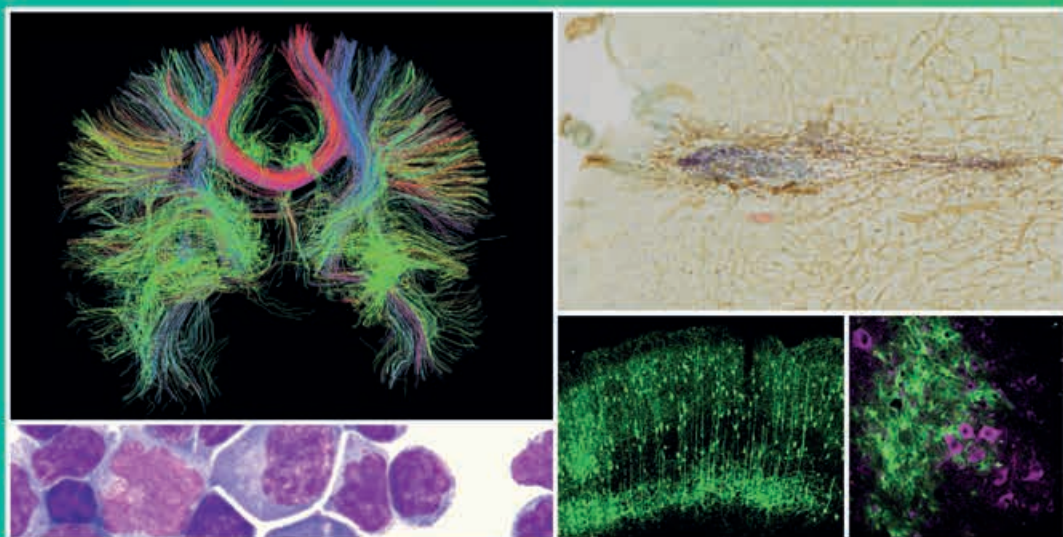


KLINIKBERICHT

Universitätsklinik für Neurologie Ulm

2017

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



Inhaltsverzeichnis / Index

Seite

1.0 Vorwort / Foreword	3
2.0 Mitarbeiter / Staff 2017	10
3.0 Preise 2017 / Awards 2017	16
4.0 Forschungsschwerpunkte / Research focus	18
4.01 Amyotrophe Lateralsklerose/ motorische Systemerkrankungen Amyotrophic Lateral Sclerosis / Motor Neuron Disease	19
4.02 Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen Amyotrophic Lateral Sclerosis / Motor System Disorders	22
4.03 Epidemiologisches ALS-FTD-Register Schwaben Epidemiological ALS FTD Registry Swabia	25
4.04 Neurologisches Aphereseund Therapiezentrum (NATZ) Neurological Center for Apheresis and Therapies	29
4.05 Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie (Arbeitsgruppe Neurolmaging) Imaging techniques in Neurology: Magnetic resonance imaging (Working Group Neurolmaging)	33
4.06 Botulinumtoxin Therapie Specialist Botulinum Toxin	45
4.07 Demenzerkrankungen: Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde) Dementia Diseases Clinical care (memory clinic)	49
4.08 Demenzerkrankungen: Grundlagenforschung Dementia Diseases: Basic Science	53
4.09 Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und –Therapie Dysphagia-, Aphasia- and Dysarthria-Diagnostic and –Therapy	57
4.10 Entzündliche ZNS Erkrankungen mit Schwerpunkt MS Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis	61
4.11 Epilepsie / Epilepsy	65
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	85
4.15 Morbus Huntington Ambulanz / Huntington's Disease Outpatient Clinic	91
4.16 Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington Molecular and cellular changes in Huntington's disease	96
4.17 Klinische Neuroanatomie: / Clinical Neuroanatomy:	
a. AG Braak / WG Braak	100
b. AG Yilmazer-Hanke / WG Yilmazer-Hanke	103
4.18 Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie Laboratories for CSF Analysis, Neuro-Biobanking & Autoantibody Testing	107

4.19 Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS Molecular Genetics and epigenetics of ALS	113
4.20a Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration Molecular mechanisms of neurodegeneration	118
4.20b Molekulare und Translationale Neurowissenschaften Molecular and Translational Neuroscience; MTN	122
4.21 Muskellabor / Muscle laboratory	127
4.22 Neurochemie und Neurodegeneration Neurochemistry and Neurodegeneration	131
4.23 Neuromuskuläre Erkrankungen / Neuromuscular Outpatient Clinic	137
4.24 Neuroonkologie / Neuro-oncology	142
4.25 Neuroophthalmologie / Neuro-ophthalmology	149
4.26 Interdisziplinäre Neuro-Urologie / Interdisciplinary neuro-urology	152
4.27 Neuropsychologie / Neuropsychology	156
4.28 Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation Neurological and Neuropsychological Rehabilitation	168
4.29 Interdisziplinäre Spezialsprechstunde für Betroffene mit Phelan McDermid-Syndrom (Deletionssyndrom 22q13) Interdisciplinary consultation hours – Phelan McDermid Syndrome	170
4.30 Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes	173
4.31 Schlaganfall	
a. Stroke Unit / Stroke Unit	177
b. Ultraschalllabor / Ultrasound laboratory	181
c. Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe/ Schlaganfallambulanz Cerebrovascular Working Group/ Cerebrovascular policlinic:	185
4.32 Notaufnahme / Emergency Unit	188
4.33 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen Dizziness and balance disorders	191
4.34 Sektion Neurophysiologie / Section Neurophysiology	194
4.35 (Klinisches) Studienzentrum / Center for Clinical Research	202
4.36 Systems-Neurology: from mesoscale interactions to new treatments in acute and chronic neurodegeneration Systems-Neurology: from mesoscale interactions to new treatments in acute and chronic neurodegeneration	205
4.37 Zerebrale Mikroangiopathie / Cerebral microangiopathy	211
5.0 Fortbildungsveranstaltungen / Lectures	213
6.0 Lehre / Teaching	218
7.0 Habilitationen / Promotionen / Theses	224
8.0 Publikationen / Publications	226
9.0 Impressum	244

1.0 Vorwort



Der Klinikbericht der Abteilung für Neurologie der Universität Ulm hat inzwischen eine mehr als 20 jährige Tradition. Ich möchte in diesem Klinikbericht einerseits das Geleistete, andererseits die Ziele, aber auch die problematischen Areale darstellen. Gott sei Dank hat sich in den letzten 20 Jahren gezeigt, dass diese problematischen Bereiche meist vorübergehend waren und die meisten Aufregungen sich rasch gelegt haben. Ich glaube, dass man in Deutschland darüber froh sein soll, dass wir eine Demokratie und ein Recht zur pluralistischen Meinungsäußerung haben.

Ereignisse 2017

Die Diskussion um eine Aufteilung der Neurologie in Ulm hat angehalten. Sie verlief aber weniger konkret und emotional.

Die finanzielle Situation der Neurologie im RKU ist weiterhin gut. Alle Bereiche, die in den letzten Jahren aufgebaut wurden, die Aufnahmestation, die Immunadsorption und Plasmapherese, die Einheit für Gentherapie und die Heimbeatmungsstation sowie

1.0 Foreword

The annual report of the Department of Neurology, University of Ulm has been a tradition for more than 20 years. In this year's report, I would like to describe the achievements, on the one hand, and the goals, including problematic aspects, on the other. Thank goodness, the last 20 years have shown that these problematic aspects were mostly temporary and most of the commotion abated rapidly. I believe we can be glad that we have a democracy in Germany and the right to express differences of opinion.

Events 2017

The discussion regarding a possible split of the neurological Department in Ulm continued but was less concrete and less emotional.

The financial situation of the Department of Neurology at the University and Rehabilitation Clinic Ulm (RKU) continues to be solid. All of the advances that were established over the past years made further progress: the neurological emergency unit, the unit for immunadsorption and plasmapheresis, the gene therapy unit, the unit

die Intensivstation sind weiter vorangekommen. Im Jahr 2017 wurde in Kollaboration mit der HNO Klinik des



Dr. Althaus

Universitätsklinikums (Prof. Hoffmann, Prof. Lindemann) ein Schlaflabor eröffnet (Leitung PD Dr. Wagner, Frau Dr. Lang). Auch die Arbeit von Frau Dr. Althaus, eine der drei Oberärzte der Stroke Unit (neben Herrn PD Dr. Neugebauer und Frau Dr. Müller) hat weiter Früchte getragen. Es konnte eine wesentliche Vernetzung der Schlaganfallversorgung in Ost-Württemberg erreicht werden.

Auch der Aufbau der Neurourologie zusammen mit der Abteilung für Urologie des Universitätsklinikums (Herr Dr. Schindler unter der Leitung von Herrn Prof. Bolenz) ist als Erfolg zu werten; die Einrichtung dieser Spezialeinheit hat eine wesentliche Lücke in der stationären Versorgung am Hochschulstandort Ulm geschlossen. Ansprechpartner in der Neurologie sind Frau Dr. Fangerau und Herr Dr. Kunz.

PERSONALIEN

Frau Dr. Rebecca Kassubek wurde zur Funktionsoberärztin mit dem Spezial-

für mechanical ventilation assistance at home, as well as the intensive care unit. In 2017, a sleep laboratory was



PD Dr. Neugebauer

inaugurated (PD Dr. Jan Wagner, Dr. Christina Lang) in collaboration with the University Clinic's Department of Otolaryngology (Prof. Thomas Hoffmann, Prof. Jörg Lindemann).

The work of Dr. Katharina Althaus, one of three senior physicians in the stroke unit (along with PD Dr. Hermann Neugebauer and Dr. Susanne Müller) continued to bear fruit. An essential networking of the care for stroke patients in East-Württemberg was accomplished.



Dr. Kassubek

The creation of an interdisciplinary neuro-urology in cooperation with the University Clinic's Department of Uro-

gebiet Neuroonkologie ernannt; Frau Dr. Senel wurde zur Oberärztin mit dem Spezialgebiet chronisch entzündliche ZNS Erkrankungen (Multiple Sklerose). Wir haben uns gefreut, dass Herr PD Dr. Wagner (ehemals Epileptologie Bonn) bei uns die Leitung der Epileptologie übernommen hat. Er ist Oberarzt und wird die prächirurgische Epilepsiediagnostik gemeinsam mit Herrn Prof. Wirtz (Neurochirurgie) und Frau Prof. Peraud (pädiatrische Neurochirurgie) weiter ausbauen. Im Berichtszeitraum hat sich Frau PD Hübers habilitiert; die Habilitationsschrift trug den Titel „Amyotrophe Lateralsklerose: Pathogenese und phänotypische Varianten“. Ebenso hat sich Herr PD Hermann Neugebauer habilitiert; seine Habilitationsschrift trug den Titel „Behandlung des malignen Mediainfarktes“. Wissenschaftlich sind wieder die herausragenden Leistungen von Herrn Prof. Heiko Braak zu erwähnen; er erhielt den Hartwig Piepenbrock Preis des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen; die Verleihung war eine Festveranstaltung, die



PD Dr. Wagner

über die Leistungen von Heiko Braak zum Morbus Alzheimer hinaus seine Lebensleistung würdigte.

logy (Dr. Oliver Schindler under the direction of Prof. Christian Bolenz) can be seen as a success story. The establishment of this specialized unit has filled an essential gap in in-patient



PD Dr. Hübers

care at the university location Ulm. The persons in charge in the Department of Neurology are Dr. Tanja Fangerau and Martin Kunz.

PERSONALIA

Dr. Rebecca Kassubek was appointed to the senior physician for neurooncology; Dr. Makbule Senel was appointed as senior physician for chronic inflammatory diseases of the CNS (multiple sclerosis). We are very pleased that PD Dr. Jan Wagner (previ-



Dr. Senel

ously Epileptology at the University of Bonn) has taken over the senior position of the epileptology.



Hartwig Piepenbrock Preis des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen, Prof. Dr. Heiko Braak und Dr. Dr. Kelly Del Tredici-Braak

Darüber hinaus hat Prof. Braak den James Parkinson Preis der amerikanischen Movement Disorder Society erhalten; dieser Preis wird nur alle fünf Jahre verliehen und unter Heiko Braaks Vorgängern sind auch Nobelpreisträger.

Ein besonderer Höhepunkt war das Inaugurationssymposium, das wir mit der PUMC (Peking University Medical Center) zur Einweihung eines Virtuellen Instituts zwischen der größten chinesischen Universität, der Beijing University, und der Universität Ulm durchgeführt haben.

Die PUMC ist ein Zusammenschluss von zehn Krankenhäusern der Beijing University, jeweils mit 2000 Betten.

He will expand the presurgical epilepsy diagnostics together with Prof. Dr. Rainer Wirtz (Neurosurgery) and Prof. Dr. Aurelia Peraud (Pediatric Neurosurgery). Also in 2017, PD Dr. Annemarie Hübers received her habilitation. Her habilitation thesis was entitled 'Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathogenesis and Phenotypical Variants.' In addition, PD Dr. Hermann Neugebauer also received his habilitation ('Treatment of the malignant Middle Cerebral Artery Infarction').

Once again, from a scientific standpoint, the exceptional achievements of Prof. Dr. Heiko Braak deserve mention. He received from the German Center for Neurodegenerative Diseases the Hartwig Piepenbrock Prize during



Program Beijing-Ulm Joint Center Meeting



Ulm
15.10.17-18.10.17

N27, Multimedia Room,
Meyerhofstraße, 89075 Ulm

UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
ulm

UNIVERSITÄT
ulm

Der Präsident des PUMC, Prof. Qimin Zhan, kam mit einer Delegation von mehr als 20 chinesischen Kollegen nach Ulm; wir sind sehr stolz darauf, dass dieser Entwicklungsschritt getan wurde und haben das Ziel, diese zukunftsweisende Aktivität im Jahr

a festive ceremony that honored not only his research in the field of Alzheimer's disease but also his life's work. In addition, Prof. Braak was honored with the Parkinson's Disease Foundation's (New York City) James

2018 entscheidend weiter vorwärts zu treiben.

Sehr erfreulich ist, dass wesentliche Schritte in Richtung eines Satelliten des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen genommen wurden; die Vertragsgestaltung mit dem DZNE wurde abgeschlossen, dies beinhaltet auch die Erstellung eines Gebäudes bis zum Jahr 2020. Ich möchte den Beteiligten, insbesondere dem Präsidenten Prof. Weber, dem Kanzler Dr. Kaufmann und unserem Dekan Prof. Wirth ganz herzlich für die fortwährende Unterstützung danken. Es sind eigentlich noch viel mehr Freunde und Unterstützer zu nennen; hervorheben möchte ich hier unseren ehemaligen Präsidenten Hr. Prof. Ebeling, Fr. Dr. Ahmed aus dem Wissenschaftsministerium und die Unterstützung, die uns die Abgeordneten Hr. Rene Röspel und Fr. Hilde Matheis, Fr. Dr. Annette Schavan und ihre Nachfolgerin im Wahlkreis Fr. Ronja Kemmer gewährt hat.

Parkinson Prize. This prize is awarded every ten years and among Prof. Braak's predecessors are Nobel Prize Laureates.

Another special highlight was the opening symposium that we conducted with the PUMC (Peking University Medical Center) for the opening of a virtual institute between the largest university in China, Beijing University, and the University of Ulm. The PUMC is a consortium consisting of ten Beijing University hospitals, each with 2000 beds. The president of the PUMC, Prof. Dr. Qimin Zhan, traveled to Ulm with a delegation of more than 20 Chinese colleagues. We are duly proud that this step forward has been taken and we are aiming to move ahead decisively with this trend-setting project during the year 2018.

Finally, it is very gratifying that constitutive steps have been taken towards becoming a satellite of the German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE). The contractual arrangements with the DZNE were concluded, and these also include the erection of a new building by the year 2020. I would like to express my heartfelt thanks to those who involved in this effort, particularly the President, Prof. Michael Weber, the Chancellor Dr. Kaufmann, and our Dean of the Medical Faculty, Prof. Dr. Wirth, for their ongoing support. Indeed, there many more friends and supporters who deserve mention here: I would like to single out our former University President Prof. Karl Joachim Ebeling, Dr. Susanne Ah-

med from the Ministry for Research in Baden-Württemberg, and the Bundestag representatives Rene Röspel and Hilde Matheis, as well as Dr. Annette Schavan and her successor in her electoral district Ulm, Mrs. Ronja Kemmer, for their backing.

2.0

Mitarbeiter 2017 / Staff 2017



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

PD Dr. med. Hübers, Annemarie

Dr. med. Gastl, Regina

PD Dr. med. Jesse, Sarah

Dr. med. Kassubek, Rebecca

Prof. Dr. med. Landwehrmeyer, Bernhard

PD Dr. med. Lewerenz, Jan

Dr. med. Müller, Susanne

PD Dr. med. Neugebauer M.Sc., Hermann

Prof. Dr. med. Tumani, Hayrettin

PD Dr. med. Wagner, Jan

Prof. Dr. med. Weishaupt, Jochen

Ärztliche Mitarbeiter / Medical staff

Dr. med. Abdelhak, Ahmed

Ali, Aya

Assi, Muhannad

Barlescu, Lavinia

Becker, Felicitas

Blinder, Tatjana

Brenner, David

Chadraabal, Khandmaa

Ermis, Hande

Dr. med. Fangerau, Tanja

Dr. med. univ. Fathinia, Panteha
(Spezielle Schmerztherapie)

Dr. med. Feneberg, Emily

Dr. med. Friedrich, Thalia

Dr. med. Fünkele, Simone

Hansel, Anna

Dr. med. Hoolbrock, Jill

Holm, Teresa

Hooshmand, Babak

Dietrich, Jennifer

Ileva, Silvya

Kocar, Thomas

Kunz, Martin

Lagaly, Stephanie Aline

Dr. med. Lang, Christina

Dr. med. Last, Christina

Dr. med. Lauda, Florian
 Dr. rer. nat. Lindenberger, Katrin
 Lücke, Catherina
 Meier, Julia
 Prof. Dr. med. Orth, Michael
 Pfandl, Katharina
 Dr. med. Polivka, Dörte
 Dr. med. Rau, Daniela
 Riedesser, Simon
 Römer, Vanessa
 Dr. med. Ruf, Wolfgang
 Schneider, Sandra
 Dr. med. Schulthess, Ines
 Seklawi, Hassan
 Dr. med. Senel, Makbule
 Stroh, Sebastian
 Dr. med. Stösser, Sebastian
 Dr. med. univ. Uzelac, Zeljko
 Vintonyak, Olga
 Dr. med. univ. Vollmuth, Christoph
 Dr. med. Wassner, Anette
 Dr. med. Weiland, Ulrike
 Dr. med. Weishaupt, Kanchi
 Dr. med. Wiegand, Sonja
 Wildermann, Thorsten
 Witzel, Simon
 Dr. med. Wurster, Claudia
 Pichler, Elisa
 Taranu, Daniela
 Terbish, Bolormaa
 Theurer, Stephanie
 Thier, Wiebke
 Turcan, Uliana

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

Dr. med. Rüdiger Koenen

Radiologie im RKU / Radiology

Prof. Dr. med. Schocke, Michael

Prof. Dr. med. Reuter, Michael

Wissenschaftliche Gruppenleiter /

Senior Scientists

Prof. Dr. Andersen, Peter
 (Clinical Genetics)

Prof. Dr.-Ing. Becker, Wolfgang
 (Senior Professor, Oculomotor System)

Prof. Dr. Braak, Heiko
 (Senior Professor, Clinical Neuroanatomy)

Jun. Prof. Dr. rer. nat. Danzer, Karin
 (Protein propagation)

Dr. Dr. Del Tredici-Braak, Kelly
 (Clinical Neuroanatomy)

Prof. Dr. Dimou, Leda
 (Glial Biology)

PD Dr. rer. nat. Lulé, Dorothee
 (Neuropsychology)

PD Dr. rer. nat. Müller, Hans-Peter
 (Neuroimaging)

PD Roselli, Francesco
 (Chemogenetics, Optogenetics)

PD Dr. rer. nat. Steinacker, Petra
 (Mass spectrometry, Proteomics)

Prof. Dr. rer. biol. hum. Uttner, Ingo
 (Neuropsychology)

Prof. Dr. Yilmazer-Hanke, Deniz
 (Clinical Neuroanatomy)

Naturwissenschaftler / Scientists

M.Sc. Aho-Oezhan, Helena
 Dr. Dipl. Psych. Anderl-Straub, Sarah
 Psych. M.Sc. Apel, Hellen
 MSc. Bhatia, Divisha
 Dr. rer. nat. Buck, Eva
 PhD stud. mol. med. Bayer, Hanna
 Eugenin von Bernhardt, Jaime
 M.Sc. Brockmann, Sarah
 M.Sc. Clara, Bruno
 Dr. Fang, Lubin
 Dipl. Psych. Fissler, Patrick
 Fleischer, Constanze
 Dr. Freischmidt, Axel
 Dr. Karin Forsberg
 Dr. biol. hum. Gorges, Martin
 Dr. Grozdanov, Veselin
 Hakani, Marsela
 Dr. rer. nat. Hesse, Raphael
 M.Sc. Anika, Herlferich
 Kalepu, Rajakiran, PhD
 M.Sc. Keller, Jürgen
 MSc. Kiechle, Martin
 Dipl. Psych. Küster, Olivia
 Leibinger, Marco
 Dr. rer. nat. Lehmensiek, Vera
 Dr. rer. nat. Lehnert, Stefan
 Linkus, Birgit
 Merdian, Irma
 MSc. Merthan, Lisa
 Miralles Infante, Antonio Jose
 Dr. Müller, Kathrin
 Nespoli, Ester
 Dr. Öckl, Patrick
 Pasquarelli, Noemi
 Porazik, Christoph
 MSc. Ramachandran, Swetha
 Dr. rer. nat. Schäfer, Patrick
 Dipl. Psych. Semler, Elisa

MSc. Singh Kshatriya, Priyanka
 MSc. Streit, Lisa
 Dr. Tar, Lilla
 Unger, Nicole
 MSc. Vazquez, Cynthia
 PhD stud. Vercruysse, Pauline
 Dr. rer. nat. von Einem, Björn
 M.Sc. Vazquez, Cynthia
 Dr. rer. nat. Wiesner, Diana
 Dr. rer. nat. Yilamz, Rüstem

**Klinisches Studienzentrum /
Clinical Study centre**

Dr. rer. nat. Schuster, Joachim

Finance and accounting

Irina Lemmer, MBA

Huntington Gruppe

Feihle, Katharina
Projektmanagement, Administration
 Ring, Kathrin
Eventmanagement, Administration

Sekretärinnen / Secretaries

Aßfalg, Carolin
 Berginski, Ute
 Engin-Sarialtin, Olca
 Hecken, Romina
 Hospes, Martina
 König, Doris
 Weber, Monika

Sekretärin Neurogeriatrie

Hauser, Kornelia

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 (bis August 2017)
Barth, Katrin
Betz, Sabrina
Bulut, Mehtap
Fetzer, Ulrike (ab August 2017)
Günther, Kornelia
Kelm, Theresia
Kleger, Pauline
Mütze, Lisanne
Tita, Felix
Vitkin, Katja
Zanotti, Anita
Zeller, Annika

Technische Assistenten

Technical Assistants

Achberger, Regina
Aksamija, Refika
Appel, Carmen
Baumann, Siegrid
Baur, Simone
Birth, Nathalie

Buck, Ramona
Ehmke, Gabriele
Esmaili Tara
Fauß, Renate
Feldengut, Simone
Formentini, Ulrike
Fröhlich, Elke
Fuchs, Sonja
Giesler, Diana
Görz, Eva Maria
Gress, Ulrich
Hübsch, Sandra
Jasovskaja, Elena
Jesioneck, Anna
Kelm, Markus
Kemerici, Hatun
Leis, Martina
Leistner, Claudia
Lenk, Thomas
Löpke, Sylke
Milde, Susanna
Mojib-Yezdani, Fatameh
Ondratschek, Christa
Pabst, Alice
Sage, Aline
Schattauer, Dagmar
Seltenheim, Sabine
Siegloch, Gabriele
Sonnenfroh, Elke (Sozialarbeiterin)
Ströbele, Julia
Vogel, Dagmar
Winter, Sabrina
Wipp, Tanja

Study Nurses

Raubold, Sabine (Ltd.)
Dobias, Ines-Maria
Fränkle, Heike
Geitner, Carolin (Ernährungsberaterin)

Hoffmann, Jessica
Hueske, Dorothea
Jerbi, Hela
König, Iris
Knehr, Antje Monja
Konrad, Melanie
Kraft-Oberbeck, Ilonka
Lämmle, Nicola
Luckert, Kerstin
Pflüger, Madlen
Pöhler, Therese
Pop, Mariana
Schäfer, Carmen
Schneider, Ariane
Trautmann, Sonja
Uhl, Stefanie

Logopädie / Speech therapy

Lindner-Pfleggar, Beate (Leiterin)
Friedrich, Margit
Gruener, Vicky
Lehnert, Alvara
Meyer-Täuber, Bruni
Schradt, Falk
Schroeder, Ulrike
Wolfer, Julia

Ergotherapie / Occupational therapy

Bailer, Heike
Bulla, Angela
Burrer-Knetsch, Rebekka
Hüfner, Jeannette
Jädicke, Regina
Kunz, Bernhard
Schmied, Anna
Seybold, Dorothea
Sterk, Martina
Weiss, Elena

Krankengymnastik / Physiotherapy

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

Pflegedirektorin /

Nursing management

Maucher, Helene

Pflegeleitung

Stroke Unit Notaufnahme

Catharina Bothner, B.A.

Pflegepersonal / Nursing staff

Der Pflegedienst der Neurologie im RKU umfasst 96 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bei 77 Stellen.

The Neurology nursing service in the RKU has 96 members of staff (77 FTE).

3.0

Preise 2017 / Awards 2017



3.0

Preise 2017 / Awards 2017

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

- Eva Luise Köhler Preis 2017

Prof. Dr. H. Braak

- James Parkinson Medal 2017
(The Parkinson's Foundation,
New York City)
- Hartwig Piepenbrock DNZE Prize
2017 (Bonn)
- Clarivate's List of Highly Cite Re-
searchers 2017
(Neuroscience & Behavior)

Prof. Dr. med. M. Otto:

- Felix Jerusalem Preis 2017

Dr. Martin Gorges:

- Preis der Deutschen Parkinson-
Gesellschaft (DPG) 2017

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

- Sana Wissenschaftspreis 2017

4.00

Forschungsschwerpunkte / Research focus



4.01**Ambulanz für Motoneuronerkrankungen / motorische Systemerkrankungen****Leiter der ALS-Spezialambulanz:**

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

4.01**Motor Neuron Disease / Motor System Disorders Outpatients****Head of ALS outpatient clinic:**

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

**Ärzte:**

Dr. med. U. Weiland
 PD Dr. med. A. Hübers
 Dr. med. T. Fangerau
 Dr. med. T. Holm
 Dr. med. A. Abdelhak
 Dr. med. E. Langer
 Dr. med. W. Ruf
 Dr. med. D. Brenner

Doctors:

Dr. med. U. Weiland
 PD Dr. med. A. Hübers
 Dr. med. T. Fangerau
 Dr. med. T. Holm
 Dr. med. A. Abdelhak
 Dr. med. E. Langer
 Dr. med. W. Ruf
 Dr. med. D. Brenner

Neuropsychologen:

Dr. rer. nat. D. Lulé

Neuropsychologists:

Dr. rer. nat. D. Lulé

Study nurses:

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

Study nurses:

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

Das Ziel der Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen ist die individuelle Betreuung der Patienten mit ALS und anderen Motoneuroner-

The aim of the specialized outpatient clinic for motoneuron diseases is the individual care of patients with ALS or other neuro-degenerative diseases,

krankungen, insbesondere zur Zweitmeinung bei diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen. Die Neurologische Klinik koordiniert auch das deutsche ALS-Netzwerk MND-NET.

Schwerpunkt der klinischen, grundlagenorientierten und genetischen Forschung sind die motorischen Systemdegenerationen mit Betreuung der Patienten aus dieser Erkrankungsgruppe sowie die Organisation von und Teilnahme an symptomorientierten und pharmakologischen Therapiestudien.

2017 wurden im Rahmen der Ulmer ALS-Ambulanz zusammen mit dem klinischen Studienzentrum mehrere Therapiestudien begonnen, weitergeführt oder abgeschlossen: Die Studie zur Behandlung von ALS-Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen wurde weitergeführt. Grundlage hierfür sind sogenannte Antisense-Oligonukleotide (ASO), welche intrathekal verabreicht werden und die Expression des mutierten Proteins supprimieren sollen. Somit steht möglicherweise in absehbarer Zeit ein Genotyp-spezifischer Therapieansatz für Patienten mit SOD1-Mutation (und möglicherweise anderen Gen-Veränderungen) zur Verfügung. Die Studie mit dem MAO-B-Inhibitor Rasagilin wurde 2016 abgeschlossen („last patient out“), wobei die primären Endpunkte negativ waren. Eine post-hoc Analyse erfolgt momentan.

Die DFG-finanzierte IIT-Studie LIP-CALS, welche ausgehend vom bekannten metabolischen Phänotyp der ALS sowie positiven Tierversuchen

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, genetic 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 2017 several therapeutic studies were initiated, continued or finished in the context of the motoneuron disease outpatient clinic: The study for the treatment of patients with mutations in the gene SOD1 was continued. 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”). The results were negative with regard to the primary endpoints, a post-hoc analysis is currently ongoing. Also the DFG-funded IIT study LIP-CALS 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 2017. The Ulm outpatient clinic and related re-

den Einfluss erhöhter Kalorienzufuhr auf den Verlauf der ALS untersucht, wurde weitergeführt.

Auch die genetischen Studien zur familiären ALS wurden in 2017 erfolgreich weitergeführt. Unter anderem konnte unter wesentlicher Beteiligung des Ulmer Standortes das neue ALS-Gen KIF5A identifiziert werden (Brenner et al., Brain). In KIF5A fand sich ein Proteinkodierender Polymorphismus, welcher die häufigste bislang bekannte genetische Veränderung darstellt, die zur Entstehung der ALS beiträgt.

Des Weiteren leistete die Ulmer ALS-Ambulanz einen wesentlichen Beitrag zu internationalen Genomweiten Assoziationsstudien (GWAS): Nachdem 2016 eine Studie mit als 12.000 ALS-Patienten (van Rheenen et al., 2016, Nature Genetics) C21ORF2 als neuen Risikofaktor für ALS identifizierte, konnte 2017 in einer weiteren GWAS eine überlappende erbliche Komponente von ALS und Schizophrenie aufgezeigt werden (McLaughlin, Nat Comm). Weitere 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), und weitere Biomarker befinden sich aktuell in der Entwicklung (z.B. CHIT1; Steinacker et al., JNNP).

search facilities contributed substantially to the identification of the novel ALS gene KIF5A (Brenner et al.). Besides highly penetrant rare mutations also a polymorphism was detected in KIF5A, which represents the most frequent genetic alteration known to contribute to ALS pathogenesis to date.

Furthermore, the Ulm ALS outpatient clinic made a substantial contribution to international genome-wide association studies (GWAS): After the so far largest ALS genome-wide association study, which included more than 12.000 ALS patients, has identified C21ORF2 as a novel risk factor for ALS in 2016 (van Rheenen et al., 2016, Nature Genetics), another GWAS could reveal a genetic overlap between ALS and schizophrenia in 2017 (McLaughlin, Nat Comm).

Additional scientific studies conducted in the context of the motoneuron outpatient clinic indicate that neurofilaments are the first practically applicable wet biomarker of ALS (e.g. Steinacker et al., Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2016) and further biomarkers are currently under development (e.g. CHIT1; Steinacker et al., JNNP, 2017).

4.02

Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen

**Leiter:**

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

4.02

Amyotrophic Lateral Sclerosis / Models of 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). Für diese Untersuchungen stehen uns etablierte ALS-Mausmodelle sowie verschiedene neu generierte Mausmodelle zur Verfügung, die auf Mutationen in Genen beruhen, die als kausal verantwortlich für die ALS gelten, wie

Our research with mouse models for neurodegenerative diseases covers several aspects. One aspect of our research is to study risk-factors and pathomechanisms relevant for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Another important aspect of our research focuses on phenotype characterisation of mouse models for motor neuron disease (MND). To accomplish this work we use various well established ALS-mouse-models like the transgenic SOD1 –mouse model, based on mutations in the gene Superoxiddismutase, as well as a variety of new mouse models, based on mutations in the FUS- (Fused in Sarcoma) or TARDBP- (Tar

z.B. das Gen für die Superoxiddismutase (SOD1), das Fused in Sarcoma (FUS) und das Tar DNA binding protein 43-Gen (TARDBP). Aktuell liegt unser Forschungsschwerpunkt auf Untersuchungen eines Schädel-Hirn-Traumas im Zusammenhang mit der ALS. Wir verwenden eine spezielle, hochreproduzierbare Form des offenen Schädel-Hirn-Traumas und untersuchen welche Auswirkungen dieses Schädel-Hirn-Trauma auf den Phänotyp verschiedener ALS-Mausmodelle hat. Dabei ist für uns u.a. von Interesse, ob ein Schädel-Hirn-Trauma Auslöser für die Entstehung pathogener Proteinaggregate, wie sie bei der ALS auftreten, sein könnte. Aktuell möchten wir herausfinden, welche Mechanismen nach einem Schädel-Hirn-Trauma an der Auflösung dieser Proteinaggregate beteiligt sind.

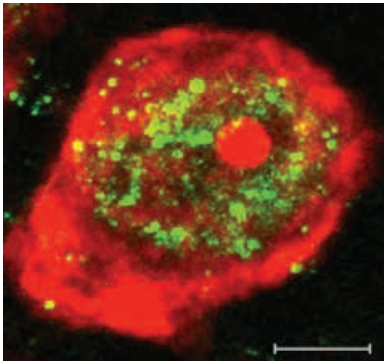


Abbildung 2.: TDP-43G298S-Maus, eine Woche nach Durchführung des Traumas. Morphologie eines Neurons in Lamina V (rot), granuliertes pTDP-43 (grün); Maßstabskala = 5 µm

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 µm

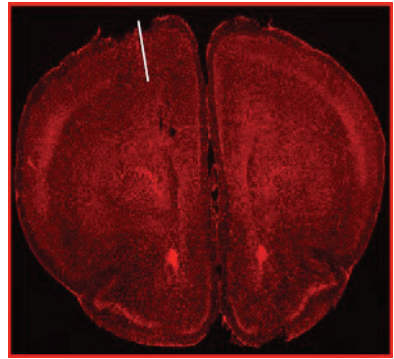


Abbildung 1: koronarer Schnitt durch das Gehirn einer Maus. Das Trauma (weisse Linie) wurde im primären motorischen Kortex induziert.

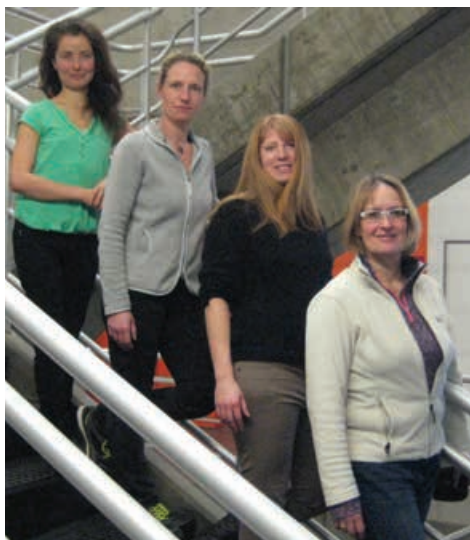
Figure 1: coronar section of a mouse brain. Traumatic brain injury (white line) is located in the primary motor cortex.

binding protein 43) gene. Currently we are investigating the context between traumatic-brain-injury (TBI) and ALS. We use a specific, highly reproducible method to induce TBI (stab-wound injury) and analyse the impact of TBI on the motor phenotype of various ALS mouse-models. Moreover we want to find out if TBI promotes the formation of ALS specific pathogenic protein aggregates. Currently we are investigating the mechanisms involved in the clearance of protein granules after TBI. Figure 1 is a schematic representation of the stab injury induced in the motor cortex of a mouse brain. Figure 2 shows a neuron of a TDP-43G298S – mouse, close to the stab wound injury, one week after TBI. There is evidence for accumulation of phosphorylated TDP-43 granules in the nucleus and fewer pTDP-43 granules in the cytoplasm.

Abbildung 1 zeigt schematisch die Stelle im primären motorischen Kortex, an der das Trauma in Form einer Stichwunde induziert wird. Abbildung 2 zeigt den Querschnitt durch ein Neuron (TDP-43G298S- Maus), welches eine Woche nach Induktion des Traumas untersucht wurde. Eine Anhäufung von granuliertem phosphorylierten TDP-43 ist im Zellkern deutlich zu erkennen, aber auch im Zytoplasma sind einige granuliert pTDP-43-Aggregate nachweisbar.

Das TDP-43G298S –Mausmodell der ALS 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. Francesco Roselli (Zentrum für Biomedizinische Forschung Ulm) und der Arbeitsgruppe von Prof. Phillip Wong (Johns Hopkins Universität, Baltimore, USA) durchgeführt.

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. Our research is carried out in close cooperation with Prof. Dr. Luc Dupuis (INSERM, Strasbourg, France), PD Dr. Dr. Francesco Roselli (Center of Biomedical Research, Ulm) and Prof. Dr. P. Wong, Johns Hopkins University, Baltimore.



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

4.03 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)

4.03 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

Study nurses:

I. Kraft-Oberbeck
N. Lämmle
I. Dobias

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

Since 2010, the first German epidemiological ALS Register Schwaben has been able to use the attached case-control study to collect epidemiological data in Germany on the incidence and prevalence of ALS. Using the case-control study, it is possible to establish statements about the risk factors using age / gender and place of residence-based controls. With the help of > 40 cooperation partners in clinics and practices in Swabia, our study nurses tirelessly collect clinical data, questionnaire data and blood. The registry has a very high completeness of the recorded case numbers (82%) and is continuously conducted

und wird fortlaufend geführt in enger Kooperation mit >40 Kooperationspartnern in neurologischen und neuroerdingen auch psychiatrischen 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 FTLD, so erkranken FTLD Patienten gehäuft an ALS und umgekehrt. Eine FTLD bei ALS Patienten wirkt sich negativ auf die Prognose aus. Zudem wird eine FTLD bei ALS Patienten aufgrund motorischer Einschränkungen und Sprechstörungen häufig erst spät erkannt. Daher erfassen wir rückblickend seit 2012 auch FTLD Fälle im Studiengebiet.

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

in close cooperation with > 40 cooperation partners in neurological and now also psychiatric clinics and practices as well as the surrounding university hospitals. Under the direction of Prof. Ludolph and Fr. Rosenbohm, the epidemiological data of Mrs. Prof. Nagel, Prof. D. Rothenbacher and coworkers are epidemiologically evaluated and recorded in a database. In 2014, an extension of the ALS registry to the frontotemporal lobar degeneration, a disorder attributable to the neurodegenerative spectrum with associated pathological and genetic overlaps to the ALS, succeeded in prolonging the DFG funding. There is clear evidence of an association between ALS and FTLD, so FTLD patients are more likely to develop ALS and vice versa. An FTLD in ALS patients has a negative effect on the prognosis. In addition, FTLD is often detected late in ALS patients due to motor impairment and speech problems. Therefore, in retrospect, since 2012, we also cover FTLD cases in the field of study.

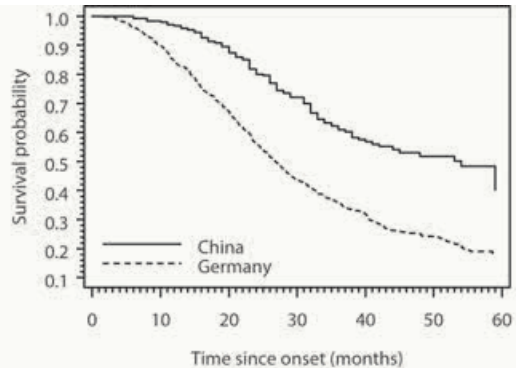
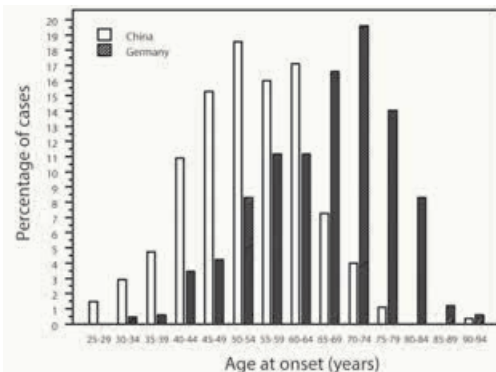
The established cooperations with Chinese cooperation partners (Prof. Cui Ling, Peking, Prof. Dongsheng Fan) and Mongolian cooperation partners (Prof. Basaanjev, Ulaanbaatar) were continued. Several Mongolian colleagues are currently being trained in Ulm, as well as the genetic background of familial ALS diseases in Mongolia is to be elucidated. In addition, data comparison between ALS patients in southern Germany and Beijing has been successful, where, in addition to the cultural and epidemiological differen-

Mongolei aufgeklärt werden. Auch ist ein Datenvergleich zwischen ALS Patienten in Süddeutschland und Peking erfolgreich gelungen, wo neben den kulturellen und epidemiologischen Unterschiede gezeigt werden konnte, dass Patienten in China früher erkrankung bei deutlich langsamerem Krankheitsverlauf als in Deutschland.

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.

ces, it has been shown that patients in China have earlier disease onset with a significantly slower disease course than in Germany.

Founded in November 2014, the Joint Institute between the University of Ulm and Beijing is being promoted to mutually enrich scientific and clinical research expertise and explore collaborative projects on ALS, microangiopathy, MS and autism.



Erkrankungsraten nach Altersklassen und Überleben in Deutschland und China im Vergleich
Comparison of DISEASE RATES BY AGE CLASSES AND SURVIVAL IN GERMANY AND CHINA



ALS-FTD-Register Schwaben Kooperationsstreffen



Regierungsbezirk Karlsruhe

Regierungsbezirk Stuttgart

Regierungsbezirk Freiburg

Regierungsbezirk Tübingen

Regierungsbezirk Schwaben

● Neurologisches Zentrum

4.04

Neurologisches Apherese- und Therapiezentrum (NATZ)**Leiter:**

Dr. med. J. Dorst

Prof. Dr. med. H. Tumani

**Team:**

Dr. med. T. Fangerau

Dr. med. A. Wassner

Pflegerische Leitung:

H. Lehner

Das Neurologische Apherese- und Therapiezentrum (NATZ) ist eine moderne Therapie- und Überwachungseinheit in der Neurologischen Klinik, in welcher insbesondere innovative neurologische Therapiemethoden zur Anwendung kommen. Ein Teil dieser Therapien wird in klinischen Studien erprobt.

Schwerpunkt des NATZ ist die Apheresetherapie, dabei handelt es sich um extrakorporale Therapieverfahren zur Entfernung von Blutbestandteilen, wie beispielsweise Autoimmunantikörpern. Neben der bewährten Plasmapherese (Plasmaaustausch, PE), bei welcher ein Teil des Blutplasmas der Patien-

4.04

Neurological Center for Apheresis and Therapies**Head:**

Dr. med. J. Dorst

Prof. Dr. med. H. Tumani

Team:

Dr. med. T. Fangerau

Dr. med. A. Wassner

Head of Nurses:

H. Lehner

The Neurological Center for Apheresis and Therapies (Neurologisches Apherese- und Therapiezentrum, NATZ) is a modern unit for therapy and monitoring within the Clinic for Neurology, which focuses on innovative neurological therapies. Some of the therapies are performed within clinical studies.

One key aspect of the NATZ is the apheresis, which is an extracorporeal therapy aiming at the removal of specific plasma proteins like autoimmune antibodies. Besides the well-known plasmapheresis (PE) in which the patient's plasma is partially exchanged by a replacement solution, we are also conducting the modern immunoads-

ten durch eine Volumenersatzlösung ersetzt wird, kommt seit 2013 darüber hinaus die modernere Immunadsorption (IA) zur Anwendung, mit Hilfe derer hochselektiv Immunglobuline gebunden und aus dem Blut der Patienten entfernt werden können. Nach unserer Erfahrung handelt es sich bei der IA um ein äußerst nebenwirkungsarmes Verfahren mit einer hohen Effektivität bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis und Autoimmun-Enzephalitiden. Allerdings ist die Evidenz für die meisten in Frage kommenden neurologischen Krankheitsbilder noch gering, weshalb für verschiedene Indikationen aktuell klinischen Studien laufen oder sich in Planung befinden.

Im NATZ werden unsere Apherese-Patienten durch ein hochspezialisiertes Ärzte- und Pflegeteam betreut, darüber hinaus erfolgt eine kontinuierliche Monitorüberwachung. Durch die im Jahr 2017 neu eingerichtete Rufbereitschaft ist es uns nun auch möglich, notfällige Indikationen am Wochenende und an Feiertagen zu behandeln. Die weiter gewachsene räumliche und personelle Kapazität erlaubt die gleichzeitige Durchführung von bis zu 6 Apherese-Patienten simultan. Zwischen 07/2013 und 07/2017 wurden insgesamt 136 Patienten mittels Immunadsorption in unserer Abteilung behandelt (Abb.1), hinzu kommen 41 Neurologische Patienten aus Dietenbronn, bei welchen wir im Rahmen einer Kooperation Immunadsorptionen durchführen.

orption (IA) technique in which immunoglobulins can be removed selectively. In our experience IA is a very well tolerated procedure with few side effects which can be effectively applied in a great variety of autoimmune disorders, such as multiple sclerosis, Guillain-Barré-Syndrome, Myasthenia gravis, and autoimmune encephalitis. However, the evidence for most neurological disorders is low, therefore we are planning or already executing several clinical trials for a variety of indications.

In the NATZ, apheresis patients are treated by a highly specialized team of physicians and nurses under continuous monitoring. In 2017 a new on-call duty has been established which enables treatment of patients even at the weekend or on holiday in case of emergency. Spatial and personal capacity has grown further so that up to 6 apheresis therapies can be applied simultaneously. Between 07/2013 and 07/2017 we have treated 136 patients with immunoadsorption. In addition we have executed immunoadsorption for 41 patients from the Neurological Clinic of Dietenbronn within a collaboration.

A further focus of therapies in the NATZ are applications of antisense oligonucleotides for patients with M. Huntington, ALS with SOD1 mutations, and spinal muscular atrophy (SMA) as explained in the respective sections of this report. The infrastructural situation in the NATZ offers optimal conditions for complicated lumbar punctures and

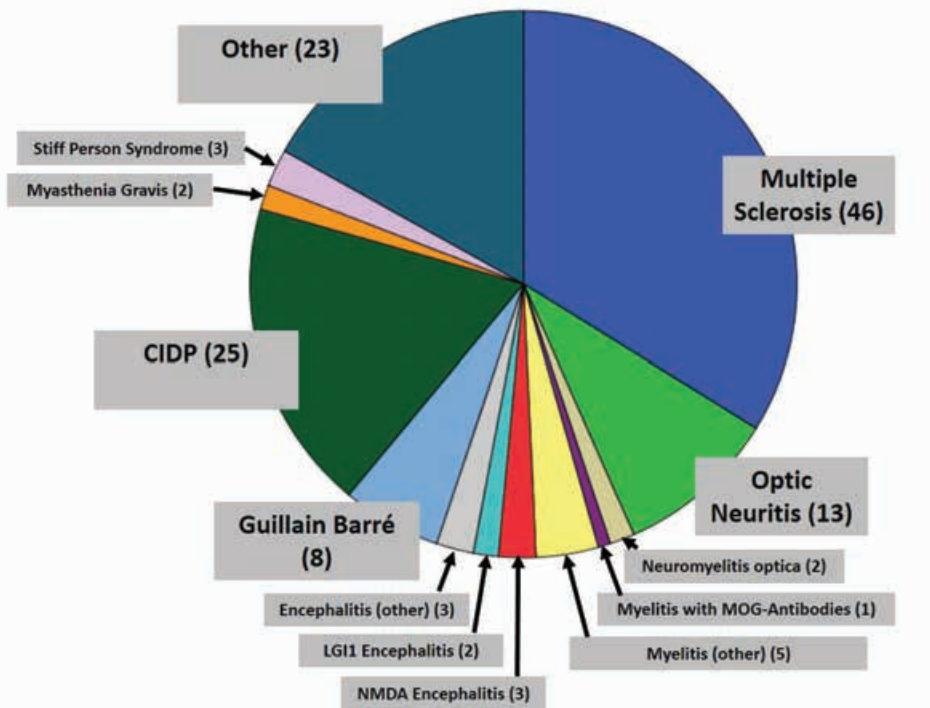


Abbildung 1: Verteilung der zwischen 07/2013 und 07/2017 in unserer Abteilung mit Immunoabsorption behandelten Patienten auf die verschiedenen Diagnosen

Figure 1: Diagnoses of patients treated by immunoabsorption between 07/2013 and 07/2017 in our department

Einen weiteren Schwerpunkt der im NATZ angebotenen Therapie stellen die Antisense-Oligonukleotid (ASO)-Applikationen für Patienten mit M. Huntington, ALS mit SOD1-Mutation sowie Spinaler Muskelatrophie (SMA) dar, welche an anderer Stelle des Klinikberichts beschrieben werden. Die infrastrukturellen Gegebenheiten des NATZ bieten dabei optimale Voraussetzungen auch für komplizierte Lumbalpunktionen sowie entsprechende Überwachungsmöglichkeiten für diese neuartigen Therapieverfahren. Weiterhin erfolgen im NATZ intravenöse Medikamentengaben für ein breites

respective monitoring facilities for innovative therapies. Furthermore, application of intravenous drugs for a great variety of neurological disorders are conducted in the NATZ, comprising ordinary infusions of cortisone in MS, chemotherapy for glioblastoma, enzyme substitution therapy for M. Pompe, and many others. Altogether, 638 patients received intravenous drug therapy in 2017 in the NATZ.

Spektrum Neurologischer Indikationen, von der einfachen Cortisongabe bei MS-Schub über Chemotherapie bei Glioblastom bis hin zur Enzymerersatztherapie bei M. Pompe. Insgesamt erhielten 638 Patienten im Jahr 2017 intravenöse Medikamentengaben im NATZ.



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)

4.05

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)
S. Fuchs (Studien-RMTA)
D. Schmidt (wissenschaftliche Hilfskraft)
R. Kühne
Medizindoktoranden

Im Jahr 2017 waren die wissenschaftlichen Projekte zur multiparametrischen strukturellen, mikrostrukturellen und funktionellen MRT-Bildgebung des Gehirns weiterhin fokussiert auf neurodegenerative Erkrankungen und deren bildgebungstechnische Marker. Der Schwerpunkt lag hierbei zunehmend auf der Weiterentwicklung der in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Postprocessing-Protokolle auf multizentrisch akquirierte Datenkollektive. Der translationale Ansatz im Tiermodell bei der mikrostrukturellen und funktionellen Kleintier-Gehirn-MRT

4.05

Imaging 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)
S. Fuchs (study RMTA)
D. Schmidt (scientific assistant)
R. Kühne
doctoral candidates

In 2017, the scientific projects for multiparametric structural, microstructural, and functional MR-Imaging of the brain were further expanded on neurodegenerative diseases and their bioimaging markers. The special focus was the further application of postprocessing-protocols to multicentrically acquired data samples. The translational approach in animal models in microstructural and functional small animal brain MRI was established in the software package TIFT (Tensor Imaging and Fi-

wurde zunehmend im Softwarepaket TIFT (Tensor Imaging and Fiber Tracking) etabliert.

Multizentrische Studien

In einer longitudinalen Multicenter-Initiative mit Fokus auf die demenzielle Entwicklung bei M. Parkinson (LANDSCAPE-Studie) werden aktuell 626 strukturelle und funktionelle MR Datensätze aus 6 nationalen Zentren (Dresden, Frankfurt, Kiel, Marburg, Tübingen, Ulm) unter Federführung von Ulm und Frankfurt ausgewertet. Longitudinal werden strukturelle und funktionelle Konnektivitätsanalysen in Abhängigkeit vom kognitiven Status durchgeführt. In weiteren Projekten werden regionale kortikale Atrophieraten und der Zusammenhang zwischen vaskulärer Läsionslast und kognitivem Abbau im gleichen Datensatz untersucht (Dr. S. Baudrexel, Frankfurt).

2017 intensivierten wir die internationale Zusammenarbeit mit Prof. Dr. van den Heuvel, Leiter des Dutch Connectome Lab (UMC Utrecht, Niederlande) und bearbeiteten gemeinsam mehrere Projekte. Wir arbeiten an konnektombasierten Diffusionsmodellen zur Propagation bei ALS und bei M. Parkinson basierend auf DTI Daten.

Das siebte Symposium der internationalen NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) in Boston, USA, war wiederum eine erfolgreiche Fortführung der jährlichen Arbeitsgruppentreffen. Nach der 2016 erschienenen Publikation der ersten gemeinsamen computerbasierten NiSALS-Auswertung von MRT-Daten der

ber Tracking).

Multicentric studies

In a multicenter-initiative on "Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study" (LANDSCAPE study), currently 626 structural and functional MRI data sets from six German sites (Dresden, Frankfurt, Kiel, Marburg, Tübingen, Ulm) are going to be analyzed. Structural and functional connectivity analyses are performed in a longitudinal design in correlation with the cognitive performance. In further projects, regional cortical atrophy rates and the relation between vascular lesion load and cognitive decrease are investigated (Dr. S. Baudrexel, Frankfurt).

In 2017, the international cooperation with Prof. Dr. M. van den Heuvel, head of the Dutch Connectome Lab (UMC Utrecht, The Netherlands), was further intensified and common projects were initiated. We work on connectome based diffusion models for the disease propagation in ALS and PD in DTI data.

The 7th Symposium of the international NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) in Boston, USA, was a successful continuation of the annual meetings. After the publication of the first common NiSALS DTI study of MRI data in 2016 by our working group, further multicentric cooperations were initiated in 2017 (see below).

Studie zur Diffusionstensorbildgebung unter Federführung von Ulm wurden 2017 weitere multizentrische Kooperationen durchgeführt und initiiert (s.u.). Basierend auf der Expertise der multizentrischen Datenanalyse (Abbildung 1) zu mikrostrukturellen Änderungen bei ALS wurden longitudinale DTI-basierte Analysen bei der ALS in Zusammenarbeit mit Prof. Kalra, University of Alberta und den Bildgebungszentren des Canadian ALS Neuroimaging Consortium (CALSNIC) initiiert; Ulm bildet hierbei das Analysezentrum.

Based on our expertise in multicentric data analyses (Figure 1) for microstructural alteration patterns in ALS, longitudinal DTI-based analyses were initiated in cooperation with Prof. S. Kalra, University of Alberta and the imaging centres of the Canadian ALS Neuroimaging Consortium (CALSNIC); herein; Ulm is the analysis centre. The Working Group NeuroImaging is involved in the analysis of structural DTI data from the multicentric clinical study PROMESA which investigates the effect of EGCG on the disease

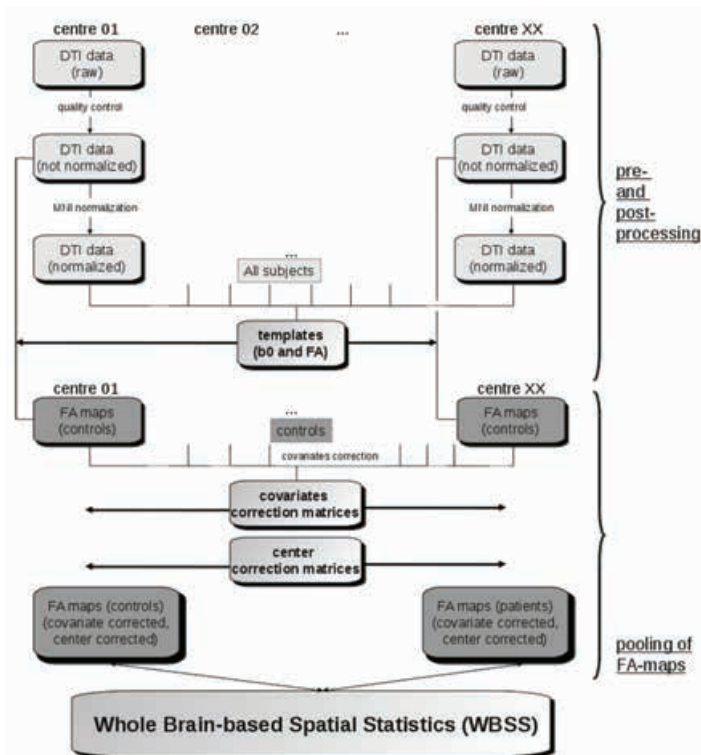


Abbildung 1: Analyseschema für multizentrisch erhobene Datensätze mit dem Ziel des voxelweisen statistischen Vergleichs auf Gruppenniveau (WBSS).

Figure 1: Analysis scheme for multicenter data with the aim of a voxelwise statistical comparison at the group level (WBSS).

Die Bildgebungsgruppe Ulm ist zudem an der Auswertung der strukturellen DTI Daten aus der multizentrischen klinischen nationalen Studie PROMESA zur Untersuchung des Effektes von EGCG auf den Krankheitsverlauf von Patienten mit MSA beteiligt.

Im Rahmen des Europäischen M. Huntington-Netzwerkes, in das die Neurologische Klinik Ulm auch im Bildgebungsbereich eng involviert ist, wurde im Zusammenhang von internationalen MRT-basierten Studien zum M. Huntington einschließlich präsymptomatischer Genträger im Querschnitts- und Longitudinal-Design eine Initiative gestartet zur MRT-basierten Analyse struktureller Veränderungen in Relation zu funktioneller und mikrostruktureller Konnektivität mit dem Ziel der Etablierung der multiparametrischen MRT als biologischer Marker für klinische Studien. Die Methode der Atlasbasierten 3D-MRT-Analyse in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich, wurde angewendet zur Untersuchung der ABV für longitudinale Veränderungen des Striatums als potentiell Studien-Read out bei M. Huntington; die Publikation der Ergebnisse befindet sich in Vorbereitung. Eine internationale Arbeitsgruppe, als Teil der Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group, definierte Perspektiven zur Untersuchung bildgebender Techniken bei PSP (Whitwell et al., Movement Disorders 2017); hier war Ulm (J. Kassubek) beteiligt. Am Standort umfassten MRT-Anwendungen zu neurodegenerativen Par-

course of MSA patients.

Within the European Huntington's Disease Network (EHDN), with the Department of Neurology being closely involved in international MRI-based studies in HD including presymptomatic gene carriers in cross-sectional as well as in longitudinal design, an initiative was started for the MRI-based analysis of structural alterations in relation to functional and microstructural connectivity, with the aim to establish multiparametric MRI as a biological marker for clinical trials. The approach of atlas-based 3D-MRI-analysis was applied in cooperation with Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Swiss Epilepsy Centre Zurich, for the investigation of ABV for longitudinal alterations of the striatum as a potential study read-out in HD; the publication of the results is in preparation.

An international working group, as part of the Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group, defined perspectives for the investigation of imaging techniques in PSP (Whitwell et al., Movement Disorders 2017), with participation of Ulm (J. Kassubek). In Ulm, beyond the multicentric studies, MRI applications to neurodegenerative parkinsonian syndromes by IFC-mapping in PSP (Roßkopf, Gorges et al., Movement Disorders 2017) and MSA (Roßkopf, Gorges et al., Parkinsonism Relat Disord 2018) were performed. Furthermore, correlation analyses of the MRI techniques ABV, DTI, and IFC

kinonsyndromen über die multizentrischen Initiativen hinaus Studien zum IFC-Mapping bei PSP (Roßkopf, Gorges et al., Movement Disorders 2017) und MSA (Roßkopf, Gorges et al., Parkinsonism Relat Disord 2018) sowie zur ABV. Desweiteren wurden Korrelationsanalysen der MRT-Techniken ABV, DTI und IFC mit videookulographischen Daten bei unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen durchgeführt und publiziert. Die Bildgebungs-AG Ulm ist ein Koordinationszentrum hinsichtlich der MRT-Akquisition und Datenauswertung des Netzwerks für fronto-temporale Lobärdegenerationen, gemeinsam mit Prof. Dr. M. L. Schroeter (Leipzig).

Die Neurologische Klinik nahm auch im Jahr 2017 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 die Methode der Voxelbasierten 3D-MRT-Analyse in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz angewandt zur automatisierten MRT-Screening-Untersuchung auf kortikale Malformationen/fokale kortikale Dysplasien bei Epilepsie-Syndromen, insbesondere in Zusammenarbeit mit PD Dr. J. Wagner.

with videooculographic data in various neurodegenerative parkinsonian syndromes were published.

In addition, the Working Group Neuroimaging in coordination centre for MRI acquisition and data analysis within the network for fronto-temporal lobar degenerations together with Prof. Dr. M. L. Schroeter (Leipzig).

In 2017, the Dept. of Neurology participated in numerous international pharmacological therapy trials with MRI monitoring, especially in the treatment of multiple sclerosis and dementia syndromes. Here, the Dept. of Neurology is established for its long-standing experience in standardised MRI protocols. In cooperation with Prof. Dr. H.-J. Huppertz, the method of voxel-based 3D-MRI analysis was applied for automatic MRI screening -examinations of cortical malformations/focal cortical dysplasia in epilepsy syndromes, especially in cooperation with PD Dr. J. Wagner.

Research focus microstructural and functional MR-Imaging as a biomarker

A contextual and methodological focus of the WG is the individual subject characterization by MRI biomarkers. In the light of the neuropathological concept of ALS staging, the individual characterization by MRI-biomarkers was further developed: by a specific TOI based algorithm for classification into the ALS stages 1-4, the z-scores of DTI-based metrics could be analysed

Forschungsschwerpunkt mikrostrukturelle und funktionelle MR-Bildgebung als Biomarker

Ein inhaltlicher und methodischer Fokus der AG ist die klinisch basierte Einzelfallcharakterisierung mittels MRT-Biomarker. Es wurde bei ALS vor dem Hintergrund des neuropathologischen Konzeptes zum Staging die klinisch basierte Einzelfallcharakterisierung mittels MRT-Biomarker zur traktspezifischen Einzelpatientencharakterisierung weiter entwickelt. Hierbei werden mittels eines spezifischen Algorithmus für die ALS-Stadien 1-4 mit TOI-basiertem Ansatz Trakte definiert, für die dann z-Scores DTI-basierter Metriken auf Individualniveau analysiert werden können. Die monozentrische Datenbasis (mehr als 700 DTI-Datensätze von ALS-Patienten und Kontrollen) wurde auf über 100 longitudinale DTI-Messungen von ALS-Patienten und Kontrollen erweitert. Eine Studie, welche die longitudinalen Veränderungsmuster bzgl. des Staging-Systems quantifiziert, wurde publiziert (Kassubek, Müller et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; doi: 10.1136/jnnp-2017-316365). Abbildung 2 fassen die wesentlichen Untersuchungsergebnisse zusammen.

Es konnte im Jahr 2017 zudem eine Ausweitung der Staging-Prinzipien auf die progressive Muskelatrophie als Variante der ALS gezeigt werden. In einer bizentrischen Studie (Profs. M. Filippi und F. Agosta, Mailand) mit 65 PMA-Patienten, 101 ALS-Patienten und 92 Kontrollpersonen konnte dargestellt werden, dass das Trakt-basierte Stagingssystem Signalalterationen wie bei

at a single subject level. The monocentric data base of more than 700 DTI data sets of ALS patients and controls was expanded by more than 100 longitudinal DTI scans of ALS patients and controls. A study that quantifies the longitudinal alteration patterns concerning the staging system was published (Kassubek, Müller et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; doi: 10.1136/jnnp-2017-316365). Figure 2 summarize the results.

In 2017, an extension of the staging principles to lower motor neuron disease (LMND) as an ALS variant could be performed. In a bicentric study (Profs. M. Filippi and F. Agosta, Milan) with 65 LMND patients, 101 ALS patients and 92 controls, the tract-based staging system showed signal alterations in fast progressive PMA similar to ALS, even in patients who did not show brain alterations in state-of-the-art data-driven analyses. The data analysis for the application of these techniques to primary lateral sclerosis as a further ALS variant was finalized.

In 2017, a focus of the further development of algorithms within the software package TIFT was the multiparametric analysis of IFC/rs-MRI and DTI data sets. Alterations in functional connectivity occur in neurological diseases and can be combined with DTI-detected microstructural alterations with the aim of a comprehensive analysis of the microstructural and functional connectome. A graph-theoretical approach

ALS zeigt, selbst wenn datengetriebene Auswerteverfahren dies nicht zeigen können. Eine Studie zur Applikation der Methoden auf die Primäre Lateralsklerose als weitere Variante der ALS wurde hinsichtlich der Datenanalyse abgeschlossen.

Ein Schwerpunkt der Weiterentwicklung des in den letzten Jahren kontinuierlich ausgebauten Softwarepakets TIFT bestand auch im Jahr 2017 in der Weiterentwicklung von Algorithmen zur multiparametrischen Analyse von intrinsic functional connectivity (IFC)-MRT und DTI Datensätzen. Veränderungen der funktionellen Konnektivität

enables the analysis and definition of network parameters at a higher abstraction level. Currently, we develop a connectome based approach (Figure 3) for rs-fMRI and DTI data in an international cooperation with the Dutch Connectome Lab (Prof. Dr. M. van den Heuvel).

DTI und rs-fMRI allow for a systematic approach to the brain as a connectome, i.e. the modeling of all functional and structural connections on a macroscopic scale of the central nervous system. The graph-theoretical approach for modeling neurological and

Cross-sectional comparison of 387 patients with ALS vs 144 controls

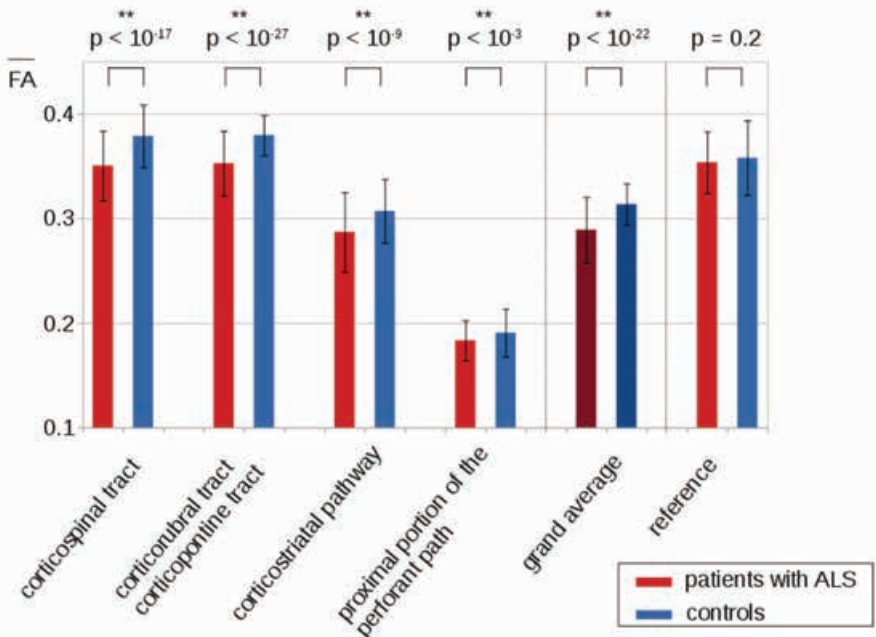


Abbildung 2: Mikrostrukturelle Änderungen im Querschnittsdesign von 387 ALS-Patienten vs. 144 Kontrollpersonen, repräsentiert durch Änderungen der fraktionellen Anisotropie (FA).

Figure 2: Microstructural alterations of cross-sectional comparison of 387 ALS patients vs. 144 controls, represented by alterations of the fractional anisotropy (FA).

treten bei neurologischen Erkrankungen auf und werden mit DTI-ermittelten mikrostrukturellen Veränderungen im Sinne einer kombinierten Analyse des mikrostrukturellen und funktionellen Konnektoms zusammen geführt. 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 (Prof. Dr. van den Heuvel).

DTI und „resting-state“ (rs-)fMRI erlauben die systematische Darstellung des Gehirns als Konnektom, d.h. die Modellierung aller darstellbaren funktionellen und strukturellen Verbindungen des ZNS. 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 dezierten Modellierung des in vivo Stadienmodells bei neurodegenerativen Erkrankungen basierend auf diffusionsgewichteten MR Daten sowohl bei Humandaten als auch im translationalen Tiermodell angewendet.

Forschungsschwerpunkt strukturelle MRT-Bildgebung

Eine weitere strukturelle MRT-Studie basiert auf Hinweisen in ALS-Tier-

psychiatric diseases is well established and is currently applied to diffusion weighted MRI in projects on modeling of the in vivo staging model in neurodegenerative diseases data in humans as well as in translational animal models.

Research focus structural MR-Imaging

ALS associated metabolic disturbances are correlated with alterations of the hypothalamus (Vercruysse et al., Brain 2016). In cooperation with Dr. L. Dupuis, University of Strasbourg, we investigated whether the disturbances of the energy metabolism in ALS are correlated with atrophy of the hypothalamus. T1-weighted MRI data of 270 ALS patients and 112 matched controls from Ulm were analyzed by semiautomatic volumetry of the hypothalamus with a specifically developed extension package of the TIFT software (Figure 4). ALS patients vs controls showed a pronounced atrophy of the hypothalamus ($p < 0.0001$), and atrophy was even demonstrated in a cohort of 32 preclinical ALS mutation carriers ($p < 0.001$). We concluded that the hypothalamus in ALS patients shows atrophy independent of the clinical status and this volume reduction could already be detected preclinically (Gorges, Vercruysse et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88(12):1033-1041).

This hypothalamus segmentation technique was transferred to a large cohort

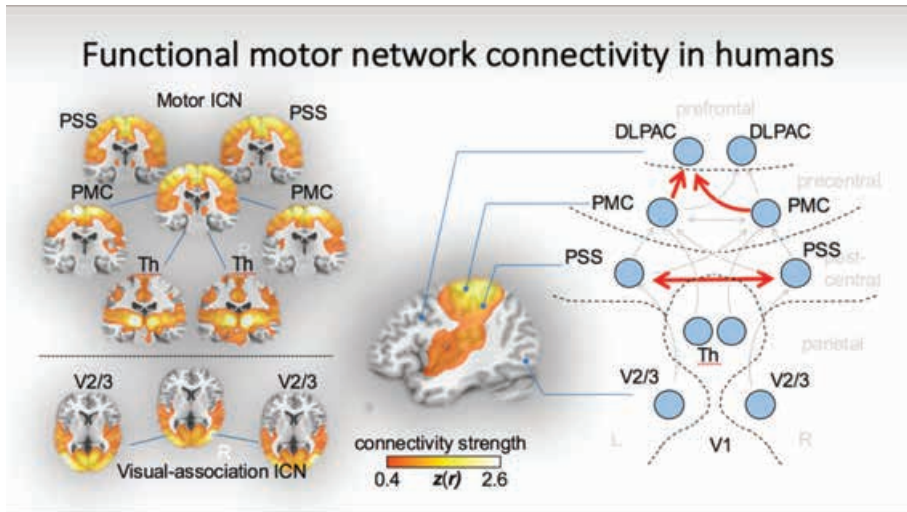


Abbildung 3: Konnektombasierter Ansatz zur graphtheoretischen Netzwerkanalyse von funktionellen und mikrostrukturellen diffusionsgewichteten MR Daten.

Figure 3: Connectome based approach for the graph-theoretical network analysis of functional and microstructural diffusion weighted MRI data.

modellen, dass ALS-assoziierte metabolische Störungen mit Veränderungen des Hypothalamus korreliert sind (Vercruysse et al., Brain 2016). Wir untersuchten in Zusammenarbeit mit Dr. Luc Dupuis, Universität Straßburg, ob die bekannten Störungen des Energiemetabolismus bei ALS mit einem Volumenverlust des Hypothalamus korreliert sind. T1-gewichtete MR-Daten von 270 ALS Patienten und 112 gematchten Kontrollen aus Ulm wurden mittels semiautomatischer Volumetrie des Hypothalamus mit unserem eigens für diese Fragestellung erweiterten Softwarepaket TIFT ausgewertet (Abbildung 4). ALS Patienten vs. Kontrollen zeigten eine ausgeprägte Atrophie des Hypothalamus ($p < 0.0001$), zudem auch eine Kohorte von 32 präklinischen ALS Mutations-trägern ($p < 0.001$). Daraus schlussfol-

of PD patients in order to investigate whether the hypothalamus together with a multitude of hormones are also changed in PD. The project is ongoing and we are currently analysing the hypothalamic volumes of 200 PD patients compared with 100 matched healthy controls. Prospectively, we are recruiting a cohort of PD patients including a broad spectrum of hormones. For the study concept, Dr. Gorges was received one of the awards by the German Parkinson Society (DPG) 2017 (Figure 6).

Research focus animal MRI

Initiated in 2011, the regular meetings of the "Small animal MRI Working Group" together with the Core Facility

gerten wir, dass der Hypothalamus bei ALS Patienten unabhängig vom klinischen Status deutlich atrophiert und diese Volumenreduktion bereits präklinisch fassbar ist (Gorges, Vercruyse et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88(12):1033-1041).

Zudem wurde die Technik zur Hypothalamussegmentierung auf eine Kohorte von IPS Patienten übertragen im Sinne der Fragestellung, ob auch bei IPS der Hypothalamus zusammen mit hypothalamisch vermittelten Hormonen verändert ist. Aktuell sind wir in diesem Projekt dabei, das hypothalamische Volumen von 200 IPS Patienten und 100 gematchten Kontrollpersonen zu quantifizieren. Prospektiv rekrutieren wir eine weitere Kohorte mit zeitgleicher Analyse hypothalamisch vermittelter Hormone. Für das Studiendesign

Small Animal MRI (Prof. V. Rasche) and with the participation of various working groups of the Department of Neurology and other departments at the NCU together with Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, were continued in 2017 as „Workgroup Translational Neuroimaging/Tier-MRT“ within the MoMAN - Center for Translational Imaging (<https://www.uni-ulm.de/einrichtungen/moman/>).

Here, the main focus for the WG Neuroimaging is the methodological development of the translational DTI-based applications of the multiparametric DTI and IFC-MRI protocols.

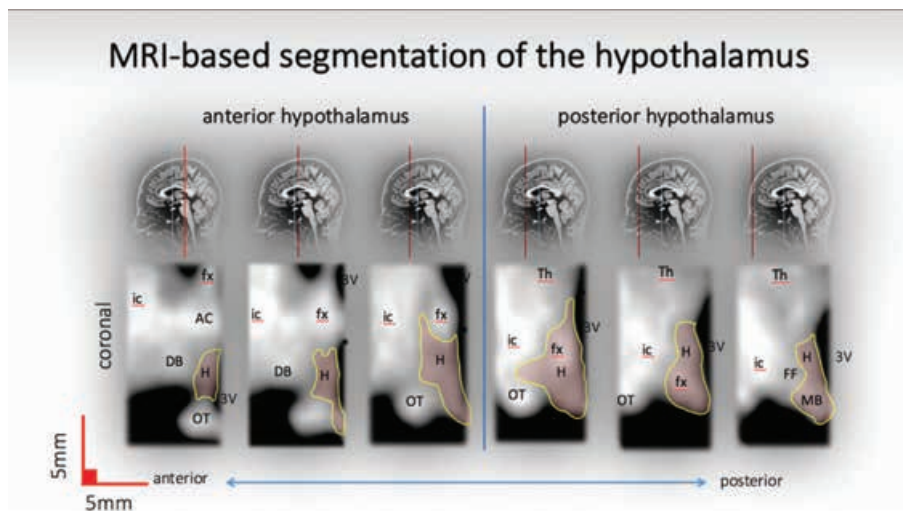


Abbildung 4: Volumetrische Analyse des Hypothalamus. Der Hypothalamus (H) wird basierend auf hochauflösenden anatomischen Aufnahmen schichtweise manuell segmentiert.

Figure 4: Volumetric analysis of the hypothalamus. The hypothalamus (H) is manually segmented on the basis of high-resolution anatomical slices.

und die Hypothese, dass auch bei IPS der Hypothalamus als Korrelat metabolischer Veränderungen verändert ist, wurde Dr. Gorges mit dem Preis der Deutschen Parkinsongesellschaft (DPG) ausgezeichnet.

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 als „Workgroup Translational Neuroimaging/Tier-MRT“ in das MoMAN - Center for Translational Imaging (<https://www.uni-ulm.de/einrichtungen/moman/>) integriert.

Hauptfokus für die AG NeuroImaging ist hierbei die methodische Etablierung der translationalen DTI-basierten Anwendungen der multiparametrischen Bildgebung in Kombination von DTI mit IFC-MRT. Die erste longitudinale Studie zur Kombination von DTI mit IFC-MRT in einer Kohorte von 40 Mäusen eines ALS-Modells (TBK1+/-, TDP43G298S, TDP43G298STBK1+/-) in Zusammenarbeit mit der AG Weishaupt und der Core Facility Small Animal MRI (Prof. V. Rasche) wurde durchgeführt (Abbildung 5); die Publikation befindet sich in Vorbereitung.

In Kooperation mit der AG Neural Networks in Neurology (PD Dr. F. Roselli) konnten wir, analog zu den Konnektivitätsanalysen im ALS-Mausmodell,

The first longitudinal study for the combination of DTI with IFC-MRT in a cohort of 40 mice of ALS models (TBK1+/-, TDP43G298S, TDP43G298STBK1+/-) was performed in cooperation with the WG Weishaupt and the Core Facility Small Animal MRI (Prof. V. Rasche) (Figure 5); a publication is in preparation.

In cooperation with the WG Neural Networks in Neurology (PD Dr. F. Roselli), we were able to analyse, in analogy to the connectivity analyses in the ALS mouse model, the detailed alterations in a human connectome based analysis in ALS patients (manuscript in preparation). In a common translational project, the hypothalamic connectome will be investigated in the ALS mouse model.

die beschriebenen Veränderungen in einer humanen konnektombasierten Analyse bei ALS Patienten replizieren (das entsprechende Manuskript ist in Vorbereitung, s. auch den detaillierten Bericht der AG Neural Networks in Neurology). In einem gemeinsamen translationalen Projekt wird zudem das Hypothalamus-Konnektom beim ALS-Mausmodell bearbeitet.

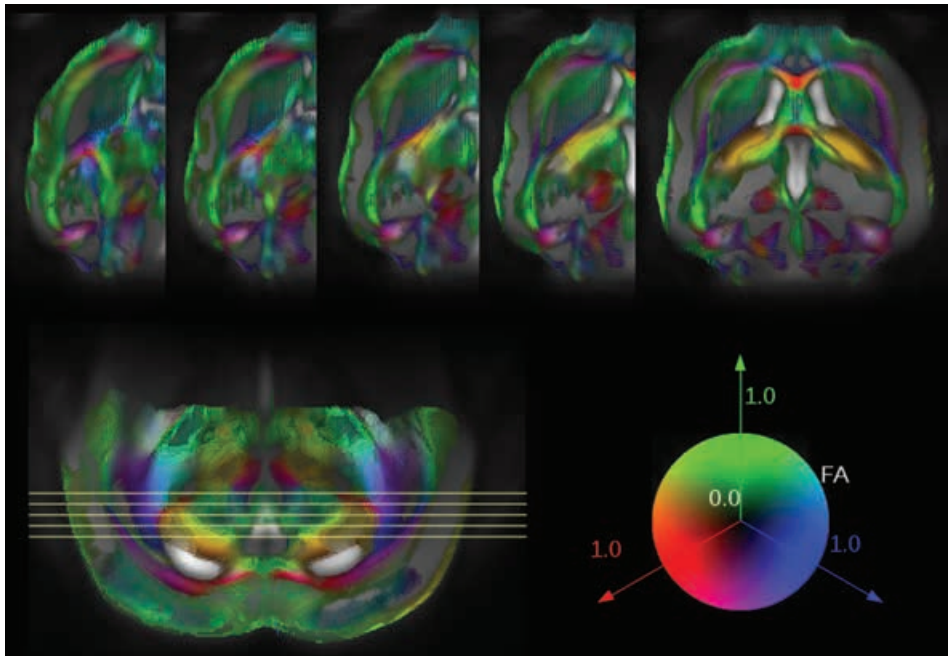


Abbildung 5: FA-Karten gemittelt aus 120 DTI-Aufnahmen der 40 Mäuse. Exemplarisch werden 5 axiale Schichten dargestellt (Position s. gelbe Linien im koronaren Bild).

Figure 5: FA-maps averaged from 120 DTI-scans of the 40 mice. Exemplarily five axial slices are displayed (see position of yellow lines in the coronar representation).

4.06

Botulinumtoxin Therapie

**Leiter:**

Prof Dr. med. E.H. Pinkhardt

**Ärzte:**

Dr. med. A. Wassner

Dr. med. A. Abdelhak

Dr. med. univ. P. Fathinia

(i.R. der Schmerzambulanz)

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, Schlaganfall und Schmerz nutzen wir die Möglichkeit, die dadurch entstehenden Synergien zum Vorteil der Patienten und die Behandlung eng mit der An-

4.06

Outpatient Clinic
Botulinum Toxin**Head:**

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt

Team:

Dr. med. A. Wassner

Dr. med. A. Abdelhak

Dr. med. univ. P. Fathinia

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 stroke and pain, we use the opportunity to coordinate the resulting synergies for the benefit of patients and to coordinate treatment closely with the respective specialists.

Aiming for an interdisciplinary treat-

bindung an die jeweiligen Spezialambulanzen 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 Orthopädischen 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

ment 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.

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 • is spinal cord injury • Hereditary spastic paraplegia and other neurodegenerative diseases with spastic paralysis • cerebral palsy
Sialorrhoe	• Motor neuron diseases (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) • in parkinsonian syndromes (Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy) • Huntington's disease
Hyperhidrosis	
Migraine	

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

Outpatients, who receive treatment from the Physiotherapy Division, are

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.

2017 wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dr. Bernd Lapatki (Ärztlicher Direktor der Klinik für Kieferorthopädie und Orthodontie der Universitätsklinik Ulm) eine Studie weitergeführt, in der wir die Aktivität der krankhaft veränderten Muskeln der Gesichtsmuskulatur mittels einer besonders genauen Muskelableitung (high density Oberflächen-EMG) kartografieren können, mit dem Ziel die Therapie zu verbessern.

Denn 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.

Nach einer ersten Studienphase, in der die Technik der Ableitung und die Algorithmen der Auswertung auf die Bedingungen der Gesichtsmuskulatur angepasst werden mussten wurden

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.

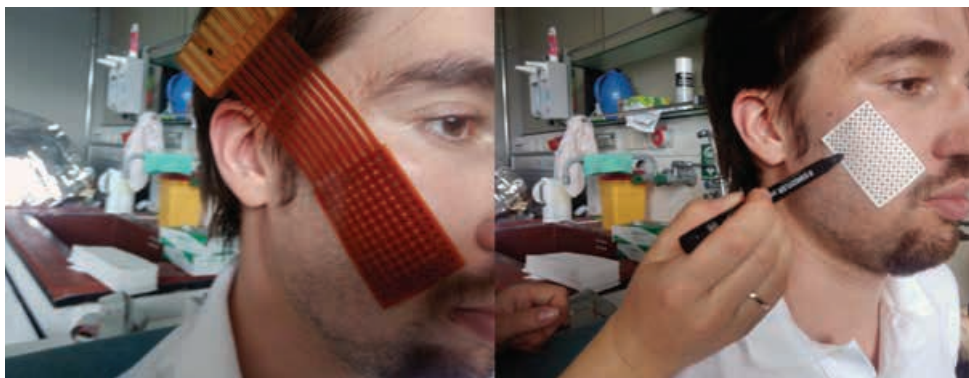
The cooperation with Prof Dr. Dr. B. Lapatki (director of the department for orthodontics, Ulm University) was continued in order to map the mimic muscles with the special method of high-density surface EMG. We aim to improve botulinumtoxin therapy by hands of a better understanding of the muscular interplay, as 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.

The implementation of the technical aspects of recording and the adaption of the existing methods to the facial muscles could be finished successfully. After inclusion of patients, preliminary results show that a exact localisation and quantification of the facial muscles is possible. Dr. Alisa Barth (orthodontics) and Dr. Silviya Ileva perform the ongoing study.

The Botulinum Toxin Outpatient Clinic continues its work as a study centre for clinical trials in 2016.

2017 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass eine genaue Kartografierung der betroffenen Muskulatur durch diese Technik möglich ist. Die Studie wird in 2018 weitergeführt. Frau Dr. Alisa Barth (Kieferorthopädie) und Frau Dr. Silviya Ileva (Neurologie) führen die Messungen im Rahmen der Forschung durch.

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



Studienmessung

4.07

Demenzerkrankungen: Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

**Leiter:**

Prof. Dr. med. M. Otto

Prof. Dr. med. C. von Arnim



4.07

Dementia Diseases: Clinical care (memory clinic)

**Head:**

Prof. Dr. med. M. Otto

Prof. Dr. med. C. von Arnim

Ärzte:

Dr. med. D. Polivka

D. Taranu

Dr. med. J. Holbrook

Team:

Dr. med. D. Polivka

D. Taranu

Dr. med. J. Holbrook

Psychologen:

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

Dr. Dipl.Psych. S. Anderl-Straub

Dipl.Psych. E. Semler

Dipl.Psych. P Fissler

Psych. M.Sc. Hellen Apel

Psychologists:

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

Dr. Dipl.Psych. S. Anderl-Straub

Dipl.Psych. E. Semler

Dipl.Psych. P Fissler

Psych. M.Sc. Hellen Apel

Study Nurses:

M. Pflüger

T. Pöhler

C. Schäfer

R. König

Study nurses:

M. Pflüger

T. Pöhler

C. Schäfer

R. König

Die Gedächtnissprechstunde ist eine überregionale Anlaufstelle für Menschen mit Gedächtnisstörungen. Wir bieten in der Ambulanz das komplet-

The memory clinic is a speciality clinic devoted to the diagnosis and evaluation of patients with concerns about their memory. In the outpatient clinic,

te 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 fast 1.000 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 schwerer Funktionsstörungen verzö-

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 1.000 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. Early and comprehensive treatment can delay the development of more severe functional disorders. This results in a substantial improvement in the quality of life of those affected and their relatives.

The refinement of methods for early di-

gern. 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. Tuman, 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 Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) besteht weiterhin innerhalb des Kompetenznetzes degenerative Demenzen (KNDD) ein eigenes Konsortium zur Erforschung frontotemporaler Lobärdegeneration unter der Leitung von Prof. Otto.

Wir führen in der Ambulanz klinische Prüfungen mit vielversprechenden, innovativen Ansätzen zur Entwicklung neuer Therapiestrategien durch. Dies umfasst verschiedene medikamentöse Ansätze wie passive Immunisierung, Histamin- und Serotoninmodulation, Senkung der β -Amyloid-Produktion und den Einsatz von Antisense-Oligo-

agnosis 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 Tuman, 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 of clinical studies, special attention is directed to patients with pre-dementia and in the early stages of dementia with information and public relations

nukleotiden zur Tau-Reduktion. Des Weiteren nehmen wir an der bundesweiten, BMBF geförderten Studie 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 an den Seniorentagen Ulm/Neu-Ulm teil und informieren bei öffentlichen Veranstaltungen über Diagnostik, Verlauf und Therapie von Demenzerkrankungen.

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

becoming increasingly important. We regularly take part in the Ulm/Neu-Ulm Senior Days 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.

4.08

**Demenzerkrankungen:
Grundlagenforschung****Leiterin:**

Prof. Dr. med. C. von Arnim

**Wissenschaftliche Mitarbeiter:**

Dr. rer. nat. B. von Einem
 Dipl. Biol. R. Hesse
 MSc. L. Merthan
 MSc. P. Schäfer
 BSc. L. Halter
 BSc F. Ricken
 cand.med. K. Lange
 cand.med. P. Gummert
 cand.med. T. Fischer (exp. Medizin)
 cand.med. S. Vuckovic (exp. Medizin)
 cand.med. K. Wessinger
 cand.med. M. Niederschweiberer
 cand.med. P. Bott (exp. Medizin)
 cand.med. A. Köbel
 cand.med. F. Koch

Technische Assistentin:

U. Formentini

Webseite:

<https://www.uniklinik-ulm.de/neurologie/forschung-arbeitsgruppen/ag-von-arnim.html>

Die Arbeit in unserem Labor fokussiert

4.08

**Dementia Diseases:
Basic Science****Head:**

Prof. Dr. med. C. von Arnim

Research staff:

Dr. rer. nat. B. von Einem
 Dipl. Biol. R. Hesse
 MSc. L. Merthan
 MSc. P. Schäfer
 BSc. L. Halter
 BSc F. Ricken
 cand.med. K. Lange
 cand.med. P. Gummert
 cand.med. T. Fischer (exp. Medizin)
 cand.med. S. Vuckovic (exp. Medizin)
 cand.med. K. Wessinger
 cand.med. M. Niederschweiberer
 cand.med. P. Bott (exp. Medizin)
 cand.med. A. Köbel
 cand.med. F. Koch

Technical Assistant:

U. Formentini

Website:

<https://www.uniklinik-ulm.de/neurologie/forschung-arbeitsgruppen/ag-von-arnim.html>

Work in our laboratory focuses on the

sich auf die zellulären Mechanismen 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). In Kooperation mit Böhlinger Ingelheim wird derzeit ein im Rahmen des „Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter“ (BIU) gefördertes Kooperations-Projekt weitergeführt, welches sich mit der pathophysiologischen und

cellular mechanisms of Alzheimer's dementia and biomarker research, to clarify mechanisms of disease and develop new therapeutic approaches.

Cellular mechanisms of Alzheimer's disease

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).

The cooperation with Böhlinger Ingelheim continues as part of the “Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter” (BIU) funded cooperation project, which explores the pathophysiological and diagnostic role of intracellular si-

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.

Varia

Lena Halter (A specific amyloid beta species inhibits the activity of ERK and the phosphorylation of ERK & CREB upon induction of long-term potentiation by glutamate in primary hippocampal neurons) und **Franz Ricken** (Characterization of the Energy Metabolism in a direct Astrocyte-Neuron Coculture) haben ihre Masterarbeit 2017 mit "sehr gut" abgeschlossen.

Raphael Hesse (cGMP-dependent roles of sAPP β and sAPP α in vitro and the relevance of cGMP in Alzheimer's disease pathophysiology) und

gnalling pathways, especially cGMP-mediated, in Alzheimer's disease and its neuropsychiatric co-morbidities 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

Lena Halter (A specific amyloid beta species inhibits the activity of ERK and the phosphorylation of ERK & CREB upon induction of long-term potentiation by glutamate in primary hippocampal neurons) and **Franz Ricken** (Characterization of the Energy Metabolism in a direct Astrocyte-Neuron Coculture) have completed the master's thesis with "excellent".

Raphael Hesse (cGMP-dependent roles of sAPP β and sAPP α in vitro and the relevance of cGMP in Alzheimer's disease pathophysiology) and **Patrick Schäfer** (Metabolic imaging in Alzheimer's Disease Using NADH

Patrick Schäfer (Metabolic imaging in Alzheimer's Disease Using NADH Autofluorescence) haben ihre Promotion zum Dr.rer.nat. im Rahmen der Graduiertenschule (Molecular Medicine) 2017 mit – magna cum laude – abgeschlossen. Herzlichen Glückwunsch!

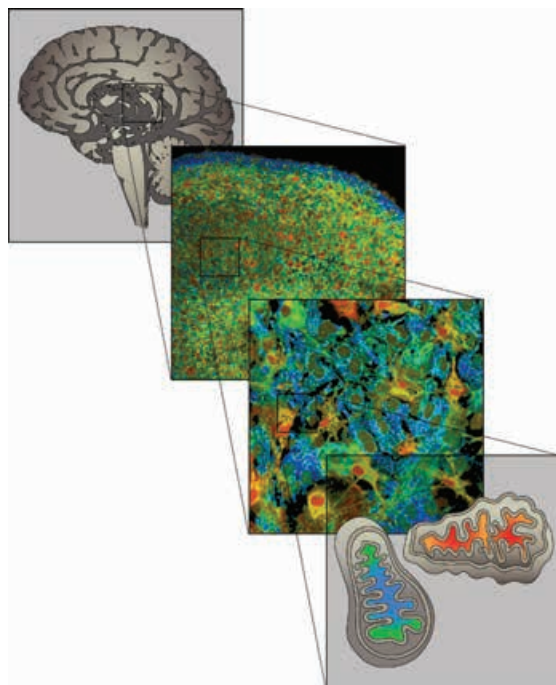
Förderung

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

Autofluorescence) completed the promotion for Dr.rer.nat. in Molecular Medicine 2017 with – magna cum laude –. Congratulations!

Funding

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



Bei altersassoziierten Erkrankungen, wie Demenzen, spielen Änderungen im zellulären Energiestoffwechsel eine wesentliche Rolle. Durch innovative Kombination von Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy (FLIM) und Phosphorescence Lifetime Imaging Microscopy (PLIM) können wir Energiestoffwechseländerungen in lebenden Zellen und Geweben mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung visualisieren.

Alterations in the cellular energy metabolism play an essential role in age-associated diseases, such as dementia. By using an innovative combination of Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy (FLIM) and Phosphorescence Lifetime Imaging Microscopy (PLIM), we can visualize energy metabolism changes in living cells and tissues with high temporal and spatial resolution.

4.09

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

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

**Ärzte:**

Dr. med. C. Leinert
O. Vintonyak

Leiterin Logopädie:

B. Lindner-Pfleghar, MSc

Logopädinnen und Logopäden:

F. Schradt, MSc
M. Friedrich
B. Meyer-Täuber
J. Wolfer
A. Keim (bis 1.10.2017)
S. Launer (1.4.-30.11.2017)
S. Barth (1.4. – 31.08.2017)
A. Lehnert (seit 1.11.2017)
V. Grüner (seit 1.1.2018)
U. Schröder B.A. (seit 1/2017 in Elternzeit)

Die logopädische Diagnostik und Therapie ist bei neurologischen Erkrankungen von zentraler Bedeutung, insbesondere bei den in der Neurologischen Klinik im RKU schwerpunkt-

4.09

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

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

Physicians:

Dr. med. C. Leinert
O. Vintonyak

Head of logopaedics:

B. Lindner-Pfleghar, M.Sc.

Logopaedics:

F. Schradt, MSc
M. Friedrich
B. Meyer-Täuber
J. Wolfer
A. Keim (until 1.10.2017)
S. Launer (1.4.-30.11.2017)
S. Barth (1.4. – 31.08.2017)
A. Lehnert (until 1.11.2017)
V. Grüner (until 1.1.2018)
U. Schröder B.A. (since 1/2017 family leave)

Logopaedic diagnostics and therapy is of fundamental importance in neurologic disease, especially in patients with neurodegenerative disorders and stroke. These patients are in particular

mäßig betreuten Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und Schlaganfällen. Diese Patienten leiden 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. Ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung und Aspirationspneumonien sind die Folge. Beide Komplikationen können durch eine sachgerechte Diagnostik, eine entsprechend abgeleitete Kostenanpassung und logopädische Dysphagietherapie effektiv verhindert werden. Daher erfolgt z.B. das Dysphagiemanagement auf unserer Stroke Unit gemäß der aktuellen Richtlinien der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) nach einem evidenzbasierten und standardisierten klinischen Behandlungspfad. Auf der Grundlage eigener Studienergebnisse, die im Januar 2017 im „Nervenarzt“ publiziert wurden („Dysphagiemanagement in der akuten Schlaganfallphase – Validierung der aktuellen Empfehlungen“ Lindner-Pfleghar & Neugebauer) kommt auf unserer Stroke Unit insbesondere bei der Erstuntersuchung akuter Schlaganfallpatienten die apparative Schluckuntersuchung (FEES = Flexible Endoskopische Evaluation

risk of Dysphasia, Dysarthria, and Dysphagia and are preferentially treated in the Neurological Clinic of the University Hospital Ulm at the RKU. . In neurodegenerative disorders, nearly every single patient suffers from dysphagia during the course of the disease depending on its respective stage. In stroke, dysphagia is seen in 50% of patients during the first days and in 25% of patients in the long-term. The two main problems with Dysphagia are the high risk for malnutrition and aspiration pneumonia. Both complications can be avoided by applying appropriate diagnostics, adjusting the diet and starting regular logopedic dysphagia therapy.

To achieve a high quality of care, our management of dysphagic patients with acute stroke follows an evidence based and standardized clinical pathway according to current recommendations in national and international guidelines. Based on these recommendations and the results of our own recent research instrumental examinations (FEES = flexible endoscopic evaluation of swallowing) are utilized on a low threshold in our Stroke Unit. (Management of dysphagia in acute stroke. A prospective study for validation of current recommendation, Lindner-Pfleghar & Neugebauer, Nervenarzt 2017).

In 2017, our certified FEES-Basic-Seminars had again a strong appeal to neurologists and logopaedics from Germany, Austria, and Switzerland. The seminars and workshops follow

des Schluckens) niederschwellig zum Einsatz.

Auch 2017 fanden wieder 2 zertifizierte FEES Basisseminare nach dem Ausbildungscurriculum der DGN,DSG und DGG 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 statt. Seit Sommer 2017 können zudem die für die Erlangung des FEES Zertifikates erforderlichen direkten Supervisionen im RKU erfolgen und sowie praktische Prüfungen abgenommen werden.

2017 wurden insgesamt 564 Untersuchungen auf den neurologischen Akutstationen, der Neurogeriatrie sowie der medizinischen Rehabilitation durchgeführt. Bis zu 4 Untersuchungen pro Woche fanden davon in der Ambulanz für neurogene Schluckstörungen statt. Dort werden Patienten, die häufig auch an andere Spezialambulanzen der Hochschulambulanz angebunden sind, klinisch-logopädisch und neurologisch sowie apparativ mit der FEES untersucht und entsprechend beraten. Ein Bedarf an klinischer und apparativer Diagnostik sowie Dysphagie therapie besteht zudem bei Patienten mit hohen Querschnittslähmungen. Auch hier kommt die FEES bei Bedarf zum Einsatz, weshalb Mitarbeiter der Abteilung auf der diesjährigen Jahrestagung der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie (DMGP) als Referenten beim Dysphagie arbeitskreis vertreten waren.

the defined curriculum of the DGN (German Society for Neurology)/DSG (German Stroke society) and impart theoretical and practical knowledge for performing FEES and obtaining the certificate of competence. In response to the great demand the seminar took place three times in 2017. 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.

In total numbers, 564 FEES examinations were conducted in 2017 in our hospital, this equates to 44 FEES per month on average and . In addition, 4 FEES were conducted per week in our specialized outpatient clinic. Our outpatient clinic supports other specialized outpatient clinics with clinical logopaedics and instrumental diagnostics and dietary and therapeutic recommendations.

As high paraplegia may also lead to dysphagia, FEES is used in these patients for diagnostic purposes as well as in order to define best dietary recommendations and to evaluate options for functional dysphagia-treatment. Due to this fact members of our team joined the DMGP-Congress (German Medical Association of Paraplegia) and supported their yearly workshop of speech- and language therapists by talks about FEES and the curricular examination.

Our interest in science is reflected

Die rege wissenschaftliche Aktivität der Gruppe spiegelt sich in Projekten zu Schluckstörungen bei spezifischen Krankheitsentitäten wieder. In einer vom Europäischen Huntington Netzwerk geförderten Studie wurde die Prävalenz und Diagnostik von Schluckstörungen bei der Huntington Krankheit untersucht. Die Daten werden aktuell ausgewertet. Außerdem trug die Gruppe zur Datenerhebung einer deutschlandweiten multizentrischen Registerstudie zur FEES-Evaluation bei. Erste Ergebnisse werden auf der diesjährigen Jahrestagung der DGG (Deutsche Gesellschaft für Dysphagie) präsentiert.

by certain projects. A prospective study multicenter for the evaluation of the prevalence of dysphagia in Huntington's disease supported by the European Huntington Network was finished in 2017 and data is currently analysed

Furthermore, our department participates in a German wide multicenter registry for the evaluation of FEES concerning procedural safety and patients'-outcome; first results will be presented at the Congress of the German Association of Dysphagia (DGD) in March 2018 in Munich.

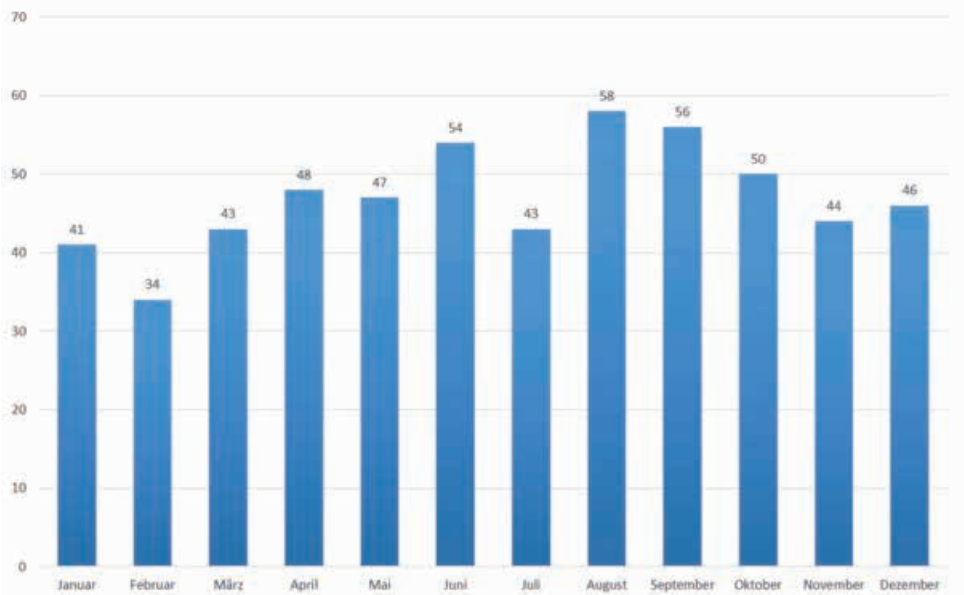


Figure: FEES examinations in 2017

4.10

Entzündliche ZNS- Erkrankungen mit Schwerpunkt MS**Leiter:**

Prof. Dr. med. H. Tumani

**Ärzte:**

Dr. med. M. Senel
 Dr. med. T. Fangerau
 Dr. med. A. Abdelhak
 D. Taranu

Studienassistentinnen/Nurses:

H. Fränkle
 J. Hoffmann
 K. Luckert

Dokumentarin:

M. Bulut

Studien-koordinator:

Dr. rer. nat. J. Schuster

Wissenschaftliche MA:

A. HUSS (PhD, Post-Doc)
 F. Bachhuber (PhD-Doktorandin)

Die Spezialsprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen umfasst die Diagnostik und Therapie von inflammatorischen Erkrankungen, wobei die **Multiple Sklerose (MS)**, ande-

4.10

Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis**Head:**

Prof. Dr. med. H. Tumani

Team:

Dr. med. M. Senel
 Dr. med. T. Fangerau
 Dr. med. A. Abdelhak
 D. Taranu

Study Nurses:

H. Fränkle
 J. Hoffmann
 K. Luckert

Documentalist:

M. Bulut

Study Coordinator:

Dr. rer. nat. J. Schuster

Research staff:

A. HUSS (PhD, Post-Doc)
 F. Bachhuber (PhD-Doktorandin)

The outpatient unit specialized on inflammatory CNS diseases offers diagnostic procedures and treatment options for inflammatory diseases, with emphasis on multiple sclerosis (MS),

re autoimmun-demyelinisierende Erkrankungen wie Neuromyelitis optica (Devic) und ADEM, Neuroborreliose, andere ZNS-Infektionen und ZNS-Vaskulitis den Schwerpunkt darstellen.

Im klinischen Bereich werden Differenzialdiagnose und 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, Immunadsorption) angeboten, wobei wir uns bezüglich der etablierten und zugelassenen Präparate an den Empfehlungen der Therapie-Konsensusgruppe des klinischen Kompetenznetzes für MS (KKNMS) orientieren (<http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/>). Eine zunehmende Anwendung finden Immunadsorption und Plasmapherese nicht nur bei steroidrefraktären Optikusneuritiden, sondern auch bei immunvermittelten Neuropathien und

other autoimmune demyelinating diseases such as neuromyelitis optica (Devic) and ADEM, neuroborreliosis, other CNS infections and CNS vasculitis.

Differential diagnosis and differential therapy of MS are performed depending on disease stage and treatment status of the patients. In cooperation with the Neurooncology Outpatient Clinic (headed by PD Dr. Lewerenz), autoimmune encephalitis (e.g., anti-NMDA) is also being treated.

In addition to standardized clinical examinations, modern diagnostic methods (standardized measurement of brain parenchyma, optical coherence tomography (OCT)) and state-of-the-art neurochemical investigations in cerebrospinal fluid (see Neurochemical Laboratory) are also used.

The causal therapy of MS includes all therapeutic options (immunomodulators, immunosuppression, plasma exchange, immunoadsorption), whereby we follow the recommendations of the therapy consensus group of the Clinical Competence Network for MS (KKN-MS) with regard to the established and approved preparations (<http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/>). Immunoadsorption and plasmapheresis are increasingly offered, not only in steroid refractory optic neuritis but also in immune mediated neuropathies and limbic encephalitis. For this purpose, a department-owned apheresis center was set up, where under the direction of Dr. Johannes Dorst routine treatments and therapy trials using various

limbischer Enzephalitis. Hierfür wurde ein abteilungseigenes **Apherese-Zentrum** aufgebaut, wo unter der oberärztlichen Leitung von Dr. Johannes Dorst mit verschiedenen Immunadsorptions-säulen routinemäßige Behandlungen und Therapiestudien durchgeführt werden.

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-multiplesklerose.de).

Die **wissenschaftlichen Schwerpunkte** umfassen die Identifizierung und Evaluation von objektivierbaren Verlaufsparametern für die Krankheitsaktivität mittels Bildgebung (MRT, OCT) und Biomarkern in Liquor, Serum, Tränen oder Stuhlproben.

Für die weitere Entwicklung wirksamerer **Therapiestrategien** werden in unserem **Studienzentrum** regelmäßig klinische Prüfungen mono- oder multizentrisch durchgeführt (Beta-Interferone, Glatirameracetat, 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 günstigen Anwendbarkeit (orale Applikation,

immunoabsorbent columns are performed.

Since 2007, our clinic has been certified by the German Multiple Sclerosis Association (www.dmsg.de) as a „recognized MS center“ and has been recognized as a reference center within the Clinical Competence Network for Multiple Sclerosis (KKNMS) (www.kompetenznetz-multiplesklerose.de). The scientific priorities include the identification and evaluation of candidate biomarkers for disease activity and disease progression using imaging (MRI, OCT), cognitive tests as well as biosamples including CSF, serum, tears or stool samples.

To further develop more effective therapeutic strategies, our study center regularly conducts mono- or multicentric clinical trials (beta-interferons, glatiramer acetate, monoclonal antibodies (natalizumab, rituximab, alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab), oral immunomodulators (fingolimod, teriflunomide, 3,4- Aminopyridine, fumaric acid, laquinimod, siponimod)). The aim of these studies is to examine the tolerability and proof of efficacy of newer single or combined preparations that may be an alternative or supplement to the established immunomodulators due to their more favorable applicability (oral administration, 4-weekly or once-yearly i.v.) or other mechanism of action.

Furthermore, we organize regular meetings including information events for those affected and relatives (in co-

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.

operation with the AMSEL self-help group, the Dietenbronn specialist clinic and MS specialist practices) and symposia for physicians on current developments in the field of multiple sclerosis.

The scientific work is supported by industrial partners, BMBF and 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. Wagner
PD Dr. med. J. Lewerenz



Ärzte:

F. Becker
Dr. med. C. Lang
T. Wildermann
Stationsärzte der Epilepsiestation

MTAs und Study Nurses:

C. Appel
S. Boschka
T. Esmaili
D. König
C. Leistner
S. Loepke
G. Lutz (bis 04.2017)
S. Milde
C. Schäfer
M. Schmidt
J. Ströbele
S. Baur

Im RKU werden jährlich ca. 600 Patienten ambulant (Spezialsprechstunde für Epilepsie) und ca. 1500 Patienten stationär mit Epilepsien oder unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten untersucht und behandelt.

4.11 Epilepsy



Head:

PD Dr. med. J. Wagner
PD Dr. med. J. Lewerenz

Team:

F. Becker
Dr. med. C. Lang
T. Wildermann
Stationsärzte der Epilepsiestation

MTA and study nurses:

C. Appel
S. Boschka
T. Esmaili
D. König
C. Leistner
S. Loepke
G. Lutz (until 04.2017)
S. Milde
C. Schäfer
M. Schmidt
J. Ströbele
S. Baur

The RKU examines and treats annually approx. 600 outpatients (Specialist Epilepsy Outpatient Clinic) and approx. 1500 inpatients with epilepsies or for differential diagnosis.

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 2017 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). Ferner liefen im Jahre 2017 noch eine retrospektive Studie zur Brivaracetam (EP0104) und eine Anwendungsbeobachtung zur Monotherapie mit Lacosamid (EP0076)

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

The focus in outpatients is on diagnosis at the initial presentation, dose adjustment of medication or optimizing 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 2017 ongoing 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). Furthermore, a retrospective study on Brivaracetam (EP0104) and an observational monotherapy study on lacosamide (EP0076) were also performed in 2017 and are still ongoing.

Outpatient treatment offers comprehensive consultation on a variety of social issues (such as career choice, fertility, driver's license). The epilepsy outpatient clinic 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

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

Das stationäre Diagnostikangebot umfasst das Routine-EEG, das mobile Langzeit-EEG und das Video-EEG-Monitoring zur differentialdiagnostischen und prächirurgischen Epilepsieabklärung. Eine dünn geschichtete 1,5 Tesla MRT-Bildgebung mit einem auf epileptologische Fragestellungen speziell abgestimmten Programm steht zur Verfügung. Zudem planen wir bei prächirurgischen Patienten mit aläsi-onellem 1.5 Tesla MRT eine erneute Untersuchung in einem hochmodernen 3 Tesla Forschungs-MRT, um hierdurch möglicherweise Strukturauffälligkeiten zu detektieren, die zuvor nicht sichtbar waren. Ein entsprechender Ethikantrag ist bereits eingereicht. Zusätzlich zur rein visuellen Befundung des MRTs durch die behandelnden Ärzte und epileptologisch erfahrenen Neuroradiologen stehen eine ganze Reihe computergestützter MRT-Analysen zur Verfügung, wie z.B. Volumetrie, Faserbahndarstellung mittels DTI und morphometrische Analyse zur FCD-Detektion. Hier besteht seit 2012 eine enge Kooperation mit der Arbeitsgruppe „Bildgebende Verfahren in der Neurologie“. Darüber hinaus bieten wir auch ergänzende bildgebende Verfahren wie das Sprach-fMRT zur Sprach-

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

The range of inpatient diagnostic tests includes routine EEG, mobile long-term EEG and video-EEG monitoring for differential diagnostic and presurgical epilepsy evaluation. Also available is thin-slice 1.5 Tesla MRI imaging with a programme specifically tailored to clinical issues of epileptology. In presurgical patients with negative 1.5 Tesla MRI, we plan to re-scan these patients in a state-of-the-art 3 Tesla scientific MRI in order to facilitate the detection of very subtle lesions not visible on prior 1.5 Tesla imaging (application for ethical approval submitted). Beside the visual inspection of the structural scans by the treating physicians and neuroradiologists with substantial expertise in epilepsy, we also perform various computer-based MRI analyses such as volumetry, DTI, and morphometric analyses for enhancing FCD detection. Concerning this issue, there is a close cooperation with the working group “Imaging Techniques in Neurology”. In addition, we also provide complementary imaging techniques such as language fMRI, FDG-PET, and we also plan to establish interictal and ictal SPECT examinations at the RKU in close cooperation with the Department of Nuclear Medicine.

lateralisation an. Ebenso stehen nuklearmedizinische Verfahren wie das FDG-PET zur Verfügung und zudem planen wir die Realisierung ictaler und interiktaler SPECT-Untersuchungen für 2018. Hier besteht eine enge Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin.

Im stationären Bereich fanden im Jahr 2017 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, sozialmedizinische Beratung oder neuropsychologische Diagnostik und Behandlung.

Ein weiterer Schwerpunkt stellt die Behandlung des Status epilepticus -insbesondere des non-convulsiven Status epilepticus - bei Patienten im hohen Lebensalter dar. In Kooperation mit der Intensivstation erfolgte hier eine weitere Optimierung und Standardisierung der diagnostischen und therapeutischen Abläufe.

Für das Video-EEG-Monitoring konnte Ende dieses Jahres eine umfassende Modernisierung der kompletten Anlage erfolgen, so dass sich nun alle 3 Video-EEG-Untersuchungsplätze auf dem neuesten Stand der Technik befinden. Alle Techniken der prächirurgischen Video-EEG-Diagnostik einschließlich invasiver EEG-Ableitungen mit subduralen Streifen- und Plattenelektroden

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 program, 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 lies on the treatment of status epilepticus, in particular of non-convulsive status epilepticus, in older patients. In cooperation with the intensive care unit, we were able to further optimize the diagnostic and therapeutic work-up in this regard.

At the end of 2017, the video-EEG unit was completely modernized, so that we can now offer an up-to-date monitoring-system for presurgical and differential diagnostic work-up.

All techniques used in presurgical video-EEG diagnostics, including invasive EEG leads with subdural strip and plate electrodes as well as intracerebral depth electrodes are available. We collaborate closely with the Department of Neurosurgery at the Ulm University Hospital (Günzburg). The epilepsy group assists with on-site evaluation of inoperative electrocorticography (including speech mapping) and all types of epilepsy surgery procedures are available. Candidate patients for epilepsy surgery are intensively discussed in interdisciplinary case

sowie intracerebrale Tiefenelektroden sind möglich. Es besteht eine enge Kooperation mit der Neurochirurgie der Universitätsklinik Ulm (Günzburg), in deren Rahmen vor Ort durch das Epilepsie-Team intraoperative Elektrocorticographien (inklusive Sprachmapping) ausgewertet werden. Ferner werden im Rahmen der regelmäßig stattfindenden interdisziplinären epilepsiechirurgischen Fallkonferenzen konsenterte epilepsiechirurgische Eingriffe durch die Epilepsie-Neurochirurgen in Günzburg durchgeführt. Sämtliche epilepsiechirurgische Operationstechniken stehen durch die Kollegen in Günzburg zur Verfügung.

Seit Oktober 2017 steht die Epileptologie unter einer neuen Leitung von Herrn PD Dr. med. Jan Wagner. Herr Wagner war zuvor viele Jahre in der Klinik für Epileptologie in Bonn und zuletzt am Epilepsiezentrum Hessen an der Uniklinik Marburg tätig und bringt eine umfassende Erfahrung und Expertise insbesondere im Bereich der Prächirurgie und der strukturellen Bildgebung mit. PD Dr. Jan Wagners wissenschaftliches Interesse erstreckt sich ferner auf die Therapie und Bildgebung bei Patienten mit Epilepsie aufgrund von Autoimmunencephalitiden, ein Feld, in dem Ulm hinsichtlich der klinischen Charakterisierung und Labordiagnostik (PD Dr. Jan Lewerenz) im Rahmen des GENERATE (German Network on Research of Autoimmune Encephalitis)-Registers aktiv ist (für mehr Information: Neuroonkologie, Liquorlabor).

conferences which take place regularly.

Since October 2017, PD Dr. med. Jan Wagner is the new head of the epilepsy unit at the RKU. Dr. Wagner has been working at the Department of Epileptology in Bonn and at the Epilepsy Center Hessen in Marburg and has a profound expertise especially in epilepsy surgery and imaging techniques. Dr. Jan Wagner's scientific interest also extends to treatment and imaging of epilepsy in patients with autoimmune encephalitis, a field where Ulm is scientifically active with regard to laboratory diagnostics and clinical characterization (PD Dr. Jan Lewerenz) within the GENERATE (German Network on Research of Autoimmune Encephalitis) registry (for more information see: Neurooncology, CSF laboratory).

Finally, the 8. Patient Epilepsy Information Evening took place in the fabulous Stadthaus in Ulm in the middle of October 2017. We appreciated a great attendance, interesting talks, and inspiring discussions. We are grateful to all participants and we are already planning the next meeting in fall 2018.

Mitte Oktober 2017 fand zudem der 8. Tag der Epilepsie im Stadthaus in Ulm statt. Hier freuten wir uns über eine rege Beteiligung, interessante Vorträge und angeregte Diskussionen. Wir bedanken uns ganz herzlich bei allen Beteiligten und planen eine erneute Veranstaltung im Herbst 2018.



The Epilepsy team (from left to right): S. Boschka, PD Dr. J. Lewerenz, C. Appel, M. Schmidt, S. Baur, Dr. C. Lang, M. Grimm, T. Wildermann, S. Milde, J. Ströbele, F. Becker, Dr. J. Wagner

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
Dr. med. J. Roßkopf

Study Nurses:

D. Hueske

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

Das Ziel der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen ist die in-

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
Dr. med. J. Roßkopf

Study nurses:

D. Hueske

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

dividuelle Betreuung der Patienten mit Erkrankungen aus dem weiten Bewegungsstörungen-Spektrum, insbesondere zur Second Opinion bei diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen. Die Neurologische Klinik ist Mitglied im Kompetenznetz Parkinson und der German Parkinson Study Group, und die Neurologische Hochschulambulanz dient als Referenzzentrum für die Region. Der klinische Schwerpunkt der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt sowohl in der Differenzialdiagnose einschließlich Erstdiagnostik als auch in der Differenzialtherapie von Patienten mit Parkinson-Syndromen in verschiedenen Erkrankungsstadien. Ein besonderer Fokus der Ambulanz für Bewegungsstörungen liegt in der Durchführung klinischer Studien zu neuen Therapieformen für dieses Erkrankungsspektrum.

Insgesamt wurden im Jahr 2017 erneut über 1200 Patienten betreut (einschließlich Studienpatienten), entsprechend dem sehr hohen Niveau 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. J. Kassubek ist seit 2017 Mitglied des wissenschaftlich-medizinischen Beirats der Deutschen PSP-Gesellschaft e.V..

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 the differential diagnosis including initial diagnosis and differential therapy for patients with parkinsonian syndromes at all clinical stages. The outpatient clinic for movement disorders has a special longstanding expertise in clinical trials for new types of therapies for these diseases.

In 2017, 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 during 2017, several lectures for patients / lay groups have been given by members of the working group.

Parkinson's disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes

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 and PSP throughout 2017, with the core team D. Hueske and M. Kunz. The aims of the total of 8 novel or ongoing clinical trials for the neurodegenerative Parkinsonian syndromes was to identify substan-

M. Parkinson und andere neurodegenerative Parkinson-Syndrome

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 Nurse) und M. Kunz (Studienarzt) fortgeführt.

Die Ziele der insgesamt 8 laufenden bzw. neu initiierten klinischen Studien zu Morbus Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen (2017 insbesondere zur PSP) waren es, Substanzen zu identifizieren, die den klinischen Verlauf dieser progredienten Erkrankung günstig beeinflussen können. Hierbei sind es Ansätze, die symptomatische Therapie insbesondere bei motorischen Fluktuationen und dem Spektrum der nicht-motorischen Symptome (bei M. Parkinson) zu verbessern und auch erstmals Studien zu Antikörpern gegen das jeweilige pathologische Agens (Tau (2017) resp. α -Synuklein (2018)) durchzuführen. Das Studienzentrum Ulm gehörte hierbei in mehreren Studien zu den Top-Rekrutierern; bei einer 2017 abgeschlossenen und einer weiteren 2018 startenden Studie stellt Ulm den National Coordinator (LKP, J. Kassubek). Ulm ist zudem Zentrum der BMBF-geförderten Studie LANDSCAPE (Parkinson-Krankheit und Demenz: eine longitudinale Studie) sowie der Patientenregister- und Beobachtungsstudie ProPSP des DZNE zur PSP.

In der Therapie des Morbus Parkin-

son which have a positive effect on the clinical course of these progressive diseases, including for the first time trials with antibodies against the pathological sub-strate (α -synuclein, tau). In Parkinson's disease, the focus was to improve the symptomatic therapy for motor fluctuations and the spectrum of non-motor symptoms. The Ulm clinical trial centre is amongst the top recruiters in many of these studies; in two studies 2017 and 2018 the national coordinator was J. Kassubek. In addition, Ulm is included as a centre of the BMBF-funded registry study LANDSCAPE (Parkinson's Disease and dementia: a longitudinal study) and the DZNE registry ProPSP for PSP.

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.

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, mMID), and the video-oculography (chap-

son werden alle modernen therapeutischen Optionen angeboten. Invasive Verfahren wie der Einsatz von intermittierenden-der/kontinuierlicher subkutaner Applikation von Apomorphin stehen zur Verfügung; insbesondere wird die kontinuierliche Gabe von L-DOPA als Suspension über Pumpe via PEJ (LCIG) bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung an einem stetig wachsenden Patientenkollektiv eingesetzt.

Die Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm (Dr. U. Baezner) zur Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation (DBS) mit Zielpunkt Nucleus subthalamicus wurde erfolgreich fortgeführt; in diesem Rahmen werden die Patienten mit DBS in einer interdisziplinären Sprechstunde der Neurologischen und Neurochirurgischen Kliniken der Universität Ulm betreut. Auch zur operativen Therapie bei Patienten mit Dystonie und essentiellm Tremor wird die DBS in Ulm regelhaft eingesetzt.

Für die Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen ist neben der im Mittelpunkt stehenden klinischen Untersuchung einschließlich 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. die Ultraschalluntersuchung der Substantia nigra, MRT zur Diagnostik anderer neurodegenerativer und symptomatischer Parkinsons syndromen sowie die nuklearmedizinische Bildgebung. Hinsichtlich der

ter 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. In terms of the several scientific studies on computer-based MRI analyses conducted in 2017, please cf. to the chapter by the NeuroImaging Working Group.

The project together with the University of Applied Science Neu-Ulm (Prof. R. Blechschmidt) for conception, development and evaluation of a telemonitoring device for Parkinson's Disease patients was carried forward, with completion of the thesis (hum. biol.) by N. Piro.

Patients with neurodegenerative Parkinsonian syndromes are registered in the clinic's biobank including specific projects (collaboration with Prof. K. Danzer).

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).

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 cen-

wissenschaftlichen Studien zu Computerbasierter MRT wird auf entsprechende Abschnitte im Beitrag der Arbeitsgruppe für Bildgebung verwiesen. Insbesondere wurde Dr. M. Gorges für ein Projekt zur Hypothalamus-Volumetrie bei M. Parkinson mit dem Preis der Deutschen Parkinsongesellschaft (DPG) ausgezeichnet.

Im Rahmen des gemeinsamen Projektes mit der Hochschule Ulm (Prof. R. Blechschmidt) zur Konzeption, Entwicklung und Evaluation eines interoperablen Telemonitoringsystems für Patienten mit Morbus Parkinson wurde die Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanbiologie durch Frau Dr. Piro abgeschlossen; das Projekt wird 2018 fortgeführt.

Für Patienten mit M. Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen erfolgt eine Erfassung in der Biobank der Klinik einschließlich zusätzlicher spezifischer Projekte (Kooperation mit Prof. K. Danzer).

tre 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.



Abbildung 1: Überreichung der Preise der Deutschen Parkinson-Gesellschaft (DPG) an die Preisträger einschließlich Dr. Martin Gorges (Mitte) durch Prof. Dr. Jens Volkmann im Rahmen des DPG Jahreskongresses 2017 in Baden-Baden.

Figure 1: Award winners of the German Parkinson society (DPG) 2017 including Dr. M. Gorges (middle) at the DPG conference 2017.

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).

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.



The Extrapyramidal 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



Leiter:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt
Prof. Dr. med. C. von Arnim
Prof. Dr. med. A. C. Ludolph



Team:

Prof. Dr. med. J. Kassubek
Dr. C. med. Leinert
Dr. A. med. Rosenbohm
Prof. Dr. med. I. Uttner
Dr. med. R. Dürr
Dr. med. R. Koenen

Psychologen:

C. Habermaier, M.Sc.
S. Spohn, M.Sc.
Dipl. Psych. O. Küster
C. Vazquez, M.Sc.

Stationäre Betreuung geriatrischer Patienten in der Neurologischen Klinik

In den letzten Jahren hat sich aufgrund des demographischen Wandels eine zunehmende Verschiebung des Altersspektrums der behandelten Patienten ins höhere Lebensalter ergeben. In der Altersmedizin sind zwei Drittel der Diagnosen neurologisch-psychiatrisch. Mit dem zunehmenden Anteil alter

4.13 Geriatrics in Neurology



Head:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt
Prof. Dr. med. C. von Arnim
Prof. Dr. med. A. C. Ludolph

Team:

Prof. Dr. med. J. Kassubek
Dr. C. med. Leinert
Dr. A. med. Rosenbohm
Prof. Dr. med. I. Uttner
Dr. med. R. Dürr
Dr. med. R. Koenen

Psychologen:

C. Habermaier, M.Sc.
S. Spohn, M.Sc.
Dipl. Psych. O. Küster
C. Vazquez, M.Sc.

Inpatient care of geriatric patients in the Neurological Clinic

The last years have seen an increasing shift in the age spectrum into the older age group because of the demographic change. In geriatric medicine, two-thirds of the diagnoses are neurological-psychiatric. As the proportion of older people increases, the professional diagnosis, therapy and prevention

Menschen kommt der fachgerechten Diagnose, Therapie und nicht zuletzt der Prävention eine immer größere Bedeutung zu. Für eine angemessene Behandlung sind sowohl neurologisches und psychiatrisches Fachwissen als auch umfangreiche geriatrische Kenntnisse von großer Bedeutung. Dies umfasst nicht nur akut-medizinische Aspekte, sondern auch rehabilitative und präventive Themen.

Im gesamten RKU wurden 2017 über 3.500 Patienten mit einem Alter über 65 Jahre stationär behandelt, davon etliche mit geriatrischem Kontext. In der Neurologie waren insgesamt knapp 50% der stationär behandelten Patienten über 65 Jahre, davon 15% sogar über 80 Jahre alt. Rein zahlenmäßig sehen wir im RKU den größten Anteil an älteren Patienten auf der Schlaganfallstation (Stroke Unit/Intermediate Care Unit). Viele der älteren Patienten weisen eine geriatricspezifische Multimorbidität und aufgrund von komplexen Krankheitsbildern einen geriatricspezifischen Versorgungsbedarf auf. Bei diesen Patienten kommt zur Identifikation und optimalen Betreuung der „Geriatric-Check“ (s.u.) entsprechend dem Landesgeriatriekonzept Baden-Württemberg zum Einsatz. Auf dieser Basis können weitere Maßnahmen (z.B. Auswahl der weiteren Reha, geriatrische Fallkonferenz, etc.) gezielt geplant werden, wobei wir in bewährter Weise eng mit der Klinik für Kardiologie (Innere Medizin I) und anderen Abteilungen des Universitätsklinikums zusammenarbeiten. Nach Abschluss der akut-neurologischen Behandlung werden die Patienten entsprechend

are becoming increasingly important. For adequate treatment, neurological and psychiatric expertise and extensive geriatric knowledge are critical. This includes not only acute medical aspects at geriatric care, but also rehabilitative and preventative topics.

In 2017, more than 3,500 patients over the age of 65 were hospitalized in the entire, several of them with a geriatric context. Almost 50% of all patients were over 65 years old, and 15 % of patients were over 80 years old. In terms of numbers, we see the largest proportion of older patients at the Stroke Unit/Intermediate Care Unit of the RKU. Many of the older patients have geriatric-specific multimorbidity and, due to their complex clinical conditions, geriatric-specific needs. For these patients, the „geriatric check“ (see below) is used for identification and optimum care in accordance with the state geriatric care concept of Baden-Württemberg. On this basis, further measures (for example, selection of further rehabilitation, geriatric case conference, etc.) can be planned in a targeted manner, in which we work closely with the Department of Cardiology (Internal Medicine I) and other departments of the University Hospital. Following the completion of acute neurological treatment, the patients continue to receive optimal care in the corresponding rehabilitation departments (Phase B, C, D at the RKU) or in geriatric rehabilitation within the framework of the Geriatric Center, in order to promote participation in every day life.

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

Neurogeriatrie

In der Klinik für Neurogeriatrie und Neurologische Rehabilitation unter der Leitung von Frau Prof. Christine von Arnim werden geriatrische Patienten mit neurologischen Erkrankungen akut-medizinisch und frührehabilitativ behandelt.

Der Schwerpunkt 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 Selbstständigkeit 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) zugrun-

Neurogeriatrics

In neurogeriatrics, we offer treatment for geriatric patients with neurological diseases.

The main focus is in cerebrovascular and neurodegenerative diseases (including cerebral ischemia, intracerebral bleeding, dementia, Parkinson's disease). The goal of treatment is the promotion of social participation as well as the independence of the patients in accordance with 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 neurogeriatrics 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 affects 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 patients. It is particularly important for us to ensure the functional improvement that has been achieved in the hospital endures beyond the hospital stay.

This sustainability includes, in particular, early integration of relatives and professional caregivers into the

de liegt. Mit gezielten pflegerischen, therapeutischen und medizinischen 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 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.

Im Rahmen des Aufbaus der Station fanden umfangreiche Schulungsmaßnahmen für die beteiligten Berufsgruppen statt, die als Bestandteil eines umfangreichen Fortbildungsprogrammes, welches allen Mitgliedern des GZU offen steht, weiterhin regelhaft angeboten werden.

patient's treatment. Planning of further care and 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 improve the life of people with dementia and their relatives in the best possible way. In this way, the inpatient stay should also be seen as a "window of opportunity".

As part of the construction of the station, extensive training measures were employed for the occupational groups involved, and these continue to be regularly offered as part of a comprehensive advanced training program open to all members of the GZU.

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 and offer support for daily life, thus creating the prerequisites for finding solutions to many everyday problems that are often not addressed.

GZU

The GZU was established as result of the cooperation between the following institutions: Agaplesion Bethesda Ulm Geriatric Hospital, Ulm University Hospital with its Departments of Internal Medicine I and II as well as Psychiatry and Psychotherapy III and the University and Rehabilitation Hospitals Ulm (RKU) with their disciplines Orthopaedics and Neurology. The group has la-

In Kooperation mit der Diakonie Ulm wurde ein von Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (BMSFSJ) gefördertes 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

Das Geriatriische 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)

ter joined by the hospitals of Ehingen, Blaubeuren and Langenau (Alb-Donau District). The Department of Neurology at the RKU was one of the original 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. Currently, Dr. Klaus, University Hospital Ulm, Internal Medicine I, has 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.

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

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 Geschäftsstelle wechselt jährlich zwischen dem Universitätsklinikum und dem RKU. Aktuell hat Dr. Klaus, Universitätsklinik Ulm, Innere Medizin I, das Amt des Geschäftsführers inne.

Seit über 20 Jahren ist das GZU der erste Ansprechpartner für Kliniken und alle Institutionen der Altenhilfe in Stadt und Landkreis.

Spezialambulanzen

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

Wissenschaftliche Projekte mit geriatrisch-relevanten Fragestellungen

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

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:

Special Medicine - Joint project: Medication and life situation in old age with Ulm involvement from the Agaplesion Bethesda Clinic (Prof. M. Denking), the Department of Psychiatry III (Prof. C. Schönfeldt-Lecuona) and the Department of Neurology (Prof. von Arnim).

Innovation Fund (GBA): PAWEL: Patient safety, cost effectiveness and quality of life: Reduction of delirium risk and POCD after elective surgery in old age with Ulm involvement from the Agaplesion Bethesda Clinic (Prof. M. Denking), the Orthopedic University Clinic (Prof. Dr. H. Reichel), the Department of Cardiac Surgery (Prof. Dr. A. Liebold) and the Department of Neurology (Prof. Dr. AC Ludolph, Prof. C. von Arnim). Delirium has been shown to be associated with increased morbidity and mortality, cognitive impairment, dementia progression and institutionalization rate. In the case of elective surgery in old age, quality of life should be achieved with due economic efficiency. Under the direction of the Geriatric Center in Tübingen (project leader Ulm: Prof. von Arnim), the project investigates the extent to which trans-sectoral multimodal delirium prevention intervention improves the quality of life in elective interventions on patients over 70. The goal is to redu-

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. Denkinger), der Klinik für Psychiatrie III (Prof. C. Schönfeldt-Lecuona) und der Klinik für Neurologie (Prof. C. von Arnim).

Innovationsfond (GBA): PAWEL: Patientensicherheit, Wirtschaftlichkeit und Lebensqualität: Reduktion von Delirrisiko und POCD nach Elektivoperationen im Alter mit Ulmer Beteiligung aus der Agaplesion Bethesda Klinik (Prof. M. Denkinger), der orthopädischen Universitätsklinik (Prof. Dr. H. Reichel), der Klinik für Herzchirurgie (Prof. Dr. A. Liebold) und der Klinik für Neurologie (Prof. Dr. A.C. Ludolph; Prof. C. von Arnim). Delirien gehen valide erfassbar mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität, kognitiven Einschränkungen, Demenzprogression und Institutionalisierungsrates einher. Bei elektiven Eingriffen im Alter soll Lebensqualität bei gebotener Wirtschaftlichkeit erreicht werden. Das Projekt untersucht unter der Leitung des Geriatriischen Zentrums in Tübingen (Projektleitung Ulm: Prof. von Arnim), inwieweit eine transsektoral-multimodale Delirpräventionsintervention bei elektiven Eingriffen an über 70-Jährigen die Lebensqualität verbessert, indem sie Delirprävalenz und kognitive Defizite senkt und ob diese im deutschen Gesundheitssystem

ce delirium prevalence and cognitive deficits and to determine whether this is cost-effective in the German health care system from the point of view of service providers and from the cost-bearer perspective. In addition, the PAWEL-R substudy aims to capture biological and clinical predictors of POD in order to create a delirium risk score.

Teaching Geriatrics

In 2017, 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. Hübers, PD Dr. Leuwerenz, Prof. Dr. Pinkhardt, Dr. Rosenbohm)
- Integrated seminar - Module 9 "At the age of 66" (Prof. Dr. v. Arnim, Prof. Dr. Uttner)

tem – aus Leistungserbringer- und aus Kostenträgersicht - kosteneffizient ist. Zudem sollen in der Substudie PA-WELR biologische und klinische Prädiktoren für das POD erfasst werden, um einen Delirrisikoscore zu erstellen.

Lehre Geriatrie

Auch im Jahr 2017 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. Hübers, Dr. Leinert, PD Dr. Neugebauer, Prof. Dr. Pinkhardt, Dr. Rosenbohm)
- Integriertes Seminar-Modul 9 „Mit 66 Jahren“ (Prof. Dr. v. Arnim, Prof. Dr. Uttner)



The Geriatrics in Neurology Team 2017

4.14



Glutamathomöostase und anti-oxidative Signalwege im Nervensystem

Leiter:

PD Dr. med. J. Lewerenz



Mitarbeiter:

Cand. med. F. Appelt
Cand. med. M. von Wangerow
Cand. med. R. Klaus
Cand. med. J. Biedermann
T.-D. Voss, MSc

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 x_c^- bewirkt hinsichtlich der Glutamathomöostase im ZNS das Gegenteil: über diesen Transporter wird die Aminosäure Cystin unter Export des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat in Zellen transportiert. Hierdurch kann dieser Transporter nicht nur die Synthese des Antioxidans Glutathion, für

4.14



Glutamate homeostasis and antioxidant signalling pathways in the nervous system

Head:

PD Dr. med. J. Lewerenz

Team:

Cand. med. F. Appelt
Cand. med. M. von Wangerow
Cand. med. R. Klaus
Cand. med. J. Biedermann
T.-D. Voss, MSc

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 x_c^- plays an opposite 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

das Cystein ein essentielles Substrat darstellt, sondern auch die extrazelluläre Glutamatkonzentration im Gehirn regulieren (Abb.1). Ersteres kann ei-

antioxidant glutathione, for which cysteine is an essential substrate, but also the extracellular glutamate concentration in the brain (Fig. 2). The former

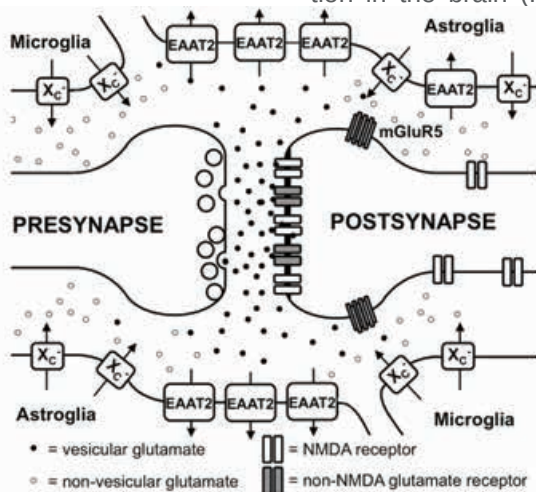


Abbildung 1: Der Glutamatmetabolismus des Gehirnes. Vesikuläres Glutamat wird in den synaptischen Spalt freigesetzt und aktiviert postsynaptisch ionotrope Glutamatrezeptoren. Glutamat wird rasch von astroglialen Glutamattransportern, insbesondere EAAT2, wieder aufgenommen. Dem synaptischen Spalt entweichendes Glutamat kann perisynaptische metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluR5) aktivieren. Mikroglia und Astrozyten setzen nicht-vesikulär Glutamat in den extrasynaptischen Extrazellulärraum über System X_c^- (X_c^-) frei, wo dieses extrasynaptische NMDA-Rezeptoren aktivieren kann (aus Lewerenz & Maher, *Front Neurosci.* 2015, 16;9:469)

Fig. 1: 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 X_c^- (X_c^-) where it can activate extrasynaptic NMDA receptors (from Lewerenz & Maher, *Front Neurosci.* 2015, 16;9:469).

nen Schutz vor oxidativem Stress, der in vielen neurodegenerativen Erkrankungen vorliegt, bedingen, während Letzteres durch Aktivierung von Glutamatrezeptoren, insbesondere vom NMDA-Subtyp zu einer Veränderung der epileptogenen Schwelle, neuronaler Exzitotoxizität und Verhaltensänderungen führen kann (Abb. 2).

System x_c^- wird bei primär entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems, wie der Multiplen Sklerose, aber

may provide protection from oxidative stress, which occurs in many neurodegenerative diseases, 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.

System x_c^- is upregulated in primarily inflammatory diseases of the nervous system, such as multiple sclerosis,

auch im Rahmen der sekundären Neuroinflammation bei primär neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Erkrankung und Amyotrophen Lateralsklerose hochreguliert.

but also as a consequence of secondary neuroinflammation in primarily neurodegenerative diseases, e.g. Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Of note, these disea-

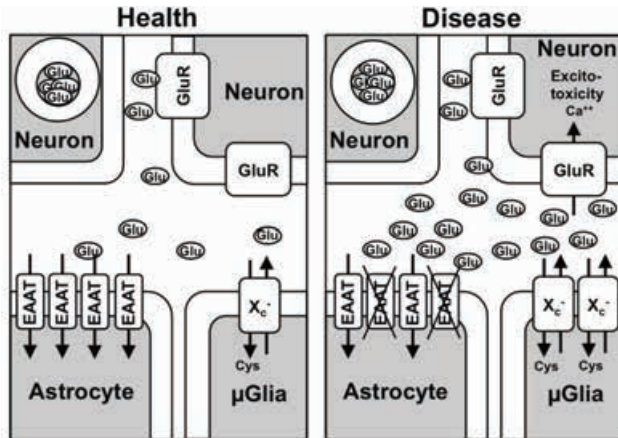


Abbildung 2: Die Glutamat-Hypothese bei neurodegenerativen und neuroinflammatorischen Hirnerkrankungen. Dysregulation des extrazellulären Glutamats durch Hochregulation des Systems X_c^- in Astroglia und Mikroglia (μ Glia) bei gleichzeitiger Herabregulation der astrozytären Glutamattransporter (EAAT = 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. 2: The glutamate hypothesis in neurodegenerative and neuroinflammatory brain diseases. Dysregulation of extracellular glutamate by upregulating system X_c^- in astrocytes and microglia (μ Glia) 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).

Bei diesen Erkrankungen wird ebenfalls eine Herabregulation des wichtigen zerebralen Glutamatimporters EAAT2 gefunden. Dies spricht dafür, dass bei diesen Erkrankungen eine Störung der Glutamat-Homöostase vorliegt.

Zentrales Forschungsthema der Arbeitsgruppe ist es, zu verstehen, wie System x_c^- , zum Teil in Zusammenspiel mit einer gegenläufigen Regulation von EAAT2, im ZNS reguliert wird. In 2017 konnte die Arbeitsgruppe zu

ses are also characterized by a cerebral downregulation of the most important glutamate importer EAAT2.

The main aim of the group is to characterize the molecular mechanisms, how system x_c^- – in part associated with an opposite regulation of EAAT2 – is regulated in the CNS. In 2017, the group could contribute to a publication of the lab of Ann Massie, Brussels, that could show that system x_c^- expressed in invading immune

einer Publikation der Arbeitsgruppe von Prof. Ann Massie, Brüssel, beitragen, in der gezeigt werden konnte, dass System x_c^- in invadierenden Immunzellen die Krankheitsschwere in einem Tiermodell der Multiplen Sklerose verstärkt (Mercks et al., J Neuroinflammation. 2017 Jan 13;14(1):9). Andererseits konnte zusammen mit der gleichen Arbeitsgruppe nachgewiesen werden, dass die neuroprotektive Wirkung des Antikonvulsivums Zonisamid in einem Mausmodell der Parkinson-Erkrankung nicht durch eine Modulation von System x_c^- bedingt ist (Bentea et al., Exp Neurol. 2017 Apr;290:15-28). Durch unsere Projekte versprechen wir uns eine weitere Aufklärung der Rolle, die eine veränderte Glutathomöostase über chronische Exzitotoxizität bei Neurodegeneration (Lewerenz & Maher, Front Neurosci. 2015, 16;9:469) als auch über veränderte neuronale Erregbarkeit bei Verhaltensänderungen spielen könnte.

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 x_c^- in Astrozyten führen (Abb. 3). Wir erhoffen uns hier, neue Einblicke in die Rolle dieses Transporters bei zerebralen Entzündungsprozessen auf die Glutathomöostase und daraus möglicherweise resultierende Exzitotoxizität zu erhalten. Der medizinische Doktorand Michael von Vangerow konnte zeigen,

cells determines disease severity in experimental autoimmune encephalomyelitis, an animal model of multiple sclerosis (Mercks et al., J Neuroinflammation. 2017 Jan 13;14(1):9). On the other hand, in a collaborative work with the same lab, it could be shown that the neuroprotective activity of the anticonvulsive drug zonisamide is not mediated by modulation of system x_c^- expression (Bentea et al., Exp Neurol. 2017 Apr;290:15-28). As a result of our projects, we want to clarify the role that an altered glutamate homeostasis might play via chronic excitotoxicity in neurodegeneration (Lewerenz & Maher, Front Neurosci. 2015, 16;9:469) and via altered neuronal excitability in shaping behavioral responses.

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 x_c^- in astrocytes (Fig. 3). Herewith, we hope to gain new insights into the role of this transporter in the changes of glutamate homeostasis associated with neuroinflammatory processes, possibly leading to excitotoxicity. The medical student Michael von Vangerow could show that the mood stabiliser lithium in doses therapeutically used in humans induces system x_c^- in neural cells and astrocytes. This project is continued by Jakob Biedermann. He investigates whether the antidepressive-like activity

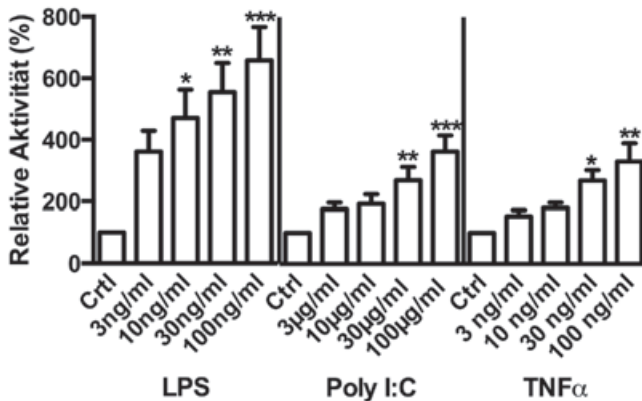


Abbildung 3: Die Rolle inflammatorischer Signalwege bei der Regulation der astroglialen System X_c^- -Expression. Sowohl bakterielles Lipopolysaccharid (LPS), ein TLR4-Agonist, als auch der TLR3-Agonist Polyinosinsäure:Polycytidinsäure (Poly I:C) und das inflammatorische Zytokin Tumornekrosefaktor α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

Fig. 3: The role of inflammatory signalling pathways in the regulation of system x_c^- 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 X_c^- measured as homocysteic acid-inhibitable uptake of [3H]-glutamate in microglia-free primary murine astrocytes (LPS/Poly I:C: data by Frederic Appelt, TNF α : data by Richard Klaus).

dass der Stimmungstabilisierer Lithium in beim Menschen angestrebten therapeutischen Dosen die Aktivität von System x_c^- in neuronalen Zellen und Astrozyten in vitro hochreguliert. Dieses Projekt wird gerade von Jakob Biedermann fortgeführt, in dem er u.a. untersucht, ob die durch Lithium induzierte Reduktion depressionsähnlichem Verhaltens bei Mäusen mit einer zerebralen Hochregulation des System x_c^- in Verbindung steht.

Komplementär zu diesen Projekten ist es das Ziel von Timo-Daniel Voss im Rahmen seiner naturwissenschaftlichen Doktorarbeit, die molekularen Mechanismen der Herabregulation des wichtigsten zerebralen Glutamatimporters EAAT2, die bei Neuroinflammation und –degeneration uniform

of lithium is associated with an cerebral upregulation of system x_c^- in mice.

Complementary to these projects, the aim of the PhD project of Timo-Daniel Voss is to investigate the molecular mechanisms through which EAAT2, the most important glutamate importer in the brain, is uniformly downregulated in neuroinflammation and –degeneration. To be able to test the biological relevance of this downregulation, he also aims at developing a transgenic mouse that will allow a pharmacologically regulated over-expression of a highly active EAAT2 in astrocytes and thus to manipulate extracellular cerebral glutamate concentrations. This mouse will serve as a tool to unequivocally

beobachtet wird, zu untersuchen. Um die biologische Relevanz dieser Herabregulation direkt testen zu können, ist es ebenfalls sein Anliegen, eine transgene Maus zu generieren, bei der pharmakologisch regulierbar ein besonders aktiver EAAT2 in Astrozyten exprimiert werden kann. Langfristiges Ziel ist es, mittels dieses Transgens die extrazelluläre Glutamatkonzentration in Mausmodellen von Neurodegeneration und Neuroinflammation gezielt manipulieren zu können (Abb. 4).

cally characterize the role of glutamate dysregulation in mouse models of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases (Fig. 4).

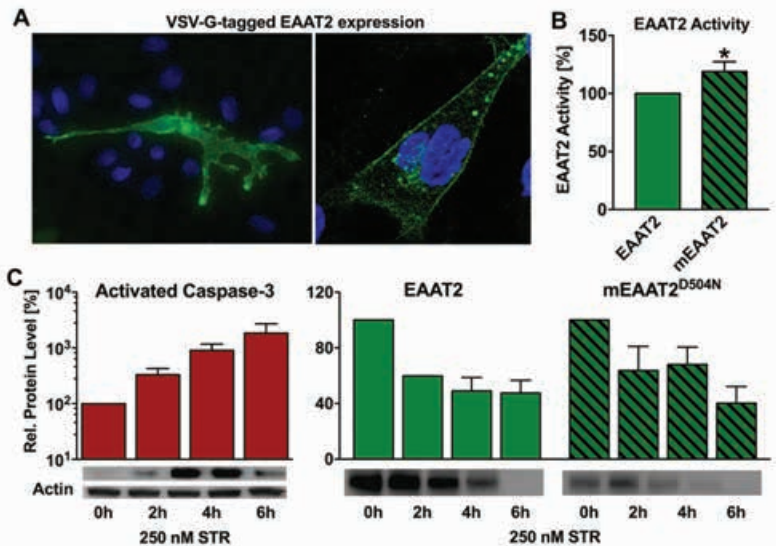


Abbildung 4: Charakterisierung der Expression, Aktivität und Stabilität von rekombinantem EAAT2 mit VSV-G-Tag mit und ohne C-terminaler Caspase 3-Schnittstelle. (A) Transiente Überexpression von VSV-G-EAAT2 in A172-Zellen, Immunfluoreszenz-Detektion mittels Anti-VSV-G weist auf Membranalokalisation hin. (B) Aktivität von Wildtyp-EAAT2 (EAAT2) und EAAT2 mit D504N-mutierter Caspase-3-Schnittstelle (mEAAT2). Die Aktivität wird durch die Mutation hochreguliert. (C) Im Gegensatz zu vorherigen Publikationen (Boston-Howes et al., J Biol Chem. 2006 May 19;281(20):14076-84) wird die Stabilität des EAAT2-Proteins durch Mutation des Caspase 3-Schnittsstelle gegenüber eine Staurosporin-induzierten (STR) Caspase 3-Aktivierung nicht gesteigert (Daten Timo-Daniel Voss).

Fig. 4: Characterization of the expression, activity and stability of recombinant VSV-G-tagged EAAT2 with and without C-terminal caspase 3 cleavage site. (A) Transient over-expression of VSV-G-EAAT2 in A172 cells, immunofluorescence using an anti-VSV-G antibody indicates membrane localisation (B) Activity of wildtype EAAT2 (EAAT2) and EAAT2 with D504N mutated caspase 3 cleavage site (mEAAT2). The mutation increases the activity of recombinant EAAT2 (C) In contrast to previous reports (Boston-Howes et al., J Biol Chem. 2006 May 19;281(20):14076-84), the mutation of the caspase-3 cleavage site (mEAAT2) does not increase the stability of recombinant EAAT2 protein in the presence of staurosporine (STR)-induced caspase-3 activation (data by Timo-Daniel Voss, Msc).

4.15 Morbus Huntington Ambulanz



Leiter:

Prof. Dr. med. G.B. Landwehrmeyer



Ärzte:

Dr. med. univ. P. Fathinia
Dr. med. C. Lang
PD Dr. med. J. Lewerenz
Dr. rer. nat. K. Lindenberg
Prof. Dr. med. M. Orth

Sekretariat:

O. Engin-Sarialtin

Study Nurses:

M. Pop (bis September 2017)
A. Schneider
S. Trautmann
S. Uhl

Med. Fachangestellte:

H. Jerbi

Ernährungsberatung:

C. Geitner

Sozialberatung:

E. Sonnenfroh

4.15 Huntington's Disease Outpatient Clinic



Head:

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer

Team:

Dr. med. univ. P. Fathinia
Dr. med. C. Lang
PD Dr. med. J. Lewerenz
Dr. rer. nat. K. Lindenberg
Prof. Dr. med. M. Orth

Administration:

O. Engin-Sarialtin

Study Coordinators/Nurses:

M. Pop (until September 2017)
A. Schneider
S. Trautmann
S. Uhl

Medical Support Staff:

H. Jerbi

Ernährungsberatung:

C. Geitner

Social Advisory Service:

E. Sonnenfroh

Huntington Netzwerk (EHDN)**Projektmanagement:**

K. Feihle

Event Management:

K. Ring

IT und zentrale Koordination:

K. Barth

**Med. Dokumentation und
Sprachenkoordination:**

S. Betz

T. Kelm

P. Kleger

L. Mütze

F. Tita

K. Vitkin

A. Zanotti

A. Zeller

Die zentrale Aufgabe der Huntington-Spezialsprechstunde ist die Beratung, Behandlung und umfassende Betreuung von Patienten mit der Huntington-Erkrankung und ihren Familien. Dazu gehört auch die Beratung potentiellen Genträgern, die sich über Nutzen und Risiken einer prädiktiven, genetischen Testung informieren möchten. Sozialberatung und Ernährungsberatung ergänzen das Angebot an Patienten und Angehörige. Die genetische Beratung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der Universität Ulm (Leiter Prof. Dr. Reiner Siebert). Weiterhin besteht die Arbeit im europäischen Huntington Netzwerk (EHDN, www.euro-hd.org) fort, das in Ulm die zentrale Koordination hat. Interessierten Patienten mit oder Risi-

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

K. Feihle

Event Management:

K. Ring

IT and Central Coordination:

K. Barth

**Monitoring and Language Area Co-
ordination/Medical Documentation:**

S. Betz

T. Kelm

P. Kleger

L. Mütze

F. Tita

K. Vitkin

A. Zanotti

A. Zeller

The Huntington's disease (HD) specialized out-patient service's clinical focus 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 via a longstanding collaboration with the Institute for Human Genetics of Ulm University (Director Prof. R. Siebert). Further services offered in-house are via a dietician and a social worker.

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 pa-

kopersonen für die Huntington-Erkrankung wird die Teilnahme an geeigneten klinischen Therapie- und Beobachtungsstudien in unserem angegliederten Studienzentrum ermöglicht.

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-Erkrankung dient, bleibt weiterhin Rückgrat der wissenschaftlichen Projekte der Huntington-Ambulanz. Prof. G. B. Landwehrmeyer ist der weltweit hauptverantwortliche Leiter (Global Principal Investigator) der Studie, die 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. Im Jahr 2017 wurden weltweit bereits 16,140 Teilnehmer in über 149 Enroll-HD Zentren in 16 Ländern eingeschlossen, davon waren über 2,470 Teilnehmer allein in Deutschland. Ulm war dabei das erste Enroll-HD Zentrum in Europa und hat mittlerweile 399 Studienteilnehmer eingeschlossen, womit es aktuell weltweit an 7. Stelle und in Deutschland an 3. Stelle hinsichtlich der Rekrutierung steht.

Als eine Substudie von Enroll-HD wurde 2017 in Ulm als erstes Zentrum in Deutschland die HDClarity-Studie (NCT02855476) initiiert. In dieser von PD Dr. Jan Lewerenz als lokalem PI geleiteten Beobachtungsstudie han-

tients, carriers of the HD expansion mutation and HD family members in suitable clinical trials and observational studies.

The Enroll-HD study (www.enroll-hd.org), a platform for clinical HD research as well as a prospective observational study, continues to be a back-bone of the scientific projects at the clinic. This study is 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 center 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 2017 16,140 participants were recruited worldwide in 149 Enroll-HD centres and in 16 countries. 2,470 participants were recruited in Germany. The Ulm site had a total of 399 recruitments until the end of 2017, putting it in 7th place of all recruitments worldwide and in 3rd place among sites in Germany.

As a substudy based on the Enroll-HD platform, the HDClarity study (NCT02855476) was initiated as first study center in Germany in April 2017. This observational study for which PD Dr. Jan Lewerenz serves a local PI is a multinational project that aims to collect high-quality 600 cerebrospinal fluid and plasma samples from HD patients and gene carrier who are characterized in detail within the Enroll-HD study as well as control probands. This biosample repository will facilitate the

delt es sich um ein multinationales Projekt, bei dem 600 Liquor- und Plasmaproben von klinisch im Rahmen der Enroll-HD-Studie detailliert charakterisierten Patienten in verschiedenen Stadien der Huntington-Erkrankung und sowie von Kontrollprobanden gewonnen werden sollen. Dieses Repository soll die Entwicklung und Validierung von effizienten Biomarkern für die Krankheitsprogression und eventuelles Therapieansprechen in zukünftigen Medikamentenstudien ermöglichen.

2017 wurde die Phase I der IONIS-Studie 443139-CS1 (Eudra-CT No: 2015-000381-66) erfolgreich beendet und dabei war das Huntington-Zentrum Ulm mit 9 eingeschlossenen Patienten an der Studie beteiligt. Bei der IONIS-Studie wird zum ersten Mal eine Stummschaltung des für die Erkrankung verantwortlichen Huntingtin-Gens beim Menschen mittels Antisense-Oligonukleotiden erprobt. Dabei konnte bisher gezeigt werden, dass das per intrathekalen Gabe verabreichte Antisense-Oligonukleotid gut vertragen wurde und in biochemischen Assays eine Reduktion des mutanten Huntingtin-Eiweißes nachgewiesen werden konnte. Es erfolgte im November 2017 die Studieninitiierung für die Phase II der IONIS-Studie (Eudra-CT No: 2015-000381-66), an der die Probanden aus der Phase I teilnehmen.

Darüberhinaus wurden 2017 drei große randomisierte Medikamentenstudien an unserem Zentrum durchgeführt: Legato-HD (Laquinimod, Eudra-CT

development and validation of efficient biomarkers for disease progression and putative disease modification in future interventional trials.

Phase I of the clinical study 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 2017, all 9 patients included in the HD study center in Ulm successfully finished the study. The IONIS study is of particular interest, as it represents the first attempt to silence the Huntingtin gene, the gene causative for HD in humans. This approach proved to be safe and tolerable and it was shown that treatment resulted in a reduction of mutant Huntingtin protein in the CSF. November 2017 was the study initiation for Phase II of the IONIS study (Eudra-CT No: 2015-000381-66) in which the participants of Phase I will be participating.

Furthermore in 2017, 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).

No: 2014-000418-75), Amaryllis HD (PF-02545920, Eudra-CT No: 2014-001291-56) und Pride HD (Pridodipin, Eudra-CT No: 2013-001888-23).



The Huntington's Disease Outpatient Service Team (from left to right): Prof. Dr. G. Bernhard Landwehrmeyer, Katja Vitkin, Annika Zeller, Anita Zanotti, Sabrina Betz, Lisanne Mütze, Felix Tita, Kathrin Ring, Elke Sonnenfroh, Ariane Schneider, Sonja Trautmann, Dr. Jan Le-werenz, Katrin Barth, Dr. Katrin Lindenberg, Dr. Christina Lang, Olca Engin-Sarialtin, Prof. Dr. Michael Orth, Dr. Panteha Fathinia, Dr. Alessandro Vaisfeld

4.16

Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington



Leitung:

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:

E. Buck, PhD student

Kooperationen Universität Ulm:

Prof. Dr. S. Kochanek
Dr. Huang Bin
Prof. Dr. E. Calzia
PD Dr. W. Melzer
Prof. Dr. J. Steinacker
Dr. M. Zügel

Die der Huntington-Erkrankung (HD) zugrunde liegende Mutation in Form einer verlängerten CAG-Basentriplet-Wiederholung führt zu einer verlängerten Polyglutaminsäurekette im mutierten Huntingtin-Protein und damit zu einer veränderten Konformation. Das Huntingtin-Protein wird in allen Geweben des Organismus exprimiert und so zeigen sich schon vor Erkrankungsbeginn zahlreiche Veränderungen in allen Geweben. Unter anderem kommt es zu Veränderungen des mitochondri-

Team:

E. Buck, PhD student

Cooperation University of Ulm:

Prof. Dr. S. Kochanek
Dr. Huang Bin
Prof. Dr. E. Calzia
PD Dr. W. Melzer
Prof. Dr. J. Steinacker
Dr. M. Zügel

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

alen Stoffwechsels. An kleinen Gewebeproben verschiedener Organe aus zwei verschiedenen transgenen Huntington-Mausmodellen wurden Messungen zur mitochondrialen Atmung mit Hilfe des Oroboros-Respirometers (high resolution respirometry) durchgeführt. Die mitochondriale Proteomanalyse bei HD hat zuvor ergeben, dass in Gehirn und Skelettmuskulatur der transgenen R6/2- und einem Knock-in Mausmodell (HdhQ20 und HdhQ111) eine Mehrheit der differentiell exprimierten mitochondrialen Proteine bei den HD-Mäusen im Vergleich zu den entsprechenden Wildtyp-Kontrollen (wt) hochreguliert werden. Dabei waren Enzyme des Citratzyklus, des Abbaus von verzweigtkettigen Aminosäuren, der Elektronentransportkette und mitochondriale Fusionsproteine bei den mutanten HD-Mäusen erhöht. Die Hochregulation zahlreicher mitochondrialer Proteine bei den HD-Mäusen kann im Rahmen einer Kompensation einer verringerten Gesamtzahl an Mitochondrien und anderen zellulären metabolischen Veränderungen interpretiert werden. Diese Kompensationshypothese wird zusätzlich durch Messungen der mitochondrialen Atmungsaktivität gestützt, die mittels der High resolution respirometry (In Zusammenarbeit mit der Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Prof. Dr. E. Calzia) durchgeführt wurden. Diese zeigten überwiegend unveränderte mitochondriale Atmung in den Gehirnen der HD-Mäuse gegenüber den WT-Tieren und auch in den peripheren Geweben finden sich nur leichte Verände-

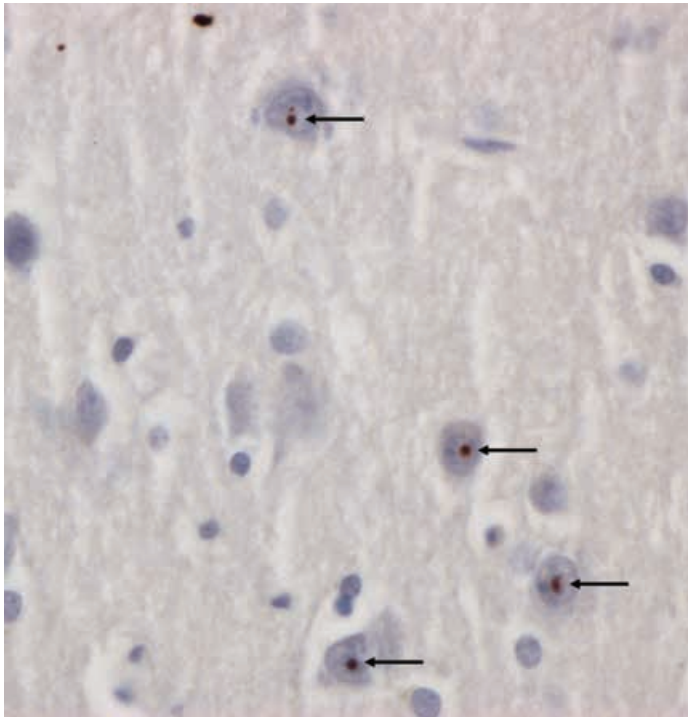
rations in mitochondrial function and metabolism. The current research on mitochondrial changes in brain and peripheral tissue (liver, skeletal muscle and heart) in Huntington's disease was continued in 2017. We could complete the measurements for mitochondrial respiration in various tissues of the HdhQ111 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). The results of these measurements were published in PloS One. Studies on investigating the distribution of cytoplasmic and nuclear aggregates of mutant huntingtin in human HD brains were continued.

rungen der mitochondrialen Atmung, z.B. in der Leber.

Im Rahmen der sogenannten EIN-STEIN-Studie (Exercise for Neuro-Skeletal Enhancement in Neurodegenerative diseases) wurden zum besseren Verständnis der Veränderungen im Skelettmuskel beim Morbus Huntington in Zusammenarbeit mit Dr. Martina Zügel und Prof. Dr. Steinacker sowie Prof. Dr. E. Calzia (Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung) Nadelbiopsien des Skelettmuskels von präsymptomatischen Huntington-Mutationsträgern und Kontrollen vor und nach körperlicher Belastung untersucht. Diese Machbarkeitsstudie wurde über einen EHDN-seedfund finanziert. Dabei wurden Feinnadelbiopsien aus dem M. vastus lateralis vor und 3 Stunden nach Ausdauersport auf dem Fahrradergometer entnommen. Die Feinnadelmuskelbiopsien wurden unter anderem mittels der hochauflösenden Respirometrie untersucht. Dabei konnte kein Unterschied in der mitochondrialen Respiration zwischen Huntington-Mutationsträgern und Kontrollprobanden gezeigt werden. Die Daten wurden zusammen mit den Ergebnissen aus den Untersuchungen zu mitochondrialen Veränderungen bei dem HD-Knock in Mausmodell in PloS One publiziert.

Weiterhin wurden die Arbeiten zur Verteilung von cytoplasmatischen und nukleären Ablagerungen (Aggregate) des mutanten huntingtins (htt) immunhistochemisch in Gehirnschnitten mit verschiedenen Antikörpern, die das mutante Huntingtin-Protein erkennen,

fortgesetzt. Es soll eine systematische Analyse der Aggregatverteilung in Hemisphärenschnitten von HD-Gehirnen durchgeführt werden. Bisher bestehen keine ausreichenden Kenntnisse über die Belastung und Verteilung der verschiedenen Gehirnregionen mit htt-Aggregaten.



Intranukleäre Einschlüsse an mutantern Huntingtin-Eiweiß in kortikalen Neuronen eines HD-Gehirns. Immunohistochemische Färbung mit EM48-Antikörper.

Intranuclear aggregates of mutant huntingtin protein in cortical neurons of a HD brain. Immunohistochemical staining with EM48 antibody.

4.17a Klinische Neuroanatomie: AG Braak



4.17a Clinical Neuroanatomy: WG Braak



Leitung:

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

Group Leaders:

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



Technische Assistenten:

S. Feldengut (MTA)

Coworker:

S. Feldengut (MTA)

Ziel: 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).
- Silberkorn Krankheit: Morphologie einer relativ unbekannten Tauopathie
- Amyotrophe Lateralsklerose: Erstellung neuropathologischer Sta-

Aim: Neuropathological and morphological analysis of the regional distribution patterns of the proteins associated with sporadic Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), argyrophilic grain disease (AGD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) based on neuroanatomical studies of the human nervous system.

- Alzheimer's disease: Tau protein 'seeding' and 'strains'
- Parkinson's disease: Neuropathological staging of the synucleinopathy and analysis of a-synuclein 'strains' in nerve cells of the human nervous system (central, enteric, peripheral).
- Argyrophilic grain disease: Morphology and 'strain' analysis of a relatively little-studied tauopathy.
- Amyotrophic Lateral Sclerosis:

dien, 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 um Einzelheiten der Parkinson-typischen 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. Kooperation mit Dr. Ronald Melki (Paris-Saclay Institute of Neuroscience, Frankreich).

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, Prof. D. Yilmazer-Hanke und Prof. J. Weishaupt (Abteilung Neurologie, Universität Ulm), sowie Prof. John Ravits (University of California San Diego, LaJolla, USA).

Expertise: Immunohistochemie, Lichtmikroskopie, anatomisch begründete

Neuropathological staging, study of the pathogenesis and possible spreading patterns of the protein TDP-43.

Alzheimer's disease: Currently, the focus is on the analysis of different tau protein conformations in the brain at all six neuropathological stages. Cooperation with Prof. Marc Diamond und Dr. Sarah Kaufmann (University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, USA).

Parkinson's disease: Our focus is on the pathology in the central and enteric nervous systems, analysis of a-synuclein conformations there, and the question whether the disorder can be triggered by pathological entities entering the nervous system from outside the body. Cooperation with Dr. Ronald Melki (Paris-Saclay Institute of Neuroscience, France).

Amyotrophic Lateral Sclerosis: The neuropathological staging concept proposed in 2013 serves as a basis for interpreting the findings by means of in vivo neuroimaging with the goal of diagnosing the disease and disease progression. Cooperation with Prof. J. Kassubek, Prof. A.C. Ludolph, Prof. D. Yilmazer-Hanke, and Prof. J. Weishaupt (Department of Neurology, University of Ulm), as well as Prof. John Ravits (University of California San Diego, LaJolla, USA).

Expertise: Immunohistochemistry, light microscopy, anatomically-based analysis of the lesional distribution pat-

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).

http://www.parkinson.ch/fileadmin/public/docs/Medien_deutsch/Medienmitteilung_AO-Award_2015.pdf

<http://alzheimer-recherche.org/category/projets/projets-finances/grand-prix-europeen/>

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

terns of various neurodegenerative diseases of the human nervous system.

Major funding: Annemarie Opprecht Foundation Parkinson Award (Bern, Switzerland); Grand Prix Européen from the Association pour la Recherche sur Alzheimer (Paris, France); Hans & Ilse Breuer Foundation Alzheimer's Research Award (Frankfurt/M; Germany).

http://www.parkinson.ch/fileadmin/public/docs/Medien_deutsch/Medienmitteilung_AO-Award_2015.pdf

<http://alzheimer-recherche.org/category/projets/projets-finances/grand-prix-europeen/>

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

4.17b

Klinische Neuroanatomie: Anatomie und Pathologie zerebrovaskulärer Erkrankungen

**Leitung:**

Prof. Dr. D. Yilmazer-Hanke

**Mitarbeiter:**

Dr. L. Fang - Postdoc
S. Baumann - MTA
G. Ehmke – MTA

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko von demenziellen Erkrankungen. Deswegen stellt die Alterung unserer Bevölkerung eine große Herausforderung für unsere Gesellschaft dar. Die zwei häufigsten Ursachen von Demenz sind Neurodegeneration und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Die vaskuläre Demenz wird nicht nur durch großflächige Infarkte, hervorgerufen, sondern kann auch durch Mikroangiopathien induziert werden. Solche Mikroangiopathien können ischämische oder hämorrhagische Mikroinfarkte im zerebralen Kortex oder im Marklager verursachen und zu subkortikalen vaskulären Läsionen führen, die mit Demyelinisierung einher gehen. Zur Zeit sind die molekularen Pa-

4.17b

Clinical Neuroanatomy: Anatomy and Pathology of Cerebrovascular Disorders

**Head:**

Prof. Dr. D. Yilmazer-Hanke

Team:

Dr. L. Fang - Postdoc
S. Baumann - MTA
G. Ehmke – MTA

The risk of dementia considerably increases with age. Therefore, the steady aging of the population poses a challenge to modern society. Major causes of dementia are neurodegenerative disorders and cerebrovascular diseases. Vascular dementia is not only induced by large focal infarctions of the brain, but also by microangiopathies. Microangiopathies can lead to ischemic or hemorrhagic microinfarctions in the cerebral cortex or in the subcortical white matter, as well as to subcortical white matter lesions associated with demyelination. At present, molecular pathomechanisms of sporadic microangiopathies are largely unclear. According to our own investigations, ischemic cerebro-

thomechanismen dieser sporadischen Mikroangiopathien weitgehend unklar. In unseren Untersuchungen konnten wir feststellen, dass ischämische zerebrokortikale Mikroinfarkte sowohl bei Arteriosklerose von leptomeningealen Gefäßen als auch bei zerebraler Amyloid-Angiopathie zu finden sind. Bei der zerebralen Amyloid-Angiopathie kann es zusätzlich zu Mikroblutungen kommen. Die Ursachen von zerebralen Mikroangiopathien einschließlich der leptomeningealen Arteriosklerose und zerebralen Amyloid-Angiopathie sind Ziel gegenwärtiger Untersuchungen. Die zerebrale Amyloid-Angiopathie wird häufig im Gehirn von Alzheimerpatienten gefunden, kommt aber auch in Abwesenheit von Alzheimerassoziierten neuropathologischen Veränderungen vor. Bei klinischem Imaging liegen Mikroinfarkte häufig unter der Auflösungsgrenze der angewandten bildgebenden Verfahren. Aufgrund der Größe des menschlichen Gehirns bleiben zerebrokortikale Mikroinfarkte auch bei routinemäßigen neuropathologischen Untersuchungen oft undetektiert. Dies lässt vermuten, dass Mikroinfarkte weitaus häufiger sind, als bisher angenommen wurde. Mikroinfarkte treten auch bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen auf, was zu dem Begriff der "mixed" Demenz geführt hat.

Mikroangiopathien führen häufig zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke. Dadurch kann es zur Extravasation von Serumproteinen, Gewebeschäden in Nervensystem und zur Aktivierung von Gliazellen kommen (Fig.1).

cortical infarctions can result from both arteriolosclerosis of leptomeningeal vessels and cerebral amyloid angiopathy. Cerebral amyloid angiopathy can further lead to microbleeds. Whereas cerebral amyloid angiopathy is often associated with Alzheimer-disease, it can be also found in the absence of Alzheimer-related brain pathology. Potential causes of microangiopathies including leptomeningeal arteriolosclerosis and cerebral amyloid angiopathy are currently under investigation. Microinfarctions can escape notice in clinical imaging studies, as their size is often below the resolution limit of the applied methods. In routine neuropathological investigations, cerebrocortical infarctions also remain often undetected due to the large size of the human brain. Thus, microinfarctions may be more common than currently anticipated. Microinfarctions in the brains of patients suffering from neurodegenerative disorders can contribute to cognitive decline, which led to the term of mixed dementia.

Microangiopathies often induce a disturbance of the blood brain barrier, which can result in extravasation of serum proteins, damage to neural tissues and activation of glial cells (Fig.1). Changes in cerebral perfusion resulting in endothelial cell dysfunction are a common cause for the impairment of the blood brain barrier. In addition, a dysfunction in the cerebrospinal fluid-blood barrier can occur. Cerebrospinal fluid is ideal for molecular biomarker studies aimed at diagnosing pathological changes in cerebral microvessels,

Eine häufige Ursache für Störungen der Blut-Hirn-Schranke sind Veränderungen in der zerebralen Perfusion, die mit Endothelzell dysfunktion einher gehen. Auch kann es zu einer Störung der Blut-Liquor-Schranke kommen. Die Untersuchung von molekularen Biomarkern im Liquor bietet sich für die Diagnose von Veränderungen in zerebralen Mikrogefäßen an, da der Liquor aus dem Extrazellulärraum verschiedenartige Proteine drainiert, die sich dort aufgrund der erhöhten Durchlässigkeit der Gefäße ansammeln. Geeignete Marker für Endothelzell dysfunktion und Blut-Hirn-Schrankenstörungen sind Endotheline, Proteine der extrazellulären Matrix, Connexine, Zytokine

because it drains proteins from the interstitial space of the brain, where they accumulate following vascular leakage. Other markers of endothelial dysfunction and blood brain barrier disturbance include endothelins, extracellular matrix proteins, connexins, cytokines and serum proteins.

The early diagnosis of neurodegeneration and cerebral microangiopathies is critical for a successful treatment. Therefore, our long term goal is the characterization of new biomarkers and the development of novel diagnostic procedures, in particular in the field of cerebrospinal fluid biomarkers and using imaging techniques.

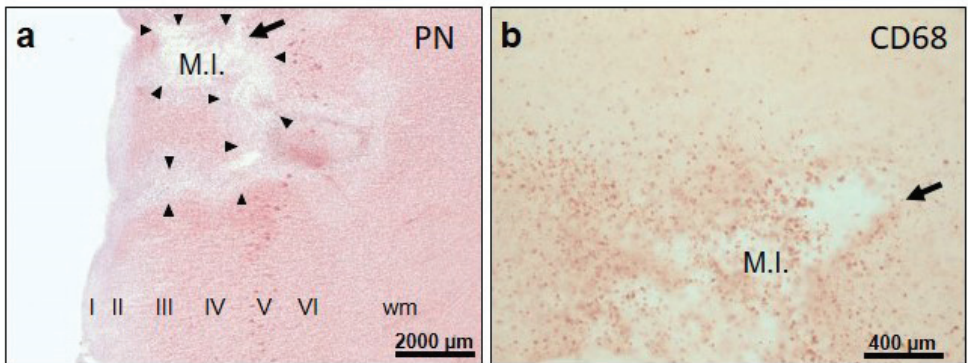


Abbildung 1: Kortikaler Mikroinfarkt bei Mikroangiopathie. a: Die Zone des Mikroinfarkts (M.I.) (umgeben von kleinen Pfeilköpfen) in der Pigment-Nissl-Färbung. Das Gebiet, auf das der große Pfeil gerichtet ist, zeigt eine Akkumulation von CD68 positiven Zellen im benachbarten Schnitt. b: CD68 positive Makrophagen, die die Infarktzone infiltrieren (der große Pfeil zeigt auf die selbe Region wie in der Pigment-Nissl-Färbung).

Figure 1: Cortical microinfarct (M.I.) in a patient with cerebral microangiopathy. a: Pigment-Nissl staining allows the detection of the infarction zone (surrounded by small arrow heads). Large arrow points to the area that shows accumulation of CD68 positive cells in the neighboring section. b: CD68 positive macrophages infiltrating the infarct zone (large arrow indicates the same region shown in the Pigment-Nissl staining).

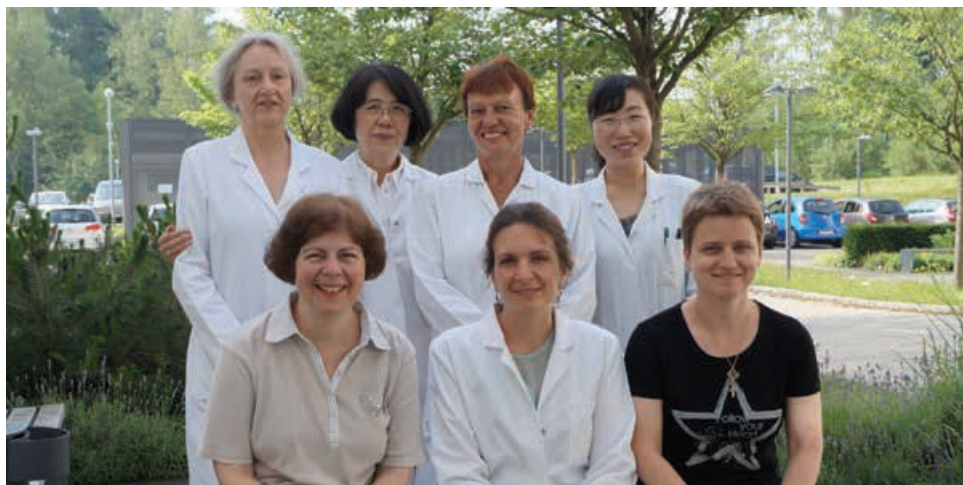
und Serumproteine.

Da eine Früherkennung von Neurodegeneration und mikroangiopathischen

For this purpose, our group works in close collaboration with the clinical

Störungen für eine erfolgreiche Behandlung essentiell ist, arbeiten wir an der Charakterisierung von neuen Markern und der Entwicklung von neuen diagnostischen Verfahren, insbesondere auf dem Gebiet der Liquordiagnostik und mit bildgebenden Verfahren. Hierfür arbeiten wir mit Kollegen aus der klinischen zerebrovaskulären Arbeitsgruppe und Schlaganfallambulanz (Leitung Althaus/Neugebauer), der neurologischen Imaging-Gruppe (Leitung Kassubek) und der Arbeitsgruppe Neurochemie und Neurodegeneration (Leitung Otto) zusammen. Neben Anstrengungen zur frühzeitigen Detektion werden gleichzeitig Pathomechanismen von Mikroangiopathien erforscht, um neue therapeutische Ansätze zu entwickeln, die einer Manifestation und Progression von neurovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen entgegen wirken.

cerebrovascular (Heads Althaus/Neugebauer), the neuroimaging (Head Kassubek) and the neurochemistry of neurodegeneration (Head Otto) groups. Another focus of our investigations is the understanding of pathomechanisms of microangiopathies, which will allow us to identify new therapeutic targets to prevent the manifestation and progression of neurovascular and neurodegenerative disorders.



The Anatomy and Pathology of Cerebrovascular Disorders Team (from left to right): S. Baumann, Prof. Dr. D. Yilmazer-Hanke, Dr. L. Fang, G. Ehmke, Dr. Karin Forsberg, Dr. Yingshuang Zhang, S. Feldengut

4.18

Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie mit Muskellabor, Autoimmundiagnostik-Labor und Biobank

**4.18**

Laboratory for CSF diagnostics and clinical neurochemistry with muscle laboratory, autoimmune diagnostic laboratory and biobank

**Leiter:**

Prof. Dr. med. H. Tumani

Head:

Prof. Dr. med. H. Tumani

**Ärzte:**

PD Dr. med. S. Jesse

PD Dr. med. J. Lewerenz

(Autoimmundiagnostik)

Prof. Dr. med. M. Otto (Biobank)

Dr. med. M. Senel

Team:

PD Dr. med. S. Jesse

PD Dr. med. J. Lewerenz

(autoimmune lab)

Prof. Dr. med. M. Otto (Biobank)

Dr. med. M. Senel

Naturwissenschaftler:

F. Bachhuber (PhD-Doktorandin)

Dr. S. Becker (seit 01.12.2017)

(Autoimmundiagnostik PhD post-Doc)

Dr. A. HUSS (PhD post-Doc)

Dr. Vera Lehmensiek (PhD)

Scientists:

F. Bachhuber (PhD-student)

Dr. S. Becker (since 01.12.2017)

(autoimmune lab, PhD post-Doc)

Dr. A. HUSS (PhD post-Doc)

Dr. V. Lehmensiek (PhD)

Tech. Assistenten**Routine-Liquorlabor:**

R. Aksamija

C. Ondratschek

E. Demirel

J.-G. Canales (seit 01.12.2017)

Technicians**Routine-CSF lab:**

R. Aksamija

C. Ondratschek

E. Demirel

J.-G. Canales (seit 01.12.2017)

Muskellabor/Autoimmundiagnostik:

M. Leis

Biobank:

D. Schattauer

A. Pabst

M. Bulut

S. Hübsch

Muscle lab/autoimmune lab

M. Leis

Biobank:

D. Schattauer

A. Pabst

M. Bulut

S. Hübsch

Das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie hat im Jahr 2017 einen Probenumsatz von 3463 Liquor-Serum-Probenpaaren erreicht, was gegenüber dem Vorjahr einem Anstieg von ca. 2,4% entspricht (Abb 1.). Der Anteil der untersuchten Proben von externen Einsendern betrug 51% (Uniklinik 14%, andere Kliniken 37%).

The Laboratory for CSF Diagnostics and Clinical Neurochemistry achieved a sample turnover of 3,463 CSF-serum sample pairs in 2017, which represents an increase of approximately 2.4% compared to the previous year (Figure 1). The proportion of samples examined by external submitter was 51% (University Hospital 14%, other clinics 37%).

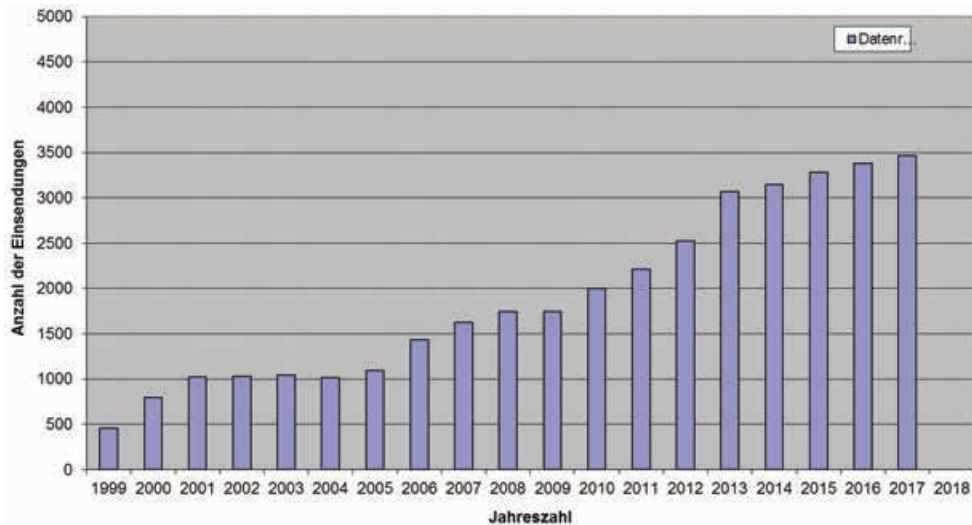


Abbildung 1. Untersuchte Liquor/Serum-Probenpaare seit 1999.

Figure 2. Number of analyzed CSF/Serum sample pairs since 1999.

In Kooperation mit der Neuro-Biobank (Leitung Prof. M. Otto) mit Schwerpunkt für neurodegenerative (ALS,

In cooperation with the Neuro-Biobank (headed by Prof. M. Otto) with a focus on neurodegenerative (ALS, demen-

Demenz, Parkinson) und entzündliche (Multiple Sklerose, Neuroborreliose, akute Meningoenzephalitis) Erkrankungen werden neue diagnostische Tests hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz evaluiert.

Neben der Liquordiagnostik im eigentlichen Sinne bietet das Labor für Liquordiagnostik und klinischen Neurochemie die Bestimmung eines umfassenden Spektrums onkoneuronaler und antineuronaler Antikörper in Liquor und Serum an. Dieser Bereich wurde sei 2012 von PD Dr. Jan Lewerenz aufgebaut (Abb. 2). Im Jahre 2017 wurden Proben von 777 Patienten (zumeist Liquor/Serum-Paare) untersucht, 46% davon aus externen Kliniken. Ende 2017 wurde das Team durch Frau Dr. Stefanie Becker ergänzt, die für die Etablierung weitere Methoden in diesem Bereich zuständig sein wird, so dass das hohe Innovationspotential aus diesem Gebiet ausgeschöpft werden kann.

Aufgrund des angebotenen Methodenspektrums und der nachgewiesenen Qualitätsstandards gehört das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie 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 2014 die Reakkreditierung des Liquorlabors durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS) nach DIN EN ISO 15189. Die Teilnahme an nationalen Ringversu-

tia, Parkinson's) and inflammatory (multiple sclerosis, neuroborreliosis, acute meningoencephalitis) diseases, new diagnostic tests are evaluated for their clinical relevance.

In addition to CSF diagnostics, the CSF Laboratory provides a comprehensive range of onconeural and anti-neuronal antibodies in CSF and serum. This area was established in 2012 by PD Dr. Jan Lewerenz (Fig. 2). In 2017, samples of 777 patients (mostly CSF / serum pairs) were examined, 46% of them from external clinics .. At the end of 2017 the team was complemented by Dr. Stefanie Becker, who is responsible for the establishment of further methods, so that the high innovation potential of this area can be exploited.

Due to the offered range of methods and the proven quality standards, the CSF laboratory is one of the training laboratories in Germany, which are certified by the German Society for CSF Diagnostics and Clinical Neurochemistry (DGLN). Thus, the CSF laboratory offers the training required for the acquisition of the CSF Diagnostic Certificate.

In addition, the reaccreditation of the CSF laboratory by the German Accreditation Body (DAkkS) in accordance with DIN EN ISO 15189 was carried out in 2014. Participation in national quality assurance testing for almost all CSF parameters is carried out via INSTAND e.V.

chen für fast alle angebotenen Liquorparameter erfolgen über INSTAND e.V.

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:	Borrelien (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, Autoimmunen-zephalitis und NMO (Aquaporin-4 Autoantikörper) Neurofilamente (ALS und andere Neuroaxonopathien)

Im Jahr 2017 fanden zwei internationale und drei nationale Liquordiagnostik-Kurse statt, in denen je nach Zielgruppen Grundlagen, Methodik und klinische Befundbeispiele interaktiv vermittelt werden. Die Zielgruppen sind

Currently offered parameters of CSF analysis:

(see also download document: <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/laboratorien/liquorlabor.html>), request list 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 specialty tests	Hypocretin-1 (Orexin), CXCL-13, Autoantibodies (related to paraneoplastic syndromes, Autoimmune encephalitis und NMO-SD), Neurofilamente (Neuroaxonal damage conditions)

In 2017, two international and three national CSF diagnostic courses took place, in which, depending on the target groups, the basics, methodology and clinical findings are interactively conveyed. The target groups are physicians (resident physicians and established colleagues in the fields of neurology, psychiatry, laboratory medicine, internal medicine, neurosurgery, paediatrics), laboratory personnel (CTA, MTA, BTA), scientific staff and students. As part of the national summer CSF course, a cytology interlaboratory

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

test has also been offered (INSTAND e.V., Dr. T. Zimmermann and Dipl. Biol. S. Haustein).

An extension of the range of methods in recent years has included autoantibody diagnostics for paraneoplastic syndromes, autoimmune encephalitis and neuromyelitis optica, axon-specific neurofilaments (NfL and NfH) for degenerative CNS disorders and kappa-free light chains, and CXCL13 for inflammatory CNS disorders.

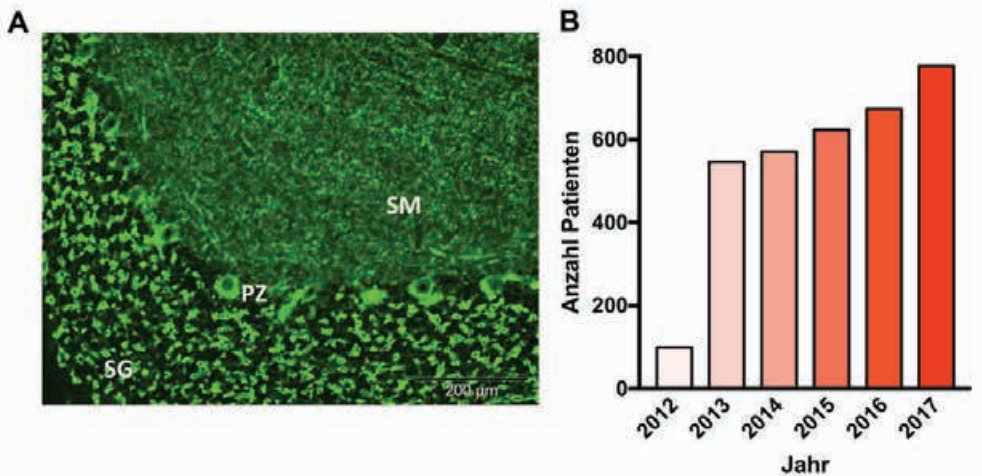


Abbildung 2: Immunfluoreszenz mit Patientenserum positiv für GAD-Antikörper. Gezeigt ist ein Gewebsschnitt vom Primatenkleinhirn, SM: Stratum moleculare, PZ: Purkinje-Zellen, SG: Stratum granulosum. B) Anzahl der in den letzten 6 Jahren hinsichtlich antineuronaler/onconeuraler Antikörper untersuchten Patienten.

Figure 2: Immunofluorescence with patient serum positive for GAD antibodies. A tissue section from primate cerebellum is shown. ML: molecular layer, PC: Purkinje cell, GCL: granule cell layer. B) Number of patients analysed for onconeuronal and antineuronal antibodies within the last 6 years.

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.

Scientific Activities:

- Standardized bio-sampler for cerebrospinal fluid, serum, plasma, urine, tears, skin and DNA.
- Identification and evaluation of substances with regard to their relevance as diagnostic, activity and progression markers in inflammatory and neurodegenerative diseases using immunoassays and proteomic methods.
- Correlation of biochemical markers with structural and functional imaging methods.
- Supervision of medical and scientific doctoral theses.

The scientific work is supported by industrial partners, donations, BMBF and 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



Team:

Dr. Kathrin Müller
Dr. Axel Freischmidt
Dr. David Brenner
Dr. Rüstem Yilmaz
Dr. Wolfgang Ruf
Anika Helferich, M.Sc.
Sarah Brockmann, M.Sc.
Kirsten Sieverding, M.Sc.
Elena Jasovskaja
Nadine Todt
Anna Jesionek
Aline Sade

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 HelmholtzInstitut und der Abteilung für Humangenetik konnten bis Ende 2017 mit Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren bereits von

4.19 Molecular Genetics and epigenetics of ALS



Head:

Prof. Dr. med. J. Weishaupt

Team:

Dr. Kathrin Müller
Dr. Axel Freischmidt
Dr. David Brenner
Dr. Rüstem Yilmaz
Dr. Wolfgang Ruf
Anika Helferich, M.Sc.
Sarah Brockmann, M.Sc.
Kirsten Sieverding, M.Sc.
Elena Jasovskaja
Nadine Todt
Anna Jesionek
Aline Sade

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

The contribution of our ALS outpatient clinic 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 426 index pa-

rund 426 Indexpatienten mit familiärer ALS die gesamte Proteinkodierende Genom-Sequenz bestimmt werden. Dadurch steht eine umfangreiche „Inventur“ der Genetik familiärer ALS in Deutschland zur Verfügung, die Bedeutung für die neurogenetische Beratung, insbesondere auch innerhalb des deutschen ALS-Netzwerks (MND-NET) hat.

Die Auswertung dieser Daten trug 2017 maßgeblich zur Entdeckung des neuen ALS-Gens KIF5A bei (Brenner et al., Brain). Dabei fanden sich sowohl hochpenetrante loss-of-function-Mutationen, als auch ein häufiger Polymorphismus (rs113247976) der offensichtlich eine niedrige Penetranz aufweist aber in familiären ALS-Patienten hochsignifikant angereichert ist. Von allen genetischen Veränderungen, die seit 1993 weltweit bei ALS-Patienten gefunden wurden, ist rs113247976 der häufigste genetische Faktor, der zur Krankheitsentstehung beiträgt. Da es sich bei rs113247976 um einen Proteinkodierenden Polymorphismus handelt welcher auf Proteinebene in Patienten exprimiert wird können nun funktionelle Untersuchungen erfolgen, welche den genauen Mechanismus der KIF5A-assoziierten ALS aufklären sollen. In weiteren genetischen Projekten soll außerdem die Rolle von rs113247976 als modifier der Erkrankung, sowie allgemein die Rolle von häufigen Polymorphismen für eine oligogene Vererbung der ALS untersucht werden.

Des Weiteren leistete die Ulmer ALS-Ambulanz sowie das Genetik-Team

tients with familial ALS by the end of 2017, using a high-throughput sequencing technique. This dataset provides an overview of the genetic architecture of familial ALS in Germany, which is a valuable resource for neurogenetic counselling, also within the German ALS network MND-NET.

The evaluation of these data contributed also substantially to the discovery of KIF5A as a novel ALS gene in 2017 (Brenner et al., Brain). We discovered both highly penetrant loss-of-function mutations and the frequent polymorphism rs113247976 with a low penetrance, which, however, is highly enriched in ALS patients. Of all genetic alterations discovered since 1993, rs113247976 is the most frequent genetic factor that contributes to ALS pathogenesis. The fact that rs113247976 is a protein coding alteration expressed in patients enables us to investigate the ALS-relevant molecular consequences of rs113247976. In follow-up projects we will study the role of rs113247976 as a disease modifier, as well as the general role of frequent polymorphisms for oligogenic inheritance of ALS.

Moreover, the Ulm ALS outpatient clinic and the genetics team make important contributions to international genome-wide association studies: While the so far largest international ALS GWAS study, which included more than 12.000 ALS patient DNA samples (van Rheenen et al., 2016, Nature Genetics), identified C21ORF2 mutations as a novel risk factor for ALS in 2016,

einen wesentlichen Beitrag zu internationalen Genomweiten Assoziationsstudien (GWAS): Nachdem 2016 eine Studie mit als 12.000 ALS-Patienten (van Rheenen et al., 2016, Nature Genetics) C21ORF2 als neuen Risikofaktor für ALS identifizierte, konnte 2017 in einer weiteren GWAS eine überlappende erbliche Komponente von ALS und Schizophrenie aufgezeigt werden (McLaughlin, Nat Comm). Darüber hinaus wurde in einem internationalen Projekt in Zusammenarbeit mit ALS-Zentren in Mailand und Utrecht die Rolle von de novo-Mutationen für die Entstehung der ALS untersucht (van Doormaal et al., Hum Mut).

Aufbauend auf den humangenetischen Entdeckungen, werden in weiteren Projekten die molekulargenetischen Mechanismen von uns entdeckter ALS-Gene bearbeitet und neue Krankheitsmodelle entwickelt. 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, und Ende 2017 in der Zeitschrift Human Molecular Genetics publiziert wurde (Brockmann et al.). Ähnliches 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 veränderte Mauslinien, unter anderem eine von unserer Arbeitsgruppe generierte konditionelle mTBK1-knock-in-

our contribution helped to reveal a genetic overlap between ALS and schizophrenia in another GWAS in 2017 (McLaughlin et al., Nat Comm). Furthermore, in an international effort with ALS centers in Milano and Utrecht we studied the role of de novo mutations for ALS pathogenesis (van Doormaal et al., Hum Mut).

Taking our human genetic discoveries as a starting point, we delineate the molecular genetic mechanisms of newly discovered ALS genes and develop novel disease models. For example, we investigated 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), a project that was published at the end of 2017 (Brockmann et al., Human Molecular Genetics). 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 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.,

Maus, charakterisiert.

In den vergangenen 2 Jahren konnten von unserer Arbeitsgruppe Veränderungen von bestimmten nicht Protein-kodierenden RNAs (microRNAs) im Serum familiärer ALS Patienten bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Krankheitsbeginn bei ALS-Genträgern nachgewiesen 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, deren Publikation aktuell vorbereitet wird.

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. Moreover, in an unbiased screen, we identified TUBA4A (a tubulin) as target gene modulated by microRNAs that are altered in ALS patients. Together with the discovery of KIF5A as a novel ALS gene, also our epigenetic studies point to an important role of the cyto-skeleton for ALS pathogenesis.

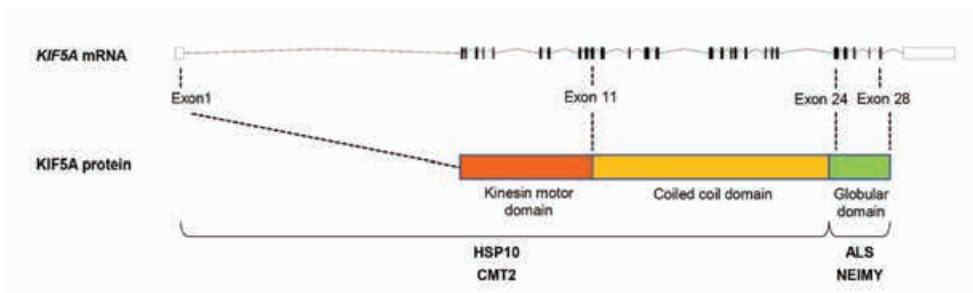


Abbildung: Unterschiedliche Lokalisationen von Mutationen im neuen ALS-Gen KIF5A führen zu unterschiedlichen Erkrankungen. HSP10: Hereditäre spastische Paraplegie Typ 10, CMT2: Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 2, ALS: Amyotrophe Lateralsklerose, NEIMY: Neonatal intractable myoclonus.
 Figure: Differently localized mutations in the KIF5A gene cause different neurological diseases. HSP10: Hereditary spastic paraplegia type 10, CMT2: Charcot-Marie-Tooth disease type 2, ALS: Amyotrophic lateral sclerosis, NEIMY: Neonatal in-tractable myoclonus.

Darüber hinaus konnte in einer ungezielten Suche nach den Zielgenen derjenigen microRNAs, welche in ALS verändert sind, das Gen TUBA4A, ein Tubulin-Gen, identifiziert und zellbiologisch untersucht werden. Neben der Entdeckung von KIF5A als neuem ALS-Gen, welches für ein Mikrotubuli-Motorprotein kodiert, weisen somit

Finally, 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

auch unsere epigenetischen Arbeiten auf eine wichtige Rolle des Zytoskeletts bei der ALS hin.

Des Weiteren wird von uns die bislang kaum untersuchte Rolle des peripheren, angeborenen Immunsystems, speziell von Monozyten, bei der ALS untersucht. Im Rahmen der ALS-Erkrankung kommt es zur Aktivierung von Monozyten hin zu einem proinflammatorischen, aggressiveren Phänotyp, welcher bei der ALS eine wichtige funktionelle Rolle spielen und Ansatzpunkt neuer Therapieverfahren sein könnte. Diese Arbeiten (u.a. 2016 in *Acta Neuropathologica* publiziert (Zondler et al.)), werden 2018 in einer multizentrischen Untersuchung weitergeführt werden welche von der französischen Thierry-Latran-Stiftung finanziert wird.

point for new therapies. In an extension of work published in 2016 in *Acta Neuropathologica* (Zondler et al.), we will extend this topic to a multicenter trial in 2017, funded by the French Thierry Latran Foundation.



The Molecular Genetics and epigenetics of ALS Team: from left to right: Prof. Dr. Jochen Weishaupt, M. Sc. Marisa Feiler, Dr. Kathrin Müller, M. Sc. Lisa Zondler, M. Sc. Sarah Brockmann, M. Sc. Nicolai Marroquin, M. Sc. Anika M. Helferich, Dr. Axel Freischmidt. Missing are Elena Jasovskaja

4.20a Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration



Leiterin:

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

4.20a Molecular mechanisms of neurodegeneration



Head:

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



Postdocs:

Dr. E. Buck

Dr. V. Grozdanov

PhD Studenten:

M. Kiechle

D. Bhatia

P. Singh Kshatriya

S. Ramachandran

L. Streit

Technische Assistenz:

R. Bück

Medizinische Doktoranden:

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

Postdocs:

Dr. E. Buck

Dr. V. Grozdanov

PhD Students:

M. Kiechle

D. Bhatia

P. Singh

S. Ramachandran

L. Streit

Technical Assistance:

R. Bück

Medical Students:

V. Roth

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.

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 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. Wir konnten zeigen, dass Monozyten von älteren Spendern, sowie Mikroglia von alten Mäusen im Gegensatz zu jungen Zellen asyn-Oligomere deut-

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-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 could show that microglia isolated from adult mice, in contrast to microglia from young mice, display phagocytosis deficits of free and exosome-associated asyn oligomers combined with enhanced TNF α (Bliederhäuser et al., 2016, *Acta Neuropathologica*). Additionally, we previously found hyperactive monocytes in the peripheral blood of PD

lich schlechter phagozytieren, jedoch mit einer gesteigerten Immunantwort reagieren (Bliederhäuser et al., 2016, *Acta Neuropathologica*). Zusätzlich konnten wir im peripheren Blut von PD-Patienten hyperaktive Monozyten nachweisen (Grozdanov et al. 2014, *Acta neuropathologica*). Es ist jedoch unklar, welche pathophysiologischen Trigger zu so einer massiven Immunantwort führen. Wir untersuchen deshalb aktuell den Einfluss von verschiedenen asyn-Formen auf die Monozytenaktivierung. Wir vermuten, dass pathologische freie oder exosomal-assoziierte asyn-Spezies effektive Auslöser einer Aktivierung oder einer Vorkonditionierung von Monozyten im Blut von PD-Patienten sein könnten. Darüber hinaus verfolgen wir auch eine nicht von Proteinen getragenen, z.B. durch codierende und nicht-codierende RNA-Moleküle vermittelte Ausbreitung. Wir untersuchen deshalb im dritten Ansatz, ob codierende und/oder nicht-codierende RNA-Moleküle assoziiert mit Exosomen oder in freier Form zu einer Reprogrammierung von benachbarten Zellen führen können. Insgesamt verfolgen wir ähnliche Ansätze auch für die Übertragung von TDP43, das in der Amyotrophen Lateralsklerose eine zentrale Bedeutung hat. Wir versuchen hier zu verstehen, wie die Bildung von Stress Granula mit der Aggregation und Sekretion von TDP43 zusammenhängt. Zudem suchen wir u.a. nach Regulatoren, die zu einer Modulation der TDP43 Transmission führen.

Zusammenfassend untersuchen wir Mechanismen, die der Initiation und

patients (Grozdanov et al. 2014, *Acta neuropathologica*) 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 pathology also partially consist of a non-proteinaceous species, e.g. coding or non-coding RNA molecules. We are therefore exploring whether coding or non-coding RNA molecules associated to exosomes or free contribute to reprogramming of neighboring cells.

In a similar approach we are also studying mechanism of TDP43 transmission, which is a central protein in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and aim to understand whether and how stress granule formation and TDP43 aggregation and transmission are connected. Moreover, 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 interven-

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.

Unsere Forschung wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Emmy Noether Programm) und durch die Abteilung Neurologie unterstützt.

Lehre:

Für Studierende der Molekularen Medizin (Bachelor) bot Frau Danzer wieder eine Vorlesungs- und Seminarreihe im Modul „Molekulare Störungen Extrazellulärer und zellulärer Netzwerke/Onkologie“ an. Innerhalb des Blocks „Signaling Pathways in Stem Cells, Development and Aging“ des Masterstudiums Molekulare Medizin konnte wieder die Vorlesung „ALS“ durch Frau Danzer angeboten werden.

tions for PD, ALS and other neurodegenerative diseases.

Our research is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (Emmy Noether program) and by the Department of Neurology.



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

4.20b**Molekulare und Translationale Neurowissenschaften****Leiterin:**

Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou

4.20b**Molecular and Translational Neuroscience; MTN****Head:**

Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou

**Team:**

J. Eugenin
D. Giesler
M. Hakani
A. Miralles
E. Nespoli
K. Pardey
N. Unger

Team:

J. Eugenin
D. Giesler
M. Hakani
A. Miralles
E. Nespoli
K. Pardey
N. Unger

Oligodendrozytenvorläuferzellen, aufgrund der Expression des Proteoglykans NG2 auch als NG2 Gliazellen bekannt, machen 5-10% der Zellen des erwachsenen Gehirns aus, sind weitgehend überall im zentralen Nervensystem (ZNS) verteilt und können während der Entwicklung und des erwachsenen Gehirns ausgereifte, myelinisierende Oligodendrozyten generieren. Sie sind die einzigen Zellen, die sich außerhalb der neurogenen Nischen im erwachsenen Gehirn teilen können, sind stark verzweigt und ihre Fortsätze bilden zumindest im Gehirn ein Netzwerk, das sich homöostatisch reguliert.

Oligodendrocyte progenitor cells, also known as NG2-glia due to their expression of the proteoglycan NG2, account for 5-10% of the cells in the adult brain, are widely distributed throughout the central nervous system (CNS), and can generate mature, myelinating oligodendrocytes during development and in the adult brain. They are the only proliferating cells outside the neurogenic niches in the adult brain, are highly branched, and their processes, at least in the brain, form a network that regulates itself in a homeostatic manner.

The aim of our research is to investigate the role and potential of NG2-glia

Ziel unserer Forschung ist es, die Rolle und das Potenzial von NG2 Gliazellen im erwachsenen Gehirn unter physiologischen und pathologischen Bedingungen zu untersuchen. Durch die Erkenntnisse, die wir gewinnen können, erwarten wir grundlegende biochemische und zellbiologische Prozesse im Nervensystem, z.B. von Signalprozessen im intakten und geschädigten Gehirn, besser zu verstehen. Außerdem ist es unser Ziel Kandidatengene und Signaltransduktionswege sowie Interaktionspartner zwischen Vorläuferzellen und Axone zu identifizieren, die die Myelinisierung fördern oder inhibieren, da dies potentielle neue Angriffspunkte zur Therapie von Demyelinisierungskrankheiten und Trauma eröffnen kann.

So konnten wir kürzlich zeigen, dass die genetische Ablation von sich teilenden NG2 Gliazellen im erwachsenen Gehirn und somit eine Blockade der Neubildung von Oligodendrozyten und demzufolge vom Myelin, nicht nur zu strukturellen, pathologischen Veränderungen der Ranvierschen Schnürringe führt, sondern auch die Nervenleitgeschwindigkeit vermindert, was progressive motorische Defizite zur Folge hat. Diese Ergebnisse konnten erstmalig beweisen, dass für die reibungslose Funktion der Axone auch eine dynamische und kontinuierliche Erneuerung des Myelins benötigt wird. Genauere Untersuchungen von NG2 Gliazellen und verschiedenen Gehirnregionen ergaben deutliche Unterschiede im Bezug auf die Differenzierungsrate, welches auf eine starke

in the adult CNS under physiological and pathological conditions. From the insights that we can gain, we expect to better understand basic biochemical and cell biological processes in the nervous system, e.g. of signal processes in the intact and damaged brain. In addition, our goal is to identify candidate genes and signal transduction pathways as well as interaction partners between progenitor cells and axons that promote or inhibit myelination, as this may potentially open new targets for the treatment of demyelinating diseases and trauma.

Thus, we could recently show that the genetic ablation of dividing NG2-glia in the adult brain, and thus blockade of the new formation of oligodendrocytes and, consequently, of myelin, not only leads to structural and pathological changes in the nodes of Ranvier, but also reduces the nerve conduction velocity, which leads to progressive motor deficits. These results demonstrated for the first time that axon function is not only controlled by the reliable organization of myelin, but also requires a dynamic and continuous generation of new oligodendrocytes in the adult brain.

More detailed studies of NG2-glia in different brain regions revealed distinct differences in their differentiation rate, suggesting a strong heterogeneity of these cells. Transplantation experiments confirmed this and also showed that there are mainly intrinsic differences that account for the diverse differentiation potential of NG2-glia.

Heterogenität der Zellen schließen lässt. Transplantationsexperimente bestätigten dies und zeigten zudem, dass es hauptsächlich intrinsische Unterschiede sind, die das unterschiedliche Differenzierungspotential von NG2 Gliazellen ausmachen. Interessanterweise konnten wir durch die Identifizierung einer Subpopulation von NG2 Gliazellen, die den G-Protein gekoppelten Rezeptor 17 (GPR17) exprimieren, das Konzept der Heterogenität auch innerhalb derselben Region bestärken. Diese Subpopulation, die gleichmäßig im Gehirn verteilt ist, differenziert unter physiologischen Bedingungen nicht, kann aber in einem pathologischen Kontext, wie z.B. Trauma oder Schlaganfall, sehr schnell reife Oligodendrozyten bilden, was eine Gehirnreparatur unterstützen und fördern würde. Mit Hilfe von RNA Sequenzierungs- und Proteomanalysen erhoffen wir uns hier bald vielversprechende Kandidatengene zu finden, die uns ein besseres Verständnis der zu Grunde liegenden Mechanismen für das unterschiedliche Differenzierungsvermögen ermöglichen.

In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass NG2 Gliazellen synaptischen Input von Neuronen bekommen können, wobei die Rolle dieser neuronalen Verknüpfung noch unbekannt ist. Eine Möglichkeit wäre, dass das Verhalten von NG2 Gliazellen sich nach neuronaler Aktivität ändert und somit eine synaptische Remodelierung stattfindet, was eine Form der Gehirnplastizität impliziert. Wir konnten tatsächlich zeigen, dass NG2 Gliazellen in erwach-

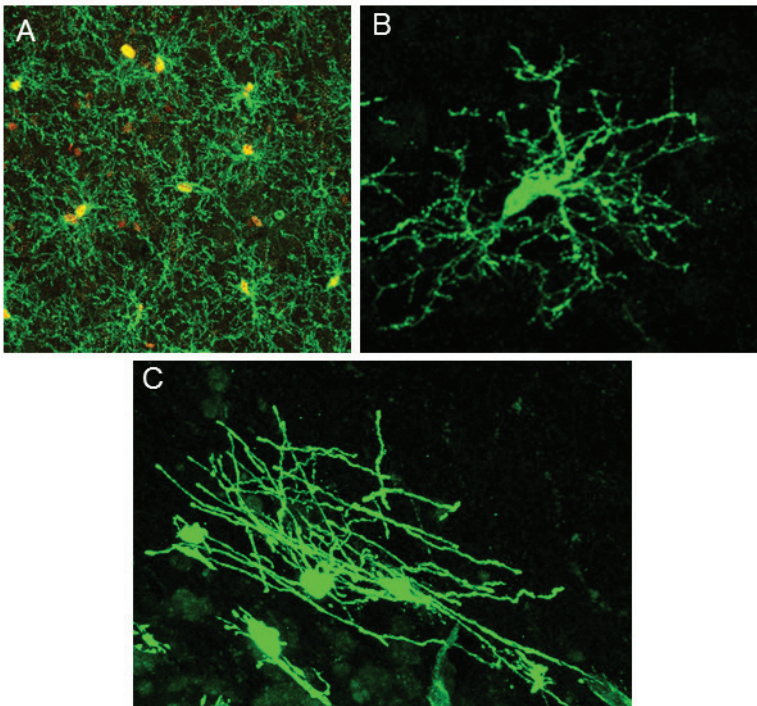
Interestingly, by identifying a subpopulation of NG2-glia expressing the G-protein coupled receptor 17 (GPR17), we were able to confirm the concept of heterogeneity even within the same region. This subpopulation, which is evenly distributed in the brain, does not differentiate under physiological conditions, but in a pathological context, e.g. trauma or stroke, GPR17+ cells very rapidly form mature oligodendrocytes, which possibly would support and promote brain repair. With the help of RNA sequencing and proteome analyzes, we hope to find promising candidate genes, which will allow us to better understand the underlying mechanisms for the differentiation ability of NG2-glia.

In recent years it has been shown that NG2-glia can receive synaptic input from neurons, although the role of this neural linkage is still unknown. One possibility would be that the behavior of NG2-glia changes after neuronal activity leading to synaptic remodeling, which implies a form of brain plasticity. Indeed, we were able to show that NG2-glia in adult mice with access to running wheels respond with increased proliferation as well as increased and premature differentiation to oligodendrocytes. Therefore, our data further contribute to the understanding of neuron-glia interactions and their plasticity in the adult brain, which could also contribute to an experiential change in neuronal circuits.

In conclusion, our work demonstrates that NG2-glia in the adult brain repre-

senen Mäuse, denen der Zugang zu Laufrädern gewährt wurde, mit erhöhter Proliferation und gesteigerter und vorzeitiger Differenzierung zu Oligodendrozyten, reagieren. Daher tragen unsere Daten weiter zum Verständnis der Neuron-Glia Interaktionen und deren Plastizität im erwachsenen Gehirn bei, was auch zu einer erfahrungs-basierenden Veränderung der neuronalen Schaltkreise beitragen könnte.

sent a promising therapeutic cellular target. This is of particular interest because myelin defects and loss are not only involved in demyelinating diseases such as multiple sclerosis, but also underlie a variety of traumatic and neurodegenerative diseases associated with behavioral and cognitive disorders, although the causes widely vary. Therefore, therapeutic interventions that either prevent demyelination



A/ NG2 Gliazellen bilden ein dichtes Netzwerk im erwachsenen Gehirn. B/ Eine NG2 Gliazelle in einer höheren Auflösung. C/ Eine transplantierte NG2 Gliazelle, die zu einem reifen, myelinisierenden Oligodendrozyten differenziert hat.

A/ NG2-glia build a dense network in the adult brain. B/ A NG2-glia cell in a higher magnification. C/ A transplanted NG2-glia that was differentiated into a mature, myelinating oligodendrocyte.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund unserer Arbeiten zeigen, dass NG2 Gliazellen im erwachsenen Ge-

or increase repair and regeneration efficiency in early stages of a disease are of great importance.

hirn ein vielversprechendes therapeutisches zelluläres Ziel darstellen. Dies ist insbesondere deshalb von enormem Interesse, da Myelindefekte und Myelinverlust nicht nur in Demyelinisierungserkrankungen, wie Multipler Sklerose, eine Rolle spielen, sondern einer Vielzahl traumatischer und neurodegenerativer Erkrankungen zugrunde liegen, die mit Verhaltens- und kognitiven Störungen einhergehen, auch wenn die Ursachen ganz unterschiedlich sind. Daher sind therapeutische Interventionen, die entweder die Demyelinisierung verhindern oder die Reparatur- und Regenerationseffizienz in frühen Stadien einer Erkrankung erhöhen, von großer Bedeutung. Insgesamt lässt sich sagen, dass sich nach dem Umzug der Arbeitsgruppe Anfang 2017 von der LMU München zur Universität Ulm viele positive Weiterentwicklungen ergeben haben und wir uns inzwischen gut eingelebt haben. In der Forschung finden sich hier optimale Bedingungen, um weiterhin vielversprechende und weitreichende Ergebnisse zu erzielen. So kann sich zum Beispiel unsere Arbeitsgruppe bereits über vier neue Mitarbeiter/-innen und über viele neue, sehr fruchtbringende Kollaborationen innerhalb der neurologischen Abteilung und der Universität Ulm freuen.

To summarize, after the relocation of the working group in early 2017 from LMU Munich to Ulm University, many positive developments have taken place and we have now settled in well. In research, there are optimal conditions to continue to achieve promising and far-reaching results. For example, our working group can already be happy to be increased by four new members and by many new, fruitful collaborations within the neurology department and the University of Ulm.

4.21 Muskellabor



Leiter:

Prof. Dr. med. H. Tumani
Dr. med. A. Rosenbohm



Ärzte:

Dr. med. A. Wassner

Tech. Assistentin:

M. Leis

Im Jahr 2017 wurden insgesamt 61 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 Einschlusskörper-

4.21 Muscle laboratory



Head:

Prof. Dr. med. H. Tumani
Dr. med. A. Rosenbohm

Team:

Dr. med. A. Wassner

Technical assistant:

M. Leis

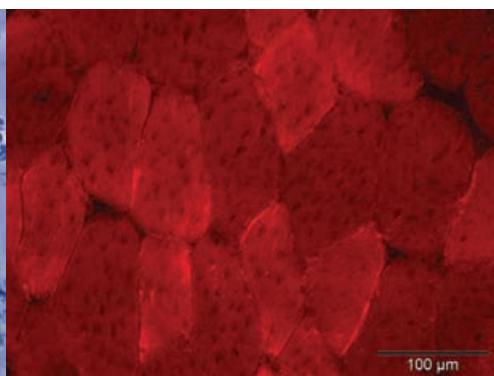
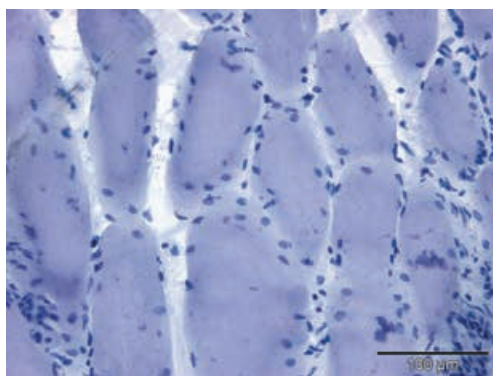
In 2017, 61 muscle biopsies were examined histologically. In addition to the routine histology work-ups (structural myopathies, inflammatory myopathies, i.e. polymyositis/dermatomyositis, inclusion body myositis, mitochondrial myopathies, fibre imbalances, lack of MAD, toxic myopathies, lipid disorders, 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).

chenmyositis wurden etabliert (TDP43, p62). Hinsichtlich der elektronenmikroskopischen Analyse der Muskulatur besteht eine Zusammenarbeit mit der neuropathologischen Abteilung der Universität Giessen (Dr. Schaenzer) und mit dem Referenzzentrum in Aachen (Prof. Weis).

Die Befundung wurde dahingehend optimiert, dass jeder Biopsie Fotografien von charakteristischen pathologischen Merkmalen beigegefügt werden, um auch den beteiligten klinisch täti-

For the electron microscopy analysis, we collaborate with the Department of Neuropathology at University of Giessen, Dr. Schaenzer, and with Prof. Weis, Department of Neuropathology, University of Aachen.

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.



gen 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 werden in einem Langzeitprojekt humane adulte Stammzellen der Muskulatur (sog. Satellitenzellen) und RNA aus Biopsiematerial extrahiert und molekulargenetisch hinsichtlich Alterungsveränderungen untersucht werden. Dies geschieht im Rahmen eines universitären Forschungsverbundes (SYS-

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

TAR; 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 wurde.

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.

formatics and system biologists and which was 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. rer. nat. P. Öckl
Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub
Dr. med. E. Feneberg
Dr. rer.nat. S. Halbgebauer
Dr. rer. nat. A. Huss

Doktoranden:

Dipl. Psych. E. Semler
Dipl. Psych. F. Dzvoniar
Y. Koch, MSc
P. Barschke, MSc
R. Al Shweiki, MSc
J. Schnur, cand. med.
F. Norys, cand.med.

Technische Assisten:

Med. Dok. M. Bulut
S. Meier
S. Hübsch
E.-M. Görz
M. Hospes (Sekretariat)

Ziel der Arbeitsgruppe ist es pathophysiologische Zusammenhänge neuro-

Naturwissenschaftler und Ärzte:

PD Dr. rer. nat. P. Steinacker
Dr. rer. nat. P. Öckl
Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub
Dr. med. E. Feneberg
Dr. rer.nat. S. Halbgebauer
Dr. rer. nat. A. Huss

Doktoranden:

Dipl. Psych. E. Semler
Dipl. Psych. F. Dzvoniar
Y. Koch, MSc
P. Barschke, MSc
R. Al Shweiki, MSc
J. Schnur, cand. med.
F. Norys, cand.med.

Technische Assisten:

Med. Dok. M. Bulut
S. Meier
S. Hübsch
E.-M. Görz
M. Hospes (Sekretariat)

The objective of this working group is to gain a better understanding of the

degenerative Erkrankungen besser zu verstehen und diese Erkrankungen 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.

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

pathophysiology of neurodegenerative diseases and to diagnose these diseases early. One of our objectives is the better clinical/psychological characterisation of the patients. On the neurochemistry side, we will in 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).

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 be transferred to nano-platform after a proof of principle phase. This is supported by various EU projects. For these investigations, we are equipped with state-of-the-art mass spectrometers (Orbitrap Q-Exactive; ABSciex 6500). A prerequisite for the establishment 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. Amyotrophic Lateral Sclerosis Fronto-

hen 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, Feneberg et al. Neurology 2017). 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 sporadischen und genetischen Formen der Amyotrophen Lateralsklerose und der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung im Liquor und im Serum etablieren (Steinacker, Feneberg et al. JNNP 2017, Steinacker, Blennow et al. 2016, Oeckl, Weydt et al. Annals of Neurology 2016). Weiterhin zeigt sich, dass die Neurofilament im Serum und auch im Liquor die Differentialdiagnose der primär progredienten Aphasien unterstützen (Steinacker, Semler et al. Neurology 2017). Neben den Neurofilamenten konnten wir zeigen, dass insbesondere inflammatorische Prozesse bei der ALS und FTD eine Rolle spielen, die allerdings in den unterschiedlichen Erkrankungen in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen. Insbesondere die Chitotriosidase (CHIT-1) scheint

temporal Degener 2016, Feneberg et al. Neurology 2017). In the context of these EU projects, the working group has the responsibility for teaching neurochemical diagnostic testing (JNPD-SOPHIA, JNPD-Biomark-ADP).

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).

Additionally we could demonstrate, that c9orf72 mutation carriers not only show an increase of neurofilaments in the clinical phase of the disease but also show so called dipeptide-repeats (DRPs) in CSF already in the asymptomatic phase (Lehmer, Öckl et al. Embo mol med 2017). Furthermore Neurofilaments support the differential diagnosis of primary progressive aphasia (Steinacker, Semler et al. Neurology 2017). Especially high levels can be found in patients with a non-fluent variant of primary progressive aphasia. Nearly unaffected levels are seen in patient with a logopenic variant.

Next to neurofilament, we could also show that inflammatory processes can be seen and measured in patients with ALS and FTD. However with a different preponderance.

Especially chitotriosidase (CHIT-1) seems to be also helpful in the differential diagnosis. CHIT-1 is clearly elevated in CSF of patients with ALS. This increase is explained by a selective glia/microglia activation along the corticospinal tract (Steinacker et al. JNNP

sich auch für differentialdiagnostische Fragestellungen zu eignen. CHIT-1 ist deutlich erhöht im Liquor bei ALS Patienten. Diese Erhöhung ist durch eine Glia/Mikroglia Aktivierung bedingt, die nahezu ausschließlich entlang des corticospinalen Traktes verläuft (Steinacker et al. JNNP 2017)

2017).

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

The research on the early diagnosis of Parkinson's disease dementia is sup-

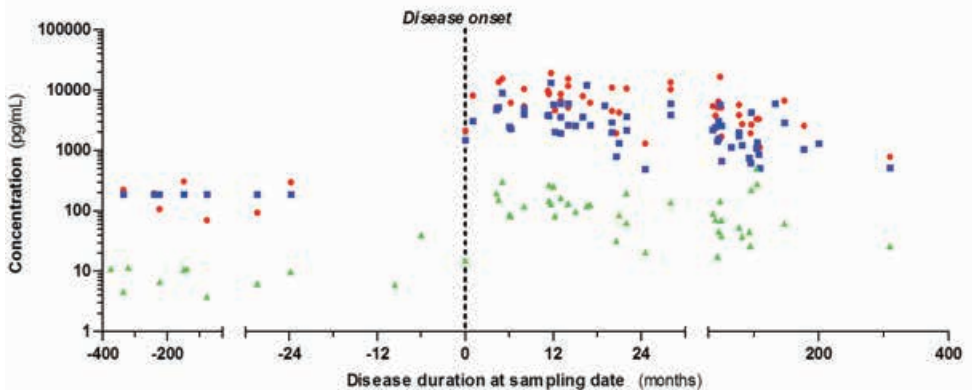


Abbildung: Anstieg der Neurofilament im Blut und Liquor bei ALS Mutationsträgern in der symptomatischen Phase (grün: Neurofilamente im Serum, blau: phosphorylierte Neurofilament im Liquor, rot: leichte Kette der Neurofilamente im Liquor)

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)

Weiterhin konnten wir im Rahmen dieser EU-Projekte im Jahr 2016 die internationale CSF society gründen (www.neurochem.info). Für diese Gesellschaft haben wir im Jahr 2017 einen internationalen CSF course in Ulm durchgeführt.

Die Arbeiten zur Frühdiagnose der Parkinsondemenz werden von der Landesstiftung Baden-Württemberg unterstützt. Hier konnten wir mittels massenspektrometischer Analyse zeigen, dass die Messung von alpha-Synuclein im Liquor keinen zusätzlichen Nutzen in der Diagnose der Parkinson-Erkrankung hat.

ported by the foundation of the state Baden-Wuerttemberg. Here we could establish a mass spectrometric method to analyse alpha-synuclein in CSF and blood and could show that alpha-synuclein has no additional use for the differential diagnosis of parkinson disease when measured in CSF or blood. Additionally we could measure beta-, and gamma-synucleins in CSF (Oeckl et al. MCP 2016, Oeckl et al. JPR 2017). These projects are followed up by the foundation of the state Baden-Wuerttemberg.

As part of the BMBF call to establish for the competence network "Neuro-

Überraschend zeigte sich, dass beta-Synuclein ein ähnlich guter Marker für

degenerative Dementias“, our working group initiated a Research Consortium

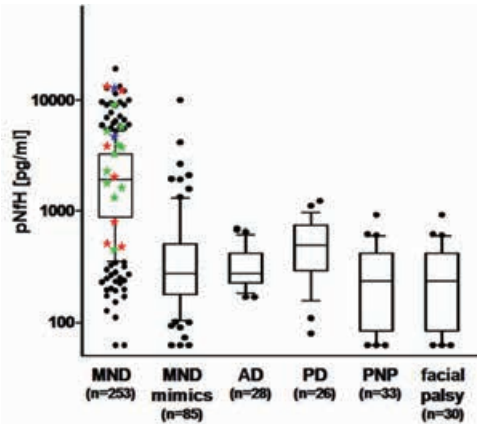
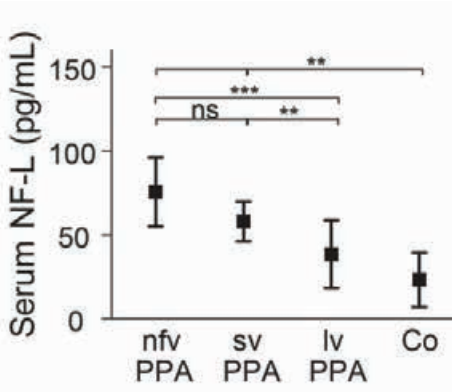


Abbildung: Boxplots der Neurofilamente bei verschiedenen Neurologischen Erkrankungen. Deutliche Erhöhung bei ALS Patienten. Farbige sind Werte von Mutationsträgern markiert

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

die Diagnose der Alzheimer Erkrankung zu sein scheint, wie das bereits etablierte Tau-Protein (Oeckl et al. MCP 2016). Diesem Befund wird im Rahmen des Projektes der Landesstiftung weiter nachgegangen.

Im Rahmen der BMBF-Ausschreibung Kompetenznetz „Neurodegenerative Demenzen“ ist von unserer Arbeits-

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 Leipzig. Associated centres are the University Hospitals of Bonn, Tübingen, Rostock and Münster.

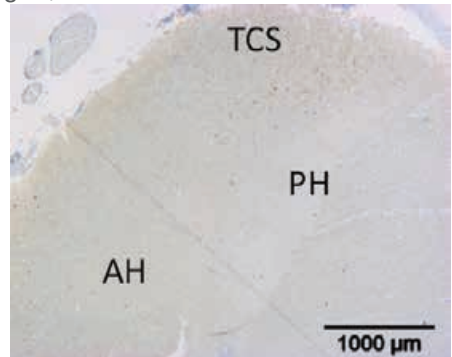
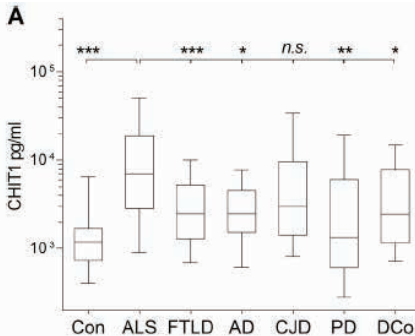


Abbildung: CHIT-1 Erhöhung im Liquor und Rückenmark bei ALS Patienten. Rechts Boxplot – links Färbung der CHIT-1 positiven Mikroglia/Gliazellen im lateralen und anterioren Tractus corticospinalis

Figure: CHIT-1 increase in CSF and spinal cord of patients with ALS. Right Boxplot – left CHIT-1 staining of microglia/glia cells in the lateral and anterior corticospinal tract

gruppe ein Netzwerk zur Erforschung der Frontotemporalen Demenzen initiiert werden (www.ftld.de). Gegenwärtig arbeiten in diesem Netzwerk die Universitätskliniken Hamburg, Göttingen, Würzburg, Erlangen, TU München, LMU München, Homburg/Saar, Ulm und das MPI in Leipzig zusammen. Als assoziierte Zentren wurden die Universitätskliniken in Bonn, Tübingen, Rostock und Münster aufgenommen. Mittlerweile sind mehr als 1200 Patienten in dieses Netzwerk aufgenommen worden und teilweise bereits im Verlauf untersucht worden. Neben Arbeiten zu neurochemischen, genetischen und Bildgebungsmarkern, konnten wir über dieses Netzwerk in diesem Jahr erstmals eine Immunisierungsstudie bei Patienten mit nicht-flüssiger Aphasie initiieren (Study title: "AIDA: A 24-month randomised parallel group single-blinded multi-centre phase 1 pilot study of AADvac1 in patients with non-fluent primary progressive aphasia")

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 motoneu-

Currently more than 1200 patients are seen within this network and investigated. More than 400 patients were already seen in the follow-up. Via this network we initiated the first immunization study for patients with non-fluent primary progressive aphasia in 2017 (Study title: "AIDA: A 24-month randomised parallel group single-blinded multi-centre phase 1 pilot study of AADvac1 in patients with non-fluent primary progressive aphasia").

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

ron 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

disease dementia BIU: Neurochemical approaches for diagnosis and follow-up of patients with depression



4.23 Neuromuskuläre Erkrankungen



Leiter/in:

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph
Dr. med. A. Rosenbohm



Ärzte:

Prof. Dr. med. J. Kassubek (OA-Vertretung)
Dr. med. A. Wassner
Dr. med. T. Fangerau
F. Becker
Dr. rer. nat. K. Lindenberg

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).

4.23 Neuromuscular Outpatient Clinic



Head:

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph
Dr. med. A. Rosenbohm

Team:

Prof. Dr. med. J. Kassubek
Dr. med. A. Wassner
Dr. med. T. Fangerau
F. Becker
Dr. rer. nat. K. Lindenberg

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

Seit 2006 werden Patienten mit Muskelerkrankungen und einer Herzbeteiligung gemeinsam mit den Kollegen der Kardiologischen Universitätsklinik Ulm (Ärztlicher Direktor: Prof. W. Rottbauer) in einer Herzinsuffizienzprechstunde gesondert betreut. Infusionstherapien können teilstationär über die Tagesklinik appliziert werden und sind auch für M. Pompe (Enzymersatztherapie) etabliert. Im Jahr 2017 wurde über 730 Patienten behandelt, jeweils in enger Kooperation mit dem niedergelassenen Kollegen. Die inzwischen etablierte Paneldiagnostik bei erblichen neuromuskulären Erkrankungen wird in enger Zusammenarbeit mit der Institut für Humangenetik der Universität Ulm und dem Genetikum Neu-Ulm angeboten.

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). Das MD-NET bündelt Kompetenzen aus ganz Deutschland zur Erforschung

with our colleagues from the University Hospital's Department of Cardiology (Medical Director: Prof. W. Rottbauer) in a specialist heart failure clinic. Enzyme replacement therapy is now implemented in the day care clinic for Pompe disease.

The now established panel diagnostics for hereditary neuromuscular diseases is offered in close collaboration with the Institute of Human Genetics of the University of Ulm and the Genetikum Neu-Ulm.

In 2017, 730 patients were treated at the Neuromuscular Outpatient Clinic in close cooperation with the neurologist of the patient. 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. 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

von Muskeldystrophien, der spinalen Muskelatrophien (SMA), der hereditären sensomotorischen Neuropathien (HMSN/CMT) und anderen seltenen hereditären neuromuskulären Erkrankungen. Ziel ist die Etablierung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu Genetik, Diagnostik und Therapie von neuromuskulären Erkrankungen und eine umfassende molekulare Diagnostik für die derzeit bekannten Geneorte 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 Forschungseinsrichtungen vereint unterschiedliche Disziplinen und dient der besseren Erforschung von Grund-

and treatment of neuromuscular diseases and comprehensive molecular diagnostic tests for the currently known loci in muscular dystrophy, spinal muscular atrophy and hereditary neuropathies as well as linkage and mutation analyses for previously unknown genes. 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

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

lagen in der Entstehung verschiedener seltenen Muskelerkrankungen.

Wissenschaftliche Projekte der Arbeitsgruppe für neuromuskuläre Erkrankungen

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).

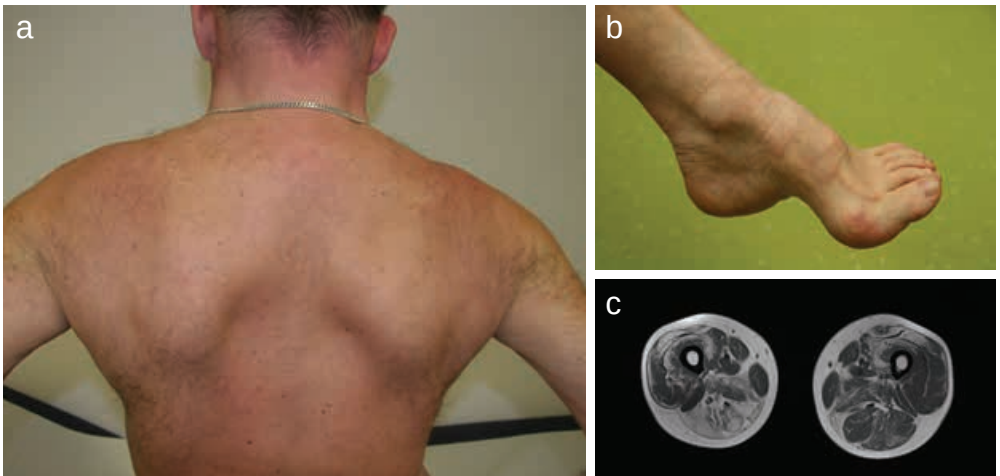
Parallel besteht eine Kooperation mit Prof. Rottbauer/Dr. Buckert aus der Abteilung Innere Medizin II (Kardiologie). Hier werden Patienten mit Myositiden und mit Kennedy Syndrom mittels Kernspintomographie des Herzens auf eine Herzmuskelbeteiligung hin untersucht und auch im Verlauf beobachtet.

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 Kernspintomo-

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 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.

graphie der Muskulatur bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Hier werden sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich kernspintomographische Untersuchungen bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. 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.



a: Schultergürtel Beteiligung bei Gliedergürteldystrophie bei Gliedergürteldystrophie. b: Hohlfuß bei erblicher Neuropathie. c: Muskel MRT (Querschnitt der Oberschenkel) mit fettiger Degeneration bei Myopathie

a: Shoulder girdle relief in limb dystrophy. b: Hollow foot in hereditary neuropathy. c: Muscle MRI (cross section of the thighs) with fatty degeneration in myopathy

4.24 Neuroonkologie



Leiter/in:

Dr. med. R. Kassubek
PD Dr. med. J. Lewerenz

4.24 Neuro-oncology



Head:

Dr. med. R. Kassubek
PD Dr. med. J. Lewerenz



Ärzte:

J. Dietrich (bis März 2017)

Team:

J. Dietrich (bis März 2017)

Onkologische Fachpflegekräfte:

S. Schuster
M. Weixler

Onkologische Fachpflegekräfte:

S. Schuster
M. Weixler

Schwerpunkt der Neuroonkologischen Sprechstunde ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren des ZNS, aber auch Patienten mit ZNS-Metastasen systemischer Malignome und Meningeosis neoplastica werden in Zusammenarbeit mit den behandelnden Fachdisziplinen betreut. Die Neuroonkologische Sprechstunde findet einmal wöchentlich fest und nach Vereinbarung oder bei Auftreten von Komplikationen kurzfristig statt. Es werden alle in der Behandlung der hirneigenen Tumoren gängigen Chemotherapien, hauptsächlich Temozolomid, PC(V) (Procarbazine, CCNU, Vincristin), Bevacizumab sowie liposomales Doxorubicin durchgeführt. Als neueres Thera-piekonzept

The focus of the Neuro-oncology outpatient clinic is on the treatment of low-grade and high-grade tumours of the central nervous system (CNS) as well as metastases and leptomeningeal spread of tumours with origins outside the CNS in an interdisciplinary approach. The Neuro-oncology Clinic is held once a week at a fixed 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.

wird die Optune-Therapie mit elektrischen Wechselfeldern, sogenannte tumor treating fields, angeboten.

Entsprechend der deutlich verbesserten interdisziplinären Betreuung von Patienten mit neuroonkologischen Krankheitsbildern konnte die Zahl der Ambulanzkontakte im Jahr 2017 im Vergleich zum Vorjahr verdoppelt werden.

Der klinische Verlauf und das Therapieansprechen werden in entsprechend der Grunderkrankung und Therapie gewählten Intervallen im Rahmen der Ambulanztermine überwacht und die weiterführende bildgebende Diagnostik koordiniert. Da viele Patienten mit Hirntumoren an einer symptomatischen Epilepsie leiden, steht auch die Optimierung der antikonvulsiven Medikation im Mittelpunkt. Um eine optimale Versorgung der Patienten sowohl hinsichtlich der fachneurologischen als auch fachonkologischen Aspekte 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 und seit September 2017 Frau Dr. Regine Mayer-Steinacker.

Als weiterer Fokus wird während jedem Ambulanzkontakt die Notwendigkeit einer psychoonkologischen sowie sozialmedizinischen Mitbehandlung standardmäßig überprüft und bei Bedarf die entsprechende Leistung über die Psychoonkologie der Universitätsklinik Ulm beziehungsweise den Sozialen Beratungsdienst der Universitätsklinik Ulm angefordert. Selbstverständlich stehen wir auch für Fragen

The new treatment approach using alternating electric fields, so-called tumor treating fields (TTF) as an efficient treatment alternative is also available.

In 2017, the number of outpatients in the Neuro-oncology outpatient clinic could be significantly increased, i.e. doubled.

The Neuro-oncology outpatient clinic also coordinates the long-term follow-up examinations by cerebral MRI. Since many patients with brain tumours also suffer from epilepsy, the team also places great emphasis on optimising the patient's anticonvulsant treatment. To provide optimal care for our patients, an interdisciplinary collaboration is well established with the CNS Outpatient Clinics, of the Department of Internal Medicine III, head Prof. Dr. Lars Bullinger and since September 2017 Dr. Regine Mayer-Steinacker,.

We also support our patients with CNS tumours and their families, when they need support and advice on lifestyle or on how to plan ahead. The need for psycho-oncological support or any other advisory services is evaluated at every outpatient visit and is organized if necessary. In advanced disease, we help the patients and their families to find the best possible care by organising appropriate professional nursing care (e.g., community health care centre) or with finding a place in a special care facility.

The outpatient clinic for patients with neuro-oncological tumours as well as

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 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.

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 Deutsche Krebshilfe. Other partners of the network are the Department of Neurosurgery of the Ulm University Hospital and the Bezirkskliniken Günzburg, the Department for Radio-therapy, the Department for Internal Medicine III, and the Department for Neuropathology. To improve interdisciplinary communication, we also participate in the weekly cancer case conferences together with all departments at Ulm University Hospital involved in the treatment. In this expert board, we present all patients with newly diagnosed or recurrent CNS tumours or whose cancer has progressed, with the aim to find the best possible treatment by consulting with the different disciplines.

In October 2017, Ulm was recommended to establish a Neuroonkologisches Zentrum (NOZ) by OncoZert as a specialised centre for treatment of neuro-oncological diseases. The NOZ is to be coordinated by the Dept. of Neurology and headed by the Dept. of Neurosurgery.

In addition, we were able to recruit specialised oncology nurses to our team in order to establish an additional care system for patients with CNS tumours and disease- or therapy-asso-

Im Oktober 2017 erhielt der Standort Ulm von OnkoZert die Empfehlung zur Zertifizierung als Neuroonkologisches Zentrum. Die Zentrumskoordination soll über die Neurologische Klinik, die Zentrumsleitung über die Neurochirurgische Klinik erfolgen.

Um auch die Betreuung unserer stationären Patienten mit Tumorerkrankungen weiter zu optimieren werden seit Oktober 2017 alle Patienten mit aktiven Malignomen einmal wöchentlich von einer onkologischen Fachpflegekraft visitiert. Inhaltlich werden in diesem Rahmen insbesondere Tumor- und Tumorthapieassoziierte Beschwerden und pflegerische Linderungsoptionen adressiert. In Zusammenarbeit mit den behandelnden Stationsärzten zählen auch Angehörigengespräche sowie Evaluation der Indikation für eine weitere psychoonkologische und sozialmedizinische Betreuung in einem interdisziplinären Setting zum Spektrum der wöchentlichen Visiten.

Wissenschaftlicher Fokus

Neben der klinischen Versorgung von neuroonkologischen Patienten wurden 2017 auch auf wissenschaftlicher Ebene Strukturen geschaffen und ausgebaut. In Hinblick auf den Schwerpunkt der hirneigenen Tumoren wurde mittels Diffusionstensor-Bildgebung Patienten mit malignen Gliomen sowohl crosssektional als auch longitudinal vor und nach Bestrahlung untersucht und so eine chronische über die Dauer von mehreren Jahren progrediente Veränderung der Integrität der weißen Substanz nach Bestrahlung nachge-

ciated symptoms, including support of the family and other caregivers and the evaluation of the need further psycho-oncological care in an inter-disciplinary setting.

Scientific focus

Beyond clinical care, in 2017, the infrastructure at the scientific level was further developed in the field of neuro-oncology. In CNS tumours, a neuroimaging project by use of diffusion tensor imaging in high-grade glioma both cross-sectionally and longitudinally before and after radiation therapy could demonstrate a chronic and progressive damage to the integrity of the white matter after radiation therapy (Kassubek et al., 2017). This study was awarded by a poster award at the German Society of Neurology (DGN) conference 2017. This technical approach by DTI is going to be investigated in further projects for the measurement of therapy-associated microstructural lesions.

In collaboration with the Department of Internal Medicine III, a project was initiated for the analysis of tumor samples from patients with very good response to treatment to bevacizumab (BEV) on the one hand and patients with poor response to treatment to BEV on the other hand. By the analysis of molecular-pathological characteristics of tumor samples from long-time survivors with BEV therapy (super-responders), the aim was to generate both predic-

wiesen (Kassubek et al, 2017). Die Vorstellung dieser Daten wurde beim Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2017 mit einem Posterpreis ausgezeichnet. In Zusammenarbeit mit den anderen in die Behandlung von Tumorpatienten involvierten Abteilungen soll diese Technik auch in einem breiteren Spektrum von Fragestellungen, insbesondere zur Messung therapieassoziiierter mikrostruktureller Veränderungen, zur Anwendung kommen.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Innere Medizin III wurde ein Projekt entwickelt, in welchem Tumormaterial von Patienten, die sehr gut auf die Behandlung mit Bevacizumab (BEV) und Patienten, die sehr schlecht auf BEV angesprochen haben, näher untersucht werden soll. Durch die Analyse molekularpathologischer Charakteristika der Tumoren von BEV-Langzeitüberlebenden (z.B. tumorspezifische Mutationen), sogenannter Super-Responder, im Vergleich zu schlecht auf BEV ansprechenden und schnell eine Resistenz entwickelnden Patienten soll versucht werden, sowohl Prädiktoren in der molekularpathologischen Signatur für das gute und lange Ansprechen auf BEV als auch eine Hypothese für den Mechanismus des Ansprechens und der sehr verzögert einsetzenden BEV-Resistenz zu generieren. Dieses Projekt wurde im Jahr 2017 im Rahmen eines Hertha Nathorff-Stipendiums von der Universität Ulm gefördert. Ein weiteres Projekt unter Leitung der Neuroonkologischen Arbeitsgruppe untersucht den Zusammenhang von Tumorerkrankungen und Schlaganfall,

tors of the molecular-pathological signature for good response to BEV and a hypothesis for the response mechanisms.

A further project of the neuro-oncological group investigates the association between tumor disease (cancer) and stroke, especially in order to generate and validate a diagnostic algorithm for the identification of cancer-associated stroke in yet undetected cancer (Kassubek, Lewerenz, 2017).

In 2017, the Neuro-oncology Clinic also treated patients with paraneoplastic neurological syndromes. Partly in cooperation with the Clinic for inflammatory CNS disorders, the Clinic also treats patients with facultative paraneoplastic autoimmune encephalitides or advises patients with suspected disease. Paraneoplastic neurological syndromes are autoimmune diseases of the nervous system that occur as distant effect of a known or not yet known cancer. Important diagnostic markers are onconeural and anti-neuronal anti-bodies in the blood and / or cerebrospinal fluid (CSF), which are analysed at the RKU's CSF Laboratory by J. Lewerenz, MD and Prof. Hayretin Tumani, MD. Patient care focuses on the immune suppressive medication and the coordination of long-term follow-up care with regular check-ups for cancer in patients suffering from a paraneoplastic neurological syndrome without pre-viously detected tumour.

insbesondere vor dem Hintergrund der Generierung eines diagnostischen Algorithmus zur Identifizierung eines Tumorassozierten ischämischen Schlaganfalles und bislang unerkannter Tumorerkrankung (Kassubek, Lewerenz, 2017).

Assoziiert mit der Neuroonkologischen Sprechstunde werden Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen und, hier z.T. in Kooperation mit der Sprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen, Leiter Prof. Hayrettin Tumani, Patienten mit fakultativ paraneoplastischen Autoimmunencephaliden in der Sprechstunde für paraneoplastischer Syndrome und Autoimmunencephaliden (PD Dr. Jan Lewerenz) betreut oder Patienten beraten, bei denen der Verdacht auf ein solches Syndrom vorliegt. 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 onkoneuronale und antineuronale Antikörper im Blut und/der Liquor, die im Liquorlabor des RKU unter Leitung von PD Dr. J. Lewerenz und Prof. Dr. Hayrettin Tumani bestimmt werden (siehe Bericht Liquorlabor). Schwerpunkte der Patientenbetreuung sind hier die Steuerung der Immunsuppression und die Koordination der längerfristigen wiederholten Tumorsuche bei Patienten hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines paraneoplastischen neurologischen Syndroms ohne bisher

As one of the 44 German centers of the GERman NETwork for Research on AuToimmune Encephalitis (GENERATE), we also recruit patients with paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalides for the GENERATE registry and organize the follow-up examinations.

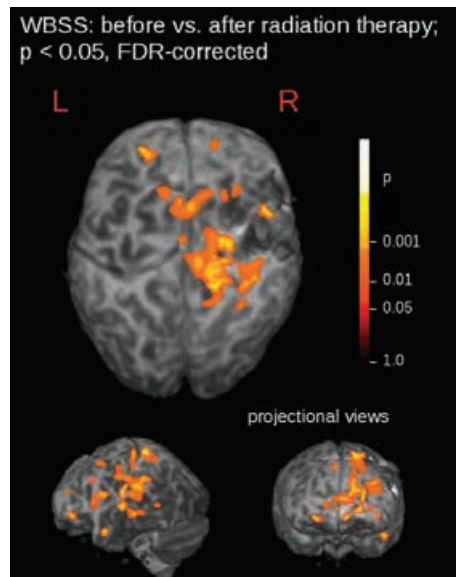


Abbildung: Voxelbasierter Vergleich (Whole brain-based spatial statistics – WBSS) eines Patienten vor und nach Bestrahlungstherapie; die Karten der fraktionellen Anisotropie (FA) vor und nach Bestrahlung werden verglichen ($p < 0.05$, korrigiert für multiple Vergleiche, FDR). (Mod. nach Kassubek et al., Front Neurol 2017)

Figure: voxel-based comparison (Whole brain-based spatial statistics - WBSS) of a patient before and after radiation therapy; comparison of fractional anisotropy (FA) maps before and after radiation therapy ($p < 0.05$, FDR-corrected) – projectional views. (Adapted from Kassubek et al., Front Neurol 2017)

entdeckten Tumor.

Als eines der 44 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. Ziel dieses Registers ist die Verbesserung der Diagnose und Therapie der Erkrankungen. Die Analyse der multizentrischen Daten erfolgt z.T. in Ulm. Themen, die vor Ort analysiert werden, sind 1) die typischen Liquorbefunde bei Patienten mit Autoimmunencephalitis assoziiert mit LGI1- und NMDAR-Antikörpern (Cand. med. Marc Dürr), die regionale Atrophie bei Patienten mit IgLON5-Antikörper-assoziiierter Encephalopathie (Cand. med. Carina Wingart) sowie Risikofaktoren für die Entstehung einer persistierenden cerebellären Ataxie nach Encephalitis mit Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern (Cand. med. Marie Riemann).



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

Kooperation:

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

Doktoranden:

Patrizia Maria Tritarelli
Katharina Böhm
Vlad Marin

Die Neuroophthalmologie beschäftigt sich mit Syndromen und Erkrankungen an der Schnittstelle zwischen Neurologie und Ophthalmologie. Der Schwerpunkt liegt dabei auf Erkrankungen aus dem Bereich der Neurodegeneration und der autoimmun entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Die Methode der Wahl um

4.25 Neuro-ophthalmology



Head:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt

Team:

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

Cooperation

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

PhD students:

Patrizia Maria Tritarelli
Katharina Böhm
Vlad Marin

Neuroophthalmology works at the intersection between Neurology and Ophthalmology with an emphasis on neurodegenerative and inflammatory diseases of the central nervous system.

The method of choice to investigate such diseases is the Optical coherence tomography (OCT). OCT uses

Veränderungen der neuronalen Strukturen des Auges in vivo darzustellen ist die Optische Kohärenztomographie (OCT).

Bei der OCT wird das Interferenzmuster von Licht niedriger Kohärenzlänge mittels Interferometrie untersucht. Die Methode eignet sich zur Abbildung von retinalen Strukturen (Nervenfaserschicht und Nervenzellschicht der Retina als Teil des ZNS) und wird bei einer möglichen Auflösung von bis zu $3.5\text{ }\mu\text{m}$ 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. 2017 wurden die Untersuchungen zu retinalen Veränderungen bei Neurodegeneration und entzündlichen Erkrankungen fortgeführt. Aufbauend auf die 2015 veröffentlichte Arbeit bei ALS Patienten (Hübbers, 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 longitudinale Studie 2015 initiiert und Ende 2017 wurde die Phase der Datenerhebung beendet. Patienten wurden zu 2 Zeit-

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 $3.5\text{ }\mu\text{m}$, it is also called “optical biopsy”.

The significance of this method for neurology lies in the device's ability to map changes in retinal neurons and axons, which are part of the central nervous system and usually only accessible with invasive procedures. OCT is therefore a suitable tool in the detection of signs of CNS degeneration or inflammation in multiple sclerosis and neurodegenerative diseases (Parkinson's disease, atypical parkinsonian syndromes, amyotrophic lateral sclerosis (ALS)).

In 2017 OCT studies in neurodegenerative diseases and inflammation have been continued. Succeeding the cross sectional study in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (Hübbers, 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 was conducted.

Also a study with OCT based analysis of the retinal vessels was finished in 2017 (under review). This is not only interesting in (cerebro-)vaskular diseases but it is also of high interest in neurodegeneration as pathology may also manifest in vascular changes within these diseases. This study, that

punkten im Abstand eines halben Jahres sowohl mit OCT als auch funktioneller Bildgebung untersucht werden. Neben der Darstellung der retinalen neuronalen Zellschichten und der Nervenfaserschicht ist ebenso die Vermessung der retinalen Blutgefäße mittels OCT möglich (Abb. 1). Diese Technik ist sowohl bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen als auch bei neurodegenerativen Erkrankungen von Interesse. Eine Studie zu retinalen vaskulären Veränderungen bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose wurde 2017 beendet und ist aktuell unter review. In dieser Studie, die durch Dr. Abdelhak durchgeführt wurde, fanden sich Hinweise auf eine Verdickung der retinalen Gefäße bei ALS. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit vaskulären Veränderungen, die bei ALS-Patienten in Kapillaren der Haut und können im Sinne von β -amyloid Proteinablagerungen im Rahmen des neurodegenerativen Prozesses gewertet werden. Damit könnte sich die OCT als eine nicht-invasive in vivo Methode zur Detektion dieser krankheitsspezifischen Veränderungen eignen.

was conducted by Dr. Abdelhak, a thickening of retinal vessel walls in ALS patients could be found. These results are in accordance with recent studies of skin capillary changes in ALS, most probably due to β -amyloid deposit.

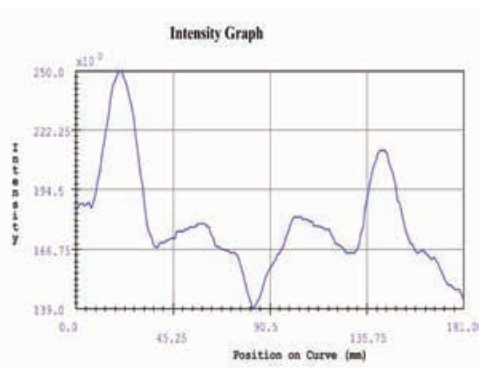
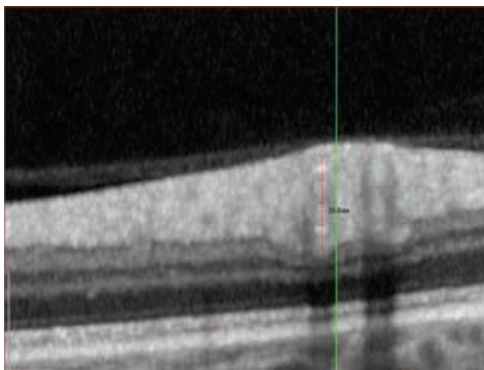


Abb.1 OCT-basierte Messung retinaler Gefäße, a) Beispielbild einer OCT-Aufnahme eines retinalen Gefäßes b) Dickemessung der Gefäßwände

4.26

Interdisziplinäre Neuro-Urologie

**Team:**

Prof. Dr. med. J. Kassubek

Dr. med. F. Wezel*

Dr. med. O. Schindler*

*Universitätsklinik für Urologie und
Kinderurologie

4.26

Interdisciplinary neuro-urology

**Team:**

Prof. Dr. med. J. Kassubek

Dr. med. F. Wezel*

Dr. med. O. Schindler*

*Universitätsklinik für Urologie und
Kinderurologie

Universitätsklinik für Neurologie, Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm
Dr. med. T. Fangerau
M. Kunz



University Department of Neurology,
University and rehabilitation clinics Ulm
Dr. med. T. Fangerau
M. Kunz

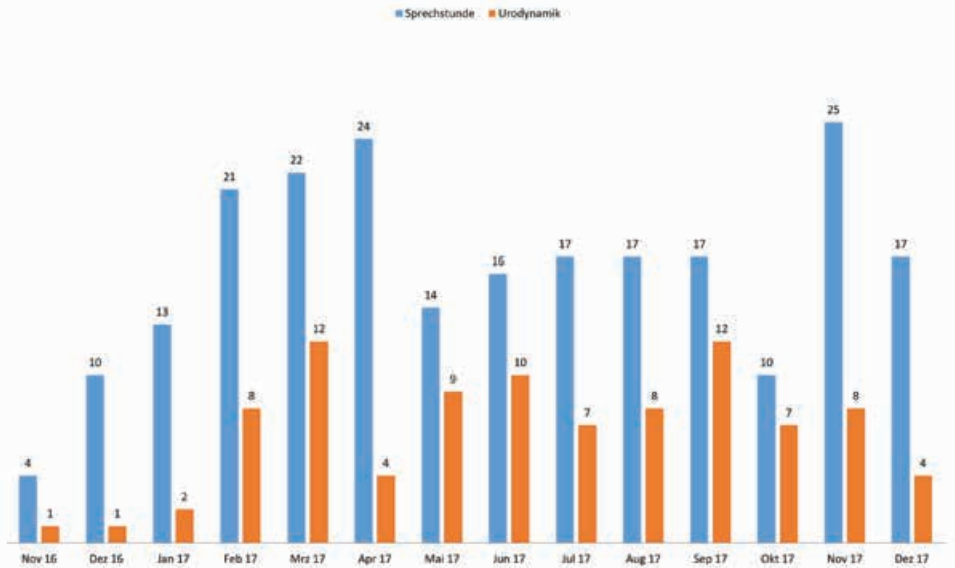
Funktionsstörungen im Urogenitaltrakt haben in der Regel eine erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität. Harninkontinenz, Schmerzen und ständig wiederkehrende Harnwegsinfektionen sind häufig Symptome einer schwerwiegenden Fehlregulation von Harnblase und Schließmuskelapparat / Beckenboden und gehören zum Symptomenkomplex zahlreicher neurologischer Erkrankungen. Zu einer zeitgemäßen Versorgung neuro-urologischer Patienten gehört eine hochindividualisierte Beratung über aktuelle Behandlungsoptionen. Hierfür ist die 2016 neu gegründete Spezialsprechstunde mit unserem interdisziplinären neuro-urologischen Team Anlaufstelle.

The different forms of bladder dysfunctions are associated with a remarkable negative impact on quality of life. Urinary incontinence, pain, and recurrent urinary tract infection can be typical symptoms for a serious dyscoordination of bladder and urinary sphincter/pelvic floor - a symptom complex often observed in neurological disorders. Modern medical care of neuro-urological patients requires highly individual counseling for current treatment options. Since November 2016, especially patients with lower urinary tract dysfunction caused by multiple sclerosis, Parkinson's disease, stroke and congenital or acquired myelopathies find their way to our interdisciplinary

So finden seit November 2016 insbesondere Menschen mit Blasenfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Schlaganfall und

neuro-urological consultation unit. Medical care and counseling is provided by Dr. Schindler (Urology), Dr. Wezel (Urology), Prof. Dr. Kassubek (Neuro-

Interdisziplinäre Neuro-Urologie Ulm
Anzahl behandelter Patienten in der Sprechstunde und durchgeführte Urodynamiken



angeborener oder erworbener Querschnittssymptomatik den Weg in unsere interdisziplinäre neuro-urologische Sprechstunde. Sie wird ärztlich durch Herrn Dr. Schindler (UKU), Herrn Dr. Wezel (UKU) sowie Herrn Prof. Dr. Kassubek (RKU), Frau Dr. Fangerau (RKU) und Herrn Kunz (RKU) betreut und findet aktuell in den Räumlichkeiten der Urologie (UKU) statt. Im Jahr 2017 hat sich unsere Spezialsprechstunde nun mit guter Resonanz etabliert (s. Graphik). In regelmäßigen interdisziplinären Fallbesprechungen werden Behandlungsstrategien spezifisch auf die Bedürfnisse der Patienten

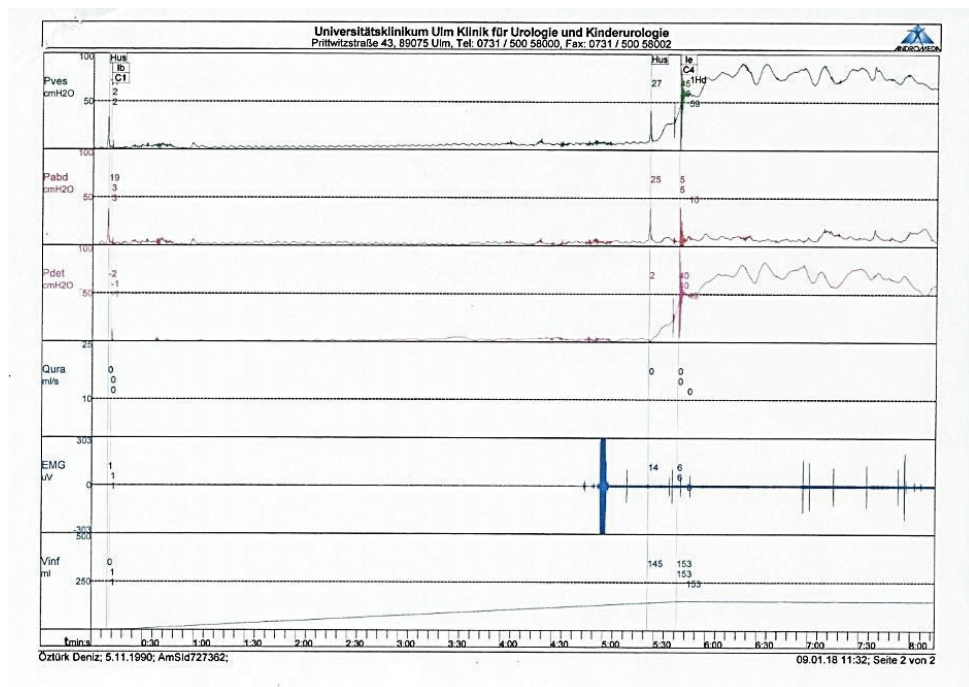
logy), Dr. Fangerau (Neurology) and Mr. Kunz (Neurology) in the facilities of the Department of Urology. In 2017, the special consultation unit treated more than 200 patients and gained a favorable reception. During interdisciplinary case conferences on a regular basis treatment strategies are specifically adjusted to the needs of our patients.

We are a member of the interdisciplinary continence and pelvic floor center Ulm and can offer an interdisciplinary perspective thanks to the cooperation with our university cooperation

angepasst.

Wir sind Mitglied des interdisziplinären Kontinenz- und Beckenboden zentrums Ulm und können dank unserer engen Zusammenarbeit mit unseren universitären Kooperationspartnern eine fächerübergreifende Perspektive bieten. Zudem steht uns ein überregionales Netzwerk aus Urotherapeuten, Physiotherapeuten, Sanitätshäusern und ambulanten Pflegediensten zur Verfügung.

partners. In addition, we have a supraregional network of urotherapists, physiotherapists, paramedical houses and outpatient care services. Our goal for 2018 is the further improvement of neuro-urological care in Ulm, beyond the increase of outpatient contacts through the establishment of a specialized neuro-urological unit in the RKU facilities.



Zystomanometrie (Intravesikale und abdominelle Druckmessung mit simultaner Beckenboden-Elektromyographie)

Cystomanometry (intravesical and abdominal pressure measurement with simultaneous pelvic floor electromyography)

Unser Ziel für 2018 ist die weitere Verbesserung der neuro-urologischen Versorgung in Ulm, über die Steige-

rung der ambulanten Kontakte hinaus durch Etablierung einer hochspezialisierten neuro-urologischen Einheit in den RKU-Kliniken.



*The Interdisciplinary neuro-urology Team (from left zu right):
Prof. Dr. med. J. Kassubek, M. Kunz, Dr. med. T. Fangerau, Dr. med. O. Schindler, Dr. med. F. Wezel*

4.27 Neuropsychologie



Leiter:

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

4.27 Neuropsychology



Head:

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



Team:

Dr. S. Anderl-Straub
C. Habermeier, MSc.
Olga Helczyk, B.A.
Julia Finsel, B.A.
Dipl.-Psych. O. Küster
PD Dr. D. Lulé, PhD
Dipl.-Psych. E. Semler
S. Spohn, MSc.
C. Vazquez, MSc.

Team:

Dr. S. Anderl-Straub
C. Habermeier, MSc.
Olga Helczyk, B.A.
Julia Finsel, B.A.
Dipl.-Psych. O. Küster
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 die Möglichkeit, im Rahmen der klini-

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 training to become a clinical neuropsychy-

schen 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 <https://www.uniklinik-ulm.de/neurologie/sprechstunden-ambulanzen/>

Forschungsschwerpunkt: Frontotemporale Lobärdegeneration

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

Siehe Arbeitsgruppe Prof. Dr. Otto (<https://www.uniklinik-ulm.de/neurologie/forschung-arbeitsgruppen/ag-otto/>)

chologist according to GNP guidelines.

Clinical care

Prof. Dr. I. Uttner; Dipl.-Psych. O. Küster; C. Habermeier, MSc.; S. Spohn, MSc; C. Vazquez, 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 <https://www.uniklinik-ulm.de/neurologie/sprechstunden-ambulanzen/>

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 (<https://www.uniklinik-ulm.de/neurologie/forschung-arbeitsgruppen/ag-otto/>)

Research topic: amyotrophic lateral sclerosis

PD Dr. D. Lulé, PhD (head); Olga Helczyk B.A.; Julia Finsel, B.A.; C. Vazquez, MSc.

The research of the Neuropsychology

Forschungsschwerpunkt: Amyotrophe Lateralsklerose

PD Dr. D. Lulé, PhD (Leiterin); Olga Helczyk B.A.; Julia Finsel, B.A.; 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.

Psychosoziale Anpassung bei der ALS Wiederholt konnte die Arbeitsgruppe in verschiedenen Studien die klinische Erfahrung von Ärzten wissenschaftlich bestätigen, dass ein Großteil von ALS-Patienten eine gute psychosoziale Anpassung zeigt. Als Maß der psychosozialen Anpassung können eine hohe Lebensqualität und ein ausgeglichener Affektstatus ohne Zeichen einer klinisch relevanten Depression betrachtet werden. Gerade im ersten Jahr nach Diagnosestellung zeigen Patienten Schwierigkeiten der Anpassung, was sich oft in einer reaktiven Depression manifestiert. Sind die Voraussetzung einer guten sozialen Anpassung, wie erfolgreiche Coping-

Working Group focuses on cerebral alterations in amyotrophic 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.

Psychosoziale Anpassung bei der ALS Over the last years, the group has provided support for something that has been repeatedly reported by clinicians: ALS patients can have a successful psychosocial adaptation. One possible measure of psychosocial adaptation is a good quality of life and lack of depressiveness. Especially in the first year after diagnosis, there may be decline in affective state in the sense of a reactive depression. When the conditions are supportive (e.g. good social support) and successful coping strategies are applied (reframing and reap-praisal such as focusing on areas which are not affected by the disease) and patients have sufficient time to adapt (too fast progression interferes with psychosocial adaptation), patients may successfully adjust. There is a tendency to reach a similar threshold of wellbeing than before motor symptoms evolved which can be regarded as the "personal level of wellbeing" (figure 1). Mild cognitive impairments do not interfere with psychosocial adaptation as has been shown in a sample of N=169 ALS patients. Healthy subjects (N=102) and even primary caregivers (N=86) were unable to correctly estimate the wellbeing of the patients. Accordingly, they underestimated QoL and overestimated depressiveness.

Strategien (Reframing und Reappraisal wie z. B. Fokussierung auf nicht von der ALS betroffene Bereiche) und ausreichend Zeit der Anpassung (zu schnelle Progression der Erkrankung verhindert die Anpassung) gegeben, zeigen Patienten jedoch die Tendenz einer erfolgreichen psychosozialen Anpassung auf ein individuelles Level des Wohlbefindens, das oft dem vor der Erkrankung entspricht (Abbildung 1). Leichte kognitive Einschränkungen haben keinen negativen Einfluss auf das Wohlbefinden der Patienten, wie wir in einer Untersuchung von N=169 ALS-Patienten gezeigt werden konnte. Gesunde Personen und selbst die nächsten Angehörigen der Patienten können sich dies kaum vorstellen und unterschätzen die Lebensqualität und überschätzen die Depressivität, wie die Arbeitsgruppe bei N=86 Angehörigen und N=102 gesunden Außenstehenden nachweisen konnte. Auch Novizen im medizinischen Bereich der ALS neigen zu einer Unterschätzung der Kapazität der psychosozialen Anpassung in Anbetracht der Fatalität und Schwere der Erkrankung. Je mehr Erfahrung ein Arzt hat, desto näher ist seine Einschätzung an der tatsächlichen Situation des Patienten, wie die Arbeitsgruppe bei der Befragung von N=109 Fachärzten für Neurologie im gesamten Gebiet Deutschlands zeigen konnte.

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

But also young doctors did not believe in the capacity of psychosocial adaptation in the context of such a severe and fatal diagnosis. The more experienced the physician, the closer was the estimation to the patient's actual level of wellbeing. This was shown in a survey of N=109 neurologists in Germany.

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, wellbeing, autonomic self-concept, cognition) has been studied in more than N=500 ALS patients, their caregivers and treating physicians for several years in a cross-sectional and longitudinal approach within a subproject of the MND network funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) (www.mnd-als.de). Additionally, this has been studied in a cross-country comparative study of Germany, Poland and Sweden regarding cultural, ethical and religious factors as part of a third-party project (NEEDS in ALS; www.needsinals.com) funded by the Joint Programme for Neurodegenerative Diseases (JPND; www.jpnd.eu). Additionally, N=19 patients in far advanced stages of physical immobility (locked-in syndrome) were interviewed in a unique approach via brain machine interfaces and eyetracking controlled questionnaires on wellbeing and therapeutic decision making. First of all, there was a general satisfactory wellbeing which was nevertheless

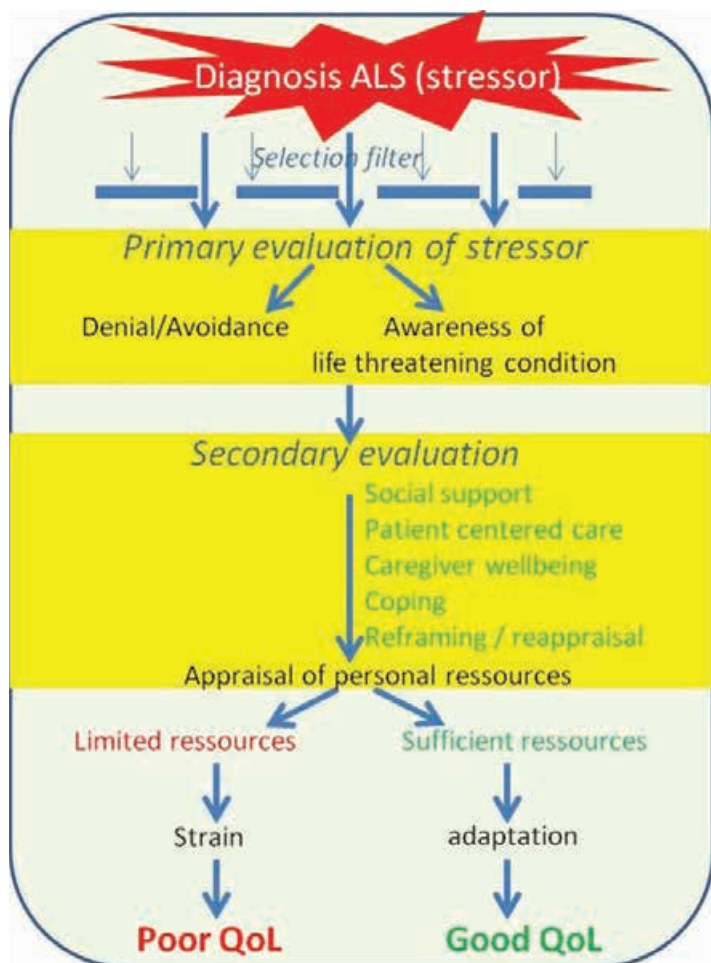


Abbildung 1: Erfolgreiche psychosoziale Anpassung im Verlauf der ALS im Sinne einer guten Lebensqualität (QoL) kann nur erfolgen, wenn unterstützende externe (z.B. soziale Unterstützung) und interne Faktoren (erfolgreiches Coping) gegeben sind.

Figure 1: Successful coping in the course of ALS in the sense of good QoL is only possible if external (e.g. social support) and internal factors (successful coping) are accessible.

vanter 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

distinctly different between countries. Part of these discrepancies might be explained by dissatisfaction with the medical system (e.g. within Poland). Secondly, cultural factors accounted for the differences. These factors additionally explain differences in medical decision making, e.g. subjective

(www.mnd-als.de) bei mehr als 500 ALS-Patienten, deren Angehörigen und der behandelnden Ärzte im Querschnitt und bei einer Subpopulation im Verlauf von einem Jahr untersucht und auf internationaler Ebene in dem durch das Joint Programme for Neurodegenerative Diseases (JPND) geförderten Drittmittelprojekt (NEEDS in ALS; www.needsinals.com) in einem Ländervergleich von kulturellen, ethischen und religiösen Faktoren zwischen Deutschland, Polen und Schweden weitergeführt. Auch wurden Patienten im weit fortgeschrittenen Zustand der körperlichen Einschränkung (locked-in Syndrom) mit Hilfe von Brain Machine Interfaces und Augenbewegungs-gesteuerten Fragebögen zu Wohlbefinden und therapeutische Entscheidungen befragt. Zum einen zeigte sich ein generell zufriedenstellendes, aber zwischen den Ländern unterschiedliches Wohlbefinden, das zum Teil durch die Unzufriedenheit mit der medizinischen Versorgung (z.B. in Polen) zu erklären ist, zum anderen zeigen sich auch kulturelle Faktoren, die die Unterschiede im Wohlergehen erklären. Darüber hinaus zeigt sich, dass persönliche Wertvorstellungen, wie das subjektive Streben nach Autonomie, Entscheidungen in Richtung Lebensverkürzung begünstigen können, wohingegen eine enge Familieneinbindung und konservative und religiöse Wertvorstellungen Entscheidungen für einen natürlichen Verlauf ohne therapeutische Interventionen begünstigen. Außerdem wurden N=100 Gesunde in Deutschland und Polen nach ihrem Wohlbefinden und ihren Wertvorstel-

drive for autonomy was associated with a tendency to use life shortening measures whereas family bonding and values of conservativeness and religiousness were associated with the tendency to follow the natural course of the disease without the use of any life-prolonging or shortening measures.

Furthermore, we interviewed N=100 healthy subjects on wellbeing and personal values in Poland and N=100 in Germany to underline the findings of a cultural impact on wellbeing since healthy subjects report a lower wellbeing in Poland compared to Germany similarly to the patients. Concluding, wellbeing and therapeutic decision making from the patient's perspective is a much more multifactorial and cultural process than clinical guidelines on therapeutic interventions might suggest.

(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 in the ALS Registry Swabia are performed. Furthermore, there is a close cooperation with the FTLN registry (Frontotemporale Lobärdegeneration) in Swabia.

To investigate specific cognitive abnormalities of ALS patients, the ALS-specific neuropsychological Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen has been used in more than N=1500 ALS and ALS-FTD patients

lungen befragt. Es zeigte sich, dass Unterschiede im Wohlbefinden der ALS-Patienten ebenfalls einen generellen kulturellen Aspekt haben, da auch die Gesunden in Polen ein niedrigeres Wohlergehen angaben, als Gesunde in Deutschland. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Wohlergehen und therapeutische Entscheidungen aus der Sicht von Patienten multifaktoriell geprägt sind und dies stärker, als es bisherige Guidelines zu therapeutischen Interventionen berücksichtigen.

(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 deutschlandweit in Verbundprojekten, wie dem MND-Net und dem ALS-Register Schwaben. Außerdem erfolgt eine enge Zusammenarbeit mit dem FTLD-Register (Frontotemporale Lobärdegeneration) in Schwaben.

Zur Untersuchung spezifischer kognitiver Auffälligkeiten bei der ALS wurde das speziell auf die ALS zugeschnittene neuropsychologische Kognitions-screeningverfahren Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS), das in Zusammenarbeit mit Sharon Abrahams Edinburgh (UK) für den deutschen Sprachraum angepasst und für das alters- und bildungsabhängige Standardnormen definiert wurden (für nähere Informationen sie-

in the clinics of Neurology using age- and education adjusted cut-offs. It had been translated and validated to the German language in cooperation with Sharon Abrahams in Edinburgh (UK; for further information please refer to www.ecas.network). Additionally, two parallel versions (ECAS B and C) have been translated to German and validated in samples of N=80 healthy subjects. Also for these, age- and education adjusted cut-offs have been defined. The ECAS has been used to define the cognitive profile and cognitive subtypes within N=611 ALS patients, N=44 patients with primary lateral sclerosis (PLS), N=20 with progressive bulbar palsy (PBP), N=31 ALS-FTD (behavioural variant of frontotemporal dementia; bvFTD) and N=18 with bvFTD. Those patients with behavioural impairments (either with or without additional ALS associated motor symptoms) provide a distinctly different cognitive profile than those without. In ALS patients without behavioural alterations, cognitive impairments are much more benign and not to be interpreted in the context of FTD (figure 2).

In addition, the cooperation of the department of Neurology with the University of Peking has been further developed by comparing cognitive profiles in Chinese (N=80) and German ALS patients (N=136) and healthy subjects (N=80 and N=160, respectively). According to these findings, there are cognitive profiles in ALS which are specific for language/cultural areas. This fact suggests a distinct vulnerability of cognitive functions in the course of cor-

he www.ecas.network), in der Klinik für Neurologie bei mehr als N=1500 ALS und ALS-FTD-Patienten verwendet. Außerdem wurde Parallelversionen des ECAS (Version B und C) ins Deutsche übersetzt und bei jeweils N=80 gesunden Personen validiert. Auch für diese Versionen wurden generelle sowie alters- und bildungsabhängige Cut-off Scores zur Definition von kognitiven Auffälligkeiten erstellt. Diese Verfahren wurden verwendet, um bei N=611 ALS-Patienten, N=44 Patienten mit primärer Lateralsklerose (PLS), N=20 mit progressiver Bulbärparalyse (PBP), N=31 ALS-FTD (Verhaltensvariante der Frontotemporalen Demenz; bvFTD) und N=18 mit bvFTD das kognitive Profil zu erfassen und kognitive Subtypen zu definieren. Es zeigte sich, dass die Gruppe der Patienten mit Verhaltensauffälligkeiten ein bedeutend stärker ausgeprägtes und klar von den ALS-Patienten ohne Verhaltensauffälligkeiten zu unterscheidendes Profil zeigen. Demnach sind kognitive Defizite bei der ALS in den meisten Fällen milde und nicht im Sinne einer FTD zu bewerten (Abbildung 2).

Außerdem wurde das Kooperationsprojekt mit der Universität Peking, in dem das neuropsychologische Profil von chinesischen (N=80) mit deutschen ALS-Patienten (N=136) und gesunden Personen (N=80 bzw. N=160) verglichen wird, weiter ausgebaut. Entsprechend dieser Untersuchung zeigen ALS-Patienten ein für einen Sprach-/Kulturraum spezifisches kognitives Profil, was eine unterschiedliche Vulnerabilität von kognitiven Funktionen im Verlauf der ALS ab-

tical affection in ALS. The study group will further investigate cortical patterns of cognitive functions in comparison between countries in the future.

Non motor depending techniques were further developed to assess cognitive function in severely disabled ALS patients.

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.

This year, the standardised instrument ECAS was adapted to a motor independent electronic version which can be controlled by only changing the thoughts (mind controlled) via EEG based brain machine interfaces (BMIs). The group uses standard EEG systems in addition to modern mobile systems which can be easily used by lay people in the home surrounding. The ECAS-BMI has been tested in N=50 healthy subjects and used in a subgroup of ALS patients already.

Furthermore, we are working towards establishing a link between neuropsychological abnormalities and the clini-

hängig vom kortikalen Muster dieser kognitiven Funktion suggeriert. Aktuell werden die kortikalen Muster während der Verarbeitung von kognitiven Funktionen weiter im Ländervergleich untersucht.

Des Weiteren fand die Weiterentwick-

cal subtypes of ALS und 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 diffu-

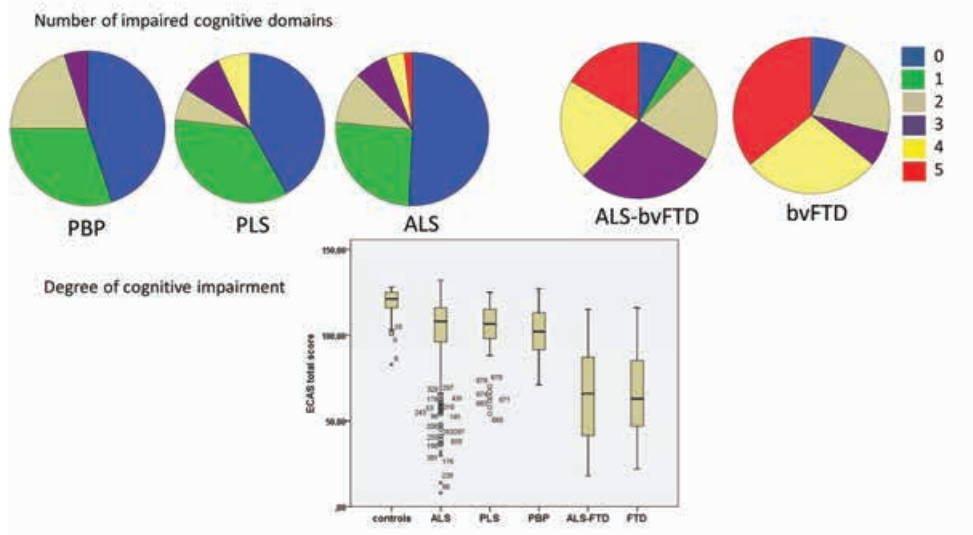


Abbildung 2: Vergleich des kognitiven Profils von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS), primärer Lateralsklerose (PLS), progressiver Bulbärparalyse (PBP), ALS-Patienten mit der Verhaltensvariante der Frontotemporalen Demenz (ALS-bvFTD) und bvFTD-Patienten. Patienten mit Verhaltensänderungen zeigten signifikant stärkere kognitive Einschränkungen, wohingegen ALS-Patienten ohne Verhaltensauffälligkeiten nur sehr milde kognitive Einschränkungen aufwiesen.

Figure 2: Cognitive profile in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), primary lateral sclerosis (PLS), progressive bulbar palsy (PBP), ALS with behavioural variant of frontotemporal dementia (ALS-bvFTD) and bvFTD patients. ALS patients with behavioural impairments provide much stronger cognitive impairment than ALS patients without who show only very mild cognitive deficits.

lung von Motorik-unabhängigen Techniken zur Erfassung von kognitiven Funktionen bei stark motorisch eingeschränkten neurologischen Patienten statt. Eine Erfassung von kognitiven Auffälligkeiten bei der ALS war bisher ausschließlich mit Verfahren möglich, die auf verbaler Kommunikation oder Schriftsprache basierten. Bei weit fortgeschrittener motorischer Einschrän-

seon tensor imaging (DTI). Furthermore, Prof. Dr. Elmar Pinkhardt provided evidence for functional in vivo marker of ALS pathology with oculomotor parameters (figure 3).

Cortical activity during cognitive processing has been investigated in a task related functional magnetic resonance imaging (fMRI) study in N=65 ALS pa-

kung 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 Immobilität, wie sie bei der ALS auftreten, bei der Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten Anwendung finden können. In diesem Jahr erfolgte die erfolgreiche Umsetzung des neuropsychologischen Standardinstruments ECAS in eine völlig Motorik-unabhängige 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 leicht angewendet werden können. Das Verfahren wurde bei N=50 gesunden Personen validiert und in einer kleinen Gruppe von ALS-Patienten bereits erfolgreich eingesetzt.

Ein Ziel ist es, neuropsychologische Auffälligkeiten mit den klinischen Subtypen der ALS in Zusammenhang zu bringen und die neuropsychologischen Parameter möglicherweise als biologische Marker des Erkrankungsverlaufs im Sinne des ALS-Stagings nach Prof. Dr. Braak, das von Prof. Dr. Kassubek und Kollegen in vivo mit DTI und von Prof. Dr. Elmar Pinkhardt mit okulomotorischen Parametern repliziert werden konnte, zu nutzen (Abbildung 3).

Im Rahmen von funktionellen Magnetresonanztomographie- (fMRT) Studien wurde die kortikale Aktivierung wäh-

tients compared to N=33 healthy controls. There was evidence for ALS specific changes in cortical networks such as increased activity in higher associate cortical areas which correlated with cognitive performance as an indicator of compensatory processes early on in the course of ALS.

The work is performed in cooperation with Dr. M. Gorges, Prof. Dr. J. Kassubek, PD Dr. H.-P. Müller, Prof. Dr. E. Pinkhardt, Dr. A. Hübers, 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), Prof. Dr. H. Fangerau (Medical Ethics, University of Düsseldorf) and the partners of the mnd-net in Germany). For international studies there is cooperation with Prof. P. Andersen (Department 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), Dr. B. Polletti und Prof. Dr. V. Silani (both Department of Neurology, University of Milano, Italy), Dr. Ye Shan and Prof. Dr. D. Fan (both Department of Neurology, 3rd hospital Peking, China). Technical support and implementation: Ralph Kühne, Sonja Fuchs.

rend der Verarbeitung von kognitiven Aufgaben (ALS-spezifische Subdomänen des ECAS) bei N=65 ALS-Patienten im Vergleich zu N=33 gesunden Kontrollen untersucht. Dabei zeigten sich ALS-spezifische Veränderungen in den neuronalen Netzwerken des Kortex in Form von verstärkter Aktivierung in höheren Assoziationsarealen in früheren und mittleren Stadien der Pathologie in Abhängigkeit von der Leistungsstärke in dieser Funktion.

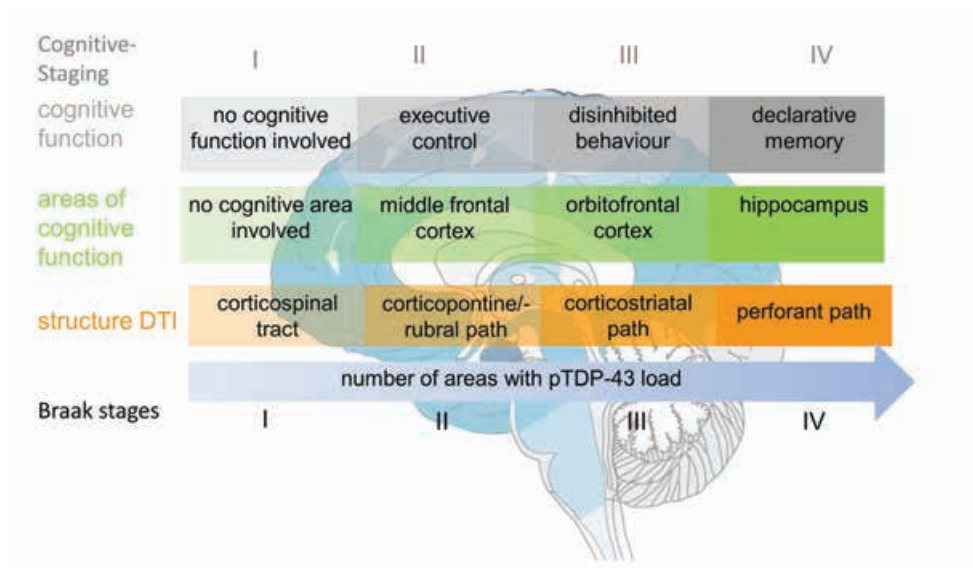


Abbildung 3: Schema des kognitiven Stagings entsprechend der kognitiven Funktionen eines ALS-Patienten in Analogie zu dem vierstufigen TDP43-Stagings von Heiko Braak, das von Prof. Kassubeks Arbeitsgruppe erfolgreich in vivo mittels DTI dargestellt werden konnte. 264/5000

Figure 3: Scheme of cognitive staging according to the cognitive functions of an ALS patient in analogy to Heiko Braak's four-step TDP43 staging, which was successfully demonstrated by Prof. Kassubek's group in vivo using DTI.

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, PD Dr. J. Dorst, (alle Neurologie, Ulm), sowie extern mit Prof. Dr. A.

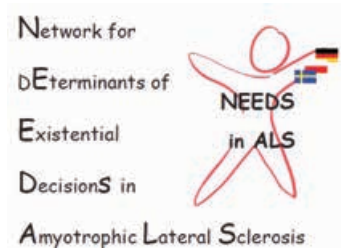
Kübler (Psychologie, Würzburg), Prof. Dr. N. Birbaumer (Medizinische Psychologie, Tübingen), Prof. Dr. H. Fangerau (Medizinische Ethik, Düsseldorf) und den Mitgliedern des MND-Netzes in Deutschland. Für internationale Studien besteht eine Kooperation mit Prof. Dr. P. Andersen (Umea, Schweden), Prof. 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, 3. 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).

4.28 Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation



Leitung:

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

4.28 Neurological and Neuropsychological Rehabilitation



Head:

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



Beeinträchtigungen von Gedächtnis, Aufmerksamkeit und anderen psychischen Funktionen zählen zu den häufigsten Folgen neurologischer Erkrankungen mit oft weitreichenden Konsequenzen für die Betroffenen. Erfassung und Behandlung dieser Einschränkungen sind klassische Aufgabenbereiche der klinischen Neuropsychologie, die damit eine zentrale Bedeutung in der Patientenversorgung einnimmt.

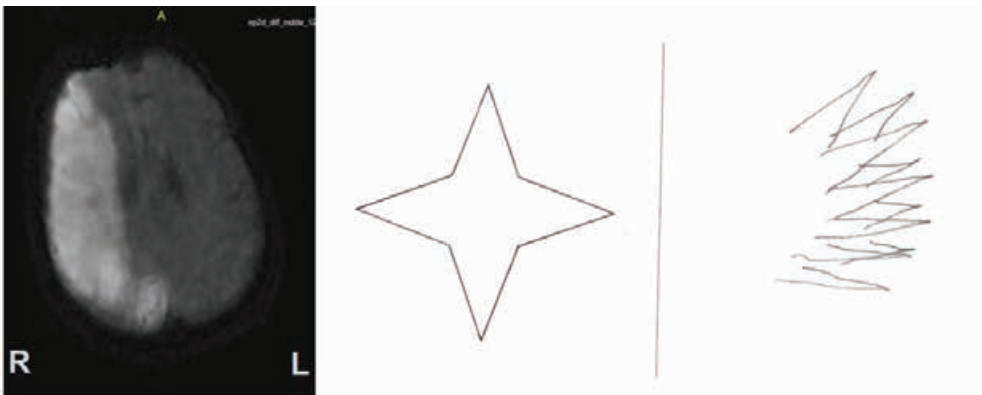
Die vor nunmehr 13 Jahren begründete Sprechstunde für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation bietet Personen mit primär nicht-dementiellen neurologischen Erkrankungen, aber auch niedergelassenen Ärzten sowie Kliniken ohne eigene neuropsychologische Abteilung die Möglichkeit einer umfassenden neuropsychologischen Diagnostik einschließlich einer Beratung hinsichtlich evtl. erforderlicher Therapiemaßnahmen.

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.

men. Die Untersuchung stützt sich auf gut validierte psychometrische Testverfahren und eine sorgfältige klinische Beurteilung, die im Bedarfsfall durch weitere diagnostische Maßnahmen (MRT, EEG etc.) ergänzt werden 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. Darüber hinaus gewährleistet die enge Vernetzung mit den anderen an unserer Klinik angesiedelten Ambulanzen im Bedarfsfall eine unkomplizierte und 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.



Visueller Neglect bei Z. n. MCA- und PCA-Ischämien rechts
Visual neglect at Z. n. MCA and PCA ischaemia on the right

4.29

**Interdisziplinäre
Spezialprechstunde für
Betroffene mit
Phelan McDermid-Syndrom
(Deletionssyndrom 22q13)****Leitung:**

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

4.29

**Interdisciplinary
consultation hours –
Phelan McDermid Syndrome****Head:**

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



Das Phelan McDermid Syndrom (PMDS) gehört zu den orphan diseases mit weltweit etwa 2500 Betroffenen, wobei die Dunkelziffer aufgrund des klinisch sehr heterogenen Bildes als relevant angesehen werden darf. Genetische Grundlage des Syndroms ist eine Aberration des Chromosoms 22q13, zurückzuführen auf Deletionen, Translokationen oder Ringchromosomenbildung unter Beteiligung des SHANK3 Gens, welches für ein Strukturprotein synaptischer Endigungen kodiert. Aufgrund der klinischen Variabilität und der unspezifischen Dysmorphiezeichen erfolgt die Diagnosestellung genetisch nach klinischer Verdachtsdiagnose. Zum Symptomenkomplex gehört eine meist schwer ausgeprägte globale Entwicklungsverzögerung, wobei sich die motorische Komponente in der Regel im Laufe der

Phelan McDermid Syndrom belongs to the orphan diseases with 2500 known patients worldwide with a probable high estimated number of unreported cases due to the clinical heterogeneous picture. Genetic basis of the syndrome is an aberration of chromosome 22q13, traced back to deletions, translocations or ring chromosome formation within the stake of the SHANK3 gene which encodes for a synaptic structural protein. Due to the clinical variability and to the unspecific dysmorphic features, diagnosis is made by genetics. Clinical symptoms include a severe global developmental delay, whereas motor symptoms improve in the course of disease in contrast to the receptive and especially expressive disorder of speech development that is of less advancement. The range of cognitive impairment varies from learning disa-

Erkrankung rückläufig darstellt, derweil eine rezep tive und vor allem expressive Sprachentwicklungsstörung eher wenig positive Dynamik zeigt. Kognitive Einschränkungen reichen von leichter Lernbehinderung bis hin zu schweren Defiziten. Weitere neuropsychiatrische Auffälligkeiten sind epileptische Syndrome, Autismus-Spektrum-Störungen, Regression, bipolare Störungen sowie die Entwicklung eines dementiellen Syndroms. Klinisch relevante Organbeteiligungen umfassen Hepatitiden, Herz- und Nierendysplasien und eine Immundefizienz, allesamt mit seltener Prävalenz.

Die von Frau Prof. Andrea Ludolph 2014 initiierte Sprechstunde stellt deutschlandweit die einzige dar und wird auch von betroffenen Familien aus Österreich und der Schweiz frequentiert. Durch den interdisziplinären Charakter und die enge Zusammenarbeit der neurologischen Abteilung mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie sowie verschiedenen pädiatrischen Disziplinen können Betroffene je nach klinischem Bedarf umfangreich diagnostisch und supportiv therapeutisch betreut werden. Eine Kooperation mit Neurowissenschaftlern um Prof. T. Böckers trägt zur Ideenentwicklung weiterer Forschungsansätze und zum grundlegenden pathophysiologischen Verständnis der Erkrankung bei, unterstützt durch den Phelan McDermid Verein, dessen Vorstand und Mitglieder an der Entwicklung neuer Therapieansätze maßgeblich interessiert sind.

Nach bisherigem Kenntnisstand sind

bilities to severe deficiency. Further neuropsychiatric symptoms include epileptic seizures, symptoms of the autism-spectrum, regression, bipolar disorders as well as the development of dementia syndromes. Affection of inner organs like hepatitis, dysplasia of heart and kidney or immunodeficiency with recurrent infections is rare.

The special consultation hours, initiated in 2014 by Prof. Andrea Ludolph remains the only one all over Germany with additional attending of families out of Austria and Switzerland. Due to the interdisciplinary character and the tight collaboration of the departments of Neurology and Child-and-Adolescent Psychiatry with different pediatric disciplines, comprehensive diagnostics and supportive therapeutic options can be offered to the patients depending on the clinical picture. The collaboration with the neuroscientific team of Prof. Böckers contributes to the development of paradigms and to the fundamental understanding of the disease, supported by the Phelan McDermid association that is interested in the development of new therapeutic options.

According to the current level of knowledge, kind and size of aberration 22q13 does not correlate to the clinical phenotype so that additional disease modifying mutations can be assumed. With the aim of an exome- and whole genome sequencing, we offered a diagnostic trial during April and December 2017 with active participation of the families. On the basis of pathophysio-

Art und Größe der Aberration 22q13 nicht mit dem klinischen Phänotyp korrelierend, so dass weitere krankheitsmodulierende Mutationen postuliert werden können. Mit dem Ziel eines exom- und whole genome sequencings wurde von April bis Dezember 2017 eine diagnostische Studie mit reger Beteiligung von Seiten der Familien angeboten. Basierend auf pathophysiologischen Überlegungen und klinischer Erfahrung durch off-label Behandlung in den letzten Jahren wird im Rahmen der Sprechstunde für 2018 eine Therapiestudie mit intranasal verabreichtem Insulin angeboten werden.

logical considerations and the clinical experience of off-label treatment in the last few years, a clinical trial with intranasal insulin will be provided in 2018.



4.30

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)

Dr. med. V. Römer

(Assistenzärztin)

Ambulanz-Team:

*Mitarbeiter der Hochschulambulanz

Frau A. Schneider

Frau C. Geitner (QST-Messung)

Als Teil des überregionalen Schmerz-zentrums Ulms werden insbesondere Patienten mit Kopf- und Gesichtsschmerzen und Patienten mit neuropathischen Schmerzen betreut und behandelt. Schwerpunkte der Versorgung liegen in der differenzialdiagnostischen Aufarbeitung komplexer und chronischer Schmerzsyndrome einschließlich der medikamentösen Neueinstellung, gemäß aktueller Leitlinien der deutschen Schmerzgesell-

4.30

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)

Dr. med. V. Römer

(Medical Staff)

Outpatient clinic team:

*Mitarbeiter der Hochschulambulanz

Frau A. Schneider

Frau C. Geitner (QST-Messung)

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

schaft. Mit seit Jahren in der Schmerzmedizin standardisierten Verfahren wie beispielsweise Botulinumtoxin-Injektionen bei schwer behandelbarer chronischer Migräne finden in unserer Sprechstunde moderne und individuell angepasste Therapieempfehlungen neben ausführlichen Beratungsgesprächen und Empfehlungen zu unterschiedlichen Therapiesäulen in der Schmerztherapie statt.

Seit Januar 2017 werden neurologische Schmerzpatienten elektiv in unserer Klinik zur diagnostischen Einordnung und Therapieoptimierung stationär aufgenommen, wenn ambulant keine ausreichende Therapieeinstellung erreicht wird. Bei akuter Schmerzdekompensation erfolgte eine rasche stationäre Aufnahme zur Optimierung der Analgesie. Unter anderem befinden sich hierunter Patienten mit einer Exazerbation eines primären Kopfschmerzsyndroms, Patienten mit Übergebrauchskopfschmerzen zum medizinisch monitorierten Entzug, Patienten mit Trigeminusneuralgien und –neuropathien sowie diverse neuropathische Krankheitsbilder (u.a. akute und chronische Rückenschmerzen, Polyneuropathien). Neben Patienten mit neurodegenerativen Krankheitsbildern wurden auch Patienten mit Tumorkrankheiten schmerztherapeutisch betreut und behandelt. Neben medikamentösen Therapieplänen erfolgen auch nicht-invasive Verfahren wie Physiotherapie, TENS-Gerät-Einsatz, sozialtherapeutische und Arbeitsplatzberatung, psychosomatische Mitbetreuung und Initiierung von schmerz-

options.

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.

Since the beginning of 2017 we have established an inpatient clinic for patients with neurological pain syndromes (e.g. treatment of acute headache syndromes, substance overuse withdrawal, patients with different neuropathic pain syndromes and trigeminal neuralgia). Additional therapeutic standards such as transcutaneous electrical stimulation, nerve blocks or relaxation therapies are part of our treatment options. We also provide information and advice for neurostimulation therapy for patients with difficult pain syndromes.

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.

Professional development program: As part of the interdisciplinary Ulm Pain Centre we regularly participate in trainings and programs for the “Pain therapist” certificate.

The pain conferences conducted each month by the cross-regional Ulm Pain Centre for continuing medical education are awarded continuing education

therapeutischen Rehabilitationen. Über mögliche invasive Maßnahmen sowie Neuromodulationsverfahren werden Patienten individuell beraten.

Enge 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. In diesem Rahmen erfolgen zudem reguläre wöchentliche Treffen an der Universitätsklinik Ulm, um komplexe Kasuistiken zu besprechen. Im gemeinsamen Austausch erfolgen regelmäßig neurologisch konsiliarische Stellungnahmen bei neurologischen Schmerzpatienten der Universitätsklinik Ulm.

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.

Weiterbildungen und Fortbildungen:
Als Teil des interdisziplinären Schmerzzentrums in Ulm beteiligten wir uns erneut am diesjährigen 80-stündigen Schmerzkurs mit Vorträgen für die Weiterbildung zur „speziellen Schmerztherapie“, mit Fokus auf schmerzassoziierte Krankheiten in der Neurologie. Einmal monatlich finden interdisziplinäre

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.

näre Schmerzkonferenzen des überregionalen Schmerzzentrums Ulm zur ärztlichen Fortbildung statt, diese werden mit Fortbildungspunkten von der Landesärztekammer Baden-Württemberg zur Erlangung des Fortbildungszertifikates anerkannt. Regelmäßig kommen hier in der Schmerztherapie erfahrene Kollegen aller Fachdisziplinen zum Erfahrungsaustausch und zur Diskussion schwieriger Behandlungsverläufe zusammen.



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

4.31a Stroke Unit



Leitung:

Dr. med. K. Althaus
Dr. med. H. Neugebauer



Oberärztin:

Dr. med. S. Müller

Ärzte:

Dr. A. Abdelhak
M. Assi
T. Blinder
Dr. med. D. Brenner
Dr. B. Hooshmand
Dr. med. D. Lehmann
J. Meier
V. Römer
A. Schneider
H. Seklawi
S. Stroh
Dr. med. W. Thier
U. Turcan
Dr. med. univ. Z. Uzelac
T. Wildermann

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 Einlei-

4.31a Stroke Unit



Head:

Dr. med. K. Althaus
Dr. med. H. Neugebauer

Substitution:

Dr. med. S. Müller

Team:

Dr. A. Abdelhak
M. Assi
T. Blinder
Dr. med. D. Brenner
Dr. B. Hooshmand
Dr. med. D. Lehmann
J. Meier
V. Römer
A. Schneider
H. Seklawi
S. Stroh
Dr. med. W. Thier
U. Turcan
Dr. med. univ. Z. Uzelac
T. Wildermann

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

tung 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 konstant, womit die Abteilung die zentrale Versorgungseinrichtung für Patienten mit frischem Schlaganfall im Großraum Ulm/Neu-Ulm ist. Von den insgesamt 1324 Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis wurde bei 4,6% eine retinale Ischämie, bei 20,9% eine TIA, bei 67,5% ein ischämischer Schlaganfall und bei 7% 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. Eine Re-Zertifizierung der Stroke Unit ist erneut für Mai 2018 geplant.

Die vor rund 20 Jahren eingeführte intravenöse Fibrinolysetherapie durch 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

prophylaxis. Since then, the number of patients treated with a cerebrovascular event has increased from year to year. That way the number of patients with a cerebrovascular event treated in the RKU was constant to the last year, which makes the Department the most important center for patients with strokes in the area of Ulm/Neu-Ulm. Of the all in all 1324 patients with a cerebrovascular event 4,6 % were diagnosed with retinal ischemia, 20.9% with TIA, 67,5% with an ischaemic stroke, and 7 % with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage or subdural haematoma. The majority of these patients were treated on our stroke unit which was recertificated 2015 for the last time. Furthermore exceptionally diseased or endotracheal intubated patients could be treated on our neurological ICU. The next recertification of the stroke unit is in planning for May 2018.

Intravenous fibrinolysis with rtPA, introduced about 20 years ago, modified stroke medicine fundamental and resulted in a much more favorable outcome. At the beginning this therapy was only possible in a small group of patients. Over the years, initiating and carrying out the treatment has been further developed and optimised. Today, a time window of 4.5 has become routine. A revolutionary break-through in stroke medicine succeeded in early 2015 with endovascular treatment of large vessel occlusions, which is clearly superior compared with standard therapy including systemic rtPA.

In 2015 the RKU got finally its own an-

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. 2017 lag die intravenöse Lyserate erneut wie in den Vorjahren sowohl im nationalen wie im internationalen Vergleich äußerst hoch bei 29% aller Patienten mit ischämischen Schlaganfall. Von den fast 900 Patienten mit der Aufnahmediagnose eines ischämischen Schlaganfall wurden 10% der Patienten einer akuten Thrombektomie zugeführt. 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 kurzen 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

angiography system in order to provide stroke patients with proximal vessel occlusions with faster and more effective interventional treatment by thrombectomy and/or intra-arterial thrombolysis. In 2017 29% of all patients admitted with ischaemic strokes received i.v. rtPA - a very high percentage in the national and international comparison. In addition 10% 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 with a short prehospital period. Another reason is magnetic resonance imaging, which over the past years with its 24/7 availability has become a core criterion for the indication to use recanalizing treatments, allowing, in particular, individual treatment decisions with high diagnostic accuracy. Finally, this high rate of recanalizing procedures is only possible with highly specialized and experienced team of neurological and neuroradiological physicians, nurses and MTAs.

These developments in 2017, are a proof of the excellent work of the stroke team including nurses, therapists as well as doctors, and reflect their enormous motivation and commitment in patients care.

Standardzulassungen hilfreich, womit eine individualisierte Therapie möglich ist. Nicht zuletzt ist diese hohe Lyse- und Thrombektomierate nur mit einem hoch spezialisierten und auch routinierten Team aus Ärzten, Pflege und MTAs der Neurologie und Neuroradiologie möglich.

Die Entwicklungen 2017 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.



4.31b Ultraschalllabor



Leitung:

Dr. med. S. Müller



Oberärzte:

Dr. med. K. Althaus

Dr. med. H. Neugebauer

Ärzte:

Dr. A. Abdelhak

M. Assi

T. Blinder

Dr. med. D. Brenner

Dr. B. Hooshmand

Dr. med. D. Lehmann

J. Meier

V. Römer

A. Schneider

H. Seklawi

S. Stroh

Dr. med. W. Thier

U. Turcan

Dr. med. univ. Z. Uzelac

T. Wildermann

Medizinisch-technische Assistentin:

E. Birkmeier

Das Ultraschalllabor führt die neurologische Ultraschalldiagnostik für die Stationen und Ambulanzen der Klinik

4.31b Ultrasound laboratory



Head:

Dr. med. S. Müller



senior doctor:

Dr. med. K. Althaus

Dr. med. H. Neugebauer

Doctors:

Dr. A. Abdelhak

M. Assi

T. Blinder

Dr. med. D. Brenner

Dr. B. Hooshmand

Dr. med. D. Lehmann

J. Meier

V. Römer

A. Schneider

H. Seklawi

S. Stroh

Dr. med. W. Thier

U. Turcan

Dr. med. univ. Z. Uzelac

T. Wildermann

Ultrasound MTA:

E. Birkmeier

The Ultrasound laboratory performs the neurological ultrasound diagnostic for the different wards and the outpa-

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 Jahr 2017 wurden mehr als 2000 ambulante und stationäre Patienten untersucht. Insgesamt wurden 1744 extracranielle Duplexuntersuchungen sowie 1855 transkranielle Doppler- und Duplexuntersuchungen durchgeführt. Darüber hinaus erfolgten 105 Bubbletests, um das Vorhandensein eines Rechts-Links-Shunt weiter einzugrenzen. Weitere funktionelle Untersuchungsmethoden, auf denen ein Vorteil des Ultraschalls gegenüber anderen konventionellen vaskulären bildgebenden Methoden durch das Bereitstellen von Realtime Flussinfor-

tient 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.

In 2017 a total amount of more than 2000 in- and out patients were examined. In summary 1744 extracranial Duplex Sonographic as well as 1855 transcranial Doppler-/Duplex sonographic examinations were performed. In addition 105 bubble tests were conducted to 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 or the measurement of the cerebrovascular reserve capacity - were increasingly applied both in clinical everyday life and in clinical trials.

mationen basiert, - wie bspw. das zerebrale Mikroembolienmonitoring, die Messung der cerebrovaskulären Reservekapazität etc.- kamen darüber hinaus sowohl im klinischen Alltag als auch studienbasiert zum Einsatz.

Ferner stellt die Sonographie einen zunehmend wichtigen Baustein bei der Diagnose vasculitischer Erkrankungen bspw. bei der Riesenzellarteriitis dar. So wurden im vergangenen Jahr mehr als 90 Ultraschalluntersuchungen der A. temporalis superficialis mit dieser Fragestellung durchgeführt.

Im Ultraschalllabor ist eine MTA beschäftigt. Darüber hinaus werden im Rotationsverfahren die jeweiligen Assistenzärzte der Stroke Unit ausgebildet. Aktuell sind mit Frau Dr. Althaus, Herrn PD. Dr. Neugebauer sowie Frau Dr. Müller 3 Ärzte DEGUM/DGKN zertifiziert.

Gerätetechnisch verfügen wir derzeit über ein aktualisiertes stationäres Ultraschallgerät (Acuson 2000), ein mobiles Ultraschallgerät (Mindray TE7) mit Touch screen 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 weiterhin das bewährte Multi-Dopgerät als Doppleruntersuchungsgerät zum Einsatz. EDV basierende Neuerungen sorgten dafür, dass alle Untersuchungen inklusive der Untersuchungsberichte von allen PCs der Stationen einsehbar sind und in den entsprechenden Fallkonferenzen (Interdisziplinäre neurovaskuläre

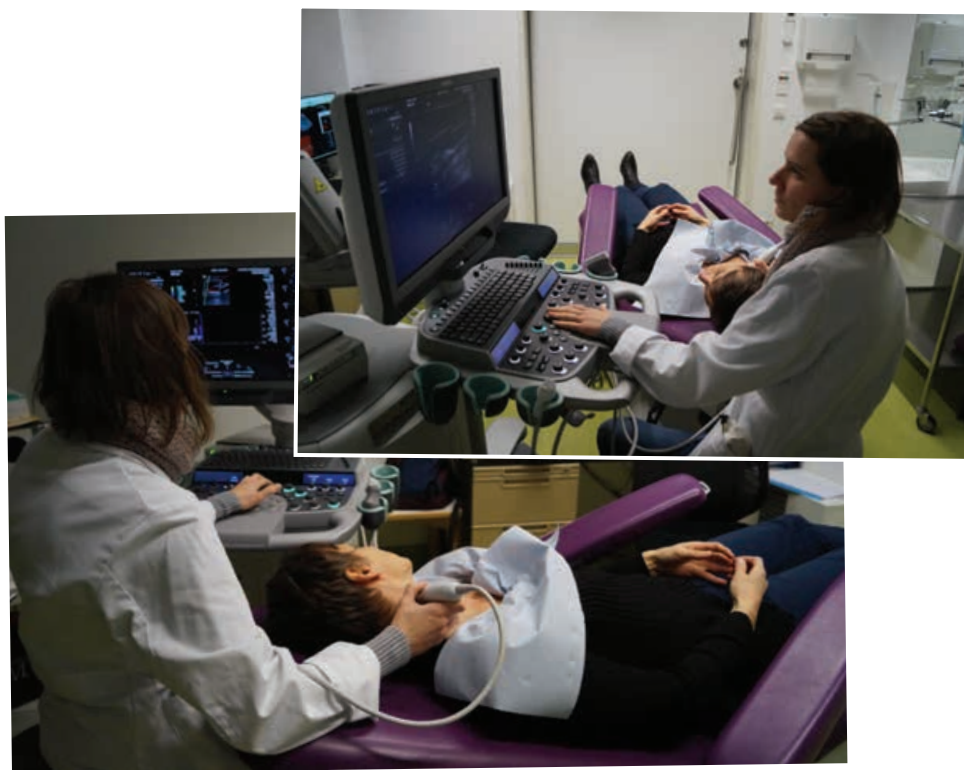
Furthermore Ultrasound becomes increasingly important in the diagnosis of vasculitis as for example concerning giant cell arteritis. More than 90 colour duplex sonographic evaluations of the Arteria temporalis superficialis were therefore executed in 2017 concerning this medical question.

Our facility employs one assistant medical technician in the ultrasound laboratory. Moreover resident physicians of the stroke unit are trained by rotation. Dr. Althaus, PD. Dr. Neugebauer and Dr. Müller are all DEGUM/DGKN certified

Device-related we currently have an upgraded stationary ultrasound system (Siemens Acuson 2000) and a 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 Doppler sonography system is on-going used. The upgrade of our IT system ensured, that all examinations including their reports can be viewed from all ward's PCs as well as getting demonstrated and discussed in the corresponding case conferences (Neurovascular interdisciplinary case conference, morning conference etc.). For 2018 in addition to already existing clinical projects the implementation of further functional investigation procedures is planned as for example the use of functional transcranial Doppler ultrasonography to assess language lateralization.

Fallkonferenz, Frühbesprechung etc.) demonstriert und diskutiert werden können.

Für das Jahr 2018 ist neben bereits schon bestehender wissenschaftlicher Projekte die Einführung weiterer funktioneller Verfahren wie beispielsweise die ultraschallbasierte Sprachlateralisation mittels funktioneller transkranieller Dopplersonographie geplant.



*Dr. S. Müller bei einer Untersuchung im Ultraschalllabor
Dr. S. Müller during an examination in the ultrasound laboratory*

4.31c Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe/ Schlaganfallambulanz



Leitung:

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



Ärztliche Mitarbeiter:

S. Stroh
Dr. med. S. Stösser
Dr. med. univ. C. Vollmuth

Study Nurse:

S. Raubold

Zu einer verbesserten Betreuung und Behandlung von Schlaganfallpatienten in der Region Ost-Württemberg wurde ein Neurovaskuläres Netzwerk durch die Neurologische Abteilung im RKU initiiert und im Dezember 2016 gegründet. Mittlerweile umfasst das Netzwerk insgesamt 9 Kliniken. 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),

4.31c Cerebrovascular Working Group/ Cerebrovascular polyclinic:



Head:

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



Physicans:

S. Stroh
Dr. med. S. Stösser
Dr. med. univ. C. Vollmuth

Study Nurse:

S. Raubold

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 eight 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. Further-

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

Im Bereich der Studien wurde 2017 die Multicenter-Studien REVACEPT (Thrombozytenhemmung bei symptomatischen Karotisstenosen), ACTION-II (Untersuchung der Sicherheit/Wirksamkeit von i.v. Gabe von Natalizumab zur Reduzierung des Infarktvolumens bei akutem ischämischem Schlaganfall), 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) sowie das RASUNOA-Prime-Register (Registry of Acute Stroke Under Novel Oral Anticoagulants-Prime) fortgeführt. Neu startete 2017 die Akutstudie ANNEXA-4 (Antidot bei Factor Xa Inhibitoren und schweren Blutungen) sowie die nicht-interventionelle-Studie PRO-DAST-Studie welche die Sicherheit/Unbedenklichkeit bei der routinemäßigen Anwendung von Dabigatran untersucht. Auch 2018 sind erneut mehrere Studien im Bereich der Akuttherapie als auch Sekundärprophylaxe nach einem Schlaganfall geplant.

more, this neurovascular consortium offers the possibility for joint scientific projects. The first stroke symposium of the neurovascular consortium took place in May 2017.

In addition to the current multicentre studies REVACEPT (Inhibitor of Platelet Adhesion in Symptomatic Carotid Stenosis), ACTION-II (Safety and Efficacy of Intravenous Natalizumab in Acute Ischemic Stroke), 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 RESPECT ESUS trial (Dabigatran Etxilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source) and the RASUNOA-Prime-Registry (Registry of Acute Stroke Under Novel Oral Anticoagulants-Prime) the acute trial ANNEXA-4 (Prospective, Open-Label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor Who Have Acute Major Bleeding) and the observational PRODAST-study (Prospective Record Of the Use of Dabigatran in Patients With Acute Stroke or TIA) were launched. Several studies on acute therapy and secondary prevention of stroke are in the pipeline for 2018.

In 2017, scientific papers focused on stroke medicine were published in national and international journals and further projects were initiated. The team supervises currently 10 Ph.D. students.

To improve the aftercare for stroke

Wissenschaftlich wurden 2017 einige Publikationen in nationalen und internationalen Journals zum Thema der Schlaganfallmedizin veröffentlicht und weitere Projekte gestartet. Aktuell werden 10 Doktoranden durch die Arbeitsgruppe betreut.

Zur Verbesserung der Nachsorge der Schlaganfallpatienten erfolgte die Behandlung in der neurovaskulären Ambulanz wieder kontinuierlich durch Fachärzte mit dem Schwerpunkt der Schlaganfallmedizin. Bei erneut wachsender Nachfrage auch durch das Neurovaskuläre Netzwerk stieg die Zahl der vorstelligen Patienten im Jahr 2017 erneut massiv um fast 50% auf 388 Patienten an. Hier werden insbesondere Patienten mit komplexen cerebrovaskulären Fragestellungen und Patienten für cerebrovaskuläre, sonographische Untersuchungen vorstellig.

patients a team of stroke specialists based at our Neurovascular Outpatient Clinic provided treatment. The number of patients presented with complex clinical questions or presented for neurological ultrasound diagnostics in our outpatient clinic increased again massive by approximate 50% to 388 patients in 2017.



4.32 Notaufnahme



4.32 Emergency Unit



Oberärztliche Leitung:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

Head:

Prof. Dr. med. J. Kassubek



Ärzte:

L. Barlescu (seit Dezember)
Dr. univ. F. Lauda (Januar-Juni)
T. Kocar (Januar-Februar)
M. Kunz (Januar-Dezember)
C. Lücke (September-November)
Dr. W. Ruf (April - August)
Dr. S. Stösser (Juni-Dezember)

Team:

L. Barlescu (since December)
Dr. univ. F. Lauda (January-June)
T. Kocar (January February)
M. Kunz (January December)
C. Lücke (September-November)
Dr. W. Ruf (April - August)
Dr. S. Stösser (June - December)

Aufgrund der stetig wachsenden Zahl an notfällig vorgestellten Patienten löste im November 2016 die zu diesem Zeitpunkt neu eröffnete Notaufnahme-station die zuvor an die Stroke Unit räumlich und organisatorisch angebundene Aufnahme ab. Im Jahr 2017 hat sich die Notaufnahme mit über 4600 allein hierüber aufgenommenen Patienten organisatorisch etabliert und konnte den bei ihrer Einrichtung formulierten Anspruch einer optimierten Patienten-Akutbehandlung nach neuesten Erkenntnissen der evidenz-basierten Medizin und Pflege in jeder Hinsicht erfüllen.

Die Notaufnahme ist mit Schwerpunkt-versorgung eine eigene Organisations-

Due to a constantly growing number of emergency patient admissions to the Department of Neurology, University Hospital Ulm at RKU, the neurological emergency unit was opened in November, 2016 and replaced the former emergency room within the stroke unit. In 2017, the new emergency unit has established with more than 4,600 emergency patient admissions. Thus, it could fulfill its priority task of the further optimisation of the medical care for emergency patients, at minimum time and following up-to-date standards of evidence-based medicine.

The emergency unit has a multipro-fessional team and constitutes the

tik, wozu Untersuchungsmethoden wie EEG und Liquoranalytik 24/7 zur Verfügung stehen, das kontinuierliche Patientenmonitoring und die frühzeitige Einleitung von Therapiekonzepten im Rahmen des ggf. folgenden stationären Aufenthalts. 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.

of the follow-up therapy for the potential further in-patient treatment as soon as possible. Our department, thus, constitutes continuous care for these patients with emergency treatment first and then follow-up therapy targeting reintegration to their environment.

NOTFALLMEDIZIN

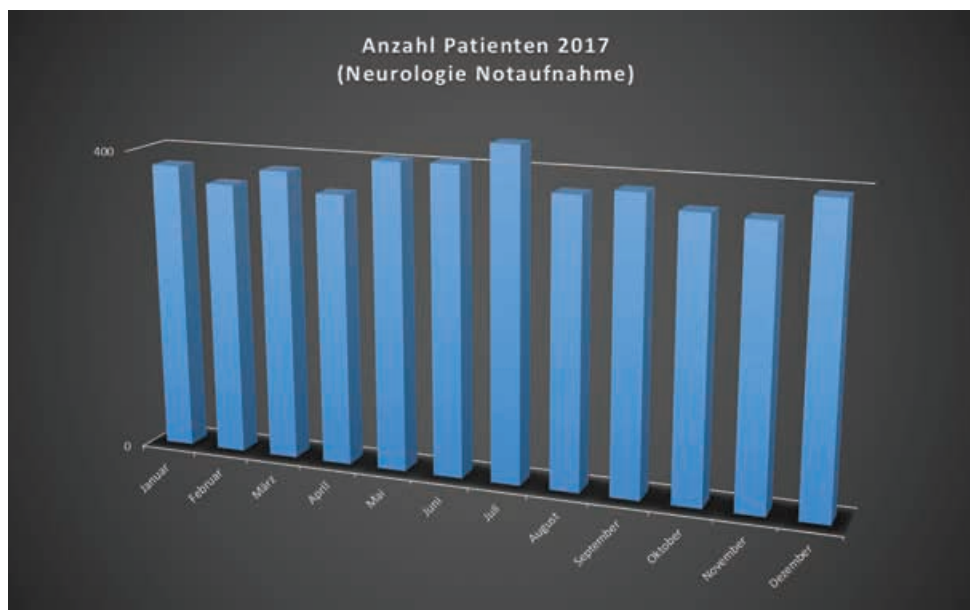
Wenn jede Minute zählt

Im Oktober 2016 ist die neue Notaufnahme im RKU eröffnet worden. Seitdem sind 1.000 Aufnahmen mehr als in dem Jahr zuvor verzeichnet worden. War die Umstrukturierung also ein Erfolg?

„Seit 20 Jahren findet in der Neurologie ein Paradigmenwechsel statt“, so Prof. Dr. Albert C. Ludolph, Ärztlicher Direktor der Neurologischen Universitätsklinik Ulm am RKU. „Wir bewegen uns immer mehr in Richtung Akutmedizin. Neben der Unfallchirurgie und der Kardiologie ist die Neurologie ein wichtiges Notfallfach geworden.“ Erst im vergangenen Jahr investierte das RKU deshalb in die Modernisierung und Umstrukturierung der Notaufnahme. Eine neue Liegendaufahrt, hochmoderne Behandlungsräume und die zentrale Lage ermöglichen den Pflegefachkräften, medizinisch-technischen Assistenten und Ärzten eine optimale Versorgung der Patienten. Durch die Verkürzung der Wege zwischen Aufnahme, Diagnostik und Beginn der Behandlung ist die Infrastruktur beispielgebend. Im Rahmen der Aufnahmestation kann 7 Tage je 24 Stunden in der Woche ein EEG abgeleitet werden, es steht ein Liquorlabor zur Verfügung und es besteht rund um die Uhr Zugang zu einer eigenen Kernspintomografie und einer Computertomografie, die sich in unmittelbarer Nähe befinden. „Unter diesen Bedingungen hat es bei einem der wichtigsten Parameter, dem Anteil der Patienten, die eine Lysetherapie erhalten, einen kontinuierlichen Zuwachs gegeben; sie erreichten einen Anteil von 40 Prozent der Schlaganfallpatienten, ein nationaler und internationaler Spitzenwert“, so Prof. Dr. Jan Kassubeck, Leiter der Notfallaufnahme und Leitender Oberarzt der Neurologischen Klinik.



Das ASB-Team (l.), Geschäftsführer Matthias Gruber (m.), Pflegeleitung Catharina Bothner (2. v. r.) und Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Albert C. Ludolph (r.) stehen hinter dem Konzept der neuen Notaufnahme. FOTOK: Ludger Möllers



einheit mit einem multiprofessionellen Team und gehört der Stufe der Maximalversorgung an. Sie ist Anlaufpunkt für alle ungeplanten Akutpatienten in unserer Klinik; ein Schwerpunkt liegt natürlich in der Schlaganfallversorgung, aber es zeigte sich 2017, dass Patienten aus dem gesamten Spektrum neurologischer Erkrankungen von der Struktur der Notaufnahmestation profitieren. 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 und in der Akutversorgung gewährleistet. Im Jahr 2017 wurden nahezu 100 Patienten einer Angiographie zur Thrombektomie zugeführt. Weitere elementare Bestandteile der Infrastruktur sind neben der Notfallversorgung auch die Differenzialdiagnos-

highest level of maximum care, for all emergency patients in our clinic. One focus is the diagnostic and acute therapeutic care for strokes, but it could be shown that all neurological emergency patients benefit from the new emergency unit's infrastructure. The diagnostic and initial therapeutic process was optimised with respect to efficiency and 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. In 2017, nearly 100 stroke patients could be referred to catheter angiography / thrombectomy. In addition, diagnostic procedures like EEG and CSF diagnostics are provided 24/7. This infrastructure concept is the prerequisite for optimized emergency diagnostic and therapeutic procedures, continuous patient monitoring, and initiation

4.33 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen



Team:

Prof. Dr. E.H. Pinkhardt
Dr. E. Goldberg-Bockhorn*



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

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

Die interdisziplinäre „Sprechstunde für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen“ als Kooperation der Neurologischen-Klinik und der HNO-Klinik wurde im Jahr 2012 gegründet, mit dem Ziel des interdisziplinären Ansatzes und Zusammenführen der ärztlichen Expertise der Fachrichtungen Neurologie und HNO.

Durch den Weggang von Dr. Bischof kam es 2017 zu einem Wechsel in der HNO-ärztlichen Leitung der Ambulanz. Diese Funktion wird seitdem von Frau Dr. Goldberg-Bockhorn übernommen.

Etwa jeder fünfte bis sechste Patient der einen niedergelassenen Neuro-

4.33 Dizziness and balance disorders



Team:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt
Dr. E. Goldberg-Bockhorn*

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

(* ENT Department)

The interdisciplinary Dizziness and Balance Disorders Outpatient Clinic was established in 2012 in cooperation with the Department of Neurology and the ENT. 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. Due to the departure of Dr. Bischof, Dr. Goldberg-Bockhorn has taken over the function as head of the ENT section of the outpatient clinic.

Approximately one in five or one in six patients who go to a practice-based neurologist or a neurological ward of

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

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

Dabei reicht das Aufgabenspektrum der interdisziplinären Ambulanz von der Versorgung von Patienten mit seltenen Schwindelformen und chronischen Beschwerden im ambulanten Setting 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 Hochschulambulanz für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen findet im wöchentlichen Wechsel jeden Donnerstag Nachmittag in den Räumen der neurologischen Klinik oder HNO-Klinik statt. Dabei werden die Patienten von einem HNO-Arzt und Neurologen gemeinsam untersucht und entsprechend der differenzialdiagnostischen

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

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 immediately referred to the appropriate

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

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

4.34

Sektion Neurophysiologie



4.34

Section Neurophysiology

**Leiter:**

Prof. Dr. med. J. Kassubek

Head:

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

Academic Staff:

Prof. Dr. med. E. Pinkhardt
 Dr. biol. hum. M. Gorges
 Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker
 O. Vintonyak

Technische Mitarbeiter:

R. Kühne
 R. Fauß

Technical Staff:

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.

In der Sektion Neurophysiologie arbeiten wir seit 2014 in unserem Videookulographielabor mit dem etablierten EyeSeeCam®-System zur Messung der Augenbewegungen, das nach §12 des Medizinproduktegesetzes entsprechend der DIN EN ISO 14971 zertifiziert ist (Abbildung 2). Wir sind bisher deutschlandweit das einzige zertifizierte Labor zur video-okulographischen Messungen der Augenbewegungen.

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 2). We are currently the first and only nationwide lab which has been certified for video-oculographic recordings.

In 2017, the number of clinical measurements of eye movement control including in- and out-patients was still

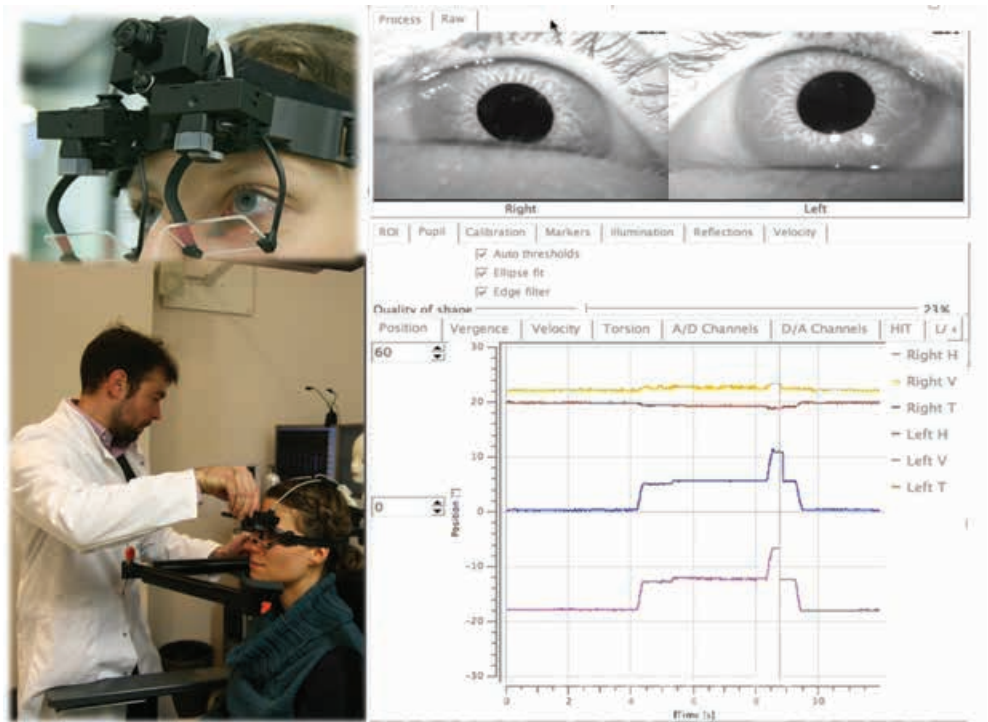


Abbildung 1: Video-okulographische Untersuchung der Augenbewegungen unter kontrollierten Bedingungen mittels EyeSeeCam® System (oben links) in unserem speziell dafür eingerichteten Labor (unten links). Registrierung beider Augen (oben rechts) mit Augenbewegungsspuren (unten rechts).

Figure 1: Video-oculographic recording of eye movements using the EyeSeeCam®-System (upper left) in our dedicated and certified oculomotor labor (lower left). Binocular recording (upper right) and corresponding eye movement traces (lower right).

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.

Die Zahl der klinischen Messungen bleibt 2017 mit 455 video-okulographischen Untersuchungen (davon 30% ambulante Patienten) auf einem Allzeithoch stabil. Seit dem Umzug der Sektion Neurophysiologie in die Räumlichkeiten des RKU Ende des

at an all-time high with 458 oculomotor examinations (about 30 % outpatients). Since the Section Neurophysiology has moved to the RKU facilities in 2011, more than 2200 oculomotor examinations have been acquired.

MR mapping of impaired eye movement control

The multimodal analysis of the disease-specific oculomotor phenotype (Figure 3) and its imaging correlates is one focus of the Section Neurophysiology (e.g., Gorges et al., Brain

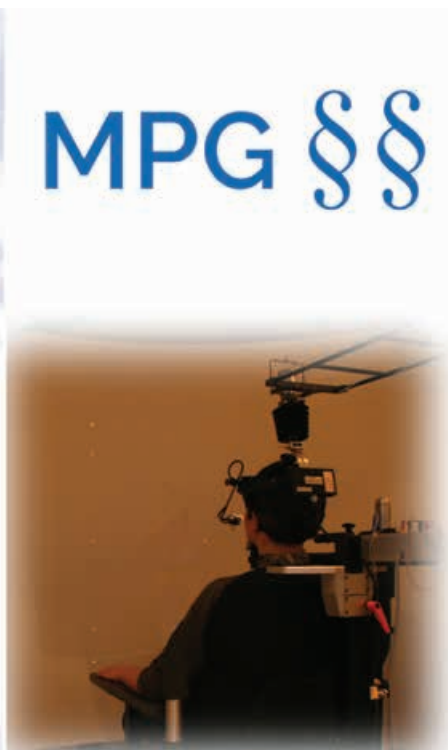


Abbildung 2: Das Videookulographie-Labor mit EyeSeeCam® System ist nach §12 des Medizinproduktegesetzes (MPG) entsprechend der DIN EN ISO 14971 zertifiziert.

Figure 2: The oculomotor lab including the EyeSeeCam® System is certified according to DIN EN ISO 14971 in agreement with Section 12 Medizinproduktegesetz.

Jahres 2011 konnten wir bereits deutlich über 2200 Messungen verzeichnen und blicken auf eine äußerst positive Entwicklung zurück.

Bildgebende Korrelate okulomotorischer Veränderungen

Wissenschaftlich befasst sich unsere Arbeitsgruppe mit der multimodalen Analyse des okulomotorischen Phänotyps (Abbildung 3) und dessen bildgebenden Korrelaten. Ein Teil dieser Untersuchungen konnte im Rahmen früherer Studien bereits umgesetzt werden (Gorges et al., Brain Imaging

Imaging Behav 2016). We demonstrated in a bimodal approach including 'resting-state' fMRI that alterations in oculomotor control in patients with Parkinson's disease were associated with an executive deficit rather than with impairment of oculomotor nuclei in the brainstem. Using the same methodological approach of combining 'resting-state' fMRI and oculomotor assessment in PSP, we demonstrated a significant relationship between mid-brain connectivity and reduced peak eye velocity (Roskopf, Gorges et al., Movement Disorders 2017). In addi-

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 gelegener okulomotorischer Kerne zurückzuführen sind. Für die PSP konnte im selben methodischen Ansatz mittels ‚resting-state‘ fMRT gezeigt werden, dass die pathologisch reduzierte Sakkadengeschwindigkeit mit einer verminderten funktionellen Mittelhirnkonnektivität korreliert (Roskopf, Gorges et al., Movement Disorders 2017). Es konnte zudem in einer weiteren Studie gezeigt werden (abgeschlossene Dissertationsarbeit Frau M. Maier), dass Parkinsonsyndrom-spezifisch mikrostrukturelle Veränderungen, erfasst mittels Diffusion Tensor Imaging, mit charakteristischen okulomotorischen Störungen signifikant korrelieren (Gorges et al., J Neurol 2017).

Zudem wurde in Kooperation mit Prof. H.-J. Huppertz vom Schweizerischen Epilepsiezentrum Zürich durch Frau Vintonyak der Zusammenhang zwischen regionalen volumetrischen Veränderungen - erfasst mittels Atlas-basierter Volumetrie - und der Blickmotorik bei unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen untersucht mit dem Ergebnis, dass exekutiv-okulomotorische Auffälligkeiten mit einer regionalen Volumenreduktion erkrankungsspezifisch korreliert sind (Vintonyak et al., Neurodegener Dis 2017).

on, it was demonstrated (thesis by M. Maier) that Parkinsonian syndrome-specific microstructural alterations (as measured by diffusion tensor imaging - DTI) were significantly correlated with characteristic oculomotor disturbances (Gorges et al., J Neurol 2017).

O. Vintonyak's project in cooperation with Prof. H.-J. Huppertz, Swiss Epilepsy Center, Zurich (CH), aimed at investigating the correlation between regional volumetric changes (as measured with atlas-based volumetry) and oculomotor performance in neurodegenerative Parkinsonian syndromes. She demonstrated that impaired executive eye movement control was associated with disease-specific 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 (Vintonyak et al., Neurodegener Dis 2017).

Basic research: fixational eye movements

The apparent quiet visual fixation of spot targets actually consists of a series of slow random drifts and superimposed small ‚fixational‘ saccades of varying size. In part, these saccades correct the fixation errors incurred by the drift movements, but they also can cause errors which then require further corrective saccades. Fixational saccades with amplitudes of $<0.25^\circ$ are termed microsaccades, whereas larger ones often are referred to as int-

Kooperation mit der AG Neuropsychologie

Auch in diesem Jahr wurde die Kooperation der Sektion Neurophysiologie mit der AG Neuropsychologie erfolgreich weitergeführt. Die Zusammenarbeit umfasste den weiteren Ausbau der hand- und sprechmotorikfreien Messung des kognitiven Profils von Patienten in der Neurologie mittels Eyetracking und Brain Machine Interface (BMI)-gesteuerten neuropsychologischen Testverfahren. Dafür wurden Standardverfahren wie das Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screening (ECAS) digitalisiert und an die Augen- und BMI-Steuerung angepasst. Die Verfahren wurden erfolgreich bei N=50 gesunden Personen validiert und bei ersten Patienten auf Einsatzfähigkeit geprüft. Außerdem wurde die Methodik in Projektseminaren für Studierende vermittelt. Zusätzlich wurde die veränderte kortikale Aktivität während der Verarbeitung von kognitiven Aufgaben des ECAS bei ALS-Patienten im Vergleich zu Gesunden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie gemessen. (Für weitere Informationen siehe den Bereich „AG Neuropsychologie“).

Bizentrische Studie der Augenbewegungen bei PSP

Eine Gemeinschaftsinitiative zwischen dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Standort München (Prof. Dr. G. Höglinger), der Ludwig-Maximilians-Universität München (PD Dr. A. Zwergal) und der Sektion Neurophysiologie untersucht die diagnostische Wertigkeit der

rusions. However, this distinction is to some degree arbitrary since fixational saccades actually present a continuum with decreasing probability of large amplitudes. As our laboratory has accumulated data from a large number of patients who have undergone both oculomotor testing and brain imaging, we now have set out to investigate their fixational saccades in detail with the aim of finding correlations with structural and functional information from imaging. As a first step, software has been developed to analyse fixational saccades in terms of their vectorial direction and amplitude, frequency, pattern (e.g. ‚square wave‘ or ‚staircase‘) and intersaccadic intervals. It is currently been applied to data from a cohort of over 100 healthy subjects.

Bicenter initiative of eye movements in PSP

A multicenter initiative including the German Center for Neurodegenerative Diseases e.V. (DZNE) in Munich (Prof. Dr. G. Höglinger), the Ludwig-Maximilians-University in Munich (PD Dr. A. Zwergal), and our Section Neurophysiology are currently investigating the diagnostic value of oculomotor motor function in PSP according to the recently published PSP Movement Disorder Society diagnostic criteria („O“-criteria). We aimed at investigating whether a definite clinical diagnosis of PSP can be made without a quantitative assessment of oculomotor function early in the course of the disease. Hence, we are analyzing more than 100 video-oculographically assessed data sets from PSP patients cross-sec-

Blickmotorik bei PSP entsprechend der 2017er Movement Disorder Society-PSP-Diagnosekriterien („O“-Kriterien). Wir fragen uns, ob eine sichere klinische Diagnose der PSP ohne quantitative Erfassung der Blickmotorik in frühen Krankheitsstadien möglich ist. In der Studie werden mehr als 100 videookulographische Messungen mit Verlaufsdaten von PSP Patienten quantitativ ausgewertet. Gemeinsam soll ein standardisiertes Versuchsprotokoll etabliert werden, das auch die Grundlage für zukünftige klinische Studien darstellen soll. Basierend auf den Verlaufsdaten soll der Krankheitsprogress in Korrelation zu videookulographischen Parametern monitoriert werden. Erste bizenstrische Ergebnisse bestätigen die von uns in der klinischen Routine verwendeten Schwellwerte als diagnostischen Marker in der Videookulographie. Das entsprechende Manuskript ist in Vorbereitung.

Grundlagenforschung: Augenbewegungen bei Fixation

Die scheinbar ruhige visuelle Fixation punktförmiger Ziele erweist sich bei genauerem Hinsehen als eine Folge von langsamen Driftbewegungen der Augen und mehr oder weniger großen Sakkaden („Fixationsrucke“), die den Drift-assozierten Fixationsfehler teils korrigieren, teils aber auch selbst Fehler verursachen, die dann durch weitere Sakkaden wieder reduziert werden. Fixationsrucke von $<0,25^\circ$ Amplitude werden als Mikrosakkaden bezeichnet, größere oft als Intrusionen. Diese Unterscheidung ist weitgehend artifiziell, da die Fixationsrucke eher ein Kon-

ditional and longitudinally. We aimed to establish a standardized protocol for eye movement assessment that might pave the way for future clinical studies. Based on the longitudinal data, we aimed at tracing the course of the disease. Preliminary results confirms the yet established in-house thresholds.

Cooperation with the Neuropsychology Working Group

Following the successful cooperation between the Section Neurophysiology and the Neuropsychology Group, we continued our common project on motor-free implementation of neuropsychological testing using computer-based eye tracking tools and brain machine interface- controlled neuropsychological testing. For this purpose, we adapted the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screening (ECAS) for eye tracking- and BMI-based assessment. The techniques were successfully validated in 50 health controls. In addition, fMRI activation while performing the ECAS revealed altered cortical activity in ALS patients compared to controls (for details see the report of the Neuropsychology Working Group).

Vestibular system

Previously, we had investigated whether and how in the absence of vision the disturbance of a goal-directed active head rotation by a concomitant unexpected trunk rotation is compensated for. We observed in fact a disturbance compensation, if only a partial one (45%), in the form of an increase

tinuum mit abnehmender Wahrscheinlichkeit großer Sakkaden bilden, für das der Oberbegriff Fixationssakkaden (fixational saccades) verwendet wird. Da in unserem Labor die Daten einer großen Anzahl von Patienten vorliegen, die sowohl okulomotorisch als auch mit bildgebenden Verfahren untersucht wurden, werden wir jetzt die registrierten Fixationssakkaden detailliert untersuchen und mit strukturellen und funktionellen bildgebenden Parametern korrelieren. Als erster Schritt wurde im Berichtsjahr ein Programm entwickelt, das die Fixationssakkaden nach Vektorrichtung, Vektorgroße, Frequenz, Muster (Gegenrucke oder Treppenrucke) und Intervall analysiert, und es wurde damit begonnen, diese Analyse auf eine Kohorte von über 100 Normalpersonen anzuwenden.

or decrease of the active head-o-trunk rotation, which must be due to some form of vestibular feedback. According to theoretical considerations, three different feedback scenarios equally well explain the observed results. Using simulation software, we now have analysed the repercussion of increasing signal transport delays in the feedback pathway (which are inevitable in biological systems) upon the stability of the compensation. The analysis indicates that a feedback based on a subtractive interaction between vestibular and neck proprioceptive signals yields the most stable results. As various psychophysical observations from previous studies also support this type interaction, we consider it to be the most likely explanation of the experimental results.

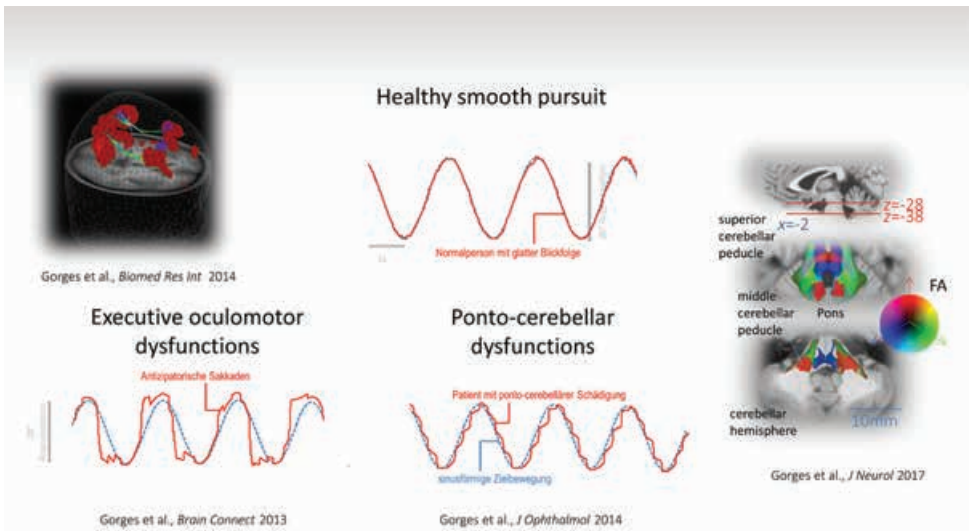


Abbildung 3: Die Blickfolgebewegung und deren charakteristische Veränderungen bei neurodegenerativen Erkrankungen als spezifischer Hinweis auf die zugrundeliegende Netzwerkstörung.

Figure 3: Eye movements and their characteristically disturbed patterns in neurodegenerative diseases allow the define the underlying network pathology.

Vestibuläres System

Wir hatten in den Vorjahren in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Universitätsklinik Freiburg (Prof. T. Mergner) die Frage untersucht, ob und wie bei Ausschluss einer visuellen Kontrolle die Störung einer aktiven, auf ein raumfestes Ziel gerichteten Kopfdrehung kompensiert werden kann, wenn diese von einer unvorhersehbaren gleichzeitige Rumpfdrehung verursacht wird. Wir fanden in der Tat eine - allerdings nur partielle (45%) - Stör- unterdrückung in Form einer Zu- oder Abnahme der aktiven Kopf-zu-Rumpf Drehung, die offensichtlich auf einer Rückkopplung vestibulärer Signale beruht. Dabei erwies sich eine auf subtraktiver Interaktion von vestibulären und halspropriozeptiven Signalen beruhende Rückkopplung als stabilste Option. Da auch verschiedene psychophysische Befunde aus früheren Untersuchungen für diese Art der Verrechnung sprechen, halten wir sie für die wahrscheinlichste Erklärung der experimentellen Ergebnisse.



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

4.35 (Klinisches) Studienzentrum



4.35 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 vereinigt das klinische Studienzentrum die räumliche und personelle Infrastruktur, um neue Behandlungsarten und Therapien ohne Zeit- und Reibungsverlust optimal testen zu können. Kontrollierte Studien der verschiedenen Entwicklungsphasen werden am Studienzentrum von speziell geschulten Studienärzten und Studienschwestern durchgeführt. Die räumliche Infrastruktur entspricht dabei internationalem Standard und ermöglicht die GCP-konforme Durchführung der Studien. So bestehen u. a. Räumlichkeiten zur Behandlung von Patienten, Lagerung von Prüfmedikation, sowie Verarbeitung und Lagerung von Biomaterialien. Darüber hinaus ermöglicht die Infrastruktur der Klinik für Neurologie (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 designs.

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 50 klinische Studien (IITs und Pharmastudien) und 11 Registerstudien in den verschiedenen neurologischen Indikationen durchge-

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 50 clinical trials (IITs and industry-driven clinical trials) and 11 register studies are being carried out in the various neurological indications. A team made up of 7 specialised study doctors (4,5 FTE), 14 study nurses (10 FTE), 10 medical documentation specialists (8,5 FTE), 3 neuropsychologists (1,5 FTE), and 2

führt. Hierfür zeichnet sich ein Team aus 7 spezialisierten Studienärzten (4,5 FTE), 14 Study Nurses (10 FTE), 10 medizinischen Dokumentaren (8,5 FTE), 3 Neuropsychologinnen (1,5 FTE) und 2 Projektmanagern (2 FTE) verantwortlich.

project managers (2 FTE) are responsible for the clinical studies.



*Das Team des klinischen Studienzentrums
The Center for Clinical Research Team*

4.36

Systems-Neurology: from mesoscale interactions to new treatments in acute and chronic neurodegeneration

**Leiter:**

PD Dr. Roselli, Francesco, MD, PhD

**Mitarbeiter:**

A. Chandrasekar (Doktorand)
D. Bayer (Doktorand)
B. Commisso (Doktorand)
N. Ouali Alami (Doktorand)
R. Rehman (Doktorand)
L. Tang (Doktorand)
F. olde Heuvel (Technischer Assistent)
T. Lenk (Technischer Assistent)

Wichtige Ereignisse in der Neurodegeneration finden statt auf der ‚Mesoscale‘ Ebene: Ausbreitung von pathogenen Proteinen, Stadien-abhängiger Verlauf, Beginn der pathologischen Aktivitätsmuster, symptomatische Phänotypen und Syndrom-Definitionen. In diesen Zusammenhang konzentrieren wir uns auf Neuronale Netzwerke als Verbindung zwischen Biochemie und Klinik, eine translationale Ebene, die für innovative Targeting- und Interventionsstrategien eingesetzt werden kann. Wir untersuchen, wie Neuronale Netz-

4.36

Systems-Neurology: from mesoscale interactions to new treatments in acute and chronic neurodegeneration

**Head:**

PD Dr. Roselli, Francesco, MD, PhD

Team:

A. Chandrasekar (Doktorand)
D. Bayer (Doktorand)
B. Commisso (Doktorand)
N. Ouali Alami (Doktorand)
R. Rehman (Doktorand)
L. Tang (Doktorand)
F. olde Heuvel (Technischer Assistent)
T. Lenk (Technischer Assistent)

Important events in neurodegeneration take place at the ‚mesoscale‘ level: spread of pathogenic proteins, stage-dependent course, onset of pathological activity patterns, symptomatic phenotypes and syndrome definitions. In this context, we focus on neural networks as a link between biochemistry and clinic, a translational level that can be used for innovative targeting and intervention strategies. We investigate how structurally and functionally neuronal networks in ALS and Traumatic

werke strukturell und funktionell in ALS und SHT durch modernste virale Instrumente, 'tracing' Strategien, chemo-genetische Systeme und Tiermodelle, beeinflusst werden; wir erweitern diese Expertise durch Analyse von neuronalen und synaptischen Strukturen in anderen neurologischen Störungen und erweitern dabei unsere Expertise in der Rückenmarksforschung.

Strukturen neuronaler Schaltkreise in ALS: vom kortikalen und subkortikalen Netzwerk zum Phänotyp

Wir verwenden adeno-assoziierte virale Vektoren um die Struktur neuronaler Schaltkreise in ALS Maus Modellen zu untersuchen. Wir fokussieren uns auf Schaltkreise deren funktionelle Beeinträchtigung in direktem Bezug zu Symptomen stehen, die in humanen Patienten beobachtet werden. ALS Patienten zeigen kognitive Beeinträchtigungen sowie metabolische Störungen

brain injury are affected in disease by state-of-the-art viral tools, tracing strategies, chemoigenetic systems and animal models; we expand this expertise by analyzing neuronal and synaptic structures in other neurological disorders, expanding our expertise in spinal cord research.

Structure of neuronal circuits in ALS: from cortical and subcortical networks to phenotype

We use adeno-associated viral vectors to investigate the structure of neural circuits in ALS mouse models. We focus on circuits whose functional impairment is directly related to signs and symptoms observed in human patients. ALS patients display frontal cognitive impairment and metabolic disturbances: as consequence, we are tracing the structure and the evolution of the neural circuits in the frontal cor-

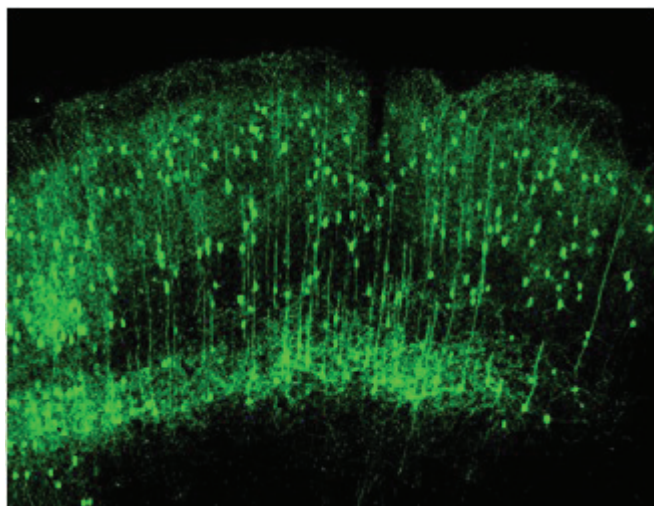


Figure 1. Cortical interneurons expressing chemiogenetic receptors with orthogonal pharmacology

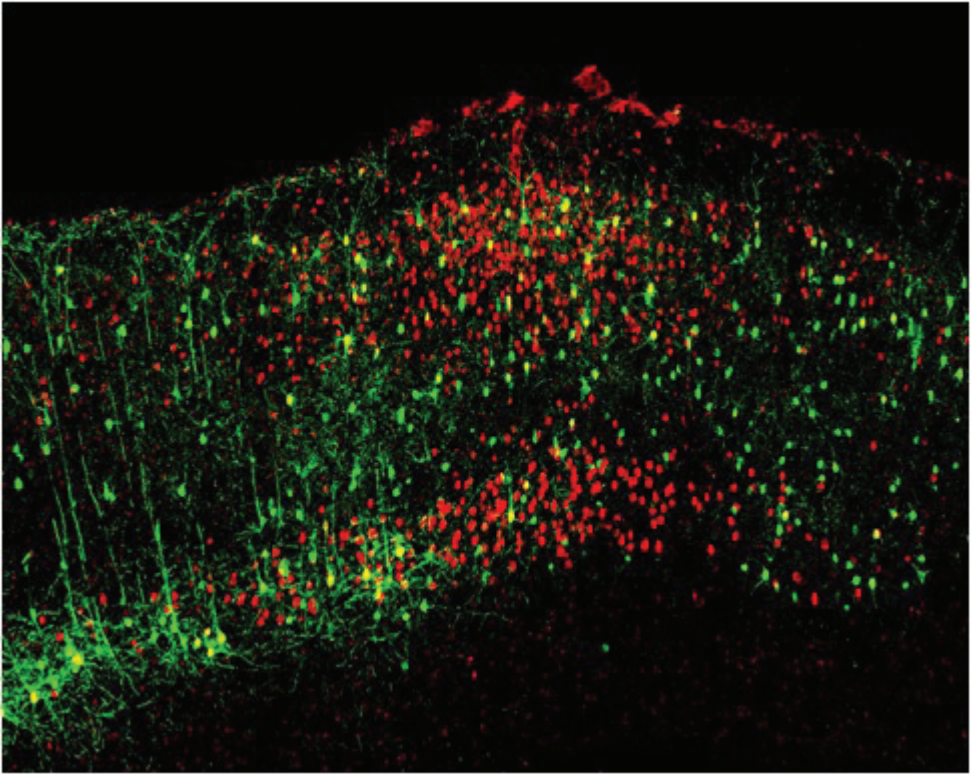


Figure 2. Multiplexed control of cortical microcircuits: activity and transcription.

gen: daraus resultierend verfolgen wir die Entwicklung und die Struktur neuronaler Kreisläufe im frontalen Cortex der Maus sowie die Kreisläufe die den Hypothalamus, welcher die Stätte metabolischer Regulation darstellt, mit anderen Strukturen des Gehirns verbinden. Ziel der Arbeit ist es eine Verbindung zwischen den beobachteten klinischen Dysfunktionen der Krankheit und dem für die jeweilige Funktion verantwortlichen Kreislauf zu etablieren. Wir kooperieren eng mit der Klinischen Neuroimaging Gruppe (AG Kassubek) um die Beobachtungen in Menschen mit denen in Mausmo-

tex of the mouse and the circuits that connect the hypothalamus, which is the site of metabolic regulation, to other structures in the brain. This work aims at establishing a connection between the observed clinical dys-functions of the disease and the circuit responsible for such functions. We closely collaborate with the clinical neuroimaging group (AG Kassubek) for matching the observations in humans to the observation in mouse models, and vice versa for a fully translational integration of our results.

dellen, sowie vice versa, aufeinander abzustimmen, um eine vollständige translationale Integration unserer Resultate zu gewährleisten.

Kontrolle neuronaler Schaltkreise bei SHT: vom systematisch neurologischen Ansatz zum akuten SHT

Im Rahmen des SFB1149 untersuchen wir neue Ansätze zur Neuroprotektion bei akutem Schädel-Hirn-Trauma. Wir nutzten einen fortschrittlichen chemogenetischen Ansatz zur Kontrolle inhibitorischer Netzwerke nach SHT, um offenzulegen wie die Aktivität einer kleinen Anzahl GABAerger Neurone die Sensibilität einer großen Anzahl

Control of neural circuits in TBI: toward systems neurology approach to acute TBI

In the context of the SFB1149, we investigate new approaches to obtain neuroprotection in acute traumatic brain injury. We have used advanced chemiogenetic approaches to control inhibitory networks after TBI, revealing how the activity of a small number of GABAergic neurons shapes the susceptibility of a large number of principal neurons to the trauma. We explore the TBI biology beyond the events unfolding in each cell, demonstrating how the concerted activity of group of cells

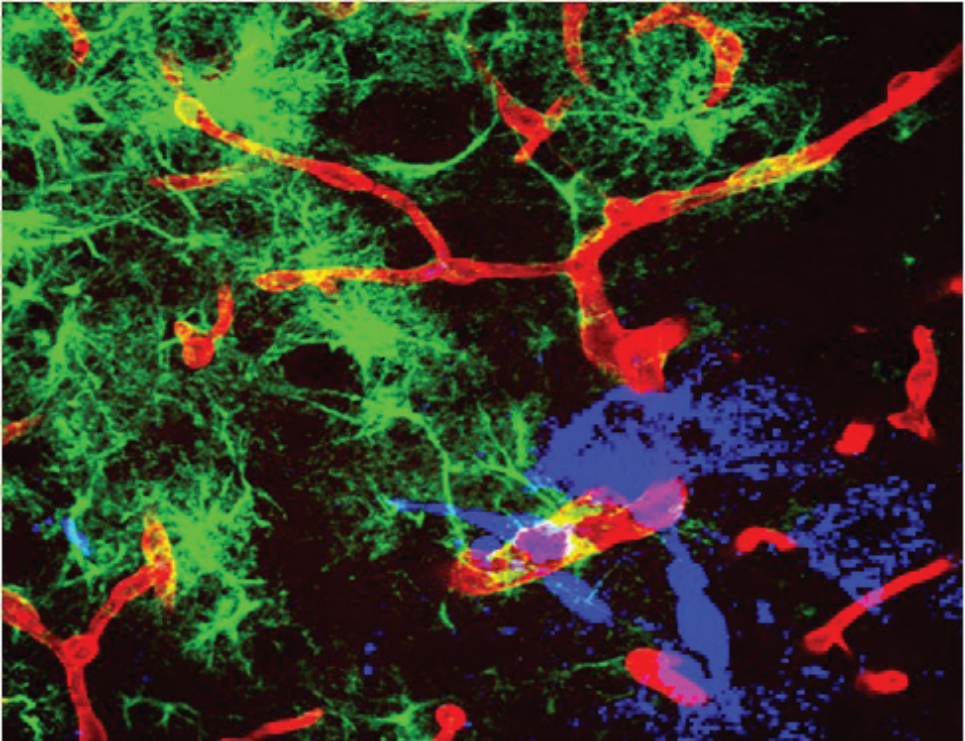


Figure 3. Multiplexed of spinal cord subpopulations: motoneurons (blue, ion channel chemiogenetics) and astrocytes (green, receptor-based chemiogenetics); blood vessels in red.

Prinzipalneurone hinsichtlich des Traumas verändert. Wir untersuchen die Biologie jenseits dessen was sich in einzelnen Zellen ereignet, um offen zu legen wie die gemeinschaftliche Aktivität einer Gruppe von Zellen im Cortex bestimmen wie viele Neurone dem Trauma erliegen. In diesem Zusammenhang haben wir untersucht in wie weit Alkohol, eine häufige Komorbidität bei SHT, das neuronale Überleben während der Modulation spezifischer neuronaler Schaltkreise beeinflusst. Im Rahmen der European ERANET-NEURON Initiative untersuchen wir inwieweit small molecules, viele davon sind bereits für humane Anwendungen zugelassen, verwendet werden können um die Aktivität neuronaler Schaltkreise bei akutem Trauma zu manipulieren und die langfristige Regeneration zu verbessern.

4Modulation von spinalen Kreisläufen: multiplex-Kontrollen von Motoneuronen in ALS

Wir verwenden verschiedenartige Ansätze um die Aktivität von Motoneuronen, neuronalen Schaltkreisen und nicht-neuronalen Komponenten bei ALS zu modulieren. In einem Projekt in Kooperation mit Prof. Zytnicki (Paris) verwenden wir auf Ionenkanälen und G-Protein gekoppelten Rezeptoren basierende chemogenetische Systeme um die Struktur und die Entwicklung von Einflüssen auf Motoneurone und Rückenmark-Mikrokreisläufen in verschiedenen ALS Modellen zu sondieren. In einem unabhängigen Projekt verwenden wir mehrkanalige chemogenetische Ansätze um Moto-

in the cortex determines how many neurons will succumb to trauma. In the same context, we have investigated how ethanol, a frequent comorbidity of brain trauma, affects neuronal survival through the modulation of specific neuronal circuits.

In the context of the European ERANET-NEURON initiative, we investigate how small molecules, many of them already approved for human use, can be repurposed to manipulate the activity of neuronal networks in acute trauma and to enhance the regeneration in chronic phases.

Modulation of spinal circuits: multiplexed control of motoneurons in ALS

We use multiple approaches to modulate motoneuron activity, neuronal circuits and non-neuronal components in ALS. In a project in cooperation with prof. Zytnicki (Paris), we use chemogenetic systems based on ion channels and on G-protein coupled receptors to explore the structure and the evolution of inputs to motoneurons and of spinal cord microcircuits in different ALS models.

In an independent project, we use multiplexed chemiogenetic approaches to modulate independently motoneurons and astrocytes, revealing the causal links between motoneuron dysfunction, astrocyte reaction and neurovascular alterations in ALS.

In a third project we investigate the effect of astrocytic neuroinflammation at various stages of the ALS course using

neurone und Astrocyten unabhängig zu modulieren um die kausalen Zusammenhänge zwischen motoneuroner Dysfunktion, Astrocyten Reaktion und neurovaskulären Veränderungen bei ALS zu entschlüsseln.

a 'triple-tg' model developed by PD Dr. med. Baumann (Institute of Physiological Chemistry), in which NF- κ B activation can be achieved by tetO-controlled, astrocyte-specific expression of constitutive active IKK2 in the SOD (G93A) model.



Systems-Neurology: from mesoscale interactions to new treatments in acute and chronic neurodegeneration Team (from left zu right): Najwa Ouali-Alami, Sarah Holl, Alberto Catanese, Qian Li, Thomas Lenk, Florian olde Heuvel, Linyun Tang, Francesco Roselli, Akila Chandrasekar, David Bayer, Barbara Commisso, Rida Rehman

4.37

Zerebrale Mikroangiopathie



4.37

Cerebral microangiopathy

**Leiter:**

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

Head:

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

**Ärzte:**

Prof. Dr. med. C. von Arnim

Team:

Prof. Dr. med. C. von Arnim

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

Besides the well-known causes of ischemic stroke (arteriosclerosis and cardio-embolism), diseases of the small vessels within the brain, i.e., cerebral small vessel disease, have gained increasing attention recently. From a clinical point of view, medical care of patients suffering from small vessel disease is challenging. First, the optimal treatment is still unknown. Second, these patients present with multiple neurological symptoms, including gait disorder, incontinence, and dementia. Furthermore, the relevance of symptomatic epileptic seizures is unclear. Finally, 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 important, therefore, to establish a specialist outpatient clinic for patients with small vessel disease. Besides

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 den Arbeitsgruppen für klinische Neuroanatomie und Zerebrovaskuläre Erkrankungen. (Prof. Dr. Heiko Braak, Dr. med. Kelly Del Tredici-Braak, Prof. Dr. Deniz Yilmazer-Hanke). Auf diese Weise können neuste wissenschaftliche Erkenntnisse direkt an unsere Patienten weitergegeben werden. Durch die engmaschige Betreuung unserer Patienten erhoffen wir zudem, ein tiefergreifendes Verständnis für die Pathogenese und Therapie der zerebralen Mikroangiopathie zu gewinnen.

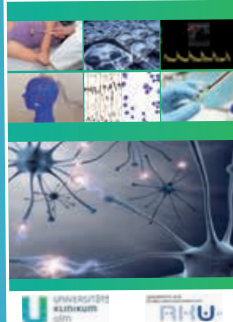
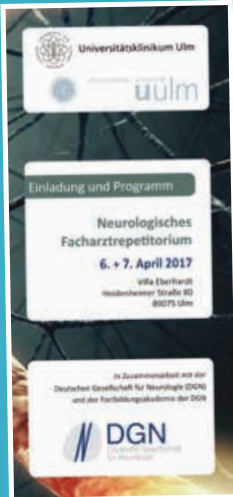
Unsere Sprechstunde findet zweimal wöchentlich statt. Für die Erstvorstellung nehmen wir uns zwei Stunden Zeit. Dies ist aufgrund der standardisierten Erhebung von Funktionsstörungen und Begleiterkrankungen notwendig. Trotz dieses hohen zeitlichen Aufwands war es uns im Jahr 2017 möglich, 70 Patienten in unserer Ambulanz zu betreuen.

optimized patient care with individualized therapeutic recommendations, our patients gain benefit from our close cooperation with the Neurogeriatric and Memory Outpatient Clinic, the Department of Neuropsychology, and Department of Epileptology. Moreover, we cooperate closely with the research groups Clinical Neuroanatomy and Cerebrovascular Diseases (Prof. Dr. med. Heiko Braak, Dr. med. Kelly Del Tredici-Braak, Prof. Dr. med. Deniz Yilmazer-Hanke). In this manner, our patients have direct access to the latest scientific findings. Working closely with our patients, we hope to gain deeper insight into the pathogenesis of and therapeutic approaches to small vessel disease.

Our outpatients' clinic is open twice weekly. The initial presentation takes approximately two hours for the standardized assessment of comorbidities and other dysfunctions. Despite this high expenditure in time, we succeeded in seeing 70 patients on an outpatient basis in 2017.

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 2017



26.04.2017

Dr. Christian Münch, Frankfurt

„Protein misfolding in ALS and mitochondria“

03.05.2017

Prof. Edor Kabashi, Paris

“Fishing for Genes and Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis”

17.05.2017

Prof. Dr. Christian Geis, Jena

“Pathomechanismen autoimmuner Enzephalitiden”

24.05.2017

Dr. Angela Rosenbohm

“Muskelkolloquium”

07.06.2017

Prof. Dr. Martin Turner, Oxford

“Detecting, tracking and predicting amyotrophic lateral sclerosis”

12.06.2017

Prof. Dr. Wolfgang J. Streit, Florida

„Role of microglia in Alzheimer's disease pathogenesis“

21.06.2017

Dr. Daniel Zytnicki, Paris

“Excitability of spinal motor neurons in mouse models of Amyotrophic Lateral Sclerosis”

28.06.2017

Dr. Davide Gabellini, Italien

“Epigenetic characterization and a possible therapeutic strategy for FSHD muscular dystrophy”

05.07.2017

Prof. Dr. Benedikt Schoser, München

“Update zur Therapie von Myopathien”

12.07.2017

Dr. Edward Stern, Israel

“The pathophysiology of the neocortical network underlying dementia”

19.07.2017

Dr. Marcus Conrad, München

“Ferroptosis: A novel form of regulated necrotic cell death highly relevant for diseases of the CNS”



VERANSTALTUNGEN WINTERSEMESTER 2017/2018



08.11.2017

Prof. Dr. Jürgen Winkler, Erlangen

„Alpha-synuklein impairs myelin formation: a novel pathomechanism and target in multiple system atrophy“

11.11.2017

Jahressymposium der Neurologie

22.11.2017

Prof. Ruth Itzhaki, Manchester

„Is the virus herpes simplex type 1 a cause of Alzheimer's disease?“

29.11.2017

PD Dr. Erdem Tamgyney, Bonn

„Neuropathology in mice after transmission of alpha-synuclein prionoids“

13.12.2017

Dr. Louise van der Weerd, Leiden

„High field MRI in neurodegenerative disorders“

20.12.2017

Dr. Fang Fang, Stockholm

„Altered metabolism in amyotrophic lateral sclerosis – population-based epidemiological evidence“

10.01.2018

Dr. Angela Rosenbohm, Ulm

„Muskelkolloquium“

24.01.2018

PD Dr. Marlies Wagner, Frankfurt

„Endovaskuläre Schlaganfalltherapie – Voraussetzungen und Ergebnisse“

31.01.2017

Dr. Sabine Liebscher, München

„Probing circuit dysfunction in neurodegeneration in behaving mice“

07.02.2018

Michael Schöll, Göteborg

„Früherkennung von Demenzerkrankungen mit Positronen-Emissions-Tomographie“

14.02.2017

Dr. Tara Spires-Jone, Edinburgh

„Synapse loss in neurodegenerative disease“



Andere Termine / in addition

30.-31.03.2017

CSF diagnostics course

organised by Prof. H. Tumani

6.-7.04.2017

Neurologisches Facharztrepetitorium Ulm

organised by Prof. C. Von Arnim

06.05.2017

1. Symposium des neurovaskulären Netzwerkes Ost-Württemberg* im RKU

organised by Dr. K. Althaus

12.-13.05.2017

Jahrestagung der DGLN

organised by Prof. H. Tumani

7.-8.06.2017

Lab course of the Society for CSF analysis and clinical neurochemistry

organised by Prof. M. Otto

01.07.2017

CSF diagnostics course

organised by Prof. H. Tumani & Teva

08.07.2017

Infotag Multiple Sklerose für Betroffene & Angehörige

organised by Prof. H. Tumani

11.10.2017

8. Ulmer Veranstaltung zum Tag der Epilepsie

organised by PD Dr. J. Lewerenz

13.-14.10.2017

Neurologisches Facharztrepetitorium Juist

organised by Prof. A.C. Ludolph

15.-18.10.2017

Beijing-Ulm Joint Center Meeting

organised by Prof. A.C. Ludolph

11.11.2017

21. Ulmer Neurologie-Symposium

organised by Prof. J. Kassubek and Prof. A.C. Ludolph

02.12.2017

CSF diagnostics course

organised by Prof. H. Tumani & Teva

Once a month

Discussion group for relatives of patients with FTD

organised by Prof. M. Otto and Dr. S. Anderl-Straub (Dipl. Psych.)

6.0 Lehre



6.0 Teaching

**Lehrbeauftragte:**

Dr. med. K. Althaus

Teaching Officer:

Dr. med. K. Althaus

**Stellvertr. Lehrbeauftragter:**

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt

Deputy Teaching Officer:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt

PJ-Beauftragter:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

Practical Training Officer:

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 unserer neuen Mitarbeiterin Frau Fetzer, 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

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 our new colleague Ms. Fetzer 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

und den aktuellen Wissensstand vermittelt, sondern sie bietet mit den klinischen Falldarstellungen in Form von Patientenvorstellungen im Hörsaal im Rahmen jeder Vorlesung eine zusätzliche Qualität der Wissensvermittlung, die durch die elektronischen Medien so nicht möglich ist. Die Vorlesung stellt einen direkten 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 tablet-basiert direkt im Gruppenunterricht und stellt die Eingangsprüfung in das neurologische Praktikum dar.

Zur Verbesserung der Lehrmaterialien wird unter Einbeziehung von Studierenden der Humanmedizin eine multimediale eLearning Plattform für neurologische Untersuchungsmethoden entwickelt.

Sowohl für Studierenden als auch für die Lehrenden soll damit zeitgemäßes Lehrmaterial zur Verfügung stehen welches die klinisch-neurologischen Untersuchungsmethoden mit dem neuroanatomischen Hintergrund in Kontext bringt und als „roter Faden“ für den praktischen Unterricht dient.

Das von Frau Dr. Althaus in Kooperation mit dem Kompetenzzentrum eLearning in Medizin der Universität ULM konzipierte beantragte Projekt erhielt die Förderung der Lehrprojekte Humanmedizin 2017/2018.

Das federführend durch Herrn Prof. Kassubek ausgearbeitete und mit einem Lehrbonus ausgezeichnete PJ-

department and provide information about current state of knowledge, they also provide an additional quality to the transmission of knowledge using clinical case studies with presentation of patients in the lecture theatre as part of each lecture, something which is not possible using electronic media. The lecture represents an optimal relationship to the practical training which includes an examination of the practical abilities of the students using a standardised examination in the form of an 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.

Designed to improve the teaching material we developed with inclusion of medical students a multimedia-based eLearning platform for neurological examination methods.

Aim of this project was to provide contemporary educational material for students as well as for lecturing tutors, which put the neurological examination methods in context to neuroanatomical background and could also be used as a thread for the practical teaching.

This project was designed under the leadership of Dr. K. Althaus in cooperation with the Kompetenzzentrum eLearning of the university of Ulm and was awarded with the teaching bonus by Ulm University 2017/2018.

The practical training concept awarded with a teaching bonus, and developed

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

Die große Akzeptanz des „Neuro-Track“ Programmes hat sich auch 2017 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

under the leadership of Professor Kassubek 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 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 PD Dr. J. Lewerenz, PD.S. Jesse and Dr. M. Senel and Medicine of Ageing (Q7) with contributions by Professor von Arnim, Dr. A. Rosenbohm, Dr. J. Dorst, PD Dr. S. Jesse, Professor E. Pinkhardt, Dr. Ch. Leinert und PD Dr. H. Neugebauer

The high demand for the NeuroTrack programme has been continued 2017. 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

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. 2017 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 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. Um der weiterhin deutlich steigenden Nachfrage studentischerseits Rechnung zu tragen wird zukünftig Frau Dr. Senel (Oberärztin in der Abteilung für Neurologie) das Neurotrack-Team verstärken, so dass wir 2018 die Anzahl der Teilnehmer von 14 auf 21 pro Jahr ausweiten können.

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

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 Ar-

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 2017 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 Professor Pinkhardt support students on the neurology side, thus making their contribution to promoting up and coming talent. This programme is held in very high regard by the students.

Because of the increasing demand of this programme Dr. M. Senel is going to strengthen the team in the coming year.

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

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”, which is also part of the courses

nim 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 2017 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 und zum ersten Mal das Projektseminar „Motorik-freie Neuropsychologie in der Klinik“ von Frau PD Dr. Dr. D. Lulé zusammen mit Herr Dr. M. Gorges angeboten. Mit diesen Lehreinheiten sollen Methoden der Neuropsychologie gelehrt und 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

offered for students of the master's degree program „psychology“.

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 Professor 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 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 2017. 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.

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.



7.0 Habilitationen / Promotionen / Theses

Habilitationen 2017

PD Dr. med. Annemarie Hübers

Amyotrophe Lateralsklerose: Pathogenese und phänotypische Varianten

**PD Dr. med. Hermann Neugebauer, M.Sc.**

Behandlung des malignen Mediainfarktes



Promotionen 2017

Ahmed Abdelhak

Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) - cerebrospinal Fluid (CSF) profile

Stefanie Böckler

End-of-Life Entscheidungen von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose - Ein interkultureller Vergleich zwischen Schweden und Deutschland

Helen Börner

Untersuchungen zu verschiedenen biochemischen Markern des zentralen Nervensystems im Liquor cerebrospinalis von Patienten mit der Huntington-Krankheit

Nicola Christgen

Parodontitis als Manifestation der Systemerkrankung ALS

Felix Diener

Kognitive Verlaufsp Parameter bei Multipler Sklerose unter immunmodulatorischer Therapie

Carina Haas

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

Sophie Hofmann

Interaktion von kognitiven Dysfunktionen, Verhaltensauffälligkeiten und der klinischen Charakteristik der Amyotrophen Lateralsklerose - eine cross-sektionale und longitudinale Analyse

Jürgen Keller

Augenbewegungsgesteuerte Erfassung von Kognition und neuropathologischen Veränderungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose

Linda Mellina

Klinische Aspekte bei Kindern, Jugendlichen und Jungen Erwachsenen mit Tourette Syndrom und chronischen Tic-Störungen: Eine retrospektive Datenanalyse mit anschließender prospektiver Untersuchung

Katharina Pfandl

Okulomotorisches Staging der Amyotrophen Lateralsklerose in Anlehnung an die Braak'schen Stadien

Florian Rennebaum

Klinische Merkmale und peri-iktuale MRT-Befunde bei Patienten im Status epilepticus

Johannes Rosskopf

Analyse ex post facto von Diffusion-Tensor-Imaging-Datensätzen unterschiedlicher Akquisitionsparameter bei 170 Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose zur Evaluation regionaler mikrostruktureller Veränderungen

Melissa Schaaff

Morphologische Analyse dendritischer Spines in verschiedenen Hirnregionen von Shank2/Shank3-Mausmutanten mit Hilfe der Golgi-Färbetechnik

Kristina Schmauder

Wirkung von Fumarsäureester auf Oligodendrozyten hinsichtlich der Amyotrophen Lateralsklerose

Sabrina Schmid

Synuklein im Zahnstein: Ein biologischer Marker für den Morbus Parkinson?

Max Schneider

Retinale Einzelschichtanalyse bei M. Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen: eine Studie mittels optischer Kohärenztomographie

Martin Vogelsang

Amygdala-Volumetrie bei Formen der motorischen Systemdegeneration

Ingo Wantzen

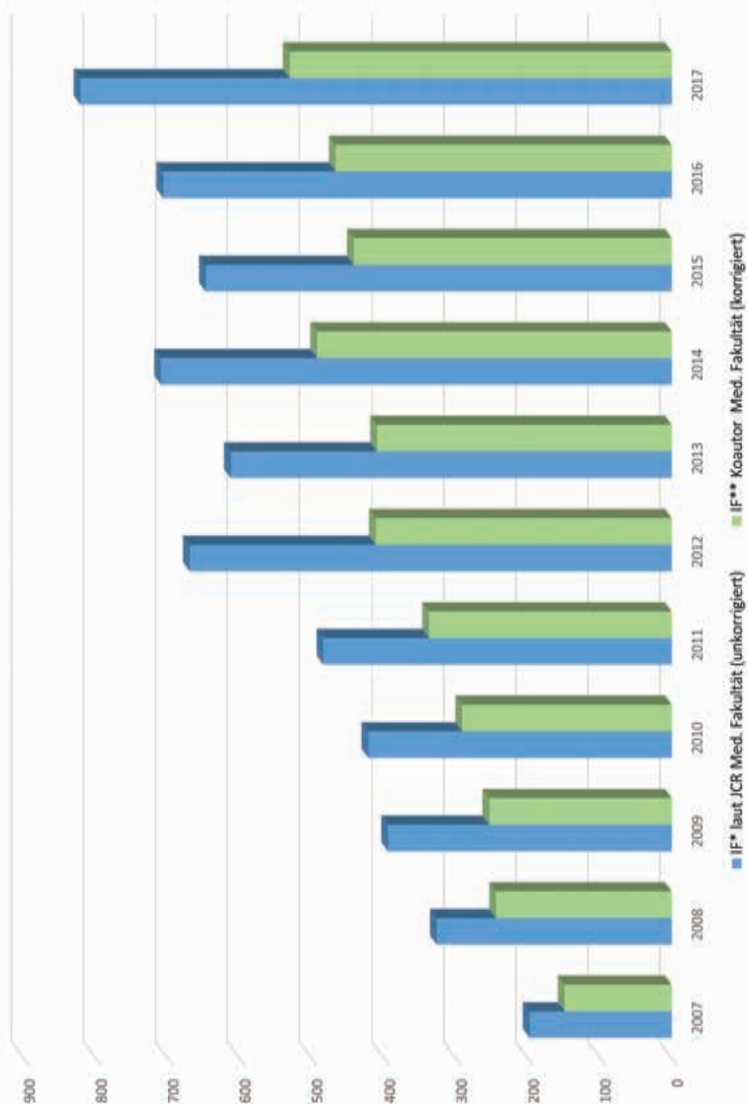
Untersuchung des Wirkmechanismus von FTY720 in einem Mausmodell der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

8.0

Publikationen / Publications

PUBLIKATIONSLEISTUNGEN – MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Impact Faktoren der letzten Jahre



1. Abdelhak A, Hottenrott T, Mayer C, Hintereder G, Zettl UK, Stich O, Tumani H. CSF profile in primary progressive multiple sclerosis: Re-exploring the basics. *PLoS One* 2017;12(8):e0182647
2. Abdelhak A, Weber MS, Tumani H. Primary Progressive Multiple Sclerosis: Putting Together the Puzzle. *Front Neurol* 2017;8:234
3. Aho-Özhan HE, Böhm S, Keller J, Dorst J, Uttner I, Ludolph AC, Lulé D. Experience matters: neurologists' perspectives on ALS patients' well-being. *J Neurol* 2017;264(4):639-646
4. Al Shweiki MR, Oeckl P, Steinacker P, Hengerer B, Schönfeldt-Lecuona C, Otto M. Major depressive disorder: insight into candidate cerebrospinal fluid protein biomarkers from proteomics studies. *Expert Rev Proteomics* 2017;14(6):499-514
5. Al-Chalabi A, Andersen PM, Chandran S, Chio A, Corcia P, Couratier P, Danielsson O, de Carvalho M, Desnuelle C, Grehl T, Grosskreutz J, Holmøy T, Ingre C, Karlsborg M, Kleveland G, Koch JC, Koritnik B, KuzmaKozakiewicz M, Laaksovirta H, Ludolph A, McDermott C, Meyer T, Mitre Roperio B, Mora Pardina J, Nygren I, Petri S, Povedano Panades M, Salachas F, Shaw P, Silani V, Staaf G, Svenstrup K, Talbot K, Tysnes OB, Van Damme P, van der Kooi A, Weber M, Weydt P, Wolf J, Hardiman O, van den Berg LH. July 2017 ENCALS statement on edaravone. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(7-8):471-474
6. Antonini A, Poewe W, Chaudhuri KR, Jech R, Pickut B, Pirtošek Z, Szasz J, Valdeoriola F, Winkler C, Bergmann L, Yegin A, Onuk K, Barch D, Odin P; GLORIA study co-investigators [incl. Kassubek J]. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;45:13-20
7. Baldaranov D, Khomenko A, Kobor I, Bogdahn U, Gorges M, Kassubek J, Müller HP. Longitudinal Diffusion Tensor Imaging-Based Assessment of Tract Alterations: An Application to Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Hum Neurosci* 2017;11:56
8. Barschke P, Oeckl P, Steinacker P, Ludolph A, Otto M. Proteomic studies in the discovery of cerebrospinal fluid biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Proteom* 2017;14(9):769-777
9. Bayer H, Lang K, Buck E, Higel J, Barteczko L, Pasquarelli N, Sprissler J, Lucas T, Holzmann K, Demestre M, Lindenberg KS, Danzer KM, Boeckers T, Ludolph AC, Dupuis L, Weydt P, Witting A. ALS-causing mutations differentially affect PGC-1 α expression and function in the brain vs. peripheral tissues. *Neurobiol Dis* 2017;97(Pt A):36-45
10. Bentea E, Van Liefferinge J, Verbruggen L, Martens K, Koba-

- yashi 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* 2017;290:15-28
11. Bisenius S, Mueller K, Diehl-Schmid J, Fassbender K, Grimmer T, Jessen F, Kassubek J, Kornhuber J, Landwehrmeyer B, Ludolph A, Schneider A, Anderl-Straub S, Stuke K, Danek A, Otto M, Schroeter ML; FTLDC study group. Predicting primary progressive aphasia with support vector machine approaches in structural MRI data. *Neuroimage Clin* 2017;14:334-343
 12. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, Pfäfflin M, Elger C, Widman G, Schramm J, Becker A, Braun KP, Leijten F, Baayen JC, Aronica E, Chassoux F, Hamer H, Stefan H, Rössler K, Thom M, Walker MC, Sisodiya SM, Duncan JS, McEvoy AW, Pieper T, Holthausen H, Kuderatsch M, Meencke HJ, Kahane P, Schulze-Bonhage A, Zentner J, Heiland DH, Urbach H, Steinhoff BJ, Bast T, Tassi L, Lo Russo G, Özkara C, Oz B, Krsek P, Vogelgesang S, Runge U, Lerche H, Weber Y, Honavar M, Pimentel J, Arzimanoglou A, Ulate-Campos A, Noachtar S, Hartl E, Schijns O, Guerrini R, Barba C, Jacques TS, Cross JH, Feucht M, Mühlebner A, Grunwald T, Trinka E, Winkler PA, Gil-Nagel A, Toledano Delgado R, Mayer T, Lutz M, Zountsas B, Garganis K, Rosenow F, Hermesen A, von Oertzen TJ, Diepgen TL, Avanzini G; EEBB Consortium. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med* 2017;377(17):1648-1656
 13. Bonfanti E, Gelosa P, Fumagalli M, Dimou L, Viganò F, Tremoli E, Cimino M, Sironi L, Abbracchio MP. The role of oligodendrocyte precursor cells expressing the GPR17 receptor in brain remodeling after stroke. *Cell Death Dis* 2017;8(6):e2871
 14. Borisow N, Kleiter I, Gahlen A, Fischer K, Wernecke KD, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Weissert R, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker RA, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Rückriem L, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C, Hellwig K; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2017;23(8):1092-1103
 15. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *J Parkinsons Dis* 2017;7(s1):S73-S87
 16. Braak H, Ludolph AC, Neuemann M, Ravits J, Del Tredici K. Pathological TDP-43 changes in Betz cells differ from those in bulbar and spinal α -motoneurons in sporadic amyotrophic late-

- ral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2017;133(1):79-90
17. Braak H, Neumann M, Ludolph AC, Del Tredici K. Does Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Spread via Axonal Connectivities? *Neurology International Open* 2017; 1: E136–E141
 18. Braisch U, Hay B, Muche R, Rothenbacher D, Landwehrmeyer GB, Long JD, Orth M; REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network and COHORT Investigators of the Huntington Study Group. Identification of extreme motor phenotypes in Huntington's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2017;174(3):283-294
 19. Brettschneider J, Irwin DJ, Boluda S, Byrne MD, Fang L, Lee EB, Robinson JL, Suh E, Van Deerlin VM, Toledo JB, Grossman M, Hurtig H, Dengler R, Petri S, Lee VM, Trojanowski JQ. Progression of alpha-synuclein pathology in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2017;43(4):315-329
 20. Brown KE, Lohse KR, Mayer IMS, Strigaro G, Desikan M, Casula EP, Meunier S, Popa T, Lamy JC, Odish O, Leavitt BR, Durr A, Roos RAC, Tabrizi SJ, Rothwell JC, Boyd LA, Orth M. The reliability of commonly used electrophysiology measures. *Brain Stimul* 2017;10(6):1102-1111
 21. Buck E, Bayer H, Lindenberg KS, Hanselmann J, Pasquarelli N, Ludolph AC, Weydt P, Witting A. Comparison of Sirtuin 3 Levels in ALS and Huntington's Disease-Differential Effects in Human Tissue Samples vs. Transgenic Mouse Models. *Front Mol Neurosci* 2017;10:156
 22. Buck E, Zügel M, Schumann U, Merz T, Gump AM, Witting A, Steinacker JM, Landwehrmeyer GB, Weydt P, Calzia E, Lindenberg KS. High-resolution respirometry of fine-needle muscle biopsies in pre-manifest Huntington's disease expansion mutation carriers shows normal mitochondrial respiratory function. *PLoS One* 2017; 12(4): e0175248
 23. Chandrasekar A, Heuvel FO, Palmer A, Linkus B, Ludolph AC, Boeckers TM, Relja B, Huber-Lang M, Roselli F. Acute ethanol administration results in a protective cytokine and neuroinflammatory profile in traumatic brain injury. *Int Immunopharmacol* 2017;51:66-75
 24. Chao MJ, Gillis T, Atwal RS, Mysore JS, Arjomand J, Harold D, Holmans P, Jones L, Orth M, Myers RH, Kwak S, Wheeler VC, MacDonald ME, Gusella JF, Lee JM. Haplotype-based stratification of Huntington's disease. *Eur J Hum Genet* 2017;25(11):1202-1209
 25. Dadak M, Jacobs R, Skuljec J, Jirmo AC, Yildiz Ö, Donnerstag F, Baerlecken NT, Schmidt RE, Lanfermann H, Skripuletz T, Schwenkenbecher P, Kleinschütz C, Tumani H, Stangel M, Pul R. Gain-of-function STAT1 mutations are associated with intracranial aneurysms. *Clin Immunol* 2017;178:79-85
 26. Di Giuseppe R, Koch M, Schlesinger S, Borggrefe J, Both

- M, Müller HP, Kassubek J, Jacobs G, Nöthlings U, Lieb W. Circulating selenoprotein P levels in relation to MRI-derived body fat volumes, liver fat content, and metabolic disorders. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25(6):1128-1135
27. Di Giuseppe R, Koch M, Schlesinger S, Borggrefe J, Both M, Müller HP, Kassubek J, Jacobs G, Nöthlings U, Lieb W. Cross-sectional associations of selenoprotein P with MRI-derived body fat volumes, liver fat content, and metabolic disorders in the general population. *Atherosclerosis* 2017;263:e160
28. Dimou L, Simons M. Diversity of oligodendrocytes and their progenitors. *Curr Opin Neurobiol* 2017;47:73-79
29. Eisen A, Braak H, Del Tredici K, Lemon R, Ludolph AC, Kiernan MC. Cortical influences drive amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2017;88(11):917-924
30. El Oussini H, Scekcic-Zahirovic J, Vercruyssen P, Marques C, Dirrig-Grosch S, Dieterlé S, Picchiarelli G, Sinniger J, Rouaux C, Dupuis L. Degeneration of serotonergic neurons triggers spasticity in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2017;82(3):444-456
31. Endo S, Takada S, Honda RP, Müller K, Weishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC, Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata K, El-Kabbani O, Ikari A. Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3. *Chem Biol Interact* 2017;276:194-202
32. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M, Dujmovic I, van der Flier W, Frölich L, Galimberti D, Gnanapavan S, Hemmer B, Hoff E, Hort J, Iacobaeus E, Ingelsson M, Jan de Jong F, Jonsson M, Khalil M, Kuhle J, Lleó A, de Mendonça A, Molinuevo JL, Nagels G, Paquet C, Parnetti L, Roks G, Rosa-Neto P, Scheltens P, Skårsgard C, Stomrud E, Tumanian H, Visser PJ, Wallin A, Winblad B, Zetterberg H, Duits F, Teunissen CE. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017;8:111-126
33. Epstein KA, Viscoli CM, Spence JD, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Gerstenhaber B, Guarino PD, Dixit A, Furie KL, Kernan WN; IRIS Trial Investigators [incl. Ludolph A, Althaus K]. Smoking cessation and outcome after ischemic stroke or TIA. *Neurology* 2017;89(16):1723-1729
34. Falkner S, Grade S, Dimou L, Conzelmann KK, Bonhoeffer T, Götz M, Hübener M. Erratum: Transplanted embryonic neurons integrate into adult neocortical circuits. *Nature* 2017;541(7635):122
35. Fard MK, van der Meer F, Sánchez P, Cantuti-Castelvetri L, Mandad S, Jäkel S, Fornasiero EF, Schmitt S, Ehrlich M, Starost L, Kuhlmann T, Sergiou C, Schultz V, Wrzosek C, Brück W, Urlaub H, Dimou L, Stadelmann C, Simons M. BCAS1 expression defines a population of early myelinating oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. *Sci Transl Med* 2017;9(419)

36. Fauser S, Soellner C, Bien CG, Tumani H. Intrathecal immunoglobulin synthesis in patients with symptomatic epilepsy and epilepsy of unknown etiology ('cryptogenic'). *Eur J Neurol* 2017;24(9):1188-1190
37. Fazio P, Schain M, Mrzljak L, Amini N, Nag S, Al-Tawil N, Fitzer-Attas CJ, Bronzova J, Landwehrmeyer B, Sampaio C, Halldin C, Varrone A. Patterns of age related changes for phosphodiesterase type-10A in comparison with dopamine D2/3 receptors and sub-cortical volumes in the human basal ganglia: A PET study with 18F-MNI-659 and 11C-raclopride with correction for partial volume effect. *Neuroimage* 2017;152:330-339
38. Fissler P, Küster OC, Loy LS, Laptinskaya D, Rosenfelder MJ, von Arnim CAF, Kolassa IT. Jigsaw Puzzles As Cognitive Enrichment (PACE) - the effect of solving jigsaw puzzles on global visuospatial cognition in adults 50 years of age and older: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18(1):415
39. Fissler P, Müller HP, Küster OC, Laptinskaya D, Thurm F, Woll A, Elbert T, Kassubek J, von Arnim CA, Kolassa IT. No evidence that short-term cognitive or physical training programs or lifestyles are related to changes in White Matter integrity in older adults at risk of dementia. *Front Hum Neurosci* 2017;11:110
40. Fitzgerald KC, Munger KL, Hartung HP, Freedman MS, Montalbán X, Edan G, Wicklein EM, Radue EW, Kappos L, Pohl C, Ascherio A; BENEFIT Study Group [incl. Tumani H]. Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT. *Ann Neurol* 2017;82(1):20-29
41. Freischmidt A, Müller K, Ludolph AC, Weishaupt JH, Andersen PM. Association of Mutations in TBK1 With Sporadic and Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *JAMA Neurol* 2017;74(1):110-113
42. Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, Giordana C, Heidebreder A, Kotschet K, Lewerenz J, Macher S, Martí MJ, Montojo T, Pérez-Pérez J, Puertas I, Seitz C, Simabukuro M, Téllez N, Wandinger KP, Iranzo A, Ercilla G, Sabater L, Santamaría J, Dalmau J. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology* 2017;88(18):1736-1743
43. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nägele T, Brachmann J, Jung W, Gahn G, Schmid E, Bäezner H, Keller T, Petzold GC, Schrickel JW, Liman J, Wachter R, Schön F, Schabet M, Lindner A, Ludolph AC, Kimmig H, Jander S, Schlegel U, Gawaz M, Ziemann U. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. *Int J Stroke* 2017;12(9):985-990
44. Gelderblom H, Wüstenberg T, McLean T, Mütze L, Fischer W, Saft C, Hoffmann R, Süsmuth S, Schlattmann P, van Duijn E, Landwehrmeyer B, Priller J. Bupropion for the treatment of apathy in Huntington's disease: A

- multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, prospective crossover trial. *PLoS One* 2017;12(3):e0173872
45. Gorges M, Maier MN, Rosskopf J, Vintonyak O, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Müller HP, Kassubek J. Regional microstructural damage and patterns of eye movement impairment: a DTI and video-oculography study in neurodegenerative parkinsonian syndromes. *J Neurol* 2017;264(9):1919-1928
 46. Gorges M, Müller HP, Mayer IM, Grupe GS, Kammer T, Grön G, Kassubek J, Landwehrmeyer GB, Wolf RC, Orth M. Intact sensory-motor network structure and function in far from onset premanifest Huntington's disease. *Sci Rep* 2017;7:43841 (1-9)
 47. Gorges M, Roselli F, Müller HP, Ludolph AC, Rasche V, Kassubek J. Functional Connectivity Mapping in the Animal Model: Principles and Applications of Resting-State fMRI. *Front Neurol* 2017;8:200
 48. Gorges M, Vercruysse P, Müller HP, Huppertz HJ, Rosenbohm A, Nagel G, Weydt P, Petersén Å, Ludolph AC, Kassubek J, Dupuis L (*shared senior authorship). Hypothalamic atrophy is related to body mass index and age at onset in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2017;88(12):1033-1041
 49. Hagemeyer N, Hanft KM, Akriditou MA, Unger N, Park ES, Stanley ER, Staszewski O, Dimou L, Prinz M. Microglia contribute to normal myelinogenesis and to oligodendrocyte progenitor maintenance during adulthood. *Acta Neuropathol* 2017;134(3):441-458
 50. Hensman Moss DJ, Pardiñas AF, Langbehn D, Lo K, Leavitt BR, Roos R, Durr A, Mead S; TRACK-HD investigators; REGISTRY investigators, Holmans P, Jones L, Tabrizi SJ [incl. Landwehrmeyer B]. Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2017;16(9):701-711
 51. Hering T, Kojer K, Birth N, Halitsch J, Taanman JW, Orth M. Mitochondrial cristae remodelling is associated with disrupted OPA1 oligomerisation in the Huntington's disease R6/2 fragment model. *Exp Neurol* 2017;288:167-175
 52. Herukka SK, Simonsen AH, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, Engelborghs S, Frisoni GB, Gabryelewicz T, Galluzzi S, Handels R, Kramberger MG, Kulczyńska A, Molinuevo JL, Mroczko B, Nordberg A, Oliveira CR, Otto M, Rinne JO, Rot U, Saka E, Soininen H, Struyfs H, Suardi S, Visser PJ, Winblad B, Zetterberg H, Waldemar G. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2017;13(3):285-295
 53. Hesse R, Lausser L, Gummert P, Schmid F, Wahler A, Schnack C, Kroker KS, Otto M, Tumani H, Kestler HA, Rosenbrock H, von Arnim CA. Reduced cGMP levels in CSF of AD patients correlate with severity of dementia and current depression. *Alzheimers Res Ther*

- 2017;9(1):17
54. Höglinger GU, Kassubek J, Csoti I, Ehret R, Herbst H, Wellach I, Winkler J, Jost WH. Differentiation of atypical Parkinson syndromes. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124(8):997-1004
 55. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017;32(6):853-864
 56. Höglinger GU, Schöpe J, Stamelou M, Kassubek J, Del Ser T, Boxer AL, Wagenpfeil S, Huppertz HJ; AL-108-231 Investigators; Tauros MRI Investigators; Movement Disorder Society-Endorsed PSP Study Group. Longitudinal magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy: A new combined score for clinical trials. *Mov Disord* 2017;32(6):842-852
 57. Huber R, Grittner U, Weidemann F, Thijs V, Tanislav C, Enzinger C, Fazekas F, Wolf M, Hennerici MG, McCabe DJ, Putaala J, Tatlisumak T, Kessler C, von Sarnowski B, Martus P, Kolodny E, Norrving B, Rolfs A; Stroke in Young Fabry Patients (SIFAP) Investigators. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Strokes in the Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke* 2017;48(1):30-35
 58. Jäkel S, Dimou L. Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation. *Front Cell Neurosci* 2017;11:24
 59. Jentschke E, Thomas M, Babiak A, Lewerenz J, Oechsle K, van Oorschot B, AG Palliativ-med Deutsch Comp. SOP - Acute Confusion State. *Onkologe* 2017;23(3):213-217
 60. Jesse S, Bayer H, Alupei MC, Zügel M, Mulaw M, Tuorto F, Malmshiemer S, Singh K, Steinacker J, Schumann U, Ludolph AC, Scharffetter-Kochanek K, Witting A, Weydt P, Iben S. Ribosomal transcription is regulated by PGC-1alpha and disturbed in Huntington's disease. *Sci Rep* 2017;7(1):8513
 61. Jesse S, Bräthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R, Brodtkorb E, Hillbom M, Leone MA, Ludolph AC. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand* 2017;135(1):4-16
 62. Kassubek J, Huppertz HJ, Höglinger GU. Reply to: MRI measures of brainstem in parkinsonian syndromes: Where we stand and where we need to go. *Mov Disord*

- 2017;32(8):1261-1262
63. Kassubek J. The application of neuroimaging to healthy and diseased brains: present and future. *Frontiers in Neurology* 2017;8: 61 (1-2)
64. Kassubek R, Bullinger L, Kassubek J, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Althaus K, Lewerenz J. Identifying ischemic stroke associated with cancer: a multiple model derived from a case-control analysis. *J Neurol* 2017;264(4):781-791
65. Kassubek R, Gorges M, Schocke M, Hagenston VAM, Huss A, Ludolph AC, Kassubek J, Tuman H. GFAP in early multiple sclerosis: A biomarker for inflammation. *Neurosci Lett* 2017;657:166-170
66. Kassubek R, Gorges M, Westhoff MA, Ludolph AC, Kassubek J, Müller HP. Cerebral Microstructural Alterations after Radiation Therapy in High-Grade Glioma: A Diffusion Tensor Imaging-Based Study. *Front Neurol* 2017;8:286
67. Kassubek R, Utner I, Schönfeldt-Lecuona C, Kassubek J, Connemann BJ. Extending the aceruloplasminemia phenotype: NBIA on imaging and acanthocytosis, yet only minor neurological findings. *J Neurol Sci* 2017;376:151-152
68. Kaufman SK, Thomas TL, Del Tredici K, Braak H, Diamond MI. Characterization of tau prion seeding activity and strains from formaldehyde-fixed tissue. *Acta Neuropathol Commun* 2017;5(1):41
69. Keller J, Krimly A, Bauer L, Schulenburg S, Böhm S, Aho-Özhan HEA, Utner I, Gorges M, Kassubek J, Pinkhardt EH, Abraham S, Ludolph AC, Lulé D. A first approach to a neuropsychological screening tool using eye-tracking for bedside cognitive testing based on the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(5-6):443-450
70. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Althaus K, Berrouschot J, Cangür H, Daffertshofer M, Edelbusch S, Gröschel K, Haase CG, Harloff A, Held V, Kauert A, Kraft P, Lenz A, Müllges W, Obermann M, Partowi S, Purucker J, Ringleb PA, Röther J, Rossi R, Schäfer N, Schneider A, Schuppner R, Seitz RJ, Szabo K, Wruck R. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke* 2017;12(4):383-391
71. Khalaji S, Zondler L, KleinJan F, Nolte U, Mulaw MA, Danzer KM, Weishaupt JH, Gottschalk KE. Age Increases Monocyte Adhesion on Collagen. *Sci Rep* 2017;7:46532
72. Küster OC, Laptinskaya D, Fissler P, Schnack C, Zügel M, Nold V, Thurm F, Pleiner S, Karabatsiakakis A, von Einem B, Weydt P, Liesener A, Borta A, Woll A, Hengerer B, Kolassa IT, von Arnim CAF. Novel Blood-Based Biomarkers of Cognition, Stress, and Physical or Cognitive Training in Older Adults at Risk of Dementia: Preliminary Evidence for a Role of BDNF, Irisin, and the Kynurenine Pathway. *J Alzheimers Dis* 2017;59(3):1097-1111
73. Lange DJ, Shahbazi M, Sila-

- ni V, Ludolph AC, Weishaupt JH, Ajroud-Driss S, Fields KG, Re-manan R, Appel SH, Morelli C, Doretti A, Maderna L, Messina S, Weiland U, Marklund SL, Andersen PM. Pyrimethamine significantly lowers cerebrospinal fluid Cu/Zn superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis patients with SOD1 mutations. *Ann Neurol* 2017;81(6):837-848
74. Lee JM, Chao MJ, Harold D, Abu Elneel K, Gillis T, Holmans P, Jones L, Orth M, Myers RH, Kwak S, Wheeler VC, MacDonald ME, Gusella JF. A modifier of Huntington's disease onset at the MLH1 locus. *Hum Mol Genet* 2017;26(19):3859-3867
75. Lehmann D, Motlagh L, Robaa D, Zierz S. Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency: A Review of Enzymatic Controversy and Clinical Features. *Int J Mol Sci* 2017;18(1)
76. Lehmer C, Oeckl P, Weishaupt JH, Volk AE, Diehl-Schmid J, Schroeter ML, Lauer M, Kornhuber J, Levin J, Fassbender K, Landwehrmeyer B; German Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration, Schludi MH, Arzberger T, Kremmer E, Flatley A, Feederle R, Steinacker P, Weydt P, Ludolph AC, Edbauer D, Otto M. Poly-GP in cerebrospinal fluid links C9orf72-associated dipeptide repeat expression to the asymptomatic phase of ALS/FTD. *EMBO Mol Med* 2017;9(7):859-868
77. Lewczuk P, Riederer P, O'Bryant SE, Verbeek MM, Dubois B, Visser PJ, Jellinger KA, Engelborghs S, Ramirez A, Parnetti L, Jack CR Jr, Teunissen CE, Hampel H, Lleó A, Jessen F, Glodzik L, de Leon MJ, Fagan AM, Molinuevo JL, Jansen WJ, Winblad B, Shaw LM, Andreasson U, Otto M, Mollenhauer B, Wiltfang J, Turner MR, Zerr I, Handels R, Thompson AG, Johansson G, Ermann N, Trojanowski JQ, Karaca I, Wagner H, Oeckl P, van Waalwijk van Doorn L, Bjerke M, Kapogiannis D, Kuiperij HB, Farotti L, Li Y, Gordon BA, Epelbaum S, Vos SJB, Klijn CJM, Van Nostrand WE, Minguilon C, Schmitz M, Gallo C, Lopez Mato A, Thibaut F, Lista S, Alcolea D, Zetterberg H, Blennow K, Kornhuber J; Members of the WFSBP Task Force Working on this Topic: Peter Riederer, Carla Gallo, Dimitrios Kapogiannis, Andrea Lopez Mato, Florence Thibaut. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2017; 27:1-85
78. Lieske B, Röhrig G, Becker I, Schulz RJ, Polidori MC, Kas-subek J. Stationär behandelte geriatrische Patienten mit Eisenmangel-assoziiertem Restless Legs Syndrom: eine retrospektive Analyse. *MMW Fortschr Med* 2017;159(Suppl 4):12-17
79. Lindner-Pfleghar B, Neugebauer H, Stösser S, Kassubek J, Ludolph A, Dziewas R, Prosiegel M, Riecker A. Dysphagiemanagement beim akuten Schlaganfall. Eine prospektive Studie zur Über-

- prüfung der geltenden Empfehlungen. *Nervenarzt* 2017;88(2):173-179
80. Long JD, Langbehn DR, Tabrizi SJ, Landwehrmeyer BG, Paulsen JS, Warner J, Sampaio C. Validation of a prognostic index for Huntington's disease. *Mov Disord* 2017;32(2):256-263
 81. Long JD, Mills JA, Leavitt BR, Durr A, Roos RA, Stout JC, Reilmann R, Landwehrmeyer B, Gregory S, Scahill RI, Langbehn DR, Tabrizi SJ; Track-HD and Track-On Investigators. Survival End Points for Huntington Disease Trials Prior to a Motor Diagnosis. *JAMA Neurol* 2017;74(11):1352-1360
 82. Ludolph A. Edaravone: a baby in the bathwater? *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10(9):313-314
 83. Ludolph AC. Motor neuron disease: Genetic testing in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017;13(5):262-263
 84. Marzona I, Avanzini F, Lucisano G, Tettamanti M, Baviera M, Nicolucci A, Roncaglioni MC; Risk & Prevention Collaborative Group [incl. Roselli F]. Are all people with diabetes and cardiovascular risk factors or microvascular complications at very high risk? Findings from the Risk and Prevention Study. *Acta Diabetol* 2017;54(2):123-131
 85. McColgan P, Gregory S, Razi A, Seunarine KK, Gargouri F, Durr A, Roos RA, Leavitt BR, Scahill RI, Clark CA, Tabrizi SJ, Rees G; and the Track On-HD Investigators, Coleman A, Decolongon J, Fan M, Petkau T, Jauffret C, Justo D, Lehericy S, Nigaud K, Valabré R, Choonderbeek A, Hart EP, Hensman Moss DJ, Crawford H, Johnson E, Papoutsis M, Berna C, Reilmann R, Weber N, Stout J, Labuschagne I, Landwehrmeyer B, Orth M, Johnson H. White matter predicts functional connectivity in premanifest Huntington's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2017;4(2):106-118
 86. McLaughlin RL, Schijven D, van Rheenen W, van Eijk KR, O'Brien M, Kahn RS, Ophoff RA, Goris A, Bradley DG, Al-Chalabi A, van den Berg LH, Luykx JJ, Hardiman O, Veldink JH; Project MinE GWAS Consortium; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium [incl. Ludolph AC, Weishaupt J]. Genetic correlation between amyotrophic lateral sclerosis and schizophrenia. *Nat Commun* 2017;8:14774
 87. Meininger V, Genge A, van den Berg LH, Robberecht W, Ludolph A, Chio A, Kim SH, Leigh PN, Kiernan MC, Shefner JM, Desnuelle C, Morrison KE, Petri S, Boswell D, Temple J, Mohindra R, Davies M, Bullman J, Rees P, Lavrov A; NOG112264 Study Group. Safety and efficacy of ozanezumab in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16(3):208-216
 88. Menges S, Minakaki G, Schaefer PM, Meixner H, Prots I, Schlötzer-Schrehardt U, Friedland K, Winner B, Outeiro TF, Winklhofer KF, von Arnim CA, Xiang W, Winkler J, Klucken J. Alpha-synuclein prevents the formation of

- spherical mitochondria and apoptosis under oxidative stress. *Sci Rep* 2017;7:42942
89. Merckx E, Albertini G, Paterka M, Jensen C, Albrecht P, Dietrich M, Van Liefveringe J, Bentea E, Verbruggen L, Demuyser T, Deneyer L, Lewerenz J, van Loo G, De Keyser J, Sato H, Maher P, Methner A, Massie A. Absence of system xc⁻ on immune cells invading the central nervous system alleviates experimental autoimmune encephalitis. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):9
90. Meyer S, Mueller K, Stuke K, Bisenius S, Diehl-Schmid J, Jessen F, Kassubek J, Kornhuber J, Ludolph AC, Prudlo J, Schneider A, Schuemberg K, Yakushev I, Otto M, Schroeter ML; FTLDC Study Group. Predicting behavioral variant frontotemporal dementia with pattern classification in multicenter structural MRI data. *Neuroimage Clin* 2017;14:656-662
91. Mielke MM, Otto M. Neurofilaments in blood: (Almost) facing clinical application. *Neurology* 2017;89(21):2126-2127
92. Möller L, Kassubek J, Südmeyer M, Hilker R, Hattingen E, Egger K, Amtage F, Pinkhardt EH, Respondek G, Stamelou M, Möller F, Schnitzler A, Oertel WH, Knake S, Huppertz HJ, Höglinger GU. Manual MRI morphometry in Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2017;32(5):778-782
93. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traubsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators [incl. Tumani H]. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):209-220
94. Mueller K, Jech R, Bonnet C, Tintěra J, Hanuška J, Möller HE, Fassbender K, Ludolph A, Kassubek J, Otto M, Růžicka E, Schroeter ML; FTLDC Study Group. Disease-Specific Regions Outperform Whole-Brain Approaches in Identifying Progressive Supranuclear Palsy: A Multicentric MRI Study. *Front Neurosci* 2017;11:100
95. Nagel G, Peter RS, Rosenbohm A, Koenig W, Dupuis L, Rothenbacher D, Ludolph AC. Adipokines, C-reactive protein and Amyotrophic Lateral Sclerosis - results from a population-based ALS registry in Germany. *Sci Rep* 2017;7(1):4374
96. Neugebauer H, Schnabl M, Lulé D, Heuschmann PU, Jüttler E; IGNITE Study Group (Initiative of German NeuroIntensive Trial Engagement). Attitudes of Patients and Relatives Toward Disability and Treatment in Malignant MCA Infarction. *Neurocrit Care* 2017;26(2):311-318
97. Nordin A, Akimoto C, Wuolikainen A, Alstermark H, Forsberg K, Baumann P, Pinto S, de Carvalho M, Hübers A, Nordin F, Ludolph AC, Weishaupt JH, Meyer T, Grehl T, Schweikert K, Weber M, Burkhardt C, Neuwirth C, Holmøy T, Morita M, Tysnes OB, Benatar M, Wu J, Lange DJ, Bisgård C,

- Asgari N, Tarvainen I, Brännström T, Andersen PM. Sequence variations in C9orf72 downstream of the hexanucleotide repeat region and its effect on repeat-primed PCR interpretation: a large multinational screening study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(3-4):256-264
98. Pappas SS, Bonifacino J, Danek A, Dauer WT, De M, De Franceschi L, DiPaolo G, Fuller R, Haucke V, Hermann A, Kornmann B, Landwehrmeyer B, Levin J, Neiman AM, Rudnicki DD, Sibon O, Velayos-Baeza A, Vonk JJ, Walker RH, Weisman LS, Albin RL. Eighth International Chorea-Acanthocytosis Symposium: Summary of Workshop Discussion and Action Points. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2017;7:428
99. Pasquarelli N, Engelskirchen M, Hanselmann J, Endres S, Porazik C, Bayer H, Buck E, Karsak M, Weydt P, Ferger B, Witting A. Evaluation of monoacylglycerol lipase as a therapeutic target in a transgenic mouse model of ALS. *Neuropharmacology* 2017;124:157-169
100. Pasquarelli N, Porazik C, Bayer H, Buck E, Schildknecht S, Weydt P, Witting A, Ferger B. Contrasting effects of selective MAGL and FAAH inhibition on dopamine depletion and GDNF expression in a chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2017;110:14-24
101. Peter RS, Rosenbohm A, Dupuis L, Brehme T, Kassubek J, Rothenbacher D, Nagel G, Ludolph AC. Life course body mass index and risk and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: results from the ALS registry Swabia. *Eur J Epidemiol* 2017;32(10):901-908
102. Pfeiffer A, Schneider J, Bueno D, Dolga A, Voss TD, Lewerenz J, Wüllner V, Methner A. Bcl-xL knockout attenuates mitochondrial respiration and causes oxidative stress that is compensated by pentose phosphate pathway activity. *Free Radic Biol Med* 2017;112:350-359
103. Poletti B, Carelli L, Solca F, Lafronza A, Pedroli E, Faini A, Ticozzi N, Ciammola A, Meriggi P, Cipresso P, Lulé D, Ludolph AC, Riva G, Silani V. An eye-tracker controlled cognitive battery: overcoming verbal-motor limitations in ALS. *J Neurol* 2017;264(6):1136-1145
104. Poletti B, Carelli L, Solca F, Lafronza A, Pedroli E, Faini A, Zago S, Ticozzi N, Ciammola A, Morelli C, Meriggi P, Cipresso P, Lulé D, Ludolph AC, Riva G, Silani V. An eye-tracking controlled neuropsychological battery for cognitive assessment in neurological diseases. *Neurol Sci* 2017;38(4):595-603
105. Rahmig J, Kuhn M, Neugebauer H, Jüttler E, Reichmann H, Schneider H. Normothermia after decompressive surgery for space-occupying middle cerebral artery infarction: a protocol-based approach. *BMC Neurol* 2017;17(1):205
106. Reimann J, Lehmann D, Hardy SA, Falkous G, Knowles CV, Jones RL, Kunz WS, Taylor RW, Kornblum C. Camptocormia and

- shuffling gait due to a novel MT-TV mutation: Diagnostic pitfalls. *Neurol Genet* 2017;3(3):e147
107. Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Nilsson C, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Whitwell JL, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Corvol JC, Colosimo C, Dodel R, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris H, Nestor P, Oertel WH, Rabinovici GD, Rowe JB, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer A, Golbe LI, Litvan I, Stamelou M, Höglinger GU; Movement Disorder Society-Endorsed PSP Study Group. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Mov Disord* 2017;32(7):995-1005
 108. Rosenbohm A, Peter RS, Erhardt S, Lulé D, Rothenbacher D, Ludolph AC, Nagel G; ALS Registry Study Group. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. *J Neurol* 2017;264(4):749-757
 109. Rosenbohm A, Schmid B, Buckert D, Rottbauer W, Kassubek J, Ludolph AC, Bernhardt P. Cardiac Findings in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Neurol* 2017;8:479
 110. Roskopf J, Gorges M, Müller HP, Lulé D, Uttner I, Ludolph AC, Pinkhardt E, Juengling FD, Kassubek J. Intrinsic functional connectivity alterations in progressive supranuclear palsy: Differential effects in frontal cortex, motor, and midbrain networks. *Mov Disord* 2017;32(7):1006-1015
 111. Scekic-Zahirovic J, Oussini HE, Mersmann S, Drenner K, Wagner M, Sun Y, Allmeroth K, Dieterlé S, Sinniger J, Dirrig-Grosch S, René F, Dormann D, Haass C, Ludolph AC, Lagier-Tourenne C, Storkebaum E, Dupuis L. Motor neuron intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to the pathogenesis of FUS-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2017;133(6):887-906
 112. Schaefer PM, Hilpert D, Niederschweiberer M, Neuhauser L, Kalinina S, Calzia E, Rueck A, von Einem B, von Arnim CAF. Mitochondrial matrix pH as a decisive factor in neurometabolic imaging. *Neurophotonics* 2017;4(4):045004
 113. Schain M, Fazio P, Mrzljak L, Amini N, Al-Tawil N, Fitzer-Attas C, Bronzova J, Landwehrmeyer B, Sampaio C, Halldin C, Varrone A. Revisiting the Logan plot to account for non-negligible blood volume in brain tissue. *EJNMMI Res* 2017;7(1):66
 114. Schludi MH, Becker L, Garrett L, Gendron TF, Zhou Q, Schreiber F, Popper B, Dimou L, Strom TM, Winkelmann J, von Thaden A, Rentzsch K, May S, Michaelson M, Schwenk BM, Tan J, Schoser B, Dieterich M, Petrucelli L, Höltter SM, Wurst W, Fuchs H, Gailus-Durner V, de Angelis MH, Klopstock T, Arzberger T, Edbauer D. Spinal poly-GA inclusions in a C9orf72 mouse model trigger motor deficits and inflammation wit-

- hout neuron loss. *Acta Neuropathol* 2017;134(2):241-254
115. Schneider H, Krüger P, Algra A, Hofmeijer J, van der Worp HB, Jüttler E, Vahedi K, Schackert G, Reichmann H, Puetz V. No benefits of hypothermia in patients treated with hemicraniectomy for large ischemic stroke. *Int J Stroke* 2017;12(7):732-740
116. Schobel SA, Palermo G, Auinger P, Long JD, Ma S, Khwaja OS, Trundell D, Cudkowicz M, Hersch S, Sampaio C, Dorsey ER, Leavitt BR, Kieburtz KD, Sevigny JJ, Langbehn DR, Tabrizi SJ; TRACK-HD, COHORT, CARE-HD, and 2CARE Huntington Study Group Investigators [incl. Landwehrmeyer B]. Motor, cognitive, and functional declines contribute to a single progressive factor in early HD. *Neurology* 2017;89(24):2495-2502
117. Schönsteiner SS, Bauder Mißbach H, Benner A, Mack S, Hamel T, Orth M, Landwehrmeyer B, Süßmuth SD, Geitner C, Mayer-Steinacker R, Riester A, Prokein A, Erhardt E, Kunecki J, Eisenschink AM, Rawer R, Döhner H, Kirchner E, Schlenk RF. A randomized exploratory phase 2 study in patients with chemotherapy-related peripheral neuropathy evaluating whole-body vibration training as adjunct to an integrated program including massage, passive mobilization and physical exercises. *Exp Hematol Oncol* 2017;6:5
118. Schormair B, Zhao C, Bell S, Tilch E, Salminen AV, Pütz B, Dauvilliers Y, Stefani A, Högl B, Poewe W, Kemlink D, Sonka K, Bachmann CG, Paulus W, Trenkwalder C, Oertel WH, Hornyak M, Teder-Laving M, Metspalu A, Hadjigeorgiou GM, Polo O, Fietze I, Ross OA, Wszolek Z, Butterworth AS, Soranzo N, Ouwehand WH, Roberts DJ, Danesh J, Allen RP, Earley CJ, Ondo WG, Xiong L, Montplaisir J, Gan-Or Z, Perola M, Vodicka P, Dina C, Franke A, Tittmann L, Stewart AFR, Shah SH, Gieger C, Peters A, Rouleau GA, Berger K, Oexle K, Di Angelantonio E, Hinds DA, Müller-Myhsok B, Winkelmann J; 23andMe Research Team; DESIR study group. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16(11):898-907
119. Seeger J, Gonska B, Otto M, Rottbauer W, Wöhrle J. Cerebral Embolic Protection During Transcatheter Aortic Valve Replacement Significantly Reduces Death and Stroke Compared With Unprotected Procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10(22):2297-2303
120. Sernadela P, González-Castro L, Carta C, van der Horst E, Lopes P, Kaliyaperumal R, Thompson M, Thompson R, Queralt-Rosinach N, Lopez E, Wood L, Robertson A, Lamanna C, Gilling M, Orth M, Merino-Martinez R, Posada M, Taruscio D, Lochmüller H, Robinson P, Roos M, Oliveira JL. Linked Registries: Connecting Rare Diseases Patient Registries through a Semantic Web Layer. *Biomed Res Int* 2017;2017:8327980
121. Simonsen AH, Herukka SK,

- Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, Engelborghs S, Frisoni GB, Gabryelewicz T, Galluzzi S, Handels R, Kramberger MG, Kulczyńska A, Molinuevo JL, Mroczko B, Nordberg A, Oliveira CR, Otto M, Rinne JO, Rot U, Saka E, Soininen H, Struyfs H, Suardi S, Visser PJ, Winblad B, Zetterberg H, Waldemar G. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimers Dement* 2017;13(3):274-284
122. Steinacker P, Huss A, Mayer B, Grehl T, Grosskreutz J, Borck G, Kuhle J, Lulé D, Meyer T, Oeckl P, Petri S, Weishaupt J, Ludolph AC, Otto M. Diagnostic and prognostic significance of neurofilament light chain NF-L, but not progranulin and S100B, in the course of amyotrophic lateral sclerosis: Data from the German MND-net. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(1-2):112-119
123. Steinacker P, Semler E, Anderl-Straub S, Diehl-Schmid J, Schroeter ML, Uttner I, Foerstl H, Landwehrmeyer B, von Arnim CA, Kassubek J, Oeckl P, Huppertz HJ, Fassbender K, Fließbach K, Prudlo J, Roßmeier C, Kornhuber J, Schneider A, Volk AE, Lauer M, Danek A, Ludolph AC, Otto M; FTLDc Study Group. Neurofilament as a blood marker for diagnosis and monitoring of primary progressive aphasia. *Neurology* 2017;88(10):961-969
124. Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Hellwig K, Pache F, Rupprecht K, Havla J, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Young KL, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker RA, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Zettl U, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C, Kleiter I; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psych* 2017;88(8):639-64
125. Synofzik M, Otto M, Ludolph A, Weishaupt JH. Genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: Overlap and differences. *Nervenarzt* 2017;88 (7):728-735
126. Tam ZY, Ng SP, Tan LQ, Lin CH, Rothenbacher D, Klenk J, Boehm BO; SPC Team; ActiFE Study Group [incl. Ludolph AC]. Metabolite profiling in identifying metabolic biomarkers in older people with late-onset type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep* 2017;7(1):4392
127. Timmermann L, Oehlwein C, Ransmayr G, Fröhlich H, Will E, Schroeder H, Lauterbach T, Bauer L, Kassubek J. Patients' perception of Parkinson's disease-associated pain following initiation of rotigotine: a multicenter non-interventional study. *Postgrad Med* 2017;129(1):46-54
128. Tognatta R, Sun W, Goebbels S, Nave KA, Nishiyama A, Schoch S, Dimou L, Dietrich D. Transient Cnp expression by early progenitors causes Cre-Lox-based repor-

- ter lines to map profoundly different fates. *Glia* 2017;65(2):342-359
129. Tsoures E, Lewerenz J, Pinkhardt E, Ludolph AC, Fauser S. Electroencephalographic findings in patients with circumscribed thalamic lesions. *Epilepsy Res* 2017;135: 115-122
130. Türk M, Schröder R, Khuller K, Hofmann A, Berwanger C, Ludolph AC, Dekomien G, Müller K, Weishaupt JH, Thiel CT, Clemen CS. Genetic analysis of VCP and WASH complex genes in a German cohort of sporadic ALS-FTD patients. *Neurobiol Aging* 2017;56:213.e1-213.e5
131. Van der Burg JMM, Gardiner SL, Ludolph AC, Landwehrmeyer GB, Roos RAC, Aziz NA. Body weight is a robust predictor of clinical progression in Huntington disease. *Ann Neurol* 2017;82(3):479-483
132. Van Doormaal PT, Ticozzi N, Weishaupt JH, Kenna K, Diekstra FP, Verde F, Andersen PM, Dekker AM, Tiloca C, Marroquin N, Overste DJ, Pensato V, Nürnberg P, Pulit SL, Schellevis RD, Calini D, Altmüller J, Francioli LC, Muller B, Castellotti B, Motameny S, Ratti A, Wolf J, Gellera C, Ludolph AC, van den Berg LH, Kubisch C, Landers JE, Veldink JH, Silani V, Volk AE. The role of de novo mutations in the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mutat* 2017;38(11): 1534-1541
133. Vintonyak O, Gorges M, Müller HP, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Huppertz HJ, Kassubek J. Patterns of Eye Movement Impairment Correlate with Regional Brain Atrophy in Neurodegenerative Parkinsonism. *Neurodegener Dis* 2017;17(4-5):117-126
134. Von Einem B, Eschbach J, Kiechle M, Wahler A, Thal DR, McLean PJ, Weishaupt JH, Ludolph AC, von Arnim CAF, Danzer KM. The Golgi-localized, gamma ear-containing, ARF-binding (GGA) protein family alters alpha synuclein (α -syn) oligomerization and secretion. *Aging (Albany NY)* 2017;9(7):1677-1697
135. Wais V, Rosenbohm A, Petri S, Kollewe K, Hermann A, Storch A, Hanisch F, Zierz S, Nagel G, Kassubek J, Weydt P, Brettschneider J, Weishaupt JH, Ludolph AC, Dorst J. The concept and diagnostic criteria of primary lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2017;136(3):204-211
136. Waniek S, di Giuseppe R, Plachta-Danielzik S, Ratjen I, Jacobs G, Koch M, Borggrefe J, Both M, Müller HP, Kassubek J, Nöthlings U, Esatbeyoglu T, Schlesinger S, Rimbach G, Lieb W. Association of Vitamin E Levels with Metabolic Syndrome, and MRI-Derived Body Fat Volumes and Liver Fat Content. *Nutrients* 2017;9(10) pii: E1143
137. Weber C, Fijalkowska B, Ciecwińska K, Lindblad A, Badura-Lotter G, Andersen PM, Kuźma-Kozakiewicz M, Ludolph AC, Lulé D, Pasiński T, Lynøe N. Existential decision-making in a fatal progressive disease: how much do legal and medical frameworks matter? *BMC Palliat Care* 2017;16(1):80
138. Whitwell JL, Höglinger GU, Antonini A, Bordelon Y, Boxer AL,

- Colosimo C, van Eimeren T, Golbe LI, Kassubek J, Kurz C, Litvan I, Pantelyat A, Rabinovici G, Respondek G, Rominger A, Rowe JB, Stamelou M, Josephs KA; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be? *Mov Disord* 2017;32(7):955-971
139. Ziemssen T, Tumani H, Sehr T, Thomas K, Paul F, Richter N, Samara E, Spiegelstein O, Sorani E, Bar-Ilan O, Mimrod D, Hayardeny L. Safety and in vivo immune assessment of escalating doses of oral laquinimod in patients with RRMS. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):172
140. Zondler L, Feiler MS, Freischmidt A, Ruf WP, Ludolph AC, Danzer KM, Weishaupt JH. Impaired activation of ALS monocytes by exosomes. *Immunol Cell Biol* 2017;95(2):207-214
141. Zondler L, Kostka M, Garidel P, Heinzelmann U, Hengerer B, Mayer B, Weishaupt JH, Gillardon F, Danzer KM. Proteasome impairment by α -synuclein. *PLOS One* 2017;12(9):e0184040
- Buchbeiträge 2017**
1. Deisenhammer F, Teunissen CE, Tumani H. Preface. *Handb Clin Neurol* 2017;146
 2. Fauser S, Tumani H. Epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2017;146:259-266
 3. Tumani H, Huss A, Bachhuber F. The cerebrospinal fluid and barriers - anatomic and physiologic considerations. *Handb Clin Neurol* 2017;146:21-32

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: www.uniklinik-ulm.de/neurologie
[www.rku.de/index.php/fachbereiche2/
neurologie](http://www.rku.de/index.php/fachbereiche2/neurologie)

E-Mail: albert.ludolph@rku.de