaftliche und klinische Forschungsexpertise beidseitig zu bereichern und gemeinsame Projekte zu den ALS, Mikroangiopathie, MS und Autismus zu erforschen.

In November 2014, the Joint Institute 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.



ALS-FTLD-Register Schwaben Kooperationstreffen

Epilepsie



Epilepsy



Leiter:

PD Dr. J. Lewerenz

PD Dr. S. Fauser (bis 03/2015)

Head:

PD Dr. J. Lewerenz

PD Dr. S. Fauser (until 03/2015)



Ärzte:

F. Becker

Dr. C. Last

Stationsärzte der Epilepsiestation

Team:

F. Becker

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

MTA and study nurses:

R. Achberger

C. Appel

S. Boschka

T. Esmaili

H. Kemirci

D. König

C. Leistner

S. Loepke

S. Milde

C. Schäfer

Doktoranden:

C. Haas

F. Rennebaum

E. Tsoures

MD thesis student:

C. Haas

F. Rennebaum

E. Tsoures

Im Epilepsiezentrum Ulm werden jährlich ca. 800 Patienten mit Epilepsien oder unter differentialdiagnostischen

The Ulm Epilepsy Centre examines and treats annually approx. 800 patients with epilepsies or for differential

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 Phase 2- und Phase 3-Studien, bei denen antikonvulsive Substanzen mit neuen Wirkmechanismen durchgeführt werden. Die aktuell laufenden und geplanten Studien zielen auf die Untersuchung neuer Wirkstoffe zur Behandlung von pharmakoresistenten fokalen Epilepsien (z.B. Marinus Pharmaceuticals NCT01963208) und erweiterter Indikationen bekannter Wirkstoffe hinsichtlich idiopathischen generalisierten Epilepsien (UCB SP0982).

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 Epilepsiezentrum ist

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 studies focus on the investigation of new substances for the treatment of pharmacoresistant focal epilepsies (for example Marinus Pharmaceuticals NCT01963208) or new indications for known substances e.g. with respect to idiopathic generalized epilepsies (UCB SP0982).

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

deshalb Teil des Netzwerks Epilepsie und Arbeit (NEA) Schwaben.

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

Das stationäre Diagnostikangebot umfasst das Routine-EEG, das mobile Langzeit-EEG und das Video-EEG-Monitoring zur differentialdiagnostischen und prächirurgischen Epilepsieabklärung. 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 Patienten eingesetzt worden. Darüber hinaus sind auch ergänzende bildgebende Verfahren wie Sprach-fMRT und FDG-PET möglich.

Im stationären Bereich fanden im Jahr 2015 zusätzlich zu den prächirurgischen und differentialdiagnostischen Abklärungen insbesondere auch „Komplexbehandlungen

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 differential diagnostic and presurgical epilepsy evaluation. Also available is thin-slice MRI imaging with a programme specifically tailored to clinical issues of epileptology. In 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 patients since 2012. In addition, we can also provide complementary imaging techniques such as speech fMRI and FDG-PET.

In 2015, 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

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-convulsiven Status epilepticus - bei Patienten im hohen Lebensalter dar.

Für das Video-EEG-Monitoring gibt es seit der Erweiterung 2011 drei Untersuchungsplätze. Alle Techniken der prächirurgischen Video-EEG-Diagnostik einschließlich invasiver EEG-Ableitungen mit subduralen Streifen- und Plattenelektroden sowie intracerebrale Tiefelektroden sind möglich.

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 available. We collaborate closely with the Department of Neurosurgery at the Ulm University Hospital (Günzburg), which encompasses electrocorticography (including speech mapping) and epilepsy surgeries.



The Epilepsy team (from left to right): PD Dr. J. Lewerenz, R. Faus, C. Schäfer, C. Appel, F. Becker, S. Milde, T. Esmaili, Dr. C. Wurster, R. Achberger. Dr. T. Last, J. Ströbele

Es besteht eine enge Kooperation mit der Neurochirurgie der Universitätsklinik Ulm (Günzburg), in deren Rahmen Elektrocorticographien (inklusive Sprachmapping) und epilepsiechirurgische Eingriffe durchgeführt werden.

Im Rahmen von Doktorarbeiten sind Untersuchungen zum Status epilepticus (Herzfrequenzanalyse und Reaktion auf Benzodiazepine als prognostischer Faktor, C. Hass; EEG-Analysen in Korrelation zu MRT-Befunden, F. Rennebaum) abgeschlossen worden und eine Untersuchung EEG-Veränderungen bei Thalamusschädigungen in Auswertung (E. Tsoures).

In the context of doctoral theses, research on status epilepticus (heart rate and response to benzodiazepines as a prognostic factor, C. Hass, EEG analysis in correlation to MRI findings, F. Rennebaum) have been completed and a project regarding EEG changes associated with thalamic lesion is carried out (E. Tsoures).

Extrapyramidalmotorische Erkrankungen

Extrapyramidal Disorders

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek

Head:

Prof. Dr. J. Kassubek



Ärzte:

Prof. Dr. E. H. Pinkhardt

Dr. S. Fünkele (Studienärztin)

M. Kunz

Dr. C. Leinert

T. Kocar

O. Vintonyak

Team:

Prof. Dr. E. H. Pinkhardt

Dr. S. Fünkele

M. Kunz

Dr. C. Leinert

T. Kocar

O. Vintonyak

Study Nurses:

D. Hueske

R. Jordan

Study nurses:

D. Hueske

R. Jordan

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

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

Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen ist die individuelle Betreuung der Patienten mit Erkrankungen aus dem weiten Bewegungsstörungen-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 klinische Schwerpunkt der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt sowohl in der Differenzialdiagnose einschließlich Erstdiagnostik als auch in der Differenzialtherapie von Patienten mit Parkinson-Syndromen in verschiedenen Erkrankungsstadien. Ein besonderer Fokus der Ambulanz für Bewegungsstörungen liegt in der Durchführung klinischer Studien zu neuen Therapieformen für dieses Erkrankungsspektrum.

Insgesamt wurden im Jahr 2015 erneut über 1200 Patienten betreut (einschließlich Studienpatienten), entsprechend einer weiteren Steigerung des sehr hohen Niveaus der letzten Jahre. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit den Regionalgruppen der Deutschen Parkinson-Vereinigung.

Es kam zu einem Wechsel in der Spezialsprechstunde: Frau Dr. Fünkele, Fachärztin für Dermatologie, war 2015 als Studienärztin tätig; da sie im Januar 2016 in ihren ursprünglichen

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 center of 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 differential diagnosis including initial diagnoses and differential therapy for patients with Parkinsonian syndromes in all stages of the disease. Of high importance is the participation in clinical studies for new types of therapy for these diseases.

In 2015, we treated more than 1,200 patients (including patients in clinical trials), a further increase to the numbers achieved in recent years. There is a close cooperation with the regional groups of the German Parkinson's Association (DPV).

There has been a change in the study doctor: Dr. Simone Fünkele, a board-certified dermatologist, was the study doctor in 2015 but will return to the field of dermatology in 2016 so that Martin Kunz, with a long-standing expertise in movement disorders, will take over her responsibilities.

The outpatient clinic for movement disorders continued to be involved as a

Fachbereich zurück wechseln wird, wird M. Kunz, der eine langjährige Expertise in der Betreuung von Patienten mit Bewegungsstörungen aufweist, die Funktion des Studienarztes einnehmen.

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2015 auf hohem Niveau fortgeführt. Das Team der Study Nurses bestand aus D. Hueske und R. Jordan, nachdem Frau Schüle zu Beginn des Jahres in die Position der Casemanagerin an die Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Ulm gewechselt hat.

Die Ziele der insgesamt 8 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 insbesondere bei motorischen Fluktuationen und dem Spektrum der nicht-motorischen Symptome zu verbessern. Das Studienzentrum Ulm gehörte hierbei in mehreren Studien zu den Top-Rekrutierern. Die Gabe von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen zur Behandlung der Sialorrhoe bei Parkinsonsyndromen (Phase III-Studie abgeschlossen) wurde fortgeführt.

high level study centre in clinical trials of new therapeutic procedures for Parkinson's Disease throughout 2015. The Ulm study centre is amongst the top recruiters in most of the studies. The study nurse team consisted of D. Hueske and R. Jordan. The aim of the total of 8 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 spectrum of non-motor symptoms.

Parkinson's disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes

All modern therapeutic options are offered for the treatment of Parkinson's Disease. (Semi-)Invasive procedures, such as the use of intermittent/continuous subcutaneous application of apomorphine, are available. In particular, we use continuous administration of L-DOPA as an intestinal gel (LCIG) by a pump via PEJ in a constantly growing number of patients with advanced Parkinson's Disease. Our cooperation with the Dept. of Neurosurgery of Ulm University (Dr U. Baezner) on the implantation of electrodes for deep brain stimulation (DBS) was continued. For patients with dystonia and essential tremor, DBS is also performed in Ulm.

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 intermittierender/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 an einem stetig wachsenden Patientenkollektiv eingesetzt.

Die Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm (Dr. U. Baezner) zur Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation (DBS) mit Zielpunkt Nucleus subthalamicus wurde erfolgreich 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 Dys-tonie und essentiellm Tremor wird die DBS in Ulm regelhaft eingesetzt.

Für die Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen ist neben der im Mittelpunkt stehenden klinischen Untersuchung einschließlich der standardisierten Testung des Geruchssinnes und der Routineerhebung von Scores nicht-motorischer Symptome (u. a. NMS-Skala, PANDA, BDI, mMIDI) und der videookulographischen Untersuchung (s. Sektion Neurophysiologie)

For the 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, PANDA, BDI, mMIDI) and the video-oculographic examination (Section Neurophysiology), the use of functional imaging procedures is one focus, that is, the use of MRI as well as nuclear medicine imaging for the differential diagnosis of symptomatic and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes. In terms of the scientific studies on computer-based MRI analyses, please cf. to the chapter 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. In a subproject by our group it could be demonstrated that the cerebral functional connectivity first increases and then shows the features of a disconnection syndrome during loss of cognitive abilities; these alterations of regional functional connectivity are significantly correlated with executive oculomotor changes (Gorges et al., Neurobiol Aging 2015; Gorges et al., Brain Imag Behav in press). Optical coherence tomography is still regularly applied to Parkinsonian syndromes, including a successful collaboration with Professor I. Bodis-Wollner, State University of New York (see Neuro-ophthalmo-

insbesondere der Einsatz funktioneller bildgebender Verfahren wesentlich, d.h. MRT zur Diagnostik anderer neurodegenerativer und symptomatischer Parkinsonsyndrome sowie die nuklearmedizinische Bildgebung. Hinsichtlich der wissenschaftlichen Studien zu bildgebungsbasierten Verfahren (Computer-basierte MRT) 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. In einem Ulmer LANDSCAPE-Subprojekt konnte gezeigt werden, dass sich die zerebrale funktionelle Konnektivität bei M. Parkinson zunächst als erhöht darstellt und im Zuge kognitiver Verschlechterung als Diskonnektivitätssyndrom charakterisiert werden kann; darüber hinaus sind die regionalen funktionellen Konnektivitätsveränderungen signifikant mit exekutiven okulo-motorischen Veränderungen korreliert (Gorges et al., *Neurobiol Aging* 2015; Gorges et al., *Brain Imag Behav* in press). Die Optische Kohärenztomographie (OCT) wurde bei Parkinson-Syndromen weiterhin regelhaft eingesetzt, es besteht eine erfolgreiche Kooperation mit Professor I. Bodis-Wollner, State University of New York (s. Arbeitsgruppe Neuroophthalmologie). Für Patienten mit M. Parkinson und anderen neurodegenerativen

logy 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 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 substitution therapy for geriatric patients with RLS was published, as well as a DTI study addressing cerebral and spinal correlates in idiopathic RLS.

Parkinsonsyndromen erfolgt eine Erfassung in der Biobank der Klinik einschließlich zusätzlicher spezifischer Projekte (Kooperation mit Jun.-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. Die bizenrische Beobachtungsstudie zusammen mit der Klinik für Geriatrie der Universität Köln zur Eisensubstitutionstherapie bei geriatrischen Patienten mit RLS wurde publiziert, ebenso die DTI-basierte Studie zu zerebralen und spinalen Korrelaten bei idiopathischem RLS.

Geriatrischer Schwerpunkt Neurologie

Neurogeriatrie

Stellv. Leiter des Lenkungsausschusses:

Prof. Dr. A.C. Ludolph



Leiterin der Geschäftsstelle GZU:

Prof. Dr. C. von Arnim
Prof. Dr. J. Kassubek
Prof. 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

Geriatrics in Neurology



Neurogeriatrics

Deputy Head of the Steering Committee:

Prof. Dr. A.C. Ludolph

Head of the GZU Administrative Office:

Prof. Dr. C. von Arnim
Prof. Dr. J. Kassubek
Prof. Dr. E. Pinkhardt
Prof. Dr. I. Uttner

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

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 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.

Mit dem „Geriatriekonzept Baden-Württemberg 2014“ wird weiterhin das Ziel verfolgt, eine wohnortnahe organisierte, ambulant vorstationär ausgerichtete, eng miteinander vernetzte und durchgängig gestaltete Versorgung für ältere Menschen zu schaffen und gleichzeitig bewährte

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 research, 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.

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 preadmission care services close to where they live, while at the same time preserving long established, proven care structures in the State of Baden-Württemberg.

Versorgungsstrukturen im Land zu erhalten.

Stationärer Bereich und konsiliar-ärztliche Betreuung

In den letzten Jahren hat sich aufgrund des demographischen Wandels eine zunehmende Verschiebung 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 kommt der fachgerechten Diagnose, Therapie und nicht zuletzt der Prävention eine immer größere Bedeutung zu. 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.

Den Hauptanteil an älteren Patienten sehen wir jedoch auf unserer Schlaganfallstation (Stroke Unit/Intermediate Care Unit).

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

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 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.

However, the majority of patients are admitted to our Stroke Unit/Intermediate Care Unit.

This group of patients frequently suffers from multimorbidity; and in these case 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.

Funktionseinschränkungen zur Förderung der Teilhabe am Alltag in den entsprechenden Rehabilitationsabteilungen (Phase B, C, D am RKU) oder in der geriatrischen Rehabilitation im Rahmen des Geriatrischen Zentrums optimal weiter betreut.

Spezialambulanzen

Auch im ambulanten Bereich machen die älteren Patienten einen Großteil aus, insbesondere in den Spezialambulanzen für Demenz, Bewegungsstörungen und Motoneuronerkrankungen. Detaillierte Angaben zu den jeweiligen Angeboten finden sich an anderer Stelle des Klinikberichts.

Wissenschaftliche Projekte mit geriatrisch-relevanten Fragestellungen

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

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 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 2015, 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. Jesse, PD Dr. Lewerenz, Prof. Dr. Pinkhardt, Dr. Rosenbohm, Dr. Weydt)
- Integrated seminar - Module 9 "At the age of 66" (Prof. Dr. v. Arnim, Prof. Dr. Uttner)

Lehre Geriatrie

Auch im Jahr 2015 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. Jesse, PD Dr. Leuerenz, Prof. Dr. Pinkhardt, Dr. Rosenbohm, Dr. Weydt)
- Integriertes Seminar-Modul 9 „Mit 66 Jahren“ (Prof. Dr. v. Arnim, Prof. Dr. Uttner)



Glutamathomöostase und antioxidative Signalwege im Nervensystem

Leiter:

PD Dr. med. J. Lewerenz



Mitarbeiter:

Dr. med. R. Kassubek

Cand. med. F. Appelt

Cand. med. M. von Wangerow

Cand. med. R. Klaus

T.-D. Voss, MSc

Glutamate homeostasis and antioxidant signalling pathways in the nervous system

Head:

PD Dr. J. Lewerenz

Team:

Dr. R. Kassubek

F. Appelt (MD thesis student)

M. von Wangerow (MD thesis student)

R. Klaus (MD thesis student)

T.-D. Voss, Msc (PhD student)

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im Nervensystem. Im Gehirn wird die extrazelluläre Glutamatkonzentration durch Wiederaufnahme mittels Glutamattransporter (excitatory amino acid transporter, EAAT), insbesondere den astroglialen Glutamattransporter EAAT2, niedrig gehalten. Der Cystin/Glutamat-Antiporters System xc⁻ bewirkt hinsichtlich der Glutamathomöostase im Nervensystem das Gegenteil: über diesen Transporter wird die Aminosäure Cystin unter Export des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat in Zellen transportiert (Abb. 1).

Glutamate is the most important excitatory neurotransmitter in the central nervous system (CNS). In the brain, the extracellular glutamate concentration is kept at very low levels due to the rapid uptake via excitatory amino acid transporters (EAATs), especially the astroglial glutamate transporter EAAT2. With respect to glutamate homeostasis in the CNS, the cystine/glutamate antiporter system xc⁻ plays a contrary role: it imports the amino acid cystine into cells by the exchange-mediated export of glutamate (Fig. 1). As a result, this transporter is not only able to regulate the

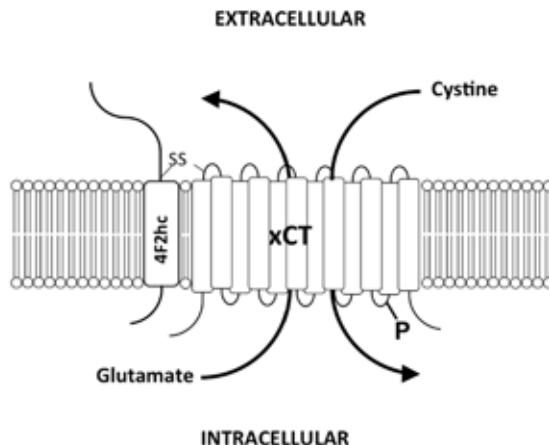


Abbildung 1: System xc-. System xc- besteht auf einer schweren Kette, 4F2 heavy chain (4F2hc), und der leichten Kette xCT, welche durch eine Disulfidbrücke verbunden sind. System xc- transportiert Cystin (CySS-) in Austausch mit Glutamat (Glu).

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 (Abb.2). Erstes kann einen Schutz vor oxidativem Stress, der in vielen neurodegenerativen Erkrankungen vorliegt, bedingen und einen Resistenzmechanismus gegenüber Chemotherapeutika darstellen, während Letzteres durch Aktivierung von Glutamatrezeptoren, insbesondere vom NMDA-Subtyp zu einer Veränderung der epileptogenen Schwelle, neuronaler Exzitotoxizität und Verhaltensänderungen führen kann (Massie et al., J Neurochem.

synthesis of the antioxidant glutathione, for which cystine is an essential substrate, but also the extracellular glutamate concentration in the brain (Fig. 2). 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 by activating ionotropic glutamate receptors, especially those of the NMDA subtype, may lead to changes of the epileptogenic threshold, neuronal excitotoxicity and behaviour changes (Massie et al., J Neurochem. 2015;135(6):1062-79). System xc- is upregulated in glioblastomas, malignant CNS gliomas, where

2015;135(6):1062-79).

System xc⁻ ist in Glioblastomen, malignen hirneigenen Tumoren, hochreguliert und trägt hier zum Zellwachstum, Chemoresistenz und der Auslösung tumorassoziierter epileptischer Anfälle bei. System xc⁻ wird auch bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems wie der Multiplen Sklerose hochreguliert.

it contributes to cell growth, to chemotherapy resistance and may trigger tumour-associated epileptic seizures. System xc⁻ is also upregulated in inflammatory diseases of the nervous system, such as multiple sclerosis.

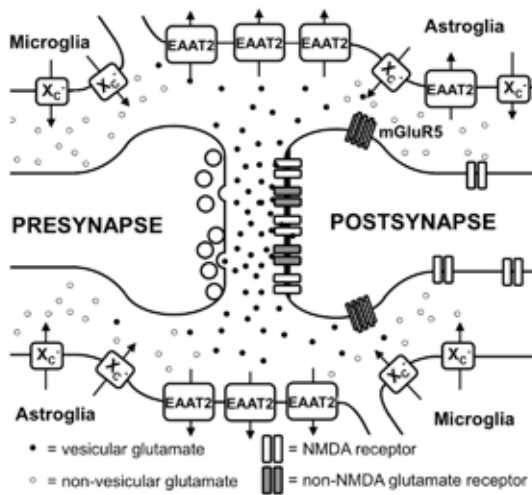


Abbildung 2: Der Glutamatmetabolismus des Gehirnes. Vesikuläres Glutamat wird in den synaptischen Spalt freigesetzt und aktiviert postsynaptisch ionotrope Glutamatrezeptoren. Glutamat wird rasch von astroglialen Glutamattransportern, insbesondere EAAT2, wieder aufgenommen. Dem synaptischen Spalt entweichendes Glutamat kann perisynaptische metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluR5) aktivieren. Mikroglia und Astrozyten setzen nicht-vesikulär Glutamat in den extrasynaptischen Extrazellulärraum über System xc⁻ (xc⁻) frei, wo dieses extrasynaptische NMDA-Rezeptoren aktivieren kann (aus Lewerenz & Maher, *Front Neurosci.* 2015, 16;9:469)

Fig. 2: Glutamate metabolism in the brain. Vesicular glutamate is synaptically released and binds to ionotropic glutamate receptors at the postsynapse. Glutamate is rapidly taken up by astrocytic glutamate transporters, especially EAAT2. Spillover from the synaptic cleft can activate perisynaptic metabotropic glutamate receptors (mGluR5). Microglia and astrocytes non-vesicularly release glutamate into the extrasynaptic extracellular space via system xc⁻ (xc⁻) where it can activate extrasynaptic NMDA receptors (from Lewerenz & Maher, *Front Neurosci.* 2015, 16;9:469).

Zentrales Forschungsthema der Arbeitsgruppe ist die Frage, wie System xc⁻ im ZNS und Hirntumoren reguliert wird und die Aufklärung der Rolle einer chronischen Exzitotoxizität bei neurodegenerativen Erkrankungen (Lewerenz & Maher, Front Neurosci. 2015, 16;9:469).

Die medizinischen Doktoranden Richard Klaus und Frederic Appelt analysieren im Rahmen ihrer Doktorarbeiten die molekularen Mechanismen, über die inflammatorische Signalwege, insbesondere Tumornekrosefaktor α (TNF α) und Toll-ähnliche Rezeptoren (toll-like receptors, TLR), zur Hochregulation von System xc⁻ in Astrozyten führen (Abb. 3).

The main aim of the group is to characterize, how system xc⁻ is regulated in the CNS and brain tumours and to clarify whether chronic glutamate toxicity plays a role in neurodegenerative diseases (Lewerenz & Maher, Front Neurosci. 2015, 16;9:469).

As part of their medical thesis, Richard Klaus and Frederic Appelt are analysing the molecular mechanisms, through which inflammatory signalling pathways, in particular tumour necrosis factor- α (TNF- α) and toll-like receptors (TLR), upregulate system xc⁻ in astrocytes (Fig. 3).

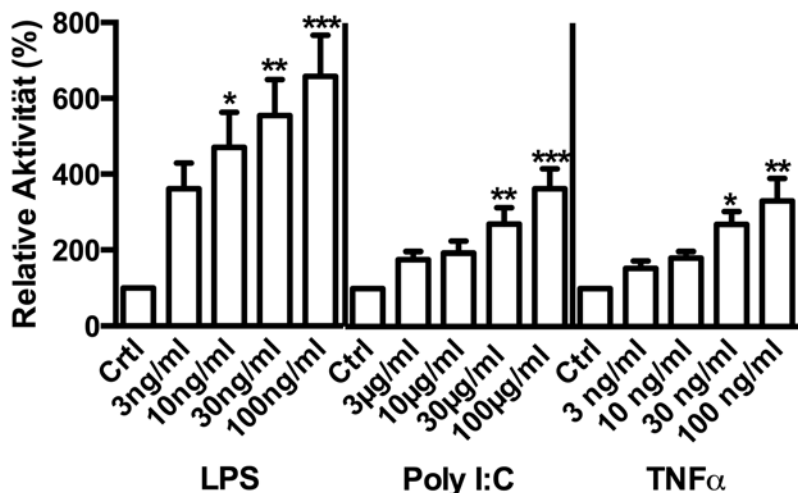


Abbildung 3: Die Rolle inflammatorischer Signalwege bei der Regulation der astroglialen System xc⁻-Expression. Sowohl bakterielles Lipopolysaccharid (LPS), ein TLR4-Agonist, als auch der TLR3-Agonist Polyinosinsäure:

Fig. 3: The role of inflammatory signalling pathways in the regulation of system xc⁻ activity in astrocytes. Bacterial lipopolysaccharide (LPS), a TLR4 agonist, as well as the TLR3 agonist polyinosinic:polycytidylic acid (Poly I:C), and the

Polycytidinsäure (Poly I:C) und das inflammatorische Zytokin Tumornekrosefaktor α (TNF α) stimulieren dosis-abhängig die System xc⁻-Aktivität gemessen als durch Homozysteat inhibierbare 3H-Glutamataufnahme in mikrogliafreien primären murinen Astrozyten (LPS/Poly I:C: Daten von Frederic Appelt, N=5/6, TNF α : Daten Richard Klaus, N=3).

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 Stimmungstabilisierers Lithium auf die Aktivität von System xc⁻ in neuronalen Zellen und Astrozyten.

Ergänzend zu diesen Projektes ist es das Ziel von Timo-Daniel Voss im Rahmen seiner naturwissenschaftlichen Doktorarbeit eine transgene Maus zu generieren, bei der pharmakologisch regulierbar ein besonders aktiver EAAT2 in Astrozyten exprimiert werden kann, um die extrazelluläre Glutamatkonzentration zu manipulieren. Diese Maus soll letztlich dazu dienen, die pathogenetische Relevanz der Glutamatdysregulation bei Mausmodellen neurologischer Erkrankungen (Abb. 4) zu untersuchen.

proinflammatory cytokine tumor necrosis factor α (TNF α) dose-dependently stimulate the activity of system xc⁻ measured as homocysteic acid-inhibitable uptake of [3H]-glutamate in microglia-free primary murine astrocytes (LPS/Poly I:C: data by Frederic Appelt, N=5/6, TNF α : data by Richard Klaus, n=3).

Herewith, we hope to gain new insights into the role of this transporter in the regulation of 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.

Complementary to these projects, the aim of the PhD project of Timo-Daniel Voss is to generate a transgenic mouse, which allows a pharmacologically regulated over-expression of an highly active EAAT2 in astrocytes in order to manipulate extracellular glutamate concentrations in the brain. This mouse will serve as a tool to unequivocally characterize the role of glutamate dysregulation in mouse models of neurological diseases (Fig. 4).

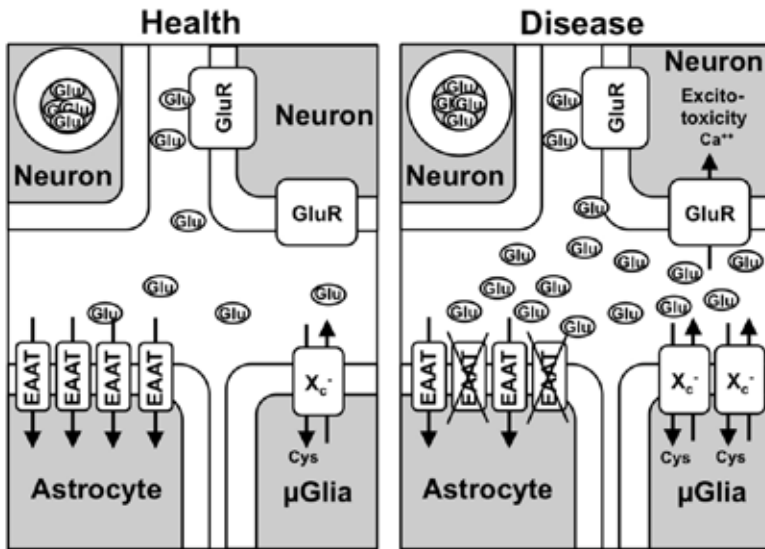


Abbildung 4: Die Glutamat-Hypothese bei neurodegenerativen und neuroinflammatorischen Hirnerkrankungen. Dysregulation des extrazellulären Glutamats durch Hochregulation des Systems xc⁻ in Astroglia und Mikroglia (μGlia) bei gleichzeitiger Herabregulation der astrozytären Glutamattransporter (EAAT = excitatory amino acid transporter). Möglicherweise durch oxidativen Stress aber auch Neuroinflammation führt diese Dysregulation zu einer Überstimulation von ionotropen Glutamatrezeptoren (GluR), der sogenannten Exzitotoxizität.

Fig. 4: The glutamate hypothesis in neurodegenerative and neuroinflammatory brain diseases. Dysregulation of extracellular glutamate by upregulating system xc⁻ in astrocytes and microglia (μGlia) and downregulating the glutamate transporters (EAAT = excitatory amino acid transporter). May be due to oxidative stress but also neuroinflammation, this dysregulation causes overstimulation of ionotropic glutamate receptors (GluRs), which is called excitotoxicity (from Massie et al., J Neurochem. 2015;135(6):1062-79).

**Grundlagenforschung
Demenz
Arbeitsgruppe von Arnim**
(experimentelle Demenzforschung)



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



Leiterin:

Prof. Dr. C. von Arnim

Head:

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
cand.med. S. Vuckovic
cand.med. K. Wessinger

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
cand.med. S. Vuckovic
cand.med. K. Wessinger

Technische Assistentin:

U. Formentini

Technical Assistant:

U. Formentini

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.

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.

Zelluläre Mechanismen der Alzheimer Demenz

Wir untersuchen wie der ApoE-Rezeptor LRP1 sowie mit diesem interagierende Proteine der AD zu Grunde liegende Mechanismen modulieren. In diesem Zusammenhang untersuchen wir unter anderem die Rolle des LRP1- und APP-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 einer halben Millionen Euro über 2 Jahre

Cellular mechanisms of Alzheimer's disease

We investigate how the ApoE receptor LRP1 and its interacting proteins modulate mechanisms underlying AD pathology. In this context we investigate the role of the LRP1 and APP adaptor protein GULP1, particularly after dimerization and its interaction with 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 half a million euros over a period of 2 years. The objective is the in vivo and in vitro monitoring of changes in mitochondrial metabolism in cellular and animal models.

gefördert. Ziel ist das in vivo- und in vitro-Monitoring von mitochondrialen Stoffwechselveränderungen in Zell- und Tiermodellen.

In Kooperation mit Böhrringer Ingelheim wird derzeit ein im Rahmen des „Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter“ (BIU) gefördertes Kooperations-Projekt weitergeführt, welches sich mit der pathophysiologischen und diagnostischen Rolle von intrazellulären Signalwegen bei Morbus Alzheimer, insbesondere cGMP vermittelten 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.

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 Dr. Manea (Universität Konstanz) und Prof. Dr. Kolassa, Olivia Küster, Patrick Fissler und Daria Lapinskaya (Institut für klinische Psychologie) ausgewertet.

The cooperation with Böhrringer 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 cerebrospinal 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

Anke Wahler has successfully completed her PhD thesis with excellent results. Sophia Vuckovic has received a PhD Scholarship in experimental medicine.

Varia

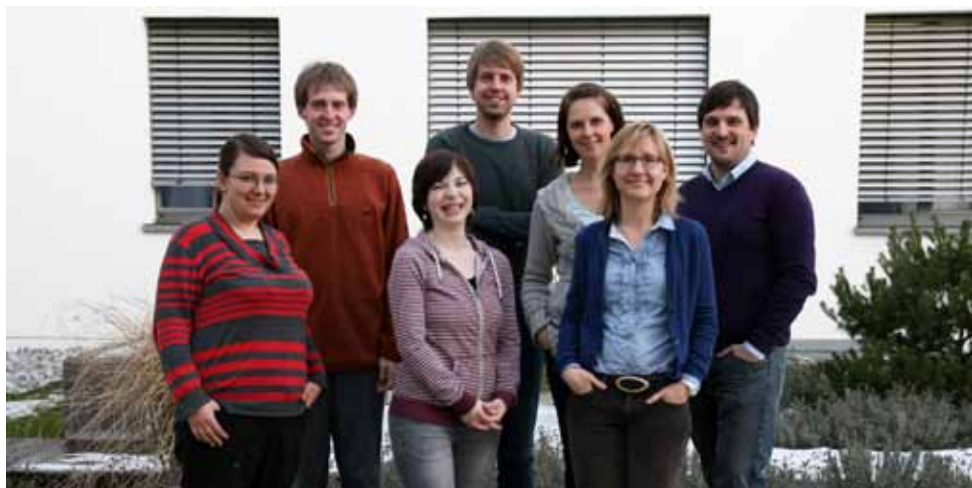
Frau Anke Wahler hat ihre Doktorarbeit 2015 erfolgreich (magna cum laude) abgeschlossen. Sophia Vuckovic hat ein Promotionsstipendium in der experimentellen Medizin erhalten.

Förderung

Je zwei Doktorarbeiten wurden durch das Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter (BIU) und das AIF-Projekt „Mitoskopie“ (BMW) gefördert.

Funding

Support by Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter (BIU) and the AIF project “Mitoskopie” (BMW).



Working Group von Arnim: from left to right: Diana Hilpert, Patrick Schäfer, Anke Wahler, Raphael Hesse, Cathrin Schnack, Christine von Arnim, Björn von Einem

Inflammatorische 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. Vercruysse
 cand. med. M. Engelskirchen
 cand. med. D. Pasche
 cand. med. K. Schmauder
 cand. med. K. Lang

technischer Assistent:

J. Hanselmann

Neurodegenerative Erkrankungen sind durch einen progressive Verlust von synaptischen Verbindungen und Neuronen charakterisiert. Diese gehen den klinischen Auffälligkeiten bereits Jahre oder Jahrzehnte voraus. Besonders die frühen Veränderungen sind vielversprechende Ansatzpunkte bei der Entwicklung von Therapien. Zwei sehr

Inflammation and metabolic changes in neurodegenerative diseases



Head:

PD. Dr. rer. nat. A. Witting

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. Vercruysse
 cand. med. M. Engelskirchen
 cand. med. D. Pasche
 cand. med. K. Schmauder
 cand. med. K. Lang

Technical assistant:

J. Hanselmann

Neurodegenerative diseases are characterized by progressive loss of synaptic connectivity and neuronal cell death that precedes clinical signs by years or even decades raising the possibility that earliest changes can be targeted therapeutically. Two very early hallmarks of neurodegeneration are an inflammatory response and cellular

frühe Merkmale der Neurodegeneration sind inflammatorische und metabolische Veränderungen. Inflammation ist ein zweiseitiges Schwert, da es sowohl den Krankheitsverlauf beschleunigen, aber auch verzögern kann. Der zelluläre Metabolismus der involvierten Zellen spielt hierbei eine wesentliche Rolle. Daher fokussiert sich unsere Forschung auf die Aufklärung der zellulären und molekularen Mechanismen, die der Neuroinflammation und den damit einhergehenden metabolischen Veränderungen zu Grunde liegen. Transgene Tiermodelle haben gezeigt dass krankheitsrelevante Mechanismen der Neurodegeneration nicht zellautonom verlaufen. Hierbei sind nicht neuronale Zellen, zum Beispiel Glia involviert. Eine Mikrogliaaktivierung ist ein sehr frühes Merkmal neurodegenerativer Erkrankungen. Sie tritt bereits weit vor den ersten klinischen Symptomen in Tiermodellen und auch beim Menschen auf und ist daher ein vielversprechender therapeutischer Ansatzpunkt.

Neurodegenerative Erkrankungen sind auch durch frühe Veränderungen der Mitochondrien charakterisiert. Dies ist mit einer reduzierten mitochondrialen Funktion verbunden. Eine funktionierende Atmungskette in den Mitochondrien ist essentiell für gesunde Neurone, die viel Energie für die neuronale Weiterleitung benötigen. Gliazellen, besonders Astrozyten und Oligodendrozyten, stellen den Neuronen Laktat als Energieresource zur Verfügung.

metabolic changes. The inflammatory response is a two-edged sword in that it conveys detrimental and beneficial effects in the disease process. The metabolic state of the involved cells determines this balance. Therefore our research focuses on elucidating the cellular and molecular mechanisms that underly the neuroinflammatory response and the accompanying cellular metabolic changes. Transgenic mouse models helped establish that non cell-autonomous disease mechanisms are critical in neurodegeneration, implicating by-stander cells such as glia cells. Microglia activation in particular is a very early event, occurring in mouse models and humans well before onset of overt clinical disease and thus represents an alluring therapeutic target. Neurodegenerative diseases are also characterized by early mitochondrial changes. This results in a reduced mitochondrial function. A highly functional oxidative phosphorylation is indispensable for healthy neurons, as they need abundant ATP for neuronal transmission. Glia cells, especially astrocytes and oligodendrocytes, nourish neurons by providing them with lactate. Different brain cell types therefore have different metabolic demands and neurons are especially vulnerable to mitochondrial damage.

In our research we pursue two broad lines that are independent but related:

1. The endocannabinoid signaling system as target to modulate

Die unterschiedlichen Zelltypen des Gehirns haben daher unterschiedliche metabolische Bedürfnisse und Neurone sind besonders auf funktionierende Mitochondrien angewiesen.

In unserer Forschung verfolgen wir zwei unabhängige aber miteinander verbundene Richtungen:

1. Das Endocannabinoid-System als mögliches therapeutisches Ziel, um inflammatorische Antworten zu modifizieren: Diese Forschung beruht auf unseren Arbeiten, die zeigen, dass das Endocannabinoid-System im Verlauf von neurodegenerativen Erkrankungen, wie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) oder der Multiplen Sklerose (MS) verändert ist. Weiterhin konnten wir zeigen, dass die Inflammation direkt das Endocannabinoid-System beeinflusst. In unserer Forschung haben wir eine Substanz, die in das Endocannabinoid-System eingreift näher charakterisiert und weiterführend, vielversprechende therapeutische Studien in Mausmodellen neurodegenerativer Erkrankungen durchgeführt. Diese Forschung wird durch das Boehringer Ingelheim-Ulm University BioCenter (BIU) finanziell unterstützt.

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

2. Die Rolle des zellulären Metabolismus auf die Neurodegeneration. Wir konnten zeigen, dass die inflammatorische Antwort durch den zellulären

inflammation in neurodegenerative diseases: This builds on our findings that the endocannabinoid system is dysregulated very early in the course of neurodegenerative disease like amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and multiple sclerosis (MS). In addition we showed that the inflammatory response directly affects the endocannabinoid signaling system. In our research we characterized a substance that targets the endocannabinoid system and did promising therapeutic studies in mice models of neurodegenerative diseases. This project is funded by the Boehringer Ingelheim-Ulm University BioCenter (BIU).

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

2. The role of cellular energy metabolism for neurodegeneration: We showed that the profile of the inflammatory response is determined through the microglial metabolic state and that mitochondrial dysfunction boosts the release of neurotoxic mediators. Moreover we demonstrated that fumaric acid esters (FAE), a recently approved therapy for MS, activates the transcription factor hypoxia-inducible transcription factor 1 alpha (HIF-1alpha) in glia cells. This nudges the glial metabolism towards glycolysis, increasing the release of lactate. Lactate in turn induces the transcriptional co-activator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1alpha), a metabolic master

Metabolismus der Mikrogliazellen bestimmt wird und das eine Dysfunktion der Mitochondrien mit einer erhöhten Ausscheidung von zytotoxischen Substanzen einhergeht. Weiterhin konnten wir zeigen, dass Fumarsäureester (FAE), welchen kürzlich als Therapie bei der Multiplen Sklerose zugelassen wurden, den Transkriptionsfaktor hypoxiainducible transcription factor 1 alpha (HIF-1alpha) in Gliazellen aktiviert. Dies ist mit einer Verschiebung des zellulären Metabolismus zu einer erhöhten Glykolyse verbunden, die zu einer Laktat-Ausscheidung führt. Laktat induziert die Transkription des transkriptionellen Koaktivators peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1alpha), ein metabolischer Hauptschalter der mitochondrialen Biogenese und Funktion. PGC-1alpha ist ein genetischer Faktor, der einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der humanen und experimentellen ALS und Huntington Krankheit hat. Wir untersuchen PGC-1alpha in Verbindung mit metabolischen Veränderungen bei der ALS. Diese Forschung wird finanziell unterstützt durch das virtuelle Helmholtzzentrum „RNA-Dysmetabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia“.

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

regulator critical for mitochondrial biogenesis and function. Of note, we showed that PGC-1alpha is a disease modifier in human and experimental ALS and Huntington disease (HD). We are currently investigating PGC-1alpha in regard to the changed metabolism in ALS. This project is part of the Virtual Helmholtz Institute “RNA Dysmetabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia”, which was established in 2012.

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

Klinisches Studienzentrum **Center for Clinical Research** **Leiter:**

Dr. J. Schuster

Head:

Dr. J. Schuster



Auf dem Weg von der Grundlagenforschung zur Anwendung neuer Therapien stellt das klinische Studienzentrum der Abteilung Neurologie einen wichtigen Bestandteil bei der Translation der Ergebnisse dar. So vereinigt das klinische Studienzentrum die räumliche und personelle Infrastruktur, 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 Infrastruktur der Klinik für Neurologie (Neuroradiologie, Neuropsychologie, Biobank, Poliklinik und

On the journey from basic research to a new therapy, 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. Furthermore, the infrastructure of the Clinic of Neurology (neuroradiology, neuropsychology, biobank, polyclinic and inpatient area) enables the successful conduct of the most demanding study concepts.

The center for clinical research is an

stationärer Bereich) die erfolgreiche Durchführung anspruchsvollster Studienkonzepte.

Das klinische Studienzentrum ist eine organisch gewachsene Struktur, in 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 – FTLN, das Europäische Huntington Netzwerk und die Zusammenarbeit mit dem Peking University Health Science 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 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) und 5 Registerstudien in den verschiedenen

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 the centre. Many projects of the following networks are conducted, 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 – FTLN, 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.

Currently more than 60 clinical trials (IITs and industry-driven clinical trials) and 5 register studies are being carried out in the various neurological indications. A team made up of 7 specialised study doctors (4 FTE), 16 study nurses (12,5 FTE), 11 medical documentation specialists (10,5 FTE),

neurologischen Indikationen durchgeführt. Hierfür zeichnet sich ein Team aus 7 spezialisierten Studienärzten (4 FTE), 16 Study Nurses (12,5 FTE), 11 medizinischen Dokumentaren (10,5 FTE), 3 Neuropsychologinnen (1,5 FTE) und 3 Projektmanagern (3 FTE) verantwortlich.

3 neuropsychologists (1,5 FTE), and 3 project manager (3FTE) are responsible for the clinical studies.



The Center for Clinical Research Team

Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie



Leiter:

Prof. Dr. H. Tumani

Laboratories for CSF Analysis, Neuro-Biobanking and Autoantibody Testing



Head:

Prof. Dr. H. Tumani



Ärzte:

Dr. S. Jesse

PD Dr. J. Lewerenz

Prof. Dr. M. Otto

Dr. M. Senel

Team:

Dr. S. Jesse

PD Dr. J. Lewerenz

Prof. Dr. M. Otto

Dr. M. Senel

Naturwissenschaftler:

Dr. V. Lehmensiek

A. Huss

Scientists:

Dr. V. Lehmensiek

A. Huss

Tech. Assistenten:

R. Aksamija

C. Ondratschek

F.R. Mojib-Yezdani

E. Demirel

J. Fink (Routine-Liquorlabor)

M. Leis (Muskellabor)

D. Schattauer

A. Pabst

M. Bulut

S. Hübsch (Biobank)

Medical Laboratory Technicians:

R. Aksamija

C. Ondratschek

F. R. Mojib-Yezdani

J. Fink

E. Demirel (Routine cerebrospinal fluid (CSF) analysis)

M. Leis (Muscle Laboratory)

D. Schattauer

A. Pabst

M. Bulut

S. Hübsch (Biobank)

Das Labor für Liquordiagnostik hat im Jahr 2015 einen Probenumsatz von

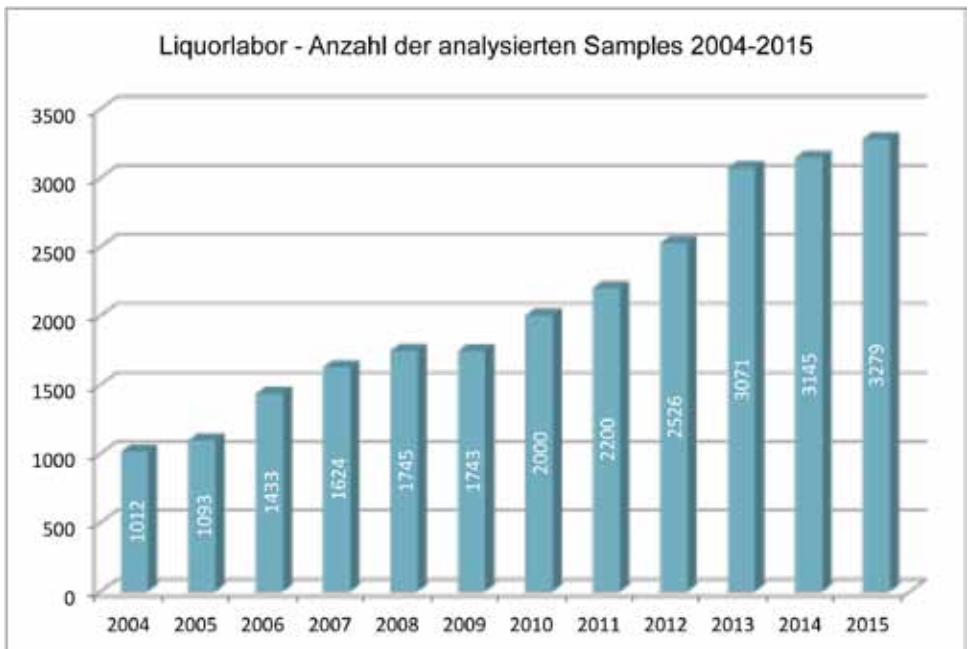
In 2015, the Laboratory for CSF Diagnostics processed 3,279 CSF

3279 Liquor-Serum Probenpaaren erreicht, vergleichbar mit den Zahlen vom Vorjahr mit einer leichten Steigerung von 4,1%. Der Anteil der untersuchten Proben von externen Einsendern betrug 41%, entspricht einer Steigerung von 4% gegenüber dem Vorjahr 2014.

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

samples, an increase of 4,1% compared to the previous year; 41% of samples received and processed were from senders outside the hospital, an increase of 4% compared to the previous year.

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



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 und 2014 die Re-Akkreditierung des Liquorlabors 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 2015 fanden drei internationale und drei nationale Liquordiagnostik-Kurse statt, in welchen je nach Zielgruppen Grundlagen, Methodik und klinische Befundbeispiele interaktiv vermittelt werden. Die Zielgruppen sind Ärzte (Assistenzärzte und niedergelassene Kollegen aus den Fachbereichen Neurologie, Psychiatrie, Labormedizin, Innere Medizin, Neurochirurgie, Pädiatrie), Laborpersonal (CTA, MTA, BTA), wissenschaftliche Mitarbeiter und Studenten. Seit zwei Jahren wird jährlich im Rahmen des Sommer-Liquorkurses auch ein Zyto-logie-Ringversuch vor Ort (INSTAND e.V., Dr. T. Zimmermann und Dipl. Biol. S. Haustein) angeboten.

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 (re-accreditation in 2015) 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 2015, three international 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 cytology 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

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

Aktuell angebotene Parameter der Liquoranalytik:

(siehe auch Download-Dokument:

<http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=31135>),

Anforderungszettel als Download erhältlich)

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/index.php?id=31135>),

Ordering slip available)

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:	Borrelia (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, Homocystein
Demenz-marker:	Tau-Protein (Gesamt-, Phospho-Tau), Beta-Amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3-Protein (in der Differentialdiagnose einer CJD), S-100B, h-FABP
Weitere Spezialparameter:	Hypocretin-1 (in der Differentialdiagnose einer Narkolepsie) CXCL-13 (DD von Neuroborreliose und anderen Spirochätenerkrankungen, Lymphome mit ZNS-Beteiligung) Autoantikörper bei paraneoplastischen Syndromen, Autoimmunenzephalitis und NMO (Aquaporin-4 Autoantikörper) Neurofilamente (ALS und andere Neuroaxonopathien)

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:	Borrelia (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, phosphor 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 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) Neurofilaments (ALS and other neuroaxonopathies)

Wissenschaftliche Aktivitäten:

- Standardisierte Bio-Probenbank für Liquor, Serum, Plasma, Urin, Haut und DNA.
- Identifikation und Evaluation von Substanzen hinsichtlich ihrer Relevanz als Diagnose-, Aktivitäts- und Progressionsmarker bei entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen mittels Immunoassays und proteomischen Verfahren.
- Korrelation biochemischer Marker mit strukturellen und funktionellen Bildgebungsmethoden.
- Betreuung von medizinischen und naturwissenschaftlichen Doktorarbeiten.

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

Research activities:

- Standardised biobanking for CSF, serum, plasma, urine, skin, and DNA.
- 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.
- Support of medical and natural sciences thesis

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

Modelle motorischer Systemerkrankungen



Leiter:

Prof. Dr. A.C. Ludolph



Team:

Prof. Dr. P. Wong
 Prof. Dr. L. Dupuis
 Dr. med. F. Roselli
 Dr. rer. nat. D. Wiesner
 Dr. med. Lilla Tar
 Dr. rer. nat. K. E. Braunstein
 Dipl. Ing. (FH) B. Linkus

Unsere Arbeit mit Mausmodellen für neurodegenerative Erkrankungen umfasst verschiedene Aspekte. Zum einen konzentriert sich unsere Forschung auf die Untersuchung relevanter Risikofaktoren und Pathomechanismen der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), zum anderen auf die Charakterisierung des Phänotyps neu entwickelter Mausmodelle für Motoneuronerkrankungen (MND). Von besonderem Interesse sind für uns zwei Mausmodelle die auf neu identifizierten Mutationen im FUS- und TARDBP-Gen beruhen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Mutationen

Models of Motor System Disorders



Head:

Prof. Dr. A.C. Ludolph



Team:

Prof. Dr. P. Wong
 Prof. Dr. L. Dupuis
 Dr. med. F. Roselli
 Dr. rer. nat. D. Wiesner
 Dr. med. Lilla Tar
 Dr. rer. nat. K. E. Braunstein
 Dipl. Ing. (FH) B. Linkus

Our research with mouse models for neurodegenerative diseases covers several aspects. One aspect of our research is to study ALS-relevant risk-factors and pathomechanisms. Another important aspect of our research focuses on phenotype characterisation of newly generated mouse models for motor neuron disease (MND). Of special interest are two mouse models based on newly identified genetic mutations in the FUS- and TARDBP-gene. Both mutations are directly or indirectly linked with motor neuron diseases such as ALS. Currently we are investigating peristatic risk factors for

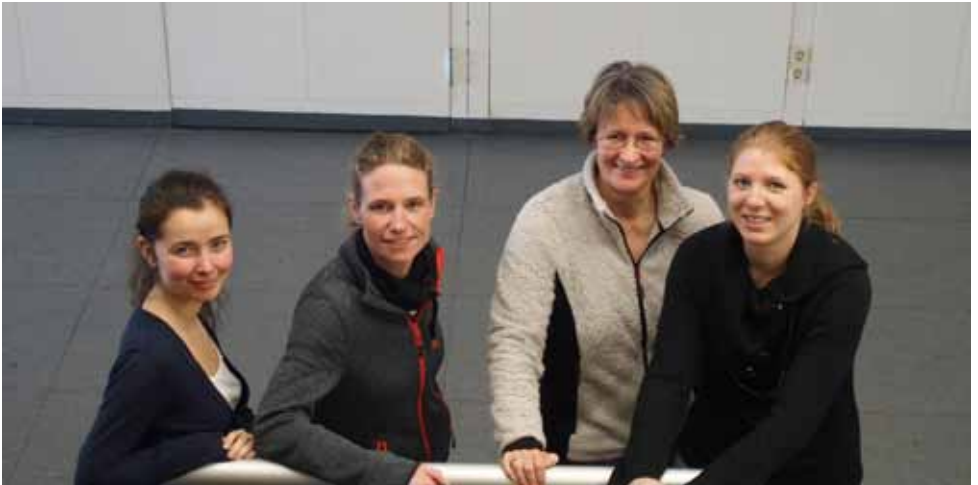
in diesen beiden Genen und dem Ausbruch von Motoneuronerkrankungen wie der ALS ist nachgewiesen.

Aktuell untersuchen wir mit Hilfe verschiedener ALS-Mausmodelle umweltbedingte Risikofaktoren (Schädel-Hirn-Trauma) die zum Ausbruch der ALS führen können sowie deren Auswirkungen auf die Entstehung und Ausbreitung ALS spezifischer pathogener Proteinaggregate. Für diese Untersuchungen verwenden wir zum einen das seit langem in der ALS-Forschung etablierte SOD1G93A-Mausmodell sowie die beiden neuen ALS-Mausmodelle TDP-43G298S und FUS(R506X). Das TDP-43G298S – Mausmodell wurde uns im Rahmen einer Kooperation mit Prof. Dr. P. Wong von der Johns Hopkins Universität in Baltimore, USA für Forschungszwecke überlassen. Ziel unserer Untersuchungen ist es, neue Erkenntnisse über die Auswirkungen der jeweiligen Mutation auf den Phänotyp der Tiere 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), Dr. Francesco Roselli (Zentrum für Biomedizinische Forschung Ulm) und der Arbeitsgruppe von Prof. Phillip Wong (Johns Hopkins Universität, Baltimore, USA).

ALS like traumatic-brain-injury (TBI). In this context the impact of TBI on formation and spreading of ALS specific protein aggregates, like TDP-43, is of special interest. To study TBI effects we have three different mouse models for MND available. The, well established, SOD1G93A- mouse model for ALS and the two new ALS-mouse models, TDP-43G298S and FUS(R506X). The TDP-43G298S mouse model was kindly provided by Prof. Dr. P. Wong, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, United States, as part of our cooperation. The aim of the studies is to gain new insights into the effects of the respective mutation on the phenotype of the animals, 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. Phillip Wong (Johns Hopkins University, Baltimore, United States).



The Models of Motor System Disorders team (from left to right): Dr. L. Tar, D. Wiesner, Dr. B. Linkus, T. Wipp

Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS



Molecular Genetics and epigenetics of ALS



Leiter:

Prof. Dr. J. Weishaupt

Head:

Prof. Dr. J. Weishaupt



Team:

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

Team:

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 Genetik und der molekularen Mechanismen der ALS-Pathogenese.

The research of our working group focuses on the elucidation of the genetic and molecular mechanisms of the ALS pathogenesis.

Durch Beitrag der ALS-Patienten unserer Ambulanz und in Zusammenarbeit mit dem Münchner Helmholtz-Institut und der Abteilung für Humangenetik konnten bis Ende 2015

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

mit Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren bereits von rund 310 Indexpatienten mit familiärer ALS die gesamte Proteinkodierende Genom-Sequenz bestimmt werden. Mit diesem Ansatz konnte 2015 das neue ALS-Gen TBK1 identifiziert werden, dessen Mutation ALS auslösen kann. Die Identifizierung von TBK1 (und CHCHD10 in 2014) als ALS-Krankheitsgene unterstreicht die Bedeutung mitochondrialer Schädigungen bzw. einer fehlregulierten Autophagie bei der Entstehung der ALS. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt 2015 war die Fortsetzung der Studie über asymptomatische ALS-Genträger. Hierbei ist das Ziel mögliche Auffälligkeiten 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. In einem Anschlussprojekt erforschen wir aktuell die molekularen Mechanismen welche für die beobachteten microRNA-Veränderungen verantwortlich sind. Ziel ist dabei die Identifizierung neuer RNA-bindender Protein welche an der ALS-Pathogenese beteiligt sind.

Ein weiterer Beitrag zur Entschlüsselung der Ursachen der ALS war die

the complete protein coding genome sequence of more than 310 index patients with familial ALS by the end of 2015, using a high-throughput sequencing technique. Based on this dataset, we discovered the novel ALS gene TBK1, mutations of which can trigger ALS. The identification of TBK1 (and CHCHD10 in 2014) as ALS disease genes underlines the importance of mitochondrial damage or dysregulated autophagy in the pathogenesis of ALS. Another research focus of 2015 was the continuation of the study of asymptomatic ALS gene carriers. In 2014 we were able to show 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. In a follow-up project, we are currently investigating the molecular mechanisms behind the observed microRNA dysregulation, aiming to identify novel RNA binding proteins involved in ALS pathogenesis.

A further contribution to the deciphering of the causes of ALS was the application of a cell-based system developed by our research group to measure the aggregation and inter-cellular transmission of TDP-43. TDP-43 is one of the key proteins of familial and sporadic ALS. Nucleocytoplasmic 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

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 nukleo-zytoplasmatischen Umverteilung, posttranslationalen Veränderung und Aggregation 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. Basierend auf dem innovativen technischen Ansatz konnten wir zudem nachweisen, dass Proteinlysate von postmortem Gewebe von ALS-Patienten die Bildung von TDP-43-Oligomeren induzieren kann.

Des Weiteren 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

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. Based on our innovative assay, we could also demonstrate TDP-43 oligomer seeding in human ALS brain tissue.

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.

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

ALS-Tiermodellen sowie im Blut von ALS-Patienten. Im Tiermodell wird in Kooperation mit einem industriellen Partner die Wirkung eines Monozyten-modifizierenden Therapieansatzes erprobt.

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



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



Molecular mechanisms of neurodegeneration



Leiterin:

Jun. Prof. Dr. K. Danzer

Head:

Jun. Prof. Dr. K. Danzer



Team:

Dr. W. Lee (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)
N. Verhagen (Master Student)

Team:

Dr. W. Lee (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)
N. Verhagen (Master Student)

Die Pathogenese der Parkinson-Erkrankung (PD) ist durch Initiation und Propagation der alpha synuclein (asyn) Pathologie gekennzeichnet. Aktuelle Studien legen nahe, dass spezielle Formen von asyn von Neuronen sezerniert und von benachbarten Neuronen wieder aufgenommen werden. Es ist daher möglich, dass spezielle extrazelluläre asyn-Spezies toxische Formen in der PD darstellen.

Das übergeordnete Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es, die zugrunde liegenden Mechanismen der Initiation

Parkinsons disease (PD) pathogenesis is characterized by initiation and propagation of alpha synuclein (asyn) pathology. Recent evidence suggests that some forms of asyn are secreted from neurons and taken up by neighboring neurons, thereby suggesting that extracellular asyn species might be toxic in PD.

Our working group is studying the underlying mechanism of initiation and propagation of PD pathology based on three lines of investigation. First, we are studying initiation and propagation

und Ausbreitung der asyn Pathologie zu erforschen. Dabei verfolgen wir drei Untersuchungsstrategien, deren mechanistische Bedeutung jeweils noch unklar ist. Im ersten Ansatz untersuchen wir Initiation und Ausbreitung der asyn Pathologie auf der Proteinebene. Wir analysieren hier Zell-zu-Zell-Transmission von asyn-Oligomeren in vitro und in vivo auf der Proteinebene. Dazu haben wir ein innovatives Tiermodell basierend auf einer hochsensiblen Protein-Komplementations-Technik generiert, welches die Messung von asyn-Oligomeren in vivo zulässt. In unseren initialen Experimenten wurden in der Zellkultur bereits toxische asyn Oligomere im Extrazellulärraum gefunden, welche in Assoziation mit Exosomen oder frei sezerniert werden. Zudem konnten wir nachweisen, dass diese Oligomer-Spezies von benachbarten Neuronen aufgenommen werden und somit als Nidus für eine weitere Oligomerbildung fungieren. Ziel ist es nun, die pathologisch relevanten asyn-Spezies zu identifizieren, welche für die Propagation in vitro und in vivo verantwortlich sind. Hierbei wird untersucht, ob sich freie oder exosomal assoziierte asyn Oligomere in prion-ähnlicher Transmission von Neuron zu Neuron ausbreiten. In unserer zweiten Untersuchungsstrategie konzentrieren wir uns auf die Transmission von asyn-Oligomeren auch zu nicht-neuronalen Zellen, insbesondere zu Immunzellen. In einer aktuellen Studie konnten wir hyperaktive Monozyten im peripheren

processes of asyn pathology on the protein level. Here we investigate cell-to-cell- transmission of asyn oligomers in vitro and in vivo. For this purpose we have generated an innovative animal model based on a split protein complementation assay that allows measurement of asyn oligomers in a highly sensitive way in vivo. In our initial experiments, we found in cell culture that asyn species can form toxic oligomeric species in the extracellular space which are released in association with exosomes or free. We also found that these oligomeric species can be taken up by neurons and act as a nidus for additional oligomer formation. We are now identifying the pathologically relevant asyn species responsible for propagation in vitro and in vivo. We are investigating the prion-like transmission of asyn oligomers from neuron to neuron via exosomes and free asyn in vivo.

In the second line of investigation we are exploring the transmission of asyn oligomers to non-neuronal cells more precisely immune cells. We previously found hyperactive monocytes in the peripheral blood of PD patients but the role of asyn in monocytes activation is not clear yet. We are therefore investigating the role of different asyn forms in monocyte activation. We speculate that different extracellular asyn species in free form or associated with exosomes might be an effective trigger for stimulation and/or pre-conditioning of monocytes in the blood of PD patients.

Blut von PD-Patienten nachweisen. Die Rolle von asyn in dieser Monozytenaktivierung ist jedoch bis dato nicht geklärt. Daher soll nun der Einfluss von verschiedenen asyn-Formen auf die Monozytenaktivierung untersucht werden. Wir vermuten, dass pathologische freie oder exosomal-assoziierte asyn-Spezies effektive Auslöser einer Aktivierung oder einer Vorkonditionierung von Monozyten im Blut von PD-Patienten sein könnten.

Darüber hinaus verfolgen wir auch eine nicht von Proteinen getragenen, z.B. durch codierende und nicht-codierende RNA-Moleküle vermittelte Ausbreitung. Wir untersuchen deshalb im dritten Ansatz, ob codierende und/oder nicht-codierende RNA-Moleküle assoziiert mit Exosomen oder in freier Form zu einer Reprogrammierung von benachbarten Zellen führen können.

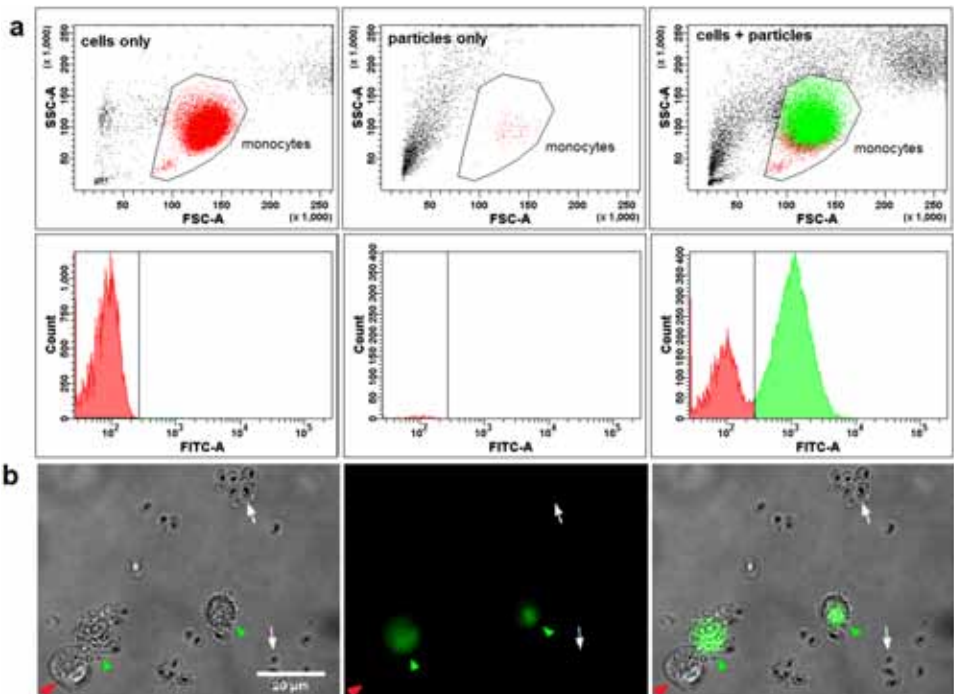
Zusammenfassend konzentrieren wir uns darauf die grundlegende Mechanismen der Initiation und Propagation der asyn-Pathologie aufzuklären.

As asyn may not be the only transmitting molecular substrate responsible for spreading of disease pathology, we will test in the third line of investigation the hypothesis that transmission of pathology also partially consist of a non-proteinaceous species, e.g. coding or non-coding RNA molecules. We are therefore exploring whether coding or non-coding RNA molecules associated to exosomes or free contribute to reprogramming of neighboring cells. Together, our group implements complementary approaches to elucidate the fundamental mechanisms of initiation and propagation of asyn pathology. We hope our research will directly impact clinical diagnostics in PD and will open new avenues for unique therapeutic interventions for PD and other neurodegenerative diseases.



im Bild von links: Corinna Bliederhäuser, Veselin Grozdanov, Valerie Roth, Ramona Langohr, Anna Jesionek, Natascha Verhagen, Jun.-Prof. Dr. rer. nat. Karin Danzer, William Lee, Martin Kiechle

Dies könnte direkte Auswirkungen auf die klinische Diagnostik haben und neue therapeutische Interventionsmöglichkeiten in der PD und anderen neurodegenerativen Erkrankungen bieten.



Acta Neuropathol. 2014 Nov;128(5):651-63. doi: 10.1007/s00401-014-1345-4, modified

Fig. 1 Durchflusszytometrie- (a) und mikroskopbasierte Analyse (b) der Aufnahme von PhRodo™ fluoreszenzmarkierten Hefepartikeln. Mit Hilfe des pH abhängigen Farbstoffs PhRodo™, der in angesäuerten Zellkompartimenten stärker fluoresziert, lässt sich die Phagozytose durch Monozyten nachweisen. Weiße Pfeile: nicht phagozytierende Zellen, grüne Pfeile: phagozytierende Zellen, rote Pfeile: nicht aufgenommene Partikel. Maßstabbalken: 20 μ m.

Supplementary Figure 1. FACS-based (a) and microscope-based (b) analysis of uptake of PhRodo™-labelled yeast wall particles. Phagocytosis by monocytes can be detected by the increase of particle fluorescence in acidic compartments. White arrowheads indicate non-phagocytizing cells, green arrowheads indicate phagocytizing cells and white arrows indicate non-engulfed particles. Scale bar: 20 μ m.

Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington



Molecular and cellular changes in Huntington's disease



Leiter:

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

Head :

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



Mitarbeiter:

E. Barth, PhD student
P. Wackler

Team:

E. Barth, PhD student
P. Wackler, physician

Kooperationen Universität Ulm:

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
Prof. Dr. J. Steinacker
P. Braubach
Dr. M. Zügel
Prof. Dr. P. Fischer-Posovszky

Cooperation University of Ulm:

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
Prof. Dr. J. Steinacker
P. Braubach
Dr. M. Zügel
PD Dr. P. Fischer-Posovszky

Die der Huntington-Erkrankung (HD) zugrunde liegende Mutation in Form einer verlängerten CAG-Basentriplett-Wiederholung führt zu einer

The mutation underlying Huntington's disease (HD) is a CAG-triplet repeat expansion, which translates into an abnormally long polyglutamine stretch

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 Erkrankungsbeginn zahlreiche Veränderungen in allen Geweben. Unter anderem kommt es zu Veränderungen des mitochondrialen Stoffwechsels. An kleinen Gewebeproben verschiedener Organe aus zwei verschiedenen transgenen Huntington-Mausmodellen wurden Messungen zur mitochondrialen Atmung mit Hilfe des Oroboros-Respirometers (high resolution respirometry) durchgeführt. 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

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 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

zusätzlich durch Messungen der mitochondrialen Atmungsaktivität gestützt, die mittels der High resolution respirometry (In Zusammenarbeit mit der Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Prof. Dr. E. Calzia) durchgeführt wurden. Diese zeigten überwiegend unveränderte mitochondriale Atmung in den Gehirnen der HD-Mäuse gegenüber den WT-Tieren und auch in den peripheren Geweben finden sich nur leichte Veränderungen der mitochondrialen Atmung in der Leber der Huntington-Mäuse. Die diskreten mitochondrialen Veränderungen, die auf mutantes huntingtin sind am ehesten gewebetypisch. Im Gehirn ist allerdings nicht bekannt, ob es aufgrund zellulärer Schädigungen durch das mutante huntingtin möglicherweise zu zelltyp-spezifischen Veränderungen der mitochondrialen Atmung kommt. Frau Eva Barth ist derzeit beschäftigt ein Protokoll zur Auftrennung von Neuronen, Astrozyten und Mikroglia-Zellen aus adulten Mäusegehirnen zu optimieren, um eine ausreichende Zahl intakter Zellen zu gewinnen, damit die zelltypspezifischen mitochondrialen Untersuchungen charakterisiert werden können. Diese Arbeiten werden im Jahr 2016 fortgesetzt.

Ein weiteres Projekt zum besseren Verständnis der Veränderungen im Skelettmuskel beim Morbus Huntington wurde Ende des Jahres 2014 begonnen. In Zusammenarbeit mit

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 mitochondrial 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

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) wurden Nadelbiopsien des Skelettmuskels von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen vor und nach körperlicher Belastung untersucht. Diese Machbarkeitsstudie wird über einen EHDN-seedfund finanziert. Die Feinnadelmuskubiopsien wurden unter anderem mittels der hochauflösenden Respirometrie untersucht. Ein Teil der Muskelbiopsie wurde für Genexpressionsanalysen verwendet. Diese Studie wird im kommenden Jahr abgeschlossen.

Weiterhin wurde begonnen, die Verteilung von cytoplasmatischen und nukleären Ablagerungen (Aggregate) des mutanten huntingtins (htt) immunhistochemisch in Gehirnschnitten mit verschiedenen Antikörpern, die das mutante Huntingtin-Protein erkennen, darzustellen. Dies dient als Vorarbeiten, um eine systematische Analyse der Aggregatverteilung in Hemisphärenschnitten von HD-Gehirnen durchzuführen. Bisher bestehen keine ausreichenden Kenntnisse über die Belastung und Verteilung der verschiedenen Gehirnregionen mit htt-Aggregaten.

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 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 Ca^{2+} 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.

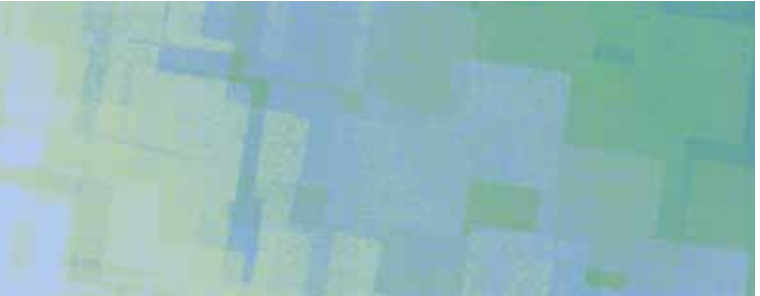
Another project to gain a better understanding of the changes in skeletal muscles in Huntington's disease commenced at the end of the year. In cooperation with Prof. Dr. Steinacker and Prof. Dr. E. Calzia (Division of Pathophysiology and Process Development in Anaesthesia), as well as Dr. Patrick Weydt, Dr. Katrin Lindenberg und 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.

Morbus Huntington**Huntington's Disease****Ambulanz****Outpatient Service****Leiter:**

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer

Head:

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer

**Ärzte:**

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

Team:

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

Projektmanagement (international):

J. Iseni

Projectmanagement (international):

J. Iseni

Study Nurses:

S. Trautmann
C. Geitner
S. Uhl

Study Coordinators/Nurses:

S. Trautmann
C. Geitner
S. Uhl

Med. Fachangestellte:

H. Jerbi
A. Schneider

Medical Support Staff:

H. Jerbi
A. Schneider

Ernährungsberatung:

C. Geitner

Nutritional Advisory Service:

C. Geitner

Sozialberatung:

E. Sonnenfroh

Social Advisory Service:

E. Sonnenfroh

Huntington Netzwerk (EHDN)**Projektmanagement:**

K. Feihle

Event Management:

K. Ring

IT und zentrale Koordination:

K. Barth

Sekretariat:

O. Engin-Sarialtin

Med. Dokumentation:

K. Vitkin

T. Kelm

F. Tita

P. Kleger

A. Zeller

Die zentrale Aufgabe der Spezialsprechstunde ist die Beratung, Behandlung 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 informieren möchten. Die genetische Beratung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der Universität Ulm (komm. Leiter Prof. G. Borck). Ein wichtiger Schwerpunkt bleibt die Arbeit im europäischen Huntington Netzwerk (EHDN, www.euro-hd.net), welches von Ulm aus koordiniert wird.

In unserem angegliederten

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

K. Feihle

Event Management:

K. Ring

IT and Central Coordination:

K. Barth

Administration:

O. Engin-Sarialtin

Medical Documentalists

K. Vitkin

T. Kelm

F. Tita

P. Kleger

A. Zeller

The clinical focus of the Huntington's disease (HD) specialized outpatient 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 (interim Director Prof. G. Borck).

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,

Studienzentrum wird Patienten und Huntington-Risikopersonen die Teilnahme an geeigneten klinischen Therapie- und Beobachtungsstudien ermöglicht, wenn diesbezüglich Interesse besteht.

Rückgrat der wissenschaftlichen Projekte der Huntington-Ambulanz bildet weiterhin die ENROLL-HD Beobachtungsstudie, die Huntington Patienten weltweit offensteht und der Beobachtung Erfassung des natürlichen Verlaufs der Huntington Krankheit dient. Prof. Landwehrmeyer ist der weltweit hauptverantwortliche Leiter (Global PI) der Studie, darauf ausgelegt ist, den wachsenden Anforderungen an die Datenerhebung gerecht zu werden und so die Vorbereitungen und rasche Umsetzung auch sehr grosser klinischer Studien zu erleichtern. 2015 wurden weltweit bereits mehr als 8000 Teilnehmer (2015: 4700) in über 95 ENROLL-HD Zentren eingeschlossen, davon über 1200 (2015: 700) allein Deutschland. Ulm war dabei das erste ENROLL-HD Zentrum in Europa und hat über 250 Patienten eingeschlossen, womit es aktuell weltweit an 7. Stelle der Rekrutierungen steht.

2015 wurden drei große randomisierte Medikamentenstudien an unserem Zentrum durchgeführt: Legato-HD (Laquinimod, Eudra-CT No: 2014-000418-75), Amaryllis HD (PF-02545920, Eudra-CT No: 2014-001291-56) und Pride HD (Pridodipin, Eudra-CT No: 2013-001888-23). Darüber hinaus fand die

carriers of the HD expansion mutation and HD family members in suitable clinical trials and observational studies. Backbone of the scientific projects at the clinic is the Enroll-HD (www.enroll-hd.org), a platform for clinical HD research as well as a prospective observational study conducted around the globe - currently in four continents – with G. B. Landwehrmeyer acting as the Global Principal Investigator and 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 8000 (2014: 4,700) participants were enrolled in more than 95 centres around the globe. More than 1200 (2014: 700) participants recruited in Germany alone. The Ulm site recruited more than 250 Patients, placing it 7th in recruitments world wide.

2015 three large randomized therapeutic trials were conducted at our center: Legato-HD (Laquinimod, Eudra-CT No: 2014-000418-75), Amaryllis HD (PF-02545920, Eudra-CT No: 2014-001291-56) and Pride HD (Pridodipin, Eudra-CT No: 2013-001888-23). In addition the initiation for IONIS 443139-CS1 (Eudra-CT No: 2015-000381-66) was completed successfully. This study will start recruiting participants in early 2016. The IONIS-study is of particular interest, as it represents the first

Initiierung für die IONIS 443139-CS1 (Eudra-CT No: 2015-000381-66), die in Deutschland Anfang 2016 mit der Rekrutierung von Patienten beginnt. Die IONIS-Studie wird besonders aufmerksam verfolgt werden, da hier zum ersten Mal eine Stummschaltung des Huntington-Gens beim Menschen erprobt wird. Wenn sich dieses Vorgehen als sicher und verträglich erweist, eröffnen sich für viele genetisch bedingte Erkrankungen neue Therapieperspektiven.

attempt to silence the Huntington-Gene in humans. If this approach proves to be safe and tolerable, it opens new therapeutic perspectives for many neurogenetic disorders.



The Huntington's disease team, central EHDN coordination and the outpatient clinic (from left to right): Felix Tita, Olca Engin-Sarialtin, 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.

Muskellabor im RKU**Muscle laboratory at the RKU****Leiter:**

Dr. A. Rosenbohm

Head:

Dr. A. Rosenbohm

**Ärzte:**

Dr. A. Wasser

Prof. Dr. H. Tumani

Team:

Dr. A. Wasser

Prof. Dr. H. Tumani

Tech. Assistent.

M. Leis

Technical assistants:

M. Leis

Im Jahr 2015 wurden insgesamt 100 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

In 2015 almost 100 muscle biopsies were examined histologically. In addition to the routine histology work-ups (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.

für entzündliche Myopathien. Neue Proteinmarker für die sporadische Einschlusskörperchenmyositis wurden etabliert (SMI31, TDP43, p62). Hinsichtlich der elektronenmikroskopischen Analyse der Muskulatur besteht nach wie vor eine Zusammenarbeit mit der neuropathologischen Abteilung der Universität Ulm (Prof. Dr. Thal).

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

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 and with Prof. Weis, Department of Neuropathology, University of Aachen, for the electron microscopy analysis.

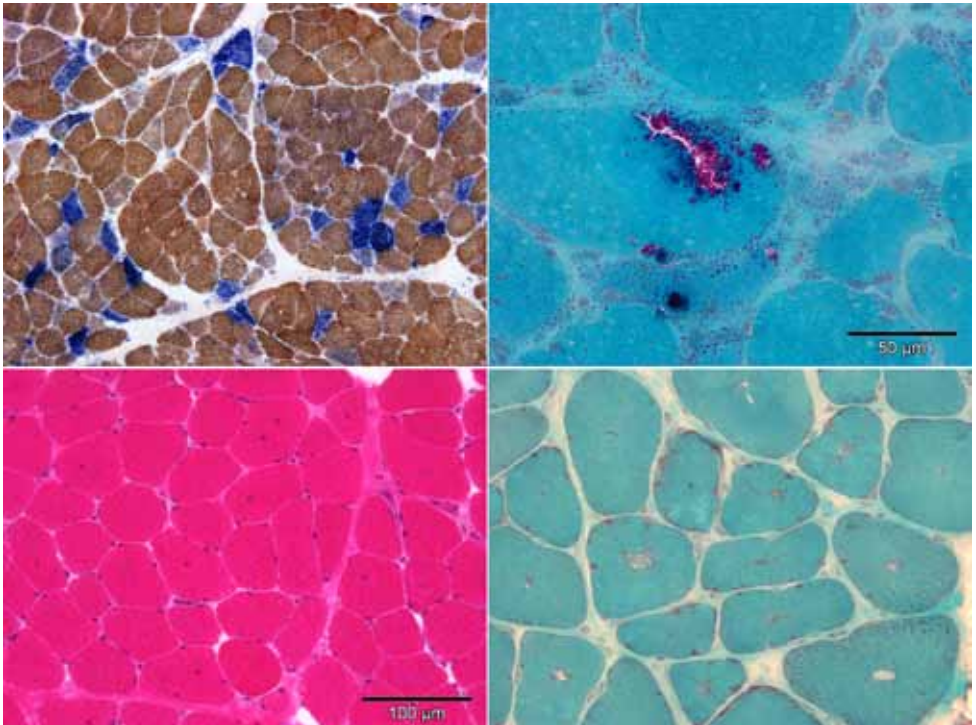
The evaluation has been optimised to the extent that each specimen is now accompanied by a picture with the pathological characteristics, to provide our colleagues on the ward with a better understanding of the findings.

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 and

Weiterhin werden Muskelbiopsien von Parkinsonpatienten, die an einer Camptocormie leiden, auf spezifische Marker untersucht. Hierbei konnten auch Muskelbiopsien von gesunden Probanden hinsichtlich der histologischen Charakterisierung dieser bisher kaum beschriebenen Skelettmuskellokalisation abschließend ausgewertet werden.

inflammation. The investigation also included the final evaluation as a correlation to clinical and therapeutic strategies.



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

Muscle fiber cross sections with colouring in COXSDH (mitochondrial dysfunction), Gomori (muscle fiber with inclusion body), Hematoxylin-Eosin (overview with centralized nuclei) and Gomori (with nuclei centralized myopathy)

Neuroonkologie



Neuro-oncology

**Leiter:**

PD Dr. J. Lewerenz

Head:

PD Dr. J. Lewerenz

**Ärzte:**

J. Dietrich

Dr. R. Kassubek

Team:

J. Dietrich

Dr. R. Kassubek

Schwerpunkt der Neuroonkologischen Sprechstunde ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren des zentralen Nervensystemes. Die neuroonkologische Sprechstunde wird einmal wöchentlich fest und nach Vereinbarung oder bei Auftreten von Komplikationen angeboten. Es werden die in der Behandlung der hirneigenen Tumoren gängigen Chemotherapien, hauptsächlich Temozolomid, PC(V) (Procarbazin, CCNU, Vincristin), Bevacizumab sowie liposomales Doxorubin ambulant oder bei entsprechender Indikation auch stationär angeboten. Als neues Therapiekonzept wird die Optune-Therapie mit elektrischen Wechselfeldern, sogenannten tumor treatment fields, als Alternative bei Kontraindikation für eine Drittlinienchemotherapie durchgeführt. Ferner wird über die Neuroonkologische Sprechstunde die

The focus of the Neuro-oncology Clinic is on the treatment of low-grade and high-grade tumours 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 temozolomide, PC(V) (procarbazine, CCNU and vincristine), bevacizumab, and liposomal doxorubicin, either as outpatient treatment or, depending on the indication, also as inpatient treatment. The new Optune treatment approach using alternating electric fields, so-called tumor treatment fields, as efficient treatment alternative is also available when third-line chemotherapy is no option. The Neuro-oncology Clinic also coordinates the longterm follow-up exams

langfristige Verlaufskontrolle mittels zerebraler Magnetresonanztomographie koordiniert. Da viele Patienten mit Hirntumoren auch an einer symptomatischen Epilepsie leiden, steht auch die Optimierung der antikonvulsiven Medikation im Mittelpunkt.

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

Die Betreuung von Patienten mit Neuroonkologischen Tumoren in der Neurologischen Universitätsklinik ist ein Teilbereich der interdisziplinären Betreuung dieser Patienten innerhalb des Comprehensive Cancer Centers Ulm (CCCU), welches es onkologisches Spitzenzentrum durch die Deutsche Krebshilfe gefördert wird. Die anderen Behandlungspartner sind die Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Ulm und der Bezirkskrankenhauses Günzburg, die Klinik für Strahlentherapie und die Klinik für Innere Medizin III sowie die Sektion Neuropathologie. Zur Verbesserung des

by cerebral MRI. Since many patients with brain tumours also suffer from 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 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.

The outpatient clinic for patients with neuro-oncological tumours of the Department of Neurology as well as the treatment of inpatients are part of the interdisciplinary treatment network for neuro-oncology within the Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU), which, as a center of excellence, is supported by the Deutsche Krebshilfe. Other partners of the network are the Department of Neurosurgery of the Ulm University Hospital and the Bezirkskliniken Günzburg, the Department for Radiotherapy, the Department for Internal Medicine III and the Department for Neuropathology. 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

interdisziplinären Austausches findet wöchentlich eine Tumorkonferenz mit allen in die Behandlung der Tumoren des Zentralen Nervensystems involvierten Abteilungen der Universitätsklinik Ulm statt. Hier werden alle Patienten mit neu diagnostizierten Tumoren des Zentralen Nervensystems oder Rezidiven beziehungsweise großengigredienten 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 Tumorleiden auftreten können. Wichtige diagnostische Marker sind hier sogenannte onconeuronale und antineuronale Antikörper im Blut und/der Liquor, die im Liquorlabor des RKU unter Leitung von PD Dr. J. Lewerenz und Prof. Dr. Hayrettin Tumani bestimmt werden. Schwerpunkte der Patientenbetreuung sind hier die Steuerung der Immunsuppression und

cancer has grown or spread, with the aim to find the best possible treatment by consulting with the different disciplines.

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 autoimmune diseases of the nervous system that occur as distant effect of a known or not yet known cancer. Important diagnostic markers are onconeural and antineuronal antibodies in the blood and / or cerebrospinal fluid (CSF), which are analysed at the RKU's CSF Laboratory by J. Lewerenz, MD and Prof. Hayrettin Tumani, MD. 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.

die Koordination der längerfristigen wiederholten Tumorsuche bei Patienten hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines paraneoplastischen neurologischen Syndroms ohne bisher entdeckten Tumor.



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

Neuroophthalmologie**Neuro-ophthalmology****Leiter:**

Prof. Dr. E.H. Pinkhardt

Head:

Prof. Dr. E.H. Pinkhardt

**Mitarbeiter:**

Dr. F. Lauda

Dr. A. Hübers

R. Fauss (MTA)

Team:

Dr. F. Lauda

Dr. A. Hübers

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 (Nervenfaser-schicht und Nervenzellschicht der Retina als Teil des ZNS) und wird bei einer möglichen Auflösung von bis zu 3.5 μm auch als „optische Biopsie“

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”.

bezeichnet.

Auf neurologischem Gebiet erhält die Methode ihre Bedeutung, indem sie Veränderungen von Neuronen und Axonen der Netzhaut, die Teil des zentralen Nervensystems ist abbilden kann, die sonst nur invasiven Verfahren zugänglich sind. Damit ist die OCT geeignet Zeichen der Degeneration oder Entzündung des ZNS bei Multipler Sklerose und neurodegenerativen Erkrankungen (M. Parkinson, atypische Parkinson Syndrome, Amyotrophe Lateralsklerose) zu untersuchen.

2015 wurden die Untersuchungen zu retinalen Veränderungen bei Neurodegeneration und entzündlichen Erkrankungen fortgeführt. U.a. wurde die Studie an einem großen Kollektiv von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) beendet. Dabei zeigten sich hoch signifikante Veränderungen einzelner Netzhautschichten, die mit Veränderungen der zentralen motorischen Bahnen im Gehirn korrelieren (siehe Abbildung 1).

Die Phase der Datenerhebung einer multizentrische Studie mit dem Titel „Intrinsic remodeling of the Fovea in Parkinson's Disease“ wurde abgeschlossen. Diese durch die „Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research“ finanziell unterstützte Studie ist eine Kooperation der New York State University, der University of Miami und der Universität Ulm unter der Federführung von Prof. Bodis-Wollner (NewYork). Es wurden insgesamt 170

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

The studies on OCT in neurodegenerative diseases and inflammation have been continued in 2015. The study with a large patient population with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) has been finished. It showed highly significant changes to individual retinal layers that correlate with pyramidal tract degeneration in the central nervous system (see picture 1) (Hübers, A. et al.: Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with optical coherence tomography and diffusion tensor imaging Journal of Neural Transmission, online first).

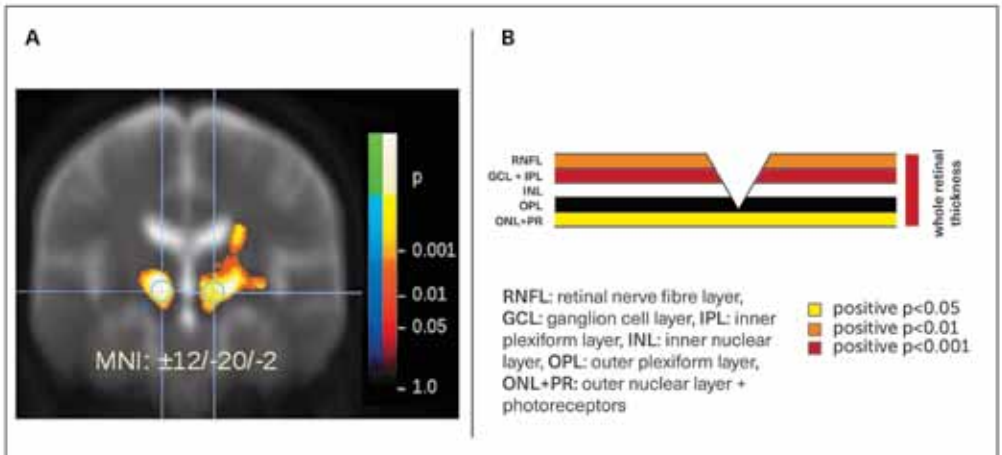
Building up on the 2015 published paper of retinal changes in ALS a follow up study with a longitudinal approach was initiated. Patients will be examined at two fixed dates within 6 months with OCT and diffusion tensor imaging.

Likewise data collection in the multicenter study entitled "Intrinsic remodeling of the fovea in Parkinson's

Patienten mit M. Parkinson und 170 Kontrollen (davon jeweils 70 in Ulm) mittels OCT untersucht werden. In der ersten Auswertung des kompletten Datensatzes ergeben sich belastbare Hinweise, dass diese spezielle Methode der retinalen Darstellung – es werden Veränderungen der dreidimensionalen Struktur der Retina erfasst – als sensitiver Marker für M. Parkinson typische krankhafte Veränderungen dienen kann.

Aufbauend auf die 2015 veröffentlichte Arbeit bei ALS Patienten (Hübers, A. et al.: Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with optical coherence tomography and diffusion tensor imaging, Journal of Neural Transmission, wurde eine neue longitudinale Studie initiiert, in der Patienten zu 2 Zeitpunkten im Abstand eines halben Jahres sowohl mit OCT als auch funktioneller Bildgebung untersucht werden.

disease”, which was initiated in 2013, has been finished in 2015. 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 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. The interim analysis of the now complete dataset shows that the investigation of the three-dimensional structure of the retina may serve as a highly sensitive marker for Parkinson’s Disease.



Legende zur Abbildung

- a) Veränderungen der gerichteten Diffusivität der Pyramidenbahn im MRT
- b) Korrelation der Werte der gerichteten Diffusivität mit pathologischen Veränderungen in den retinalen Schichten im OCT

Legend for images

- a) spherical regions of interest (ROI) for averaged fractional anisotropy (FA)-value calculation
- b) Regression analysis of FA-values and retinal thickness (linear mixed effects regression model)

Sektion Neurophysiologie

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek



Akademische Mitarbeiter:

Prof. Dr. med. E. Pinkhardt

Dr. biol. hum. M. Gorges

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

O. Vintonyak

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. Wir arbeiten seit 2014 in unserem Okulomotoriklabor mit dem etablierten EyeSeeCam®-System zur Messung der Augenbewegungen und sind seit dem Vorjahr nach §12 des Medizinproduktegesetzes entsprechend der DIN EN ISO 14971 zertifiziert.

Die Zahl der klinischen Messungen konnte auch 2015 sowohl im

Section Neurophysiology

Head:

Prof. Dr. J. Kassubek

Academic Staff:

Prof. Dr. med. E. Pinkhardt

Dr. biol. hum. M. Gorges

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

O. Vintonyak

Technical Staff:

R. Kühne

R. Fauß

The focus of the Section's clinical and scientific activities is computer-based video-oculography (Figure 1) and its multimodal integration. Since 2014, we used the EyeSeeCam®-System for eye movement recordings in our oculomotor lab which has been certified in 2014 according to DIN EN ISO 14971 in agreement with Section 12 Medical Devices Act (Medizinproduktegesetz).

In 2015, the number of clinical measurements including in- and out-patients reached an all-time high with N=411 (about 30 % outpatients); this was an increase of 30 % compared with 2014.

stationären als auch im ambulanten Bereich nochmals deutlich gesteigert werden und erreichte mit 411 (davon 30% ambulante Patienten) den bisher höchsten Wert; im Vergleich zum Vorjahr entspricht dies einer Steigerung von 30%. Seit dem Umzug der Sektion Neurophysiologie in die Räumlichkeiten des RKU Ende des Jahres 2011 konnten wir mehr als 1200 Messungen verzeichnen und blicken auf eine sehr positive Entwicklung zurück (Abbildung 2).

Since the Section Neurophysiology has moved to the RKU by the end of 2011, more than 1200 oculomotor examinations contributed to the positive trend (Figure 2)

The annual international 26th Oculomotor Meeting takes place in Ulm (February 5-6., 2016, <http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=38204>) for the very first time organized by J. Kassubek and W. Becker.

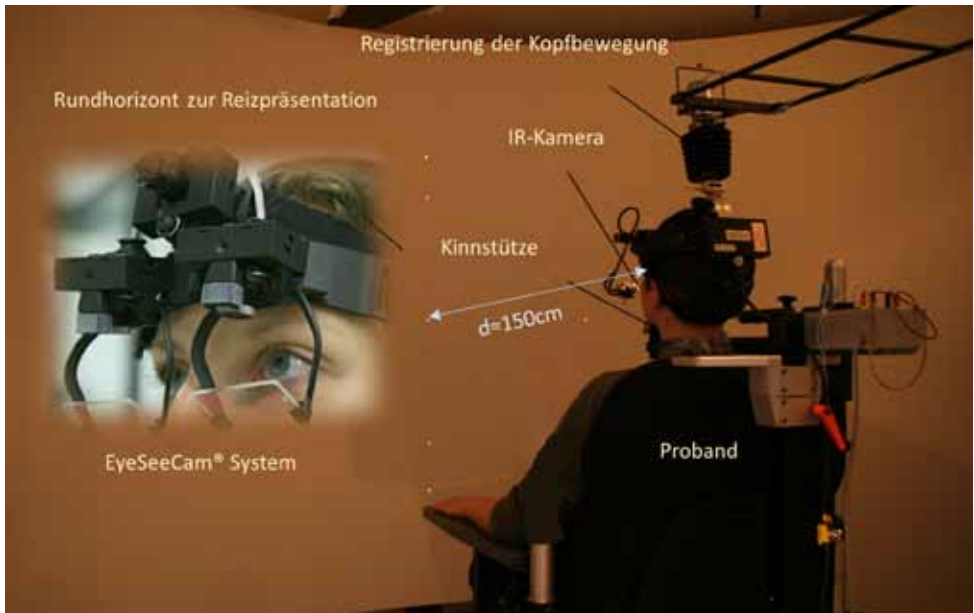


Abbildung 1: Video-okulographische Untersuchung der Augenbewegungen mit dem EyeSeeCam®-System (links) in unserem speziell dafür eingerichteten Labor unter kontrollierten Bedingungen.

Figure 1: Video-oculographic recording of eye movements using the EyeSeeCam®-System (left) in our dedicated oculomotor labor.

Das jährliche seit 25 Jahren bestehende internationale Okulomotoriktreffen

The two-day meeting is initially certified with nine CME points by the Landesärztekammer Baden-Württemberg and, hence, the format of this meeting

findet im kommenden Jahr erstmals in Ulm statt (26th Oculomotor Meeting, 5.-6. Februar 2016, <http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=38204>) und wird durch die Sektion Neurophysiologie organisiert. Die zweitägige Veranstaltung ist erstmals CME-zertifiziert (durch die Landesärztekammer Baden-Württemberg mit 9 CME Punkten) und wird somit nicht nur eine Plattform für Wissenschaftler auf dem Gebiet der Augenbewegungs- und Vestibularisforschung bilden, sondern wird auch klinisch tätigen Ärzten und Wissenschaftlern die Möglichkeit zur Weiterbildung und zum Informationsaustausch bieten.

will gather both neuroscientists in the field of oculomotor and vestibular research as well as clinicians.

Eye movement control

Our group continues to work on the multimodal analysis of the oculomotor phenotype and its imaging correlates (Figure 3). Some of these investigations were published within a sub-project of the LANDSCAPE Study (Gorges et al., Neurobiol Aging 2015 and Brain Imaging Behav 2016, in press) (cf. Movement Disorders Working Group).

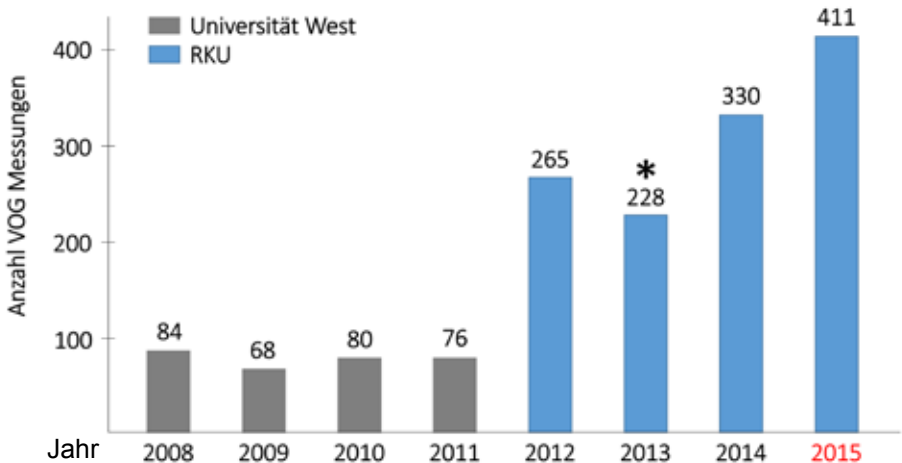


Abbildung 2: Anzahl der Video-okulographischen Untersuchungen pro Jahr. Nach dem Umzug der Sektion Neurophysiologie aus der Universität West Ende des Jahres 2011 in das RKU konnte die Anzahl der Messungen deutlich gesteigert werden.

*) Ausfall von etwa 3 Monaten durch die Umstellung auf das neue System.

Figure 2: Number of video-oculographic examinations per year. The number of measurements has been considerably increased since the oculomotor lab has moved to the RKU.

*) Lab was 3 months out-of-order due to the conversion from EyeLink® to EyeSeeCam®.

Okulomotorik

Wissenschaftlich befasst sich unsere Arbeitsgruppe mit der multimodalen Analyse des okulomotorischen Phänotyps und dessen bildgebenden Korrelaten (Abbildung 3). Ein Teil dieser Untersuchungen konnte im Rahmen eines Subprojektes der LANDSCAPE-Studie (s. Beitrag der AG für Bewegungsstörungen) umgesetzt werden (Gorges et al., *Neurobiol Aging* 2015 und *Brain Imaging Behav* in press). In diesen Arbeiten konnte mittels ‚resting-state‘ fMRT Bildgebung gezeigt werden, dass die Veränderungen der Blickmotorik bei Patienten mit M. Parkinson im Wesentlichen auf ein exekutives Defizit und nicht relevant auf Beteiligung im Hirnstamm gelegener okulomotorischer Kerne zurückzuführen sind. Zudem korrelierten die pathologischen Augenbewegungsveränderungen im Sinne exekutiver okulomotorischer Kontrollen mit der funktionellen Konnektivität in zerebralen Netzwerken (s. Beitrag der AG Neuroimaging).

Im Rahmen des multimodal angelegten Projektes zur Erarbeitung von technischen und klinischen Markern für die neuropathologischen ALS-Stadien wurden, zusätzlich zu computer-basierter MRT-Bildgebung und Neuropsychologie (Einzelheiten hierzu siehe Berichte der jeweiligen Arbeitsgruppen), okulomotorische Parameter sowohl der exekutiven Funktionen als auch von Funktionen der betroffenen präzerebellären/pontinen

We demonstrated in a bimodal approach using ‚resting-state‘ fMRI and VOG that alterations in oculomotor control in patients with Parkinson’s Disease were primarily associated with an executive deficit rather than with impaired oculomotor nuclei in the brainstem. Moreover, there is also a correlation between abnormal eye movement control and functional connectivity within cerebral networks (see contribution of the NeuroImaging Working Group).

As a 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 (for details see reports of other working groups), it was demonstrated that altered eye movement control can be observed as a behavioral correlate in a two-stage model (Gorges et al., *PLoS one* 2015): stage 1 comprises only executive oculomotor deficits, while stage 2 exhibited executive dysfunctions and changes that are attributable to affected oculomotor nuclei in the brainstem such as the reticular formation.

It was demonstrated (thesis M. Maier) that Parkinsonian syndrome-specific microstructural alterations (as measured by diffusion tensor imaging) were significantly correlated with oculomotor disturbances. In another thesis project in cooperation with Prof. H.-J.

Kerngebiete erfasst. Es konnte gezeigt werden, dass sich veränderte Augenbewegungen in Übereinstimmung zum sequentiellen neuropathologischen Ausbreitungsschema in einem zweistufigen behavioralen Stadienmodell abbilden lassen (Gorges et al., PLoS one 2015): 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.

Huppertz, Swiss Epilepsy Center Zürich, O. Vintonyak investigates in her thesis project the correlation between regional volumetric changes (as measured with atlas-based volumetry) and oculomotor performance in Parkinson's Disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes.

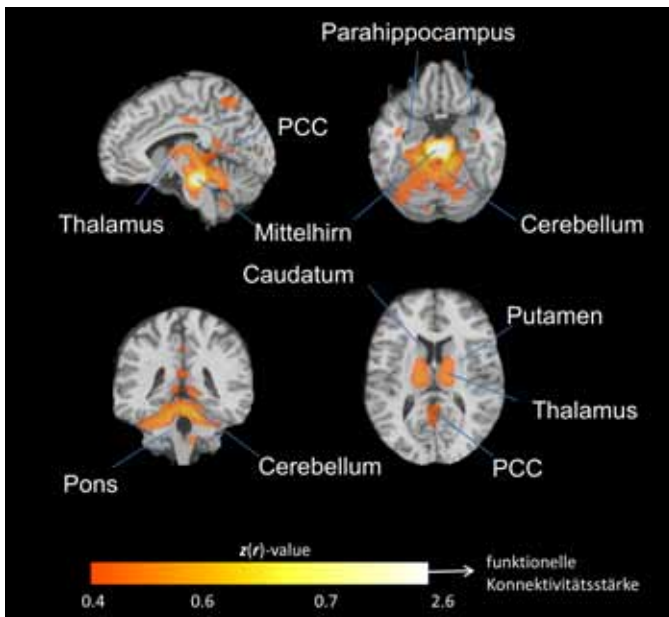


Abbildung 3: Funktionelles okulomotorisches ('resting-state') Konnektivitätsnetzwerk. Farbkodiert (entsprechend des abgebildeten Farbbalkens) sind funktionell miteinander interagierende subkortikale Areale des menschlichen Gehirns, die wesentlich an der Generierung von Augenbewegungen beteiligt sind.

Figure 3: 'Resting-state' functional connectivity network. Functionally coupled subcortical human brain areas which are crucially attributed to eye movement control (color-coded according the colorbar).

Es konnte zudem gezeigt werden (Dissertationsarbeit Frau M. Maier), dass Parkinsonsyndrom-spezifisch mikrostrukturelle Veränderungen (erfasst mittels Diffusion Tensor Imaging) mit okulomotorischen Störungen signifikant korrelierten. Frau O. Vintonyak untersuchte in ihrem Dissertationsprojekt in Kooperation mit Prof. H.-J. Huppertz vom Schweizerischen Epilepsiezentrum Zürich den Zusammenhang zwischen regionalen volumetrischen Veränderungen (erfasst mittels Atlas-basierter Volumetrie) und der Blickmotorik bei M. Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen. Dabei konnte belegt werden, dass exekutiv-okulomotorische Auffälligkeiten mit einer regionalen Volumenreduktion in kortikalen Arealen korreliert sind: bei Patienten mit MSA und PSP bestehen Korrelationen zwischen charakteristischen okulomotorischen Störungen (d.h. sakkadierte Blickfolge und vertikale Blickparese) und der Atrophie in pontinen und mesenzephalen Strukturen. Analog zu den kürzlich publizierten Arbeiten zum Zusammenhang zwischen funktionellen Konnektivitätsveränderungen und eingeschränkter Augenbewegungskontrolle tragen die konsistenten Ergebnisse dieser beiden Dissertationsarbeiten (je stärker beeinträchtigt die okulomotorische Kontrolle ist, umso auffälliger die krankheitsspezifische regionale Veränderung in der jeweiligen Bildgebungsmodalität) zum pathophysiologischen Verständnis von Parkinsonsyndromen bei.

The results demonstrated that impaired executive eye movement control was associated with regional cortical atrophy: in patients with MSA and PSP, significant correlations were demonstrated between characteristic oculomotor abnormalities ('catch-up' saccades during pursuit and vertical gaze palsy, respectively) and pontine and mesencephalic atrophy, respectively.

The findings of both projects are consistent with our recently published studies on the association between altered functional connectivity and impaired eye movement control (the worse the respective oculomotor parameter, the more impaired the region-specific functional connectivity) and, hence, contribute to the understanding of the pathophysiology of Parkinsonian syndromes.

Cooperation with the Neuropsychology Working Group

In our project on motor-free implementation of neuropsychological testing, we could establish a computer-based eye tracking tool to study cognitive functions in patients with ALS (Keller et al, J Neurol 2015). We demonstrated highly significant correlations between the neuropsychological test results for the traditional paper/pencil version and the video-oculography procedure, with the latter method proving to be sensitive for testing of cognitive functions in ALS patients.

Kooperation mit der AG Neuropsychologie

Zur Untersuchung der kognitiven Funktionen von ALS-Patienten wurde ein Projekt zur PC-gesteuerten Umsetzung von neuropsychologischen Testverfahren mittels interaktiver Augenbewegungen abgeschlossen (Keller et al, J Neurol 2015). 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.

Vestibuläre Psychophysik

Hier wurde die „podokinetische“ Zirkularvektion untersucht, die Illusion, sich im Raum zu drehen, wenn man sich im Dunkeln auf einer rotierenden Plattform so um die eigene Achse dreht, dass man bezüglich des umgebenden Raumes stationär bleibt. Diese Studie hatte das unerwartete Ergebnis gezeigt, dass viele Probanden sich in Richtung der Plattform gedreht fühlen statt in Gegenrichtung, wie bei allen optokinetisch, akustisch oder haptisch ausgelösten Formen von Zirkularvektion. Zur Erklärung dieser Erscheinung wurde ein hypothetisches Modell formuliert, das die Richtung der podokinetischen Illusion aus Differenzen des Zeitverhalten des (1) Gleichgewichtsorganes und der (2) Bein- und

Vestibular psychophysics

We investigated the „podokinetic“ circular vection (CV) which is the illusion of turning in space experienced in darkness by subjects on a rotating platform who actually are stationary in space because they hold to a stationary structure and compensate for the platform rotation by stepping in opposite sense. As an unexpected finding we observed many subjects who felt like turning in the same direction as the platform rather than against stimulus direction (which is the direction of all other forms of CV whether elicited by optokinetic, auditory or other stimuli). We now propose a hypothetical model which relates the direction of podokinetic CV to a differential time course of vestibular and podokinesthetic sensitivity. Individuals with rapid adaptation of podokinesthesia and slow decay of vestibular signals would experience an ipsiversive rotation whereas those with the opposite constellation would have the „classical“ contraversive illusion. The results have been accepted for publication (Becker et al., Exp Brain Res 2016).

Fußsensorik erklärt. Individuen mit rascher Adaptation der Bein- und Fußsensorik und langsamem Abklingen der Gleichgewichtsmeldungen würden sich demnach in Richtung der Plattform gedreht fühlen, solche mit einer umgedrehten Konstellation in Gegenrichtung. Entsprechende Publikationen sind angenommen (Jürgens et al., Exp Brain Res in press) oder in Begutachtung.



The Section Neurophysiology team (from left to right): Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker, R. Fauß, Prof. Dr. E. Pinkhardt, Prof. Dr. J. Kassubek, Dr. biol. hum. M. Gorges, R. Kühne

Spezialambulanz neurogenetische Erkrankungen und präsymptomatische Beratung



Specialized Outpatient Clinic for Neurogenetic Diseases and Pre-symptomatic Counseling

**Leiter:**

FA Dr. med. P. Weydt

Head:

Dr. P. Weydt

**Mitarbeiter:**

A. Knehr

Team:

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.

Die Ambulanz wird seit 2014 fachärztlich von Dr. Weydt betreut und befasst sich schwerpunktmässig mit der Beratung von präsymptomatischen Risikopersonen für neurodegenerative

The rapid advances in our understanding of the genetic basis of diseases are particularly important in neurological disease, especially in 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.

The outpatient clinic is founded and run by Dr. Weydt since 1st January 2014 and is primarily focused on advising pre-symptomatic riskcarriers of neurodegenerative disorders such as Huntington's disease and motor neurone diseases. We have a close partnership with our colleagues from the

Erkrankungen wie z. B. M. Huntington und Motoneuronerkrankungen. Es besteht eine enge Kooperation mit den Kollegen der Humangenetik Uniklinik Ulm (Prof. Dr. Just, komm. Leiter: Prof. Guntram Borck). Wissenschaftlich werden die Aktivitäten der Ambulanz u.a. i.R. des Projektes PRÄGNOSIS, einer Kooperation mit dem Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin der Uni Ulm begleitet.

Clinic for Human Genetics at the Ulm University Hospital (Dr. Julia Mühlberger, acting head: Professor Guntram Borck).



Spezialsprechstunde für Botulinumtoxin Therapie



Specialist Botulinum Toxin Clinic



Leiter:

Prof Dr. E.H. Pinkhardt

Head:

Prof. Dr. E.H. Pinkhardt



Ärzte:

Dr. A. Wassner

Dr. A. Abdelhak

Team:

Dr. A. Wassner

Dr. A. Abdelhak

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.

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

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

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.

rasch und erfolgreich in das neue Feld eingearbeitet hat.

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

Dystonien:	• Torticollis spasmodicus • Blepharospasmus • Spasmus hemifacialis • andere fokale, segmentale und multifokale Dystonien
Spastische Lähmungen:	• bei Multipler Sklerose • nach Schlaganfall oder Hirnblutung • bei Querschnittslähmung • bei Hereditärer Spastischer Paraplegie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen mit spastischer Lähmung • bei Infantiler Zerebralparese
Sialorrhoe:	• bei Motoneuronerkrankungen (Amyotrophe Lateralsklerose) • bei Parkinson-Syndromen (M. Parkinson, Multisystematrophie, Progressive Supranukleäre Paralyse) • Huntington-Erkrankung
Hyperhidrosis	

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 ausgeweitet, indem in regelmäßigen Fallkonferenzen neue Indikationsstellungen und Verläufe von bereits behandelten Patienten interdisziplinär besprochen werden.

So können Patienten mit einer Querschnittslähmung bereits während des stationären Aufenthaltes in Abstimmung mit den behandelnden Ärzten

The range of treated diseases in our Outpatient Clinic includes:

Dystonias:	• Spasmodic torticollis • Blepharospasm • Hemifacialis spasm • other focal, segmental and multifocal, dystonias
Spastische Lähmungen:	• multiple sclerosis • stroke or cerebral hemorrhage • is spinal cord injury • Hereditary spastic paraplegia and other neurodegenerative diseases with spastic paralysis • cerebral palsy
Sialorrhoe:	• Motor neuron diseases (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) • in parkinsonian syndromes (Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy) • Huntington's disease
Hyperhidrosis	

Aiming for an interdisciplinary treatment approach, we extended the existing cooperation with the Paraplegic Centre of the University Hospital for Orthopaedics and with the Physiotherapy Division. We invented diagnostic rounds on regular intervals to discuss new patients and to monitor patients who have been treated.

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

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.

Die Teilnahme der Ambulanz für Botulinumtoxin als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren wurde 2015 fortgeführt.

present during the injections. This allows for optimal treatment that is tailored to the patient's personal requirements.

The Botulinum Toxin Outpatient Clinic continues its work as a study centre for clinical trials in 2015.

Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation



Neurological and Neuropsychological Rehabilitation



Leiter:

Prof. Dr. I. Uttner
Prof. Dr. C. von Arnim



Head:

Prof. Dr. I. Uttner
Prof. Dr. C. von Arnim



Beeinträchtigungen mnestischer, attentionaler und anderer neuropsychologischer Funktionen zählen zu den häufigsten Folgen neurologischer Erkrankungen mit oftmals weitreichenden Konsequenzen für den beruflichen und privaten Lebensvollzug. So zeigen allein in der Gruppe der Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben, über 70 Prozent in den ersten Wochen nach dem Ereignis alltagsrelevante Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, bei einem Drittel finden sich das soziale Umfeld besonders belastende Einschränkungen der Verhaltens- und Handlungssteuerung.

Unsere nunmehr im zwölften Jahr bestehende Spezialambulanz bietet Patienten mit primär nicht-dementiellen neurologischen Erkrankungen, aber auch niedergelassenen Ärzten sowie

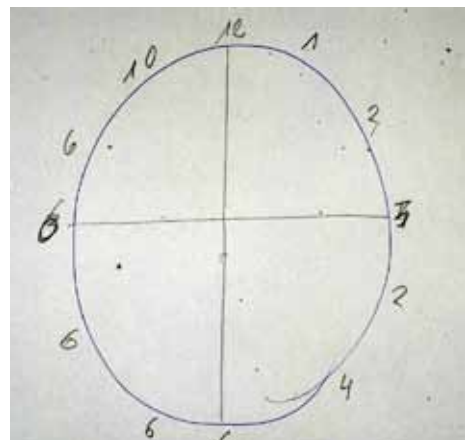
Detecting, describing and treating cognitive impairments are the traditional concern of neuropsychology which, as a subdiscipline of the neurosciences, plays a central role in the intersection between behaviour, brain function and brain anatomy.

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

Kliniken ohne eigene neuropsychologische Abteilung die Möglichkeit einer umfassenden neuropsychologischen Diagnostik einschließlich einer Beratung hinsichtlich evtl. erforderlicher Therapiemaßnahmen. Im Fokus unseres Angebotes steht die sorgfältige Erfassung, Quantifizierung und Einordnung kognitiver Defizite anhand gut validierter psychometrischer Verfahren und genauer klinischer Untersuchung.

Bei Bedarf können weitere diagnostische Maßnahmen (MRT, EEG etc.) veranlasst und eine Einschätzung hinsichtlich möglicher therapeutischen Optionen vorgenommen werden. Dies beinhaltet grundsätzlich auch die Option einer Weiterbehandlung in unserer Klinik, 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. Durch die enge Vernetzung mit den anderen an unserer Klinik angesiedelten Ambulanzen ist, soweit erforderlich, zudem eine unkomplizierte und zügige Weiterweisung gewährleistet.

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 daypatient 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.



Disorders of spatial perception and Preservation

Spezialsprechstunde für zerebrale Mikroangiopathie



Outpatient Clinic for small vessel disease



Leiter:

Prof. Dr. C. von Arnim

Head:

Prof. Dr. C. von Arnim



Ärzte:

Dr. H. Neugebauer

Team:

Dr. H. Neugebauer

Neben den bekannten Schlaganfallursachen – Arteriosklerose und Kar-dioembolie - findet die Erkrankung der kleinen hirnversorgenden Gefäße, die zerebrale Mikroangiopathie, erst in letzter Zeit zunehmend Beachtung. Die Versorgung von Patienten mit ze-rebraler Mikroangiopathie stellt eine besondere Herausforderung dar. Zum einen ist die optimale Behandlung die-ser Patienten weitgehend unbekannt. Zum anderen weisen diese Patienten in der Regel eine Vielzahl neurologi-scher Symptome auf. Hierzu zählen vor allem Gangstörung, Inkontinenz und Demenz. Ungeklärt ist zudem die Bedeutung symptomatischer Epi-lepsien in dieser Patientengruppe. Ferner ist die klinisch teils schwie-rige Abgrenzung der Mikroangiopa-thien von Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz in Folge von

Besides the well known causes of ischemic stroke – arteriosclerosis and cardio-embolism– diseases of the small vessels within the brain, i.e. small vessel disease, are increasingly considered a major issue in recent ye-ars. From a clinical point of view, medi-cal care of patients suffering from small vessel disease is challenging. Firstly, the optimal treatment is not known. Secondly, these patients present with multiple neurological symptoms inclu-ding gait disorder, incontinence, and dementia. Furthermore, the relevance of symptomatic epileptic seizures is unsolved. Lastly, the clinical differen-tiation of small vessel disease from neurometabolic diseases or genetic disorders of the brain white matter, i.e. leukodystrophies, is of therapeutic and prognostic relevance.

Stoffwechseldefekten oder genetischen Störungen, sog. Leukodystrophien, von therapeutischer und prognostischer Wichtigkeit.

Es ist daher wichtig, diese Patienten in einer Spezialambulanz zu betreuen. Neben einer optimierten Versorgung mit individuellen Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung profitieren unsere Patienten von der engen Zusammenarbeit mit unseren Kollegen der Neurogeriatrie, Neuropsychologie und Epileptologie. Ferner steht unsere Ambulanz in enger Kooperation mit dem Institut für klinische Neuroanatomie. (Professor Dr. med. Heiko Braak). Auf diese Weise können neuste wissenschaftliche Erkenntnisse direkt an unsere Patienten weitergegeben werden. Durch die engmaschige Betreuung unserer Patienten erhoffen wir zudem, ein tiefergreifendes Verständnis für die Pathogenese und Therapie der zerebralen Mikroangiopathie zu gewinnen.

Unsere Sprechstunde findet zweimal wöchentlich statt. Für die Erstvorstellung nehmen wir uns zwei Stunden Zeit. Dies ist aufgrund der standardisierten Erhebung von Funktionsstörungen und Begleiterkrankungen notwendig. Von Mitte September bis Dezember 2015 konnten wir bereits 35 Patienten eine Ambulanzvorstellung ermöglichen. Im Zuge der Verbesserung unserer internen Abläufe hoffen wir, dieses Angebot 2016 ausweiten zu können.

It is therefore coherent to establish a specialist outpatient clinic for patients with small vessel disease. Besides optimized patient care with individualised treatment recommendations, our patients gain benefit from our close co-operation with the Neurogeriatric- and Memory Outpatient Clinic, Department of Neuropsychology, and Department of Epileptology. Moreover, we cooperate closely with the Institutes of Neuroanatomy (Professor Dr. med. Heiko Braak). In this way, our patients have direct access to the latest scientific findings. Working closely with our patients, we hope to gain deeper insight into pathogenesis and therapeutic approaches in small vessel disease.

Our outpatients' clinic takes place twice a week. The initial presentation takes around two hours for the standardised assessment of comorbidities and malfunctions. Despite this high expenditure in time we succeeded in seeing 35 new patients between mid of September to end of December 2015. By continually improving internal workflows and structure we plan to extend our service in 2016.

Stroke Unit
Ultraschalllabor
Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe
Schlaganfallambulanz



Intermediate Care Unit
Stroke Unit
Cerebrovascular
Working Group



Leiter:

Dr. K. Althaus

Prof. Dr. J. Kassubek (oberärztliche

Leitung Stroke Unit Januar – Oktober 2015)



Head:

Dr. K. Althaus

Prof. J. Kassubek (administration Stroke

Unit January - October 2015)

Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe
Schlaganfallambulanz:

Dr. med. univ. K. Goder

J. Meier

Dr. S. Müller

Dr. S. Stösser (Studienarzt ab 11/2015)

Dr. med. univ. C. Vollmuth

Cerebrovascular
Working Group:

Dr. med. univ. K. Goder

J. Meier

Dr. S. Müller

Dr. S. Stösser (Studienarzt ab 11/2015)

Dr. med. univ. C. Vollmuth

Study Nurse:

S. Raubold

Study Nurse:

S. Raubold

Ultraschall-MTA:

E. Birkmeier

Ultrasound MTA:

E. Birkmeier

und Ärzte der Stroke Unit /
Notaufnahme

and doctors of the Stroke Unit

Wie auch in den letzten Jahren wurden auch 2015 erneut über 1100 Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis im RKU behandelt, womit die Abteilung

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

die zentrale Versorgungseinrichtung 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 über 4000 Notfallvorstellungen in unserer Notaufnahme.

Von den insgesamt 1150 Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis, die 2015 behandelt wurden, wurde bei 72,2% ein ischämischer Schlaganfall, bei 18,1% eine TIA oder Amaurosis fugax, bei 6,7% eine intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung oder subdurales Hämatom und bei 3% eine retinale Ischämie diagnostiziert. Diese Patienten wurden zum überwiegenden Anteil auf der 2015 erneut durch die Deutschen Schlaganfall Gesellschaft rezertifizierten Stroke Unit behandelt. Einer der wichtigsten Qualitätsindikatoren der akuten Schlaganfallversorgung ist die „Lyserate“. Die Anzahl der Patienten, die eine intravenöse thrombolytische Therapie erhalten haben, lag im nationalen wie im internationalen Vergleich enorm hoch: sie konnte sogar im Vergleich mit den Vorjahren noch weiter gesteigert werden und lag 2015 bei 35 %.

Diese hohe Lyserate basiert auf mehreren Pfeilern: zum einen auf einer engen Zusammenarbeit mit dem Rettungsdienst, welcher die Akutpatienten mit dem Ziel einer möglichst kurzen prähospitalen Zeitspanne zuweist. Hier wurde dieses Jahr das Rettungsdienstkonzept mit dem Leiter

treatment, diagnostic test of stroke etiology, as well as the initiation of appropriate secondary prophylaxis. Since then, the number of patients treated with a cerebrovascular event has increased more than threefold, from about 350 patients in 1999 to 1,150 patients in 2015, which makes the Department the most important center for patients with strokes in the area. Of the nearly 4,000 emergency presentations, cerebrovascular events together with epileptic seizures are again the most common reason of referral. Of the 1,150 stroke patients treated in 2015, 72,2% were diagnosed with ischaemic stroke, 18,1% with TIA or amaurosis fugax, 6,7% with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage or subdural haematoma and 3% with retinal ischemia

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 has become routine and in 2015 was performed in 35% 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,

der Notfallmedizin der Universität Ulm Prof. Dr. Klaus Muth weiter optimiert. Insbesondere auch der „Schlaganfall-Assessment-Bogen“ der mittlerweile regelmäßig durch den Rettungsdienst ausgefüllt wird, optimiert die Patienteneinweisung und -übergabe deutlich. Zum anderen hat sich die Kernspintomographie mit einer 24-stündigen MRT-Bereitschaft an allen 7 Wochentagen 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 Zeitfensters. Nicht zuletzt ist diese hohe Lyserate nur mit einem hoch spezialisierten, routinierten und motivierten Team aus Ärzten und Pflege möglich.

Seit April 2015 steht nun nach einer längeren Planungsphase auch vor Ort im RKU eine eigene Angiographieanlage zur Verfügung, um Schlaganfallpatienten mit proximalen Gefäßverschlüssen schneller und effektiver interventionell mittels Thrombektomie behandeln zu können.

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

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.

Since 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 were planned. In 2015 the RKU got finally its own angiography system 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

Die Entwicklungen 2015 sind erneut ein Beleg für die hervorragende Arbeit des Pflege-, Therapeuten-, und Ärzteteams und spiegelt erneut deren enorme Motivation und Einsatz für die Patientenversorgung auf höchstem Niveau wider.

Eine Neuerung des letzten Jahres war im Bereich der ätiologischen Abklärung von ischämischen Schlaganfällen die Einführung implantierbarer Herzmonitore. 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 (ESUS), unter die Haut implantiert werden. Ziel der Implantation ist hier die Detektion eines möglichen paroxysmalen Vorhofflimmerns. Diese Methode gehörte dieses Jahr mit über 60 Implantationen bereits zur Standardabklärung bei unklaren Schlaganfällen mit embolischem Muster. Besonderes Engagement bei der Umsetzung dieser neuen Diagnostikmethode zeigten Herr Dr. med. univ. Vollmuth und Frau Dr. med. univ. K. Goder.

Die Nachsorge dieser Patienten findet in unserer Schlaganfallsprechstunde in Zusammenarbeit mit der Schrittmacherambulanz der Ulmer Universitätsklinik für Kardiologie (Innere Medizin II) oder dem behandelnden niedergelassenen Kardiologen statt.

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.

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 25% to 224 patients. Further expansion of outpatient follow-up care is planned.

In addition to the current multicentre studies REVACEPT (Inhibitor of Platelet Adhesion in Symptomatic Carotid Stenosis), 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) in 2015 the RE-SPECT ESUS trials (Dabigatran Etexilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source) was launched. Several studies on secondary prophylaxis are in the pipeline for 2016.

Auch hierüber hinaus erfolgte weiterhin zur Verbesserung der Nachsorge der Schlaganfallpatienten die Behandlung in der neurovaskulären Ambulanz durch kontinuierlich eingesetzte Ärzte. Bei steigender Nachfrage stieg die Zahl der vorstelligen Patienten um über 25 % auf 224 Patienten an.

Im Jahr 2015 wurde die Neuroprotektionsstudie ACTION (Natalizumab beim akuten Schlaganfall) abgeschlossen. Fortgeführt wurden die Multicenter-Studien REVACEPT (Thrombozytenhemmung bei symptomatischen Karotisstenosen), ECASS-4 (randomisierte Studie zur Lysetherapie im 4,5-9-Stunden-Zeitfenster), und die WAKE-UP Studie (randomisierte Studie zur MRT-basierten Lyse bei Schlaganfall im unklaren Zeitfenster).

Neu begonnen wurde die Sekundärprophylaxestudie RE-SPECT ESUS (ASS vs. Dabigatran bei embolischen Schlaganfällen unklarer Ursache). Für 2016 sind erneut mehrere Studien im Bereich der Akuttherapie als auch Sekundärprophylaxe nach einem Schlaganfall geplant.

Am 19. September fand im RKU das 3. Ulmer Schlaganfallsymposium unter Zusammenarbeit mit der Neuroradiologie des RKU statt (s. Flyer). Die interessanten Vorträge aus dem Bereich der neurologischen, neuroradiologischen, kardiologischen und notfallmedizinischen

3. Ulmer Schlaganfall-Symposium

Klinik für Neurologie der Universität Ulm
Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU)

19. SEPTEMBER 2015

09:00 - 13:30



Universitätsklinikum Ulm



Schlaganfallmedizin wurden sehr gut besucht, weshalb auch 2016 erneut ein Schlaganfallsymposium organisiert werden wird.

Programm

19.09.2015 - 09:00 bis 13:30 Uhr

09:00 - 09:05	Begrüßung Dr. K. Althaus / Prof. Dr. M. Schocke, RKU
09:05 - 09:25	Das Ulmer Rettungsdienstkonzept PD Dr. G. Fröba, OA Anästhesie (Notfallmedizin) Universitätsklinikum Ulm
09:25 - 09:45	Sekundärprävention des Schlaganfalls heute und in Zukunft Dr. K. Althaus, OA Neurologie (Stroke Unit) RKU
09:45 - 10:05	Schlaganfall in der Intensivmedizin - ein Update Dr. S. Jesse, OA Neurologie (Neuro-Intensivmedizin) RKU
10:05 - 10:20	PAUSE
10:20 - 10:40	Alternativen zur oralen Antikoakulation Dr. T. Dahme, OA Kardiologie (Interventionelle Elektrophysiologie) Universitätsklinikum Ulm
10:40 - 11:00	Die retinale Ischämie - ein Schlaganfall: Versorgungskonzept am RKU Dr. H. Neugebauer, Neurologie RKU
11:00 - 11:20	Das persistierende Foramen ovale (PFO) beim Schlaganfall Prof. Dr. R. Huber, CA Neurologie Klinikum Friedrichshafen
11:20 - 12:10	MITTAGSPAUSE
12:10 - 12:30	Endovascular interventions in subarachnoid hemorrhage and treatment of aneurysms Dr. S. Husain, Direktor Trainingsprogramm Interventionelle Neuroradiologie RKU / New-Delhi
12:30 - 12:50	Indikation und Erfolgsfaktoren bei Thrombektomie - Zusammenfassung der aktuellen Studienlage Dr. K. Javaheripour-Otto, Neuroradiologie RKU
12:50 - 13:10	Thrombektomie: Konzept am RKU Prof. Dr. M. Schocke, Neuroradiologie RKU
13:10 - 13:30	Schlussdiskussion und Verabschiedung

Schwindel und Gleichgewichtsstörungen



Dizziness and balance disorders



Leiter:

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

Head:

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



Ärzte:

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

Team:

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

Doktorandin

L. Barthelmäß

PhD student

L. Barthelmäß

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

(* ENT Department)

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,

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

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 Kooperation der neurologischen Klinik und der HNO-Klinik wurde im Jahr 2015 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. Mit Frau Dr. Pichler, wird eine weitere Ärztin aus der neurologischen Klinik das Team der Schwindelambulanz 2016 verstärken.

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

Weiterhin besteht großes Interesse zum Thema „Schwindel“. Dies zeigte sich in der großen Resonanz bei einer Telefonaktion, die 2015 von der Redaktion Südwestpresse Ulm veranstaltet wurde. Am Telefon beantworteten neben Prof. Dr. E. Pinkhardt und Dr. Bischof auch Dr. J. Pomper von der Universitätsklinik Tübingen die Fragen der Anrufer.

2015 wurde zudem eine retrospektive

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 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. Dr. Pichler has joined the team of the Outpatient Clinic in late 2015.

There is an ongoing large demand for this relatively new Outpatient Clinic. A virtual consultation hour for the readers of the regional newspaper Südwestpresse was held in 2015 by Prof. Dr. Pinkhardt, Dr. Bischof and Dr. Pomper from the university hospital of Tübingen). It showed a high impact of callers.

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

A large retrospective study examining the etiology of vestibular vertigo was finished in 2015. The results confirmed that only a multidisciplinary approach with optimized procedures (as established in the cooperation of the ENT department and the department

Studie zum Symptom „Drehschwindel“ beendet. Mit dieser Studie sollte die in der Fachliteratur weiterhin kontrovers diskutierte Frage, welche weiterführende Diagnostik bei diesen Patienten zur sicheren Einordnung der Symptome notwendig ist genauer untersucht werden. Zusammengefasst bestätigen die Ergebnisse die Hypothese, dass nur durch eine schnelle interdisziplinäre Diagnostik, insbesondere einschließlich der neurologischen Akutdiagnostik, alle Patienten sicher diagnostiziert und ggf. einer akuten Therapie zugeführt werden können.

Dieses Ergebnis bestärkt die bereits bestehende enge Zusammenarbeit der neurologischen und HNO-ärztlichen Universitätskliniken, die, über die ambulante Versorgung hinaus, gerade auch im Bereich der stationären Notfallversorgung, durch die optimierten interdisziplinären Abläufe eine reibungslose Versorgung von Patienten mit dem Symptom „Schwindel“ gewährleisten können.

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

of neurology), immediate access to all diagnostic procedures, especially to diagnose a possible stroke, is mandatory for emergency patients with vertigo.

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.

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

Fällen sofort der weiterführenden Diagnostik zugeführt.

Das diagnostische Spektrum der Ambulanz umfasst folgende Untersuchungsmethoden:

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

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 2015

VERANSTALTUNGEN WINTERSEMESTER 2015/2016



VERANSTALTUNGEN SOMMERSEMESTER 2015



24.03.2015

PD Dr. H. Münzberg-Grüning, Los Angeles

“Hypothalamic Leptin Targets and their Control of Energy Expenditure and Energy Homeostasis”

13.04.2015

Prof. Dr. M. Polymenidou, Zürich

“Pathogenic mechanisms in ALS and FTD: From RNA misregulation to protein aggregation”

20.04.2015

Dr. A. Rosenbohm, Ulm

Muskelkolloquium

04.05.2015

Dr. F. Leypoldt, Kiel

“Anti-NMDA Rezeptor Enzephalitis und verwandte Syndrome — Update 2015”

11.05.2015

Prof. Dr. K. Reiners, Würzburg

“Neuropathien bei Diabetes mellitus: Aktuelles aus neurologischer Sicht”

18.05.2015

Dr. M. Hornberger, Cambridge

“Neural correlates of cognition and behaviour across the ALS-FTD continuum”

08.06.2015

Prof. Dr. A. Gitler, Stanford

“High-throughput screens to define mechanisms of neurodegenerative disease: TDP-43, FUS/TLS, C9orf72 and beyond”

12.06.2015

Prof. Dr. A. La Spada, PhD, San Diego

“Dissecting the molecular basis of microsatellite repeat expansion disease: a 25 year neurogenetic odyssey”

15.06.2015

Prof. Dr. M. G. Hennerici, Mannheim

“Aktuelle Neuigkeiten und Perspektiven der Schlaganfallforschung bis 2020”

29.06.2015

Prof. Dr. W. Paulus, Göttingen

“200 Jahre transkranielle Hirnstimulation bei Schlaganfall”

13.07.2015

Prof. Dr. J.-M. Burgunder, Bern

“Neuropsychiatrische Symptomatik in mitochondrialen Cytopathien”

27.07.2015

Prof. Dr. P. A. Ringleb, Heidelberg

“Diagnostik und Verlauf intrakranieller Stenosen?”



VERANSTALTUNGEN WINTERSEMESTER 2015/2016



12.10.2015

Prof. J. Ravits, San Diego
„Updates on C9orf72 ALS/FTD“

16.11.2015

Dr. A. Tolkovsky, Cambridge
“Do new mechanisms of cell death explain cell loss in neurodegenerative disease”

21.11.2015

19. Ulmer Neurologie-Symposium

23.11.2015

Prof. R. Melki, Gif-sur-Yvette
“Structural and functional characterization of alpha-synuclein seeding assemblies in Parkinson’s disease and related disorders”

30.11.2015

Prof. Dr. M. Platten, Heidelberg
„Konzepte für personalisierte Neurologie am Beispiel der Neuroonkologie“

07.12.2015

Prof. Dr. H. Huttner, Erlangen
„Radiocarbonmethode und ihre Anwendung zur Erforschung von Neurogenese im Menschen“

14.12.2015

Prof. Dr. A. Massie, Brüssel
“System Xc- in the central nervous system: a wolf in sheep’s clothing”

21.12.2015

Dr. A. Rosenbohm, Ulm
Muskelkolloquium

18.01.2016

Dr. Jésus Gonzalez, Paris
„Diaphragm stimulation in ALS – current trial status“

20.01.2016

Prof. B. Munkhbat, Ulaanbaatar
“Population genetic study in Mongolians”

25.01.2016

Prof. Å. Petersén, Lund
“Hypothalamic pathology in Huntington disease”

01.02.2016

Prof. Dr. R. Martin, Zürich
“Translational research in Multiple Sclerosis”

15.02.2016

Dr. M. E. Than, Jena
„Structural Biology of the Amyloid Precursor Protein APP in Alzheimer’s Disease“

22.02.2016

Prof. Dr. Y. Weber, Tübingen
„Aktuelle genetische Befunde in der Epileptologie und deren Relevanz in der klinischen Praxis“

Andere Termine / In addition



09-11.04.15

CSF diagnostics - course
organised by Prof. H. Tumani
(for Turkish neurologists)

18.04.2015

Multiple Sklerose Symposium
organised by Prof. H. Tumani

27-28.04.2015

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

16-18.07.2015

CSF diagnostics - course
organised by Prof. H. Tumani

19.09.2015

3. Ulmer Schlaganfall-Symposium

27-28.10.2015

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

21.11.2015

19. Ulmer Neurologie-Symposium
organised by Prof. J. Kassubek and
Prof. A.C. Ludolph

05.12.2015

CSF diagnostics course
organised by Prof. H. Tumani

21.01. / 18.03. / 15.04. / 20.05. / 17.06. / 15.07. / 16.09. / 21.10. / 18.11. / 16.12.2015

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

Lehre



Lehrbeauftragter/e

Herr Prof. Dr. E.H. Pinkhardt (bis Okt. 2015)

Frau Dr. K. Althaus (seit Okt. 2015)



Stellvertr. Lehrbeauftragter

Herr Dr. P. Weydt

PJ-/ Prüfungs-Beauftragter

Herr Prof. Dr. J. Kassubek

Teaching



(Teaching Officer)

Prof. Dr. E.H. Pinkhardt (until October 2015)

Dr. K. Althaus (since October 2015)



Deputy Teaching Officer

Dr. P. Weydt

(Practical Training/Examination Officer)

Prof. Dr. J. Kassubek

Die große Akzeptanz des „NeuroTrack“ Programmes hat sich auch 2015 fortgesetzt. Der „NeuroTrack“ 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. 2015 haben 12 Studenten neu im Teil 1 des Neurotracks begonnen; 3 Studenten haben mit dem 3. Teil den Track

The high demand for the NeuroTrack programme has been continued 2015. 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. In 2015 12 more students have started the programme. Three students have finished the final part of NeuroTrack. The students are introduced to

abgeschlossen.

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 Prof. Dr. Pinkhardt die Studierenden und leisten damit einen Beitrag für die Nachwuchsförderung.

<http://fakultaet.medizin.uni-ulm.de/studium-lehre/studiengaenge/humanmedizin/medulm/ulmer-studenttracks/>

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

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 Prof. 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://fakultaet.medizin.uni-ulm.de/studium-lehre/studiengaenge/humanmedizin/medulm/ulmer-studenttracks/>

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

vermittelt, sondern sie bietet mit den klinischen Falldarstellungen in Form von 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 im Sinne eines OSCE (Objective Structured Clinical Examination) integriert ist. Die Durchführung dieser Prüfung direkt im Gruppenunterricht funktioniert hervorragend und führt spürbar zur Verbesserung der praktischen Fähigkeiten der Studierenden.

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.

Begleitend zum neurologischen Untersuchungskurs für das 5./6./7.

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 OCSE (Objective Structured Clinical Examination). Implementing this examination in the actual group teaching sessions works perfectly and leads to 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

Semester bot Herr Prof. Dr. E. Pinkhardt wieder eine Vorlesung an, die mit Beiträgen von Herrn Prof. Dr. I. Uttner zum Thema „Kognition“ und von Frau PD Dr. D. Lulé zu „Patientenverfügungen in der Neurologie“ im Rahmen des Querschnittfachs 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 Mitwirkung von Fr. Prof. Dr. C. von Arnim, Dr. P. Weydt, Dr. A. Rosenbohm, Dr. J. Dorst, Fr. Dr. S. Jesse und Prof. Dr. E. Pinkhardt vertreten.

Im Bereich Neurorehabilitation / Neurogeriatrie wurde wie bereits seit Jahren erneut das integrierte Seminar „mit 66 Jahren“ zum Thema „Erfolgreiches Altern“ von Frau Prof. Dr. C. von Arnim und Prof. Dr. I. Uttner angeboten. Herr Prof. Uttner beteiligt sich an der Q12-Vorlesung Rehabilitation mit dem Thema „Neurologische Rehabilitation“ und veranstaltet die Vorlesungsreihe „Einführung in die klinische Neuropsychologie“.

Das regelmäßige Seminar „state of the art-MR-Bildgebung in der Neurologie und in den Neurowissenschaften“ von Frau PD Dr. D. Lulé, Herrn PD Dr. H.-P. Müller und Frau Dr. K. Althaus über 6 Einzeltermine fand auch 2015 wieder interessierte Zuhörer. Neu wurde das Seminar „Das Auge als Zugang zum Gehirn“ von PD Dr. H.-P. Müller,

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, Prof. 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 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, Dr. P. Weydt, Dr. A. Rosenbohm, Dr. J. Dorst, Dr. S. Jesse and Prof. Dr. E. Pinkhardt.

In the field of neuro-rehabilitation and neuro-geriatrics the integrated seminar “with 66 years” was again held in 2015 by Prof. Dr. c. von Arnim and Prof. Dr. I. Uttner. Prof. Dr. Uttner participated in the Q12 lectures “rehabilitation” with the lecture “neuro-rehabilitation”. Likewise he conducted the lecture series “Introduction to clinical neuropsychology”.

The regular seminar ‘State of the art MRI in neurology and the neurosciences’ by Dr. Lulé, PD Dr. H.-P. Müller and Dr. K. Althaus again found an interested audience in 2014. The seminar

Dr. M. Gorges und Prof. Dr. E. Pinkhardt angeboten. Die Seminare tragen wesentlich dazu bei, das Verständnis für diesen wichtigen Schwerpunkt der Neurowissenschaften zu fördern.

Für die Studierenden der Biologie (Master) wird das Nebenfach „Clinical Neuroscience“ (Praktikum und Seminaren) angeboten, für die Studierenden der Molekularen Medizin gibt es das Wahlmodul „Clinical Neuroscience“ (Vorlesungen und Klausur). Organisation und Durchführung obliegen 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).

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.

Erstmals wurde in diesem Semester der neu eingerichtete Studiengang „Translational and Molecular Neurosciences“ angeboten. Die Abteilung Neurologie ist dabei wesentlich an der Ausrichtung des Curriculums beteiligt.

“The eye as a window into the brain”, held by PD Dr. H.-P. Müller, Dr. M. Gorges and Prof. Dr. E. Pinkhardt was newly introduced in 2015. Both seminars make 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 (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.

For the first time the new major “Translational and Molecular Neurosciences” was held in 2015. The department of Neurology contributes substantially to the curriculum. A newly developed lecture series was held that covers

Es wurde eine Vorlesungsreihe zur klinischen Neurologie an der Schnittstelle zu wissenschaftlichen Fragestellungen durchgeführt, die in den folgenden Semestern mit Vorlesungen, Seminaren und Workshops zu spezifischen Themengebieten ergänzt werden wird.

neurological topics at the intersection between clinics and research. Lectures, seminars and workshops to a broad range will follow.

Habilitationen Promotionen 2015

Habilitationen

Jesse Sarah

(Früh-)diagnose neurodegenerativer Erkrankungen – proteomische Lösungsansätze

Lulé Dorothée

Entscheidungen für oder gegen das Leben mit ALS – ein multifaktorieller Prozess

Weydt Patrick

Mechanisms and Modifiers of Energy Metabolism in ALS and Huntington Disease

Dr. med.**Haas Carina**

Veränderungen der Herzfrequenz und Reaktion auf eine Benzodiazepin-Gabe als Prädiktoren für das Überleben eines nonkonvulsiven Status epilepticus

Hildebrandt, Viviane

Das Fail-Arm-Syndrom als Variante der amyotrophen Lateralsklerose

Kehrle, Felicia

Wirkung von Johanniskrautextrakt im Vergleich zu Fluoxetin auf sich entwickelnde Neurone in vitro

Schäle (Reimer) Valentina

Einfluss mitochondrialer Schädigung im Alter und bei neurodegenerativen Erkrankungen auf die alternative Aktivierung und Phagozytosefähigkeit von Mikrogliazellen

Tritschler, Heike

Altersabhängige Untersuchung der inflammatorischen Antwort von primären Mikrogliazellen des SOD1-Mausmodells der amyotrophen Lateralsklerose

Vogelsang Martin

Amygdala-Volumetrie bei Formen der motorischen Systemdegeneration

Dr. biol. hum.**Caesar Mareike**

Cellular and systemic effects of Parkinson's disease-related LRRK2 mutations: An investigation of cytoskeletal function and the innate immune system in transgenic mice and human LRRK2 mutation carriers

Dr. rer. nat.**Pasquarelli Noemi**

Inhibition of monoacylglycerol lipase as a therapeutic strategy for neurodegenerative diseases

Wiesner Diana

Neurotherapeutische Strategien für die Amyotrophe Lateralsklerose

**Master in Molecular Medicine****Krattenmacher Diana**

The influence of LRRK2 on the hyperactivity of peripheral blood monocytes in Parkinson's disease

Müller Max

Generierung zweier Zebrafisch-Modelle zur in vivo Messung der Oligomerisierung von α -Synuclein

Bachelor in Molecular Medicine

Brückner Karin

Endres Sascha

Freitag Kiara

Publikationen / Publications

1. Abdelhak A, Junker A, Brettschneider J, Kassubek J, Ludolph AC, Otto M, Tumani H. Brain-Specific Cytoskeletal Damage Markers in Cerebrospinal Fluid: Is There a Common Pattern between Amyotrophic Lateral Sclerosis and Primary Progressive Multiple Sclerosis? *Int J Mol Sci* 2015;16(8):17565-88
2. Agosta F, Al-Chalabi A, Filippi M, Hardiman O, Kaji R, Meininger V, Nakano I, Shaw P, Shefner J, van den Berg LH, Ludolph A; WFN Research Group on ALS/MND. The El Escorial criteria: Strengths and weaknesses. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16(1-2):1-7
3. Arima H, Heeley E, Delcourt C, Hirakawa Y, Wang X, Woodward M, Robinson T, Stapf C, Parsons M, Lavados PM, Huang Y, Wang J, Chalmers J, Anderson CS; INTERACT2 Investigators; INTERACT2 Investigators. Optimal achieved blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT2 [incl. Juettler E]. *Neurology* 2015;84(5):464-71
4. Bender A, Jox RJ, Grill E, Straube A, Lulé D. Persistent vegetative state and minimally conscious state. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(14):235-42
5. Böhm S, Ludolph AC, Lule D. Lebensverlängernde oder –verkürzende Maßnahmen bei ALS-Patienten. *NeuroTransmitter* 2015;26(9):2-5
6. Bösel J, Schönenberger S, Dohmen C, Jüttler E, Staykov D, Zweckberger K, Hacke W, Schwab S, Torbey MT, Huttner HB; stellvertretend für die Teilnehmer der „International Consensus Conference on Critical Care Management of Patients Following Large Hemispheric Infarct“ der NCS und DGNI). Intensivtherapie des raumfordernden ischämischen Hemisphäreninfarkts. *Nervenarzt* 2015;86(8):1018-30
7. Braak H, Del Trecidi K. Neuroanatomy and pathology of sporadic Alzheimer's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2015;215:1-162
8. Braak H, Del Tredici K. The pre-clinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain* 2015;138(Pt 10):2814-33
9. Brettschneider J, Del Tredici K, Lee VM, Trojanowski JQ. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nat Rev Neurosci* 2015;16(2):109-20
10. Büchner A, Krumova P, Ganesan S, Bähr M, Eckermann K, Weishaupt JH. Sumoylation of p35 Modulates p35/Cyclin-Dependent Kinase

- (Cdk) 5 Complex Activity. *Neuro-molecular Med* 2015;17(1):12-23
11. Cantó E, Tintoré M, Villar LM, Costa C, Nurtdinov R, Álvarez-Cermeño JC, Arrambide G, Reverter F, Deisenhammer F, Hegen H, Khademi M, Olsson T, Tumani H, Rodríguez-Martín E, Piehl F, Bartos A, Zimova D, Kotoucova J, Kuhle J, Kappos L, García-Merino JA, Sánchez AJ, Saiz A, Blanco Y, Hintzen R, Jafari N, Brassat D, Lauda F, Roesler R, Rejdak K, Papuc E, de Andrés C, Rauch S, Khalil M, Enzinger C, Galimberti D, Scarpini E, Teunissen C, Sánchez A, Rovira A, Montalban X, Comabella M. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain* 2015;138(Pt 4):918-31
 12. Chhabra R, Ruozzi B, Vilella A, Belletti D, Mangus K, Pfaender S, Sarowar T, Boeckers TM, Zoli M, Forni F, Vandelli MA, Tosi G, Grabrucker AM. Application of Polymeric Nanoparticles for CNS Targeted Zinc Delivery In Vivo. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015;14(8):1041-53
 13. Chhabra R, Tosi G, Grabrucker AM. Emerging Use of Nanotechnology in the Treatment of Neurological Disorders *Curr Pharm Des* 2015;21(22):3111-30
 14. Correia K, Harold D, Kim KH, Holmans P, Jones L, Orth M, Myers RH, Kwak S, Wheeler VC, MacDonald ME, Gusella JF, Lee JM. The Genetic Modifiers of Motor OnsetAge (GeM MOA) Website: Genome-wide Association Analysis for Genetic Modifiers of Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis* 2015;4(3):279-84
 15. Dankowski T, Buck D, Andlauer T, Antony G, Bayas A, Bechmann L, Berthele A, Bettecken T, Chan A, Franke A, Gold R, Graetz C, Haas J, Hecker M, Herms S, Infante-Duarte C, Joeckel K-H, Kieseier BC, Knier B, Knop M, Kuempfel T, Lichtner P, Lieb W, Lill CM, Limmroth V, Linker RA, Loleit V, Meuth SG, Moebus S, Mueller-Myhsok B, Nischwitz S, Noethen MM, Paul F, Puetz M, Ruck Ts, Salmen A, Stangel M, Stellmann J-Pc, Strauch K, Stuerner KH, Tackenberg B, Bergh F, Tumani H, Waldenberger M, Weber F, Wiendl H, Wildemann B, Zettl UK, Ziemann U, Zipp F, Hemmer B, Ziegler A, German Competence Network. . Successful Replication of GWAS Hits for Multiple Sclerosis in 10,000 Germans Using the Exome Array. *Genet Epidemiol* 2015;39(8): 601-608
 16. Dankowski T, Buck D, Andlauer TF, Antony G, Bayas A, Bechmann L, Berthele A, Bettecken T, Chan A, Franke A, Gold R, Graetz C, Haas J, Hecker M, Herms S, Hohlfeld R, Infante-Duarte C, Joeckel K-H, Kieseier BC, Knier B, Knop M, Lichtner P, Lieb W, Lill CM, Limmroth V, Linker RA, Loleit V, Meuth S, Moebus S, Mueller-

- Myhsok B, Nischwitz S, Noethen MM, Friedemann P, Puetz M, Ruck T, Salmen A, Stangel M, Stellmann J-P, Strauch K, Stuerner KH, Tackenberg B, Bergh F, Then, Tuman H, Waldenberger M, Weber F, Wiend H, Wildemann B, Zettl UK, Ziemann U, Zipp F, Hemmer B, Ziegler A, German Competence Network Multiple Exome Array GWAS in 10,000 Germans Identifies Association between MUC22 and Multiple Sclerosis. *Hum Hered* 2015;79(1): 32-33
17. Demestre M, Orth M, Föhr KJ, Achberger K, Ludolph AC, Liebau S, Boeckers TM. Formation and characterisation of neuromuscular junctions between hiPSC derived motoneurons and myotubes. *Stem Cell Res* 2015;15(2):328-336
 18. Dersch R, Hottenrott T, Senel M, Lehmsiek V, Tuman H, Rauer S, Stich O. The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. *Fluids Barriers CNS* 2015;12:1-5
 19. Diehl-Wiesenecker E, von Armin CA, Dupuis L, Müller HP, Ludolph AC, Kassubek J. Adipose Tissue Distribution in Patients with Alzheimer's Disease: A Whole Body MRI Case-Control Study. *J Alzheimers Dis* 2015;48(3):825-32
 20. Dorst J, Dupuis L, Petri S, Kollew K, Abdulla S, Wolf J, Weber M, Czell D, Burkhardt C, Hanisch F, Vielhaber S, Meyer T, Frisch G, Kettemann D, Grehl T, Schrank B, Ludolph AC. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. *J Neurol* 2015;262(4):849-58
 21. Duyckaerts C, Braak H, Brion JP, Buée L, Del Tredici K, Goedert M, Halliday G, Neumann M, Spillantini MG, Tolnay M, Uchihara T. PART is part of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2015;129(5):749-56
 22. Eschbach J, von Einem B, Müller K, Bayer H, Scheffold A, Morrison BE, Rudolph KL, Thal DR, Witting A, Weydt P, Otto M, Fauler M, Liss B, McLean PJ, Spada AR, Ludolph AC, Weishaupt JH, Danzer KM. Mutual exacerbation of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α deregulation and α -synuclein oligomerization. *Ann Neurol* 2015;77(1):15-32
 23. Fauser S, Essang C, Altenmüller DM, Staack AM, Steinhoff BJ, Strobl K, Bast T, Schubert-Bast S, Stephani U, Wiegand G, Prinz M, Brandt A, Zentner J, Schulze-Bonhage A. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2015;56(1):66-76
 24. Fauser S, Uttner I, Ariño H, Scherbaum WA, Saiz A, Lewerenz J. Long latency between GAD-antibody detection and development of limbic encephalitis--a case report. *BMC Neurol* 2015;15:177
 25. Fauser S, Schulze-Bonhage A. In response: Long-term seizure

- outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2015;56(7):1177-8
26. Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Grittner U, Giese AK, Hennerici MG, Huber R, Jungehulsing GJ, Kaps M, Kessler C, Martus P, Putaala J, Ropele S, Tanislav C, Tatlisumak T, Thijs V, von Sarnowski B, Norrving B, Rolfs A; SIFAP 1 Investigators [incl. Ludolph AC]. Brain magnetic resonance imaging findings fail to suspect Fabry disease in young patients with an acute cerebrovascular event. *Stroke* 2015;46(6):1548-53
27. Feiler MS, Strobel B, Freischmidt A, Helferich AM, Kappel J, Brewer BM, Li D, Thal DR, Walther P, Ludolph AC, Danzer KM, Weishaupt JH. TDP-43 is intercellularly transmitted across axon terminals. *J Cell Biol* 2015;211(4):897-911
28. Ferreira JJ, Rosser A, Craufurd D, Squitieri F, Mallard N, Landwehrmeyer B. Ethyl-eicosapentaenoic acid treatment in Huntington's disease: A placebo-controlled clinical trial. *Mov Disord* 2015;30(10):1426-9
29. Filippi M, Agosta F, Grosskreutz J, Benatar M, Kassubek J, Verstraete E, Turner MR and Neuroimaging Society in ALS (NiSALS). Progress toward a neuroimaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2015;14(8):786-8
30. Fischer K, Moewes D, Koch M, Müller HP, Jacobs G, Kassubek J, Lieb W, Nöthlings U. MRI-determined total volumes of visceral and subcutaneous abdominal and trunk adipose tissue are differentially and sex-dependently associated with patterns of estimated usual nutrient intake in a northern German population. *Am J Clin Nutr* 2015;101(4):794-807
31. Fischer K, Rüttgers D, Müller HP, Jacobs G, Kassubek J, Lieb W, Nöthlings U. Association of Habitual Patterns and Types of Physical Activity and Inactivity with MRI-Determined Total Volumes of Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue in a General White Population. *PLoS One* 2015;10(11):e0143925
32. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Müller K, Marroquin N, Nordin F, Hübers A, Weydt P, Pinto S, Press R, Millicamps S, Molko N, Bernard E, Desnuelle C, Soriani MH, Dorst J, Graf E, Nordström U, Feiler MS, Putz S, Boeckers TM, Meyer T, Winkler AS, Winkelman J, de Carvalho M, Thal DR, Otto M, Brännström T, Volk AE, Kursula P, Danzer KM, Lichtner P, Dikic I, Meitinger T, Ludolph AC, Strom TM, Andersen PM, Weishaupt JH. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nat Neurosci* 2015;18(5):631-6
33. Freischmidt A, Schöpfli M, Feiler MS, Fleck AK, Ludolph AC, Weishaupt JH. Profilin 1 with the amy-

- trophic lateral sclerosis associated mutation T109M displays unaltered actin binding and does not affect the actin cytoskeleton. *BMC Neurosci* 2015;16(1):77
34. Freischmidt A, Müller K, Zondler L, Weydt P, Mayer B, von Arnim CA, Hübers A, Dorst J, Otto M, Holzmann K, Ludolph AC, Danzer KM, Weishaupt JH. Serum microRNAs in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2015;36(9):2660.e15-20
 35. Gahr M, Lauda F, Wigand ME, Connemann BJ, Rosenbohm A, Tumani H, Reindl M, Uzelac Z, Lewerenz J. Periventricular white matter lesion and incomplete MRZ reaction in a male patient with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis presenting with dysphoric mania. *BMJ Case Rep* 2015;2015
 36. Gao L, Brenner D, Llorens-Bobadilla E, Saiz-Castro G, Frank T, Wieghofer P, Hill O, Thiemann M, Karray S, Prinz M, Weishaupt JH, Martin-Villalba A. Infiltration of circulating myeloid cells through CD95L contributes to neurodegeneration in mice. *J Exp Med* 2015 ;212(4):469-80
 37. Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. Genetic Modifiers of Huntington's Disease GeM-HD Consortium. Identification of Genetic Factors that Modify Clinical Onset of Huntington's Disease. *Cell*. 2015;162(3):516-26
 38. Gorges M, Müller HP, Lulé D, Del Tredici K, Brettschneider J, Keller J, Pfandl K, Ludolph AC, Kassubek J, Pinkhardt EH. Eye Movement Deficits Are Consistent with a Staging Model of pTDP-43 Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One* 2015;10(11):e0142546
 39. Gorges M, Müller HP, Lulé D, LANDSCAPE Consortium, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Kassubek J. To rise and to fall: functional connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2015;36(4): 1727-35
 40. Gorges M, Müller HP, Pinkhardt EH, Kassubek J, Ludolph AC. In vivo-Staging der zentralen Neuropathologie bei Amyotropher Lateralsklerose: Konzepte mittels Diffusionstensor-Bildgebung und Video-Okulographie. *Klinische Neurophysiologie* 2015; 46 (4):182-185
 41. Gregory S, Cole JH, Farmer RE, Rees EM, Roos RA, Sprengelmeyer R, Durr A, Landwehrmeyer B, Zhang H, Scahill RI, Tabrizi SJ, Frost C, Hobbs NZ. Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Shows Progressive Changes in White Matter in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis* 2015;4(4):333-46
 42. Hagmeyer S, Mangus K, Boeckers TM, Grabrucker AM. Effects of trace metal profiles characteristic for autism on synapses in

- cultured neurons. *Neural Plast* 2015;2015:985083
43. Hagmeyer S, Haderspeck JC, Grabrucker AM. Behavioral impairments in animal models for zinc deficiency. *Front Behav Neurosci* 2015;8:443
44. Halbgebauer S, Haußmann U, Klafki H, Tumani H, Wiltfang J, Otto M. Capillary isoelectric focusing immunoassay as a new nanoscale approach for the detection of oligoclonal bands. *Electrophoresis* 2015;36(2):355-62
45. Hammer C, Wanitchakool P, Siri-anant L, Papiol S, Monnheim M, Faria D, Ousingawat J, Schramek N, Schmitt C, Margos G, Michel A, Kraiczy P, Pawlita M, Schreiber R, Schulz TF, Fingerle V, Tumani H, Ehrenreich H, Kunzelmann K. Coding Variant of ANO10, Affecting Volume Regulation of Macrophages, Is Associated with Borrelia Seropositivity. *Mol Med* 2015;21:26-37
46. Hawlik A, Wassner A, Ludolph AC, Lewerenz J, Rosenbohm A. Internalized capillaries in skeletal muscle biopsy. *Neuromuscul Disord* 2015;25(1):94-5
47. Heiliger E, Osmanagic A, Haase H, Golenhofen N, Grabrucker AM, Weth A, Baumgartner W. N-Cadherin-mediated cell adhesion is regulated by extracellular Zn(2+). *Metallomics* 2015;(2):355-62
48. Helferich AM, Ruf WP, Grozdakov V, Freischmidt A, Feiler MS, Zondler L, Ludolph AC, McLean PJ, Weishaupt JH, Danzer KM. α -synuclein interacts with SOD1 and promotes its oligomerization. *Mol Neurodegener* 2015;10:66
49. Henriques A, Croixmarie V, Priestman DA, Rosenbohm A, Dirrig-Grosch S, D'Ambra E, Huebecker M, Hussain G, Boursier-Neyret C, Echaniz-Laguna A, Ludolph AC, Platt FM, Walther B, Spedding M, Loeffler JP, Gonzalez De Aguilar JL. Amyotrophic lateral sclerosis and denervation alter sphingolipids and up-regulate glucosylceramide synthase. *Hum Mol Genet* 2015;24(25):7390-405
50. Hering T, Birth N, Taanman JW, Orth M. Selective striatal mtDNA depletion in end-stage Huntington's disease R6/2 mice. *Exp Neurol* 2015;266: 22-9
51. Hermann A, Reuner U, Schaefer J, Fathinia P, Leimert T, Kassubek J, Leimert M, Ludolph AC, Storch A. The diagnostic value of midbrain hyperechogenicity in ALS is limited for discriminating key ALS differential diagnoses. *BMC Neurol* 2015;15(1):33(1-5)
52. Hobbs NZ, Farmer RE, Rees EM, Cole JH, Haider S, Malone IB, Sprengelmeyer R, Johnson H, Mueller HP, Sussmuth SD, Roos RA, Durr A, Frost C, Scahill RI, Landwehrmeyer B, Tabrizi SJ. Short-interval observational data to inform clinical trial design in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg*

- Psych 86(12):1291-8
53. Hübers A, Just W, Rosenbohm A, Müller K, Marroquin N, Goebel I, Högel J, Thiele H, Altmüller J, Nürnberg P, Weishaupt JH, Kubisch C, Ludolph AC, Volk AE. De novo FUS mutations are the most frequent genetic cause in early-onset German ALS patients. *Neurobiol Aging* 2015;36(11): 3117.e1-6
 54. Jahic A, Khundadze M, Jaenisch N, Schüle R, Klimpe S, Klebe S, Frahm C, Kassubek J, Stevanin G, Schöls L, Brice A, Hübner CA, Beetz C. The spectrum of KIAA0196 variants, and characterization of a murine knockout: implications for the mutational mechanism in hereditary spastic paraplegia type SPG8. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10(1):147
 55. Japtok J, Lojewski X, Naumann M, Klingenstein M, Reinhardt P, Sternecker J, Putz S, Demestre M, Boeckers TM, Ludolph AC, Liebau S, Storch A, Hermann A. Stepwise acquirement of hallmark neuropathology in FUS-ALS iPSC models depends on mutation type and neuronal aging. *Neurobiol Dis* 2015;82:420-429
 56. Jesse S, Thal DR, Ludolph AC. Thiamine deficiency in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2015;86(10):1166-8
 57. Keller J, Gorges M, Horn HT, Aho-Özhan HE, Pinkhardt EH, Uttner I, Kassubek J, Ludolph AC, Lulé D. Eye-tracking controlled cognitive function tests in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a controlled proof-of-principle study. *J Neurol* 2015;262(8):1918-26
 58. Kim JI, Long JD, Mills JA, Downing N, Williams JK, Paulsen JS; PRE-DICT-HD Investigators and Coordinators of the Huntington Study Group [incl. Landwehrmeyer B, Orth M, Süßmuth S]. Performance of the 12-item WHODAS 2.0 in prodromal Huntington disease. *Eur J Hum Genet* 2015;23(11):1584-7
 59. Klenk J, Rapp K, Denking M, Nagel G, Nikolaus T, Peter R, Boehm BO, Koenig W, Rothenbacher D; ActiFE Study Group. Objectively measured physical activity and vitamin D status in older people from Germany [incl. Ludolph AC]. *J Epidemiol Community Health* 2015;69(4):388-92
 60. Klenk J, Kerse N, Rapp K, Nikolaus T, Becker C, Rothenbacher D, Peter R, Denking MD; ActiFE Study Group [incl. von Armin C]. Physical Activity and Different Concepts of Fall Risk Estimation in Older People--Results of the ActiFE-Ulm Study. *PLoS One* 2015;10(6):e0129098.
 61. Klöppel S, Gregory S, Scheller E, Minkova L, Razi A, Durr A, Roos RA, Leavitt BR, Papoutsi M, Landwehrmeyer GB, Reilmann R, Borowsky B, Johnson H, Mills JA, Owen G, Stout J, Scathill RI, Long JD, Rees G, Tabrizi SJ; Track-On investigators. Compen-

- sation in Preclinical Huntington's Disease: Evidence From the Track-On HD Study. *EBioMedicine* 2015;2(10):1420-9
62. Kolber P, Luessi F, Meuth SG, Klotz L, Korn T, Trebst C, Tackenberg B, Kieseier B, Kümpfel T, Fleischer V, Tumani H, Wildemann B, Lang M, Flachenecker P, Meier U, Brück W, Limmroth V, Haghighi A, Hartung HP, Stangel M, Hohlfeld R, Hemmer B, Gold R, Wiendl H, Zipp F. [Current aspects of therapy conversion for multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 2015;86(10):1236-47
63. Kraft E, Schaal MC, Lule D, König E, Scheidtmann K. The functional anatomy of motor imagery after sub-acute stroke. *NeuroRehabilitation* 2015;36(3):329-37
64. Kraus I, Besong Agbo D, Otto M, Wiltfang J, Klafki H. Detection and Differentiation of Threonine- and Tyrosine-Monophosphorylated Forms of ERK1/2 by Capillary Isoelectric Focusing-Immunoassay. *Sci Rep* 2015;5:12767
65. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adutori R, Bianchi L, Topping J, Bestwick JP, Meier UC, Marta M, Costa GD, Runia T, Evdoshenko E, Lazareva N, Thouvenot E, Iaffaldano P, Drenzo V, Khademi M, Piehl F, Comabella M, Sombekke M, Killestein J, Hegen H, Rauch S, D'Alfonso S, Alvarez-Cermeño JC, Kleinová P, Horáková D, Roessler R, Lauda F, Llufríu S, Avsar T, Uygunglu U, Altintas A, Saip S, Menge T, Rajda C, Bergamaschi R, Moll N, Khalil M, Marignier R, Dujmovic I, Larsson H, Malmstrom C, Scarpini E, Fenoglio C, Wergeland S, Laroni A, Annibali V, Romano S, Martínez AD, Carra A, Salvetti M, Uccelli A, Torkildsen Ø, Myhr KM, Galimberti D, Rejdak K, Lycke J, Frederiksen JL, Drulovic J, Confavreux C, Brassat D, Enzinger C, Fuchs S, Bosca I, Pelletier J, Picard C, Colombo E, Franciotta D, Derfuss T, Lindberg R, Yaldirli Ö, Vécsei L, Kieseier BC, Hartung HP, Villoslada P, Siva A, Saiz A, Tumani H, Havrdová E, Villar LM, Leone M, Barizzone N, Deisenhammer F, Teunissen C, Montalban X, Tintoré M, Olsson T, Trojano M, Lehmann S, Castelnovo G, Lapin S, Hintzen R, Kappos L, Furlan R, Martinelli V, Comi G, Ramagopalan SV, Giovannoni G. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler* 2015;21(8):1013-24
66. Kunadt M, Eckermann K, Stüendl A, Gong J, Russo B, Strauss K, Rai S, Kügler S, Falomir Lockhart L, Schwalbe M, Krumova P, Oliveira LM, Bähr M, Möbius W, Levin J, Giese A, Kruse N, Mollenhauer B, Geiss-Friedlander R, Ludolph AC, Freischmidt A, Feiler MS, Danzer KM, Zweckstetter M, Jovin TM, Simons M, Weishaupt JH, Schneider A. Extracellular vesicle sorting of α -Synuclein is regulated

- by sumoylation. *Acta Neuropathol* 2015;129(5):695-713
67. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellingner PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, Flechsenhar J, Neugebauer H, Jüttler E, Grau A, Palm F, Röther J, Michels P, Hamann GF, Hüwel J, Hagemann G, Barber B, Terborg C, Trostdorf F, Bänzner H, Roth A, Wöhrle J, Keller M, Schwarz M, Reimann G, Volkmann J, Müllges W, Kraft P, Classen J, Hobohm C, Horn M, Milewski A, Reichmann H, Schneider H, Schimmel E, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Witte O, Günther A, Neumann-Haefelin T, Racs AE, Nueckel M, Erbguth F, Kloska SP, Dörfler A, Köhrmann M, Schwab S, Huttner HB. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313(8):824-36
 68. Lauda F, Fangerau T, Javaheripour-Otto K, Pinkhardt E, Kassubek J, Tumani H. Natalizumab-associated cerebellar PML: a case report on how to slow down IRIS. *J Neurol* 2015;262(4):1055-7
 69. Lauda F, Neugebauer H, Reiber L, Jüttler E. Acute Silent Brain Infarction in Monocular Visual Loss of Ischemic Origin. *Cerebrovasc Dis* 2015;40(3-4):151-156
 70. Lee DH, Steinacker P, Seubert S, Turnescu T, Melms A, Manzel A, Otto M, Linker RA. Role of glial 14-3-3 gamma protein in autoimmune demyelination. *J Neuroinflammation* 2015;12:187
 71. Lewerenz J, Maher P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases-What is the Evidence? *Front Neurosci* 2015;9:469
 72. Lill CM, Rengmark A, Pihlstrøm L, Fogh I, Shatunov A, Sleiman PM, Wang LS, Liu T, Lassen CF, Meisner E, Alexopoulos P, Calvo A, Chio A, Dizdar N, Faltraco F, Forsgren L, Kirchheiner J, Kurz A, Larsen JP, Liebsch M, Linder J, Morrison KE, Nissbrandt H, Otto M, Pahnke J, Partch A, Restagno G, Rujescu D, Schnack C, Shaw CE, Shaw PJ, Tumani H, Tysnes OB, Valladares O, Silani V, van den Berg LH, van Rheenen W, Veldink JH, Lindenberger U, Steinhagen-Thiessen E; SLAGEN Consortium, Teipel S, Perneczky R, Hakonarson H, Hampel H, von Arnim CA, Olsen JH, Van Deerlin VM, Al-Chalabi A, Toft M, Ritz B, Bertram L. The role of TREM2 R47H as a risk factor for Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, amyotrophic lateral sclerosis, and Parkinson's disease. *Alzheimers Dement* 2015;11(12):1407-16
 73. Ludolph AC, Brettschneider J. TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis - is it a prion disease? *Eur J Neurol* 2015;22(5):753-61
 74. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht

- W, Shefner J, WFN Res Grp ALS MND. A revision of the El Escorial criteria-2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16(5-6): 291-292
75. Lulé D, Burkhardt C, Abdulla S, Böhm S, Kollwe K, Uttner I, Abrahams S, Bak TH, Petri S, Weber M, Ludolph AC. The Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen: A cross-sectional comparison of established screening tools in a German-Swiss population. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16(1-2):16-23
 76. Massie A, Boillée S, Hewett S, Knackstedt L, Lewerenz J. Main path and byways: non-vesicular glutamate release by system xc⁻ as an important modifier of glutamatergic neurotransmission. *J Neurochem.* 2015, 135(6):1062-1079
 77. Maier A, Deigendesch N, Müller K, Weishaupt JH, Krannich A, Röhle R, Meissner F, Molawi K, Münch C, Holm T, Meyer R, Meyer T, Zychlinsky A. Interleukin-1 Antagonist Anakinra in Amyotrophic Lateral Sclerosis--A Pilot Study. *PLoS One* 2015;10(10):e0139684
 78. McColgan P, Seunarine KK, Razi A, Cole JH, Gregory S, Durr A, Roos RA, Stout JC, Landwehrmeyer B, Scahill RI, Clark CA, Rees, Tabrizi SJ; Track-HD Investigators. Selective vulnerability of Rich Club brain regions is an organizational principle of structural connectivity loss in Huntington's disease. *Brain* 2015;138(Pt 11):3327-44
 79. Miller DH, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Wheeler-Kingshott CA, Tozer DJ, MacManus DG, Yousry TA, Goodsell M, Yang M, Zhang R, Vigiotta V, Dawson KT; CONFIRM study investigators [incl. Tumani H]. Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study. *Neurology* 2015;84(11):1145-52
 80. Minkova L, Scheller E, Peter J, Abdulkadir A, Kaller CP, Roos RA, Durr A, Leavitt BR, Tabrizi SJ, Klöppel S; TrackOn-HD Investigators. Detection of Motor Changes in Huntington's Disease Using Dynamic Causal Modeling. *Front Hum Neurosci* 2015;9:634
 81. Mohamadi RM, Svobodova Z, Bilkova Z, Otto M, Taverna M, Descroix S, Viovy JL. An integrated microfluidic chip for immunocapture, preconcentration and separation of β -amyloid peptides. *Biomicrofluidics* 2015;9(5): 054117
 82. Nagel G, Herbolzheimer F, Riepe M, Nikolaus T, Denking MD, Peter R, Weinmayr G, Rothenbacher D, Koenig W, Ludolph AC, von Arnim CA; ActiFE Study group. Serum Vitamin D Concentrations and Cognitive Function in a Population-Based Study among Older Adults in South Germany. *J Alzheimers Dis* 2015;45(4):1119-26

83. Oeckl P, Steinacker P, Feneberg E, Otto M. Cerebrospinal fluid proteomics and protein biomarkers in frontotemporal lobar degeneration: Current status and future perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2015;1854(7):757-68
84. Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Sijben J, Scarpini E, Vandewoude MF, Vellas B, Witkamp R, Kamphuis PJ, Scheltens P. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis* 2015;44(2):471-80
85. Pasquarelli N, Porazik C, Hanselmann J, Weydt P, Ferger B, Witting A. Comparative biochemical characterization of the monoacylglycerol lipase inhibitor KML29 in brain, spinal cord, liver, spleen, fat and muscle tissue. *Neuropharmacology* 2015;91:148-56
86. Poewe W, Seppi K, Fitzer-Attas CJ, Wenning GK, Gilman S, Low PA, Giladi N, Barone P, Sampaio C, Eyal E, Rascol O; Rasagiline-for-MSA investigators [incl. Ludolph AC]. Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14(2):145-52
87. Polivka D, von Arnim CA. [Vitamins and nutritional supplements in older persons: How to diagnose and when to substitute?]. *Internist* 2015;56(11): 1318-24
88. Rau D, Lang M, Harth A, Naumann M, Weber F, Tumani H, Bayas A. Listeria Meningitis Complicating Alemtuzumab Treatment in Multiple Sclerosis--Report of Two Cases. *Int J Mol Sci* 2015;16(7):14669-76
89. Reilmann R, Rouzade-Dominguez ML, Saft C, Süßmuth SD, Priller J, Rosser A, Rickards H, Schöls L, Pezous N, Gasparini F, Johns D, Landwehrmeyer GB, Gomez-Mancilla B. A randomized, placebo-controlled trial of AFQ056 for the treatment of chorea in Huntington's disease. *Mov Disord* 2015;30(3):427-31
90. Rikkert M, Verhey FR, Blesa R, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Sijben J, Scarpini E, Vandewoude MFJ, Vellas B, Witkamp R, Kamphuis P, Scheltens P. Tolerability and Safety of Souvenaid in Patients with Mild Alzheimers Disease: Results of Multi-Center, 24-Week, Open-Label Extension Study. *J Alzheimers Dis* 2015;44(2): 471-480
91. Rosenbohm A, Buckert D, Griescher N, Walcher T, Kassubek J, Rottbauer W, Ludolph AC, Bernhardt P. Early diagnosis of cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathy by cardiac magnetic resonance tomography. *J Neurol* 2015;262(4):949-56
92. Roskopf J, Müller HP, Dreyhaupt J, Gorges M, Ludolph AC, Kas-

- subek J. Ex post facto assessment of diffusion tensor imaging metrics from different MRI protocols: Preparing for multicentre studies in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16(1-2):92-101
93. Rothenbacher D, Capkun G, Uenal H, Tumani H, Geissbühler Y, Tilson H. New opportunities of real-world data from clinical routine settings in life-cycle management of drugs: example of an integrative approach in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015;31(5):953-65
94. Rüttgers D, Fischer K, Koch M, Lieb W, Müller HP, Jacobs G, Kasubek J, Nöthlings U. Association of food consumption with total volumes of visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue in a Northern German population. *Br J Nutr* 2015;114(11):1929-40
95. Schneider-Gold C, Krogias C1, Neusch C, Hasselblatt M, Gold R. Sonographic monitoring of severe focal B-cell myositis of the anterior calf muscle responsive to rituximab. *Muscle Nerve* 2015;52(5):911-3
96. Smith KM, Eyal E, Weintraub D; ADAGIO Investigators [incl. Ludolph A]. Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO study: effects on nonmotor symptoms and tolerability. *JAMA Neurol.* 2015 Jan;72(1):88-95
97. Schoensteiner S, Kirchner E, Mack S, Bauder-Missbach H, Hamel T, Fuerniss T, Orth M, Landwehrmeyer B, Riester A, Prokein A, Erhardt E, Kunecki J, Eisenschink AM, Pieger R, Doehner H, Schlenk RF. A randomized phase-3 study in patients with chemotherapy-induced sensorimotor polyneuropathy evaluating an integrated program including massage, structured kinesthetic three-dimensional mobilization, physical exercises with or without whole-body vibration. *Oncology Research and Treatment* 2015;38:Suppl 5:189-189
98. Schorr B, Schlee W, Arndt M, Lulé D, Kolassa IT, Lopez-Rolon A, Bender A. Stability of auditory event-related potentials in coma research. *J Neurol* 2015;262(2):307-15
99. Süßmuth SD, Haider S, Landwehrmeyer GB, Farmer R, Frost C, Tripepi G, Andersen CA, Di Bacco M, Lamanna C, Diodato E, Massai L, Diamanti D, Mori E, Magnoni L, Dreyhaupt J, Schiefele K, Craufurd D, Saft C, Rudzinska M, Ryglewicz D, Orth M, Brzozy S, Baran A, Pollio G, Andre R, Tabrizi SJ, Darpo B, Westerberg G; PADDINGTON Consortium. An exploratory double-blind, randomized clinical trial with selisistat, a SirT1 inhibitor, in patients with Huntington's disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(3):465-76
100. Süßmuth SD, Müller VM, Geitner C, Landwehrmeyer GB, Iff S, Gemperli A, Orth M. Fat-

- free mass and its predictors in Huntington's disease. *J Neurol* 2015;262(6):1533-40
101. Thal DR, von Arnim CA, Griffin WS, Mrazek RE, Walker L, Attems J, Arzberger T. Frontotemporal lobar degeneration FTLD-tau: preclinical lesions, vascular, and Alzheimer-related co-pathologies. *J Neural Transm* 2015;122(7):1007-18
 102. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rascol O, Ehret R, Vališ M, Satori M, Krygowska-Wajs A, Marti MJ, Reimer K, Ok-sche A, Lomax M, DeCesare J, Hopp M; PANDA study group [incl. Kassubek JJ]. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14(12):1161-70
 103. Tumani H, Jobs C, Brettschneider J, Hoppner AC, Kerling F, Fauser S. Effect of epileptic seizures on the cerebrospinal fluid - A systematic retrospective analysis. *Epilepsy Res* 2015;114:23-31
 104. Urbach H, Rauer S, Mader I, Paus S, Wagner J, Malter MP, Prüss H, Lewerenz J, Kassubek J, Hegen H, Auer M, Deisenhammer F, Ufer F, Bien CG, Baumgartner A. Supratentorial white matter blurring associated with voltage-gated potassium channel-complex limbic encephalitis. *Neuroradiology* 2015;57(12):1203-9
 105. Vela G, Stark P, Socha M, Sauer AK, Hagmeyer S, Grabrucker AM. Zinc in gut-brain interaction in autism and neurological disorders. *Neural Plast* 2015;2015:972791
 106. Verstraete E, Turner MR, Grosskreutz J, Filippi M, Benatar M; attendees of the 4th NISALS meeting [incl. Kassubek JJ]. Mind the gap: The mismatch between clinical and imaging metrics in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16(7-8):524-9
 107. Villar LM, Costa-Frossard L, Masterman T, Fernandez O, Montalban X, Casanova B, Izquierdo G, Coret F, Tumani H, Saiz A, Arroyo R, Fink K, Leyva L, Espejo C, Simó-Castelló M, García-Sánchez MI, Lauda F, Llufríu S, Álvarez-Lafuente R, Olascoaga J, Prada A, Oterino A, de Andrés C, Tintoré M, Ramió-Torrentà L, Rodríguez-Martín E, Picón C, Comabella M, Quintana E, Agüera E, Díaz S, Fernandez-Bolaños R, García-Merino JA, Landete L, Menéndez-González M, Navarro L, Pérez D, Sánchez-López F, Serrano-Castro PJ, Tuñón A, Espiño M, Muriel A, Bar-Or A, Álvarez-Cermeño JC. Lipid-specific immunoglobulin M bands in cerebrospinal fluid are associated with a reduced risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with natalizumab. *Ann Neurol* 2015;77(3):447-57

108. von Arnim CAF. Hoch dosiertes Vitamin E beim Morbus Alzheimer – Pro. *Akt Neurol* 2015;42:270-273
109. von Einem B, Wahler A, Schips T, Serrano-Pozo A, Proepper C, Boeckers TM, Rueck A, Wirth T, Hyman BT, Danzer KM, Thal DR, von Arnim CA. The Golgi-Localized γ -Ear-Containing ARF-Binding (GGA) Proteins Alter Amyloid- β Precursor Protein (APP) Processing through Interaction of Their GAE Domain with the Beta-Site APP Cleaving Enzyme 1 (BACE1). *PLoS One* 2015;10(6):e0129047
110. von Sarnowski B, Schminke U, Grittner U, Fazekas F, Tanislav C, Kaps M, Tatlisumak T, Putaala J, Haeusler KG, Borges do Amaral E Silva AD, Kinsella JA, McCabe DJ, Tobin WO, Huber R, Willeit J, Furtner M, Bodechtel U, Rolfs A, Kessler C, Hennerici MG. Cervical artery dissection in young adults in the stroke in young Fabry patients (sifap1) study. *Cerebrovasc Dis* 2015;39(2):110-21
111. Wagner J, Krauss S, Shi S, Ryazanov S, Steffen J, Miklitz C, Leonov A, Kleinknecht A, Göricke B, Weishaupt JH, Weckbecker D, Reiner AM, Zinth W, Levin J, Ehninger D, Remy S, Kretzschmar HA, Griesinger C, Giese A, Fuhrmann M. Reducing tau aggregates with anle138b delays disease progression in a mouse model of tauopathies. *Acta Neuropathol* 2015;130(5):619-31
112. Wang P, Bohr W, Otto M, Danzer KM, Mizaikoff B. Quantifying amyloid fibrils in protein mixtures via infrared attenuated-total-reflection spectroscopy. *Anal Bioanal Chem* 2015;407(14):4015-21
113. Warnke C, Stettner M, Lehmensiek V, Dehmel T, Mausbach AK, von Geldern G, Gold R, Kümpfel T, Hohlfeld R, Mäurer M, Stangel M, Straeten V, Limmroth V, Weber T, Kleinschnitz C, Wattjes MP, Svenningsson A, Olsson T, Hartung HP, Hermesen D, Tümani H, Adams O, Kieseier BC. Natalizumab exerts a suppressive effect on surrogates of B cell function in blood and CSF. *Mult Scler* 2015;21(8):1036-44
114. Wiesner D, Sinniger J, Henriques A, Dieterlé S, Müller HP, Rasche V, Ferger B, Dirrig-Grosch S, Soyulu-Kucharz R, Petersén A, Walther P, Linkus B, Kassubek J, Wong PC, Ludolph AC, Dupuis L. Low dietary protein content alleviates motor symptoms in mice with mutant dynactin/dynein-mediated neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 2015;24(8):2228-40
115. Voitalla D, Kassubek J, Timmermann L, Lauterbach T, Berkels R, Grieger F, Müller T. Reduction of gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease after a switch from oral therapy to rotigotine transdermal patch: A non-interventional prospective multicenter trial. *Parkinsonism Relat Disord*

2015;21(3):199-204

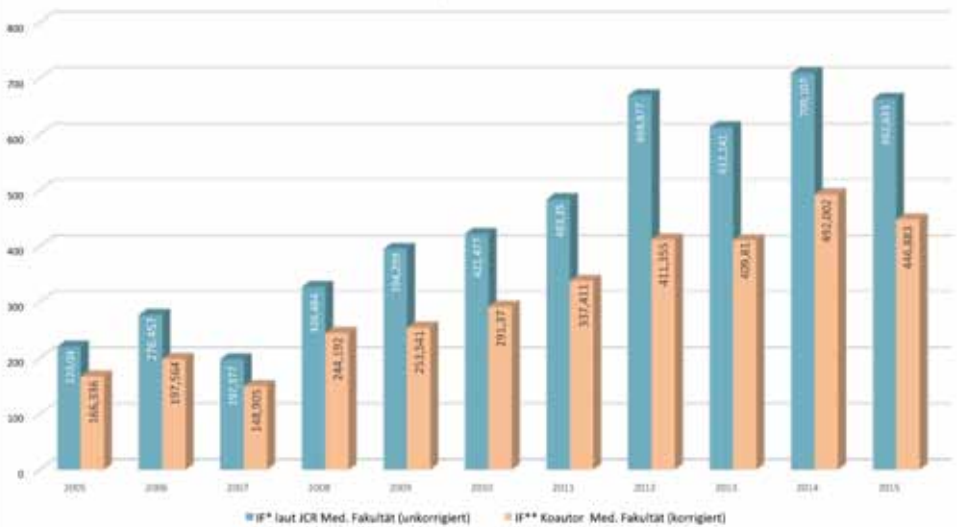
116. Wolf RC, Thomann PA, Sambataro F, Wolf ND, Vasic N, Landwehrmeyer GB, Süßmuth SD, Orth M. Abnormal cerebellar volume and corticocerebellar dysfunction in early manifest Huntington's disease. *J Neurol* 2015;262(4):859-69
117. Wurster CD, Graf H, Ackermann H, Groth K, Kassubek J, Riecker A. Neural correlates of rate-dependent finger-tapping in Parkinson's disease. *Brain Struct Funct* 2015;220(3):1637-48
118. Zielonka D, Mielcarek M, Landwehrmeyer GB. Update on Huntington's disease: advances in care and emerging therapeutic options. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(3):169-78
119. Zimmermann C, Kalepu R, Ponfick M, Reichel H, Cakir B, Zierz S, Gdynia HJ, Kassubek J, Ludolph AC, Rosenbohm A. Histological characterization and biochemical analysis of paraspinal muscles in neuromuscularly healthy subjects. *Muscle Nerve* 2015;52(1):45-54

Buchartikel / Book Articles

1. Kassubek J., Müller H.-P., F. D. Juengling: „Multimodality in functional neuroimaging“ (In: C. Stipich (Ed.): *Clinical functional MRI - Presurgical functional neuroimaging* (2nd Edition). Springer (Berlin / Heidelberg / New York / Dordrecht / London) 2015: 269-288)
- Deisenhammer Florian,
Sellebjerg Finn, Teunissen Charlotte E., Tuman Hayrettin (Herausgeber). *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology* Springer International Publishing (Verlag) 2015: 441 Seiten
2. Kasischke KA. (2015) Activity-dependent Metabolism in Glia and Neurons. Reference Module in Biomedical Sciences, Michael J. Caplan (ed.), Elsevier Ltd. Oxford, UK

PUBLIKATIONSLEISTUNGEN – MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Impact Faktoren



Impressum

Herausgeber / Editor:

Universitäts- und
Rehabilitationskliniken Ulm
Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor / Head of Department:

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

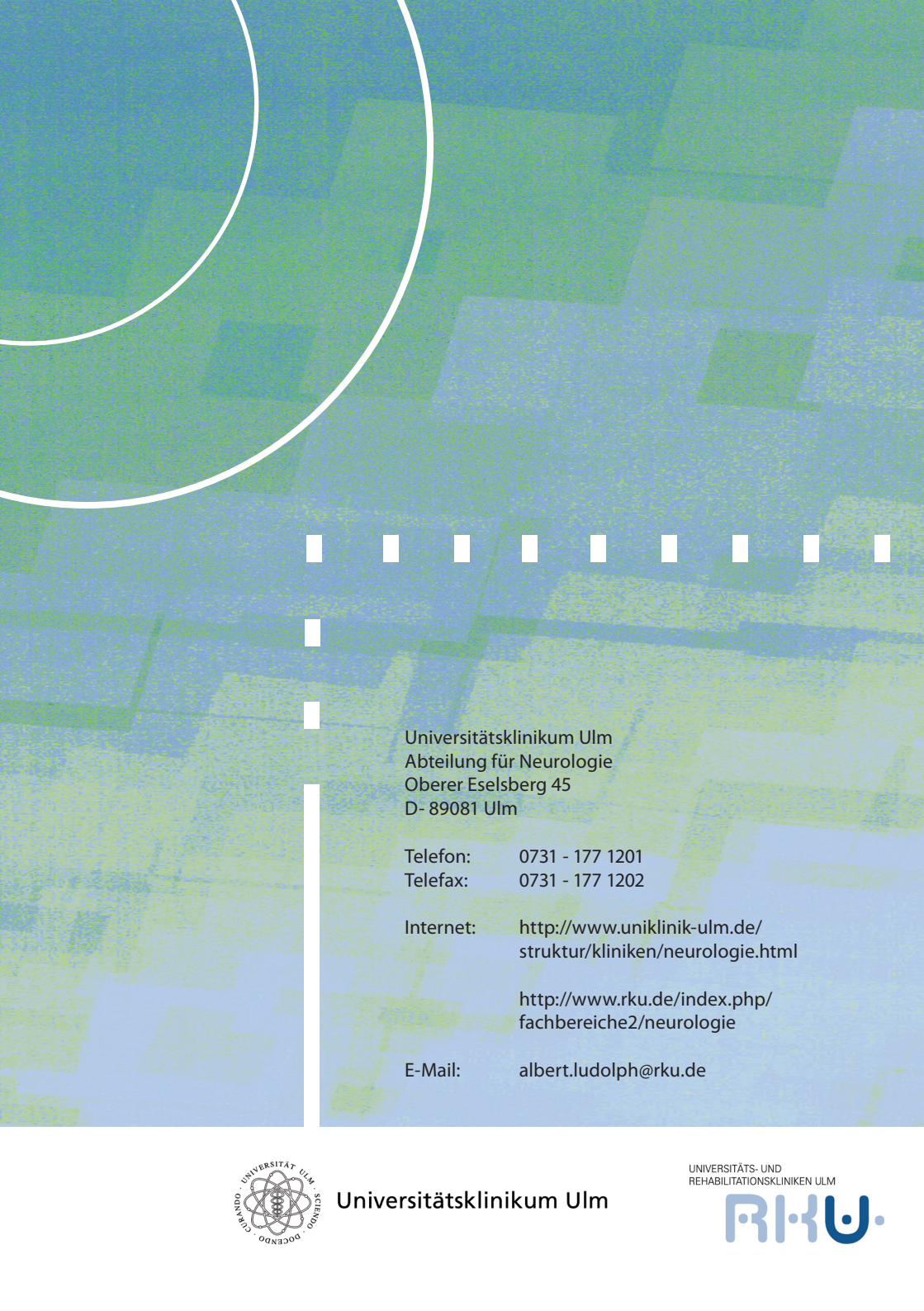
Organisation

Bettina Czech

Auflage:

500

Wir bedanken uns ganz herzlich bei allen Mitarbeitern, die uns tatkräftig unterstützt haben und ohne die es nicht möglich gewesen wäre einen solch, umfassenden Klinikbericht zu gestalten.



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

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM

