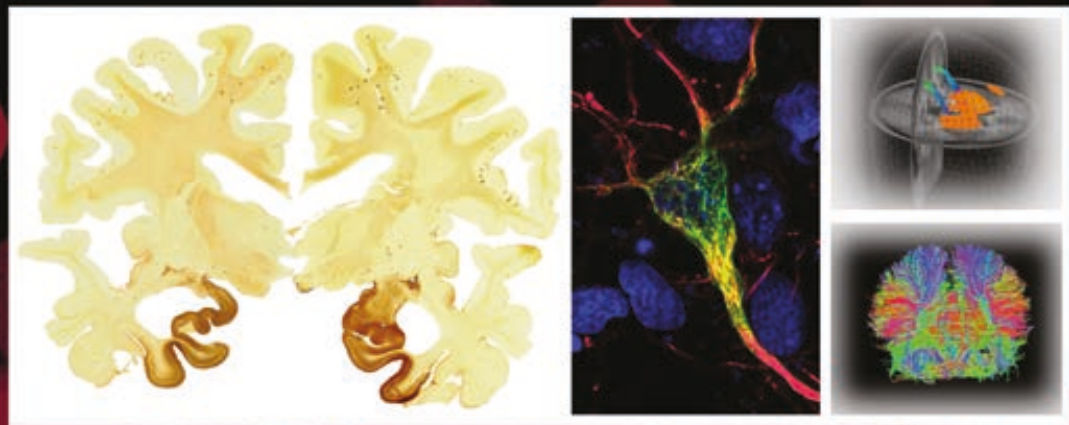


KLINIKBERICHT

Universitätsklinik für Neurologie Ulm

2016

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



Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM

RIU

Inhaltsverzeichnis / Index

Seite

1.0 Vorwort / Foreword	3
2.0 Mitarbeiter / Staff 2016	10
3.0 Preise 2016 / Awards 2016	16
4.0 Forschungsschwerpunkte / Research focus	18
4.1 Amyotrophe Lateralsklerose/ motorische Systemerkrankungen Amyotrophic Lateral Sclerosis / Motor Neuron Disease	19
4.2 Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen Amyotrophic Lateral Sclerosis / Motor System Disorders	22
4.3 Epidemiologisches ALS-FTD-Register Schwaben Epidemiological ALS FTD Registry Swabia	25
4.4 Apheresezentrum Center for Apheresis	29
4.5 Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie (Arbeitsgruppe Neurolmaging) Imaging techniques in Neurology: Magnetic resonance imaging (Working Group Neurolmaging)	35
4.6 Botulinumtoxin Therapie Specialist Botulinum Toxin	46
4.7 Demenzerkrankungen: Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde) Dementia Diseases Clinical care (memory clinic)	50
4.8 Demenzerkrankungen: Grundlagenforschung Dementia Diseases: Basic Science	54
4.9 Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und –Therapie Dysphagia-, Aphasia- and Dysarthria-Diagnostic and –Therapy	58
4.10 Entzündliche ZNS Erkrankungen mit Schwerpunkt MS Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis	62
4.11 Epilepsie / Epilepsy	67
4.12 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen Extrapyramidal Disorders	71
4.13 Geriatriischer Schwerpunkt / Geriatrics in Neurology	77
4.14 Glutathathomöostase und antioxidative Signalwege im Nervensystem Glutamate homeostasis and antioxidant signalling pathways in the nervous system	84
4.15 Morbus Huntington Ambulanz / Huntington's Disease Outpatient Service	90
4.16 Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington Molecular and cellular changes in Huntington's disease	94
4.17 Klinische Neuroanatomie / Clinical Neuroanatomy	96
4.18 Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie Laboratories for CSF Analysis, Neuro-Biobanking & Autoantibody Testing	99
4.19 Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS Molecular Genetics and epigenetics of ALS	104

4.20 Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration Molecular mechanisms of neurodegeneration	108
4.21 Muskellabor im RKU / Muscle laboratory at the RKU	111
4.22 Neurochemie und Neurodegeneration Neurochemistry and Neurodegeneration	114
4.23 Neuromuskuläre Erkrankungen / Neuromuscular Outpatient Clinic	120
4.24 Neuroonkologie / Neuro-oncology	125
4.25 Neuroophthalmologie / Neuro-ophthalmology	129
4.26 Neuropsychologie / Neuropsychology	132
4.27 Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation Neurological and Neuropsychological Rehabilitation	142
4.28 Interdisziplinäre Spezialsprechstunde für Betroffene mit Phelan McDermid-Syndrom (Deletionssyndrom 22q13) Interdisciplinary consultation hours – Phelan McDermid Syndrome	144
4.29 Kopfschmerzserkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes	147
4.30 Schlaganfall	
a. Stroke Unit / Stroke Unit	150
b. Notaufnahme / Emergency Unit	154
c. Ultraschalllabor / Ultrasound laboratory	156
d. Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe/ Schlaganfallambulanz Cerebrovascular Working Group/ Cerebrovascular policlinic:	159
4.31 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen Dizziness and balance disorders	162
4.32 Sektion Neuropsychiatrie / Section Neuropsychiatry	165
4.33 (Klinisches) Studienzentrum / Center for Clinical Research	174
4.34 System-Neurowissenschaftliche „Mesoscale“ Integration von Pathophysiologie in Neurodegeneration System-neuroscience mesoscale integration of pathophysiology in neurodegeneration	177
4.35 Zerebrale Mikroangiopathie / Cerebral microangiopathy	181
5.0 Fortbildungsveranstaltungen / Lectures	183
6.0 Lehre / Teaching	188
7.0 Habilitationen / Promotionen / Theses	194
8.0 Publikationen / Publications	196
9.0 Impressum	212

1.0 Vorwort



1.0 Foreword



Es ist mir auch dieses Jahr eine Freude Ihnen einen Bericht zum abgelaufenen Jahr 2016 geben zu können; ich hoffe der Text findet Ihr Interesse.

Ereignisse 2016

Auch dieses Jahr war in vieler Hinsicht durch die finanziellen Probleme des Universitätsklinikums Ulm geprägt; eine Schieflage, die der jetzige hauptamtliche Klinikumsvorstand nicht zu verantworten hat, die aber einen großen Anteil der Zeit und des Engagements der Mitglieder der neurologischen Klinik kostete. Im Bemühen die Bilanz des angeschlagenen Klinikums zu verbessern, ist man auf den Gedanken gekommen, die „lukrative Schlaganfallmedizin“ in das Klinikum – also aus dem Rehabilitationskrankenhaus Ulm – zu verlagern. Dabei wurde nicht bedacht, dass der Transfer von 1500 Schlaganfallpatienten auch die Versorgung von mehr als 4000 Aufnahmen bedeutet, für die eine kostenträchtige personelle Struktur sowie eine auf-

Once again, it is my great pleasure to present the annual report for the past academic year 2016. It is my hope that the contents will be of interest to readers.

Events 2016

In many respects, this year was again marked by ongoing financial problems within the Ulm University Hospital. Nevertheless, although the current University Hospital's full-time Executive Board of Directors was by no means responsible for the difficulties, the troubled financial situation placed considerable demands on the time and energies of the Department of Neurology's staff members. In an attempt to improve the balance of accounts in the University Hospital, the idea came to mind that the "lucrative Stroke Unit" could be transferred out of the Rehabilitation Clinic Ulm (RKU) into the University Hospital. In the process, one failed to take into account that a relocation of 1500 stroke patients would also mean caring for more than 4000 admissions,

wändige Infrastruktur zur Verfügung gestellt werden müssen. Es hat lange gedauert, bis schließlich die Vernunft die Oberhand erhielt.

Die finanzielle Situation der Neurologie im RKU ist dagegen, insbesondere im Vergleich zu den 15 Anfangsjahren meiner Leitungstätigkeit, recht gut. Dies liegt daran, dass wir inzwischen eine solche Patientenzahl erreicht haben, dass sich die Einrichtung einer eigenen Station für die Immunadsorption und Plasmapherese, die Einrichtung einer Gene Silencing Unit und einer Heimbeatmungsstation inzwischen lohnt. Auch die neurologische Intensivmedizin konnte unter der Leitung von PD Dr. Sarah Jesse ausgeweitet werden.

for which both an expensive personnel structure as well as an elaborate infrastructure would have to be created. It took a long time before, in the end, common sense prevailed.

By contrast, the financial situation of the Department of Neurology in the RKU is, especially in comparison to that during my first 15 years as departmental director, reasonably good. The reason for this is that, in the meantime, we have such a large number of patients that it has become worthwhile to establish our own units for immunoadsorption and plasmapheresis, for gene silencing, and for mechanical ventilation assistance at home. In addition, the neurological intensive care unit could be expanded under the direction of PD Dr. Sarah Jesse.



Immunadsorption Plasmapherese

Der Höhepunkt der Entwicklung bedeutete jedoch die Einrichtung einer neuen neurologischen Aufnahmestation; die Infrastruktur dieser Station ist für einen Neurologen beispielgebend. So kann im Rahmen der Aufnahmestation 7/24 Stunden in der Woche ein EEG abgeleitet werden, es steht ein Liquorlabor zur Verfügung und es besteht 7/24 Stunden Zugang zu einem eigenen Kernspintomogramm und einer eigenen Computertomographie, die sich 30 Meter entfernt von der Aufnahmestation befindet. Unter diesen Bedingungen konnten wir unsere Lysezahlen auf über 35% der eingewiesenen Schlaganfallpatienten weiter steigern. Auch die interventionelle Neuroradiologie ist weniger als 30 Meter von der Aufnahmestation entfernt.

The culmination of the development, however, was the opening of a new neurological admissions ward/ emergency unit; the infrastructure of this unit is exemplary for a neurologist: Within this context, EEGs can be recorded 7/24 hours daily, a laboratory for the analysis of cerebrospinal fluid is available, and there is 7/24 hour daily access to in-house magnetic resonance tomography as well as in-house computer tomography only 30 meters away from the neurological admissions ward. Under these conditions, we were able to further increase our lysis rate to include more than 35% of the stroke patients admitted. Moreover, the unit for interventional neuroradiology is also less than 30 meters away from the neurological emergency unit.



Bilder von der Einweihung Notaufnahme 28.10.16

Es war konsequent, dass wir unter Leitung von Frau Oberärztin Dr. Althaus gemeinsam das neurovaskuläre Zentrum Württemberg gründeten, um die Akutversorgung von Schlaganfallpatienten in Ost-Württemberg zu verbessern. Es ist – als hoffentlich



Dr. K. Althaus

vorübergehende – Anekdote zu werten, dass im Rahmen dieser Bemühungen es nicht gelang die Grenze zu Bayern zu überschreiten.

PERSONALIEN

Frau Dr. Annemarie Hübers wurde zur Funktionsoberärztin ernannt; ebenso Herr Dr. Neugebauer und Frau Dr.

Müller. Frau Prof. von Arnim übernahm im RKU die Klinik für neurologische Rehabilitation und Neurogeriatrie als Direktorin dieser Abteilung. Sie bleibt weiterhin insbesondere im Be-



Dr. A. Hübers

reich der Forschung und Lehre in der Abteilung für Neurologie verwurzelt.

Im Bereich der Wissenschaft haben wir uns darüber gefreut, dass Frau Prof. Yilmazer-Hanke ihre Stiftungsprofessur (Corona-Stiftung) für die Neuroanatomie vaskulärer Erkrankungen am

It was only logical, under the direction of our senior physician Dr. Katharina Althaus, that we launched the Neurovascular Center Württemberg to improve the treatment of acute stroke patients in East-Württemberg. By way of a (hopefully, only temporary) anecdote, it should be pointed out that our efforts have not crossed the border into Bavaria.



Dr. H. Neugebauer

PERSONS

Dr. Annemarie Hübers was appointed to the position of acting senior physician; likewise, Dr. Hermann Neugebauer and Dr. Susanne Müller. In the RKU,



Dr. S. Müller

Prof. Christine von Arnim became Director of the Clinic for Neurological Rehabilitation and Neurogeriatrics. Within the Department of Neurology, she will remain rooted especially in

the fields of research and teaching.

In the scientific field, we are very pleased that Prof. Dr. Deniz Yilmazer-Hanke took up her endowed chair (Corona Foundation) on 1 November as Professor for the Neuroanatomy of Vascular Diseases. On the same date,

01.11. antrat. Zum gleichen Zeitpunkt begann Frau Prof. Leda Dimou ihre Arbeit auf der Professur für Molekulare und Translationale Neurowissenschaften (Molekulare and Translational Neuroscience), die sowohl mit Forschungsaktivitäten aber auch mit



Prof. Dr. D. Yilmazer-Hanke

Lehraktivitäten im gleichnamigen Studiengang verbunden ist.

Herr Dr. Roselli habilitierte sich genauso wie Frau Dr. Sarah Jesse für das Fach Neurologie. Der Sana Preis ging dieses Mal an Herrn David Brenner und Prof. Heiko Braak nahm am 15.02. den „Grand prix de la recherche“ entgegen und erhielt am 27.10 den Alzheimer-Forschungspreis der Hans und Ilse Breuer-Stiftung, der mit 100 000€ dotiert ist (<http://www.breuerstiftung.de/>).

Ich habe mich persönlich darüber gefreut, dass sich eine große Zahl von Gästen bei der akademischen Trauerfeier, die Herr Prof. Fegert für seine ehemalige Mitarbeiterin und meine Ehefrau Frau Prof. Dr. Andrea Ludolph am 30.09. veranstaltete, einfanden.

Prof. Dr. Leda Dimou began her work as Professor for Molecular and Translational Neuroscience, a faculty position that involves not only research but also teaching activities within the degree programs bearing the same name.



Prof. Dr. L. Dimou

Dr. Francesco Roselli and Dr. Sarah Jesse both completed their habilitation as specialists in neurology. In 2016, the Sana Prize was awarded to Mr. David Brenner. For his research in the field of Alzheimer's disease, Prof. Dr. Heiko Braak was honored with the "Grand prix de la recherche 2015" on 15 February in Paris and, on 27 October, with the Hans and Ilse Breuer Foundation's Alzheimer Research Award. The latter prize is endowed with 100 000 € for ongoing research (<http://www.breuerstiftung.de/>).

A source of great personal satisfaction to me was the large number of guests who attended the academic conference and memorial service on 30 September organized by Prof. Dr. Jörg Fegert in memory of his former associate and my wife Prof. Dr. Andrea Ludolph.



**Bridging the Gap between
Neuroscience and clinical Child
and Adolescent Psychiatry and
Psychotherapy**

**A tribute to
Prof. Dr. Andrea Ludolph
(* 9.12.62 – † 23.9.2015)**

**Gedenkveranstaltung
für Frau Prof. Dr. Andrea Ludolph**

**Friday, September 30, 2016
Freitag, 30. September 2016
09.30 Uhr - 18.30 Uhr**

Universität Ulm
Forschungsgebäude N27, Multimediaum
James-Frank-Ring/Meyerhofstraße
Oberer Eselsberg
89081 Ulm



*Akademische Trauerfeier: A tribute to Prof. Dr. Andrea Ludolph (*9.12.62 - † 23.09.2015)
Freitag, 30. September 2016, Forschungsgebäude N27*

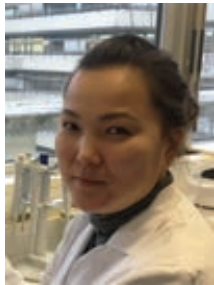


*Akademische Trauerfeier: A tribute to Prof. Dr. Andrea Ludolph (*9.12.62 - † 23.09.2015)
Freitag, 30. September 2016, Forschungsgebäude N27*

Als Gastprofessoren hatten wir immer wieder Besuch von Prof. Peter Andersen aus Umea, Prof. Luc Dupuis aus Straßburg und als Stipendiaten arbeitet in Ulm Frau Dr. Karin Forsberg aus Umea, Dr. Tselmen Daria aus Ulaanbaatar und Herr Dr. Federico Verde aus Mailand.



Dr. K. Forsberg



Dr. Tselmen Daria

Visiting Professors who were regularly in Ulm this past year were Prof. Peter Andersen from Umeå, Prof. Luc Dupuis from Strasbourg, and the grant recipients Dr. Karin Forsberg (Umeå), Dr. Tselmen Daria (Ulaanbaatar), and Dr. Federico Verde (Milan).



Dr. Federico Verde

2.0

Mitarbeiter 2016 / Staff 2016



Ärztlicher Direktor**Chairman of the Department**

Prof. Dr. med. Ludolph, Albert C.

**Leitender Oberarzt****Vice Chairman**

Prof. Dr. med. Kassubek, Jan

Geschäftsführender Oberarzt**Managing Senior physician**

Prof. Dr. med. Pinkhardt, Elmar

Leiter der Neurol. Ambulanz**Head of Neurology Outpatient Clinic**

Prof. Dr. med. Otto, Markus

Oberärzte / Senior physicians

Dr. med. Althaus, Katharina

Dr. med. Dorst, Johannes

Dr. med. Gastl, Regina

Dr. med. Hübers, Annemarie

PD Dr. med. Jesse, Sarah

Prof. Dr. med. Landwehrmeyer, Bernhard

PD Dr. med. Lewerenz, Jan

Dr. med. Müller, Susanne

Dr. med. Neugebauer, Hermann

Prof. Dr. med. Orth, Michael

Prof. Dr. med. Weishaupt, Jochen

Ärztliche Mitarbeiter / Medical staff

Ali, Aya

Barlescu, Lavinia

Becker, Felicitas

Blinder, Tatjana

Dr. med. Brenner, David

Dr. med. Endruhn, Sonja

Ermis, Hande

Dr. med. Fangerau, Tanja

Dr. med. univ. Fathinia, Pantea

Dr. med. Feneberg, Emily

Friedrich, Thalia

Dr. med. Fünkele, Simone

Dr. med. Hansel, Anna

Holm, Teresa

Hooshmand, Babak

Dietrich, Jennifer

Ileva, Silvya

Dr. med. Kassubek, Rebecca

Kocar, Thomas

Kunz, Martin

Dr. med. Lagaly, Stephanie Aline

Dr. med. Lang, Christina

Dr. med. Last, Christina

Dr. med. univ. Lauda, Florian

Dr. med. Lindenberg, Katrin

Lücke, Catherina

Meier, Julia

Dr. med. univ. Pichler, Elisa

Dr. med. Polivka, Dörte

Dr. med. Rau, Daniela

Dr. med. Rosскопff, Johannes

Dr. med. Ruf, Wolfgang

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Schmeisser,
Michael

Schneider, Sandra

Schulthess, Ines

Stroh, Sebastian

Riedesser, Simon

Dr. med. Senel, Makbule

Dr. med. Stösser, Sebastian

Taranu, Daniela

Terbish, Bolormaa

Theurer, Stephanie

Dr. med. Thier, Wiebke

Prof. Dr. med. Tumani, Hayrettin

Prof. Dr. rer. biol. hum. Uttner, Ingo

Dr. med. Uzelac, Zeljko

Vintonyak, Olga

Dr. med. univ. Vollmuth, Christoph

Dr. med. Wassner, Anette

Dr. med. Weiland, Ulrike

Weishaupt, Kanchi

PD Dr. med. Weydt, Patrick

Witzel, Simon

Dr. med. Wurster, Claudia

Neurogeriatrie und Neurologische Rehabilitation, RKU

Chefärztin / Director physicians

Prof. Dr. med. von Arnim, Christine

Oberärztin / Senior physicians

Dr. med. Rosenbohm, Angela

Fachärzte / Medical staff

Dr. med. Dürr, Ruth

Dr. med. Leinert, Christoph

Radiologie im RKU / Radiology

Prof. Dr. med. Schocke, Michael

Prof. Dr. med. Reuter, Michael

Naturwissenschaftler / Scientists

Prof. Dr. Andersen, Peter

M.Sc. Aho-Oezhan, Helena

Dr. rer. nat. Balakrishnan, Karthtik

PhD stud. CEMMA Barth, Eva

Prof. Dr.-Ing. Becker, Wolfgang

Dr. med. Böhm, Sarah

Prof. Dr. Braak, Heiko

PhD stud. mol. med. Bayer, Hanna

PhD stud. Chandrasekar, Akila

PhD stud. Commisso, Barbara

Jun.-Prof. Dr. rer. nat. Danzer, Karin

Dr. Dr. Del Tredici-Braak, Kelly

Dr. med. Fang, Lubin

Dipl. Psych. Fissler, Patrick

Fleischer, Constanze

Dr. rer. nat. Freischmidt, Axel

Dr. biol. hum. Gorges, Martin

Grozdanov, Veselin, M.Sc.

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

Dipl.-Ing. Linkus, Birgit (TFH)

PD Dr. rer. nat. Lulé, Dorothee, PhD

Merdian, Irma

MSc. Merthan, Lisa
 PD Dr. rer. nat. Müller, Hans-Peter
 Dr. biol. hum. Müller, Kathrin
 Dipl. Psych. Nagl, Magdalena
 Dr. biol. hum. Öckl, Patrick
 PhD stud. Pasquarelli, Noemi
 PhD stud. Porazik, Christoph
 PhD stud. Ouali Alami, Najwa
 PD Dr. Roselli, Francesco, MD, PhD
 Putz, Stefan
 MSc. Schäfer, Patrick
 Dipl. Psych. Semler, Elisa
 Psych. B.Sc. Speiser, Oskar
 Psych. M.Sc. Spohn, Stephanie
 PD Dr. rer. nat. Steinacker, Petra
 Dr. Anderl-Straub, Sarah
 Dr. med. Tar, Lilla
 PhD stud. Vercruysse, Pauline
 Dr. rer. nat. von Einem, Björn
 MSc. Wahler, Anke
 Dr. rer. nat. Wiesner, Diana
 PD Dr. rer. nat. Witting, Anke
 M.Sc. Zondler, Lisa

Klinisches Studienzentrum / Clinical Study centre

Dr. rer. nat. Schuster, Joachim

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
 Hecken, Romina
 Hospes, Martina
 Jörg, Sybille
 König, Doris
 Weber, Monika

Stationssekretärinnen

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

EDV, Mediengestaltung / IT

Ewert, David

EDV, Software Entwicklung / IT

Kühne, Ralph

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 A.
Fauß, Renate
Feldengut, Simone
Formentini, Ulrike
Fröhlich, Elke
Fuchs, Sonja
Görz, Eva Maria
Gress, Ulrich
Hübsch, Sandra
Jasovskaja, Elena
Jerbi, Hela
Kelm, Markus
Kemerici, Hatum
Langohr, Ramona
Leis, Martina
Leistner, Claudia
Lenk, Thomas
Löpke, Sylke
Milde, Susanna

Mojib-Yezdani, Fatameh
Olde Heuvel, Florian
Ondratschek, Christa
Schattauer, Dagmar
Seltenheim, Sabine
Siegloch, Gabriele
Sonnenfroh, Elke
Straub, Julia
Ströbele, Julia
Todt, Nadine
Vogel, Dagmar
Winter, Sabrina
Wipp, Tanja

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
Pflüger, Madlen
Pöhler, Therese
Pop, Maria
Raubold, Sabine (Ltd.)
Schäfer, Carmen
Schneider, Ariane
Trautmann, Sonja
Vogel, Melanie

Logopädie / Speech therapy

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

Ergotherapie / Occupational therapy

Bailer, Heike (Leiter)
Burrer-Knetsch, Rebekka
Bürsting, Julia
Felk, Sarah
Hüfner, Jeannette
Jädicke, Regina
Schmied, Anna
Sterk, Martina
Weiss, Elena
Witt, Jan

Krankengymnastik / Physiotherapy

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

Pflegedirektorin /

Nursing management
Maucher, Helene

Pflegeleitung

Stroke Unit Notaufnahme
Catharina Bothner, B.A.

Pflegepersonal / Nursing staff

Der Pflegedienst der Neurologie im RKU umfasst 80 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.

The Neurology nursing service in the RKU has 80 members of staff.

3.0 Preise 2016



Heiko Braak erhält Alzheimer-Forschungspreis der Hans und Ilse Breuer-Stiftung (100.000 € dotiert)

Der Preis wurde am 26. Oktober zum zehnten Mal in Folge anlässlich der Eibsee-Konferenz „Zelluläre Mechanismen der Neurodegeneration“ verliehen und ist die höchstdotierte Auszeichnung für M. Alzheimer-Forschung in Deutschland. Alzheimer und ähnliche Demenzen gehören zu den größten gesundheitspolitischen Herausforderungen der Gegenwart. Die Hans und Ilse Breuer-Stiftung hat es sich daher zur Aufgabe gemacht, herausragende Forschung auf diesem Gebiet zu fördern.

Sana Wissenschaftspreis 2016

Der 8. Sana Wissenschaftspreis wurde im Jahr 2016 an Herr Dr. David Brenner, Abteilung Neurologie des RKU-Universitäts- und Rehabilitationsklinikums Ulm für seine exzellente Forschungsarbeit verliehen (Infiltration of circulating myeloid cells through CD95L contributes to neurodegeneration in mice). Der Preis ist mit 7.000 Euro dotiert. Die Auszeichnung wird jährlich für herausragende Forschungsarbeiten vergeben.



3.0 Awards 2016



Heiko Braak, recipient of the Hans and Ilse Breuer Foundation Alzheimer's Research Prize (100.000 €)

The prize, which has the highest endowment in Germany, was awarded to Prof. Braak, MD at the annual Eibsee Conference "Cellular Mechanisms of Neurodegeneration" on 26 October.

Alzheimer's disease and other forms of dementia are among the greatest health- and socio-political challenges of our time.

The Hans and Ilse Breuer Foundation is dedicated to the ongoing support of outstanding research in this sector and, in 2016, awarded the prize for the tenth time.

Sana Research Prize 2016 (7000 €)

The Eighth Sana Research Prize was awarded to Dr. David Brenner (Department of Neurology, RKU-University and Rehabilitation Clinic Ulm) for scientific excellence in his publication entitled "Infiltration of circulating myeloid cells through CD95L contributes to neurodegeneration in mice." The prize is awarded annually.

**Mähler-Linke-Stiftung
(1.000 € dotiert)****Preis**

Frau O. Vintonyak wurde im Rahmen des DGN Jahreskongresses in Mannheim mit dem Preis der Mähler-Linke-Stiftung für ihr Dissertationsprojekt ausgezeichnet.

**Mähler Linke Foundation Prize
(1.000 €)**

Ms. O. Vintonyak was awarded the prize at the annual Meeting of the German Neurological Society for her doctoral thesis.



© Kai Gettner

Prof. Dr. Heiko Braak und Dr. Dr. Kelly Del Tredici-Braak / Hans und Ilse Breuer-Stiftung
Pressemitteilung zur Preisverleihung

<https://www.breuerstiftung.de/stiftung/presse/pressemitteilungen/heiko-braak-erhaelt-alzheimer-forschungspreis-der-hans-und-ilse-breuer-stiftung/>

4.0

Forschungsschwerpunkte / Research focus



4.1

**Amyotrophe Lateralsklerose/
motorische Systemerkrankun-
gen****Leitung:**

Prof. med. Dr. A. C. Ludolph

Prof. med. Dr. J. Weishaupt

Dr. med. J. Dorst

4.1

**Amyotrophic Lateral Sclerosis /
Motor Neuron Disease****Head of Department:**

Prof. Dr. med. A. C. Ludolph

Prof. Dr. med. J. Weishaupt

Dr. med. J. Dorst

**Doctors:**

Dr. med. U. Weiland

Dr. med. A. Hübers

Dr. med. T. Fangerau

T. Holm

A. Abdelhak

Dr. med. E. Langer

Dr. med. W. Ruf

Dr. med. D. Brenner

Doctors:

Dr. med. U. Weiland

Dr. med. A. Hübers

Dr. med. T. Fangerau

T. Holm

A. Abdelhak

Dr. med. E. Langer

Dr. med. W. Ruf

Dr. med. D. Brenner

Neuropsychologists:

PD Dr. rer. nat. D. Lulé, PhD

Dr. med. S. Böhm (bis 31.07.16)

Neuropsychologists:

PD Dr. rer. nat. D. Lulé, PhD

Dr. med. S. Böhm (until 31.07.16)

Study nurses:

S. Raubold

M. Maier

A. Knehr

I. Kraft-Oberbeck

Study nurses:

S. Raubold

M. Maier

A. Knehr

I. Kraft-Oberbeck

Das Ziel der Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen ist die individuelle Betreuung der Patienten mit ALS und anderen Motoneuronerkrankungen, insbesondere zur Zweitmeinung bei diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen. Die Neurologische Klinik koordiniert das deutsche ALS-Netzwerk MND-NET. Schwerpunkt der klinischen und grundlagenorientierten Forschung sind die motorischen Systemdegenerationen mit Betreuung der Patienten aus dieser Erkrankungsgruppe sowie die Organisation von und Teilnahme an symptomorientierten und pharmakologischen Therapiestudien.

2016 wurden im Rahmen der Ulmer ALS-Ambulanz zusammen mit dem ALS-Studienzentrum mehrere Therapiestudien begonnen, weitergeführt oder abgeschlossen: So wurde beispielsweise eine Studie zur Behandlung von ALS-Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen begonnen. Grundlage hierfür sind sogenannte Antisense-Oligonukleotide (ASO) welche intrathekal verabreicht werden und die Expression des mutierten Proteins bewirken sollen. Somit steht möglicherweise in absehbarer Zeit ein Genotyp-spezifischer Therapieansatz für Patienten mit SOD1-Mutation (und möglicherweise anderen Genveränderungen) zur Verfügung. Die Studie mit dem MAO-B-Inhibitor Rasagilin wurde 2016 abgeschlossen („last patient out“), momentan erfolgt die Auswer-

The aim of the specialized outpatient clinic for motoneuron diseases is the individual care of patients with ALS or other neurodegenerative diseases, especially for second opinions in cases of diagnostic or therapeutic challenges. The neurological clinic coordinates the German network for ALS “MND-NET”. The focus of the clinical and basic research are motor system degenerations and care for patients of this disease group, as well as organisation of and participation in symptom-oriented and pharmacological treatment studies.

In 2016 several therapeutic studies were initiated, continued or finished in the context of the motoneuron disease outpatient clinic. For example, a study for the treatment of patients with mutations in the gene SOD1 was started. The basis for this study are antisense oligonucleotides (ASO) which are applied intrathecally and are supposed to reduce the expression of mutant SOD1 protein. Thus, within a relatively short time window a genotype-specific therapy for ALS patients with SOD1 mutations (and possibly other gene mutations) might be available. A study with the MAO B inhibitor Rasagilin has been finished in 2016 (“last patient out”), and the results are currently being evaluated. Similarly, a proof-of-concept study has been continued that tests the effect of a calcium-sensitizer on the respiratory function of ALS patients. Also the DFG-funded IIT stu-

tung der Daten.

Ebenso wurde eine Proof-of-Concept Studie weitergeführt, bei welcher der Effekt eines Calcium-Sensitizers auf die Atemfunktion bei ALS Patienten getestet wird. Auch die DFG-finanzierte IIT-Studie LIPCALS, welche ausgehend vom bekannten metabolischen Phänotyp der ALS sowie positiven Tierversuchen den Einfluss erhöhter Kalorienzufuhr auf den Verlauf der ALS untersucht, wurde weitergeführt. Auch die genetischen Studien zur familiären ALS wurden in 2016 erfolgreich weitergeführt. Unter anderem konnte unter wesentlicher Beteiligung des Ulmer Standortes das neue ALS-Gen NEK1 identifiziert werden (Brenner et al., 2016, Brain; Kenna et al, 2016, Nat Genetics) sowie eine neue internationale Genomweite Assoziationsstudie mit mehr als 12.000 ALS-Patienten durchgeführt werden (van Rheenen et al., 2016, Nat Genetics). Mehrere wissenschaftliche Studien aus Ulm weisen auf Neurofilamente als erstmalig praktisch relevante Labor-Biomarker für ALS hin (z.B. Steinacker et al., Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2016).

Des Weiteren konnten mehrere experimentelle Arbeiten zum besseren Verständnis der molekularen ALS-Pathogenese beitragen. So konnte beispielsweise eine Veränderung der Funktion und ZNS-Invasion von peripheren Monozyten von ALS-Patienten gezeigt werden (Zondler et al., Acta Neuropathologica).

dy LIPCALS was extended, which is based on the known metabolic phenotype of ALS as well as positive results from pre-clinical research suggesting a beneficial effect of high calorie nutrition in ALS.

Also the genetic studies have been successfully continued in 2016. The Ulm outpatient clinic and related research facilities contributed substantially to the identification of a novel ALS gene (NEK1) and to the so far largest ALS genome-wide association study, which included more than 12.000 ALS patients.

Several scientific studies conducted in the context of the motoneuron outpatient clinic indicate that neurofilaments are the first practically applicable wet biomarker of ALS. In addition, experimental work contributed substantially to the understanding of the molecular pathogenesis of motoneuron diseases. For example, a change in the function and a possible pathogenic contribution of ALS-associated monocytes could be shown.

4.2

Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen

**Leiter:**

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

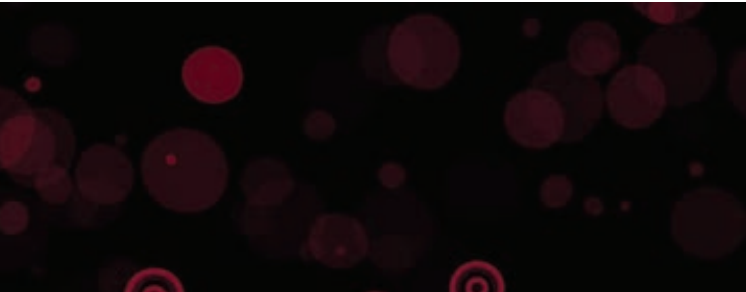


4.2

Amyotrophic Lateral Sclerosis / Motor System Disorders

**Head of Department:**

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

**Team:**

Prof. Dr. med. P. Wong
Prof. Dr. med. L. Dupuis
PD Dr. Roselli, Francesco, MD, PhD
Dr. rer. nat. D. Wiesner
Dr. med. Lilla Tar
Dipl.-Ing. B. Linkus (TFH)

Team:

Prof. Dr. med. P. Wong
Prof. Dr. med. L. Dupuis
PD Dr. Roselli, Francesco, MD, PhD
Dr. rer. nat. D. Wiesner
Dr. med. Lilla Tar
Dipl.-Ing. B. Linkus (TFH)

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) und zum anderen auf die Charakterisierung des Phänotyps neu entwickelter Mausmodelle für Motoneuronerkrankungen (MND). Neben dem etablierten ALS-Mausmodell, das auf einer Mutation in der Superoxiddismutase 1 (SOD1G93A) beruht, sind für uns zwei Mausmodelle von besonderer Bedeutung, die auf neu identifizierten Mutationen im FUS- und

Our research with mouse models for neurodegenerative diseases covers several aspects. One aspect of our research is to study Amyotrophic lateral sclerosis (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). Two mouse models based on newly identified genetic mutations in the FUS- and TARDBP- gene are of special interest. Both mutations are directly or indirectly linked with motor neuron diseases such as ALS. Our current research aims to find out if traumatic brain inju-

TARDBP-Gen beruhen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Mutationen in diesen beiden Genen und dem Ausbruch von Motoneuronerkrankungen wie der ALS ist nachgewiesen.

In unserem aktuellen Forschungsvorhaben untersuchen wir ob ein Schädel-Hirn-Trauma ein Risikofaktor für die Amyotrophe Lateralsklerose ist. Im Rahmen dieser Studie analysieren wir drei verschiedene ALS- Mausmodelle hinsichtlich der Entstehung und Ausbreitung pathogener Proteinaggregate in unmittelbarer Nähe der, durch das Trauma, geschädigten Hirnregion.

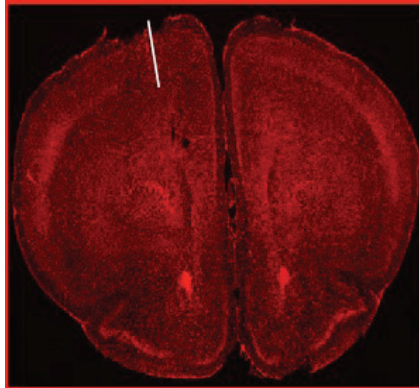


Abbildung 1: koronarer Schnitt durch das Gehirn einer Maus. Das Trauma (weisse Linie) wurde im primären motorischen Kortex induziert.

Figure 1: coronar section of a mouse brain. Traumatic brain injury (white line) is located in the primary motor cortex.

Zusätzlich führen wir umfangreiche motorische Tests durch um potentielle Auswirkungen des Traumas auf den Phänotyp der Tiere feststellen zu können. Abbildung 1 zeigt schematisch die Stelle im primären motorischen Kortex an der das Trauma in Form einer Stichwunde induziert wurde. In Abbildung 2 ist die Nervenzelle einer TDP-43G298S-Maus eine Woche nach Induktion des Traumas zu sehen. Eine Anhäufung von granuliertem pTDP-43 im Zellkern ist deutlich zu erkennen während sich im Zytoplasma nur wenig granuliertes pTDP-43 nachweisen

ry (TBI) is a risk factor for ALS. In the context of this study we analyse three different ALS mouse models with respect to the formation and spreading

of pathogenic protein aggregates in close vicinity to the brain lesion. Additionally we perform extensive motor tests to detect possible motor deficits caused by TBI. Figure 1 shows schematically the site of the TBI (stab wound injury) in the mouse primary motor cortex. Figure 2 shows a neuron of a TDP-43G298S- mouse one week after TBI. Accumulation of pTDP-43 granules was identified in the nucleus while in the cytoplasm pTDP-43 granules were detectable only

to a much lesser extent.

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 research project is carried out in close cooperation with Prof. Luc Dupuis (INSERM, Strasbourg, France), PD Dr. Dr. F. Roselli (Center for Biomedical Research, Ulm) and the Group of Prof. Phillip Wong (Johns Hopkins University, Baltimore, United States).

lässt.

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. Die Untersuchungen werden in enger Kooperation mit Prof. Luc Dupuis (INSERM, Strasbourg, Frankreich), PD Dr. Dr. F. Roselli (Zentrum für Biomedizinische Forschung Ulm) und der Arbeitsgruppe von Prof. Phillip Wong (Johns Hopkins Universität, Baltimore, USA) durchgeführt.

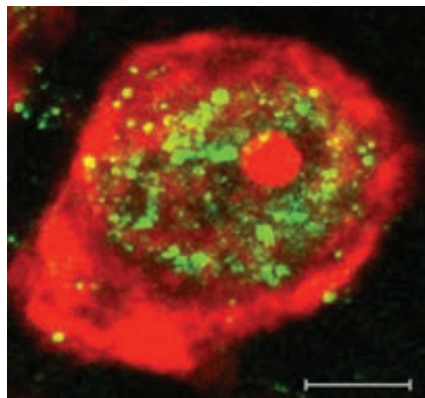
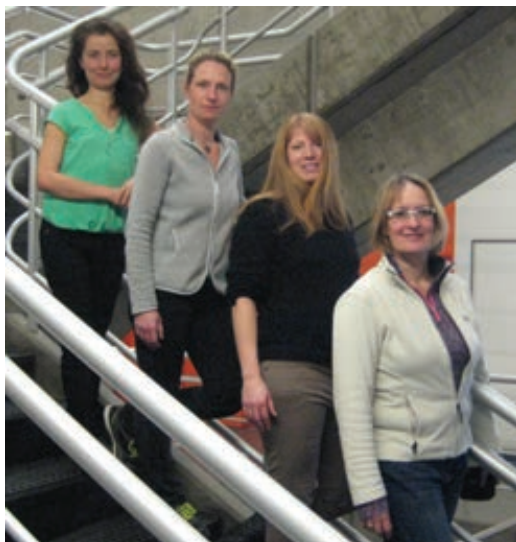


Abbildung 2.: TDP-43G298S-Maus, eine Woche nach Durchführung des Traumas. Morphologie eines Neurons in Lamina V (rot), granuliertes pTDP-43 (grün); Maßstabskala = 5 μ m

Figure 2: TDP-43G298S-mouse one week after TBI. Morphology of a neuron located in layer V (red); pTDP-43 granules (green); scale bar = 5 μ m



von links: Lilla Tar, Diana Wiesner, Tanja Wipp, Birgit Linkus

4.3 Epidemiologisches ALS-FTD-Register Schwaben



Leitung:

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



Study Nurses:

I. Kraft-Oberbeck
N. Lämmle
I. Dobias

Seit 2010 kann das erste deutsche epidemiologische ALS Register Schwaben mit der angegliederten Fall-Kontroll-Studie epidemiologische Daten in Deutschland zur Inzidenz und Prävalenz der ALS erheben. Mittels der Fall-Kontroll-Studie ist es mit alters-/ geschlechts- und wohnortbezogenen Kontrollen möglich, Aussagen über die Risikofaktoren zu etablieren. Unter Mitarbeit von >40 Kooperationspartnern in Kliniken und Praxen in Schwaben sammeln unsere Study Nurses klinische Daten, Fragebogen-daten und Blut. Das Register hat eine sehr hohe Vollständigkeit der erfassten Fallzahlen aufzuweisen (82%)

4.3 Epidemiological ALS FTD Registry Swabia



Management:

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



Study nurses:

I. Kraft-Oberbeck
N. Lämmle
I. Dobias

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

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 FTD, so erkranken FTD Patienten gehäuft an ALS und umgekehrt. Eine FTD bei ALS Patienten wirkt sich negativ auf die Prognose aus. Zudem wird eine FTD bei ALS Patienten aufgrund motorischer Einschränkungen und Sprechstörungen häufig erst spät erkannt. Daher erfassen wir rückblickend seit 2012 auch FTD Fälle im Studienggebiet.

Die etablierten Kooperationen sowohl mit chinesischen Kooperationspartnern (Prof. Cui Ling, Peking, Prof. Dongsheng Fan) und mongolischen Kooperationspartnern (Prof. Munkbath, Ulaanbaatar) wurden fortgeführt. Mehrere mongolische Kollegen werden derzeit in Ulm ausgebildet, ebenso soll der genetische Hintergrund familiärer ALS-Erkrankungen in der Mongo-

(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 FTLD Registry and 7 new partners were subsequently recruited.

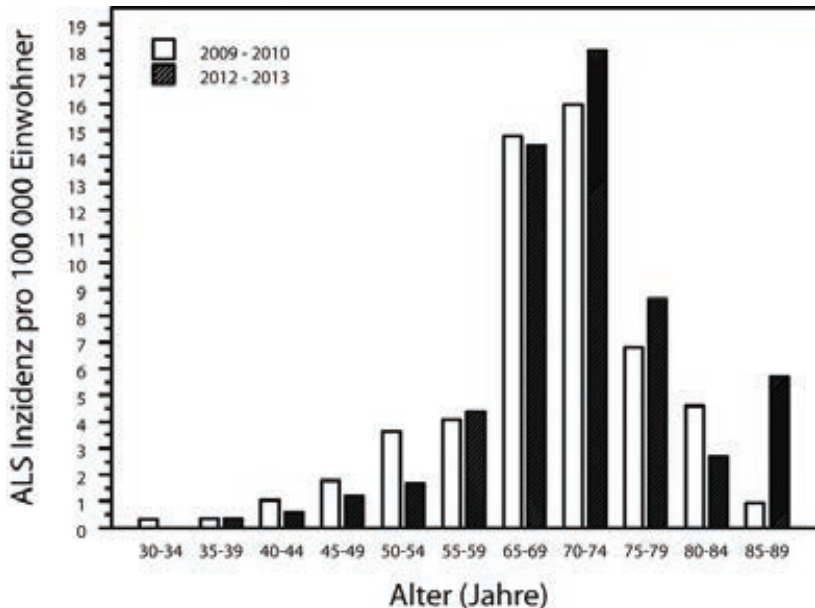
The existing cooperation both with the Chinese cooperations (Prof. Cui Liying, Beijing) and the Mongolian cooperation partners (Prof. Basaanjev, Ulaanbaatar) were continued. Prof. Ludolph, Dr. Rosenbohm and Prof. Nagel visited the projects, which receives funding from the Sino-German Center, and confirmed 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 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

lei 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.

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.

could be increased.

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.



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

Disease rates by age group Compared to the study area for the years 2009/10 and 2012/13

4.4 Apheresezentrum



Leiter:

Dr. med. J. Dorst
Prof. Dr. med. H. Tumani



Team:

Dr. med. T. Fangerau
Dr. med. A. Wassner
D. Taranu
M. Schils
B. Herr
J. Fischer
K. Stefanic

Pflegerische Leitung:

H. Lehner

Seit 2013 wird in der Klinik für Neurologie in einem eigens hierfür geschaffenen Zentrum mit der Immunadsorption (IA) ein modernes Aphereseverfahren zur Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein „Blutwäsche“-Verfahren, dessen Ziel es ist, die krankhaften Komponenten aus dem Blut der Patienten zu entfernen. Über einen zentralen Venenkatheter wird das Blut des Patienten in einen externen Kreislauf geleitet und dort in feste und flüssige Bestandtei-

4.4 Center for Apheresis



Head:

Dr. med. J. Dorst
Prof. Dr. med. H. Tumani



Team:

Dr. med. T. Fangerau
Dr. med. A. Wassner
D. Taranu
M. Schils
B. Herr
J. Fischer
K. Stefanic

Head of Nurses:

H. Lehner

Since 2013 immunoabsorption (IA) as a modern method of apheresis for treatment of different autoimmune diseases can be conducted in our new, highly specialized center for apheresis. IA is a form of hemodialysis aiming at removing pathological components from the blood of patients. Via a central-venous catheter the blood is led to an extracorporeal circuit and split into solid and fluid components. Subsequently the plasma runs through a column containing an adsorber material (protein A) which highly selectively

le getrennt. Das Blutplasma durchläuft anschließend eine Säule, welche mit einem Adsorberstoff (Protein A) beschichtet ist, welcher hochselektiv die Immunglobuline des Patienten bindet und so aus dem Blut entfernt. Das so gereinigte Blutplasma wird anschließend zum Patienten zurückgeleitet.

Im Gegensatz zur älteren Plasmapherese (plasma exchange, PE), bei der das Blutplasma des Patienten gegen eine Proteinlösung ausgetauscht wird, bietet die IA den Vorteil, dass die übrigen Blutbestandteile wie z.B. Gerinnungsfaktoren erhalten bleiben, wodurch das Verfahren äußerst schonend und nebenwirkungsarm ist. Zudem ist es auf diese Weise möglich, in kurzer Zeit sehr hohe Blutvolumina (bis zum 2,5-fachen des Gesamtblutvolumens pro Sitzung) zu prozessieren. Dennoch kommt auch die ältere PE als ein bewährtes und zuverlässiges Verfahren in unserer Abteilung nach wie vor als Alternative zum Einsatz, wobei durch den Einsatz moderner Geräte Blutentnahme und -ersatz parallel durchgeführt werden können, wodurch es zu geringeren Volumenverschiebungen und weniger Komplikationen kommt.

Üblicherweise werden sowohl bei der IA als auch bei der PE jeweils 5 Therapiesitzungen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, wofür die Patienten in der Regel 1 Woche stationär bleiben müssen. Die Verfahren werden unter kontinuierlicher Monitorüberwachung durchgeführt. Darüber hinaus dienen tägliche Laborkontrollen der frühzeitigen Identifizierung eines

binds immunoglobulins and therefore removing them from the blood. Afterwards the cleaned plasma is led back to the patient.

In contrast to the older plasma exchange (PE) in which the patient's plasma is substituted by a protein solution, IA offers the advantage of sparing other blood components like for example coagulation factors, meaning that the method has few side effects and is generally well tolerated. Furthermore, it is possible to treat very high blood volumes (up to 2.5-fold patient's overall blood volume per session). Nevertheless, the older PE as a proven and reliable method is still used as an alternative treatment in our department. Using modern devices for PE, it is possible to conduct removing and replacing of blood at the same time leading to lower volume shifts and fewer complications.

Usually both IA and PE consist of 5 therapy sessions which are conducted on 5 consecutive days, meaning that the patient has to stay in hospital for about 1 week. Both procedures are performed under continuous monitoring. Daily laboratory controls serve the purpose of detecting a potential infection as early as possible. Infections are regarded as the main complication of both procedures.

By now several IAs and PEs can be performed at the same time. Until 08/2016, over 100 patients have been treated by IA. The spectrum of indications comprises all autoimmuneological

möglichen Infekts, was die Hauptkomplikation beider Verfahren darstellt.

Mittlerweile können in unserer Abteilung mehrere Immunadsorptionen und Plasmapheresen parallel durchgeführt werden. Stand 08/2016 wurden über 100 Patienten mit IA behandelt, wobei das Spektrum der Indikationen alle autoimmun-entzündlichen Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems umfasst. Die größten Anteile nehmen dabei der steroidrefraktäre Schub bei Multipler Sklerose (MS) und die Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ein (Abbildung 1).

diseases of the central and peripheral nervous system, the largest shares being steroid-refractory multiple sclerosis (MS) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP; figure 1).

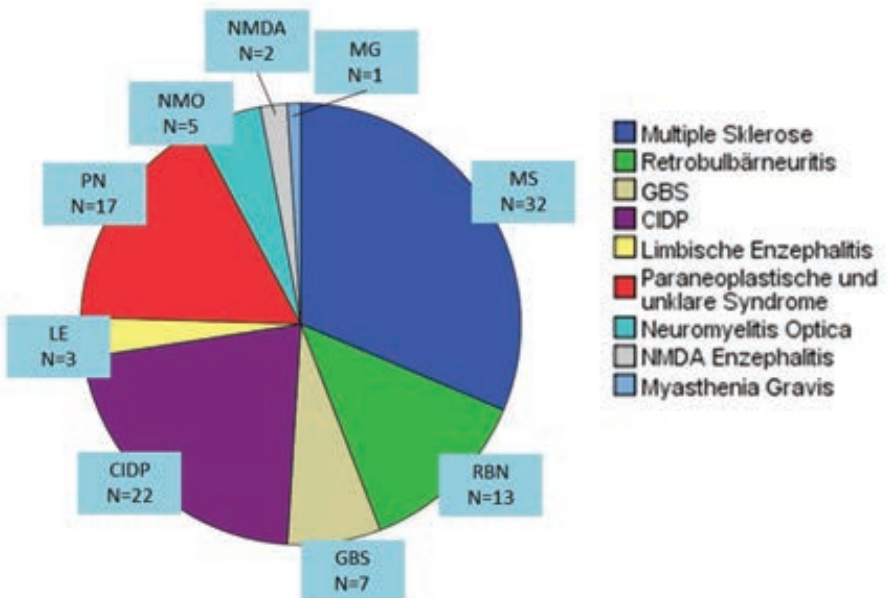


Abbildung 1: Verteilung der zwischen 07/2013 und 08/2016 in unserer Abteilung mit Immunadsorption behandelten Patienten auf die verschiedenen Diagnosen

Figure 1: Diagnoses of patients treated by immunoadsorption between 07/2013 and 08/2016 in our department

Die Immunadsorption ein sehr aussichtsreiches Therapieverfahren. Unsere eigenen retrospektiven Daten zeigen beim steroidrefraktären MS-Schub eine Verbesserung des EDSS von $3,4 \pm 2,0$ auf $2,3 \pm 2,0$ ($p=0,001$; $N=25$; Abbildung 2; Dorst et al, J Mult Scler 2015) sowie bei der therapierefraktären CIDP eine Verbesserung des CIDP-Scores (umfasst Behinderungsgrad, Motorik und Sensibilität) von $281,9 \pm 131,5$ auf $328,6 \pm 95,4$ ($p=0,021$; $N=11$, Abbildung 3) zwei Wochen nach erfolgter IA.

Immunadsorption is a promising therapy option. Our own retrospective data show an improvement of EDSS from 3.4 ± 2.0 to 2.3 ± 2.0 ($p=0.001$; $N=25$; figure 2; Dorst et al, J Mult Scler 2015) in patients with steroid-refractory relapse of multiple sclerosis, and an improvement of CIDP score (comprising degree of disability, motor and sensory function) from 281.9 ± 131.5 to 328.6 ± 95.4 ($p=0.021$; $N=11$, figure 3) in patients with therapy-refractory CIDP 2 weeks after IA.

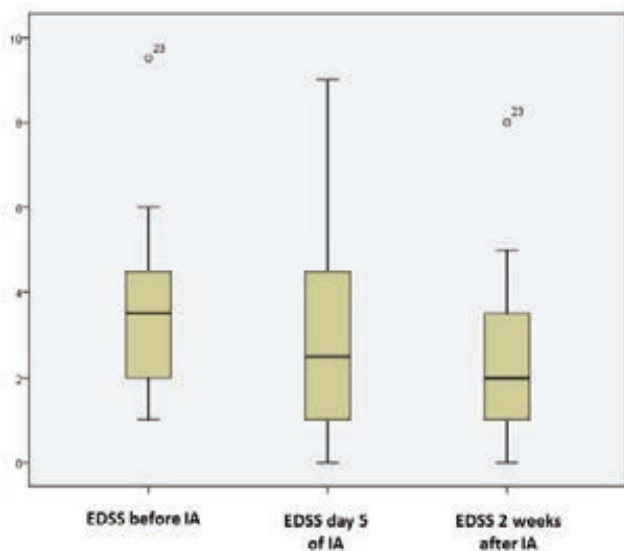


Abbildung 2: Retrospektive Daten von $N=25$ Patienten mit steroidrefraktärem MS-Schub. 2 Wochen nach Immunadsorption Verbesserung des EDSS von $3,4 \pm 2,0$ auf $2,3 \pm 2,0$ ($p=0,001$)

Figure 2: Retrospective data of $N=25$ patients with steroid-refractory MS relapse. 2 weeks after immunoadsorption improvement of EDSS from 3.4 ± 2.0 to 2.3 ± 2.0 ($p=0.001$)

Aktuell läuft in unserer Abteilung mit Unterstützung der Firma Fresenius Medical Care und unseres MS-Studienzentrums eine klinische Studie zum Vergleich von IA und PE hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit beim steroidrefraktären Schub. Es handelt sich um eine prospektive Therapiestudie, in welche insgesamt 60 Patienten (30 pro Arm) eingeschlossen werden sollen. Primärer Outcome-Parameter ist der Multiple Sclerosis Functional Composite Score (MSFC) 4 Wochen nach erfolgter Therapie.

Currently we conduct a clinical study comparing IA and PE with respect to efficacy and safety in steroid-refractory MS relapse. The study is sponsored by Fresenius Medical Care. It is a prospective interventional study with 30 patients to be included in each group. Primary outcome parameter is the Multiple Sclerosis Functional Composite Score (MSFC) 4 weeks after treatment.

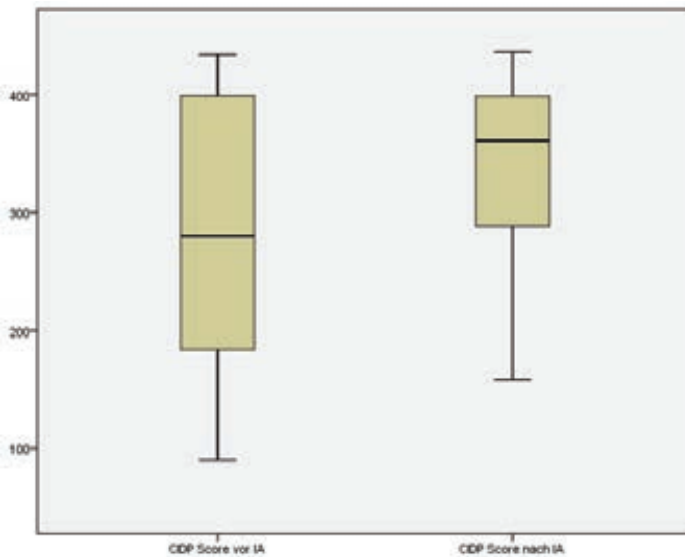


Abbildung 3: Retrospektive Daten von N=11 Patienten mit progredienter, therapierefraktärer CIDP. 2 Wochen nach Immunadsorption Verbesserung CIDP-Scores von $281,9 \pm 131,5$ auf $328,6 \pm 95,4$ ($p=0,021$).

Figure 3: Retrospective data of N=11 patients with progressive, therapy-refractory CIDP. 2 weeks after immunoadsorption improvement of CIDP-score from 281.9 ± 131.5 to 328.6 ± 95.4 ($p=0.021$).



Abbildung: Das Team des Apheresezentrums der Neurologischen Klinik

Figure: The team of the Center for Apheresis in the Clinic of Neurology

Dr. J. Dorst, D. Taranu, Dr. T. Fangerau, M. Schils, B. Herr, J. Fischer, K. Stefanic, H. Lehner, Prof. Dr. H. Tumani (from left)

4.5

Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie (Arbeitsgruppe Neurolmaging)

**Leiter:**

Prof. Dr. med. J. Kassubek

**Mitarbeiter:**

PD Dr. rer. nat. H.-P. Müller
Dr. biol. hum. M. Gorges
(Sektion Neurophysiologie)
Dr. med. J. Roskopf
Prof. Dr. med. E. H. Pinkhardt
S. Fuchs (Studien-RMTA)

Im Jahr 2016 waren die wissenschaftlichen Projekte zur multiparametrischen (mikro-)strukturellen und funktionellen MRT-Bildgebung des Gehirns weiterhin fokussiert auf neurodegenerative Erkrankungen und deren bildgebungstechnische Marker. Der Schwerpunkt lag hierbei zunehmend auf der Ausweitung der in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Postprocessing-Protokolle auf multizentrisch akquirierte Datenkollektive. Darüber hinaus konnten wir eine Methode zur semi-automatischen Volumetrie des Hypothalamus in unser selbst entwickeltes Softwarepaket TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tra-

4.5

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

**Head:**

Prof. Dr. med. J. Kassubek

Team:

PD Dr. rer. nat. H.-P. Müller
Dr. biol. hum. M. Gorges
(Section Neurophysiology)
Dr. med. J. Roskopf
Prof. Dr. med. E. H. Pinkhardt
S. Fuchs (study RMTA)

In 2016, the scientific projects for multiparametric (micro-)structural and functional MR-Imaging of the brain were focussed on neurodegenerative diseases and the application of the corresponding bioimaging markers concepts to multicentric data samples. Furthermore we were able to develop a method for semi-automatic volumetry of the hypothalamus integrated into our software package TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking) in order to expand our expertise in the field of volumetric data analysis. The translational approach in animal models in (micro-)structural and functional small-

cking) erfolgreich implementieren und damit unsere Expertise auf dem Gebiet der volumetrischen Analysen ausweiten. Der translationale Ansatz im Tiermodell bei der (mikro-)strukturellen und funktionellen Kleintier-Gehirn-MRT wurde zunehmend etabliert.

Die Neurologische Klinik nahm auch im Jahr 2016 im Rahmen pharmakologischer Therapiestudien mit MRT-Monitoring in MRT-verantwortlicher Funktion an zahlreichen internationalen Studien teil, insbesondere zur Behandlung der Multiplen Sklerose und dementieller Erkrankungen. Die Neurologische Klinik ist hierbei aufgrund der langjährigen Studien-Expertise für standardisierte MRT-Protokolle als MRT-Zentrum sehr gut eingeführt. Klinisch wurde weiterhin die Methode der Voxel-basierten 3D-MRT-Analyse in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich, angewandt zur automatisierten MRT-Screening-Untersuchung auf kortikale Malformationen/fokale kortikale Dysplasien bei Epilepsie Syndromen.

Das sechste Symposium der internationalen NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) in Dublin war wiederum eine erfolgreiche Fortführung der jährlichen Arbeitstreffen; Ulm ist nunmehr auch im Steering Committee vertreten (JK). Unsere Arbeitsgruppe war verantwortlich bei der erfolgreichen Durchführung und 2016 erschienenen Publikation der ersten gemeinsamen computerbasierten NiSALS-Auswertung von MRT-Daten der

animal-brain-MRI was further established.

The Department of Neurology again participated in 2016 in the MRI acquisition within numerous international clinical studies in particular for the treatment of multiple sclerosis and dementia. The Department of Neurology is well established as an MRI centre with long-standing experience in standardized MRI protocols. The atlas-based volumetric (ABV) analysis of T1w 3D-MRI was continued in cooperation with Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Swiss Epilepsy Center Zürich, to investigate different neurological diseases. The technique was further applied to the clinical diagnosis of cortical malformations / focal cortical dysplasia in epilepsy syndromes.

The 6th Symposium of the international NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) in Dublin was a successful continuation of the annual meetings; Ulm is now also member in the Steering Committee (JK). Our working group was responsible in the analysis and publication of the first common NiSALS DTI study of MRI data (442 data sets of ALS patients and controls from 8 multinational centres); this study was able to confirm the in vivo transfer of the neuropathological propagations patterns in ALS by the concepts of the tract-based DTI approach.

Within the European Huntington's Disease Network (EHDN), with the Department of Neurology being closely involved in imaging projects, several

Studie zur Diffusionstensorbildgebung (442 Datensätze von ALS-Patienten und Kontrollen aus 8 multinationalen Zentren), in der die in vivo-Abbildung der 2014 von uns publizierten Konzepte der traktbasierten Entsprechung der neuropathologischen Propagationsmuster der ALS erneut belegt werden konnte.

Im Rahmen des Europäischen M. Huntington-Netzwerkes, in das die Neurologische Klinik Ulm auch im Bildgebungsbereich eng involviert ist, wurden im Zusammenhang von internationalen MRT-basierten Studien zum M. Huntington einschließlich präsymptomatischer Genträger im Querschnitts- und Longitudinal-Design bisher 6 Studien publiziert, 5 davon unter Federführung unserer Arbeitsgruppe.

Weiterhin ist die Bildgebungs-AG Ulm ein Koordinationszentrum hinsichtlich der MRT-Akquisition und Datenauswertung des Netzwerks für frontotemporale Lobärdegenerationen.

Forschungsschwerpunkt strukturelle und funktionelle MR-Bildgebung

Ein inhaltlicher und methodischer Fokus vieler Studien ist die klinisch basierte Einzelfallcharakterisierung mittels MRT-Biomarker. Hierzu wurden vor dem Hintergrund des 2013 publizierten neuropathologischen Konzeptes zum Staging bei ALS traktspezifische Einzelpatientencharakterisierungen durchgeführt. Mittels eines spezifischen Algorithmus wurden für die ALS-Stadien 1-4 mit TOI-basier-

international MRI based studies were published including presymptomatic gene carriers in cross-sectional as well as in longitudinal design. Up to date 6 studies have been published, out of these 5 by our working group.

Furthermore, the WG NeuroImaging is responsible as a coordination centre for MRI data acquisition and analysis of the frontotemporal lobar degeneration (FTLD) network.

Research focus microstructural and functional MR-Imaging

For the single subject characterization by DTI-specific biomarkers, the previously developed neuropathological concept of staging in ALS had been transferred to MRI and a single subject characterisation was performed for the ALS stages 1-4 by a DTI based fiber tracking procedure. The monocenter data base was extended in 2016 to 650 DTI-data sets of ALS-patients and controls including 110 longitudinal DTI scans of ALS-patients and controls confirming the results patterns. This was the first time that longitudinal propagation patterns could be shown on an individual basis (Figure 1).

In 2016, an extension of the staging-principles to lower motor neuron diseases as an ALS variant could be demonstrated. In a study with 37 LM-ND-patients and 53 controls it could be shown that the tract-based staging system showed patterns similar to ALS. A bicenter study (Prof. Filippi, Mailand) for supporting this hypothesis is currently under analysis.

tem Ansatz Trakte definiert, innerhalb derer dann DTI-basierte Metriken auf Individualniveau untersucht werden können.

The adaption and application of the postprocessing to patients with behavioral variant of frontotemporal lobar degeneration (bvFTLD) was applied to a multinational multicenter study (Figure 2).

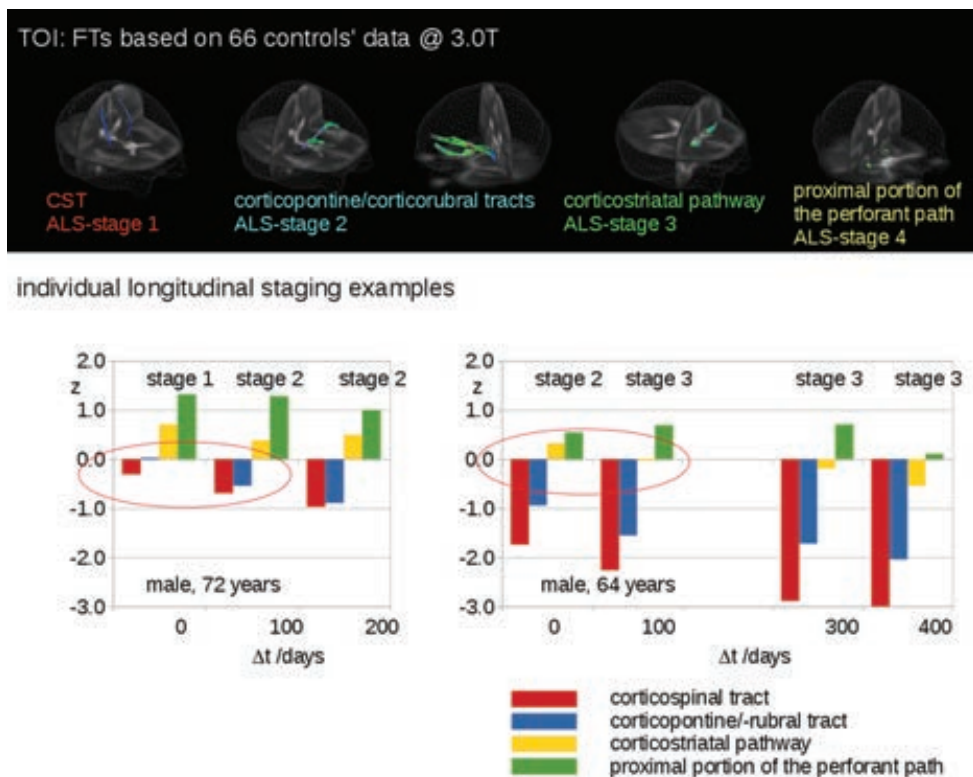


Abbildung 1: DTI-basierte Faser-Trakte, welche den pathologischen ALS-Stages entsprechen: Stage 1 – kortikospinaler Trakt, Stage 2 – kortikopontiner und kortikorubraler Trakt, Stage 3 – kortikostriataler Trakt, und Stage 4 – proximaler Anteil des perforanten Pfades. Individuelle Beispiele, welche die longitudinale Veränderung der DTI-basierten Parameter in den jeweiligen Fasertrakten (korrespondierend zu den ALS-Stages) zeigen.

Die monozentrische Datenbasis wurde

Figure 2: DTI-based fiber tracts corresponding to pathological bvFTD-stages: stage 1 – uncinate fascicle, stage 2 – corticostriatal pathway, stage 3 –, corticospinal tract and stage 4 – optic radiation.

Also in 2016, the focus of our in-house software package TIFT was the development of algorithms for multiparametric analysis of intrinsic functional connectivity (ifc)-MRT and DTI data sets obtaining the possibility to com-

2016 erweitert auf 650 DTI-Datensätze von ALS-Patienten und Kontrollen einschließlich 110 longitudinaler DTI-Messungen von ALS-Patienten und Kontrollen, anhand derer die Resultatmuster bestätigt werden konnten. Speziell konnten erstmalig longitudinale Veränderungsmuster auf Individualbasis gezeigt werden (Abbildung 1).

Es konnte im Jahr 2016 zudem eine Ausweitung der Staging-Prinzipien auf die progressive Muskelatrophie als Variante der ALS gezeigt werden. In einer Studie mit 37 PMA-Patienten und 53 Kontrollpersonen konnte dargestellt werden, dass das Trakt-basierte Stagingssystem ALS-ähnliche Signalalterationen zeigt. Eine bizenrische Studie (Prof. Filippi, Mailand) zur Stützung dieser Hypothese befindet sich derzeit in der Auswertung.

Die Adaptation und Anwendung des Verfahrens auf Patienten mit behavioraler Variante der frontotemporalen Lobärdegeneration (bvFTLD) wurde ebenfalls im Rahmen einer multinationalen Multizenterstudie umgesetzt (Abbildung 2); die Publikation befindet sich im Begutachtungsverfahren.

bine multiparametric MRI data sets in a comprehensive and complementary connectivity analysis of the microstructural and functional connectome.

The multiparametric approach, i.e. the combination of structural and functional imaging using DTI and rs-MRI, has been successfully applied to ALS. In analogy to the DTI fibre tracts used to define the in-vivo staging model, four functional connectivity networks were identified in order to address the hypothesis whether the supposed propagation scheme of ALS-associated pathology can be identified in network-based functional connectivity analysis. Group comparisons between ALS patients and controls including longitudinal data revealed patterns of increased functional connectivity presenting as network extensions in specific functional networks. Moreover, these findings pointed towards decreasing functional connectivity of the core nodes of the respective networks which were correlated with clinical presentation and structural impairment of the corticospinal tract.

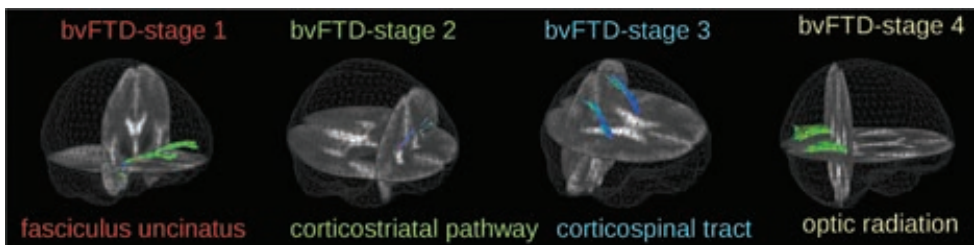


Abbildung 2: DTI-basierte Faser-Trakte, welche den pathologischen bvFTD-Stages entsprechen: Stage 1 – Fasciculus uncinatus, Stage 2 – corticostriataler Trakt, Stage 3 – kortikospinaler Trakt, Stage 4 – optischer Trakt.

Figure 2: DTI-based fiber tracts corresponding to pathological bvFTD-stages: stage 1 – uncinate fascicle, stage 2 – corticostriatal pathway, stage 3 –, corticospinal tract and stage 4 – optic radiation.

Ein Schwerpunkt der Weiterentwicklung des in den letzten Jahren kontinuierlich ausgebauten hausinternen Softwarepakets TIFT mit dem Schwerpunkt der Analyse diffusionsgewichteter MRT-Daten bestand auch im Jahr 2016 in der Weiterentwicklung von Algorithmen zur multiparametrischen Analyse von intrinsic functional connectivity (IFC)-MRT und DTI Datensätzen. Veränderungen der funktionellen Konnektivität treten bei neurologischen Erkrankungen auf und werden mit DTI-ermittelten strukturellen Veränderungen im Sinne einer kombinierten Analyse des strukturellen und funktionellen Konnektoms zusammen geführt.

Der Kombination von struktureller und funktioneller Bildgebung mittels DTI und IFC-MRT wurde bei ALS erfolgreich umgesetzt. Analog zu den mittels DTI analysierten Faserbahnen wurden seed-basiert vier ‚resting-state‘ Netzwerke identifiziert mit der Frage, inwieweit sich Propagationsmuster funktioneller Veränderungen auf Netzwerkebene abbilden lassen. Im Gruppenvergleich zwischen ALS Patienten und Kontrollen zeigte sich ein ausgedehntes Muster von Hyperkonnektivitäten in entsprechenden spezifischen Netzwerken auch im Longitudinaldesign. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise auf eine funktionelle Entkopplung zwischen Kerngebieten der jeweiligen Netzwerke, die mit dem klinischen Ausmaß der Erkrankung und der strukturellen Beteiligung des CST assoziiert war. Zusammenfassend zeigt sich bei ALS Patienten im Krank-

In summary, ALS patients presented with (pathologically) increased functional connectivity early in the course of the disease in the sense of expanding functional networks which remarkably resemble the pattern of pTDP-43 propagation (Schulthess et al., Sci Rep 2016).

Graph theory allows for the analysis and definition of network parameters at a higher abstraction level. We are developing a connectome-based approach (Figure 3) for the rs-fMRI and DTI data together with the Dutch connectome lab in Utrecht (Prof. Dr. Martijn van den Heuvel, University Medical Center Utrecht, The Netherlands).

DTI and rs-fMRI allow for the systematic imaging of the brain as a connectome, i.e. modelling all functional and structural connections of the CNS at a macroscopic scale (Figure 4). The graphtheoretical approach has been demonstrated to be an excellent model of human brain functioning. Moreover, this graph theory is a well-established analysis approach for modelling neurological and psychiatric diseases. Moreover, this approach has been successfully applied in an elaborated model of the in-vivo ALS staging scheme based on diffusion-weighted MR data for both human data and animal models.

Research focus structural MR-Imaging

Atlas-based volumetry (ABV) is a well-established approach for analysis of T1w 3D-MRT in different neurological

heitsverlauf eine funktionelle Hyperkonnektivität im Sinne expandierender funktioneller Netzwerke als frühe (pathologische) funktionelle Veränderung, die sehr gut mit dem sequentiellen Ausbreitungsmuster der pTDP-43 Pathologie übereinstimmt (Schulthess et al., Sci Rep 2016).

Ein graphtheoretischer Ansatz erlaubt die Analyse und die Definition von Netzwerkparametern auf einem höheren Abstraktionsniveau. Aktuell entwickeln wir einen konnektombasierten Ansatz (Abbildung 3) für die rs-fMRI und DTI Daten in internationaler Kooperation mit dem Dutch Connectome Lab (Professor van den Heuvel, University Medical Center Utrecht, The Netherlands).

diseases. In a current national multicentric ABV-study which was organized by the Neurological University Clinics in Ulm and Munich and analyzed in Zurich, the potential of multivariate pattern-analysis of regional volumes based on a support vector machine approach in different neurodegenerative Parkinsonian syndromes (Parkinson's disease, MSA-forms, PSP) was finalized and published.

Animal models in ALS suggest that metabolic dysfunctions are associated with hypothalamic impairment (Vercruysse et al., Brain 2016). Using high-resolution structural imaging, we investigated whether metabolic dysfunctions in ALS correlate with atrophy in the hypothalamus.

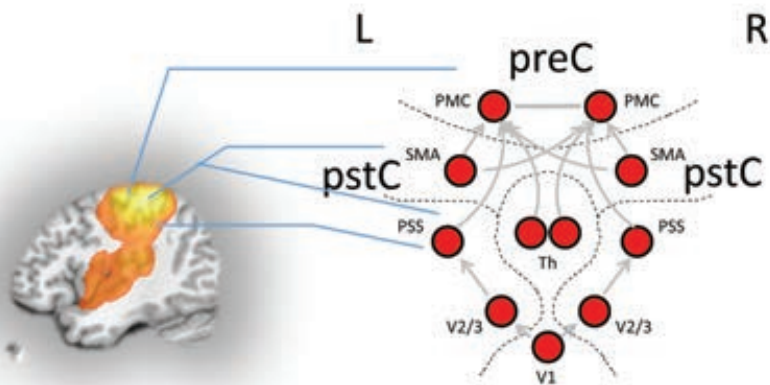


Abbildung 3: Konnektombasierter Ansatz zur graphtheoretischen Netzwerkanalyse von funktionellen und diffusionsgewichteten MR Daten.

Figure 3: Connectome-base approach for graphtheoretical network analysis of functional and diffusion-weighted imaging data.

DTI und „resting-state“ (rs-)fMRI erlauben die systematische Darstellung des Gehirns als Konnektom, d.h. die Mo-

We quantified the hypothalamic volume for a large cohort of 281 ALS Patients and 116 matched controls from

dellierung aller darstellbaren funktionellen und strukturellen Verbindungen auf einer makroskopischen Skala des ZNS (Abbildung 4). Für das menschliche Gehirn konnte auf makroskopischen Skalen gezeigt werden, dass ein graphtheoretischer Ansatz basierend auf dem Konnektom eine exzellente Modellvorstellung bietet. Darüber hinaus ist der graphtheoretische Ansatz zur Modellierung für neurologische und psychiatrische Erkrankungen etabliert und wird aktuell auch in Projekten zur dezidierten Modellierung des in vivo Stadienmodells basierend auf diffusionsgewichteten MR Daten sowohl bei Humandaten als auch im translationalen Tiermodell angewendet.

our Ulm database using a newly implemented and advanced feature of our software package TIFT for manual segmentation of the hypothalamus (Figure 5). ALS patients presented with severe and selective atrophy of the hypothalamus ($p < 0.0001$). This study was performed with our international collaborates: Dr. Luc Dupuis (Strasbourg, France), Prof. Dr. Åsa Petersén (Lund, Sweden), and Prof. Dr. Hans-Jürgen Huppertz Zurich, Switzerland). The manuscript is under revision in revised form.

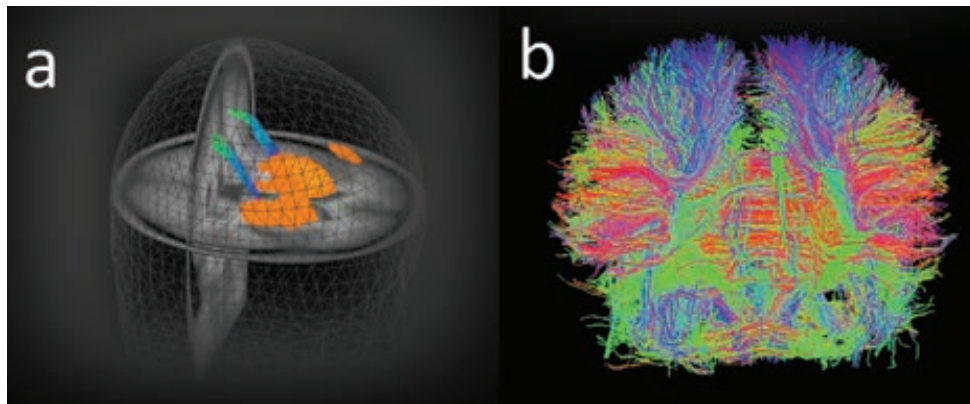


Abbildung 4: Funktionelle und strukturelle Konnektivität. a) Funktionell vernetzte Regionen (orange) und korrespondierende Fasertrakten (blau). b) Darstellbare strukturelle Fasertrakte auf einer makroskopischen Skala.

Figure 4: Functional and structural connectivity. a) Functionally connected regions (orange) and corresponding fibre tracts (cool colors). b) Educible fibre tracts at a macroscopical scale.

Forschungsschwerpunkt strukturelle MRT-Bildgebung

Bei der Computerbasierten Analyse von T1w 3D-MRT wurde die Atlasbasierte Volumetrie (ABV) zur Unter-

Research focus optical coherence tomography

In 2016 the software project SOCIA (Semiautomatic optical coherence image analysis) was continued. For

suchung unterschiedlicher neurologischer Erkrankungen weiter etabliert. In einer aktuellen nationalen multizentrischen ABV-Studie, die von den Neurologischen Universitätskliniken in Ulm und München organisiert und in Zürich ausgewertet wurde, wurde das Potential multivariater Muster-Analysen der regionalen Volumina auf dem Boden eines Support Vector Machine-basierten Ansatzes bei unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen (M. Parkinson, MSA, PSP) analysiert und 2016 unter federführender Beteiligung von Ulm publiziert.

Eine weitere strukturelle MRT-Studie basiert auf Hinweisen in ALS-Tiermodellen, dass ALS-assoziierte metabolische Störungen mit Fehlfunktionen des Hypothalamus korreliert sind (Vercruysse et al., Brain 2016). Wir untersuchten, ob die bekannten Störungen des Energiemetabolismus bei ALS mit einem Volumenverlust des Hypothalamus korreliert sind. T1-gewichtete MR-Daten von 281 ALS Patienten und 116 gematchten Kontrollen aus Ulm wurden mittels semiautomatischer Volumetrie des Hypothalamus mit unserem eigens für diese Fragestellung erweiterten Softwarepaket TIFT ausgewertet. ALS Patienten vs. Kontrollen zeigten eine ausgeprägte Atrophie des Hypothalamus ($p < 0.0001$), jedoch bestanden keine signifikanten Korrelationen der Volumenreduktion mit klinischen und metabolischen Parametern. Daraus schlussfolgerten wir, dass der Hypothalamus bei ALS Patienten unabhängig vom klinischen Status deutlich atrophiert. Diese Studie führten wir in internationaler Zusammenarbeit mit

further details please refer to the report of the Working group Neuroophthalmology.

Research focus animal MRI

Initiated in 2011, the regular meetings of the "Small animal MRI Working Group" together with the Core Facility Small Animal MRI (Prof. V. Rasche) and 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.

DTI based applications, which have been established over the last years in the framework of translational projects in animal MRI, are currently extended for multiparametric imaging in order to combine DTI, ifc-MRI and MR-spectroscopy. A longitudinal study to combine DTI and ifc-MRI in a cohort of 40 mice of an ALS-model is currently running in cooperation with the WG Weishaupt and the Core Facility Small Animal MRI (Prof. V. Rasche).

Furthermore, we investigated functional connectivity and its potential correlate with impulsivity in the animal model in cooperation with Boehringer (Dr. Dr. Anton Pekcec). High-impulsivity rats presented regionally altered functional connectivity in impulsivity-associated networks compared with low-impulsivity rats. The impulsive behavior was associated with the regional patterns of altered functional connectivity. The manuscript has been submitted for publication.

Dr. Luc Dupuis aus Straßburg (Frankreich), Prof. Dr. Åsa Petersén aus Lund (Schweden) und Prof. Dr. Hans-Jürgen Huppertz vom Schweizerischen Epilepsiezentrum in Zürich (Schweiz) durch. Das entsprechende Manuskript ist aktuell in Revision.

Forschungsschwerpunkt Optische Kohärenztomografie

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

Forschungsschwerpunkt Tier-MRT

Das im Jahr 2011 initiierte regelmäßige Arbeitsgruppentreffen einer „Tier-MRT-Arbeitsgruppe“ (zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. V. Rasche, Core Facility Small Animal MRI, unter Mitwirkung verschiedener Arbeitsgruppen der Neurologie und anderer Abteilungen des NCU zusammen mit Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) wurde in einem weiter wachsenden Teilnehmerkreis weitergeführt 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 und MR-Spektroskopie erweitert. Eine longitudinale Studie zur Kombination von DTI mit IFC-MRT in einer Kohorte von 40 Mäusen eines ALS-Modells wird derzeit in Zusammenarbeit mit der AG Weishaupt und der Core Facility Small Animal MRI (Prof. V. Rasche) durchgeführt.

In Kooperation mit Boehringer Ingelheim Pharma (Projektleiter: Dr. Dr. Anton Pekcec) untersuchten wir die funktionelle Konnektivität als Korrelat der Impulsivität im Tiermodell. Bei hochimpulsiven Ratten (N=10) zeigten sich regional veränderte funktionelle Konnektivitäten in impulsivitätsspezifischen Netzwerken als Verhaltenskorrelat im Vergleich zu weniger impulsiven Ratten (N=10). Das entsprechende Manuskript wurde zur Publikation eingereicht.

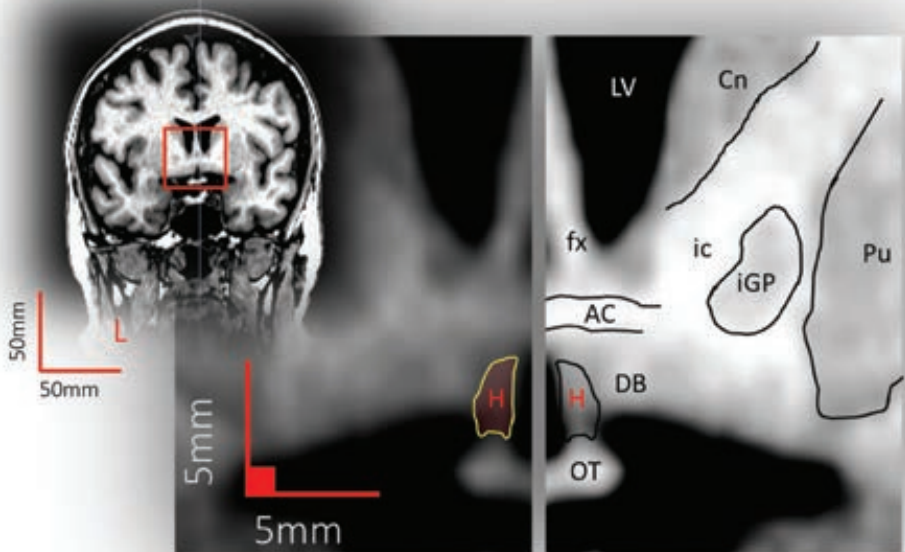


Abbildung 5: Volumetrische Analyse des Hypothalamus. Der Hypothalamus (H) wird basierend auf hochauflösenden anatomischen Aufnahmen schichtweise manuell segmentiert. Abgebildet ist eine repräsentative koronare Schicht des anterioren Hypothalamus.

Figure 5: Volumetric analysis of the hypothalamus. Slice-wise manual segmentation of the hypothalamus (H) based on high-resolution anatomical imaging. Shown is a representative coronal slice of the anterior hypothalamus.

4.6 Botulinumtoxin Therapie



Leiter:

Prof Dr. med. E.H. Pinkhardt

4.6 Specialist Botulinum Toxin



Head:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt



Ärzte:

Dr. med. A. Wassner

A. Abdelhak

Dr. med. univ. P. Fathinia

(i.R. der Schmerzambulanz)

Team:

Dr. med. A. Wassner

A. Abdelhak

Dr. med. univ. P. Fathinia

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 ab-

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

zustimmen. Zur Behandlung der chronischen Migräne mittels Botulinumtoxin konnte die Kooperation mit der Schmerzzambulanz im Hause ausgebaut werden, indem diese Patienten in enger Zusammenarbeit mit Frau Dr. Fathinia behandelt werden, dadurch ist es möglich, das Behandlungskonzept aus medikamentöser Therapie und Botulinumtoxin Injektionen optimal aufeinander abzustimmen.

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	
Migräne	

Mit dem Ziel eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes bestehen etablierten Kooperationen mit dem Querschnittgelähmten Zentrum der Ortho-

of treatment.

The range of diseases treated at our Outpatient Clinic include:

Dystonias	• Spasmodic torticollis • Blepharospasm • Hemifacialis spasm • other focal, segmental and multifocal, dystonias
Spastic paralysis	• multiple sclerosis • stroke or cerebral hemorrhage • 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	
Migraine	

The cooperation with the outpatient clinic for pain was extended. Due to the expertise of Dr. Fathinia the treatment of chronic migraine with medication and botulinumtoxin is hand in glove.

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 continued diagnostic rounds on regular intervals to discuss new patients and to monitor patients who have been treated.

Patients with a spinal cord injury can

pädischen Universitätsklinik und mit dem Zentralbereich Physiotherapie im Hause. In regelmäßigen Fallkonferenzen werden neue Indikationsstellungen und Verläufe von bereits in Behandlung befindlichen Patienten interdisziplinär besprochen.

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

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

Die Botulinumtoxin Behandlung von Dystonien mit Beteiligung der mimischen Muskulatur stellt bekanntermaßen eine besondere Herausforderung dar, da sich im Gesicht für praktisch jede Bewegung ein komplexes Zusammenspiel vieler Muskeln ergibt. 2016 haben wir in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dr. Bernd Lapatki (Ärztlicher Direktor der Klinik für Kieferorthopädie und Orthodontie der Universitätsklinik Ulm) eine Studie begonnen, in der wir die Aktivität der krankhaft veränderten Muskeln mittels einer besonders

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

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

The treatment of focal dystonias within the mimic muscles is a special challenge due to the complex interplay of many muscle for every facial expression. In cooperation with Prof Dr. Dr. B. Lapatki (director of the department for orthodontics, Ulm University) we initiated a study in order to map the mimic muscles with the special method of high-density surface EMG. We aim to improve botulinumtoxin therapy by hands of a better understanding of the muscular interplay.

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

genauen Muskelableitung (high density Oberflächen-EMG) kartografieren können, mit dem Ziel die Therapie zu verbessern.

Die Teilnahme der Ambulanz für Botulinumtoxin als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren wurde 2016 fortgeführt.



*The Specialist Botulinum Toxin Team (from left to right):
Prof Dr. med. E.H. Pinkhardt, Dr. med. A. Wassner, A. Abdelhak*

4.7

Demenzerkrankungen: Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

**Leiter:**

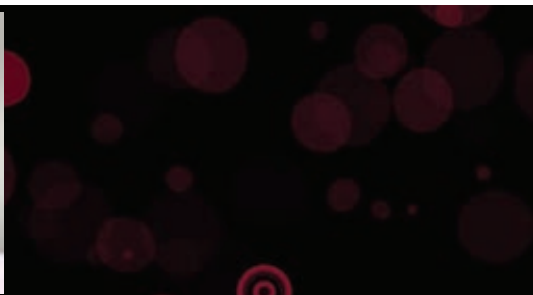
Prof. Dr. med. C. von Arnim
Prof. Dr. med. M. Otto

4.7

Dementia Diseases: Clinical care (memory clinic)

**Head:**

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

**Ärzte:**

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

Team:

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

Psychologen:

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

Psychologists:

Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner
Dr. 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

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 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 wieder 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. Über ein Förderprojekt der lokalen Allianz für Menschen mit Demenz besteht die Möglichkeit der Beratung in den Räumen unserer Klinik durch die Diakonie Ulm. (www.lokale-allianzen.de/projekte/projektuebersicht/projekt/practex/show/477.html) Eine frühe und umfassende Behandlung kann das Auftreten

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 socio-medical advisory service and we work closely with appropriate offices in Ulm. Via a funded project we are able to offer consultancy in the rooms of our clinic administered by Diakonie Ulm. (www.lokale-allianzen.de/projekte/projektuebersicht/projekt/practex/show/477.html) Early and comprehensive treatment can delay the development of more severe functional disorders. This results in a substanti-

schwerer Funktionsstörungen verzögern. Dies resultiert für die Betroffenen und ihre Angehörigen in einer substantiellen Verbesserung ihrer Lebensqualität.

Die Weiterentwicklung von Methoden zur Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen ist ein zentraler wissenschaftlicher Schwerpunkt der Gedächtnissprechstunde, u.a. in bewährter Kooperation mit dem Neurochemischen Labor der Neurologischen Abteilung des RKU (Prof. Dr. Tumani, Prof. Dr. Otto). Neben den Liquor-Biomarkern evaluieren wir auch bildgebende Biomarker wie Amyloid-PET und Tau-PET-Imaging. 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 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 Senkung der β -Amyloid-Produktion. Des Weiteren nehmen wir an der bundesweiten, BMBF geförderten Stu-

al improvement in the quality of life of those affected and their relatives.

The refinement of methods for early diagnosis of various types of dementia is one of the key scientific endeavours of the memory clinic, in part thanks to an established partnership with the neurochemistry laboratory of the Neurology Department of the RKU (Professor Tumani, Professor Otto). Along with CSF biomarkers, we also evaluate imaging biomarkers such as amyloid PET and tau PET imaging. 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 fronto-temporal 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 decrease of β -Amyloid production. We are also involved in a national study funded by BMBF that is investigating the efficacy of statins for treating mild cognitive impairment (SIMaMCI). In the area

die zur Untersuchung der Wirksamkeit von Statinen bei leichter kognitiver 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 Alzheimerstag Ulm/Neu-Ulm (zuletzt September 2016) 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 Forschungsnetzwerke integriert. Aktuelle Förderungen bestehen u. a. seitens des BMBF, Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter, BMFSFJ und der Industrie.

of clinical studies, special attention is directed to patients with pre-dementia 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 2016) 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 Dementia Diseases Team

4.8 Demenzerkrankungen: Grundlagenforschung



Leiterin:

Prof. Dr. med. C. von Arnim

4.8 Dementia Diseases: Basic Science



Head:

Prof. Dr. med. C. von Arnim



Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Dr. rer. nat. B. von Einem
Dr. rer. nat. K. Balakrishnan
Dipl. Biol. R. Hesse
MSc. L. Merthan
MSc. P. Schäfer
BSc. L. Halter
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
cand.med. M. Niederschweiberer
cand.med. P. Bott

Technische Assistentin:

U. Formentini

Webseite:

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

Die Arbeit in unserem Labor fokussiert sich auf die zellulären Mechanismen

Research staff:

Dr. rer. nat. B. von Einem
Dr. rer. nat. K. Balakrishnan
Dipl. Biol. R. Hesse
MSc. L. Merthan
MSc. P. Schäfer
BSc. L. Halter
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
cand.med. M. Niederschweiberer
cand.med. P. Bott

Technical Assistant:

U. Formentini

Website:

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

Work in our laboratory focuses on the cellular mechanisms of Alzheimer's

der Alzheimer Demenz und Biomarkerforschung, um Krankheitsmechanismen aufzuklären und neue therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Zelluläre Mechanismen der Alzheimer Demenz

Im Focus unserer Arbeit stehen Veränderungen der intrazellulären Transportprozesse und deren Auswirkungen auf den Zellmetabolismus. In diesem Zusammenhang untersuchen wir unter anderem die Rolle des 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). Das in diesem Zusammenhang seit 2014 mit einer Gesamtsumme von knapp einer halben Millionen Euro geförderte AIF-Projekt „Mitochondriales Monitoring von Stoffwechseländerungen bei neurologischen Erkrankungen mittels optischer Systeme (Mitoskopie)“,

dementia and biomarker research, to clarify mechanisms of disease and develop new therapeutic approaches.

Cellular mechanisms of Alzheimer's disease

The main focus of our lab is on alterations in the intracellular transport machinery and its influence on cellular metabolism. 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 this context, the AIF project "Mitochondrial monitoring of metabolic changes in neurological disorders with optical systems (Mitoscopy)", that has been founded since 2014 with nearly half a million euros, was nominated for the "Otto von Guericke Preis" of the AIF in 2016. The objective is the in vivo and in vitro monitoring of changes in mitochondrial metabolism in cellular

dessen Ziel das in vivo- und in vitro-Monitoring von mitochondrialen Stoffwechselveränderungen in Zell- und Tiermodellen ist, wurde 2016 für den "Otto von Guericke Preis" der AIF nominiert.

In Kooperation mit Böhringer 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 und deren neuropsychiatrischen Co-Morbiditäten, 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 wurden 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) publiziert.

and animal models.

The cooperation with Böhringer Ingelheim continues as part of the "Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter" (BIU) funded cooperation project, which explores the pathophysiological and diagnostic role of intracellular signalling pathways, especially cGMP-mediated, in Alzheimer's disease and its neuropsychiatric comorbidities 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 successfully published the data of the WIN intervention study (with physical and neuroplasticity-based training exercises) in cooperation with Dr. Manea (University of Konstanz) and Prof. Dr. Kolassa, Olivia Küster, Patrick Fissler and Daria Lapinskaya (Department of Clinical and Biological Psychology, Ulm University).

Miscellaneous

Dr. med. Lisa di Giorgio has successfully completed her MD thesis with excellent results.

Funding

Support by Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter (BIU) and the AIF project "Mitoskopie" (BMWf).

Varia

Frau Dr. med. Lisa di Giorgio hat ihre Doktorarbeit 2016 erfolgreich (magna cum laude) abgeschlossen.

Förderung

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



Bei der Veranstaltung „FORSCHER MITTELSTAND“ am 15.12.2016 im Humboldt-Carré in Berlin konnten wir als eines von drei Projektteams unsere Ergebnisse vorstellen. Finalisten der Preisverleihung des Otto von Guericke Preis 2016, Reihenfolge v.l.: Wissenschaftsjournalist Jan-Martin Wiarada, Dr. Angelika Rück, Prof. Dr. Christine von Arnim, Dr. Björn von Einem, Patrick Schäfer, Dr. Sviatlana Kalinina.

At the „FORSCHERMittelstand“ event on 15.12.2016 at the Humboldt-Carré in Berlin, we were able to present our results as one of three project teams. Finalists of the award of Otto von Guericke Prize 2016, order by science journalist Jan-Martin Wiarada, Dr. Angelika Rück, Prof. Dr. Christine von Arnim, Dr. Björn von Einem, Patrick Schäfer, Dr. Sviatlana Kalinina.

4.9

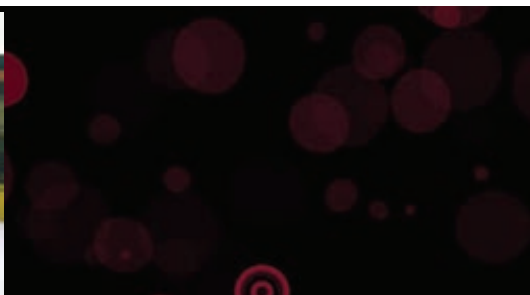
Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und – Therapie**Leiter:**

Dr. med. H. Neugebauer, M.Sc.
Prof. Dr. med. J. Kassubek

4.9

Dysphagia-, Aphasia- and Dysarthria-Diagnostic and – Therapy**Head:**

Dr. med. H. Neugebauer, M.Sc.
Prof. Dr. med. J. Kassubek

**Ärzte:**

Dr. med. R. Dürr
Dr. med. C. Leinert

Physicians:

Dr. med. R. Dürr
Dr. med. C. Leinert

Leiterin Logopödie:

B. Lindner-Pfleghar, MSc

Haed of logopaedics:

B. Lindner-Pfleghar, M.Sc.

Logopädinnen und Logopäden:

F. Schradt, MSc
M. Friedrich
B. Meyer-Täuber
J. Wolfer
A. Keim
J. Kreher B. A. (bis 30.9.2016)
U. Schröder B.A. (seit 1/2017 in Elternzeit)

Logopaedics:

F. Schradt, M.Sc.
M. Friedrich
B. Meyer-Täuber
J. Wolfer
A. Keim
J. Kreher B. A. (until 30.9.2016)
U. Schröder B.A. (since 1/2017 family leave)

Die logopädische Diagnostik und Therapie ist bei neurologischen Erkrankungen von zentraler Bedeutung, insbesondere bei den in der Neurologischen Klinik im RKU schwerpunktmäßig betreuten Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und Schlaganfällen. Diese Patienten

Logopaedic diagnostics and therapy is of fundamental importance in neurologic disease, especially in patients with neurodegenerative disease and stroke who are preferentially treated in the Neurological Clinic of the University Hospital Ulm at the RKU. These patients are particularly in risk of Dyspha-

leiden nämlich besonders häufig an Sprach-, Sprech- und Schluckstörungen. Eine neurogene Schluckstörung (Dysphagie) tritt bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums bei nahezu jedem Patienten auf. In der Akutphase des Schlaganfalls wird die neurogene Dysphagie bei 50% der Patienten, in der chronischen Phase bei 25% der Patienten beobachtet.

Die größte Gefahr besteht bei neurogenen Dysphagien in einer Mangelernährung und dem deutlich erhöhtem Risiko, eine Aspirationspneumonien zu erleiden. Beide Komplikationen können durch eine sachgerechte Diagnostik und daraus abgeleiteter Kostformanpassung und logopädischer Dysphagietherapie effektiv verhindert werden.

Das Dysphagiemanagement auf unserer Stroke Unit erfolgt nach einem evidenzbasierten und standardisierten klinischen Behandlungspfad unter Zuhilfenahme apparativer Untersuchungstechniken (FEES = Flexible Endoskopische Evaluation des Schluckens). Der Behandlungspfad entspricht den aktuellen Richtlinien der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). Dieser Behandlungspfad, der bereits initial unter Mitwirkung von Frau Lindner-Pfleghar erarbeitet wurde und im Wesentlichen auf Expertenmeinungen beruhte, wurde im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie am RKU überprüft. Erwähnenswert ist hierbei, dass in unserer Klinik

sia, Dysarthria, and Dysphagia. Nearly every single patient with the diagnosis of a neurodegenerative disease suffers from dysphagia depending on the stage of the disease. In stroke, dysphagia is seen in 50% of acute patients and in 25% of patients in the long-term. Dysphagia bears a high risk for malnutrition and aspiration pneumonia. Both complications can be avoided by applying appropriate diagnostics and, by extension, type of diet and logopeadic dysphagia therapy.

In our stroke unit, management of dysphagic patients with acute stroke is conducted following evidence based and standardized clinical pathways with the aid of instrumental examinations (FEES = flexible endoscopic evaluation of swallowing). Our treatment pathway is in line with the current recommendations of the German Society for Neurology (DGN) and the German Society for Stroke (DSG). The pathway, which is largely based on expert opinion and has been developed with the assistance of Ms. B. Lindner-Pfleghar was validated at the RKU in a prospective clinical trial. Of interest, the risk of stroke associated aspiration pneumonia was reduced from German wide 5.0% to 2.8% in our institution by frequently using FEES in addition to clinical examination.

Again in 2016, our certified FEES-Basic-Seminars, which take place twice a year, had a strong appeal to neurologists and logopaedics from Germany, Austria, and Switzerland. The seminars follow the defined curriculum of

durch den häufigen Einsatz der FEES, das Risiko für Schlaganfallbedingte Aspirationspneumonien im bundesweiten Vergleich von über 5,0% auf 2,8% gesenkt werden konnte.

Großen Anklang fanden auch 2016 wieder die zertifizierten FEES Basisseminare nach dem Ausbildungsscurriculum der DGN/DGS, die zwei Mal pro Jahr am RKU unter der Leitung von Frau B. Lindner-Pfleghar, Herrn Prof. Dr. A. Riecker (Rehabilitationsklinik RehaNova Köln) und Dr. W. Schlaegel (Schluckambulanz Fachklinik Ichenhausen) im RKU stattfinden. Neurologen und Logopäden aus ganz Deutschland, Österreich und der Schweiz erlernen hier die theoretischen und praktischen Grundlagen der apparativen Schluckdiagnostik (FEES) in der Neurologie zur Erlangung des FEES Zertifikates.

Herr Schradt und Frau Friedrich hatten bereits 2015 den von der DGN und DSG zertifizierten FEES Ausbilderstatus und Frau Meyer-Täuber das FEES Zertifikat erhalten. Frau Kreher bekam das FEES Zertifikat 2016. Frau Wolferwill wird die Ausbildung 2017 beginnen.

Seit 2016 unterstützt auch die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) die curriculare Ausbildung zum FEES Zertifikat. Dies spiegelt die Notwendigkeit eines breiten Einsatzes der apparativen Schluckdiagnostik wider, wie sie auch in unserem Haus praktiziert wird. So wurde die FEES 2016 nicht nur bei Schlaganfallbedingten Schluckstörungen und weiteren neurologischen Erkrankungen wie M. Parkinson

the DGN/DSG and refer to theoretical and practical knowledge for performing FEES and obtaining the certificate of competence. Besides Ms. B. Lindner-Pfleghar (RKU), Prof. Dr. A. Riecker (Rehabilitation Hospital RehaNova Cologne), and Dr. W. Schlaegel (Specialist Hospital Ichenhausen) guide the seminars; a well-functioning team. From our team, Ms. J. Kreher attained the FEES-certificate in 2016, while Mrs. B. Meyer-Täuber attained the FEES-certificate already in 2015 and Mr. Schradt and Ms. Friedrich even attained the status of certified FEES-Instructors in 2015. Ms. J. Wolferwill start her training in 2017.

Since 2016, the German Society of Geriatrics supports the curricular program for attaining the FEES-certificate. This reflects the importance of logopaedic diagnostic and treatment in geriatric patients with or without neurodegenerative disease such as Parkinson's disease or amyotrophic lateral sclerosis. We use FEES successfully and on a regular basis in our hospitalized geriatric patients in addition to clinical logopaedic examinations for further guidance of diet and therapy.

In total numbers, 729 FEES examinations were conducted in 2016 in our hospital, 74 of them in our specialized outpatient clinic. Our outpatient clinic supports other specialized outpatient clinics with clinical logopaedics and instrumental diagnostics and dietary and therapeutic recommendations.

Our interest in science is reflected by

oder ALS eingesetzt. Ebenso erhielten die Patienten der neu gegründeten Abteilung für Neurogeriatrie neben dem klinischlogopädischen Assessment bei Bedarf eine FEES, um daraus weitere Ernährungs- und Behandlungsoptionen abzuleiten.

Insgesamt fanden 2016 im RKU 729 FEES Untersuchungen statt, 74 davon in der Ambulanz für neurogene Schluckstörungen. Dort werden Patienten, die häufig auch an andere Spezialambulanzen der Hochschulambulanz angebunden sind, klinischlogopädisch und neurologisch sowie apparativ mit der FEES untersucht und entsprechend beraten.

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 Ergebnisse sind 2017 zu erwarten. Außerdem trug die Gruppe zur Datenerhebung einer deutschlandweiten multizentrischen Registerstudie zur FEES-Evaluation bei.

certain projects: we run a prospective study for the evaluation of the prevalence of dysphagia in Huntington's disease in support of the European Huntington Network (results are expected in 2017); we participate in a German wide multicenter registry for the evaluation of FEES; we obtain data on clinical, imaging, and FEES predictors for stroke associated aspiration pneumonia.

4.10 Entzündliche ZNS- Erkrankungen mit Schwerpunkt MS



Leiter:

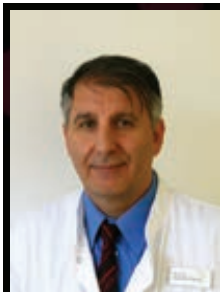
Prof. Dr. med. H. Tumani

4.10 Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis



Head:

Prof. Dr. med. H. Tumani



Ärzte:

A. Abdelhak
Dr. med. T. Fangerau
Dr. med. univ. F. Lauda
Dr. med. D. Rau
Dr. med. M. Senel
D. Taranu
Dr. med. A. Wassner

Team:

A. Abdelhak
Dr. med. T. Fangerau
Dr. med. univ. F. Lauda
Dr. med. D. Rau
Dr. med. M. Senel
D. Taranu
Dr. med. A. Wassner

Studienassistentinnen/Nurses:

H. Fränkle
J. Hoffmann
K. Luckert

Study Nurses:

H. Fränkle
J. Hoffmann
K. Luckert

Dokumentarin:

Mehtap Bulut

Documentalist:

M. Bulut

Studien-koordinator:

Dr. rer. nat. J. Schuster

Study Coordinator:

Dr. rer. nat. J. Schuster

Wissenschaftliche MA:

André Huss (PhD-Doktorand)

Thema: "Prospective multi-center validation and proteomic discovery of candidate CSF protein biomarkers in multiple sclerosis"

Research staff:

André Huss (PhD-Doktorand):

Thema: "Prospective multi-center validation and proteomic discovery of candidate CSF protein biomarkers in multiple sclerosis"

Franziska Bachhuber (PhD-Doktorandin)
Thema: „Investigating oligoclonal bands in tears of MS patients“

Die Spezialsprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen umfasst die Diagnostik und Therapie von inflammatorischen Erkrankungen, wobei die Multiple Sklerose (MS) und ihre Verlaufsformen, andere autoimmundemyelinisierende 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 und Behandlungsstatus 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, Immunoabsorption) angeboten, wobei wir uns bezüglich der etablierten und zugelassenen Präparate an den Empfehlun-

Franziska Bachhuber (PhD-Doktorandin),
Thema: „Investigating oligoclonal bands in tears of MS patients“

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

At hospital level, differential diagnosis and differential therapy of MS - depending on the stage of disease - are 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, immunoabsorption). With regard to the use of established and approved preparations, we follow the recommendations of the treatment consensus group of the Clinical Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS). Recently, immunoabsorption and plasma exchange have become widely

gen der Therapie-Konsensusgruppe des klinischen Kompetenznetzes für MS (KKNMS) orientieren (<http://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/>). Eine zunehmende Anwendung finden Immunadsorption und Plasmapherese nicht nur bei steroidrefraktären Optikusneuritiden, sondern auch bei immunvermittelten Neuropathien und limbischer Enzephalitis. Hierfür wurde ein abteilungseigenes Apherese Zentrum aufgebaut. Unter der Mitwirkung von Oberarzt Dr. Johannes Dorst, Dr. Tanja Fangerau, Dr. Sonja Endruhn, Dr. Daniela Rau, Dr. Martin Kunz und den Pflege- Fachkräften Herr Lehner, Frau Furch, Frau Schields, Herr Ritzler werden täglich therapeutische Apheresen durchgeführt.

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

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

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. Following co-workers are involved in the Apheresis-Unit: Dr. Johannes Dorst, Dr. Tanja Fangerau, Dr. Sonja Endruhn, Dr. Daniela Rau, Dr. Martin Kunz und care givers Mr. Lehner, Mrs. Furch, Mrs. Schields, Mr. Ritzler.

Our department has been certified by the German Multiple Sclerosis Society (DMSG, (www.dmsg.de)) as “Approved MS Centre” and recognised as Reference Centre within the Clinical Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS, (www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de)) since 2007.

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

For the further development of more effective treatment strategies clinical trials are carried out at our study centre. These trials are either monocentric or part of multicentre national and international clinical trials involving various disease modifying treatments including beta-Interferons, glatirame-

dabei einen Schwerpunkt dar.

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

racetate, monoclonal antibodies (Natalizumab, Rituximab, Alemtuzumab, Daclizumab, Ocrelizumab), oral immunomodulators (Fingolimod, Teriflunomid, 3,4-Aminopyridin, Fumaric acid, Laquinimod, Siponimod)). 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 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 (Dietenbronn) 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.



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

4.11 Epilepsie



Leiter:

PD Dr. med. J. Lewerenz



Ärzte:

F. Becker
Stationsärzte der Epilepsiestation

MTAs und Study Nurses:

R. Achberger (bis 3/2016)
C. Appel
S. Boschka
T. Esmaili
D. König
C. Leistner
S. Loepke
G. Lutz
S. Milde
C. Schäfer
M. Schmidt
J. Ströbele

Doktoranden:

E. Tsoures

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

4.12 Epilepsy



Head:

PD Dr. med. J. Lewerenz



Team:

F. Becker
Interns of the Epilepsy ward

MTA and study nurses:

R. Achberger (until 3/2016)
C. Appel
S. Boschka
T. Esmaili
D. König
C. Leistner
S. Loepke
G. Lutz
S. Milde
C. Schäfer
M. Schmidt
J. Ströbele

MD thesis student:

E. Tsoures

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

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 2016 laufenden 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 deshalb Teil des Netzwerks Epilepsie und Arbeit (NEA) Schwaben.

Seit 2002 besteht eine Kooperation mit dem Epilepsiezentrum Bodensee mit dem Ziel eines umfassenden An-

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 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.

gebots 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 computerbasierte 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 2016 zusätzlich zu den prächirurgischen und differentialdiagnostischen Abklärungen insbesondere auch „Komplexbehandlungen therapieschwieriger Epilepsien“ statt. Im Rahmen dieses Programms erhalten Patienten neben einer medikamentösen Umstellung je nach Bedarf eine intensive Ergo- und Physiotherapie, Logopädie oder neuropsychologische Diagnostik und Behandlung.

Ein weiterer Schwerpunkt stellt die Behandlung des Status epilepticus

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 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

-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 Tiefenelektroden sind möglich. 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 werden z.Z. EEG-Veränderungen bei Thalamusschädigungen untersucht (E. Tsoures).

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

In the context of doctoral theses, a project regarding EEG changes associated with thalamic lesion is carried out (E. Tsoures).



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

4.12 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen



Leiter:

Prof. Dr. med. J. Kassubek



Ärzte:

Prof. Dr. med. E. H. Pinkhardt
M. Kunz (Studienarzt)
Dr. med. C. Leinert
T. Kocar
O. Vintonyak

Study Nurses:

D. Hueske
R. Jordan (bis 29.02.2016)

In der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt der Schwerpunkt in der Betreuung von Patienten mit Morbus Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen, Tremorerkrankungen und Restless-Legs-Syndrom, zudem werden auch seltene Bewegungsstörungen betreut. Unabhängig besteht eine Spezialsprechstunde für Morbus Huntington/Chorea-Erkrankungen unter Leitung von Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer (s. dort). Das Ziel der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen ist die individuelle Betreuung der Patienten.

4.12 Extrapyramidal Disorders



Head:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

Team:

Prof. Dr. med. E. H. Pinkhardt
M. Kunz (Clinical Trials)
Dr. med. C. Leinert
T. Kocar
O. Vintonyak

Study nurses:

D. Hueske
R. Jordan (until 29/Feb/2016)

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 headed by Professor G. B. Landwehrmeyer.

The aim of the outpatient clinic for movement disorders is to provide individual care for patients with diseases in the wide spectrum of movement disorders.

ten 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 2016 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; in diesem Rahmen wurden zahlreiche Fortbildungsvorträge für unterschiedliche regionale DPV-Gruppen von Mitgliedern der Arbeitsgruppe gehalten.

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2016 auf hohem Niveau mit dem zentralen Studienteam D. Hueske (Study

ders, 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 diagnosis and differential therapy for patients with parkinsonian syndromes at all clinical stages. The outpatient clinic for movement disorders has particular longstanding expertise in clinical trials for new types therapies for these diseases.

In 2016, 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), and on several occasions during 2016, lectures for patients have been given by members of the working group.

The outpatient clinic for movement disorders continued to be involved as a high level study centre in clinical trials of new therapeutic procedures for Parkinson's disease throughout 2016, with the core team D. Hueske and M. Kunz. The Ulm study centre is amongst the top recruiters in many studies. The aims of the total of 8 novel or ongoing clinical trials for Parkinson's disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes was to identify substances which have a positive effect on

Nurse) und M. Kunz (Studienarzt) fortgeführt.

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 nichtmotorischen Symptome zu verbessern. Das Studienzentrum Ulm gehörte hierbei in mehreren Studien zu den Top-Rekrutierern. Ulm ist zudem Zentrum der BMBF-geförderten Studie LANDSCAPE (Parkinson-Krankheit und Demenz: eine longitudinale Studie) mit sehr guten Rekrutierungszahlen.

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;

the clinical course of these progressive diseases and improve the symptomatic therapy for motor fluctuations and the spectrum of non-motor symptoms. In addition, Ulm is one centre of the BMBF-funded registry study LANDSCAPE (Parkinson's Disease and dementia: a longitudinal study) with high recruitment numbers.

Parkinson's disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes

All state-of-the-art therapeutic options are offered for the treatment of neurodegenerative Parkinsonian disorders. (Semi-)Invasive procedures 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 successfully continued. DBS is also performed in patients with dystonia and essential tremor in Ulm.

In October, 2016, a well attended symposium on DBS was organized together with the Ulm University Department of Neurosurgery, summarizing current clinical and technical advances.

For the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes, along with the clinical examination including standardised testing of the scores for non-motor symptoms (such as Sniffin' Sticks, NMS scale, PANDA, BDI, mMIDI)

in diesem Rahmen werden die Patienten mit DBS in einer interdisziplinären Sprechstunde der Neurologischen und Neurochirurgischen Kliniken der Universität Ulm betreut. Auch zur operativen Therapie bei Patienten mit Dystonie und essentiellm Tremor wird die DBS in Ulm regelhaft eingesetzt. Es wurde eine gut besuchte Fortbildung zum Thema Tiefenhirnstimulation in Zusammenarbeit mit der

and the video-oculography (chapter Section Neurophysiology), the use of functional imaging procedures is one core element, i.e., the use of substantia nigra ultrasound and MRI as well as radioligand imaging for the differential diagnosis of symptomatic and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes.

Symposium 8. Oktober 2016



Universitätsklinikum Ulm

SYMPOSIUM

15 Jahre
Tiefe Hirnstimulation
Ulm/Günzburg



Samstag, 8. Oktober 2016

09.30 - 13.00 Uhr

Universitätsklinikum Ulm



Samstag, den 08.10.2016

09:30 - 09:45 ■ Begrüßung

 (Prof. Dr. med. Jan Kassubek und
Dr. med. Ute Bäßner)

09:45 - 10:15 ■ Technik der THS bei

Bewegungsstörungen: Update
(Dr. med. Ute Bäßner)

10:15 - 10:45 ■ THS bei M. Parkinson:

Entwicklungen nach EARLYSTIM
(Prof. Dr. med. Jan Kassubek)

10:45 - 11:15 ■ Neuropsychologie und THS:

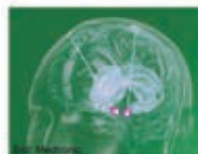
eine wechselseitige Beziehung
(Prof. Dr. Dipl.-Psych. Ingo Uttner)

11:15 - 11:45 ■ Pause

11:45 - 12:30 ■ THS in Ulm: von der

**Parkinsonserkrankung bis zur
Dystonie**
Einschließlich Patientenbericht
(Prof. Dr. med. Elmar Pinkhardt)

12:30 - 13:00 ■ THS bei Epilepsien

 (PD Dr. med. Jan Lewerenz und
Dr. med. Alexandra Heckel)


Neurochirurgischen Universitätsklinik Ulm am 08.10.2016 veranstaltet, die neue klinische und technische Entwicklungen auf diesem Gebiet zusammenfasste; das Programm ist im Folgenden dargestellt.

Für die Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen ist neben der im Mittelpunkt stehenden klinischen Untersuchung einschließlich der standardisierten Testung des Geruchssinnes und der standardisierten Erhebung von Scores nichtmotorischer Symptome und der video-okulographischen Untersuchung (s. Sektion Neurophysiologie) 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 Bildgebungs-basierten Verfahren (Computer-basierte MRT einschließlich der Entwicklung eines neuen ABV-basierten SVM-Algorithmus in einer multizentrischen Studie) wird auf entsprechende Abschnitte im Beitrag der Arbeitsgruppe für Bildgebung verwiesen.

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 Parkinsonsyndromen erfolgt eine Erfassung in der Biobank der Klinik einschließlich zusätzlicher

In terms of the scientific studies on computer-based MRI analyses conducted in 2016 (including an ABV-based SVM algorithm), please cf. to the chapter by the NeuroImaging Working Group.

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-ophthalmology Working Group). Patients with neurodegenerative Parkinsonian syndromes are registered in the clinic's biobank including specific 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. The second bicentric 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 an intrinsic functional connectivity MRI study addressing cerebral correlates in idiopathic RLS.

spezifischer Projekte (Kooperation mit Jun.-Professor 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. Eine zweite bizenrische Studie zusammen mit der Klinik für Geriatrie der Universität Köln zur Eisensubstitutionstherapie bei geriatrischen Patienten mit RLS wurde publiziert, ebenso die IFC fMRT-basierte Studie zu zerebralen Korrelaten bei idiopathischem RLS.



The Extrapyrimal Disorders Team (from left to right): O. Vintonyak, Dr. med. C. Leinert, M. Kunz, Prof. Dr. med. E. H. Pinkhardt, D. Hueske, Prof. Dr. med. J. Kassubek, T. Kocar

4.13 Geriatrischer Schwerpunkt



Leiterin:

Prof. Dr. med. C. von Arnim



Team:

Dr. med. A. Rosenbohm
Dr. med. C. Leinert
Dr. med. R. Dürr
Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner
C. Habermaier, M.Sc.
S. Spohn, M.Sc.

Neurogeriatrie

Am 01.05.2016 wurde im RKU die Klinik für Neurogeriatrie und Neurologische Rehabilitation unter der Leitung von Frau Prof. Christine von Arnim gegründet. In der Neurogeriatrie behandeln wir geriatrische Patienten mit neurologischen Erkrankungen akut-medizinisch und frührehabilitativ.

Geriatrische Patienten zeichnen sich neben einem höheren Lebensalter unter anderem durch Multimorbidität und häufig auch durch kognitive Defizite oder vermehrte Pflegebedürftigkeit aus. Die Ziele einer geriatrischen Behandlung sind dementsprechend breit gefächert und beziehen sich sowohl

4.13 Geriatrics in Neurology



Head:

Prof. Dr. med. C. von Arnim

Team:

Dr. med. A. Rosenbohm
Dr. med. C. Leinert
Dr. med. R. Dürr
Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner
C. Habermaier, M.Sc.
S. Spohn, M.Sc.

Neurogeriatrics

On 01.05.2016, the Clinic for Neurology and Neurological Rehabilitation was founded in the RKU under the direction of Prof. Christine von Arnim. In neuro-geriatrics, we offer treatment for geriatric patients with neurological diseases.

Geriatric patients are not only characterized by a higher age, but also by multimorbidity and often by cognitive deficits or increased need for care. The objectives of geriatric treatment are therefore broadly based on psychological health as well as functional competences of the patients. In the case of geriatric early rehabilitation, it also

auf die psychische Gesundheit als auch auf funktionelle Kompetenzen der Erkrankten. Sie berücksichtigt im Falle der geriatrischen Frührehabilitation neben klassischer Funktionstherapie auch eine engmaschige akutmedizinische neurologisch-geriatrische Behandlung. Die Klinik kann hier in Kooperation mit der Universitätsklinik für Neurologie ein breites Spektrum an diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten anbieten (unter anderem MRT- und CT- Bildgebung, Liquoranalytik, Elektroencephalographie, Elektroneuro- und myographie, kardiologische Diagnostik). Der Schwerpunkt der behandelten Erkrankungen liegt im Bereich der cerebrovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen (unter anderem cerebrale Ischämien, intracerebrale Blutungen, Demenzerkrankungen, Parkinsonerkrankungen). Ziel der Behandlung ist die Förderung der sozialen Teilhabe wie auch der Selbständigkeit der Patienten im Rahmen ihrer individuellen körperlichen, kognitiven und sozialen Ressourcen. Hierbei bieten wir insbesondere auch Patienten mit eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit, z.B. im Rahmen von Demenzerkrankungen, die Möglichkeit einer multimodalen Frührehabilitation an.

Um den speziellen Bedürfnissen von Patienten mit Demenz gerecht zu werden, wurde für die Neurogeriatrie ein Betreuungs- und Behandlungskonzept entwickelt, dem der Ansatz der Selbsterhaltungstherapie (SET) zugrunde liegt. Mit gezielten pflegerischen, therapeutischen und medizinischen

takes into account acute neurological geriatric treatment in addition to rehabilitative therapy.

In cooperation with the University Clinic for Neurology, the clinic can offer a wide range of diagnostic and therapeutic possibilities (including MRI and CT imaging, CSF analysis, electroencephalography, electroneuro- and myography, cardiological diagnostics). The main focus of the diseases treated is in cerebrovascular and neurodegenerative diseases (including cerebral ischemia, intracerebral bleeding, dementia, Parkinson's disease). The goal of the treatment is the promotion of social participation as well as the independence of the patients within their individual physical, cognitive and social resources. In particular, we offer patients with reduced cognitive performance, e.g. in the context of dementia, the possibility of multimodal early rehabilitation.

To meet the special needs of patients with dementia, a nursing and treatment concept was developed for neuro-geriatrics based on the self-maintenance therapy (SMT/SET) approach. By means of specific nursing, therapeutic and medical measures, efforts are being made to reduce the stress that particularly develops in cognitively impaired patients during a hospital stay. For this purpose, we offer additional activities such as art therapy or activating nursing measures. Within the therapy units, goals and procedures are adapted to the individual needs, possibilities and limitations of the pa-

Maßnahmen wird angestrebt, die Belastungen, die gerade bei kognitiv beeinträchtigten Patienten während des Krankenhausaufenthaltes entstehen, zu reduzieren. Hierzu werden z.B. zusätzliche Aktivitäten wie Kunsttherapie oder aktivierende pflegerische Maßnahmen angeboten. Im Rahmen der Therapieeinheiten werden Ziele und Vorgehensweise an die individuellen Bedürfnisse, Möglichkeiten und Grenzen der Patienten angepasst. Besonders wichtig ist uns hierbei, die funktionelle Besserung, die im Krankenhaus erreicht wurde, über den Krankenhausaufenthalt hinaus nachhaltig zu sichern. Dazu gehört insbesondere die Integration der Angehörigen und professionellen Betreuer (z.B. Mitarbeiter von Pflegeeinrichtungen) in die Behandlung. Die Beratung bezieht sich nicht alleine auf die sozialen und rechtlichen Aspekte der Versorgung, sondern greift auch die Frage der Umgangsformen und der Tagesgestaltung der Betroffenen auf. Nicht zuletzt werden auch die Bedürfnisse und Nöte der Angehörigen bei der Beratung berücksichtigt. Die Planung der weiteren Versorgung und der sozialen Teilhabe der Patienten nach Beendigung des stationären Aufenthaltes verstehen wir als wichtigen Teil unseres Behandlungsauftrages. Dadurch soll der stationäre Aufenthalt auch als Chance verstanden werden, das Leben von an Demenz erkrankten Menschen und deren Angehörigen im häuslichen Umfeld bestmöglich zu gestalten.

In Kooperation mit der Diakonie Ulm wurde ein von BMSFSJ gefördertes

tients. It is particularly important for us to ensure the functional improvement that has been achieved in the hospital beyond the hospital stay.

This sustainability includes, in particular, early integration of relatives and professional caregivers into the treatment. The counseling does not refer solely to the social and legal aspects of care, but also addresses questions regarding non-drug interventions and daily routine. Last but not least, the needs of the caregivers are taken into account. The planning of the further care and the social participation of our patients after the end of their stay is an important part of our treatment task. This is intended to make stationary stay an opportunity to make the life of people with dementia and their dependents in the best possible way possible. In this way, the inpatient stay should also be seen as a "window of opportunity" to improve the life of people with dementia and their relatives in the best possible way.

In cooperation with Diakonie Ulm, we can offer now a low-threshold social counseling service for people with dementia and their caregivers funded by the BMSFSJ (<https://www.lokale-allianzen.de/projekte/projektuebersicht/projekt/practex/show/477.html>). We provide medical care on one hand and offer support for daily life on the other, thus creating the prerequisites for finding solutions to many everyday problems which are normally unaddressed.

GZU and „Landesgeriatrietag“

The GZU was established as result of

niederschwelliges soziales Beratungsangebot für Betroffene im Anschluss an Diagnosestellung oder Akutintervention etabliert (<https://www.lokale-allianzen.de/projekte/projektuebersicht/projekt/practex/show/477.html>). Dieses Angebot vermittelt zwischen medizinischer Versorgung auf der einen und der Lebenswelt der Betroffenen mit den dort gegebenen Unterstützungsmöglichkeiten auf der anderen Seite und schafft damit die Voraussetzungen, Lösungen für viele alltagspraktische Probleme zu finden, die im Normalfall unadressiert bleiben.

GZU und Landesgeriatrietag

Das Geriatrie Zentrum Ulm / Alb-Donau wurde im März 1995 als Zusammenschluss verschiedener Einrichtungen gegründet. Der Lenkungsausschuss besteht daher aus Vertretern folgender Institutionen:

- AGAPLESION BETHESDA KLINIK ULM
- Universität Ulm (Universitätsklinikum Ulm)
- Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU)
- Krankenhaus GmbH Alb-Donau-Kreis (Geriatrie Ehingen)
- Stadt Ulm (Sozialbürgermeisterin)
- Landkreis Alb-Donau (Sozialdezernent)

Der Chefarzt des AGAPLESION Bethesda Klinik Ulm Prof. Michael Denking ist gemäß Geschäftsordnung seit 2015 Vorsitzender des GZU-Lenkungsausschusses, stellvertretender Vorsitzender ist Prof. A.C. Ludolph. Die ärztliche Leitung der Geschäfts-

the cooperation between the following institutions: Agaplesion Bethesda Ulm Geriatric Hospital, Ulm University Hospital with its Departments of Internal Medicine I and II as well as Psychiatry and Psychotherapy III and the University and Rehabilitation Hospitals Ulm (RKU) with their disciplines Orthopaedics and Neurology. They were later joined by the hospitals of Ehingen, Blaubeuren and Langenau (Alb-Donau District). The Department of Neurology at the RKU was one of the constituting departments when the centre was founded on 31 March 1995.

The head physician of the AGAPLESION Bethesda Klinik Ulm Prof. Michael Denking has been chairman of the GZU steering committee since 2015, with the deputy chairman Prof. A.C. Ludolph. The management of the office changes annually between the university hospital and the RKU. Prof. von Arnim, neurology, currently holds the position of Managing Director.

For over 20 years, the GZU has been the first point of contact for clinics and all institutions of the elderly in the city and the county. It is one of seven geriatric centers in Baden-Württemberg, which annually organize the "Landesgeriatrietag".

In October 2016 the 25th "Landesgeriatrietag" took place in Ulm. Under the motto „The network of aging medicine - interprofessionally, interdisciplinary and regionally connected“ specialists from the region and the country met in the Stadthaus. A lively professional exchange with over 200 participants

stelle wechselt jährlich zwischen dem Universitätsklinikum und dem RKU. Aktuell hat Prof. von Arnim, Neurologie, das Amt der Geschäftsführerin inne.

Seit über 20 Jahren ist das GZU der erste Ansprechpartner für Kliniken und alle Institutionen der Altenhilfe in Stadt und Landkreis. Es ist eines von sieben geriatrischen Zentren Baden-Württembergs, die im Wechsel jährlich den Landesgeriatrietag ausrichten.

Im Oktober 2016 hat der 25. Geriatrietag des Landes in Ulm stattgefunden. Unter dem Motto „Vernetzte Altersmedizin – interprofessionell, interdisziplinär, regional“ trafen sich Fachkräfte aus der Region und dem Land im Stadthaus. Ein lebendiger fachlicher Austausch mit über 200 Teilnehmern zeigte die Dynamik und Zukunftsfähigkeit der Altersmedizin auf. Im Anschluss daran fand die Jubiläumsfeier „25 Jahre Geriatrie in Baden-Württemberg“ in Stadthaus statt.

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 neuro-degenerativer Erkrankungen,

showed the dynamics and future of aging medicine followed by the anniversary celebration „25 Years of Geriatrics in Baden-Württemberg“. It is the ongoing objective of the recently published “Geriatrics Concept Baden-Württemberg 2014” to provide older people, through a large interconnected network of facilities, with integrated outpatient and pre-admission care services close to where they live, while at the same time preserving long established, proven care structures in the State of Baden-Württemberg.

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.

Funded Projects: Sonderlinie Medizin

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.

Gefördert werden derzeit folgende Projekte:

Sonderlinie Medizin – Verbundvorhaben: Medikation und Lebenssituation im Alter mit Ulmer Beteiligung aus der Agaplesion Bethesda Klinik (Prof. M. Denking), der Klinik für Psychiatrie III (Prof. C. Schönfeldt-Lecuona) und der Klinik für Neurologie (Prof. C. von Arnim).

Lehre Geriatrie

Auch im Jahr 2016 wurde die Lehre wieder exzellent evaluiert.

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

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

– Verbundvorhaben: Medikation und Lebenssituation im Alter mit Ulmer Beteiligung aus der Agaplesion Bethesda Klinik (Prof. M. Denking), der Klinik für Psychiatrie III (Prof. C. Schönfeldt-Lecuona) und der Klinik für Neurologie (Prof. C. von Arnim).

Teaching Geriatrics

In 2016, our teaching was again rated as excellent.

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

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

Continuing Education - Geriatrics

In 2016, Dr. A. Rosenbohm received her board certification in Clinical Geriatrics in Neurology.

Congratulations!

Dr. C. Leinert started his continuing education in Clinical Geriatrics in Neurology.

Weiterbildung Geriatrie

Frau Dr. A. Rosenbohm hat 2016 die Prüfung zur Zusatzweiterbildung „Geriatrie“ bestanden. Herzlichen Glückwunsch!

Herr Dr. C. Leinert befindet sich derzeit in der Weiterbildung „Geriatrie“.



The Geriatrics in Neurology Team 2016

4.14



Glutamathomöostase und anti-oxidative Signalwege im Nervensystem

Arbeitsgruppenleiter:

PD Dr. med. J. Lewerenz

4.14



Glutamate homeostasis and antioxidant signalling pathways in the nervous system

Head:

PD Dr. med. J. Lewerenz



Mitarbeiter:

Dr. med. R. Kassubek
F. Appelt (MD thesis student)
M. von Wangerow (MD thesis student)
R. Klaus (MD thesis student)
T.-D. Voss, Msc (PhD student)

Team:

Dr. med. 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 zentralen Nervensystem (ZNS). 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 ZNS das Gegenteil: über diesen Transporter wird die Aminosäure Cystin unter Export des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat in Zellen transportiert (Abb. 1). Hierdurch kann dieser Transporter nicht nur die Synthese des Antioxidans Glutathion,

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 synthesis of the antioxidant glutathione, for which cystine is an essential substrate, but also

für das Cystein ein essentielles Substrat darstellt, sondern auch die extrazelluläre Glutamatkonzentration im Gehirn regulieren (Abb.2).

the extracellular glutamate concentration in the brain (Fig. 2).

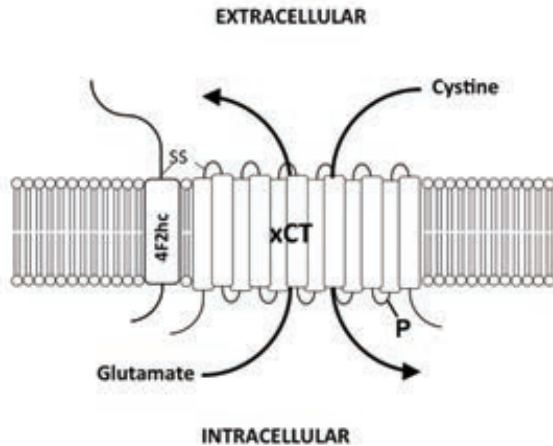


Abbildung 1: System xc-. System xc- besteht auf einer schweren Kette, 4F2 heavy chain (4F2hc), und der leichten Kette xCT, welche durch eine Disulfidbrücke verbunden sind. System xc- transportiert Cystin (CySS-) in Austausch mit Glutamat (Glu).

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).

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

System xc- ist in Glioblastomen, malignen hirneigenen Tumoren, hochreguliert und trägt hier zum Zellwachstum, Chemoresistenz und der Auslösung

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 it contributes to cell growth, to chemotherapy resistance and may trigger tumour-associated epileptic seizures.

tumorassoziierter epileptischer Anfälle bei. System xc⁻ wird auch bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems wie der Multiplen Sklerose hochreguliert.

System xc⁻ ist auch upreguliert in inflammatorischen Erkrankungen des Nervensystems, such as multiple sclerosis.

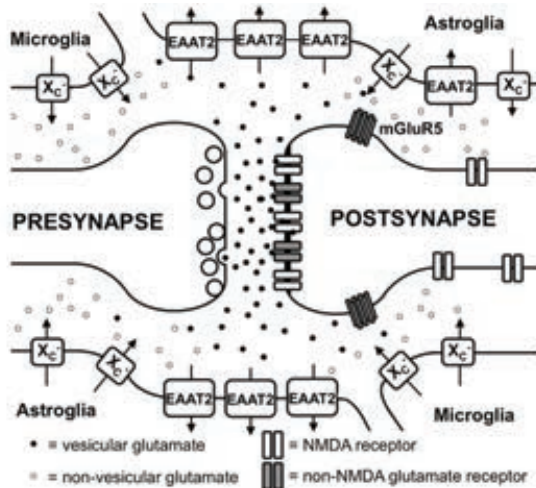


Abbildung 2: Der Glutamatmetabolismus des Gehirnes. Vesikuläres Glutamat wird in den synaptischen Spalt freigesetzt und aktiviert postsynaptisch ionotrope Glutamatrezeptoren. Glutamat wird rasch von astroglialen Glutamattransportern, insbesondere EAAT2, wieder aufgenommen. Dem synaptischen Spalt entweichendes 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

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).

(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).

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). Herewith, we hope to gain new insights into the role of this transporter in the regulation of neuroinflammation and associated neurodegeneration.

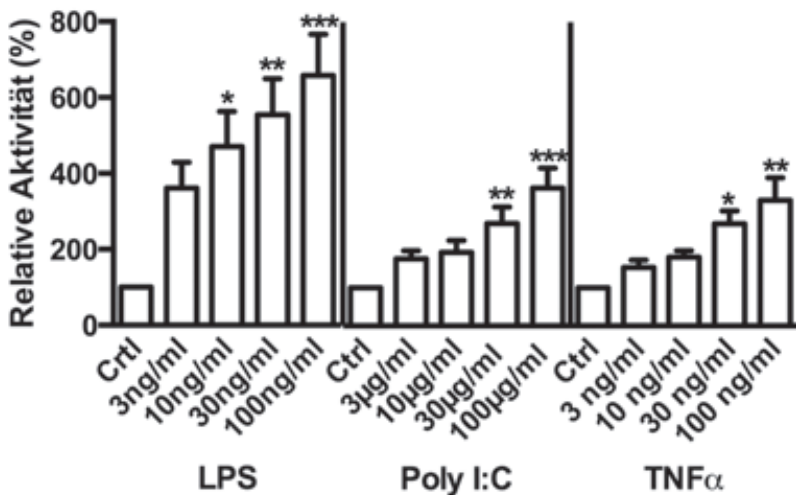


Abbildung 3: Die Rolle inflammatorischer Signalwege bei der Regulation der astroglialen System xc⁻-Expression. Sowohl bakterielles Lipopolysaccharid (LPS), ein TLR4-Agonist, als auch der TLR3-Agonist Polyinosinsäure:Polycytidinsäure (Poly I:C) und das inflammatorische Zytokin Tumornekrosefaktor α (TNF α) stimulieren dosis-abhängig die System xc⁻-Aktivität gemessen als durch Homozysteat inhibierbare ³H-Glutamataufnahme in mikroglia-freien primären murinen Astrozyten (LPS/ Poly I:C: Daten von Frederic Appelt, N=5/6, TNF α : Daten Richard Klaus, N=3).

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 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).

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.

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.

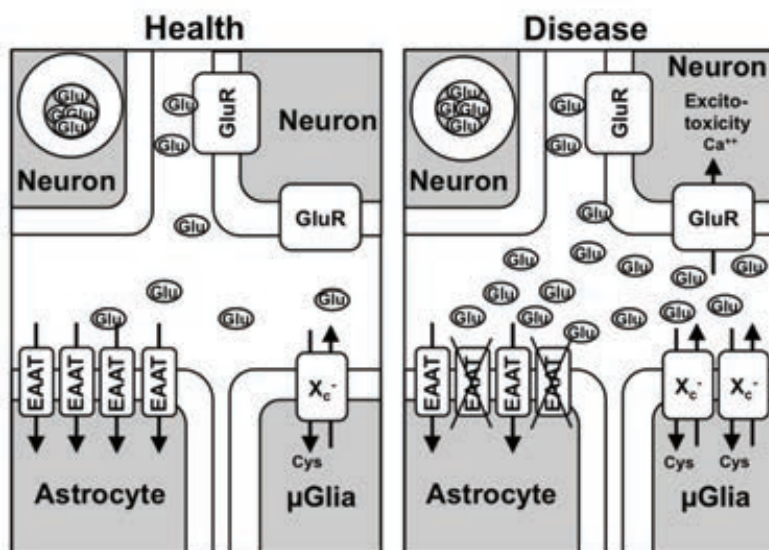


Abbildung 4: Die Glutamat-Hypothese bei neurodegenerativen und neuroinflammatorischen Hirnerkrankungen. Dysregulation des extrazellulären Glutamats durch Hochregulation des Systems xc⁻ in Astroglia und Mikroglia (μGlia) bei gleichzeitiger Herabregulation der astrozytären Glutamattransporter (EAAT = excitatory amino acid transporter). Möglicherweise durch oxidativen Stress aber auch Neuroinflammation führt diese Dysregulation zu einer Überstimulation von ionotropen Glutamatrezeptoren (GluR), der sogenannten Exzitotoxizität (aus Massie et al., J Neurochem. 2015;135(6):1062-79).

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).

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.

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).

4.15 Morbus Huntington Ambulanz



Leiter:

Prof. Dr. med. G.B. Landwehrmeyer



Ärzte:

PD Dr. med. J. Lewerenz
Dr. med. univ. P. Fathinia
Dr. med. C. Lang
Dr. med. K. Lindenberg
Prof. Dr. med. M. Orth
Dr. med. P. Weydt (bis 31.10.16)

Projektmanagement (international):

J. Iseni

Sekretariat:

O. Engin-Sarialtin

Study Nurses:

M. Pop
A. Schneider
S. Trautmann
S. Uhl

Med. Fachangestellte:

H. Jerbi

Ernährungsberatung:

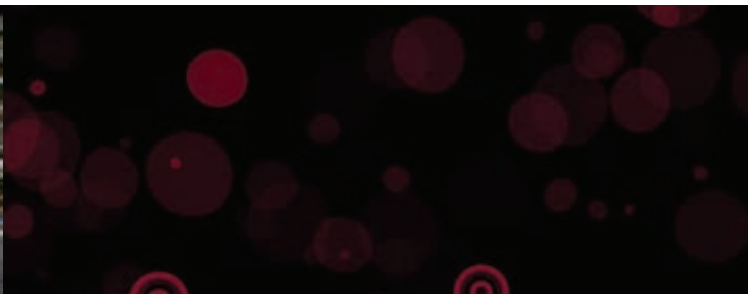
C. Geitner

4.15 Huntington's Disease Outpatient Service



Head:

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer



Team:

PD Dr. med. J. Lewerenz
Dr. med. univ. P. Fathinia
Dr. med. C. Lang
Dr. med. K. Lindenberg
Prof. Dr. med. M. Orth
Dr. med. P. Weydt (unit 31.10.16))

Projectmanagement (international):

J. Iseni

Office:

O. Engin-Sarialtin

Study Coordinators/Nurses:

M. Pop
A. Schneider
S. Trautmann
S. Uhl

Medical Support Staff:

H. Jerbi

Ernährungsberatung:

C. Geitner

Sozialberatung:

E. Sonnenfroh

Huntington Netzwerk (EHDN)**Projektmanagement:**

K. Feihle

Event Management:

K. Ring

IT und zentrale Koordination:

K. Barth

Med. Dokumentation und Sprachenkoordination:

T. Kelm

P. Kleger

L. Mütze

F. Tita

K. Vitkin

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, genetischen Testung informieren möchten. Die genetische Beratung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der Universität Ulm (Leiter Prof. Dr. Reiner Siebert). Ein weiterer Schwerpunkt bleibt die Arbeit im europäischen Huntington Netzwerk (EHDN, <http://www.ehdn.org>), welches von Ulm aus koordiniert wird.

In unserem angegliederten Studienzentrum wird Patienten und Huntington-Risikopersonen die Teilnahme an

Social Advisory Service:

E. Sonnenfroh

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

K. Feihle

Event Management:

K. Ring

IT and Central Coordination:

K. Barth

Monitoring and Language Area Coordination/Medical Documentalists:

T. Kelm

P. Kleger

L. Mütze

F. Tita

K. Vitkin

A. Zeller

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

An important focus continues to be the European Huntington's Disease Network (EHDN, <http://www.ehdn.org>) which is centrally coordinated in Ulm. The annexed study centre facilitates the participation of interested HD patients, carriers of the HD expansion

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 und Mutationsträger und deren Familienangehörigen weltweit offensteht und der Beobachtung und der Erfassung des natürlichen Verlaufs der Huntington Krankheit dient. Prof. Landwehrmeyer ist der weltweit hauptverantwortliche Leiter (Global Principal Investigator) 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. 2016 wurden weltweit bereits knapp 12800 Teilnehmer (2016: 3800) in über 140 ENROLL-HD Zentren eingeschlossen, davon über 1950 (2016: 600) allein in Deutschland. Ulm war dabei das erste ENROLL-HD Zentrum in Europa und hat über mittlerweile 320 Studienteilnehmer eingeschlossen, womit es aktuell weltweit an 5. Stelle der Rekrutierungen steht.

2016 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 wurden in die IONIS-Studie 443139-CS1 (Eudra-CT No: 2015-000381-66),

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 2016 more than 12000 (2016: 3800) participants were enrolled in more than 140 centres around the globe. More than 1950 participants recruited in Germany alone. The Ulm site recruited more than 320 Patients in 2016, placing it 5th in recruitments worldwide.

In 2016 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 (Pridodipine, 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 started recruiting participants in early 2016 and until the end of the year 7 patients were included. The IONIS study is of particular interest, as it represents the first attempt to silence the Huntington-Gene

die ersten Patienten eingeschlossen. Insgesamt konnten im Jahr 2016 7 Patienten bis eingeschlossen werden. Bei der IONIS-Studie wird zum ersten Mal eine Stummschaltung des Huntington-Gens beim Menschen mittels Antisense-Oligonukleotiden erprobt. Wenn sich dieses Vorgehen als sicher und verträglich erweist, eröffnen sich für viele genetisch bedingte Erkrankungen neue Therapieperspektiven.

in humans. If this approach proves to be safe and tolerable, it opens new therapeutic perspectives for many neurogenetic disorders.



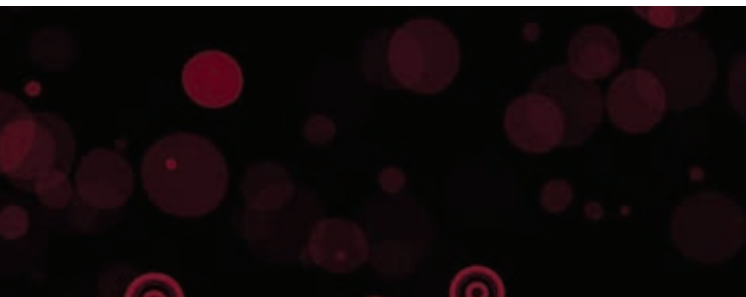
Das „Huntington-Team“, Zentrale EHDN-Koordination und Ambulanz (Von links nach rechts): Stefanie Uhl, Katja Vitkin, Kathrin Ring, Felix Tita, Mariana Pop, Prof. Michael Orth, Elke Sonnenfroh, Sabrina Betz, Theresia Kelm, Pauline Kleger, Katrin Barth, Annika Zeller, Sonja Trautmann, Lisanne Mütze, Hela Jerbi, Katharina Feihle, Olca Engin-Sarialtin, Dr. Katrin Lindenberg, Dr. Panteha Fathinia, PD Dr. Jan Lewerenz, Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer, Dr. Christina Lang (nicht abgebildet: Ariane Schneider).

4.16**Molekulare und zelluläre
Veränderungen beim
Morbus Huntington****Leiter:**

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

4.16**Molecular and cellular changes
in Huntington's disease****Head:**

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

**Mitarbeiter:**

Eva Barth, PhD student

Team:

E. Barth, PhD student

Kooperationen Universität Ulm:

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

Cooperation University of Ulm:

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

Die der Huntington-Erkrankung (HD) zugrunde liegende Mutation in Form einer verlängerten CAG-Basentriplet-Wiederholung führt zu einer verlängerten Polyglutaminkette im mutierten

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

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. Unsere Forschungsinteressen umfassen vor allem mitochondriale Veränderungen im Gehirn und in peripheren Geweben (Leber, Skelettmuskulatur und Herz). Im Rahmen der EINSTEIN-Studie (Exercise for NeuroSkeletal Enhancement In Neurodegenerative diseases) wurde die mitochondriale Respiration in Nadelbiopsien des M. vastus lateralis von prämanifesten Huntington-Mutationsträgern im Vergleich zu gesunden Probanden mit Hilfe des Oroboros-Respirometers (high resolution respirometry) gemessen. Zudem wurden die Arbeiten zur vergleichenden mitochondrialen Respiration in verschiedenen Organen (Gehirn, Herz, Skelettmuskel und Leber) in einem HdhQ-knock-in Mausmodell abgeschlossen. Im Zusammenhang mit mitochondrialen Veränderungen wurde zudem die Expression der mitochondrialen Sirtuine in verschiedenen neuronalen Zellpopulationen und im Gehirn des transgenen R6/2 Huntington-Mausmodells untersucht.

Die Arbeiten zur Untersuchung und Verteilung der cytoplasmatischen und nukleären Ablagerungen (Aggregat) des mutanten huntingtins (htt) in humanen HD-Gehirngewebe wurden fortgesetzt.

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 mitochondrial changes in brain and peripheral tissue (liver, skeletal muscle and heart) in Huntington's disease was continued in 2016. We could complete the measurements for mitochondrial respiration in various tissues of the HdhQ111 knock in mouse model for HD using the Oroboros respirometry. Using the same technique, the mitochondrial respiration was also measured in fine needle muscle biopsies of presymptomatic HD mutation carriers and respective controls. This work was done in the context of the EINSTEIN-study ((Exercise for NeuroSkeletal Enhancement In Neurodegenerative diseases) together with colleagues from the Department of Sports Medicine and the Institute of Pathophysiology and Process Development in Anaesthesia).

Studies on investigating the distribution of cytoplasmic and nuclear aggregates of mutant huntingtin in human HD brains were continued.

4.17 Klinische Neuroanatomie



Leitung:

Prof. Dr. H. Braak
Dr. Dr. K. Del Tredici-Braak

4.17 Clinical Neuroanatomy



Leitung:

Prof. Dr. H. Braak
Dr. Dr. K. Del Tredici-Braak



Technische Assistenten:

S. Baumann (MTA)
G. Ehmke (MTA)
S. Feldengut (MTA)

Technical Assistant:

S. Baumann (MTA)
G. Ehmke (MTA)
S. Feldengut (MTA)

Post-doc:

Dr. med. L. Fang

Post-doc:

L. Fang

Ziel der Arbeitsgruppe: Die Erfassung von Verteilungsmustern der neuropathologischen Schäden bei sporadisch auftretenden Fällen von Morbus Alzheimer (AD), Morbus Parkinson (PD), der Silberkorn Krankheit (AGD) und der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) auf der Grundlage neuroanatomischer Analysen des menschlichen Nervensystems.

- Morbus Alzheimer: Tau-Protein 'seeding' und 'strains'
- Morbus Parkinson: Erfassung des Schadenmusters der Synukleinoopathie in allen Teilen des Nervensystems (zentrales, peripheres und enterisches Nervensystem)

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

- Morbus Alzheimer: Neuropathological staging
- Morbus Parkinson: Neuropathological staging
- Parkinson-associated synucleino-

- Silberkorn Krankheit: Morphologie einer relativ unbekannten Tauopathie
- Amyotrophe Lateralsclerose: Erstellung neuropathologischer Stadien, Pathogenese und Ausbreitungswege des phosphorylierten Proteins TDP-43 im Zytoplasma.

Morbus Alzheimer: Derzeit liegt der Schwerpunkt in der Analyse der verschiedenen Konformationen des Tau-Proteins in allen 6 Stadien der Erkrankung. Kooperation mit Prof. Marc Diamond und Dr. Sarah Kaufmann (University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, USA).

Morbus Parkinson: Es geht weiter um Einzelheiten der Parkinsontypischen Schäden im peripheren und enterischen Nervensystem und um die Frage, ob die Erkrankung durch ein Pathogen ausgelöst wird, das über innere oder äußere Oberflächen in das Nervensystem eingeschleust wird.

Amyotrophe Lateralsklerose: Die 2013 veröffentlichte 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. D. Yilmazer-Hanke (Abteilung Neurologie, Universität Ulm), sowie Prof. John Ravits (University of California San Diego, LaJolla, USA).

pathy in the human nervous system

- Argyrophilic grain disease
- Amyotrophic Lateral Sclerosis (Lou Gehrig's disease): Neuropathological staging

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.

Amyotrophic Lateral Sclerosis: Staging and neuroimaging of of ALS-related changes in co-operation with Profs. J. Kassubek, A.C. Ludolph, and E.H. Pinkhardt (Department of Neurology, University of Ulm) and John Ravits (University of California San Diego, LaJolla, USA).

Expertise: Immunohistochemistry, light microscopy, anatomically based assessment of lesional distribution

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

Drittmittelförderung: Annemarie Opprecht-Stiftung Parkinson Award (Bern); Grand Prix Européen von der Association pour la Recherche sur Alzheimer (Paris); Hans & Ilse Breuer-Stiftung Alzheimer-Forschungspreis (Frankfurt/M).

patterns associated with neurodegenerative diseases of the human nervous system.

Funding: Annemarie Opprecht Foundation Parkinson Award (Bern, Switzerland); Foundation for Research on Alzheimer's Disease (Paris, France); Hans & Ilse Breuer Foundation Alzheimer Research Prize (Frankfurt am Main).



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

4.18**Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie****Leiter:**

Prof. Dr. med. H. Tumani

**Ärzte:**

PD Dr. med. S. Jesse
 PD Dr. med. J. Lewerenz
 Prof. Dr. med. M. Otto
 Dr. med. M. Senel

Naturwissenschaftler:

Dr. Vera Lehmensiek (QMB Liquorlabor)
 André Huss (PhD-Doktorand):
Thema: "Prospective multi-center validation and proteomic discovery of candidate CSF protein biomarkers in multiple sclerosis"
 Franziska Bachhuber (PhD-Doktorandin):
Thema: „Investigating oligoclonal bands in tears of MS patients“

Tech. Assistenten:

R. Aksamija
 C. Ondratschek
 E. Demirel
 F. R. Mojib-Yezdani
 J. Fink (Routine-Liquorlabor)
 M. Leis (Muskellabor)
 D. Schattauer

4.18**Laboratories for CSF Analysis, Neuro-Biobanking and Autoantibody Testing****Head:**

Prof. Dr. med. H. Tumani

Team:

PD Dr. med. S. Jesse
 PD Dr. med. J. Lewerenz
 Prof. Dr. med. M. Otto
 Dr. med. M. Senel

Scientists:

Dr. Vera Lehmensiek (QMB CSF laboratory)
 André Huss (PhD-Student):
Topic: "Prospective multi-center validation and proteomic discovery of candidate CSF protein biomarkers in multiple sclerosis"
 Franziska Bachhuber (PhD-Student),
Topic: „Investigating oligoclonal bands in tears of MS patients“

Medical Laboratory Technicians:

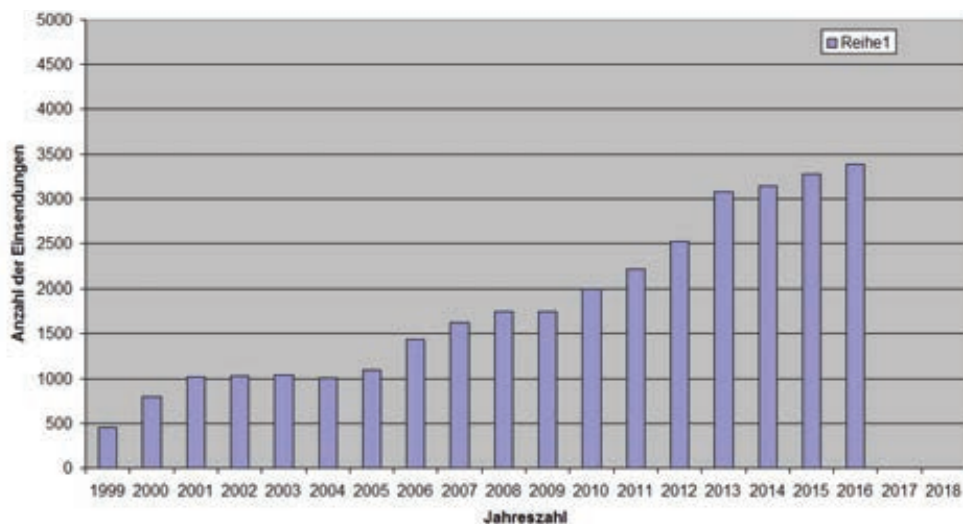
R. Aksamija
 C. Ondratschek
 E. Demirel
 F. R. Mojib-Yezdani
 J. Fink
 M. Leis (Muscle Laboratory)
 D. Schattauer

M. Bulut
S. Hübsch (Biobank)

Das Labor für Liquordiagnostik hat im Jahr 2016 einen Probenumsatz von 3383 Liquor-Serum Probenpaaren erreicht (siehe Graphik unten), was gegenüber dem Vorjahr einer leichten Steigerung von 3,2% entspricht. Der Anteil der untersuchten Proben von externen Einsendern betrug 47% (Uniklinik 15%, andere Kliniken 32%), ebenfalls eine Steigerung gegenüber dem Vorjahr 2015 (41%).

M. Bulut
S. Hübsch (Biobank)

In 2016, the Laboratory for CSF Diagnostics processed 3,383 CSF samples, an increase of 3,2% compared to the previous year; 47% of samples received and processed were from senders outside the hospital, an increase of 4% compared to the previous year.



Anzahl untersuchter Liquorproben seit 1999 bis einschließlich 2016.

Number of CSF samples tested since 1999 up to and including 2016.

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

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 2016 fanden zwei internationale und drei nationale Liquordiagnostik-Kurse statt, in welchen je nach Zielgruppen Grundlagen, Methodik und klinische Befundbeispiele interaktiv vermittelt werden. Die Zielgruppen sind Ärzte (Assistenzärzte und niedergelassene Kollegen aus den Fachbereichen Neurologie, Psychiatrie, Labormedizin, Innere Medizin, Neurochirurgie, Pädiatrie), Laborpersonal (CTA, MTA, BTA), wissenschaftliche Mitarbeiter und Studenten. Im Rahmen des nationalen Sommer-Liquorkurses wird auch ein Zytologie-Ringversuch vor Ort (INSTAND e.V., Dr. T. Zimmermann und Dipl. Biol. S. Haustein) angeboten.

Eine Erweiterung des Methodenspektrums in den letzten Jahren beinhaltete die Autoantikörperdiagnostik für paraneoplastische Syndrome, Autoimmunenzephalitis und Neuromyelitis

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 2016, two 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 paraneoplastic syndrome, autoimmune encephalitis and neuromyelitis optica was expanded.

optica, die axonenspezifischen Neurofilamente (NFL und NfH) für degenerative ZNS-Erkrankungen und kappa-freie Leichtketten sowie CXCL13 für entzündliche ZNS-Erkrankungen.

Aktuell angebotene Parameter der Liquoranalytik:

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

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)

Currently available parameters of CSF analysis

(the file can be downloaded from: <http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=31135>), Ordering slip available)

Cytology:	CSF cell count, CSF cell profile; Gram's stain
Proteins:	Total protein, immune globulins (IgG, IgA and IgM), kappa/lambda free light chains, oligoclonal IgG bands by isoelectric focusing;
Organism-specific Antibodies:	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 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, Tränen, 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, Spenden, 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. Dr. H. Tumani, U. Gress, D. Schattauer, M. Bulut, S. Hübsch, Dr. Vera Lehmensiek, R. Aksamija, PD Dr. J. Lewerenz, M. Leis, Prof. Dr. M. Otto

4.19 Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS



Leiter:

Prof. Dr. med. J. Weishaupt

4.19 Molecular Genetics and epigenetics of ALS



Head:

Prof. Dr. med. J. Weishaupt



Team:

Dr. biol. hum. K. Müller
Dr. rer. nat A. Freischmidt
Dr. med. W. Ruf
Dr. med. D. Brenner
M. Feiler, M.Sc.
L. Zondler, M.Sc.
A. Helferich, M.Sc.
S. Brockmann, M.Sc.
E. Jasovskaja
N. Todt
A. Jesionek

Die Arbeit unserer Arbeitsgruppe konzentriert sich auf die Aufklärung der Genetik, Epigenetik und der molekularen Mechanismen der ALS-Pathogenese.

Durch Beitrag der ALS-Patienten unserer Ambulanz und in Zusammenarbeit mit dem Münchner Helmholtz-Institut und der Abteilung für Humangenetik konnten bis Ende 2016 mit Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren bereits von rund 400 Indexpatienten mit familiärer ALS die gesamte Proteinko-

Team:

Dr. biol. hum. K. Müller
Dr. rer. nat A. Freischmidt
Dr. med. W. Ruf
Dr. med. D. Brenner
M. Feiler, M.Sc.
L. Zondler, M.Sc.
A. Helferich, M.Sc.
S. Brockmann, M.Sc.
E. Jasovskaja
N. Todt
A. Jesionek

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

The contribution of our ALS outpatients and our cooperation with the Munich-based Helmholtz Institute and the Department of Human Genetics made it possible for us to determine the complete protein coding genome sequence of more than 400 index patients with familial ALS by the end of 2016, using a high-throughput sequen-

dierende Genom-Sequenz bestimmt werden. Dadurch steht eine umfangreiche „Inventur“ der Genetik familiärer ALS in Deutschland zur Verfügung, welche in Kürze zur Publikation eingereicht werden wird und große Bedeutung für die neurogenetische Beratung hat. Die Auswertung dieser Daten trug außerdem 2016 maßgeblich zur Etablierung des neuen ALS-Gens NEK1 bei (Brenner et al., 2016, Brain; Kenna et al., 2016, Nature Genetics). Des Weiteren leistete die Ulmer ALS-Ambulanz sowie das Genetik-Team einen wesentlichen Beitrag zur bislang größten internationalen Genomweiten Assoziationsstudie mit insgesamt mehr als 12.000 ALS-Patienten (van Rheenen et al., 2016, Nature Genetics), welche Varianten im Gen C21ORF2 als neuen Risikofaktor für ALS identifizierte. NEK1 und C21ORF2 weisen zusammen auf eine Beteiligung von gestörter DNA-Reparatur an der Entstehung der ALS hin.

In weiteren Projekten werden die molekulargenetischen Mechanismen von uns entdeckter ALS-Gene bearbeitet. Ein Beispiel stellt das rein mitochondrial lokalisierte mutierte Gen-Produkt von CHCHD10 dar, dessen Toxizitätsmechanismus biochemisch, zellbiologisch sowie im Zebrafisch-Modell (Kooperation Jun.-Prof. Steffen Just) intensiv erforscht wird. Gleiches gilt für das vom Ulmer ALS-Team in Zusammenarbeit mit Prof. Peter Andersen (Umea, Schweden) entdeckte Krankheitsgen TBK1 (Freischmidt et al., 2015, Nature Neuroscience). Hier werden momentan mehrere genetisch

cing technique. This dataset provides an overview of the genetic architecture of familial ALS in Germany, which is a valuable resource for neurogenetic counselling and will be submitted for publication soon. The evaluation of these data contributed also substantially to the establishment of NEK1 as a novel ALS gene in 2016 (Brenner et al., 2016, Brain; Kenna et al., 2016, Nature Genetics). Moreover, the Ulm ALS genetics team made an important contribution to the so far largest international ALS GWAS study which includes more than 12.000 ALS patient DNA samples (van Rheenen et al., 2016, Nature Genetics) and identified C21ORF2 mutations as a novel risk factor for ALS. NEK1 and C21ORF2 mutations altogether point to an involvement of altered DNA damage repair to the pathogenesis of ALS.

In further projects we delineate the molecular genetic mechanisms of newly discovered ALS genes. For example, we investigate the mechanism of toxicity of mutated CHCHD10 protein, which is a strictly mitochondrially located protein, using biochemical and cell biological mechanisms as well as the zebrafish model (cooperation with Jun.-Prof. Steffen Just). The same applies to the gene TBK1, which has been discovered as an ALS disease by the Ulm team together in cooperation with Prof. Peter Andersen (Umea/Sweden) (Freischmidt et al., 2015, Nature Neuroscience). Currently we characterize several TBK1 mutant genetic mouse lines, including a conditional mutant TBK1 knock-in mouse that has been

veränderte Mauslinien, unter anderem eine von unserer Arbeitsgruppe generierte konditionelle mTBK1-knock-in-Maus, charakterisiert und auf ihre Verwendbarkeit für die Grundlagenforschung sowie als ALS-Modell für präklinische Therapiestudien untersucht. In den vergangenen 2 Jahren konnten von unserer Arbeitsgruppe Veränderungen von bestimmten nicht Proteinkodierenden RNAs (microRNAs) im Serum familiärer ALS Patienten bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Krankheitsbeginn bei ALS-Genträgern nachweisbar werden (Freischmidt et al., 2014, Brain). In einem Anschlussprojekt erforschen wir aktuell die molekularen Mechanismen welche für die beobachteten microRNA-Veränderungen verantwortlich sind. Hierdurch konnten bereits 3 homologe RNA-bindende Proteine identifiziert werden, welche bislang nicht mit der Entstehung der ALS in Verbindung gebracht wurden und momentan intensiv weiter erforscht werden.

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 pro-inflammatorischen, aggressiveren Phänotyp, welcher bei der ALS eine wichtige funktionelle Rolle spielen und Ansatzpunkt neuer Therapieverfahren sein könnte. Diese Arbeit wurde 2016 in *Acta Neuropathologica* publiziert (Zondler et al.), und wird in 2017 voraussichtlich in einer multizentrischen

generated by our research group.

In the past 2 years 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 (Freischmidt et al., 2014, Brain). In a follow-up project, we are currently investigating the molecular mechanisms behind the observed microRNA dysregulation and their target genes. Thereby, we could already identify 3 homologous RNA binding proteins that have not been linked to ALS pathogenesis before.

We are also investigating the previously scarcely explored role of the peripheral, innate immune system, in particular of monocytes, in ALS. In the context of ALS disease, monocytes are activated towards the proinflammatory, more aggressive phenotype, which may play an important role in ALS and could also be the starting point for new therapies. This work has been published in 2016 in *Acta Neuropathologica* (Zondler et al.), and will probably be extended to a multi-center trial in 2017. Our research has been supported by the Charcot Foundation, the BMBF, the Latran Foundation as well as the Neurology Department.

Untersuchung weitergeführt werden.
Unsere Arbeit wurde unterstützt durch die Charcot-Stiftung, das BMBF, die Latran-Stiftung sowie die Abt. für Neurologie.



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

4.20 Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration



Gruppenleitung:

Jun.-Prof. Dr. rer. nat. K. Danzer

4.20 Molecular mechanisms of neurodegeneration



Head:

Jun.-Prof. Dr. rer. nat. K. Danzer



Team:

V. Grozdanov
M.Kiechle
D. Bhatia
K.P.Singh
S. Ramachandran
L.Streit
R. Bück
V. Roth

Team:

V. Grozdanov
M.Kiechle
D. Bhatia
K.P.Singh
S. Ramachandran
L.Streit
R. Bück
V. Roth

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 und Ausbreitung der asyn Pathologie zu erforschen. Dabei verfolgen wir drei

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 processes of asyn pathology on the protein level. Here we investigate cell-

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. 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 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

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. 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 pa-

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 nichtcodierende RNA-Moleküle vermittelte Ausbreitung. Wir untersuchen deshalb im dritten Ansatz, ob codierende und/oder nichtcodierende RNA-Moleküle assoziiert mit Exosomen oder in freier Form zu einer Reprogrammierung von benachbarten Zellen führen können. Ähnliche Ansätze verfolgen wir auch für die Übertragung von TDP43, das in der Amyotrophen Lateralsklerose eine zentrale Bedeutung hat. Wir suchen hier u.a. nach Regulatoren, die zu einer Modulation der TDP43 Transmission führen. Zusammenfassend untersuchen wir Mechanismen, die der Initiation und Propagation von Proteinaggregaten verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen zugrunde liegen. Dies könnte direkte Auswirkungen auf die klinische Diagnostik haben und neue therapeutische Interventionsmöglichkeiten in der PD, ALS und anderen neurodegenerativen Erkrankungen bieten.

thology 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 re-programming of neighboring cells. In a similar approach we are also studying mechanism of TDP43 transmission, which is a central protein in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). We are trying to identify molecules that modulate TDP43 transmission.

Together, our group implements complementary approaches to elucidate the fundamental mechanisms of initiation and propagation of protein aggregates in different neurodegenerative diseases. We hope our research will directly impact clinical diagnostics in PD and ALS and will open new avenues for unique therapeutic interventions for PD, ALS and other neurodegenerative diseases.



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

4.21 Muskellabor im RKU



Leiter:

Dr. med. A. Rosenbohm



Ärzte:

Dr. med. A. Wassner

Tech. Assistentin:

M. Leis

Im Jahr 2016 wurden insgesamt 72 Muskelbiopsien histologisch begutachtet. Im Muskellabor werden neben der Routinehistologie (Strukturmyopathien, entzündliche Myopathien, d. h. Poly/Dermatomyositis, Inclusion-Body-Myositis, mitochondriale Myopathien, Faserdisproportionen, MAD-Mangel, toxische Myopathien, Fettstoffwechselstörungen, neurogene Muskelatrophien) immunhistochemische Färbungen für alle derzeit einer Diagnostik zugänglichen Gliedergürteldystrophien, kongenitalen Myopathien sowie Dystrophinopathien durchgeführt. Die immunhistochemischen Methoden umfassen weiterhin Lymphozyten- und Oberflächenmarker für entzündliche Myopathien. Neue Proteinmarker für die sporadische Einschlusskörperchenmyositis wurden etabliert (TDP43,

4.21 Muscle laboratory at the RKU



Head:

Dr. med. A. Rosenbohm

Team:

Dr. med. A. Wassner

Technical assistant:

M. Leis

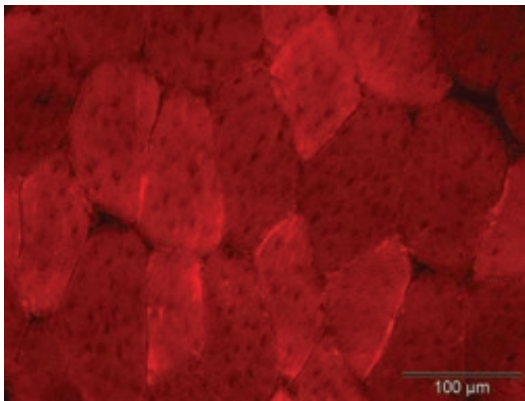
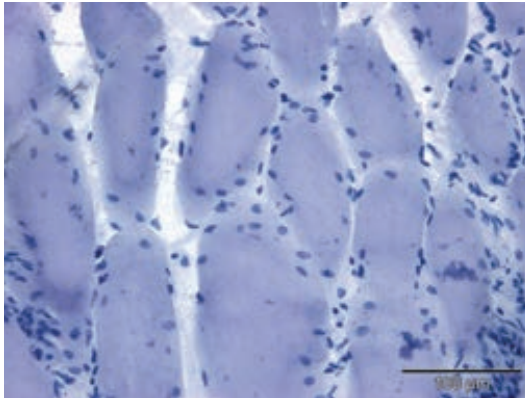
In 2016 77 muscle biopsies were examined histologically. In addition to the routine histology work-ups (structural myopathies, inflammatory myopathies, i.e. polymyositis/dermatomyositis, inclusion body myositis, mitochondrial myopathies, fibre imbalances, lack of MAD, toxic myopathies, lipid disorders, 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. New protein markers for sporadic inclusion body myositis have been established (TDP43, p62). We still collaborate with the Department

p62). Hinsichtlich der elektronenmikroskopischen Analyse der Muskulatur besteht eine Zusammenarbeit mit der neuropathologischen Abteilung der Universität Ulm (Dr. Scheuerle) und mit dem Referenzzentrum in Aachen (Prof. Weis) und Giessen (Dr. Schaenzer).

Die Befundung wurde dahingehend optimiert, dass jeder Biopsie Fotografien von charakteristischen pathologischen Merkmalen beigefügt 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 molekular-genetisch hinsichtlich Alterungsveränderungen untersucht werden. Dies

of Neuropathology at Ulm University (Dr. Scheuerle) and with Prof. Weis, Department of Neuropathology, University of Aachen, and Dr. Schaenzer, University of Giessen, 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 co-

operation, 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

geschieht im Rahmen eines universitären Forschungsverbundes (SYSTAR; Molekulare Systembiologie der Verminderung von Stammzellfunktion und Regeneration im Rahmen der Alterung), dem Grundlagenforscher, Kliniker, Bioinformatiker und Systembiologen angehören und das über 5 Jahre vom BMBF gefördert wird.

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

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



The Muscle laboratory Team (from left to right): Dr. A. Rosenbohm, Frau M. Leis, Dr. Wasser

4.22 Neurochemie und Neurodegeneration



Leiter:

Prof. Dr. med. M. Otto

4.22 Neurochemistry and Neurodegeneration



Head of Working Group:

Prof. Dr. med. M. Otto



Naturwissenschaftler und Ärzte:

PD Dr. rer. nat. P. Steinacker

Dr. biol. hum. Öckl, Patrick

Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub

Dr. med. E. Feneberg

Scientists and doctors:

PD Dr. rer. nat. P. Steinacker

Dr. biol. hum. Öckl, Patrick

Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub

Dr. med. E. Feneberg

Doktoranden:

Dipl. Psych. M. Nagl

Dipl. Psych. E. Semler

Y. Koch, MSc

S. Halbgebauer, MSc

A. Huss, MSc

P. Barschke, MSc

R. Al Shweiki, MSc

PhD students:

Dipl. Psych. M. Nagl

Dipl. Psych. E. Semler

Y. Koch, MSc

S. Halbgebauer, MSc

A. Huss, MSc

P. Barschke, MSc

R. Al Shweiki, MSc

Technische Assisten:

Med. Dok. M. Bulut

S. Meier

S. Hübsch

E.-M. Görz

M. Hospes (Sekretariat)

Technical Assistants:

Med. Dok. M. Bulut

S. Meier

S. Hübsch

E.-M. Görz

M. Hospes (secretary)

Ziel der Arbeitsgruppe ist es pathophysiologische Zusammenhänge neurodegenerative Erkrankungen besser zu verstehen und diese Erkrankungen

The objective of this working group is to gain a better understanding of the pathophysiology of neurodegenerative diseases and to diagnose these

früher zu diagnostizieren. Hierbei versuchen wir zum einen die Patienten klinisch/neuropsychologisch besser zu charakterisieren. Von neurochemischer Seite werden insbesondere die Proteine untersucht, die bei den verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in den neuropathologischen Untersuchungen als Aggregate vorliegen (Tau, TDP43, FUS, alpha-Synuclein, Prionprotein). Für diese Untersuchungen verwenden wir Zellkulturmodelle und transgene Tiermodelle (APP, SOD1, Prp, 14-3-3).

Eine wesentliche Erkenntnis aus diesen Modellen in diesem Jahr war, dass aggregiertes Alpha-Synuclein die Aggregation im SOD1 Modell verstärken kann. Zusätzlich inokuliertes aggregiertes SOD1 diesen Effekt aber nicht weiter verstärkt (Koch et al.; American Journal of Pathology 2016).

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

diseases early. One of our objectives is the better clinical/psychological characterisation of the patients. On the neurochemistry side, we will in particular investigate those proteins that are present as aggregates in the neuropathological investigations of the various neurodegenerative diseases (Tau, TDP43, FUS, alpha-synuclein, prion protein). For these investigations, we have used cell culture models, transgenic animal models, (APP, SOD1, PRP, 14-3-3).

One important finding from these models was that aggregated alpha-synuclein does increase the aggregation process in the SOD1 in a culture and mouse model. Additionally applied SOD1 does not enhance this process any further (Koch et al.; American Journal of Pathology 2016)..

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

stehen uns state-of-the-art Massenspektrometer (Orbitrap Q-Exactive; ABSciex 6500) und ein Digital ELISA (Simoa) zur Verfügung. Voraussetzung für die Etablierung solcher Verfahren ist allerdings, dass Laborstandards eingehalten werden und zur neurochemischen Charakterisierung ein Routineprogramm durchgeführt wird. Hierzu halten wir in regelmäßigen Abständen workshops ab und führen internationale Ringversuche durch (Öckl et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2016).

ment of such procedures is, however, compliance with laboratory standards and a routine programme for neurochemical characterisation. For this purpose, standardisation workshops were held, a roadmap was developed and a first European ring trial launched (Öckl et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2016). In the context of two currently approved EU projects, the working group has the responsibility for teaching neurochemical diagnostic testing (JNPD-SOPHIA, JNPD-Biomark-ADP).

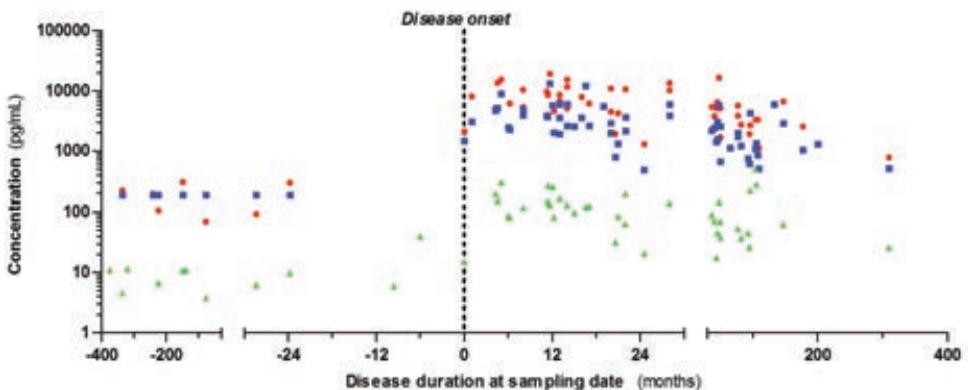


Abbildung: Anstieg der Neurofilament im Blut und Liquor bei ALS Mutationsträgern in der symptomatischen Phase (grün: Neurofilamente im Serum, blau: phosphorylierte Neurofilament im Liquor, rot: leichte Kette der Neurofilamente im Liquor)

Figure: Increase of Neurofilaments in blood and CSF in ALS mutation carriers in the symptomatic phase (green: neurofilaments in serum, blue: phosphorylated Neurofilaments in CSF, red: light chain of Neurofilaments in CSF)

Im Rahmen von zwei EU-Projekten konnte unsere Arbeitsgruppe federführend die Ausbildung in der Neurochemischen Diagnostik übernehmen (JNPD-SOPHIA, JNPD-Biomark-ADP). Ausgehend von diesen Ringversuchen konnten wir die Neurofilamente für die Diagnoseunterstützung der sporadi-

From these round-robins we established the measurement of Neurofilaments in blood and cerebrospinal fluid for the early and differential diagnosis of sporadic and genetic form of ALS and CJD Steinacker, Feneberg et al. JNNP 2016, Steinacker, Blennow et al. 2016, Oeckl, Weydt et al. 2016).

schen und genetischen Formen der Amyotrophen Lateralsklerose und der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung im Liquor und im Serum etablieren (Steinacker, Feneberg et al. JNNP 2016, Steinacker, Blenow et al. 2016, Oeckl, Weydt et al. 2016).

Weiterhin konnten wir im Rahmen dieser EU-Projekte im Jahr 2016 die internationale CSF society gründen (www.neurochem.info).

Die Arbeiten zur Frühdiagnose der Parkinsondemenz werden von der Landesstiftung Baden-Württemberg unterstützt. Hier konnten wir mittels massenspektrometrischer Analyse zeigen, dass die Messung von alpha-Synuclein im Liquor keinen zusätzlichen Nutzen in der Diagnose der Parkinson-Erkrankung hat. Überraschend zeigte sich, dass beta-Synuclein ein ähnlich guter Marker für die Diagnose der Alzheimer Erkrankung zu sein scheint, wie das bereits etablierte Tau-Protein (Oeckl et al. MCP 2016). Im Rahmen der BMBF-Ausschreibung Kompetenznetz „Neurodegenerative Demenzen“ ist von unserer Arbeitsgruppe ein Netzwerk zur Erforschung

Within this EU initiatives we were able to newly establish the international CSF society (www.neurochem.info).

The research on the early diagnosis of Parkinson's disease dementia is supported by the Landesstiftung Baden-Württemberg. The working group is also managing a collaborative project with Boehringer Ingelheim. The research on early and differential diagnosis of other neurodegenerative diseases is funded through four projects (NADINE). As part of the BMBF call to establish for the competence network “Neurodegenerative Demen-
tias”, our working

group initiated a Research Consortium of frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de). The current members of the network are the University Hospitals of Hamburg, Göttingen, Würzburg, Erlangen, TU Munich, LMU Munich, Homburg/Saar, Ulm and the MPI in Berlin. Associated centres are the University Hospitals of Bonn, Tübingen and Rostock.

Currently more than 1000 patients are seen within this network and inves-

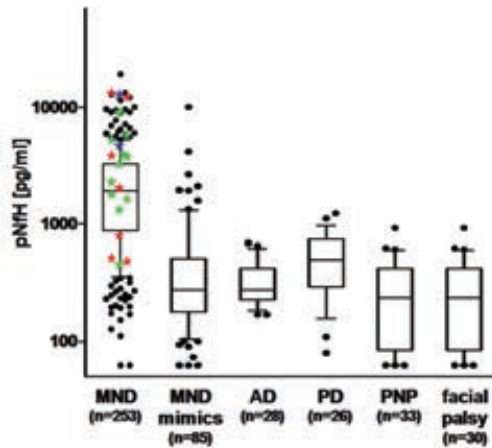


Abbildung: Boxplots der Neurofilamente bei verschiedenen Neurologischen Erkrankungen. Deutliche Erhöhung bei ALS Patienten. Farbige sind Werte von Mutationsträgern markiert

Figure: Boxplots of neurofilaments in different neurological diseases. Clear increase in patients with ALS. Coloured: Neurofilament levels of mutations carriers

der Frontotemporalen Demenzen initiiert werden (www.ftld.de). Gegenwärtig arbeiten in diesem Netzwerk die Universitätskliniken Hamburg, Göttingen, Würzburg, Erlangen, TU München, LMU München, Homburg/Saar, Ulm und das MPI in Berlin zusammen. Als assoziierte Zentren wurden die Universitätskliniken in Bonn, Tübingen und Rostock aufgenommen. Mittlerweile sind mehr als 1000 Patienten in dieses Netzwerk aufgenommen worden und teilweise bereits im Verlauf untersucht worden. Über dieses Netzwerk planen wir für das Jahr 2017 erstmals eine Immunisierungsstudie bei Patienten mit nicht-flüssiger Aphasie durchzuführen.

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

tigated. More than 300 patients were already seen in the follow-up. Via this network we are currently planning to perform an immunisation study for patients with non-fluent primary progressive aphasia within 2017.

The group is currently funded as part of the following projects: BMBF: Establishment of a national network for patients with frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de); EU: Nanosystems for the early and differential diagnosis of neurodegenerative diseases – NADINE; Conservative iron chelation as a disease-modifying strategy in Parkinson's disease – FAIR-PARK Stiftung Baden-Württemberg: Validation of biomarkers in Parkinson's disease dementia; Thierry Latran Foundation: Proteomic approaches for subtyping of ALS patients; BMBF: Biobanking approaches for motoneuron diseases; EU/JNPD: Sampling and biomarker OPTimization and Harmonization In ALS and other motor neuron diseases – SOPHIA; EU/JNPD: Biomarkers for Alzheimer's disease and Parkinson's disease – Biomark-ADP; EU/JNPD: Searching for therapeutic interventions in frontotemporal dementia with C9ORF72 repeat expansions in the presymptomatic stage – Pre-FRONTALS BIU: Pathophysiological and diagnostic approaches toward Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia BIU: Neurochemical approaches for diagnosis and follow-up of patients with depression

tia with C9ORF72 repeat expansions in the presymptomatic stage – Pre-FRONTALS BIU: Pathophysiological and diagnostic approaches toward Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. BIU: Neurochemical approaches for diagnosis and follow-up of patients with depression



Abbildung: Zentren im FTLD Konsortium

Figure: Clinical Centres FTLD

4.23 Neuromuskuläre Erkrankungen



Leiterin:

Dr. med. A. Rosenbohm

4.23 Neuromuscular Outpatient Clinic



Head:

Dr. med. A. Rosenbohm



Ärzte:

Prof. Dr. med. J. Kassubek (OA-Vertretung)

Dr. med. A. Wassner

Dr. med. T. Fangerau

Team:

Prof. Dr. med. J. Kassubek (Deputy Head)

Dr. med. A. Wassner

Dr. med. 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 Muskelerkrankungen und einer Herzbeteiligung gemeinsam mit den Kollegen

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

der Kardiologischen Universitätsklinik Ulm (Ärztlicher Direktor: Prof. W. Rottbauer) in einer Herzinsuffizienzprechstunde gesondert betreut. Infusionstherapien können teilstationär über die Tagesklinik appliziert werden und wurden in 2016 für M. Pompe (Enzymersatztherapie) etabliert.

Im Jahre 2016 wurden in der neuromuskulären Ambulanz 670 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 anderen seltenen hereditären neuro-

in a specialist heart failure clinic.

Enzyme replacement therapy is now implemented in the day care clinic for Pompe disease.

In 2016, 670 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 as well as linkage and mutation analyses for

muskulären 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.

Das Neuromuskuläre Zentrum Ulm ist 2016 dem neu gegründeten Myositis Netz Deutschland beigetreten. Das Myositis Netz hat sich zur Aufgabe gemacht die Forschung im Bereich der entzündlichen Muskelerkrankungen zu fördern und die Zusammenarbeit innerhalb des deutschsprachigen Raumes zu verstärken. Dazu haben sich Ärzte und Forscher aus unterschiedlichen Kliniken vereint und das Myositis Netz gegründet. Mit dabei sind u.a. Teams aus: Berlin, Bochum, Erlangen, Essen, Göttingen, Innsbruck, München, Münster und Ulm, bestehend aus Neuropathologen, Neurologen, Pädiatern und Biologen. Der Zusammenschluss unterschiedlicher Standorte und Forschungseinrichtungen vereint unterschiedliche Disziplinen und dient der besseren Erforschung von Grundlagen in der Entstehung verschiedener seltener Muskelerkrankungen.

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. Rottbauer/Dr. Buckert from the Department of Internal Medicine II (Cardiology), where patients with myositis and spinobulbar muscular atrophy are examined with cardiac MRI for cardiac muscle involvement.

We also have a close scientific and clinical working relationship with the Imaging Working group headed by

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

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

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

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

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 results of these exams are evaluated under clinical aspects and, in addition, the morphological imaging characteristics of various myopathies are to be correlated with the results of skeletal muscle biopsies and electromyography exams.

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.



The Neuromuscular Outpatient Clinic Team: from left zu right:
Dr. A. Rosenbohm, Dr. T. Fangerau, Dr. A. Wassner

4.24 Neuroonkologie



Leiter:

PD Dr. med. J. Lewerenz



Ärzte:

Dr. med. R. Kassubek
J. Dietrich

Schwerpunkt der Neuroonkologischen Sprechstunde ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren des zentralen Nervensystems. Die Neuroonkologische Sprechstunde findet einmal wöchentlich fest und nach Vereinbarung oder bei Auftreten von Komplikationen auch kurzfristig statt. Es werden die in der Behandlung der hirneigenen Tumoren gängigen Chemotherapien, hauptsächlich Temozolomid, PC(V) (Procarbazin, CCNU, Vincristin), Bevacizumab sowie liposomales Doxorubin durchgeführt. Als neues Therapiekonzept wird die Optune-Therapie mit elektrischen Wechselfeldern, sogenannten tumor treating fields, durchgeführt. Ferner wird über die Neuroonkologische Sprechstunde die langfristige Verlaufskontrolle mittels zerebraler Magnetresonanztomographie koordiniert. Da viele Patienten mit Hirntumoren an einer symptoma-

4.24 Neuro-oncology



Head:

PD Dr. med. J. Lewerenz

Team:

Dr. med. R. Kassubek
J. Dietrich

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 treating fields, as efficient treatment alternative is also available when third-line chemotherapy is no option. The Neuro-oncology Clinic also coordinates the long-term follow-up examinations by cerebral MRI. Since many patients

tischen Epilepsie leiden, steht auch die Optimierung der antikonvulsiven Medikation im Mittelpunkt. Um eine optimale Versorgung der Patienten zu gewährleisten, besteht seit September 2016 eine interdisziplinäre Kooperation mit der ZNS-Ambulanz der Klinik für Innere Medizin III unter der Leitung von Prof. Dr. Lars Bullinger.

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 gewährleisten wir für die Erkrankten und deren Familien eine bestmögliche Versorgung durch Organisation einer suffizienten professionellen Pflegeunterstützung (durch Sozialstation oder Brückenpflege) oder Planung der Versorgung in einer speziellen Pflegeeinrichtung.

Die interdisziplinäre Betreuung von Patienten mit Neuroonkologischen Tumoren in der Neuroonkologischen Sprechstunde ist ein Teilbereich der Versorgung dieser Patienten innerhalb des Comprehensive Cancer Centers Ulm (CCCU), welches als onkologisches Spitzenzentrum durch die Deutsche Krebshilfe gefördert wird. Die anderen Behandlungspartner sind neben der Klinik für Innere Medizin III die Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Ulm und des Bezirkskrankenhauses Günzburg, die Klinik für Strahlentherapie sowie die Sektion Neuropathologie. Es finden wöchentlich Tumorkonferenzen mit Vertretern

with brain tumours also suffer from epilepsy, the team also places great emphasis on optimising the patient's anticonvulsant treatment. To provide optimal care for our patients, since September 2016 an interdisciplinary collaboration was established with the CNS Outpatient Clinics, head Prof. Dr. Lars Bullinger, of the Department of Internal Medicine III.

We also care 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

aller in die Behandlung der Tumoren des Zentralen Nervensystems involvierten Abteilungen statt. Sowohl bei Erstdiagnose als auch regelmäßig im Verlauf werden alle Patienten mit Tumoren des zentralen Nervensystems in der Neuroonkologischen Tumorkonferenz vorgestellt, um im interdisziplinären Austausch die bestmögliche Therapie zu gewährleisten.

In der neuroonkologischen Sprechstunde wurden 2016 auch Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen und, hier z.T. in Kooperation mit der Sprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen, Leiter Prof. Hayrettin Tumanı, Patienten mit fakultativ paraneoplastischen Autoimmunencephalitiden betreut oder Patienten beraten, bei denen der Verdacht auf ein solches Syndrom vorliegt, welche seit September 2016 als separate Sprechstunde für paraneoplastische Syndrome und Autoimmunencephalitiden durchgeführt wird. Bei diesen Erkrankungen 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 Tumanı bestimmt werden. Schwerpunkte der Patientenbetreuung sind hier die Steuerung der Immunsuppression und die Koordination der längerfristigen wiederholten Tumorsuche

the treatment. In this forum, we present all patients with newly diagnosed or recurrent CNS tumours or whose cancer has grown or spread, with the aim to find the best possible treatment by consulting with the different disciplines.

In 2016, the Neuro-oncology Clinic also treated patients with paraneoplastic neurological syndromes. Partly in cooperation with the Clinic for inflammatory CNS disorders, which is headed by Prof. Hayrettin Tumanı, the Clinic also treats patients with facultative paraneoplastic autoimmune encephalitides or advises patients with suspected disease. Since September 2016, a separate Outpatient Clinic for paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitides was established. 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 anti-neuronal 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 Tumanı, 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.

As one of the 37 German centers of the German Network for Research on Autoimmune encephalitis (GENERA-

bei Patienten hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines paraneoplastischen neurologischen Syndroms ohne bisher entdeckten Tumor.

Als eines der 37 aktiven Zentren des German Network for REsearch on Autoimmune Encephalitis (GENERATE) werden im Rahmen dieser Sprechstunde Patienten mit paraneoplastischen Syndromen und Autoimmunencephaliden in die deutschlandweite GENERATE-Registerstudie eingeschlossen und nachverfolgt.

TE), we also recruit patients with paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalides for the GENERATE registry and organize the follow-up examinations.



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

4.25 Neuroophthalmologie



Leiter:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt



Mitarbeiter:

Dr. med. univ. F. Lauda
A. Abdelhak
R. Fauss (MTA)

Kooperation:

Prof. Dr. med. J. Kassubek
(Ambulanz für Bewegungsstörungen,
Sektion Neurophysiologie)
Prof. Dr. med. H. Tumani
(Ambulanz für entzündliche ZNS Erkrankungen)
Dr. med. S. Müller (Ultraschall)

Doktoranden:

Patrizia Maria Tritarelli
Katharina Böhm
Vlad Marin

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

4.25 Neuro-ophthalmology



Head:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt

Team:

Dr. med. univ. F. Lauda
A. Abdelhak
R. Fauss (MTA)

Cooperation

Prof. Dr. med. J. Kassubek
(Outpatient clinic for Movement Disorders,
Neurophysiology Division)
Prof. Dr. med. H. Tumani (Outpatient clinic
for Inflammatory CNS diseases)
Dr. med. S. Müller (ultrasound)

PhD students:

Patrizia Maria Tritarelli
Katharina Böhm
Vlad Marin

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

3.5 μm auch als „optische Biopsie“ bezeichnet.

Auf neurologischem Gebiet erhält die Methode ihre Bedeutung, indem sie Veränderungen von Neuronen und Axonen der Netzhaut, die Teil des zentralen Nervensystems 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.

2016 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. 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, <http://doi.org/10.1007/s00702-015-1483-4>) wurde eine neue longitudinale Studie bereits 2015 initiiert, in der Patienten zu 2 Zeitpunkten im Abstand eines halben Jahres sowohl mit OCT als auch funktioneller Bildgebung untersucht werden. Die Datenerhebung der longitudinalen Studie wurde Ende 2016 abgeschlossen, so dass für Anfang 2017 Ergebnisse zu retinalen Veränderungen bei Patienten mit ALS im Zeitverlauf zu erwarten sind.

also called “optical biopsy”.

The significance of this method for neurology lies in the device's ability to map changes in retinal neurons and axons, which are part of the central nervous system and usually only accessible with invasive procedures. OCT is therefore a suitable tool in the detection of signs of CNS degeneration or inflammation in multiple 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 2016. Succeeding the cross sectional study in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (Hübers, A. et al.: Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with optical coherence tomography and diffusion tensor imaging Journal of Neural Transmission) a longitudinal study with conducted in 2016. Data acquisition was finished by the end of the year. Results will be awaited in 2017.

As a new method within the spectrum of OCT, analysis of the retinal vessels was established in 2016. This is not only interesting in (cerebro-)vascular diseases but it is also of high interest in neurodegeneration as pathology may also manifest in vascular changes within these diseases. New studies examining retinal vascular changes were established for retinal ischaemia (cooperation with Dr. S. Müller) and in ALS.

Als neue Methode innerhalb der OCT Technik wurde die Vermessung der retinalen Blutgefäße etabliert. Diese Technik ist sowohl bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen als auch bei neurodegenerativen Erkrankungen von Interesse. Es wurden Studien zu retinalen vaskulären Veränderungen bei Patienten mit retinalen Ischämien (Kooperation mit OÄ Dr. Susanne Müller) und bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose begonnen, die 2017 fortgesetzt werden.

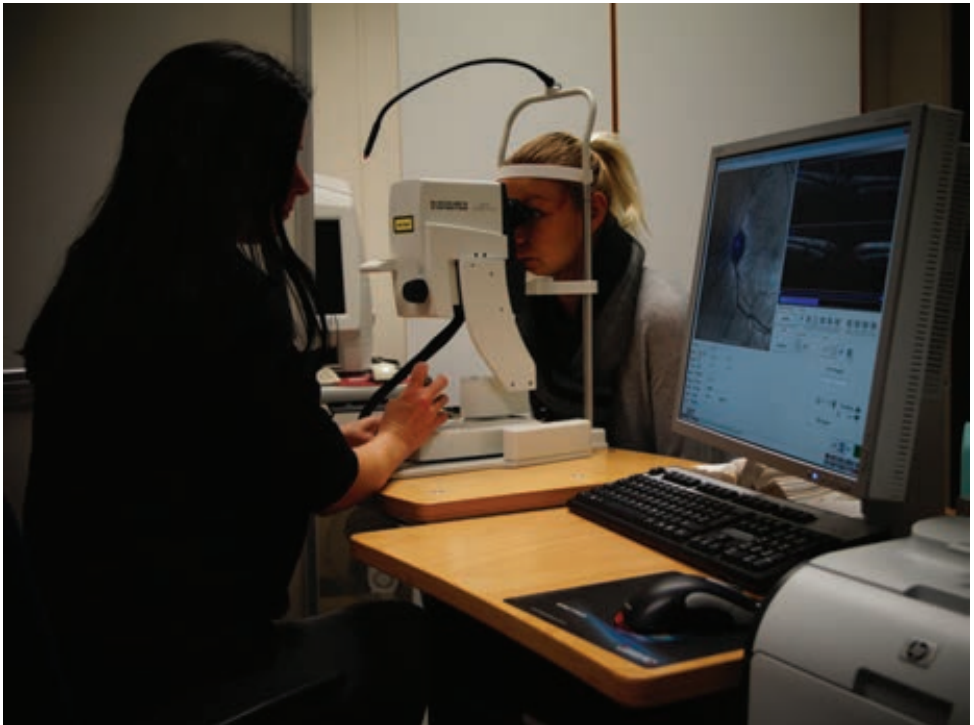


Abbildung: OCT Untersuchung

Figure: OCT investigation

4.26 Neuropsychologie



Leiter:

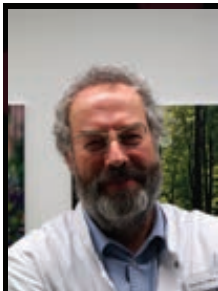
Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner

4.26 Neuropsychology



Head:

Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner



Team:

H. Aho-Özhan, MSc.
Dr. S. Anderl-Straub
C. Habermeier, MSc.
J. Keller, MSc.
O. Küster, Dipl.-Psych
M. Loose, MSc.
PD Dr. D. Lulé PhD
Dipl.-Psych. E. Semler
S. Spohn, MSc.
C. Vazquez, 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

Team:

H. Aho-Özhan, MSc
Dr. S. Anderl-Straub
C. Habermeier, MSc.
J. Keller, MSc.
O. Küster, Dipl.-Psych.
M. Loose, MSc.
PD Dr. D. Lulé, PhD
Dipl.-Psych. E. Semler
S. Spohn, MSc
C. Vazquez, MSc

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) licensed the clinics of Neurology for postgraduate

die Möglichkeit, im Rahmen der klinischen Tätigkeit die Weiterbildung zum klinischen Neuropsychologen nach den GNP-Richtlinien zu absolvieren.

Klinische Versorgung

Prof. Dr. I. Uttner; Dipl.-Psych. O. Küster; C. Habermeier, MSc.; S. Spohn, MSc; C. Vazquez, 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/struktur/kliniken/neurologie/home/spezialsprechstunden/neuropsychologische-und-neurologische-rehabilitation.html>

Forschungsschwerpunkt: Frontotemporale Lobärdegeneration

Dr. S. Anderl-Straub; Dipl.-Psych. E. Semler; Prof. Dr. I. Uttner

Siehe Arbeitsgruppe Prof. Dr. Otto (<http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/>

training to become a clinical neuropsychologist according to GNP guidelines.

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/struktur/kliniken/neurologie/home/spezialsprechstunden/neuropsychologische-und-neurologische-rehabilitation.html>

Research topic: frontotemporal degeneration

Dr. S. Anderl-Straub; Dipl.-Psych. E. Semler; Prof. Dr. I. Uttner

For further details please refer to Prof. Dr. Otto's group (<http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/forschung/arbeitsgruppen/ag-otto.html#c23688>)

Research topic: amyotrophic lateral sclerosis

PD Dr. D. Lulé, PhD (head); H. Aho-Özhan, MSc.; J. Keller, MSc.; M. Loo-se MSc.; C. Vazquez, MSc.

kliniken/neurologie/home/forschung/arbeitsgruppen/ag-otto.html#c23688)

Forschungsschwerpunkt: Amyotrophe Lateralsklerose

PD Dr. D. Lulé, PhD (Leiterin); H. Aho-Özhan, MSc.; M. Loose MSc.; J. Keller, MSc.; C. Vazquez, 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, Emotionalität, Entscheidungen und Lebensqualität auswirken. Ziel ist es, zum Einen das Verständnis der klinischen Subtypen der ALS zu ergänzen und zum Anderen die klinische Versorgung und Betreuung von Patienten und ihren Angehörigen durch ein besseres Verständnis der Folgen der ALS-Pathologie zu erleichtern.

Entscheidungen der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) bezüglich lebensverlängernden und – verkürzenden 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 Subpopu-

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 and emotional 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 (NEEDS in ALS; www.needsin-als.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 in more than 500 ALS patients, relatives and their treating doctors regarding life-prolonging and life-shortening interventions in different European countries. According to clinical guidelines, physical symptoms are the criteria to head for therapeutic treatments such as non-invasive Ventilation and enteral nutrition. From the patient's

lation im Verlauf von einem Jahr untersucht.

Auf internationaler Ebene wird diese Fragestellung in dem durch das Joint Programme for Neurodegenerative Diseases (JPND) geförderten Drittmittelprojektes (NEEDS in ALS; 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 500 ALS-Patienten, der Angehörigen und der behandelnden Ärzten in den drei Projektländern untersucht. Sind nach klinischen Guidelines körperliche Symptome die Kriterien zur Wahl von therapeutischen Maßnahmen, wie nicht-invasive Beatmung und enterale Ernährung, sind für Patienten viel mehr persönliche Wertvorstellungen und religiöse Einstellungen ausschlaggebende Faktoren für die Entscheidungen (Abbildung 1). Diese Tatsache ist vor allem bei der Übersetzung von transnationalen Guidelines in einen multikulturellen Kontext zu bedenken.

(Neuro-)psychologischen 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

perspektive, decision making is much more diverse and personal and religious values are strong determinants (figure 1). This fact needs to be considered when translating medical guidelines into multicultural context.

(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 used, which was validated in cooperation with Edinburgh (UK), Hanover (D) and St. Gallen (CH) and for which age- and education adjusted norms were 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 1000 ALS and ALS-FTD patients since the ECAS.

In addition, cognitive impairment in Chinese (N=80) and German ALS patients (N=136) and healthy subjects (N=80 and N=160, respectively) were compared. Healthy subjects had a similar cognitive profile in both countries but for patients there was a significant difference in the cognitive profile. These differences (especially in executive functioning) could either be explained by different cognitive phenotypes in

erfolgt eine enge Zusammenarbeit mit dem FTLD-Register in Schwaben.

accordance to different genotypes known to prevail in different countries.

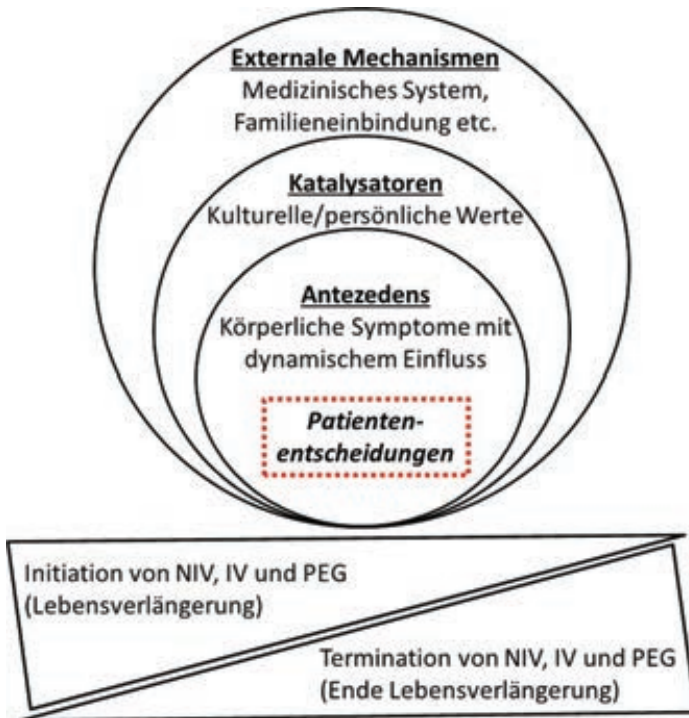


Abbildung 1: Modell der therapeutischen Entscheidungen bei der ALS. Die Entscheidungen der Patienten sind eingebettet in verschiedene Kontextsysteme, die alle Einfluss auf die Entscheidungen der Patienten nehmen; NIV = nicht-invasive Beatmung via Maske; IV = invasive Beatmung via Trachealkanüle, PEG = perkutane endoskopische Gastrostomie.

Zur Untersuchung spezifischer kognitiver Auffälligkeiten bei der ALS wurde das speziell auf die ALS zugeschnittene neuropsychologische Kognitionsscreeningverfahren Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS), das in Zusammenarbeit mit Edinburgh (UK), Hannover (D) und St

Fig. 1: Model of decision making in ALS. Patient's decisions are embedded in different cultural context systems which all have an impact on patient's decision making.

Instead it could as well be explained by vulnerability patterns: in different languages, different neuronal networks are involved in the processing of cognitive functions which impacts the vulnerability pattern in the course of ALS. Non motor depending techniques were further developed to assess cognitive function in severely disabled ALS patients (figure 2). Standardised neuropsychological tests are based on either verbal or written communication

Gallen (CH) validiert und für das alters- und bildungsabhängige Standardnormen definiert wurden (für nähere Informationen siehe www.ecas.network), in der Klinik für Neurologie standardisiert bei ALS und ALS-FTD-Patienten verwendet. Es kam bereits bei mehr als N=1000 ALS-Patienten zum Einsatz.

Außerdem wurde in einem Kooperationsprojekt mit der Universität Peking das neuropsychologische Profil von chinesischen (N=80) mit deutschen ALS-Patienten (N=136) und gesunden Personen (je N=80 und N=160) verglichen. Gesunde zeigten ein vergleichbares neuropsychologisches Profil, jedoch zeigten sich bei den Patienten signifikante Unterschiede vor allem im Bereich der exekutiven Funktionen. Diese Unterschiede könnten entweder auf unterschiedliche kognitive Phänotypen der ALS in Abhängigkeit von den Genotypen in verschiedenen Ländern hinweisen, oder aber auf ein unterschiedliches Vulnerabilitätsmuster der kognitiven Funktionen im Verlauf der ALS abhängig von den genutzten neuronalen Netzen, die bei der Verarbeitung einer kognitiven Aufgabe in einer Sprache involviert sind.

Des Weiteren fand die Weiterentwicklung von motorikunabhängigen Techniken zur Erfassung von kognitiven Funktionen bei stark motorisch eingeschränkten ALS-Patienten statt (Abbildung 2). Eine Erfassung von kognitiven Auffälligkeiten bei der ALS war bisher ausschließlich mit Verfahren möglich, die auf verbaler Kommunikation oder Schriftsprache basierten,

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, 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. So far, different neuropsychology standard methods (CPM and D2) and cognitive screening instruments (ECAS) were translated into non-motor dependent control.

In a current approach, neuropsychological tests are being adapted for mind control only. There are standard in addition to modern and easy to be used EEG based brain machine interfaces (BMIs) systems for brain activity measurements. With this, it is the first time that motor-free administration of neuropsychological tests is possible by professionals and non-professionals in the clinics and in the home environment (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. Prof. Dr. Elmar Pinkhardt provided evi-

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. Es wurden bereits verschiedene Standardverfahren umgesetzt, die spezifische (CPM und D2) und generelle kognitive Funktionen (ECAS) untersuchen. Die Eye-tracking gesteuerte Version des D2 und der CPM, sowie des ECAS wurden jeweils bei mindestens N=30 ALS-Patienten und N=50 Gesunden auf Anwendbarkeit geprüft. Auch erfolgte bereits die Umsetzung des ECAS in eine völlig motorikunabhängige elektronische Standardversion, die alleine durch Denkvorgänge, die Mittels EEG basierten Brain Computer Interfaces (BCIs) erfasst werden, gesteuert werden können. Es werden Standard EEG-Systeme, sowie moderne und leicht zu nutzende Systeme verwendet, die auch im häuslichen Umfeld von unerfahrenen Personen angewendet werden können (Abbildung 2). Erste Messungen bei ALS-Patienten und Gesunden liefern vielversprechende Ergebnisse.

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

dence 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 depending on relevance, frequency of usage and ability to perform this task.

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 Dr. M. Gorges, Prof. Dr. J. Kasubek, PD Dr. H.-P. Müller, Prof. Dr. E. Pinkhardt, Dr. A. Hübers (IEED), Dr. A. Rosenbohm, PD. Dr. J. Dorst, (all Department of Neurology, University of Ulm), Prof. Dr. A. Kübler (Interventional Psychology, University of Würzburg), Prof. Dr. N. Birbaumer (Medical Psychology, University of Tübingen) and Prof. Dr. H. Fangerau (Medical Ethics, University of Düsseldorf).

For international studies there is cooperation with Prof. P. Andersen (De-

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 okulo-motorischen Parametern repliziert werden konnte, zu nutzen.

partment of neurology, University of Umea, Sweden), Prof. Dr. M. Kuzma (Department of Neurology, University of Warsaw, Poland), Prof. Dr. S. Abrahams (Department of Psychology, University of Edinburgh, UK),

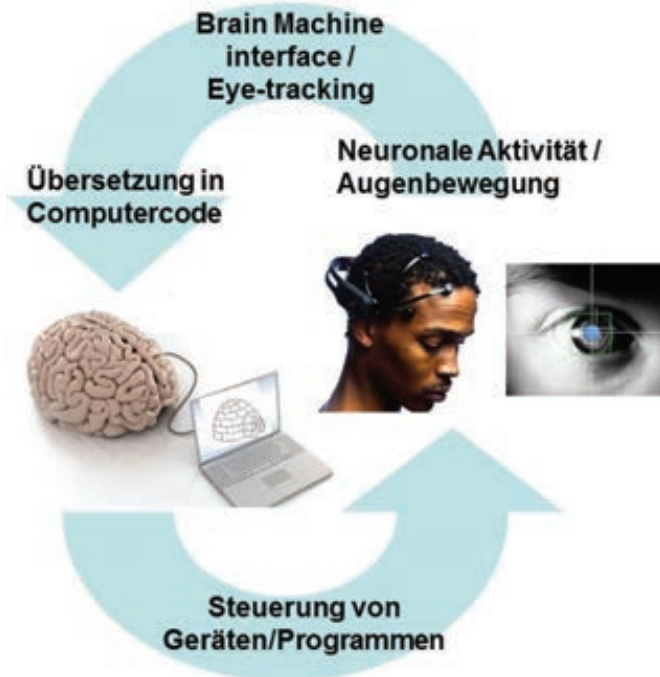


Abbildung 2: Die Anpassung von neuropsychologischen Verfahren an die reine Steuerung mit Augenbewegung oder motorikfreien Brain-Machine-Interfaces (BMI) ermöglicht die Erfassung des kognitiven Status auch bei weit fortgeschrittenen motorischen Einschränkungen, bei denen bisher keine zuverlässigen Daten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

Fig. 2: Neuropsychological tests adapted for motor free eye-tracking or brain machine interface (BMI) 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.

Im Rahmen von funktionellen Magnetresonanztomographie- (fMRT) Studien und aufgabenfreien Intrinsic-Functional-Connectivity- (IFC) Studien wurden kognitive (z.B. Subfunktionen

Dr. B. Polletti und Prof. Dr. V. Silani (both Department of Neurology, University of Milano, Italy), Dr. Ye Shan und Prof. Dr. D. Fan (both Department of Neurology, Third Hospital Peking, China). Technical support and implementation: Ralph Kühne, Sonja Fuchs.

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 in früheren und mittleren Stadien der Pathologie in Abhängigkeit von der Nutzungshäufigkeit und Leistungsstärke dieser Funktion.

Emotionale Verarbeitung bei ALS-Patienten mit pathologischem Lachen und Weinen („involuntary emotional expression disorder“, IEED) wurde mit visuellen und akustischen emotionalen Reizen untersucht.

Die Arbeit erfolgt in Zusammenarbeit mit Dr. M. Gorges, Prof. Dr. J. Kassubek, PD Dr. H.-P. Müller, Prof. Dr. E. Pinkhardt, Dr. A. Hübers, Dr. A. Rosenbohm, Dr. J. Dorst, (alle Neurologie, Ulm), sowie extern mit Prof. Dr. A. Kübler (Psychologie, Würzburg), Prof. Dr. N. Birbaumer (Medizinische Psychologie, Tübingen), Prof. Dr. H. Fangerau (Medizinische Ethik, Düsseldorf) und den Mitgliedern des MND-Netzes in Deutschland. Für internationale Studien besteht eine Kooperation mit Prof. Dr. P. Andersen (Umea, Schweden), Prof. Dr. M. Kuzma (Warschau, Polen), Prof. Dr. S. Abrahams (Edinburgh, UK), Dr. B. Polletti und Prof. Dr. V. Silani (beide Neurologie, Mailand) sowie Dr. Y. Shan und Prof. Dr. D. Fan (beide Neurologie, Third Hospital, Peking). Technische Umsetzung: Ralph Kühne, Sonja Fuchs.

Acknowledgement



Die Arbeit der Gruppe wird unterstützt vom EU Joint Programm – Neurodegenerative Disease Research (JPND) Projekt. Dieses Programm wird unterstützt durch die folgenden Organisationen unter der Leitung des 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 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).

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. 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).



The Neuropsychology Team

4.27

Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation**Leitung:**

Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner
Prof. Dr. med. C. von Arnim



Diagnostik und Behandlung kognitiver und verhaltensbezogener Funktionsstörungen wie Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen, der Auffassung oder der Handlungssteuerung sind klassische Aufgabenbereiche der klinischen Neuropsychologie, die damit eine zentrale Bedeutung in der Versorgung neurologischer Patienten einnimmt.

Die seit 2004 bestehende Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation bietet die Möglichkeit einer ambulanten neuropsychologischen Untersuchung, die auch die Beratung bezüglich evtl. erforderlicher Therapie-maßnahmen mit einschließt. Die Diagnostik stützt sich auf gut validierte psychometrische Testverfahren und eine sorgfältige klinische Beurteilung, die im Bedarfsfall durch weitere diagnostische Maßnahmen (MRT, EEG etc.) ergänzt werden

4.27

Neurological and Neuropsychological Rehabilitation**Head:**

Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner
Prof. Dr. med. C. von Arnim



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

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 can also be assessed.

kann. Die bauliche Zusammenfassung von Akutversorgung und medizinischer und beruflicher Rehabilitation sowie der 2016 neu eingerichteten Klinik für Neurogeriatrie unter einem gemeinsamen Dach eröffnet dabei grundsätzlich auch die Möglichkeit einer Weiterbehandlung vor Ort, die von der stationären Frührehabilitation (Phase B und C) über die Anschlussheilbehandlung (Phase D) bis hin zur teilstationären Rehabilitation alle wesentlichen Rehabilitationsstufen und -angebote (PC-gestütztes Funktionstraining; alltagspraktische Hilfen Therapie von Sprach-, Sprech-, Schluck- und Stimmstörungen) abdeckt. Zudem gewährleistet die enge Vernetzung mit den anderen Ambulanzen unserer Klinik im Bedarfsfall eine zügige Weiterverweisung.

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.

	A	B
1. Tal	Tahl	Ta hl
2. Quark	Quark	Quark
3. Schlucht	Schlecht	Schulch
4. Künstler	Künstler	Künstler
5. Montage	Montage	Montage
6. Heiterkeit	Heiterkeit	Heiter
7. Leichtmetalleiter	Leichtmetalleiter	Leichtmetall
8. Sie wird seine Frau	Sie wird seine Frau	Sie wird seine Frau
9. Er glaubte heiter zu sein	Er glaubt heiter zu sein	Er glaubte heiter zu sein
10. Wohin wird sie es mir bringen	Wo kann sie es mir bringen	Woher wird sie es mir bringen

Zunehmende Rechtschreibstörungen bei einer 56-jährigen Patientin mit neurodegenerativ bedingter Sprechstörung

Increasing spelling errors. A 56-year-old woman with neurodegenerative Conditional speech disorder

4.28

**Interdisziplinäre
Spezialsprechstunde für
Betroffene mit
Phelan McDermid-Syndrom
(Deletionssyndrom 22q13)**

**Leitung:**

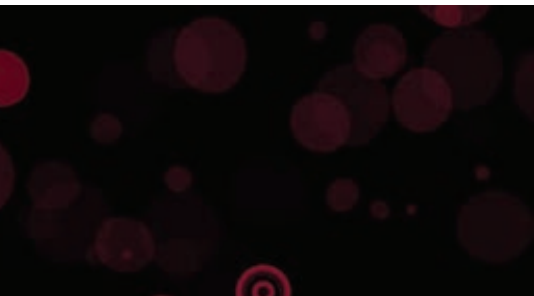
PD Dr. med. Sarah Jesse
Claudia Lühns-Da-Silva (KJP)

4.28

**Interdisciplinary
consultation hours –
Phelan McDermid Syndrome**

**Head:**

PD Dr. med. Sarah Jesse
Claudia Lühns-Da-Silva (KJP)



Das Phelan McDermid Syndrom (PMDS) ist ein Mikrodeletionssyndrom mit einer Monosomie der Chromosomenregion 22q13, zurückzuführen zumeist auf strukturelle Aberrationen des Chromosoms 22 wie Deletionen, Translokationen oder Ringchromosomen unter Beteiligung der Region, welche das SHANK3 Gen enthält. Klinisch ist das Syndrom äußerst vielgestaltig, neben einer syndromeigenen Trias aus Muskelhypotonie des Neugeborenen, allgemeiner Entwicklungsverzögerung mit meist schwerer geistiger Behinderung, sowie mangelnder oder fehlender Sprachentwicklung zeigen sich unspezifische Dysmorphiezeichen wie beispielsweise große/fleischige Hände und Ohren, dysplastische Nägel, Dolichocephalie, knollige Nasen, lange Wimpern und ein spitzes Kinn. Neuropsychiatrische Auffälligkeiten sind

Phelan McDermid is a microdeletion syndrome with monosomy 22q13, traced back to aberration of chromosome 22 comprising deletions, translocations or ring chromosome formation, involving the SHANK3 gene. Clinical manifestation is allotropic, besides the trias of muscular hypotonia, mental retardation and aphasia, there are unspecific signs of dysmorphia like large, fleshy hands and ears, dysplastic nails, dolichocephaly, bulbous nose, long eyelashes and a pointed chin. Neuropsychiatric features include epileptic seizures, sleep disturbances and autistic behavior. Furthermore, patients suffer from infections like autoimmune hepatitis or organ failure including cardiac or renal dysplasia. In this connection, clinical presentation varies from mild to severe cognitive / physical impairment. Some of the symptoms or

epileptische Syndrome, Schlafstörungen, sowie Verhaltensweisen aus dem Autismus-Spektrum. Ferner können die Betroffenen zu Infektionen neigen oder eine Organbeteiligung mit autoimmuner Leberentzündung sowie Fehlbildungen des Herzens oder der Nieren aufweisen. Hierbei ist das klinische Erscheinungsbild sehr unterschiedlich und umfasst ein Spektrum von leicht betroffenen Patienten bis hin zu geistig/körperlich schwer eingeschränkten Betroffenen. Einzelne Symptome und Verhaltensweisen können während der Entwicklung neu hinzutreten oder auch wieder rückläufig sein. Aufgrund des unspezifischen klinischen Erscheinungsbildes erfolgt die Diagnosestellung hauptsächlich durch Nachweis oben beschriebener genetischer Veränderungen des Chromosoms 22q13, insbesondere einer Haploinsuffizienz des SHANK3 Gens, wobei nicht alle Betroffene mit PMDS Mutationen in diesem Gen aufweisen.

Die an der Universität Ulm angebotene Spezialsprechstunde wurde von Frau Prof. A. Ludolph initiiert und stellt weiterhin die einzige in Deutschland dar. Sie ist zugeschnitten auf die verschiedenen Symptome und Bedürfnisse der Betroffenen und setzt sich aus einem multidisziplinären Team mit Kollegen aus der Neurologie (PD Dr. S. Jesse), der Kinder- und Jugendpsychiatrie (C. Lühns-Da-Silva), der Genetik (Dr. J. Mühlberger), der Kinderurologie (Prof. A. Ebert), der Kinderkardiologie (Dr. U. Doblanzki), der Orthopädie (Dr. R. Taurman) sowie Neurowissenschaftlern der Universität Ulm zusammen

behavior can change during the course of disease including developmental regression. Due to the unspecific clinical presentation, diagnostics is based on genetic analysis with detection of SHANK3 haploinsufficiency – whereupon not all of the persons concerned have mutations in this gene.

The consultation hours for this syndrome at the University of Ulm was initialized by Prof. A. Ludolph and remains the only throughout Germany. It is specific to the symptoms and needs of the patients and is composed of an interdisciplinary team from the Departments of Neurology (PD Dr. S. Jesse), Child and Adolescent Psychiatry (C. Lühns-Da-Silva), Genetics (Dr. J. Mühlberger), Child Urology (Prof. A. Ebert), Child Cardiology (Dr. U. Doblanzki), Orthopedics (Dr. R. Taurman) and Neurosciences (Prof. T. Böckers, M. Schön).

Patients with this rare syndrome (about 1000 persons concerned worldwide) were examined neurological and psychiatric at first with decision of further need for other disciplines. Catchment area encompasses not only Germany but also Austria and Switzerland with attendance of 1-2 patients per month. Apart from specific diagnostics and supportive therapy, we offer genome- and pharmaceutical studies.

(Prof. T. Böckers, M. Schön).

Patienten mit diesem seltenen Syndrom (etwa 1000 Betroffene weltweit) werden in unserer Sprechstunde zunächst neurologisch und psychiatrisch gesehen, sollte sich hierbei der Bedarf einer weiteren fachdisziplinären Mitbetreuung ergeben, werden oben genannte Abteilungen kontaktiert. Unser Einzugsgebiet umfasst nicht nur Deutschland sondern auch Österreich und die Schweiz, unsere Sprechstunde wird etwa von 1-2 Patienten pro Monat kontaktiert. Wir bieten neben spezifischer Diagnostik und supportiver Therapie auch Studien (Genom-Studie / medikamentöse Studien) an.



<http://www.22q13.info/>

4.29

**Kopfschmerzserkrankungen
und Neuropathische
Schmerzsyndrome****Leitung:**

Prof. Dr. med. G. B. Landwehrmeyer

**Ärztliche Mitarbeiter:**

Dr. med. univ. P. Fathinia

(Spezielle Schmerztherapeutin)

Prof. Dr. med. J. Kassubek

(Leitender Oberarzt)

Vanessa Römer

(Assistenzärztin)

Ambulanz-Team:

A. Schneider

H. Jerbi

In der neurologischen Schmerzambulanz als Teil des interdisziplinären Schmerzzentrums Ulm werden insbesondere Patienten mit Kopf- und Gesichtsschmerzen und Patienten mit neuropathischen Schmerzen behandelt. Schwerpunkte der Versorgung liegen in der differenzialdiagnostischen Aufarbeitung komplexer und chronischer Schmerzsyndrome einschließlich der medikamentösen Neueinstellung, gemäß aktueller Leitlinien der deutschen Schmerzgesellschaft.

4.29

**Headache-related Diseases and
Neuropathic Pain Syndromes****Head:**

Prof. Dr. med. G. B. Landwehrmeyer

**Medical staff:**

Dr. med. univ. P. Fathinia

(Spezielle Schmerztherapeutin)

Prof. Dr. med. J. Kassubek

(Vice Chairman)

Vanessa Römer

(Medical Staff)

Outpatient clinic team:

A. Schneider

H. Jerbi

The neurological pain outpatient clinic, which is part of the interdisciplinary Ulm Pain Centre, treats and advises primarily patients with headaches and facial pain and patients with neuropathic pain. The focus of the outpatient care provided is the differential diagnosis of complex and chronic pain syndromes including any necessary adjustments in terms of pharmacotherapy. The use of botulinum toxin on chronic migraine patients is one of many offered therapy options.

Klinische Kooperationen bestehen mit der Sektion Schmerztherapie, Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Ulm (unter Leitung von PD Dr. P. Steffen und Dr. H. Hofbauer), insbesondere zur Durchführung einer multimodalen Schmerztherapie.

Eine lokale Besonderheit ist unser QST-Labor, das eines von nur 8 bundesweit zertifizierten Labors für die quantitative sensorische Testung (QST) ist. Die QST steht als häufig hilfreiches Instrument in der Differenzierung geschädigter neuronaler Strukturen sowohl den stationären Patienten unserer Klinik als auch den von niedergelassenen Kollegen zugewiesenen Patienten zur Verfügung.

Ab Januar 2017 wird u.a. Patienten aus der neurologischen Schmerzsprechstunde eine stationäre Aufnahme zur diagnostischen Einordnung und Therapieoptimierung angeboten.

Studien:

Für Patienten mit chronischer Migräne wurde eine Therapiestudie zur Anwendung von Botulinumtoxin durchgeführt, in Kooperation mit der Botulinumtoxin-Sprechstunde (unter Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Pinkhardt).

Fortbildungen: Die einmal monatlich stattfindenden Schmerzkonferenzen des überregionalen Schmerzzentrums Ulm zur ärztlichen Fortbildung werden mit Fortbildungspunkten von der Landesärztekammer Baden-Württemberg zur Erlangung des Fortbildungszertifikates anerkannt. Regelmäßig kommen

A local feature is our QST laboratory which is one of only 8 German laboratories certified for quantitative sensory testing (QST). QST is often a helpful instrument in differentiating damaged neuronal structures and is available for inpatients in our hospital and for patients referred to us by colleagues in private practice.

The contacts for QST are Ms A. Schneider, Ms H. Jerbi, our medical QST team is made up of Dr. P. Fathinia.

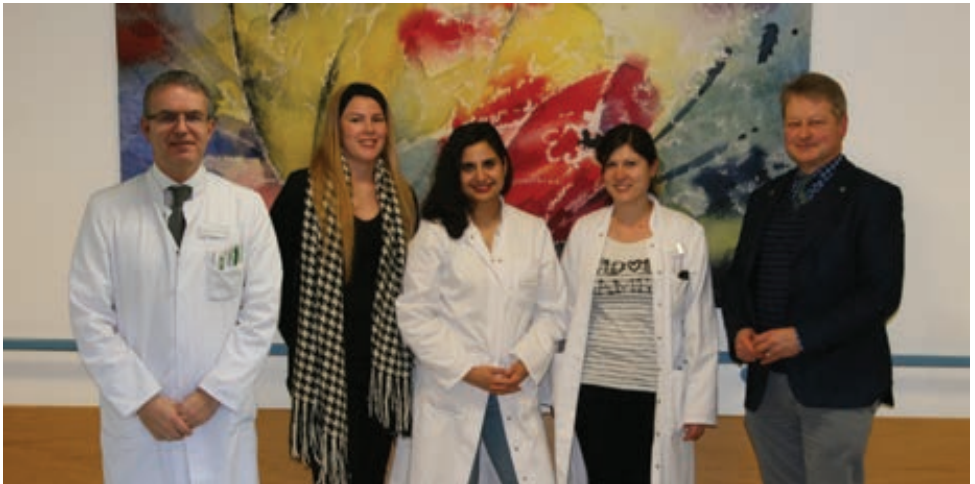
We have clinical partnerships with the pain therapy section, the Anaesthesiology Clinic of the Ulm University Hospital (under the leadership of PD Dr. P. Steffen, Dr. H. Hofbauer) as well as our involvement in scientific projects (evidence of peripheral or central damage to the CNS in patients with Huntington's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

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

Professional development program: The pain conferences conducted each month by the cross-regional Ulm Pain Centre for continuing medical educa-

hier in der Schmerztherapie erfahrene Kollegen aller Fachdisziplinen zum Erfahrungsaustausch und zur Diskussion schwieriger Behandlungsverläufe zusammen.

tion are awarded continuing education points by the Baden-Württemberg State Medical Association to obtain the professional development certificate. Colleagues experienced in pain therapy from all disciplines regularly come together to exchange experiences and to discuss cases that are proving difficult to treat.



The Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes Team (from left to right): Prof. Dr. med. J. Kassubek, H. Jerbi, Dr. med. univ. P. Fathinia, Vanessa Römer, Prof. Dr. med. G. B. Landwehrmeyer

4.30a Stroke Unit



Leitung:

Dr. med. K. Althaus

Dr. med. H. Neugebauer

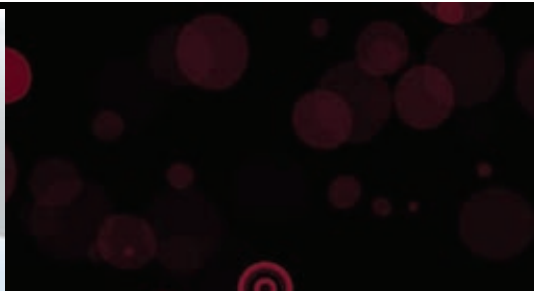
4.30a Stroke Unit



Head:

Dr. med. K. Althaus

Dr. med. H. Neugebauer



Vertretung:

Dr. med. S. Müller

Substitution:

Dr. med. S. Müller

Ärzte:

A. Abdelhak

T. Blinder

H. Ermis

T. Friedrich

Dr. med A. Hansel

Dr. B. Hooshmand

S. Ileva

T. Kocar

M. Kunz

S. A. Lagaly

Dr. med. K. Lindenberg

C. Lücke

J. Maier

Dr. med. S. Müller

Dr. med. univ. E. Pichler

Dr. med. W. Ruf

PD Dr. Dr. med. M. Schmeisser

S. Schneider

Dr. med. M. Senel

Dr. med. S. Stösser

S. Stroh

Dr. med. W. Thier

Team:

A. Abdelhak

T. Blinder

H. Ermis

T. Friedrich

Dr. med A. Hansel

Dr. B. Hooshmand

S. Ileva

T. Kocar

M. Kunz

S. A. Lagaly

Dr. med. K. Lindenberg

C. Lücke

J. Maier

Dr. med. S. Müller

Dr. med. univ. E. Pichler

Dr. med. W. Ruf

PD Dr. Dr. med. M. Schmeisser

S. Schneider

Dr. med. M. Senel

Dr. med. S. Stösser

S. Stroh

Dr. med. W. Thier

Dr. med. Z. Uzelac
O. Vintonyak
Dr. med. univ. C. Vollmuth
Dr. med. C. Wurster

Dr. Z. Uzelac
O. Vintonyak
Dr. med. univ. C. Vollmuth
Dr. med. C. Wurster

15 Jahre nach Gründung des RKU wurde zu Beginn des Jahres 1999 eine Stroke Unit mit dem Ziel eröffnet, Patienten mit akutem Schlaganfall einer raschen Akuttherapie, Diagnostik der Schlaganfallgenese sowie zur Einleitung einer geeigneten Sekundärprophylaxe zuzuführen. Seitdem ist eine konstante Zunahme der Patientenzahlen von Jahr zu Jahr zu verzeichnen. So ist die Zahl der Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis, die im RKU behandelt wurden, gegenüber dem Vorjahr erneut um über 10% angestiegen, womit die Abteilung die zentrale Versorgungseinrichtung für Patienten mit frischem Schlaganfall im Großraum Ulm/Neu-Ulm ist. Von den insgesamt 1310 Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis wurde bei 4% eine retinale Ischämie, bei 21% eine TIA, bei 66% ein ischämischer Schlaganfall und bei 9% eine intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutung oder subdurales Hämatom diagnostiziert. Diese Patienten wurden zum überwiegenden Anteil auf der zuletzt 2015 durch die Deutschen Schlaganfall Gesellschaft rezertifizierten Stroke Unit behandelt. Besonders schwer erkrankte und intubierte Patienten können zudem auf unserer Neurologischen Intensivstation behandelt werden.

Die vor bald 20 Jahren eingeführte intravenöse Fibrinolysetherapie durch

Fifteen years after the RKU was founded, a stroke unit was opened with the aim to provide acute stroke patients with fast emergency treatment, diagnostic test of stroke etiology, as well as the initiation of appropriate secondary prophylaxis. Since then, the number of patients treated with a cerebrovascular event has increased every year. In 2016, the number of patients who were treated for a cerebrovascular event in the RKU again rose by 10% compared to 2015, which makes our Department the most important center for patients with strokes in the area of Ulm/Neu-Ulm. Out of 1310 patients with a cerebrovascular event overall, 4 % were diagnosed with retinal ischemia, 20.1% with TIA, 66% with ischaemic stroke, and 9 % with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage or subdural haematoma. The majority of these patients were treated on our stroke unit, which was recertificated most recently in 2015. Critical ill and endotracheal intubated patients were treated on our neurological ICU.

Intravenous fibrinolysis with rtPA, introduced almost 20 years ago, modified stroke medicine fundamentally and results in a much more favorable outcome. In the beginning, this therapy could only be offered to a small group of patients. Over the years, initiating and carrying out this treatment has been further developed and optimized.

rtPA bei einem akuten ischämischen Schlaganfall änderte die Schlaganfallbehandlung fundamental und führte zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose. Diese erfolgte anfangs in einem Zeitfenster von 3 Stunden nach Symptombeginn und war nach ihrer Einführung nur bei einer kleineren Gruppe von Patienten möglich. Die Einleitung und Durchführung dieser Therapie wurde über die Jahre optimiert und ist heute bis zu einem Zeitfenster von 4,5 Stunden ab Symptombeginn eine klinische Routine. Ein revolutionärer Durchbruch in der Schlaganfallversorgung gelang Anfang 2015 mit der endovaskulären Therapie von Verschlüssen großer hirnversorgender Arterien, die im Vergleich mit der alleinigen Thrombolysetherapie das Behandlungsergebnis der Patienten weiter eindrucksvoll verbessert. Seit April 2015 steht daher auch vor Ort im RKU eine eigene Angiographieeinheit zur Verfügung, um Schlaganfallpatienten mit proximalen Gefäßverschlüssen schnell und effektiv interventionell mittels Thrombektomie behandeln zu können. 2016 lag die Lyserate erneut wie in den Vorjahren sowohl im nationalen wie im internationalen Vergleich äußerst hoch bei 33% aller Patienten mit ischämischen Schlaganfall. Zusätzlich konnten 8,5 % der Patienten mit schweren Schlaganfällen einer endovaskulären Therapie zugeführt werden. Diese hohe Lyse- und Thrombektomierate basiert auf mehreren Pfeilern. Zum einen auf einer engen Zusammenarbeit mit dem Rettungsdienst, welche die Akutpatienten mit dem Ziel einer möglichst kur-

Today, a time window of 4.5 hours has become routine. A revolutionary breakthrough in stroke medicine succeeded in early 2015 with endovascular treatment of large vessel occlusions, which is clearly superior to the standard therapy including systemic rtPA.

In 2015, the RKU built its own angiography facility 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 2016, 33% of all patients admitted with ischaemic strokes received i.v. rtPA - a very high percentage in the national and international comparison. In addition 8.5% of patients with severe ischemic strokes were treated with endovascular interventions. The high rate of thrombolysis procedures and endovascular interventions is due to several reasons: One reason is the close cooperation with the emergency services that refer acute patients as quickly as possible within a short pre-hospital period. Another reason is magnetic resonance imaging with its 24/7 availability, which has become a core criterion for the indication to use recanalizing treatments over the past years. In particular, magnetic resonance imaging allows for individual treatment decisions with high diagnostic accuracy. Finally, this high rate of recanalizing procedures is only possible with a highly specialized and experienced team of physicians, nurses and MTAs. These developments in 2016 are a proof of the excellent work of the stroke team including nurses, therapists

zen prähospitalen Zeitspanne zuweist. Zum anderen hat sich die 24/7-bereitstehende Kernspintomographie auch schon in den letzten Jahren als entscheidendes Kriterium für die Indikationsstellung zur Rekanalisationstherapie etabliert. Die bildgebenden Möglichkeiten mit dem freien Zugang zum MRT sind insbesondere bei Therapieentscheidungen außerhalb der Standardzulassungen hilfreich, womit eine individualisierte Therapie möglich ist. Nicht zuletzt ist diese hohe Lyse- und Thrombektomie rate nur mit einem hoch spezialisierten und auch routinierten Team aus Ärzten, Pflege und MTAs möglich.

Die Entwicklungen 2016 sind erneut ein Beleg für die hervorragende Arbeit des Pflege-, Therapeuten-, und Ärzteteams und spiegelt deren enorme Motivation und Einsatz für die Patientenversorgung auf höchstem Niveau wider.

as well as physicians and reflect their enormous motivation and commitment in patients care.

4.30b Notaufnahme



Oberärztliche Leitung:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

4.30b Emergency Unit



Head:

Prof. Dr. med. J. Kassubek



Vertretung:

Dr. med. K. Althaus

Deputy Head:

Dr. med. K. Althaus

Ärzte:

Dr. med. univ. F. Lauda

M. Kunz

T. Kocar

Team:

Dr. med. univ. F. Lauda

M. Kunz

T. Kocar

Gut 30 Jahre nach Gründung des RKU bei einer stetig wachsenden Zahl an notfällig vorgestellten Patienten löst die zum November 2016 neu eröffnete Notaufnahme die ursprünglich an die Stroke Unit räumlich und organisatorisch angebundene Aufnahmestation im 3. Stockwerk ab. Wurden vor 5 Jahren rund 3000 Patienten notfällig vorstellig, waren es 2016 über 4600 Patienten wobei sich immer noch ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen abzeichnet – in den ersten zwei Monaten nach Inbetriebnahme waren es bereits über 800 Patienten.

Oberstes Ziel unserer Notaufnahme ist es, Patienten schnellstmöglich optimal und nach neuesten Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin und Pflege

Thirty years after the beginning of the history of the Department of Neurology, University Hospital Ulm at RKU, due to a constantly growing number of emergency patients, a new neurological emergency unit was opened in November, 2016, and replaced the former emergency room within the stroke unit on the third floor. The constantly growing number of emergency cases was constituted by over 3,000 patients in 2011 and more than 4,600 patients in 2016 – in the first two months after the start of the new emergency unit, more than 800 patients were treated.

The priority of the new emergency unit is the further optimisation of the medical care for emergency patients, at minimum time and following up-to-date

zu behandeln. Unsere Klinik steht somit sowohl für die notfallmäßige Erst- als auch für die Weiterbehandlung der Patienten in einer Hand, damit diese im Verlauf optimal in ihr Leben reintegriert werden können.

Die Notaufnahme ist mit Schwerpunktversorgung eine eigene Organisationseinheit mit einem multiprofessionellen Team und gehört der Stufe der Maximalversorgung an. Sie ist Anlaufpunkt für alle ungeplanten Akutpatienten in unserer Klinik mit einem Schwerpunkt in der Schlaganfallversorgung. Durch die direkte räumliche Anbindung an die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT), das Röntgen, das Labor und an die Katheter-Angiographie wird ein maximaler Zeitgewinn im Aufnahmeprozess gewährleistet. Weitere elementare Bestandteile sind neben der Notfallversorgung auch die Diagnostik und Therapie, das kontinuierliche Patientenmonitoring und die frühzeitige Einleitung von Therapiekonzepten im Rahmen des folgenden stationären Aufenthalts.

standards of evidence-based medicine. Our department, thus, constitutes continuous care for these patients with emergency treatment first and then follow-up therapy targeting re-integration to their environment.

The emergency unit has a multiprofessional team and constitutes the highest level of maximum care, for all emergency patients in our clinic. The diagnostic and initial therapeutic process was optimised with respect to time ('time is brain') by closest spatial proximity of magnetic resonance imaging and computed tomography scanners, X-ray, laboratory unit and the catheter angiography unit. This concept is the prerequisite for optimized emergency diagnostic and therapeutic procedures, continuous patient monitoring, and initiation of the follow-up therapy for the further in-patient treatment as soon as possible.



Notaufnahme Eröffnung im Bild von links:

Prof. Dr. A.C. Ludolph, C. Bothner (Pflegeleitung), Prof. Dr. J. Kassubek und Pflegepersonal

4.30c Ultraschalllabor



Leitung:

Dr. med. S. Müller

4.30c Ultrasound laboratory



Head:

Dr. med. S. Müller



Vertretung:

Dr. med. K. Althaus

Dr. med. H. Neugebauer

Substitution:

Dr. med. K. Althaus

Dr. med. H. Neugebauer

Ärzte:

A. Abdelhak

T. Blinder

H. Ermis

T. Friedrich

Dr. med A. Hansel

Dr. B. Hooshmand

S. Ileva

T. Kocar

M. Kunz

S. A. Lagaly

Dr. med. K. Lindenberg

C. Lücke

J. Maier

Dr. med. S. Müller

Dr. med. univ. E. Pichler

Dr. med. W. Ruf

PD Dr. Dr. med. M. Schmeisser

S. Schneider

Dr. med. M. Senel

Dr. med. S. Stösser

S. Stroh

Dr. med. W. Thier

Doctors:

A. Abdelhak

T. Blinder

H. Ermis

T. Friedrich

Dr. med A. Hansel

Dr. B. Hooshmand

S. Ileva

T. Kocar

M. Kunz

S. A. Lagaly

Dr. med. K. Lindenberg

C. Lücke

J. Maier

Dr. med. S. Müller

Dr. med. univ. E. Pichler

Dr. med. W. Ruf

PD Dr. Dr. med. M. Schmeisser

S. Schneider

Dr. med. M. Senel

Dr. med. S. Stösser

S. Stroh

Dr. med. W. Thier

Dr. med. Z. Uzelac
O. Vintonyak
Dr. med. univ. C. Vollmuth
Dr. med. C. Wurster

Medizinisch-technische Assistentin:

E. Birkmeier

Das Ultraschalllabor führt die neurologische Ultraschalldiagnostik für die Stationen und Ambulanzen der Klinik für Neurologie sowie auch konsiliarisch für zahlreiche andere Abteilungen und Kliniken des Universitätsklinikums durch. Das Hauptanwendungsgebiet der neurosonologischen Untersuchung liegt bei den neurovaskulären Erkrankungen (Cerebrale Ischämien, Stenosen/Verschlüsse, Dissektionen, Vaskulitiden, Gefäßmalformationen, Vasospasmen, Kontrollen nach Stentversorgung/TEA etc.). Hierbei werden - auf nicht invasive und für den Patienten nebenwirkungsarme Weise - mittels sich in unterschiedlichen Gewebsmedien verschiedentlich schnell ausbreitenden Schallwellen Informationen über den gehirnversorgenden Gefäßstatus sowie den Blutfluss generiert. Durch den Einsatz der Parenchymsonographie bspw. bei der Untersuchung der substantia nigra von Parkinsonpatienten kommt der Ultraschalluntersuchung eine weitere diagnostische Bedeutung zu. Ferner kann mittels Nervensonographie die Diagnostik von peripheren Nervenerkrankungen unterstützt werden.

Im neurosonologischen Labor ist eine MTA beschäftigt. Darüber hinaus werden im Rotationsverfahren die jeweiligen Assistenzärzte der Stroke Unit

Dr. med. Z. Uzelac
O. Vintonyak
Dr. med. univ. C. Vollmuth
Dr. med. C. Wurster

Ultrasound MTA:

E. Birkmeier

The Ultrasound laboratory performs the neurological ultrasound diagnostic for the different wards and the outpatient clinic of the department of Neurology at Ulm University as well as consultatively for the other university's departments. Main application field are neurovascular diseases (strokes, stenosis/occlusion, dissections, vasculitis, malformation, vasospasm, non-invasive control of extracranial artery revascularization). Hereby information concerning the vascular status of the cerebral arteries as well as their blood flow is generated by non-invasive and poor in side effects technique using sound waves which spread differently in diverging tissues. By carrying out transcranial parenchymal sonography e.g. for examining the substantia nigra in patients with Parkinson's disease the ultrasound examination might be used as a further diagnostic tool as well as by imaging peripheral nerves in peripheral nerves' affections.

One assistant medical technician is employed in the ultrasound laboratory. Moreover resident physicians of the stroke unit are trained by rotation.

In 2016 a total amount of more than 2000 in- and out patients were examined by extracranial Duplex Sonography as well as transcranial Doppler-/

ausgebildet.

Im Jahr 2016 wurden mehr als 2000 ambulante und stationäre Patienten mittels extracranieller Duplexsonographie bzw. transkranieller und transnuchaler Doppler-/Duplexsonographie untersucht. Zudem erfolgten 108 Bubbletests, um das Vorhandensein eines Rechts-Links-Shunt weiter einzugrenzen. Funktionelle Untersuchungsmethoden, auf denen ein Vorteil des Ultraschalls gegenüber anderen konventionellen vaskulären bildgebenden Methoden durch das Bereitstellen von realtime Flussinformationen basiert, - wie bspw. das zerebrale Mikroembolie-monitoring etc. - kamen vermehrt zum Einsatz.

2016 wurde die zeitgemäße geräte-technische Hochrüstung des Ultraschalllabors forciert. So verfügen wir aktuell neben neuen Untersuchungs-liegen über ein aktualisiertes stationäres Ultraschallgerät (Acuson 2000), ein neu angeschafftes mobiles Ultraschallgerät (Mindray TE7) mit Touchscreen-Funktion, welches sich insbesondere im point of care Bereich (zentrale Notaufnahme aber auch im Einsatz am Krankenbett sowie auf der Intensivstation) verdient macht. Darüber hinaus kommt das bewährte Multidopgerät als Doppleruntersuchungsgerät zum Einsatz. EDV basierende Neuerungen sorgen dafür, dass künftig alle Untersuchungen und Untersuchungsberichte von allen PCs der Stationen einsehbar sind und in den entsprechenden Fallkonferenzen (Interdisziplinäre neurovaskuläre Fallkonferenz, Frühbesprechung etc.) demonstriert und diskutiert werden können.

Duplex Sonography. In addition 108 bubble tests were performed to further evaluate the presence of a Right to Left-Shunt. Other functional Methods of examination, in which the advantage of ultrasound in comparison to other conventional vascular imaging methods is based by hereby providing real-time flow information e.g. transcranial emboli monitoring were increasingly applied

The necessary technical equipment of the ultrasound laboratory has primarily been optimised up to date in 2016. Beside new examination couches we currently have one upgraded stationary Ultrasound system (Siemens Acuson 2000) and a recently purchased mobile touch screen ultrasound system (Mindray TE7) available, which has served well particularly in point of care application (central emergency room, bedside patient or intensive care assessment). Furthermore the approved Multi-Dop Dopplersonography system is on-going used. IT based upgrades ensure that all examinations including their reports can be viewed from all ward PCs in future as well as getting demonstrated and discussed in the corresponding case conferences (Neurovascular interdisciplinary case conference, early morning conference etc.)

4.30d Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe/ Schlaganfallambulanz



Leitung:

Dr. med. K. Althaus
Dr. med. S. Müller
Dr. med. H. Neugebauer

4.30d Cerebrovascular Working Group/ Cerebrovascular polyclinic:



Head:

Dr. med. K. Althaus
Dr. med. S. Müller
Dr. med. H. Neugebauer



Ärztliche Mitarbeiter:

Dr. med. S. Stösser (bis 30.04.16)
Dr. med. univ. C. Vollmuth

Physicans:

Dr. med. S. Stösser (until 30.04.16)
Dr. med. univ. C. Vollmuth

Study Nurse:

S. Raubold

Study Nurse:

S. Raubold

Zu einer verbesserten Betreuung und Behandlung von Schlaganfallpatienten in der Region Ost-Württemberg wurde mit vorerst weiteren 7 Kliniken ein Neurovaskuläres Netzwerk durch die Neurologische Abteilung im RKU initiiert und im Dezember 2016 gegründet. Primäres Ziel ist es, eine für den Patienten bestmögliche Versorgungsstruktur zu schaffen, basierend auf einem engen interdisziplinären Austausch insbesondere von Neurologen, Neuroradiologen und Neurochirurgen durch gemeinsame Standardvorgehensweisen (SOPs), teleradiologische Anbindung der Kliniken untereinander

To further improve outcome and quality of care for stroke patients in the region of East-Württemberg we established a regional neurovascular consortium in cooperation with seven other institutions in December 2016. The primary aim of the consortium is to provide best possible care, based on a tight interdisciplinary communication especially between Neurologists, Neuroradiologists and Neurosurgeons by common Standard Operating Procedures (SOPs), teleradiological connections between the institutions and common education modules. Furthermore, this neurovascular consortium

und gemeinsamen Fort- und Weiterbildungen. Weiterhin ermöglicht dieser Zusammenschluss auch Möglichkeiten für gemeinsame wissenschaftliche Projekte. Im Mai 2017 findet im RKU ein erstes gemeinsames Schlaganfallsymposium des Neurovaskulären Netzwerks statt.

Im Bereich der Studien wurde 2016 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) wie auch die Sekundärprophylaxestudie RE-SPECT ESUS (ASS vs. Dabigatran bei embolischen Schlaganfällen unklarer Ursache) fortgeführt. Neu startete 2016 die Akutstudie ACTION-II (Untersuchung der Sicherheit/Wirksamkeit von i.v. Gabe von Natalizumab zur Reduzierung des Infarktvolumens bei akutem ischämischem Schlaganfall) sowie das RASUNOA-Prime-Registry (Registry of Acute Stroke Under Novel Oral Anticoagulants-Prime). Auch 2017 sind erneut mehrere Studien im Bereich der Akuttherapie als auch Sekundärprophylaxe nach einem Schlaganfall geplant.

Wissenschaftlich wurden 2016 einige Publikationen in nationalen und internationalen Journals mit den Themenschwerpunkt von schweren Hirninfarkten und intracerebralen Blutungen veröffentlicht und weitere Projekte gestartet.

offers the possibility for joint scientific projects. The first stroke symposium of the neurovascular consortium will take place in May 2017.

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) WAKE-UP (randomised trial of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke), the RE-SPECT ESUS trial (Dabigatran Etxilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source) the acute trial ACTION-II (Safety and Efficacy of Intravenous Natalizumab in Acute Ischemic Stroke) and the RASUNOA-Prime-Registry (Registry of Acute Stroke Under Novel Oral Anticoagulants-Prime) were launched. Several studies on acute therapy and secondary prevention of stroke are in the pipeline for 2017.

In 2016, scientific papers focused on severe ischemic and hemorrhagic stroke were published in national and international journals. Further projects were initiated.

To improve the aftercare for stroke patients a team of stroke specialists based at our Neurovascular Outpatient Clinic again provided treatment. The number of patients presenting to our outpatient clinic also increased by approximate 20% to 264 patients in 2016. Further expansion of outpatient follow-up care especially for complex clinical questi-

Zur Verbesserung der Nachsorge der Schlaganfallpatienten erfolgte die Behandlung in der neurovaskulären Ambulanz wieder kontinuierlich durch Fachärzte mit dem Schwerpunkt der Schlaganfallmedizin. Bei wachsender Nachfrage stieg die Zahl der vorstelligen Patienten im Jahr 2016 erneut um fast 20% auf 264 Patienten deutlich an. Hier werden insbesondere Patienten mit komplexen cerebrovaskulären Fragestellungen und Patienten für cerebrovaskuläre, sonographische Untersuchungen vorstellig.

Neben regelmäßigen Fortbildungen für Fachpersonal fand auch im Juli 2016 wieder die Aufklärungsaktion „Herzessache Lebenszeit“ für Laienpublikum auf dem Münsterplatz in Ulm statt.

ons and neurological ultrasound diagnostics is planned.

To foster public awareness we organized an awareness campaign „Herzessache Lebenszeit“ on the Münsterplatz in Ulm for regional population, besides to regularly education for medical stuff.

4.31 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen



Leiter:

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

4.30 Dizziness and balance disorders



Head:

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



Ärzte:

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

Team:

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

PhD student:

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 80jährigen Menschen haben in einer groß angelegten Befragung angegeben, bereits an Schwindel gelitten zu haben. Dabei sind die Symptome, die von Patienten unter dem Begriff

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

„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 auch im Jahr 2016 fortgesetzt und 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.

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

Über die ambulante Versorgung von Patienten mit seltenen Schwindelformen und chronischen Beschwerden wirkt die Tätigkeit der Schwindelambulanz-Teams bis in die stationäre Versorgung hinein, indem auch im Bereich der Notfallversorgung in der neurologischen und HNO-ärztlichen Klinik die Expertise zur schnellen und umfassenden Diagnostik von Patienten mit dem Symptom „Schwindel“ genutzt werden kann.

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 dif-

ferential 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.

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.

Immediate access to all diagnostic procedures, especially to diagnose a possible stroke, is mandatory for emergency patients with vertigo, thus the expertise of the dizziness and balance disorders team benefits also emergency patients in both departments.

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 im-

ferenzialdiagnostischen Abwägungen beider Fachrichtungen in den meisten 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

mediately 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
- Tinnitus analysis
- Magnetic resonance imaging of the head



The Dizziness and balance disorders team (from left to right):

Dr. F. Bischof, Dr. I. Scheithauer, Dr. S. Ileva, Prof. Dr. E.H. Pinkhardt

4.32 Sektion Neurophysiologie



Leiter:

Prof. Dr. med. 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, das nach §12 des Medizinproduktegesetzes entsprechend der DIN EN ISO 14971 zertifiziert ist (Abbildung 1, rechts).

Die Zahl der klinischen Messungen konnte auch 2016 weiterhin gesteigert werden und erreichte mit 456 (davon

4.31 Section Neurophysiology



Head:

Prof. Dr. med. 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 use 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 Medizinproduktegesetz (Figure 1, right part).

In 2016, the number of clinical measurements including in- and out-patients reached an all-time high with N=456 (about 23 % outpatients); this was an increase of 10 % compared with 2015 due the increased number of in-pati-

23% ambulante Patienten) den bisher höchsten Wert; im Vergleich zum Vorjahr entspricht dies einer weiteren Steigerung von 10%, die auf die nochmals gestiegene Anzahl an Anforderungen aus dem stationären Bereich zurückzuführen ist.

ent measurements. Since the Section Neurophysiology has moved to the RKU by the end of 2011, more than 1700 oculomotor examinations have been acquired (Figure 2).



Abbildung 1: Video-okulographische Untersuchung der Augenbewegungen in unserem speziell dafür eingerichteten und zertifizierten Labor (siehe Zertifikat rechts) unter kontrollierten Bedingungen

Seit dem Umzug der Sektion Neurophysiologie in die Räumlichkeiten des RKU Ende des Jahres 2011 konnten wir knapp 1700 Messungen verzeichnen und blicken auf eine äußerst positive Entwicklung zurück (Abbildung 2).



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

International „Okulomotoriktreffen“ in Ulm 2016

The annual international 26th Oculomotor Meeting took place in Ulm (February 5-6, 2016, <http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=38204>), organized by our Section

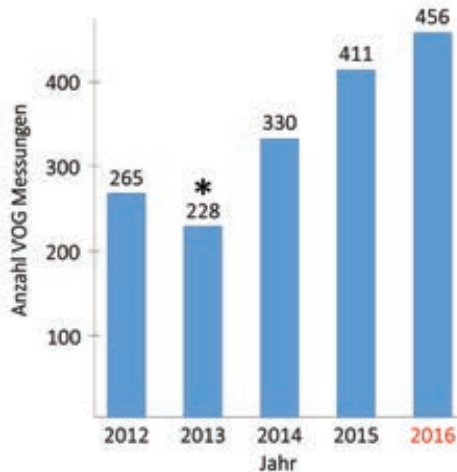


Abbildung 2: Anzahl der Video-okulographischen Untersuchungen pro Jahr. Die Anzahl der Messungen konnte seit der Inbetriebnahme unseres Okulomotoriklabors im RKU Ende 2011 progressiv gesteigert werden.

(*) Ausfall von etwa 3 Monaten durch die Umstellung auf das neue EyeSeeCam®-System.

Internationales Okulomotoriktreffen in Ulm

Das seit 25 Jahren bestehende jährliche internationale Okulomotoriktreffen fand zu Beginn diesen Jahres erstmals in Ulm statt (26th Oculomotor Meeting, <http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=38204>) und wurde durch die Sektion Neurophysiologie organisiert. Das wissenschaftliche Programm (Abbildung 3) bestand aus Fachvorträgen sowie Posterpräsentationen und war in die Themenkomplexe Vestibularforschung, Neurorobotics und Augenbewegungen gegliedert. Prof. Dr. Wolfgang Becker, Prof. Dr. Kassubek (beide Ulm), Prof. Dr. Thomas Mergner (Frei-

Figure 2: Number of video-oculographic examinations per year. The number of measurements has considerably increased since the oculomotor lab has moved to the RKU by the end of 2011.

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

Neurophysiology for the very first time. The scientific program (Figure 3) comprised lectures and poster presentations and covered vestibular research, neurorobotics and eye movement control. Keynote speakers Prof. Dr. Wolfgang Becker, Prof. Dr. Kassubek (both Ulm), Prof. Dr. Thomas Mergner (Freiburg) und Prof. Dr. Andreas Zwergal (Munich) gave keynote lectures of their scientific core topics. The developer and designer of the eye movement recording device EyeSeeCam®-System Prof. Dr. Erich Schneider (Cottbus) gave an excellent lecture on the technical background and state-of-the-art applications to eye movement recordings.

burg) und Prof. Dr. Andreas Zwergal (München) präsentierten im Rahmen von Keynote-Vorträgen eine Übersicht über ihr Fachgebiet als ausgewiesene langjährige Experten. Darüber hinaus referierte der Entwickler des von uns verwendeten und zertifizierten EyeSeeCam®-System zur Messung der Augenbewegungen Prof. Dr. Erich Schneider (Cottbus) über technische Hintergründe und neueste Erkenntnisse zur Augenbewegungsmessung. Die zweitägige Veranstaltung war erstmals CME-zertifiziert (durch die Landesärztekammer Baden-Württemberg mit 9 CME Punkten) und nicht nur eine Plattform für Wissenschaftler auf dem Gebiet der Augenbewegungs- und Vestibularisforschung, sondern bot zudem klinisch tätigen Ärzten und Wissenschaftlern die Möglichkeit zur Weiterbildung und zum Informationsaustausch (Abbildung 3).

Okulomotorik

Wissenschaftlich befasst sich unsere Arbeitsgruppe mit der multimodalen Analyse des okulomotorischen Phäno-

Oculomotor measurements

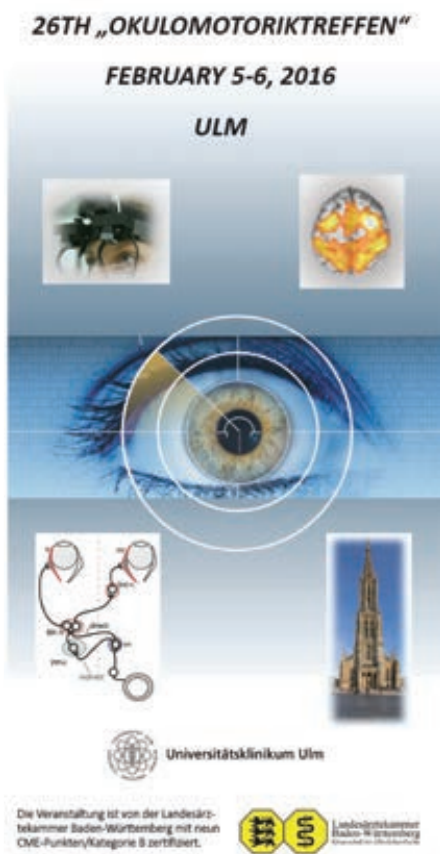
Our group continues to work on the multimodal analysis of the oculomotor phenotype and its imaging correlates. Some of these investigations were published (Gorges et al., *Neurobiol Aging* 2015 and *Brain Imaging Behav* 2016).

We demonstrated in a bimodal approach using 'resting-state' fMRI that in patients with Parkinson's disease, alterations in oculomotor control 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).

It was demonstrated (M. Maier's thesis) that Parkinsonian syndrome-specific

microstructural alterations (as measured by diffusion tensor imaging - DTI) were significantly correlated with oculomotor disturbances.

As part of a multimodal-based project for the development of technical and



typs und dessen bildgebenden Korrelaten. Ein Teil dieser Untersuchungen konnte im Rahmen früherer Studien bereits umgesetzt werden (Gorges et al., Neurobiol Aging 2015 und Brain Imaging Behav 2016). Hier 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 gelegen-

clinical markers in association with the model of the sequential spreading of ALS pathology (for details see reports of the other working groups), it was demonstrated that altered eye movement control can be observed as behavioral correlate in a two-stage model (Gorges et al., PLoS one 2015).

O. Vintonyak was honored by the Mähler-Linke Stiftung award in the context of the annual DGN conference (Figure 4) for her thesis (Vintonyak et al.,



Abbildung 3: Teilnehmer des internationalen Okulomotoriktreffens.

Figure 3: Participants of the international „Okulomotoriktreffen“.

ner 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). Es konnte zudem gezeigt werden (Dissertationsarbeit Frau M. Maier), dass Parkinsonsyndrom-spezi-

Neurodegener Dis, in press). In her project, O. Vintonyak investigates the correlation between regional volumetric changes (as measured with atlas-based volumetry) and oculomotor performance in Parkinson's disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes in cooperation with Prof. H.-J. Huppertz, Swiss Epilepsy Center in Zurich (CH). She demonstrated

fisch mikrostrukturelle Veränderungen (erfasst mittels Diffusion Tensor Imaging) mit okulomotorischen Störungen signifikant korrelierten (Publikation in Vorbereitung).

Im Rahmen des multimodal angelegten Projektes zur Erarbeitung von technischen und klinischen Markern bei asymptomatischen ALS Mutationsträgern werden, zusätzlich zu computerbasierter MRT-Bildgebung, Neuropsychologie und metabolischen Indizes (Einzelheiten hierzu siehe Berichte der jeweiligen Arbeitsgruppen), ein breites Spektrum okulomotorische Parameter sowohl der exekutiven Funktionen als auch von Funktionen der präzerebellären/pontinen Kerngebiete erfasst. Bei symptomatischen ALS Patienten konnte bereits 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).

Frau O. Vintonyak wurde im Rahmen des DGN Jahreskongresses in Mannheim mit dem Preis der Mähler-Linke-Stiftung (Abbildung 4) für ihr Dissertationsprojekt ausgezeichnet (Vintonyak et al., Neurodegener Dis, in press).

In Kooperation mit Prof. H.-J. Huppertz vom Schweizerischen Epilepsiezentrum Zürich untersuchte Frau Vintonyak den Zusammenhang zwischen regionalen volumetrischen Veränderungen (erfasst mittels Atlasbasierter Volumetrie) und der Blickmotorik bei M. Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen.

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 (e.g. 'catch-up' saccades during pursuit and vertical gaze palsy, respectively) and pontine and mesencephalic atrophy, respectively.

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). In a follow-up project, we were able to underpin that the broad spectrum of extensible oculomotor stimuli could be used for testing cognitive functions in ALS patients with severe physical impairment (Keller et al., JoVE 2016).

Vestibular System

Information from the vestibular system plays a crucial role for behavioural and perceptual orientation in space. The vestibular neck reflex stabilises head-in-space position in the presence of disturbing passive trunk rotations. Ideally therefore, the vestibular neck reflex should be inoperative during active head movements.

If so, what then happens if during an active head movement a concomitant trunk rotation produces a disturbing passive movement component? This question was studied in collaborati-

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.

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. In einer Folgestudie konnte gezeigt werden, dass unser Okulomotoriklabor mit einem breiten Spektrum an erweiterbaren Reizparadigmen auch zur Testung kognitiver Funktionen bei ALS-Patienten mit starken physischen Beeinträchtigungen geeignet ist (Keller et al, JoVE 2016).



Abbildung 4: Überreichung des Preises der Mähler-Linke-Stiftung für Frau O. Vintonyak (links) durch den Vorsitzenden Prof. Dr. Lorenzl (rechts) im Rahmen des DGN Jahreskongresses.

Figure 4: The Mähler-Linke-Stiftung award is given to O. Vintonyak by Prof. Dr. Lorenzl at the annual DGN conference.

on with the Dept. of Neurology of the University of Freiburg (Prof. Mergner). Healthy participants and vestibular loss patients sitting on a turning chair in darkness were asked to swiftly align their head with the spatial position of a

briefly shown visual target. Their head-on-trunk rotation was measured and a variable fraction of the recorded signal was used to simultaneously rotate the chair (and hence the trunk) in the same or the opposite direction. After completing their head movement, participants were to reproduce, by means of a light pointer, the visual straight ahead direction indicated prior to the head movement. Healthy participants barely noticed the disturbance of head-in-space caused by their own head-on-trunk rotation, yet compensated about 45% of this disturbance by an in- or decrease

of head-on-trunk and reproduced visual straight ahead almost perfectly. In contrast, in keeping with the critical role of vestibular information, both the head-in-space rotation and the visual straight ahead reproduction of vestibular

Vestibuläres System

Informationen aus dem vestibulären Gleichgewichtssystem spielen eine wichtige Rolle bei der motorischen und perzeptionellen Orientierung im Raum. Der vestibuläre Halsreflex stabilisiert die Kopfposition im Raum gegen Störung durch passive Rumpfbewegungen. Idealerweise sollte der Reflex bei aktiven Bewegungen wirkungslos sein. Was aber geschieht dann, wenn während einer aktiven Kopfbewegung gleichzeitig eine passive Komponente infolge einer Rumpfbewegung hinzukommt? Diese Frage wurde in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Universitätsklinik Freiburg (Prof. Mergner) in einem Experiment untersucht, bei dem Gesunde und Patienten mit Ausfall des Vestibularapparates auf einem Drehstuhl in Dunkelheit ihren Kopf auf ein vorher gezeigtes Ziel im Raum drehen sollten; dabei wurde ihre Kopf-zu-Rumpf Bewegung gemessen und mit einem variablen Bruchteil des Signals der Drehstuhl in die gleiche oder entgegengesetzte Richtung gedreht. Nach Ende der Kopfdrehung sollten die Probanden mittels eines Lichtzeigers ihre vor der Drehung angezeigte subjektive visuelle Geradeausrichtung reproduzieren. Normalpersonen nahmen die von ihrer eigenen Kopf-zu-Rumpf -Bewegung ausgehende Störung meist nicht wahr, kompensierten aber dennoch etwa 45% der Störung durch eine Zu- oder Abnahme ihrer Kopf-zu-Rumpf-Bewegung und konnten ihre visuelle Geradeausrichtung nahezu fehlerfrei reproduzieren. Bei den Patienten schlug die Störung sowohl auf ihre Kopf-im-Raum Bewe-

lar loss patients were fully affected by the disturbing head-on-trunk rotation. The performance of healthy participants can be equally well explained by three alternative processing schemes: (1) a conventional control loop with direct negative feedback of the vestibular afferents; (2) a subtractive interaction between the vestibular afferents and an efference copy of the head motor command which entails a compensatory feedback only in the presence of a disturbance; (3) a subtractive interaction between vestibular and neck proprioceptive afferents yielding an estimate of the disturbance magnitude that can be used for its compensation.

gung als auch ihre visuelle Geradeausrichtung -Reproduktion voll durch, was die kritische Funktion der vestibulären Afferenz bestätigt.

Die Ergebnisse der Normalpersonen sind gleich gut durch drei alternative Wirkungsgefüge erklärbar: (1) Klassischer Regelkreis mit direkter negativer Rückkopplung der vestibulären Afferenz; (2) Subtraktive Verrechnung der vestibulären Afferenz mit einer Efferenzkopie des Kopfbewegungskommandos, bei der nur im Fall einer Störung eine kompensatorische Rückkopplung einsetzt; (3) Subtraktive Verrechnung der vestibulären Afferenz mit der halspropriozeptiven Afferenz, die eine Schätzung der Störungsgröße liefert, mit der die Störung kompensiert werden kann.



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

4.33 (Klinisches) Studienzentrum



4.33 Center for Clinical Research

**Leiter:**

Dr. rer. nat. J. Schuster

Head:

Dr. rer. nat. 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 vereint 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 (Neuropsychologie, Biobank, Poliklinik und stationärer Bereich) die erfolgreiche Durchführung

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 (neuropsychology, biobank, polyclinic and inpatient area) enables the successful conduct of the most demanding study concepts.

The center for clinical research is an

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 und FTLD in Schwaben, das Kompetenznetz Demenzen – FTLD, 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), der German Parkinson Study Group (GPS) und der lokalen Allianz für Menschen mit Demenz 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 neurologischen Indikationen durchgeführt. Hierfür zeichnet sich ein Team

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 and FTLD in Swabia, the research consortium of frontotemporal lobar degeneration – FTLD, the European Huntington's Disease Network and our cooperation with the Beijing University Health Science Center. The center for clinical research is also involved in projects with the competence network multiple sclerosis (KKNMS), the German Parkinson Study Group (GPS), and the local alliance for people with dementia. 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), 3 neuropsychologists (1,5 FTE), and 3 project mana-

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.

Photo

ger (3FTE) are responsible for the clinical studies.



The Center for Clinical Research Team

4.34



System-Neurowissenschaftlichen ‚Mesoscale‘ Integration von Pathophysiologie in Neurodegeneration

Leiter:

PD Dr. Roselli, Francesco, MD, PhD



4.34



System-neuroscience mesoscale integration of pathophysiology in neurodegeneration

Head:

PD Dr. Roselli, Francesco, MD, PhD

**Mitarbeiter:**

A. Chandrasekar (Doktorand)
 B. Commisso (Doktorand)
 N. Ouali Alami (Doktorand)
 F. Olde Heuvel (Technischer Assistent)
 T. Lenk (Technischer Assistent)

Team:

A. Chandrasekar (PhD student)
 B. Commisso (PhD student)
 N. Ouali Alami (PhD student)
 F. Olde Heuvel (Technical Assistant)
 T. Lenk (Technical Assistant)

Wichtige Ereignisse in der Neurodegeneration finden auf der ‚Mesoscale‘ Ebene statt: Ausbreitung von pathogenen Proteinen, stadienabhängiger Verlauf, Beginn der pathologischen Aktivitätsmuster, symptomatische Phänotypen und Syndrom-Definitionen. In diesem Zusammenhang haben wir uns auf neuronale Netzwerke als Verbindung zwischen Biochemie und Klinik konzentriert, eine translationale Ebene, die für innovative Targeting- und Interventionsstrategien eingesetzt werden kann. Wir untersuchen, wie neuronale Netzwerke strukturell und funktionell bei ALS und SHT durch modernste virale Instrumente, ‚tracing‘

Key events in neurodegeneration take place at mesoscale level: pathogenic proteins propagation, stage-dependent progression, onset of pathological activity patterns, symptomatic phenotypes and syndromes definition. In this context, we focus on neural circuitry as the interface between biochemistry and clinics, a translational frontier that may be posited to provide innovative targeting and intervention strategies. We investigate how neural circuitry is structurally and functionally affected in ALS or TBI by cutting-edge viral tools, tracing strategies, chemiogenetic systems and animal models; we extend this expertise to the analysis of neural

Strategien, chemogenetische Systeme und Tiermodelle, beeinflusst werden; wir haben diese Expertise durch Analyse von neuronalen und synaptischen Strukturen in unterschiedlichen Funktionszuständen und in der Rückenmarksforschung erweitert.

High-Resolution-Mapping kortikaler Konnektivität und Anwendung im ALS Mausmodell

Wir haben das erste ‚High-Resolution Mapping‘ der Input Konnektivität zum Motor Cortex im Rahmen der progredienten Neurodegeneration im ALS Mausmodell erstellt, um die folgenden Fragen zu beantworten: Passt sich das neuronale Netzwerk dem degene-

and synaptic structures in various neurological conditions, building on our know-how and capabilities in spinal cord research.

High-resolution cortical connectivity mapping and remodeling in ALS mouse model

We are providing the first high-resolution mapping of input connectivity to primary motor cortex in the context of the progressive neurodegeneration ongoing in ALS mouse model to answer the basic questions: does the neuronal network adapt to the degenerative process and if so, by which hierarchical rules? Does the remodeling play a part in disease progression? We have

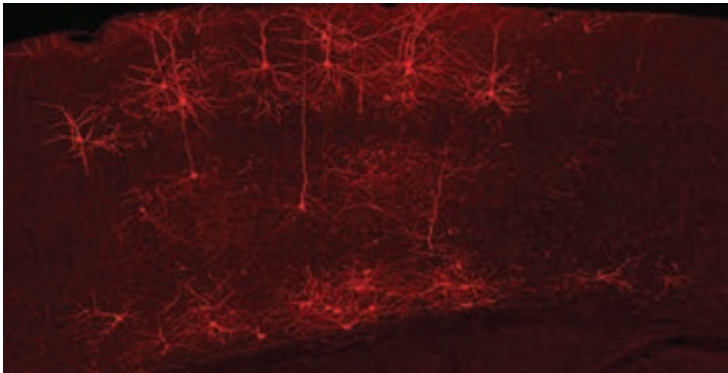


Abbildung 1: Intrinsisches neuronales Netzwerk des somato-sensorisches Cortex durch retrogrades Tracing des motorischen Cortex.

Figure1: Somatosensory cortex intrinsic neuronal network mapped by retrograde tracing from motor cortex.

rativen Prozess an und wenn ja, durch welche hierarchischen Regeln? Hat die Umgestaltung eine Rolle bei dem Verlauf der Krankheit? Wir haben ein neues virales Tool (AAV-variant) entwickelt für ein effektives und ungefährli-

developed new AAV variant viral tools for effective and safe tracing of retrograde connectivity in the mouse brain and we have applied this approach to determine the mesoscale structure of motor cortex input connectivity at dif-

ches ‚Tracing‘ der retrograden Konnektivität im Mausgehirn und haben diesen eingesetzt, um die ‚Mesoscale‘ Strukturen des Motor-Cortex hinsichtlich der Input-Konnektivität in verschiedenen Stadien des Krankheitsverlaufs im SOD(G93A) Mausmodell zu untersuchen.

Chemogenetische astrozytische Strategien für die Untersuchung der Gliazellen im Krankheitsverlauf einschließlich Blut-Hirn-Schranken-Schädigung in vivo in ALS Mausmodell

Wir konnten zum ersten Mal eine ausreichende räumliche und zeitliche Auflösung der Astrozytenbiologie im Rückenmark erzielen, um folgende Fragen zu beantworten: Worin besteht die mechanistische Beteiligung von Astrozyten bei der Motoneuronenkrankung in vivo? Ist Neuroprotektion durch direkte Astrozyten-Kontrolle möglich? Welche Mechanismen führen zu einer Blut-Hirn-Schranken-Schädigung in der Neurodegeneration und was ist der endgültige Effekt der BHS-Störung? Wir haben eine stabile und nachhaltige Expression von GPCRs mit orthogonaler Pharmakologie (DREADDs) in Astrozyten entwickelt und haben die Wirkung der Aktivierung von GPCRs mit unterschiedlichen Signalwegeigenschaften untersucht.

Astrozytäre NF-KB moduliert die Neuroinflammation und Neuroprotektion in der ALS Bi-direktional

Wir haben die Wirkung von astrozytärer Neuroinflammation in verschiedenen Stadien des ALS-Verlaufs mit einem ‚triple-tg‘ Modell untersucht,

ferent stages of disease progression in the SOD(G93A) mouse model.

Astrocyte chemogenetics for the exploration of glial-related disease pathways and blood-brain-barrier impairment in vivo in ALS mouse model

We are obtaining for the first time a precise spatio-temporal control of astrocyte biology in the spinal cord to address two orders of questions: what is the mechanistic involvement of astrocytes in MN degeneration in vivo? Can neuroprotection be obtained via direct astrocyte control? Which mechanisms lead to blood-brain-barrier impairment in neurodegeneration and what is the ultimate effect of BBB disruption? We have obtained the robust and sustained expression of evolved GPCRs with orthogonal pharmacology (DREADDs) in astrocytes and we have screened the effect of the activation of GPCRs with different signal transduction properties.

Astrocytic NF-KB bi-directionally modulates neuroinflammation and neuroprotection in ALS

We are investigating the effect of astrocyte-driven neuroinflammation at different stages of ALS progression using a triple-tg model developed by PD Dr. Baumann (Institute of physiological chemistry) in which NF-KB activation is achieved by tetO-controlled, astrocytes-restricted expression of constitutively-active IKK2 in the SOD(G93A) mouse model.

Innovative approaches to neuropro-

entwickelt von PD Dr. Baumann (Institut für Physiologische Chemie), indem die NF-KB Aktivierung durch tetO-kontrollierte, astrozyten-spezifische Expression konstitutiver aktiver IKK2 im SOD(G93A)-Modell erreicht werden kann.

Innovative Ansätze zur Neuroprotektion im Schädel-Hirn-Trauma: von Ethanol bis zu neuen Behandlungsmethoden

Im Rahmen des SFB1149 haben wir die Interaktion der Ethanolvergiftung (die in bis zu 50% der TBI-Fälle vorliegt) mit den pathogenen Kaskaden im SHT untersucht, um neue neuroprotektive Ansätze zu Identifizieren. Wir haben eine komplexe Modifikation der SHT-induzierten Entzündungsreaktion und die schützende Wirkung von Ethanol bei mehreren Verhaltensauswertungen nachgewiesen.

tection in TBI: from ethanol to new drug targets

In the context of the SFB1149, we are studying the interaction of ethanol intoxication (occurring in up to 50% of TBI cases) with the TBI pathogenic cascade to identify new neuroprotective approaches. We have demonstrated a complex modification of the TBI-induced inflammatory response and the protective effect of ethanol in multiple behavioural readouts.

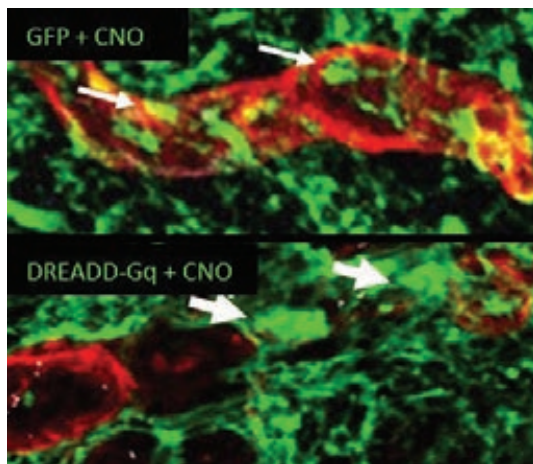


Abbildung 2: DREADD-Gq-Aktivierung in Astrozyten verändert die Blutgefäße der Wirbelsäule.

Figure 2: DREADD-Gq activation in astrocytes increases end-feet (arrows) coverage of spinal cord blood vessels.

4.35

Zerebrale Mikroangiopathie**Leiterin:**

Prof. Dr. med. C. von Arnim

**Ärzte:**

Dr. med. H. Neugebauer, M.Sc.

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 zerebraler Mikroangiopathie stellt eine besondere Herausforderung dar. Zum einen ist die optimale Behandlung dieser Patienten weitgehend unbekannt. Zum anderen weisen diese Patienten in der Regel eine Vielzahl neurologischer Symptome auf. Hierzu zählen vor allem Gangstörung, Inkontinenz und Demenz. Ungeklärt ist zudem die Bedeutung symptomatischer Epilepsien in dieser Patientengruppe. Ferner ist die klinisch teils schwierige Abgrenzung der Mikroangiopathien von Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz in Folge von Stoffwechseldefekten oder genetischen Störungen, sog. Leukodystrophien, von therapeutischer

4.35

Cerebral microangiopathy**Head:**

Prof. Dr. med. C. von Arnim

**Team:**

Dr. med. H. Neugebauer, M.Sc.

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 years. From a clinical point of view, medical 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 including gait disorder, incontinence, and dementia. Furthermore, the relevance of symptomatic epileptic seizures is unsolved. Lastly, the clinical differentiation of small vessel disease from neurometabolic diseases or genetic disorders of the brain white matter, i.e. leukodystrophies, is of therapeutic and prognostic relevance.

It is therefore coherent to establish a specialist outpatient clinic for patients

und prognostischer Notwendigkeit.

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 ausreichend Zeit. Dies ist aufgrund der standardisierten Erhebung von Funktionsstörungen und Begleiterkrankungen notwendig. Trotz dieses hohen zeitlichen Aufwands war es uns im Jahr 2016 möglich, 50 neuen Patienten in unserer Ambulanz zu betreuen.

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 50 in 2016.

5.0

Fortbildungen und Veranstaltungen / Lectures



Fortbildungen und Veranstaltungen



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.

Lectures



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 Neurocentrum 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 2016



11.04.2016

Prof. Dr. med. Roland Martin, Zürich

„Immunpathogenese der Multiple Sklerose und deren orientierte neue Therapien“

18.04.2016

Dr. Dorothee Dormann, München

„Nuclear transport defects and cellular stress in ALS and FTD“

02.05.2016

Prof. Kevin Talbot, Oxford

„Modelling the early pathogenesis of ALS in iPSC motor neurons and transgenic mice“

09.05.2016

PD Dr. Rainer Surges, Bonn

„Wechselwirkungen zwischen Herz und Hirn aus epileptologischer Sicht“

23.05.2016

Prof. Dr. Peter J. Nestor, Magdeburg

„Primary progressive aphasia“

06.06.2016

Prof. Dr. Martijn van den Heuvel, Utrecht

„Exploring the connectome in health and disease“

13.06.2016

Prof. Dr. Aiden Haghikia, Bochum

„Der Einfluss der Ernährung auf die ZNS-Autoimmunität und ihr therapeutischer Nutzen für die MS“

15.06.2016

Prof. Fabrizio Chiti, Florenz

„Gain-of-function versus loss-of-function in amyotrophic lateralsclerosis (ALS)“

27.06.2016

Prof. Andreas Jacobs, Bonn

„Neurogeriatriische Aspekte der Alterung: Was haben die 6 geriatrischen „I“s mit Mikroglia zu tun?“

04.07.2016

Dr. med. Angela Rosenbohm, Ulm
Muskelkolloquium

11.07.2016

Prof. Dr. Manuel A. Friese, Hamburg

„Neurodegeneration bei der Multiplen Sklerose“

18.07.2016

Dr. Giles Yeo, Cambridge

„Are your genes to blame when your jeans don't fit?“

VERANSTALTUNGEN WINTERSEMESTER 2016/2017



02.11.2016

Prof. Dr. med. L. Timmermann, Marburg
„Morbus Parkinson: Auf dem Weg zur personalisierten DBS?“

17.11.2016

Dr. med. A. Rosenbohm, Ulm
„Neueste wissenschaftliche Erkenntnisse zur Amyotrophen Lateralsklerose“

19.11.2016

20. Ulmer Neurologie-Symposium

30.11.2016

Dr. V. Sancho-Shimizu, London
„Herpes simplex encephalitis, neurodegeneration and TBK1 genetics“

13.12.2016

PD Dr. J. Lewerenz, Ulm
Epilepsiechirurgische Fallkonferenz

14.12.2016

Dr. med. M. Gelderblom, Hamburg
„Inflammation as a therapeutic target in stroke“

21.12.2016

Dr. med. A. Rosenbohm, Ulm
Muskelkolloquium

11.01.2017

Prof. Dr. Albert Becker, Bonn
„Limbic encephalitis - from neuropathological insights to pathogenetic mechanisms“

18.01.2017

Prof. Dr. med. A. Bürkle, Konstanz
„Biomarker des Alterns beim Menschen / Ergebnisse aus der europäischen Studie „MARK-AGE“

19.01.2017

PD Dr. D. Lule
Neuropsychologisches Kolloquium

23.01.2017

Dr. Caroline Ingre, PhD, Stockholm
„The Sweden ALS quality registry“

25.01.2017

PD Dr. S. Schreiber, Magdeburg
„Lifestyle, Hirnpathologie und Demenz“

01.02.2017

Prof. Dr. S. Alberti, Dresden
„RNP granules: how they form, age and cause disease“

08.02.2017

Prof. Dr. med. C. Kleinschnitz, Essen
„Behandlung des Schlaganfalls mit Immuntherapien - Fakt oder Vision?“

13.02.2017

Prof. S. Marklund, Schweden
„SOD1 prion strains and ALS“

15.02.2017

Prof. Dr. med. R. Dodel, Essen
„Experimentelle Therapieansätze bei Demenzerkrankungen“

Andere Termine / In addition

05-06.02.16

26th Okulomotoriktreffen
organised by Prof. J. Kassubek

07-09.04.16

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

09.04.2016

Multiple Sklerose Symposium
organised by Prof. H. Tumani

12-13.05.2016

The 1st Meeting of the Society for
CSF analysis and Clinical
Neurochemistry
organised by Prof. M. Otto

04.06.2016

CSF diagnostics - course
organised by Prof. H. Tumani & Teva

08.07.2016

Schlaganfall Info Bus
Ulm Münsterplatz
organised by Dr. K. Alhaus

14-16.06.2016

CSF diagnostics - course
organised by Prof. H. Tumani & Teva

30.09.2016

Gedenkveranstaltung für Frau Prof.
Dr. Andrea Ludolph

08.10.2016

Tiefe Hirnstimulation Symposium
organised by Prof. J. Kassubek

19.10.2016

Leben mit Epilepsie - Stadhaus Ulm
organised by PD J. Lewerenz

28.10.2016

Eröffnungsfeier der Notaufnahme im
RKU

19.11.2016

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

03.12.2016

CSF diagnostics course
organised by Prof. H. Tumani & Teva

20.01. / 16.03. / 15.05. / 21.09. & 16.11.2016

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



Universitätsklinikum Ulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM



6.0 Lehre



Lehrbeauftragte:

Dr. med. K. Althaus



stellvertr. Lehrbeauftragter:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt

PJ-/ Prüfungs-Beauftragter:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

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 und Frau Agrawal, die bei der Semesterplanung Organisation, Prüfungserstellung und –auswertung hervorragend 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 ver-

6.0 Teaching



Teaching Officer:

Dr. med. K. Althaus

Deputy Teaching Officer:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt

Practical Training/Examination Officer:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

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 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

mittelt, 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 erfolgte erstmals tabletbasiert direkt im Gruppenunterricht und stellt die Eingangsprüfung in das neurologische Praktikum dar.

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. 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

about current state of knowledge, they also provide an additional quality to the transmission of knowledge using clinical case studies with presentation of patients in the lecture theatre as part of each lecture, something which is not possible using electronic media. The lecture represents an optimal relationship to the practical training which includes an examination of the practical abilities of the students using a standardised examination in the form of an OCSE (Objective Structured Clinical Examination). Implementing this examination in the actual group teaching sessions, 2016 for the first time tablet-based, works perfectly and leads to a noticeable improvement in the practical abilities of the students.

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.

Along with the neurology examination course for the 5th/6th/7th semesters, Prof. Dr. E. Pinkhardt again offered an accompanying summary lecture which

PD Dr. Dr. D. Lulé zu „Patientenverfügungen in der Neurologie“ im Rahmen des Querschnittsfachs Palliativmedizin (Q13) ergänzt wurde. Darüber hinaus ist die Neurologie in bewährter Weise in den Querschnittsfächern „Infektiologie“ (Q4) mit Prof. Dr. H. Tumani und in „Medizin des Alterns“ (Q7) unter Mitwirkung von Fr. Prof. Dr. C. von Arnim, Dr. A. Rosenbohm, Dr. J. Dorst, Fr. PD Dr. S. Jesse, PD Dr. P. Weydt (bis 2016), Prof. Dr. E. Pinkhardt, PD Dr. J. Lewerenz, Dr. H. Neugebauer (seit 2016) vertreten.

Die große Akzeptanz des „NeuroTrack“ Programmes hat sich auch 2016 fortgesetzt. Der „Neuro-Track“ ist ein Lehrangebot zur Nachwuchsförderung für Studenten ab dem 5. Semester mit besonderem Interesse an der Neurologie. Dieses Angebot war das erste seiner Art an der Universität Ulm. Mittlerweile wurden mehrere Tracks in anderen Fachrichtungen in Anlehnung an dieses Modell eingeführt. Erstmals wurde 2014 dieses Angebot auf alle Studierenden ab dem 5. Semester ausgeweitet. Die Auswahl aus den Bewerbern erfolgt über ein Empfehlungsschreiben und ein persönliches Motivationsschreiben. 2016 haben 8 Studenten neu im Teil 1 des Neurotracks begonnen; 3 Studenten haben mit dem 3. Teil den Track 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

was supplemented by contributions from Professor I. Uttner 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. J. Dorst, PD Dr. S. Jesse, PD Dr. J. Lewerenz, Prof. Dr. E. Pinkhardt, Dr. P. Weydt and Dr. A. Rosenbohm.

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 2016 8 more students have started the programme. Three students have finished the final part of NeuroTrack. The students are introduced to neurology both as a scientific and clinical discipline. The key component of the track programme is made up of doctoral studies in the neurosciences along with intensive clinical training. Professor von Arnim and Prof. Dr. Pinkhardt support students on the neurology

Neurologie betreuen Frau Prof. Dr. v. Arnim und Herrn Prof. Dr. Pinkhardt die Studierenden womit sie einen wichtigen Beitrag für die Nachwuchsförderung in der Neurologie leisten.

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

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. Dr. D. Lulé, Herrn PD Dr. H.-P. Müller und Frau Dr. K. Althaus über 7 Einzeltermine (für Psychologen 14 Termine) fand auch 2016 wieder viele interessierte Zuhörer. Erneut wurde das Seminar „Das Auge als Zugang zum Gehirn“ von PD Dr. H.-P. Müller, 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 Studierende der Psychologie wurde wiederholt das Seminar „Emotionen und Neuropsychologie“ von Frau PD Dr. Dr. D. Lulé angeboten. Mit die-

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-studentracks/>

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 PD Dr. Dr. Lulé, PD Dr. H.-P. Müller and Dr. K. Althaus again found an interested audience in 2016. The seminar “The eye as a window into the brain”, held by PD Dr. H.-P. Müller, Dr. M. Gorges and Prof. Dr. E. Pinkhardt was offered again. Both seminars make a considerable contribution to increasing the understanding of this important aspect of the neurosciences.

For psychology students PD Dr. Dr. Lulé offered again the seminar “Emotion and neuropsychology” to awake interest for neuropsychology in fields of neurology.

Biology students (Masters) are also offered the minor subject Clinical Neuroscience (practical training and seminars) and students of molecular

ser Lehreinheit soll das Interesse von Psychologie-Studenten für das Fach Neuropsychologie innerhalb der Neurologie geweckt werden.

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.

Zum zweiten Mal 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. Es wurde eine Vorlesungs- und Seminarreihe zur klinischen Neurologie an der Schnittstelle zu wissenschaftlichen Fragestellungen durchgeführt und sich über zwei Semester erstreckt.

medicine can study the elective module Clinical Neuroscience (lectures and examination). PD Dr. P. Steinacker is responsible for the organisation and implementation.

For the second time the new degree course “Translational and Molecular Neurosciences” was held in 2016. The department of Neurology contributes substantially to the curriculum. A newly developed lecture series was held that covers neurological topics at the intersection between clinics and research. Lectures, seminars and workshops to a broad range will follow.

7.0 Habilitationen / Promotionen / Theses

Habilitationen 2016

PD Dr. med. Jesse, Sarah

(Früh-)diagnose neurodegenerativer Erkrankungen – proteomische Lösungsansätze

PD Dr. Dr. Roselli, Francesco

Mesoscale investigations of neurodegenerative diseases: from synaptic mechanisms to connectivity disturbances

PD Dr. Dr. med. Schmeisser, Michael

Translationale neuroanatomische Analyse von Modellsystemen neuropsychiatrischer Erkrankungen

Promotionen 2016

Reiber, Lars

Häufigkeit akuter Schlaganfälle bei Patienten mit arteriellen Verschlusskrankheiten der Augenarterien

Tümmers, Lukas

Etablierung und Anwendung eines Zellkulturmodells aus EBV-transformierten B-Lymphozyten zur Untersuchung des Einflusses von zellulärem Stress auf das Protein TDP-43

Schmid, Benjamin

Kardiale Beteiligung bei Patienten mit ALS

Schirmacher, Lisa

Evaluation der leitlinienorientierten Diagnostik von Demenzen im ambulanten Bereich – Versorgungsstand und Bedeutung der einzelnen Diagnoseschritte

Di Giorgia, Lisa

Picalm beeinflusst die Prozessierung des Amyloid-Vorläufer-Proteins in zellulären Alzheimer-Modellen

Schöpflin, Marcel

Einfluss der Mutation T109M auf die Proteinbindungseigenschaften von Profilin1-weiterführende Untersuchung der ALS-assoziierten Mutation

Keller, Eva

Umfrage zur Informationslage, Unterstützungssituation und Einstellung zur Forschung unter jungen, nicht erkrankten Personen aus Huntington-Familien

Schöpfer, Malin

Wie werden Epilepsiepatienten bei zahnmedizinischen Eingriffen beraten und behandelt? Eine Fragebogenstudie mit Befragung von Neurologen, Zahnärzten und Epilepsiepatienten

Aulitzky, Anna

Klinische Phänotypisierung und genetische Aufarbeitung von Patienten mit sporadischer spastischer Paraparese und Familien mit hereditärer Paraparese

Bernhardt, Denise

Quantitative und qualitative Fettverteilung bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom: Bestimmung der Körperfettkompartimente durch MRT

Vogel, Romy

Unabhängigkeit und Stadiendifferenzierung bei Chorea Huntington

Hanschke, Nina

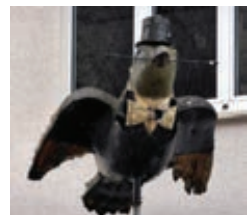
Spektrum neurologischer Erkrankungen mit isolierter Laktaterhöhung im Liquor cerebrospinalis bei zunächst unklarer Diagnose

Bullinger, Judith

Kognition bei Primärer Lateralsklerose

Schombara, Marceline

Wahrnehmung biologischer Bewegung auf Verhaltensebene und im EEG bei ALS-Patienten



8.0

Publikationen / Publications

800

PUBLIKATIONSLEISTUNGEN NEUROLOGISCHE KLINIK

700

Impact Faktoren der letzten 10 Jahre

600

500

400

300

200

100

0

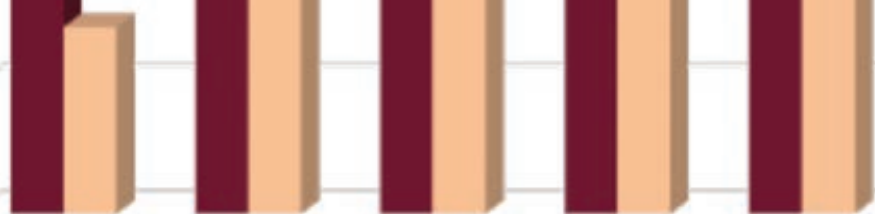
2007

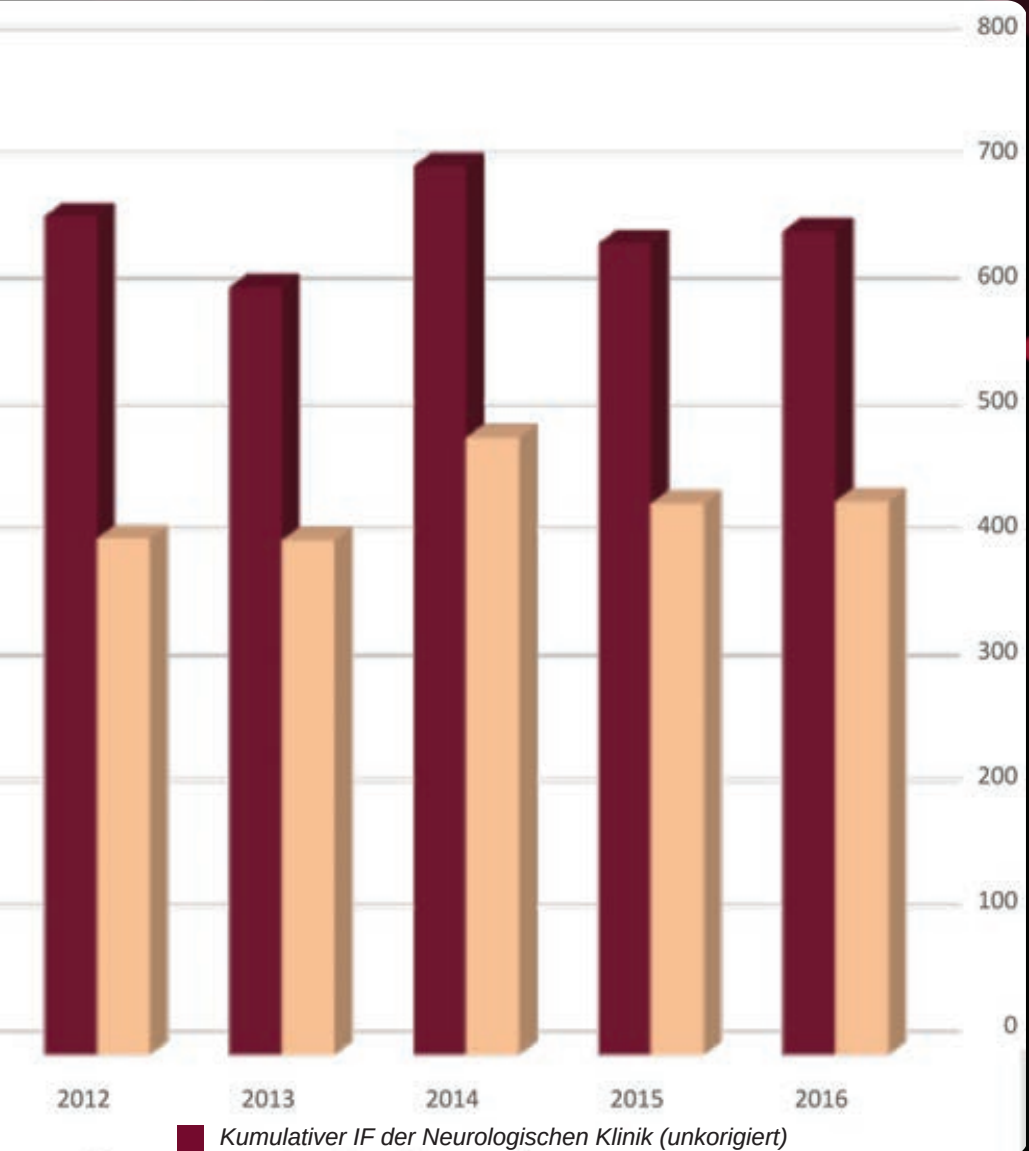
2008

2009

2010

2011

 Kumulativer IF der Neurologischen Klinik (korrigiert)



1. Ahlbrecht J, Martino F, Pul R, Skripuletz T, Sühs KW, Schauerte C, Yildiz Ö, Trebst C, Tasto L, Thum S, Pfanne A, Roesler R, Lauda F, Hecker M, Zettl UK, Tumani H, Thum T, Stangel M. Deregulation of microRNA-181c in cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome is associated with early conversion to relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016g;22(9):1202-14
2. Aho-Özhan HE, Keller J, Heimrath J, Uttner I, Kassubek J, Birbaumer N, Ludolph AC, Lulé D. Perception of Emotional Facial Expressions in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) at Behavioural and Brain Metabolic Level. *PLoS One* 2016;11(10):e0164655
3. Andlauer TF, Buck D, Antony G, Bayas A, Bechmann L, Berthele A, Chan A, Gasperi C, Gold R, Graetz C, Haas J, Hecker M, Infante-Duarte C, Knop M, Kümpfel T, Limmroth V, Linker RA, Loleit V, Luessi F, Meuth SG, Mühlau M, Nischwitz S, Paul F, Pütz M, Ruck T, Salmen A, Stangel M, Stellmann JP, Stürner KH, Tackenberg B, Then Bergh F, Tumani H, Warnke C, Weber F, Wiendl H, Wildemann B, Zettl UK, Ziemann U, Zipp F, Arloth J, Weber P, Radivojkov-Blagojevic M, Scheinhardt MO, Dankowski T, Bettecken T, Lichtner P, Czamara D, Carrillo-Roa T, Binder EB, Berger K, Bertram L, Franke A, Gieger C, Herms S, Homuth G, Ising M, Jöckel KH, Kacprowski T, Kloiber S, Laudes M, Lieb W, Lill CM, Lucae S, Meitinger T, Moebus S, Müller-Nurasyid M, Nöthen MM, Petersmann A, Rawal R, Schminke U, Strauch K, Völzke H, Waldenberger M, Wellmann J, Porcu E, Mulas A, Pitzalis M, Sidore C, Zara I, Cucca F, Zoledziewska M, Ziegler A, Hemmer B, Müller-Myhsok B. Novel multiple sclerosis susceptibility loci implicated in epigenetic regulation. *Sci Adv* 2016;2(6):e1501678
4. Auer-Grumbach M, Toegel S, Schabhüttl M, Weinmann D, Chiari C, Bennett DL, Beetz C, Klein D, Andersen PM, Böhme I, Fink-Puches R, Gonzalez M, Harms MB, Motley W, Reilly MM, Renner W, Rudnik-Schöneborn S, Schlotter-Weigel B, Themistocleous AC, Weishaupt JH, Ludolph AC, Wieland T, Tao F, Abreu L, Windhager R, Zitzelsberger M, Strom TM, Walther T, Scherer SS, Züchner S, Martini R, Senderek J. Rare Variants in MME, Encoding Metalloprotease Neprilysin, Are Linked to Late-Onset Autosomal-Dominant Axonal Polyneuropathies. *Am J Hum Genet* 2016;99(3):607-23
5. Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R, Hellwig K, Ringelstein M, Aktas O, Kümpfel T, Krumbholz M, Trebst C, Paul F, Pache F, Obermann M, Zeltner L, Schwab M, Berthele A, Jarius S, Kleiter I; Neuromyelitis Optica Study Group [incl. Tumani H]. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *J Neurol* 2016;263(3):575-82
6. Becker W, Kliegl K, Kassubek J, Jürgens R. Podokinetic circular vection: characteristics and interaction with optokinetic circular vection. *Exp Brain Res*

- 2016;234(7):2045-58
7. Bernhardt D, Müller HP, Ludolph AC, Dupuis L, Kassubek J. Body fat distribution in Parkinson's disease: An MRI-based body fat quantification study. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;33:84-89
 8. Bentea E, Van Liefferinge J, Verbruggen L, Martens K, Kobayashi S, Deneyer L, Demuyser T, Albertini G, Maes K, Sato H, Smolders I, Lewerenz J, Massie A. Zonisamide attenuates lactacystin-induced parkinsonism in mice without affecting system xc. *Exp Neurol* 2016;290:15-28
 9. Bliederhaeuser C, Grozdanov V, Speidel A, Zondler L, Ruf WP, Bayer H, Kiechle M, Feiler MS, Freischmidt A, Brenner D, Witting A, Hengerer B, Fändrich M, Ludolph AC, Weishaupt JH, Gillardon F, Danzer KM. Age-dependent defects of alpha-synuclein oligomer uptake in microglia and monocytes. *Acta Neuropathol* 2016;131(3):379-91
 10. Bliederhaeuser C, Zondler L, Grozdanov V, Ruf WP, Brenner D, Melrose HL, Bauer P, Ludolph AC, Gillardon F, Kassubek J, Weishaupt JH, Danzer KM. LRRK2 contributes to monocyte dysregulation in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4(1):123
 11. Böhm S, Aho-Özhan HE, Keller J, Dorst J, Uttner I, Ludolph AC, Lulé D. Medical decisions are independent of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2016;87(16):1737-1738
 12. Braak H, Del Tredici K. Potential Pathways of Abnormal Tau and α -Synuclein Dissemination in Sporadic Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(11)
 13. Brändle SM, Obermeier B, Senel M, Bruder J, Mentele R, Khademi M, Olsson T, Tumani H, Kristofersitsch W, Lottspeich F, Wekerle H, Hohlfeld R, Dornmair K. Distinct oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis recognize ubiquitous self-proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(28):7864-9
 14. Braisch U, Martinez-Horta S, MacDonald M, Orth M. Important but not Enough - Information about HD Related Topics and Peer and Professional Support for Young Adults from HD Families. *J Huntingtons Dis* 2016;5(4):379-387
 15. Brenner D, Andersen PM, Ludolph AC, Weishaupt JH. Comment on „Cutting Edge: Inhibiting TBK1 by Compound II Ameliorates Autoimmune Disease in Mice“. *J Immunol* 2016;196(2):530-1
 16. Brenner D, Müller K, Wieland T, Weydt P, Böhm S, Lulé D, Hübers A, Neuwirth C, Weber M, Borck G, Wahlqvist M, Danzer KM, Volk AE, Meitinger T, Strom TM, Otto M, Kassubek J, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH. NEK1 mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2016;139(Pt 5):e28
 17. Carvalho JO, Long JD, Westervelt HJ, Smith MM, Bruce JM, Kim JI, Mills JA, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators And Coordinators Of The Huntington Study Group [incl. Orth M]. The impact of oculomotor functioning on neuropsychological performance in Huntington disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2016;38(2):217-26

18. Cubo E, Ramos-Arroyo MA, Martínez-Horta S, Martínez-Descalls A, Calvo S, Gil-Polo C; European HD Network [incl. Landwehrmeyer GB, Weydt P]. Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology* 2016;87(6):571-8
19. D'Amico E, Zanghì A, Leone C, Tumani H, Patti F. Treatment-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Current Evidence and Future Needs. *Drug Saf* 2016;39(12):1163-1174
20. Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42(1):33-50
21. Disanto G, Adiutori R, Dobson R, Martinelli V, Dalla Costa G, Runia T, Evdoshenko E, Thouvenot E, Trojano M, Norgren N, Teunissen C, Kappos L, Giovannoni G, Kuhle J; International Clinically Isolated Syndrome Study Group [incl. Tumani H.]. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(2):126-9
22. Dutt S, Binney RJ, Heuer HW, Luong P, Attygalle S, Bhatt P, Marx GA, Eloffson J, Tartaglia MC, Litvan I, McGinnis SM, Dickerson BC, Kornak J, Waltzman D, Voltarelli L, Schuff N, Rabinovici GD, Kramer JH, Jack CR Jr, Miller BL, Rosen HJ, Boxer AL; AL-108-231 investigators [incl. Ludolph A]. Progression of brain atrophy in PSP and CBS over 6 months and 1 year. *Neurology* 2016;87(19):2016-2025
23. Dziewas R, Glahn J, Helfer C, Ickenstein G, Keller J, Ledl C, Lindner-Pfleggar B, Nabavi D, Prosiegel M, Riecker A, Lapa S, Stanschus S, Warnecke T, Busse O. Flexible endoscopic evaluation of swallowing (FEES) for neurogenic dysphagia: training curriculum of the German Society of Neurology and the German stroke society. *BMC Med Educ* 2016;16:70
24. El Oussini H, Bayer H, Scekcic-Zahirovic J, Vercruysse P, Sinniger J, Dirrig-Grosch S, Dieterlé S, Echaniz-Laguna A, Larmet Y, Müller K, Weishaupt JH, Thal DR, van Rheeën W, van Eijk K, Lawson R, Monassier L, Maroteaux L, Roumier A, Wong PC, van den Berg LH, Ludolph AC, Veldink JH, Witting A, Dupuis L. Serotonin 2B receptor slows disease progression and prevents degeneration of spinal cord mononuclear phagocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2016;131(3):465-80
25. Feneberg E, Steinacker P, Volk AE, Weishaupt JH, Wollmer MA, Boxer A, Tumani H, Ludolph AC, Otto M. Progranulin as a candidate biomarker for therapeutic trial in patients with ALS and FTL. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(3):289-96
26. Fengler S, Roeske S, Heber I, Reetz K, Schulz JB, Riedel O, Wittchen HU, Storch A, Linse K, Baudrexel S, Hilker R, Mollenhauer B, Witt K, Schmidt N, Balzer-Geldsetzer M, Dams J, Dodel R, Gräber S, Pilotto A, Petrelli A, Fünkele S, Kassubek J, Kalbe E. Verbal memory declines more in

- female patients with Parkinson's disease: the importance of gender-corrected normative data. *Psychol Med* 2016;46(11):2275-86
27. Giovannoni G, Cohen JA, Coles AJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Margolin DH, Lake SL, Kaup SM, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS II Investigators [incl. Tumani J]. Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. *Neurology* 2016;87(19):1985-1992
28. Gorges M, Müller HP, Lulé D; LANDSCAPE Consortium, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Kassubek J. The association between alterations of eye movement control and cerebral intrinsic functional connectivity in Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav* 2016 Mar;10(1):79-91
29. Gorges M, Roskopf J, Müller HP, Lindemann K, Hornyak M, Kassubek J. Patterns of increased intrinsic functional connectivity in patients with restless legs syndrome are associated with attentional control of sensory inputs. *Neurosci Lett* 2016;617:264-9
30. Halbgebauer S, Huss A, Buttman M, Steinacker P, Oeckl P, Brecht I, Weishaupt A, Tumani H, Otto M. Detection of intrathecal immunoglobulin G synthesis by capillary isoelectric focusing immunoassay in oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol* 2016;263(5):954-60
31. Halbgebauer S, Nagl M, Klafki H, Haußmann U, Steinacker P, Oeckl P, Kassubek J, Pinkhardt E, Ludolph AC, Soininen H, Herukka SK, Wiltfang J, Otto M. Modified serpinA1 as risk marker for Parkinson's disease dementia: Analysis of baseline data. *Sci Rep* 2016;6:26145
32. Halbgebauer S, Öckl P, Wirth K, Steinacker P, Otto M. Protein biomarkers in Parkinson's disease: Focus on cerebrospinal fluid markers and synaptic proteins. *Mov Disord* 2016;31(6):848-60
33. Hansson MG, Lochmüller H, Riess O, Schaefer F, Orth M, Rubinstein Y, Molster C, Dawkins H, Taruscio D, Posada M, Woods S. The risk of re-identification versus the need to identify individuals in rare disease research. *Eur J Hum Genet* 2016;24(11):1553-1558
34. Helferich AM, McLean PJ, Weishaupt JH, Danzer KM. Commentary: alpha-synuclein interacts with SOD1 and promotes its oligomerization. *J Neurol Neuromedicine* 2016;1(7):28-30
35. Hering T, Braubach P, Landwehrmeyer GB, Lindenberg KS, Melzer W. Fast-to-Slow Transition of Skeletal Muscle Contractile Function and Corresponding Changes in Myosin Heavy and Light Chain Formation in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease. *PLoS One* 2016;11(11):e0166106
36. Hesse R, Wahler A, Gummert P, Kirschmer S, Otto M, Tumani H, Lewerenz J, Schnack C, von Arnim CA. Decreased IL-8 levels in CSF and serum of AD patients and negative correlation of MMSE and IL-1 β . *BMC Neurol* 2016;16(1):185
37. Hübers A, Hildebrandt V, Petri S, Kollewe K, Hermann A, Storch A, Hanisch F, Zierz S, Rosenbohm A, Ludolph AC, Dorst J. Clinical

- features and differential diagnosis of flail arm syndrome. *J Neurol* 2016;263(2):390-5
38. Hübers A, Kassubek J, Grön G, Gorges M, Aho-Oezhan H, Keller J, Horn H, Neugebauer H, Uttner I, Lulé D, Ludolph AC. Pathological laughing and crying in amyotrophic lateral sclerosis is related to frontal cortex function. *J Neurol* 2016;263(9):1788-95
 39. Hübers A, Ludolph AC, Rosenbohm A, Pinkhardt EH, Weishaupt JH, Dorst J. Amyotrophe Lateralsklerose. Eine Multisystemdegeneration. *Nervenarzt* 2016;87(2):179-88
 40. Hübers A, Müller HP, Dreyhaupt J, Böhm K, Lauda F, Tumani H, Kassubek J, Ludolph AC, Pinkhardt EH. Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with optical coherence tomography and diffusion tensor imaging. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(3):281-7
 41. Huppertz HJ, Möller L, Südmeyer M, Hilker R, Hattingen E, Egger K, Amtage F, Respondek G, Stamelou M, Schnitzler A, Pinkhardt EH, Oertel WH, Knake S, Kassubek J, Höglinger GU. Differentiation of neurodegenerative parkinsonian syndromes by volumetric magnetic resonance imaging analysis and support vector machine classification. *Mov Disord* 2016;31(10):1506-1517
 42. Huss AM, Halbgebauer S, Öckl P, Trebst C, Spreer A, Borisow N, Harrer A, Brecht I, Balint B, Stich O, Schlegel S, Retzlaff N, Winkelmann A, Roesler R, Lauda F, Yildiz Ö, Voß E, Muche R, Rauber S, Bergh FT, Otto M, Paul F, Wildemann B, Kraus J, Ruprecht K, Stangel M, Buttmann M, Zettl UK, Tumani H. Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol* 2016;263(12):2499-2504
 43. Huss A, Buttmann M, Brecht I, Weishaupt A, Otto M, Tumani H. Validation of a multiplexing technique to determine the intrathecal, polyspecific antiviral immune response in multiple sclerosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2016;16(12):1353-1356
 44. Irwin DJ, Brettschneider J, McMillan CT, Cooper F, Olm C, Arnold SE, Van Deerlin VM, Seeley WW, Miller BL, Lee EB, Lee VM, Grossman M, Trojanowski JQ. Deep clinical and neuropathological phenotyping of Pick disease. *Ann Neurol* 2016;79(2):272-87
 45. Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, Ball MJ, Bearer EL, Braak H, Bullido MJ, Carter C, Clerici M, Cosby SL, Del Tredici K, Field H, Fulop T, Grassi C, Griffin WS, Haas J, Hudson AP, Kamer AR, Kell DB, Licastro F, Letenneur L, Lövhelm H, Mancuso R, Miklossy J, Otth C, Palamara AT, Perry G, Preston C, Pretorius E, Strandberg T, Tabet N, Taylor-Robinson SD, Whitum-Hudson JA. Microbes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2016;51(4):979-84
 46. Jürgens R, Kliegl K, Kassubek J, Becker W. Optokinetic circularvection: a test of visual-vestibular conflict models ofvection nascent

- sy. *Exp Brain Res* 2016;234(1):67-81
47. Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalbán X, Hartung HP, Hemmer B, Fox EJ, Barkhof F, Schippling S, Schulze A, Pleimes D, Pohl C, Sandbrink R, Suarez G, Wicklein EM; BENEFIT Study Group [incl. Tumani H]. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology* 2016;87(10):978-87
48. Kassubek J, Müller HP. Computer-based magnetic resonance imaging as a tool in clinical diagnosis in neurodegenerative diseases. *Expert Rev Neurother* 2016;16(3):295-306
49. Keller J, Gorges M, Aho-Özhan HE, Uttner I, Schneider E, Kassubek J, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Lulé D. Eye-Tracking Control to Assess Cognitive Functions in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Vis Exp* 2016 Oct 13;(116)
50. Kenna KP, van Doormaal PT, Dekker AM, Ticozzi N, Kenna BJ, Diekstra FP, van Rheenen W, van Eijk KR, Jones AR, Keagle P, Shatunov A, Sproviero W, Smith BN, van Es MA, Topp SD, Kenna A, Miller JW, Fallini C, Tiloca C, McLaughlin RL, Vance C, Troakes C, Colombrita C, Mora G, Calvo A, Verde F, Al-Sarraj S, King A, Calini D, de Belleruche J, Baas F, van der Kooi AJ, de Visser M, Ten Asbroek AL, Sapp PC, McKenna-Yasek D, Polak M, Asress S, Muñoz-Blanco JL, Strom TM, Meitinger T, Morrison KE; SLAGEN Consortium, Lauria G, Williams KL, Leigh PN, Nicholson GA, Blair IP, Leblond CS, Dion PA, Rouleau GA, Pall H, Shaw PJ, Turner MR, Talbot K, Taroni F, Boylan KB, Van Blitterswijk M, Rademakers R, Esteban-Pérez J, García-Redondo A, Van Damme P, Robberecht W, Chio A, Gellera C, Drepper C, Sendtner M, Ratti A, Glass JD, Mora JS, Basak NA, Hardiman O, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH, Brown RH Jr, Al-Chalabi A, Silani V, Shaw CE, van den Berg LH, Veldink JH, Landers JE. NEK1 variants confer susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2016;48(9):1037-42
51. Keogh R, Frost C, Owen G, Daniel RM, Langbehn DR, Leavitt B, Durr A, Roos RA, Landwehrmeyer GB, Reilmann R, Borowsky B, Stout J, Craufurd D, Tabrizi SJ. Medication Use in Early-HD Participants in Track-HD: an Investigation of its Effects on Clinical Performance. *PLoS Curr* 2016;8
52. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. [incl. Ludolph AC]. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;374(14):1321-31
53. Keum JW, Shin A, Gillis T, Mysore JS, Abu Elneel K, Lucente D, Hadzi T, Holmans P, Jones L, Orth M, Kwak S, MacDonald ME, Gusella JF, Lee JM. The HTT CAG-Expan-

- sion Mutation Determines Age at Death but Not Disease Duration in Huntington Disease. *Am J Hum Genet* 2016;98(2):287-98
54. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016;79(2):206-16
 55. Klotz L, Berthele A, Brück W, Chan A, Flachenecker P, Gold R, Haghiakia A, Hellwig K, Hemmer B, Hohlfeld R, Korn T, Kümpfel T, Lang M, Limmroth V, Linker RA, Meier U, Meuth SG, Paul F, Salmen A, Stangel M, Tackenberg B, Tumani H, Warnke C, Weber MS, Ziemssen T, Zipp F, Wiendl H. Monitoring von Blutparametern unter verlaufsmodifizierender MS-Therapie. Substanzspezifische Relevanz und aktuelle Handlungsempfehlungen. *Nervenarzt* 2016;87(6):645-59
 56. Koch Y, Helferich AM, Steinacker P, Oeckl P, Walther P, Weishaupt JH, Danzer KM, Otto M. Aggregated α -Synuclein Increases SOD1 Oligomerization in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Am J Pathol* 2016;186(8):2152-61
 57. Kronimus Y, Albus A, Balzer-Geldsetzer M, Straub S, Semler E, Otto M, Klotsche J, Dodel R; LANDSCAPE Consortium., Mengel D. Naturally Occurring Autoantibodies against Tau Protein Are Reduced in Parkinson's Disease Dementia. *PLoS One*. 2016;11(11):e0164953
 58. Küster OC, Fissler P, Laptinskaya D, Thurm F, Scharpf A, Woll A, Kolassa S, Kramer AF, Elbert T, von Arnim CA, Kolassa IT. Cognitive change is more positively associated with an active lifestyle than with training interventions in older adults at risk of dementia: a controlled interventional clinical trial. *BMC Psychiatry* 2016;16(1):315
 59. Küster OC, Kösel J, Spohn S, Schurig N, Tumani H, von Arnim CA, Uttner I. Cognitive Reserve in Alzheimer's Dementia: Diagnostic Accuracy of a Testing-the-Limits Paradigm. *J Alzheimers Dis* 2016;52(2):519-28
 60. Leuzy A, Chiotis K, Hasselbalch SG, Rinne JO, de Mendonça A, Otto M, Lleó A, Castelo-Branco M, Santana I, Johansson J, Anderl-Straub S, von Arnim CA, Beer A, Blesa R, Fortea J, Herukka SK, Portelius E, Pannee J, Zetterberg H, Blennow K, Nordberg A. Pittsburgh compound B imaging and cerebrospinal fluid amyloid- β in a multicentre European memory clinic study. *Brain* 2016;139(Pt 9):2540-53
 61. Levin J, Maaß S, Schuberth M, Respondek G, Paul F, Mansmann U, Oertel WH, Lorenzl S, Krismer F, Seppi K, Poewe W, Wenning G; PROMESA study group., Giese A, Bötzel K, Höglinger G. [incl.

- Kassubek JJ. The PROMESA-protocol: progression rate of multiple system atrophy under EGCG supplementation as anti-aggregation-approach. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(4):439-45
62. Lewerenz J, Jarius S, Wildemann B, Wandinger KP, Leyboldt F. Autoantikörperassoziierte autoimmune Enzephalitiden und Zerebellitiden. *Klinik, Diagnostik und Therapie. Nervenarzt.* 2016;87(12):1293-1299
63. Li Y, Chang L, Song Y, Gao X, Roselli F, Liu J, Zhou W, Fang Y, Ling W, Li H, Almeida OF, Wu Y. Astrocytic GluN2A and GluN2B Oppose the Synaptotoxic Effects of Amyloid- β 1-40 in Hippocampal Cells. *J Alzheimers Dis* 2016;54(1):135-48
64. Lieske B, Becker I, Schulz RJ, Polidori MC, Kassubek J, Roehrig G. Intravenous iron administration in restless legs syndrome: An observational study in geriatric patients. *Z Gerontol Geriatr* 2016;49(7):626-631
65. Lindemann K, Müller HP, Ludolph AC, Hornyak M, Kassubek J. Microstructure of the Midbrain and Cervical Spinal Cord in Idiopathic Restless Legs Syndrome: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Sleep* 2016;39(2):423-8
66. Linkus B, Wiesner D, Meßner M, Karabatsiakos A, Scheffold A, Rudolph KL, Thal DR, Weishaupt JH, Ludolph AC, Danzer KM. Telomere shortening leads to earlier age of onset in ALS mice. *Aging (Albany NY)* 2016;8(2):382-93
67. Loose M, Burkhardt C, Aho-Özhan H, Keller J, Abdulla S, Böhm S, Kollwe K, Uttner I, Abrahams S, Petri S, Weber M, Ludolph AC, Lulé D. Age and education-matched cut-off scores for the revised German/Swiss-German version of ECAS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemp Degener* 2016;17(5-6):374-6
68. Ludolph AC. The TUDCA trial-innovative trial designs for amyotrophic lateral sclerosis drugs? *Eur J Neurol* 2016;23(1):11-2
69. Madre M, Canales-Rodríguez EJ, Ortiz-Gil J, Murru A, Torrent C, Bramon E, Perez V, Orth M, Brambilla P, Vieta E, Amann BL. Neuropsychological and neuroimaging underpinnings of schizoaffective disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134(1):16-30
70. Marroquin N, Stranz S, Müller K, Wieland T, Ruf WP, Brockmann SJ, Danzer KM, Borck G, Hübers A, Weydt P, Meitinger T, Strom TM, Rosenbohm A, Ludolph AC, Weishaupt JH. Screening for CHCHD10 mutations in a large cohort of sporadic ALS patients: no evidence for pathogenicity of the p.P34S variant. *Brain* 2016;139(Pt 2):e8
71. Martinez-Horta S, Perez-Perez J, van Duijn E, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Ruiz-Idiago J, Sampedro F, Landwehrmeyer GB; Spanish REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network, Kulisevsky J. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;25:58-64

72. Martinez-Horta S, Perez-Perez J, van Duijn E, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Ruiz-Idiago J, Sampedro F, Landwehrmeyer GB; Spanish REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network., Kulisevsky J. Corrigendum to „Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's disease“ [Parkinsonism Relat. Disord. 25C (2016) 58-64]. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;31:161
73. Meeter LH, Doppler EG, Jiskoot LC, Sanchez-Valle R, Graff C, Benussi L, Ghidoni R, Pijnenburg YA, Borroni B, Galimberti D, Laforce RJ, Masellis M, Vandenberghe R, Ber IL, Otto M, van Minkelen R, Papma JM, Rombouts SA, Balasa M, Öijerstedt L, Jelic V, Dick KM, Cash DM, Harding SR, Jorge Cardoso M, Ourselin S, Rossor MN, Padovani A, Scarpini E, Fenoglio C, Tartaglia MC, Lamari F, Barro C, Kuhle J, Rohrer JD, Teunissen CE, van Swieten JC. Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(8):623-36
74. Minkova L, Eickhoff SB, Abdulkadir A, Kaller CP, Peter J, Scheller E, Lahr J, Roos RA, Durr A, Leavitt BR, Tabrizi SJ, Klöppel S; TRACK-HD Investigators [incl. Landwehrmeyer BG]. Large-scale brain network abnormalities in Huntington's disease revealed by structural covariance. *Hum Brain Mapp* 2016;37(1):67-80
75. Müller HP, Gorges M, Grön G, Kassubek J, Landwehrmeyer GB, Süßmuth SD, Wolf RC, Orth M. Motor network structure and function are associated with motor performance in Huntington's disease. *J Neurol* 2016;263(3):539-49
76. Müller HP, Turner MR, Grosskreutz J, Abrahams S, Bede P, Govind V, Prudlo J, Ludolph AC, Filippi M, Kassubek J; Neuroimaging Society in ALS (NiSALS) DTI Study Group. A large-scale multicentre cerebral diffusion tensor imaging study in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2016;87(6):570-9
77. Müller T, Baas H, Kassubek J, Riederer P, Urban PP, Schrader C, Reichmann H, Woitalla D, Gerlach M. Laboratory assessments in the course of Parkinson's disease: a clinician's perspective. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(1):65-71
78. Naujock M, Stanslowsky N, Buhler S, Naumann M, Reinhardt P, Sternecker J, Kefalakes E, Kassebaum C, Bursch F, Lojewski X, Storch A, Frickenhaus M, Boeckers TM, Putz S, Demestre M, Liebau S, Klingenstein M, Ludolph AC, Dengler R, Kim KS, Hermann A, Wegner F, Petri S. 4-Aminopyridine Induced Activity Rescues Hypoexcitable Motor Neurons from Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells* 2016;34(6):1563-75
79. Neugebauer H, Fiss I, Pinczolis A, Hecht N, Witsch J, Dengler NF, Vajkoczy P, Jüttler E, Woitzik J. Large Size Hemispherectomy Reduces Early Herniation in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction. *Cere-*

- brovasc Dis 2016;41(5-6):283-90
80. Neugebauer H, Jüttler E. Letter by Neugebauer and Jüttler Regarding Article, „Poor Collateral Circulation Assessed by Multiphase Computed Tomographic Angiography Predicts Malignant Middle Cerebral Artery Evolution After Reperfusion Therapies“. Stroke 2016;47(2):e33
81. Neugebauer H, Lindner-Pfleghar B, Jüttler E, Ludolph AC, Riecker A. Prophylactic antibiotics to reduce pneumonia after acute stroke. Lancet 2016;387(10017):432-3
82. Neugebauer H, Wiedmann S, Jüttler E. Umfragestudie zur Behandlung des malignen Mediainfarkts an deutschen Kliniken. Nervenarzt 2016;87(4):426-32
83. Oeckl P, Jardel C, Salachas F, Lamari, Andersen PM, Bowser RP, de Carvalho M, Costa J, van Damme P, Gray E, Grosskreutz J, Hernández-Barral M, Herukka SK, Huss A, Jeromin A, Kirby J, Kuzma-Kozakiewicz M, Amador M, Mora JS, Morelli C, Muckova P, Petri S, Poesen K, Rhode H, Rikardsson AK, Robberecht WM, Rodríguez M, Shaw P, Silani V, Steinacker P, Turner MR, Tüzün E, Yetimler B, Ludolph AC, Otto M. Multicenter validation of CSF neurofilaments as diagnostic biomarkers for ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2016;17(5-6):404-13
84. Oeckl P, Metzger F, Nagl M, von Arnim CA, Halbgebauer S, Steinacker P, Ludolph AC, Otto M. Alpha-, Beta-, and Gamma-synuclein Quantification in Cerebrospinal Fluid by Multiple Reaction Monitoring Reveals Increased Concentrations in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob Disease but No Alteration in Synucleinopathies. Mol Cell Proteomics 2016;15(10):3126-3138
85. Oeckl P, Steinacker P, Feneberg E, Otto M. Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: an update. J Neurochem 2016;138 Suppl 1:184-92
86. Oertel WH, Hallström Y, Saletu-Zyhlarz GM, Hopp M, Bosse B, Trenkwalder C; RELOXYN Study Group [incl. Kassubek J]. Sleep and Quality of Life Under Prolonged Release Oxycodone/Naloxone for Severe Restless Legs Syndrome: An Analysis of Secondary Efficacy Variables of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study with an Open-Label Extension. CNS Drugs 2016;30(8):749-60
87. Orth M, Gregory S, Scahill RI, Mayer IS, Minkova L, Klöppel S, Seunarine KK, Boyd L, Borowsky B, Reilmann R, Bernhard Landwehrmeyer G, Leavitt BR, Roos RA, Durr A, Rees G, Rothwell JC, Langbehn D, Tabrizi SJ; TRACK-On Investigators. Natural variation in sensory-motor white matter organization influences manifestations of Huntington's disease. Hum Brain Mapp 2016;37(12):4615-4628
88. Pareyson D, Fratta P, Pradat PF, Sorarù G, Finsterer J, Vissing J, Jokela ME, Udd B, Ludolph AC, Sagnelli A, Weydt P. Towards a European Registry and Biorepository for Patients with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. J Mol Neurosci 2016;58(3):394-400

89. Piro NE, Piro LK, Kassubek J, Blechschmidt-Trapp RA. Analysis and Visualization of 3D Motion Data for UPDRS Rating of Patients with Parkinson's Disease. *Sensors (Basel)* 2016;16(6). pii: E930
90. Poletti B, Carelli L, Solca F, Lafronza A, Pedroli E, Faini A, Zago S, Ticozzi N, Meriggi P, Cipresso P, Lulé D, Ludolph AC, Riva G, Silani V. Cognitive assessment in Amyotrophic Lateral Sclerosis by means of P300-Brain Computer Interface: a preliminary study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemp Degener* 2016;17(7-8):473-481
91. Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, Aboulenein-Djamshidian F, Krugluger W, Deisenhammer F, Senel M, Tumani H, Hegen H. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A multicenter study. *Mult Scler* 2016;22(4):502-10
92. Rennebaum F, Kassubek J, Pinkhardt E, Hübers A, Ludolph AC, Schocke M, Fauser S. Status epilepticus: Clinical characteristics and EEG patterns associated with and without MRI diffusion restriction in 69 patients. *Epilepsy Res* 2016;120:55-64
93. Rosenbohm A, Müller HP, Hübers A, Ludolph AC, Kassubek J. Cortico-cortical pathways in pure lower motor neuron disease: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol* 2016;263(12):2430-2437
94. Rudinskiy N, Fuerer C, Demurtas D, Zamorano S, De Piano C, Herrmann AG, Spiers-Jones TL, Oeckl P, Otto M, Frosch MP, Moniatte M, Hyman BT, Schmid AW. Amyloid-beta oligomerization is associated with the generation of a typical peptide fragment fingerprint. *Alzheimers Dement* 2016;12(9):996-1013
95. Ruprecht K, Tumani H. Liquordiagnostik bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2016;87(12):1282-1287
96. Scekcic-Zahirovic J, Sendscheid O, El Oussini H, Jambeau M, Sun Y, Mersmann S, Wagner M, Dieterlé S, Sinniger J, Dirrig-Grosch S, Drenner K, Birling MC, Qiu J, Zhou Y, Li H, Fu XD, Rouaux C, Shelkovnikova T, Witting A, Ludolph AC, Kiefer F, Storkebaum E, Lagier-Tourenne C, Dupuis L. Toxic gain of function from mutant FUS protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss. *EMBO J* 2016;35(10):1077-97
97. Schaefer PM, von Einem B, Walther P, Calzia E, von Arnim CA. Metabolic Characterization of Intact Cells Reveals Intracellular Amyloid Beta but Not Its Precursor Protein to Reduce Mitochondrial Respiration. *PLoS One* 2016;11(12):e0168157
98. Schoen M, Reichel JM, Demestre M, Putz S, Deshpande D, Proepper C, Liebau S, Schmeisser MJ, Ludolph AC, Michaelis J, Boeckers TM. Super-Resolution Microscopy Reveals Presynaptic Localization of the ALS/FTD Related Protein FUS in Hippocampal Neurons. *Front Cell Neurosci* 2016;9:496
99. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Pinkhardt EH, Lauda F, Kassubek J, Connemann BJ, Freudenmann RW, Gahr M. From Imaging the Brain to Imaging the Retina: Optical Coherence Tomo-

- graphy (OCT) in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016;42(1):9-14
100. Schöpfer M, Ludolph AC, Fauser S. Dental care in patients with epilepsy: a survey of 82 patients and their attending dentists and neurologists in southern Germany. *Int Dent J* 2016;66(6):366-374
101. Schüle R, Wiethoff S, Martus P, Karle KN, Otto S, Klebe S, Klimpe S, Gallenmüller C, Kurzweil D, Henkel D, Rimmel F, Stolze H, Kohl Z, Kassubek J, Klockgether T, Vielhaber S, Kamm C, Klopstock T, Bauer P, Züchner S, Liepelt-Scarfone I, Schöls L. Hereditary spastic paraplegia: Clinico-genetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol* 2016;79(4):646-58
102. Schulthess I, Gorges M, Müller HP, Lulé D, Del Tredici K, Ludolph AC, Kassubek J. Functional connectivity changes resemble patterns of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep* 2016;6:38391
103. Schwenk BM, Hartmann H, Serdaroglu A, Schludi MH, Hornburg D, Meissner F, Orozco D, Colombo A, Tahirovic S, Michaelsen M, Schreiber F, Haupt S, Peitz M, Brüstle O, Küpper C, Klopstock T, Otto M, Ludolph AC, Arzberger T, Kuhn PH, Edbauer D. TDP-43 loss of function inhibits endosomal trafficking and alters trophic signaling in neurons. *EMBO J* 2016;35(21):2350-2370
104. Sprengelmeyer R, Young AW, Baldas EM, Ratheiser I, Sutherland CA, Müller HP, Grön G, Süßmuth SD, Landwehrmeyer GB, Orth M. The neuropsychology of first impressions: Evidence from Huntington's disease. *Cortex* 2016;85:100-115
105. Steinacker P, Feneberg E, Weishaupt J, Brettschneider J, Tumani H, Andersen PM, von Arnim CA, Böhm S, Kassubek J, Kubisch C, Lulé D, Müller HP, Muche R, Pinkhardt E, Oeckl P, Rosenbohm A, Anderl-Straub S, Volk AE, Weydt P, Ludolph AC, Otto M. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. *J Neurol Neurosurg Psych* 2016;87(1):12-20
106. Steinacker P, Blennow K, Halbgebauer S, Shi S, Ruf V, Oeckl P, Giese A, Kuhle J, Slivachova D, Zetterberg H, Otto M. Neurofilaments in blood and CSF for diagnosis and prediction of onset in Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Rep* 2016;6:38737
107. Stösser S, Neugebauer H, Althaus K, Ludolph AC, Kassubek J, Schocke M. Perihematomal Diffusion Restriction in Intracerebral Hemorrhage Depends on Hematoma Volume, But Does Not Predict Outcome. *Cerebrovasc Dis* 2016;42(3-4):280-7
108. Stundl A, Kunadt M, Kruse N, Bartels C, Moebius W, Danzer KM, Mollenhauer B, Schneider A. Induction of α -synuclein aggregate formation by CSF exosomes from patients with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain* 2016;139(Pt 2):481-94
109. Teipel S, Raiser T, Riedl L, Riederer I, Schroeter ML, Bisenius S, Schneider A, Kornhuber J, Fliessbach K, Spottke A, Grothe MJ,

- Prudlo J, Kassubek J, Ludolph A, Landwehrmeyer B, Straub S, Otto M, Danek A; FTLDC study group. Atrophy and structural covariance of the cholinergic basal forebrain in primary progressive aphasia. *Cortex* 2016;83:124-35
110. Thomas K, Metz I, Tumani H, Brück W, Ziemssen T. 6-sulpho LacNAc(+) dendritic cells accumulate in various inflammatory, but not ischaemic conditions of the central nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42(4):394-8
 111. Toledo JB, Gopal P, Raible K, Irwin DJ, Brettschneider J, Sedor S, Waits K, Boluda S, Grossman M, Van Deerlin VM, Lee EB, Arnold SE, Duda JE, Hurtig H, Lee VM, Adler CH, Beach TG, Trojanowski JQ. Pathological α -synuclein distribution in subjects with coincident Alzheimer's and Lewy body pathology. *Acta Neuropathol* 2016;131(3):393-409
 112. Tumani H, Uhr M, Wildemann B, Wick M. Stellenwert der Liquordiagnostik bei neuropsychiatrischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 2016;87(12):1259-1260
 113. Uhr M, Tumani H, Lange P. Strategien der Liquorbefundung – integrierter Befundbericht. *Nervenarzt* 2016;87(12):1271-1275
 114. van Rheenen W, Shatunov A, Dekker AM, McLaughlin RL, Diekstra FP, Pulit SL, van der Spek RA, Vösa U, de Jong S, Robinson MR, Yang J, Fogh I, van Doormaal PT, Tazelaar GH, Koppers M, Blokhuis AM, Sproviero W, Jones AR, Ken- na KP, van Eijk KR, Harschnitz O, Schellevis RD, Brands WJ, Medic J, Menelaou A, Vajda A, Ticoz- zi N, Lin K, Rogelj B, Vrabec K, Ravnik-Glavač M, Koritnik B, Zidar J, Leonardis L, Grošelj LD, Mille- camps S, Salachas F, Meiningen V, de Carvalho M, Pinto S, Mora JS, Rojas-García R, Polak M, Chand- ran S, Colville S, Swingle R, Mor- rison KE, Shaw PJ, Hardy J, Orrell RW, Pittman A, Sidle K, Fratta P, Malaspina A, Topp S, Petri S, Ab- dulla S, Drepper C, Sendtner M, Meyer T, Ophoff RA, Staats KA, Wiedau-Pazos M, Lomen-Hoerth C, Van Deerlin VM, Trojanowski JQ, Elman L, McCluskey L, Ba- sak AN, Tunca C, Hamzeiy H, Parman Y, Meitinger T, Lichtner P, Radivojkov-Blagojevic M, Andres CR, Maurel C, Bensimon G, Land- wehrmeyer B, Brice A, Payan CA, Saker-Delye S, Dürr A, Wood NW, Tittmann L, Lieb W, Franke A, Riet- schel M, Cichon S, Nöthen MM, Amouyel P, Tzourio C, Dartigues JF, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Estrada K, Hofman A, Curtis C, Blauw HM, van der Kooi AJ, de Visser M, Goris A, Weber M, Shaw CE, Smith BN, Pansarasa O, Cereda C, Del Bo R, Comi GP, D'Alfonso S, Bertolin C, Sorarù G, Mazzini L, Pensato V, Gellera C, Tiloca C, Ratti A, Calvo A, Moglia C, Brunetti M, Arcuti S, Capozzo R, Zecca C, Lunetta C, Penco S, Riva N, Padovani A, Filosto M, Muller B, Stuit RJ; PARALS Regis- try; SLALOM Group; SLAP Regis- try; FALS Sequencing Consortium; SLAGEN Consortium; NNIPPS Study Group, Blair I, Zhang K, Mc- Cann EP, Fifita JA, Nicholson GA, Rowe DB, Pamphlett R, Kiernan MC, Grosskreutz J, Witte OW, Rin-

- ger T, Prell T, Stubendorff B, Kurth I, Hübner CA, Leigh PN, Casale F, Chio A, Beghi E, Pupillo E, Tortelli R, Logroscino G, Powell J, Ludolph AC, Weishaupt JH, Robberecht W, Van Damme P, Franke L, Pers TH, Brown RH, Glass JD, Landers JE, Hardiman O, Andersen PM, Corcia P, Vourc'h P, Silani V, Wray NR, Visscher PM, de Bakker PI, van Es MA, Pasterkamp RJ, Lewis CM, Breen G, Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink JH. Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2016;48(9):1043-8
115. Vercruysse P, Sinniger J, El Oussini H, Scekcic-Zahirovic J, Dieterlé S, Dengler R, Meyer T, Zierz S, Kassubek J, Fischer W, Dreyhaupt J, Grehl T, Hermann A, Grosskreutz J, Witting A, Van Den Bosch L, Spreux-Varoquaux O; GERP ALS Study Group, Ludolph AC, Dupuis L. Alterations in the hypothalamic melanocortin pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *rain* 2016;139(Pt 4):1106-22
116. Weishaupt JH, Hyman T, Dikic I. Common Molecular Pathways in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Trends Mol Med* 2016;22(9):769-83
117. Weydt P, Oeckl P, Huss A, Müller K, Volk AE, Kuhle J, Knehr A, Andersen PM, Prudlo J, Steinacker P, Weishaupt JH, Ludolph AC, Otto M. Neurofilament levels as biomarkers in asymptomatic and symptomatic familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2016;79(1):152-8
118. Weydt P, Sagnelli A, Rosenbohm A, Fratta P, Pradat PF, Ludolph AC, Pareyson D. Clinical Trials in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy-Past, Present, and Future. *J Mol Neurosci* 2016;58(3):379-87
119. Wiltfang J, Lewczuk P, Otto M. Biomarker bei Demenzen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen. *Aktuelle Entwicklungen. Nervenarzt* 2016 ;87(12):1305-1309
120. Zondler L, Müller K, Khalaji S, Bliedehäuser C, Ruf WP, Grozdakov V, Thiemann M, Fundel-Clemes K, Freischmidt A, Holzmann K, Strobel B, Weydt P, Witting A, Thal DR, Helferich AM, Hengerer B, Gottschalk KE, Hill O, Kluge M, Ludolph AC, Danzer KM, Weishaupt JH. Peripheral monocytes are functionally altered and invade the CNS in ALS patients. *Acta Neuropathol* 2016;132(3):391-411

9.0 Impressum

Herausgeber:

Klinik für Neurologie
Universitäts- und
Rehabilitationskliniken Ulm

Ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph

Adresse:

Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
Tel: + 49 731 177 1201
Fax: + 49 731 177 1202

Organisation:

Prof. Dr. med. Jan Kassubek

Grafische Gestaltung, Layout, Fotos:

David Ewert

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

