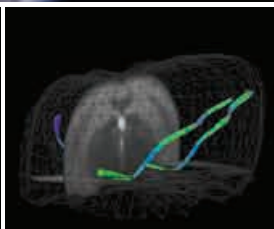
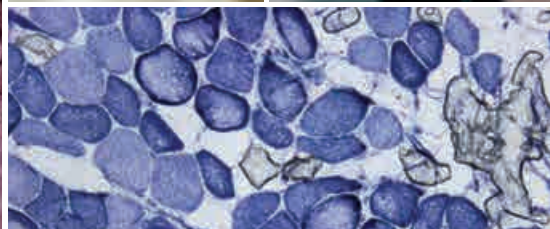


KLINIKBERICHT

Universitätsklinik für Neurologie Ulm

2019

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



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
ulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM



Inhaltsverzeichnis / Index

Seite

1.0 Vorwort / Foreword	3
2.0 Mitarbeiter 2019 / Staff 2019	14
3.0 Preise 2019 / Awards 2019	20
4.0 Forschungsschwerpunkte / Research focus	22
4.1 Amyotrophe Lateralsklerose/ motorische Systemerkrankungen Amyotrophic Lateral Sclerosis / Motor Neuron Disease	23
4.2 Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen Amyotrophic Lateral Sclerosis / Motor System Disorders	26
4.3 Epidemiologisches ALS-FTD-Register Schwaben Epidemiological ALS FTD Registry Swabia	29
4.4 Apherese und Therapiezentrum (NATZ) Center for Apheresis and Therapies	33
4.5 Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie (Arbeitsgruppe NeuroImaging) Imaging techniques in Neurology: Magnetic resonance imaging (Working Group NeuroImaging)	37
4.6 Botulinumtoxin und Dystonie Therapie Botulinum Toxin and Dystonia Treatment	49
4.7 Demenzerkrankungen, Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde) Dementia Diseases Clinical care (memory clinic)	53
4.8 Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und –Therapie Dysphagia-, Aphasia- and Dysarthria-Diagnostic and –Therapy	57
4.9 Entzündliche ZNS Erkrankungen mit Schwerpunkt MS Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis	61
4.10 Epilepsie & Schlafmedizin / Epilepsy & sleep medicine	65
4.11 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen / Bewegungsstörungen Extrapyramidal Disorders	73
4.12 Geriatrischer Schwerpunkt / Geriatrics in Neurology	79
4.13 Huntington-Erkrankung Ambulanz / Huntington's Disease Outpatient Clinic	87
4.14 Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington Molecular and cellular changes in Huntington's disease	97
4.15 Intensivstation / Intensive Care Unit	105
4.16 Klinische Neuroanatomie / Clinical Neuroanatomy	
a. AG Braak	107
b. AG Yilmazer-Hanke	110
4.17 Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie Laboratories for CSF Analysis, Neuro-Biobanking & Autoantibody Testing	113
4.18 Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS Molecular Genetics and epigenetics of ALS	119

4.19 Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration Molecular mechanisms of neurodegeneration	123
4.20 Molekulare und Translationale Neurowissenschaften Molecular and Translational Neuroscience; MTN	128
4.21 Muskellabor / Muscle laboratory	134
4.22 Neurochemie und Neurodegeneration Neurochemistry and Neurodegeneration	137
4.23 Neuromuskuläre Erkrankungen / Neuromuscular Outpatient Clinic	144
4.24 Neuroonkologie / Neuro-oncology	149
4.25 Neuroophthalmologie / Neuro-ophthalmology	156
4.26 Neuropsychologie / Neuropsychology	160
4.27 Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation Neurological and Neuropsychological Rehabilitation	173
4.28 Interdisziplinäre Spezialsprechstunde für Betroffene mit Phelan McDermid-Syndrom (Deletionssyndrom 22q13) Interdisciplinary consultation hours – Phelan McDermid Syndrome	175
4.29 Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes	178
4.30 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen Dizziness and balance disorders	182
4.31 Schlaganfall	
a. Stroke Unit / Stroke Unit	186
b. Ultraschalllabor / Ultrasound laboratory	190
c. Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe/ Schlaganfallambulanz Cerebrovascular Working Group/ Cerebrovascular policlinic	194
4.32 Notaufnahme / Emergency Unit	198
4.33 Sektion Neurophysiologie / Section Neurophysiology	201
4.34 (Klinisches) Studienzentrum / Center for Clinical Research	209
4.35 Systemische Neurowissenschaften / Systemic neurosciences	212
4.36 Spezialsprechstunde für Zerebrale Mikroangiopathie Cerebral microangiopathy	217
4.37 Neuro-Urologie / neuro-urology	219
5.0 Fortbildungsveranstaltungen / Lectures	222
5.1 Lehre / Teaching	227
6.0 Habilitationen / Promotionen / Theses	233
7.0 Publikationen / Publications	236
8.0 Impressum	256

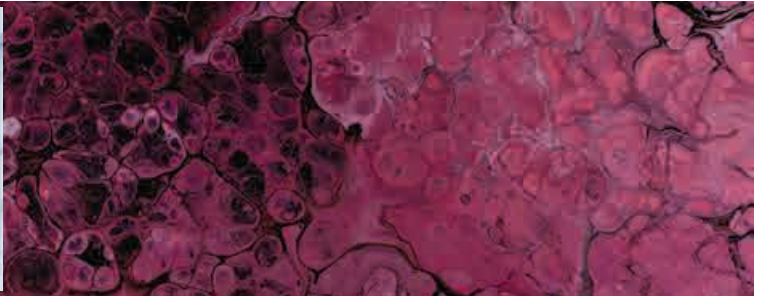
1.0 Vorwort



Ich möchte auf den folgenden Seiten über das 24. Jahr unserer Tätigkeit an der Neurologischen Universitätsklinik in Ulm berichten. Die handelnden Personen sind nicht mehr die gleichen wie im Jahr 1996; wenn man jedoch die gesamte Zeit betrachtet, so hat sich das Fach Neurologie in Ulm in den letzten Jahrzehnten wie anderswo immer dynamisch, in der Summe in fast unvorstellbarer Weise entwickelt. Dies gilt sowohl für die klinische Forschung als auch für die Lehre, insbesondere aber für die Krankenversorgung:

Es sind nicht nur die therapeutischen Fortschritte, die beeindruckend sind, es ist auch das Bewusstsein der Bevölkerung gewachsen, welchen – vor allem sozialen - Stellenwert die Gesundheit des zentralen Nervensystems, insbesondere des Gehirns, einnimmt. Es ist nicht ohne Anpassungsvorgänge dazu gekommen, dass die Neurologie heute einen beträchtlichen Anteil der Akutversorgung in der Medizin übernommen hat. Dies bedeutet aber auch – für das Heute und für die Zukunft -, dass einige Verfahren und Abläufe akut zur Verfügung stehen sollten, eine klare organisatorische Struktur vorhanden

1.0 Foreword



On the following pages, I would like to report about the events that transpired during our twenty-fourth year in the University of Ulm's Department of Neurology. The protagonists are no longer the same ones as in 1996. Nevertheless, if one takes into consideration the entire time period, then it can be seen that the field of Neurology has developed dynamically (as elsewhere) during the past decades – yet, in Ulm in a manner that is virtually unimaginable. This applies both to clinical research as well as teaching, but especially to patient care. Impressive is not only the therapeutic progress that has been made. A greater awareness on the part of the general population also exists at present with respect to the importance, above all the social significance, of the central nervous system and particularly of a healthy brain. Adjustments were necessary before modern neurology went on to assume a considerable share of the responsibility for acute care in medicine. However, this also implies that, now and in the future, there is a critical need for a number of processes and procedures, a clear organizational structure, and the avo-

sein und Zeitverluste vermieden werden müssen. Wir Neurologen waren Vorreiter das Prinzip „time is brain“ umzusetzen; wir müssen den kooperierenden Fächern vermitteln, dass ohne dieses Organisationsprinzip die Neurologie nicht so funktionieren würden wie sie – an den meisten Plätzen –, auch in Ulm zum Nutzen aller heute funktioniert. Es ist vorhersehbar, dass andere Fächer (wie die Psychiatrie), die sich mit dem zentralen Nervensystem befassen, in der – nahen - Zukunft ähnliche Strukturen benötigen.

idence of delays. As neurologists, we were the first to act upon the principle that “time is brain”; we need to convince cooperating fields that, without this organizational principle, neurology would not function the way it currently does – on most locations, including in Ulm – for the benefit of everyone. It is foreseeable that other disciplines (e.g., psychiatry), which deal with the central nervous system, will require similar structures in the very near future.



Grundriss der Notaufnahme

Floor plan of the emergency rooms

Ereignisse 2019

Im Jahr 2019 wurde die Diskussion weiter geführt, ob eine Zuordnung der Akutneurologie an das Rehabilitationskrankenhaus Ulm (das ja heute auch ein Akutkrankenhaus ist) zukunftsweisend ist. Die fachliche Sicht dieser Diskussion muss sein, dass, wenn eine Verlegung der Akutneurologie an eine andere klinische Struktur für notwendig erachtet wird, sowohl das Kosten- als auch das Organisationsprinzip (s. einleitende Worte) nicht nur beibehalten werden, sondern auch möglichst verbessert werden sollte.

Organisatorisch stand außerdem die vorübergehende Übernahme der Klinik für Neurogeriatrie und Rehabilitation durch den Klinikdirektor der Neurologie mit im Vordergrund; dies wird am Anfang des Jahres 2020 so bleiben, es handelt sich aber um einen Übergang. Das moderne neurologische Therapiezentrum (Immunadsorption, Plasmapherese, Antisense Oligonukleotide, Gentherapie, Chemotherapien) erfährt eine nicht vorhersehbare Ausweitung. Daraus folgt, dass dieses in den ersten Monaten des Jahres 2020 flächenmäßig verdoppelt und personell verstärkt wird.

Wir haben erkannt, dass die periphere Neurologie – aufgrund der veränderten Strukturen - heute die Achillesferse der Facharztausbildung geworden ist; daher haben wir große Anstrengungen unternommen, um die Ausbildung bei neuromuskulären Erkrankungen zu intensivieren; dies geschah auch durch die kombinierte Tätigkeit der Facharztanwärter im EMG und in der Ambulanz



Neurological Center for Apheresis and Therapies (NATZ)

Events in 2019

In 2019 the discussion continued as to whether allocation of neurological acute care to the RKU Ulm (presently also an acute care hospital) is forward-looking and viable. From a rational and professional perspective, it must be said that if a transfer of the neurological acute care unit to another clinic structure is deemed necessary, both the principles of cost as well as organization (see Introductory remarks) should not only be retained but also improved to the greatest possible extent.

From an additional organizational standpoint, the temporary acquisition

sowie den Aufbau regelmäßiger myologischer Fallkonferenzen durch Frau PD Rosenbohm.

Von besonderem Interesse war es, dass das Klinische Studienzentrum eine neue Heimat erhielt. Es konnte sinnvollerweise das Gebäude, das traditionell das Huntington-Zentrum mit beheimatet, organisatorisch integrieren. Im Klinischen Studienzentrum wurde auch eine der ersten Gruppen des Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen (die Juniorgruppe Epidemiologie) aufgenommen. Durch den Umzug des Klinischen Studienzentrums wurde Platz für die neu aufgebaute Neuro-Urologie frei; wir freuen uns auf das nächste Jahr, in dem diese Neuro-Urologie unter urologischer Leitung von Herrn Oberarzt Dr. Schindler sowie Herrn Prof. Bolenz auch stationäre Betten aufbaut. Die Kooperationspartner dieser aus meiner Sicht zukunftsweisenden interdisziplinären Einrichtung sind auf Seiten der Neurologie Hr. Prof. Kassubek, Hr. Dr. Kunz sowie Fr. Dr. Fangerau.

of Clinic for Neurogeriatrics and Rehabilitation by the Director of Neurology/ of the Department of Neurology was paramount. This remains the case in early 2020, but this is a matter of a transition. The modern neurological therapeutics unit (Immunadsorption, Plasmapheresis, Antisense Oligonucleotides, Gene Therapy, Chemotherapies) underwent an unanticipated expansion. The result is that during the early months of 2020 this unit will double in area and its staffing resources/ personnel resources will be increased.

We have come to the realization that the field of neurology in the periphery – given the structural changes that have taken place – is currently the Achilles heel of specialist training for resident neurologists. For this reason, great efforts were made to intensify the training in neuromuscular diseases; this was accomplished/encouraged by means of the combined activity of neurology residents in EMG and in the outpatient clinic as well as the organization by



Personalien

Zunächst ist zu berichten, daß Frau Prof. von Arnim am 1.7.2019 den Lehrstuhl für Geriatrie der Universität Göttingen übernommen hat - nach mehr als 15-jähriger verdienstvoller Tätigkeit in der Abteilung für Neurologie der Universität Ulm.

Frau Dr. Rosenbohm habilitierte sich für das Gebiet Neurologie.

Herr Privatdozent Neugebauer wurde Oberarzt an der Neurologischen Universitätsklinik in Würzburg, Frau Privatdozentin Hübers wurde Oberärztin an der Universitätsklinik in Genf.

Frau Dr. Müller wurde zur Oberärztin ernannt. Ihr Aufgabengebiet besteht neben der bisherigen Arbeit auf der Schlaganfall-Akutstation in der Betreuung (gemeinsam mit Frau Barlescu) des Zentrums für seltene Erkrankungen, spezifisch der beiden in der Neurologie beheimateten B- Zentren. Im Dezember 2019 wurde das erste interdisziplinäre Board organisiert.

Mit Hilfe der Charcot-Stiftung konnten neben Frau Dr. Lang, Frau Dr. Wurster und Frau Dr. Urban (Herta Narthof-Stipendium), Frau Dr. Kandler und Herr Dr. Witzel in das Physician-Scientist-Programm der Neurologie aufgenommen werden; natürlich wurden sie auch in die zukunftsweisenden Strukturen des Physician-Scientist-Programms der Medizinischen Fakultät integriert.



Prof. Dr. C. von Arnim



PD Dr. A. Rosenbohm



Dr. S. Müller



L. Barlescu

PD Dr. Angela Rosenbohm of case conferences in myology on a regular basis.

Of particular interest is that the Clinical Study Center received a new home.

It was also possible and logical to organizationally integrate the building that, traditionally, had housed the Huntington Center. One of the first groups from the German Center for Neurodegenerative Diseases (the junior group Epidemiology) was incorporated into the Clinical Study Center. Thanks to the move of the Clinical Study Center, room became available for the recently established Neurourology Unit. We look forward to the coming year when this facility, under the direction of senior physician Dr. Oliver Schindler and Prof. Christian Bolenz, will also receive



Dr. C. Lang



Dr. C. Wurster



Dr. S. Witzel



Dr. K. Kandler

ve beds for inpatients. The cooperation partners participating in this, in my opinion, pioneering interdisciplinary facility, are the neurologists Prof. Jan Kassubek, Dr. Martin Kunz, and Dr. Tanja Fangerau.

Personalia

Of note, first of all, is that, after more than 15 years of commendable service in the Department of Neurology at Ulm University, Prof. Christine von Arnim assumed the chair for Geriatrics at the University of Göttingen on 1 July 2019.

Dr. Angela Rosenbohm completed her Habilitation in Neurology.

PD Dr. Hermann Neugebauer was promoted to the position of senior physician in the Department of Neurology at the University Clinic in Würzburg; in addition, PD Dr. Annemarie Hübers was appointed to the position of senior physician at the University Clinic in Genf.

Dr. Susanne Müller was also promoted to the position of senior physician. In addition to her previous work on the Stroke Unit her chief responsibility (together with Dr. Lavinia Barlescu) is the supervision of the Center for Rare Diseases (ZSE), specifically of both secondary centers assigned to the Department of Neurology. In December 2019, the first interdisciplinary ZSE board was organized.

With the generous support of the Charcot Foundation, we were able to ad-

Aktivitäten

Der stationäre Bereich der Universitätsklinik für Neurologie wurde weiter ausgebaut. Bei über 4500 Patienten in der Notfallaufnahme (Leichte Steigerung gegenüber 2018) betrug die Anzahl stationärer Patienten 3.362 bei über 6.000 Aufnahmen. Es wurden über 4800 CMI Punkte erreicht, die Verweildauer betrug 8,1 Tage (leichter Anstieg).

Es wurde eine Kooperation mit dem Klinikum Heidenheim hinsichtlich der intraarteriellen Thrombektomie im Rahmen des Schlaganfallnetzes Ost-Württemberg vereinbart (Frau Dr. Althaus), wir führten im RKU die digitale Patientenakte Advanova/RP Doc ein (Dr. Althaus, Prof. Kassubek) und



bauten die Ärzteakademie auf. Diese dient zur sprachlichen, kulturellen, aber auch klinischen und wissenschaftlichen Integration von Kollegen aus dem – auch außerhalb der EU – Ausland, die Interesse haben sich an der Neurologischen Klinik in Ulm zu engagieren (Leitung Prof. Pinkhardt). Wir sehen dieses Weiter- und Fortbildungsprogramm als komplementär zu dem von Frau Prof. Dimou geleiteten Studiengang Molecular and Translational Neurosciences an, das erfreulicherweise eine Rekordinteressenten-zahl von mehr als 120 Studierwilligen verzeichnete.

Wir haben im November 2019 erneut unser Jahressymposium durchgeführt;

auch die gemeinsamen Facharztvorbereitungen mit den südwestdeut-

mit, along with Dr. Christina Lang, Dr. Claudia Wurster, and Dr. Diana Urban (Herta Narthof Stipend), both Dr. Katharina Kandler and Dr. Simon Witzel to the Physician-Scientist Program in Neurology. Of course, they were also integrated into the trend-setting and forward-looking structures of the Medical School Faculty's Physician-Scientist Program.

Activities

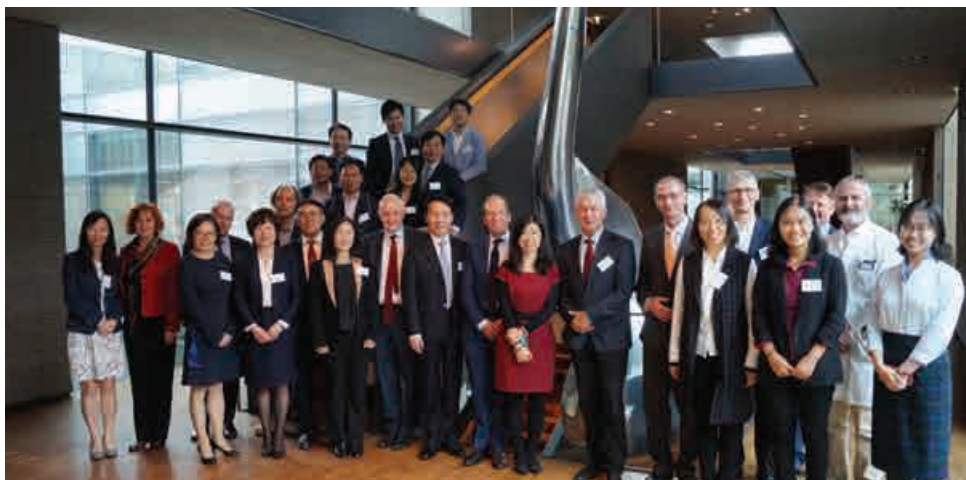
The inpatient sector of the University Clinic for Neurology was further expanded. With more than 4,500 patients admitted to the neurological emergency room (a slight increase over 2018), the number of inpatients in the Clinic amounted to 3,362 from among more than 6,000 total admissions. More than

schen Universitätskliniken (diesmal in Tübingen) und darüberhinaus mit den neurologischen Kliniken des nordwest-deutschen Raumes auf Juist wurde erfolgreich wieder veranstaltet.

4,800 CMI points were achieved, and the length of stay in hospital was 8.1 days (again, a slight increase over the previous year).



Peking University Medical Center meeting 08.01.2019



Meeting Peking University Health Science Center 20.08.2019 Ulm

Wir haben international unsere Beziehungen zu den Neurowissenschaften am PUMC (Peking University Medical Center) mit einer Veranstaltung in Peking am 08.01.2019 sowie im August 2019 hier in Ulm gepflegt und weiter entwickelt. Nach dem Besuch in Ulm folgte eine Besichtigung des zentralen Standorts des Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen in Bonn durch die chinesische Delegation unter Leitung von Prof. Lemin Zhang.

Unsere Kooperation mit der Mongolei wurde durch die aktive Teilnahme an der jährlichen Fortbildung in Ulaanbaatar gestärkt; u. a. hielten Herr Dr. Ruf, Herr Prof. Ludolph und Prof. Dorothee Lule Vorträge. Die langjährige Zusammenarbeit im Bereich der Epidemiologie der ALS und der frontotemporalen Demenzen in der Mongolei wurde durch die Publikation einer Arbeit im Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry dokumentiert.

Neu aufgebaut wurde die Zusammenarbeit mit der German University of Cairo (Prof. Nabila Hamdi) und der Al-Azhar-Universität in Kairo (Prof. Nadja-Fami). Hier fand ein Symposium zu neuromuskulären Erkrankungen (Kairo, April 2019) sowie eine Winter School in Kairo (12. – 15. Dezember) statt. Auch hier wurde eine wissenschaftliche Zusammenarbeit begonnen. Sprecher auf den beiden Symposien waren Frau PD Hübers, Herr Dr. Freischmidt, Herr Prof. Böckers, Herr Prof. Ludolph und Herr Prof. Rothenbacher, der uns mit epidemiologischer

A cooperation was established with the Clinic Heidenheim for intra-arterial thrombectomy within the context of the Stroke Network East-Württemberg (PD Dr. Katharina Althaus). In the RKU, we introduced the digital patient medical record program Advanova/RP Doc (PD Dr. Katharina Althaus, Prof. Jan Kas-subek), and we expanded the training academy for physicians. This academy furthers the linguistic and cultural but also clinical and scientific integration of our colleagues from abroad – including those from outside the European Union – who are interested in becoming more involved in the Department of Neurology in Ulm (Direction: Prof. Elmar Pinkhardt). We view this continuing and advanced education program as being complementary to the degree program directed by Prof. Leda Dimou, Molecular and Translational Neurosciences, which was fortunate enough to register a record number of more than 120 students.

In November 2019, we once again conducted our yearly symposium, and the joint preparations for the specialist examinations for resident neurologists together with other university clinics in southwest Germany (this time held in Tübingen) as well as together with the neurological clinics in the northwest of Germany (on the isle of Juist) were also a success.

Internationally, we cultivated and continued to develop our relationships to the neurosciences at the PUMC (Peking University Medical Center) by means of a meeting in Peking am 08.01.2019 and in August 2019 here

Methodik in der Zusammenarbeit hervorragend unterstützt.

Wir erwarten im Jahr 2020 eine weitere Fortentwicklung des Aufbaus des Standorts des Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Hier ist insbesondere Herrn Daniel Preiß zu danken, der sich durch die zu erwartenden Anfangsschwierigkeiten anspornen, nicht beeindrucken, ließ.



Daniel Preiß



Dr. Yiqiang Zhan

Dazu gehörte der Aufbau einer Arbeitsgruppe für translationale Proteinbiochemie, die Einrichtung einer Kooperationsgruppe mit dem INSERM in Straßburg (Herr Prof. Luc Dupuis) und der Aufbau der epidemiologischen Arbeit (Herr Dr. Yiqiang Zhan als Juniorguppenleiter), sowie die Einleitung des Berufungsvorgangs für zwei Professuren für Mechanismen der Propagation neurodegenerativer Erkrankungen sowie innovativer Therapieansätze (siRNA, ASO, Gentherapie, Nanopartikel). Die Einrichtung von 4 weiteren Gruppen wird im Jahr 2020 folgen.

in Ulm. Following their visit in Ulm, the Chinese delegation led by Prof. Lemin Zhang participated in an on-site visit of the main facility of the German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) in Bonn.

Our cooperation with Mongolia was strengthened by the active participation in the yearly continuing education program in Ulaanbaatar, where Dr. Wolfgang Ruf, Prof. Albert Ludolph, and Prof. Dorothee Lule gave lectures. The long-standing collaboration in the field of the epidemiology of ALS and frontotemporal dementias in Mongolia resulted in a publication in the Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.

Cooperations were established with the German University of Cairo (Prof. Nabila Hamdi) and with the Al-Azhar University in Cairo (Prof. Nadja-Fami). A symposium on neuromuscular diseases (Cairo, April 2019) and a Winter School took place (Cairo, 12 – 15 December 2019). Here, too, a scientific cooperation began. Speakers at both symposia were PD Annemarie Hübers, Dr. Axel Freischmidt, Prof. Tobias Böckers, and Prof. Albert Ludolph. Another speaker, Prof. Dietrich Rothenbacher, provided superb support in epidemiological methods.

We anticipate in 2020 further development with respect to the establishment of the German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) in Ulm. Here, we are especially grateful to Dr. Daniel Preiss, who was motivated

Ein weiterer Fokus des Jahres 2020 wird die Weiterentwicklung der stationären neurologischen Versorgung in den Rehabilitationskliniken Ulm sein. Der stationäre Bereich wird um weitere acht Intensivbetten (dann 16 Betten), eine eigene Station für Epileptologie (Ausbau der invasiven Diagnostik) und Schlafmedizin ergänzt werden (16 Betten); die Vorbereitungen für die Einrichtung einer Phase B-Station (26 Betten), die auch neue Entwicklungen hinsichtlich der Anwendungen von Robotik und Exoskeletten miteinschließt, wird fortgeführt werden (Leitung Dr. Althaus).

Ich möchte an dieser Stelle allen Mitarbeitern, die sich im Jahr 2019 durch teilweise turbulente Zeiten nicht beeindrucken ließen, ausdrücklich danken!

rather than intimidated by the expected initial difficulties associated with his position.

His responsibilities included setting up a team for Translational Protein Biochemistry, establishment of a cooperation with INSERM in Strasbourg (Prof. Luc Dupuis), organization of epidemiological studies (Dr. Yiqiang Zhan as Junior group leader), initiation of the appointment process for two professorships for mechanisms of propagation of neurodegenerative diseases, and for innovative therapeutic approaches (siRNA, ASO, Gene Therapy, Nanoparticles). The establishment of four additional groups will follow in 2020.

The ongoing development of the inpatient neurological care in the RKU Ulm will be a further focus during 2020. The inpatient sector will gain an additional 8 beds on the Intensive Care Unit (total: 16 beds), its own Epileptology Unit (expansion of invasive diagnostics), and an additional 16 beds on the Unit for Sleep Medicine. In addition, the preparations for setting up/establishing a secondary center (26 beds) that includes the most recent advances in the use of robotics and exoskeletons, will continue (Direction: PD Dr. Katharina Althaus).

In closing, I would like to express my sincere thanks to all of my colleagues, who maintained their equanimity in 2019 throughout partially turbulent times!

2.0

Mitarbeiter 2019 / Staff 2019



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. Althaus, Katharina

PD Dr. Dorst, Johannes

Dr. Fathinia, Panteha

PD Dr. Hübers, Annemarie bis 07/19

Dr. Gastl, Regina

PD Dr. Jesse, Sarah

Dr. Kassubek, Rebecca

Prof. Dr. Landwehrmeyer, G. Bernhard

PD Dr. Lewerenz, Jan

Dr. Müller, Susanne

PD Dr. Neugebauer, M.Sc., Hermann bis 03/19

Dr. Senel, Makbule

Prof. Dr. Tumani, Hayrettin

PD Dr. Wagner, Jan

Prof. Dr. Weishaupt, Jochen

Neurogeriatrie und Neurologische Rehabilitation, RKU***Chefärztin / Director physician***

Prof. Dr. med. von Arnim, Christine bis 06/19

Oberärztin / Senior physician*

PD Dr. med. Rosenbohm, Angela

Ärztliche Mitarbeiter / Medical staff

Assi, Muhannad

Barlescu, Lavinia

Becker, Felicitas

Dr. Brenner, David

Chadraabal, Khandmaa

Euler, Felicitas

Dr. Fangerau, Tanja

Forouhideh, Yalda

Dr. Fromm, Andrea

Garcia Fregose, Jose Jesus

Garibashvili, Tamara

Dr. Goder, Katharina

Dr. Holbrook, Jill

Dr. Hooshmand, Babak

Ileva, Silvyia

Dr. Kocar, Thomas

Kunz, Martin

Lagaly, Stephanie Aline

Langer, Eva
 Dr. Lang, Christina
 Dr. rer. nat. Lindenberger, Katrin
 Maccagno, Andrea
 Dr. Malejko, Kathrin
 Meier, Julia
 Michel, Uliana
 Michels, Sebastian
 Prof. Dr. Orth, Michael
 Dr. Kandler Katharina
 Dr. Polivka, Dörte
 Römer, Vanessa
 Dr. Ruf, Wolfgang
 Dr. Stösser, Sebastian
 Taranu, Daniela
 Terbish, Bolormaa
 Trbic, Suzana
 Dr. Urban, Diana
 Uzelac, Zeljko
 Dr. Vintonyak, Olga
 Dr. Wassner, Anette
 Dr. Weiland, Ulrike
 Weishaupt, Kanchi
 Wiesenfarth, Maximilian
 Wildermann, Thorsten
 Witzel, Simon
 Dr. Wurster, Claudia

Radiologie im RKU / Radiology

Prof. Dr. Schocke, Michael
 Prof. Dr. Reuter, Michael
 Schneider, Ralf
 Dr. Stahlhut, Martin

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)
 Prof. Dr. rer. nat. Lulé, Dorothée
 (Neuropsychology)
 Prof. Dr. rer. nat. Müller, Hans-Peter
 (MRI Physics)
 PD Roselli, Francesco
 (Chemogenetics, Optogenetics)
 Prof. 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. rer. nat. Buck, Eva
 PhD stud. mol. med. Bayer, Hanna
 Dr. Fang, Lubin
 Fleischer, Constanze
 Dr. Freischmidt, Axel
 Dr. biol. hum. Gorges, Martin (bis 12/19)
 Dr. Grozdanov, Veselin
 Dipl. biol. Hesse, Raphael
 Dipl. biol. Hilpfert, Diana
 Kalepu, Rajakiran, PhD
 Leibinger, Marco
 Dr. rer. nat. Lehmensiek, Vera
 Dr. rer. nat. Lehnert, Stefan
 Linkus, Birgit
 Merdian, Irma

MSc. Merthan, Lisa
 Dr. Müller, Kathrin
 Dr. rer. nat. Neueder, Andreas, PhD
 Dr. Öckl, Patrick
 Pasquarelli, Noemi
 Porazik, Christoph
 Schäfer, Patrick, MSc.
 Dr. biol. hum. Anderl-Straub, Sarah
 Dr. Tar, Lilla
 MSc. Vazquez, Cynthia
 PhD stud. Vercruysse, Pauline
 Dr. rer. nat. von Einem, Björn
 Wahler, Anke, MSc.
 Dr. rer. nat. Wiesner, Diana
 Zondler, Lisa

Klinisches Studienzentrum / Clinical Study centre

Dr. rer. nat. Schuster, Joachim

Finance and accounting

Irina Lemmer, MBA

Huntington Gruppe

Feihle, Katharina
 Projektmanagement, Administration
 Bartosch, Sina
 Eventmanagement, Administration
 Kovacevic, Nana
 Projektmanagement EU Projects

Sekretärinnen / Secretaries

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

Sekretärin Neurogeriatrie

Hauser, Kornelia

Stationssekretärinnen

Arndt, Sonja
 Mauser, Jutta
 Margarido, Daniela
 Schneider, Susanne
 Thanner-Schmid, Alexandra
 Toth, Silvia

EDV, Mediengestaltung / IT

Ewert, David

EDV, Software Entwicklung / IT

Kühne, Ralph

Medizinische Dokumentare Medical documentation

Barth, Katrin
 Betz, Sabrina (bis 6/19)
 Fetzer, Ulrike
 Günther, Kornelia
 Iram-Mühlinghaus, Nousheen
 Kelm, Theresia
 Kleger, Pauline (bis 5/19)
 Tita, Felix
 Türedi, Mehtap
 Vitkin, Katja
 Walter, Lisanne
 Zanotti, Anita
 Zeller, Annika

Technische Assistenten

Technical Assistants

Aksamija, Refika
 Appel, Carmen
 Ayas, Yasar (Sozialarbeiter)
 Baumann, Siegfried

Beer, Alice
Bhatia, Divisha
Birth, Nathalie
Bück, Ramona
Demirtas, Elif
Ehmke, Gabriele
Esmaili A.
Fauß, Renate
Fuchs, Sonja
Feldengut, Simone
Formentini, Ulrike
Fröhlich, Elke
Görz, Eva Maria
Gutierrez-Canales, Julian
Hübsch, Sandra
Jasovskaja, Elena
Jäger, Heidrun
Kelm, Markus
Kemerci, Hatun
Kiechle, Martin
Kühlwein, Julia
Leis, Martina
Leistner, Claudia
Lenk, Thomas
Löpke, Sylke
Milde, Susanna
Mojib-Yezdani, Fatameh
Ondratschek, Christa
Ramachandran, Swetha
Reitsam, Nic
Schattauer, Dagmar
Schmidt, Daniel
Seltenheim, Sabine
Siegloch, Gabriele
Streit, Lisa
Ströbele, Julia
Todt, Nadine
Vogel, Dagmar
Winter, Sabrina

Wipp, Tanja

Study Nurses

Bayer, Laura
Fränkle, Heike
Fröhlich, Elke
Furtwängler, Helga
Graf, Karin
Hueske, Dorothea
Igbineweka, Moreen
Jerbi, Hela
Knehr, Antje Monja
König, Iris
Kraft-Oberbeck, Ilonka
Lämmle, Nicola
Lombardi, Jolina
Luckert, Kerstin
Pöhler, Therese
Dobias, Ines-Maria
Konrad, Melanie
Pflüger, Madlen
Raubold, Sabine (Ltd.)
Ruschitzka, Tanja (Ernährungsberaterin)
Schäfer, Carmen
Schirmer, Andrea
Schneider, Ariane
Trautmann, Sonja
Uhl, Stefanie

Logopädie / Speech therapy

Lindner-Pfleghar, Beate (Leiterin)
Friedrich, Margit
Gruener, Victoria
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)
Barth, Katrin
Beck, Kathrin
Duelli, Theresa
Fahrner, Elena
Freudenberger, Isabella
Gritsch, Petra
Haas-Jobelius, Hiltrud
Haggenmüller, Andrea
Heger, Katja
Huber, Anna
Jenuwein, Johanna
Moser, Nina
Nikitin, Melanie
Rupp, Chrisin
Schäfer-Buschow, Eike
Schiller, Christoph
Schwäble, Beate
Wesel, Tina

**Pflegedirektorin /
Nursing management**

Maucher, Helene

Pflegeleitung**Stroke Unit & Intensivstation**

Bothner, Catharina, B.A.

Pflegeleitung Notaufnahme

Weber, Martina

Pflegepersonal / Nursing staff

Der Pflegedienst der Neurologie im RKU umfasst 101 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bei 82 Stellen.

The Neurology nursing service in the RKU has 101 members of staff (82 FTE).

3.0

Preise 2019 / Awards 2019



3.0

Preise 2019 / Awards 2019

Prof. Dr. med. A. C. Ludolph



- Duchenne-Erb-Preis* 2019 (Internationaler Teil)
(* Der Duchenne-Erb-Preis ist der höchstrangige Preis, der von der DGM verliehen wird: Es sollen Wissenschaftler geehrt werden, die durch ihren jahrelangen Einsatz in der Erforschung der neuromuskulären Erkrankungen Herausragendes geleistet haben)

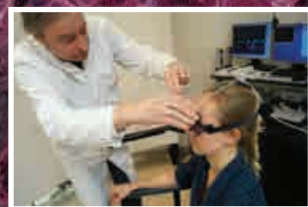
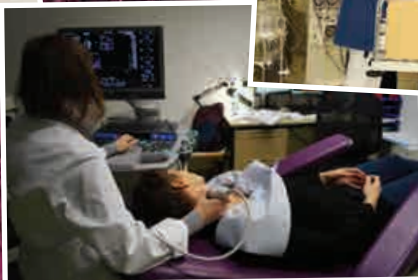
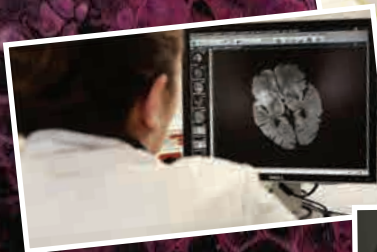
Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Müller



- Sana Wissenschaftspreis 2019
(Preis für seine Forschungsarbeiten über bildgebende Verfahren in Anwendung bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS))

4.0

Forschungsschwerpunkte / Research focus



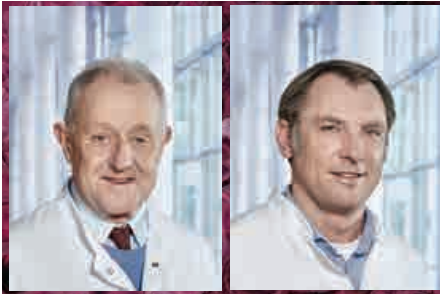
4.1



Ambulanz für Motoneuro- nerkrankungen / motorische Systemerkrankungen

Leiter der ALS-Spezialambulanz:

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



Ärzte:

Dr. D. Brenner
Dr. T. Fangerau
Dr. A. Fromm
PD Dr. A. Hübers bis Juli
Prof. Dr. J. Kassubek (Kohorte präsympto-
matischer ALS-Mutationsträger)
Dr. K. Kandler
Dr. W. Ruf bis Februar
Dr. U. Weiland
Dr. S. Witzel

Neuropsychologen:

Dr. rer. nat. D. Lulé

Study nurses:

E: Fröhlich
C. Hecht
A. Knehr
M. Konrad
S. Raubold
A. Schirmer

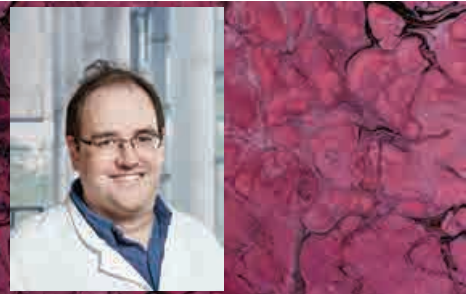
4.1



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



Doctors:

Dr. D. Brenner
Dr. T. Fangerau
Dr. A. Fromm
PD Dr. A. Hübers since Juli
Prof. Dr. J. Kassubek (cohort of presympto-
matic ALS mutation carriers)
Dr. K. Kandler
Dr. W. Ruf since Februar
Dr. U. Weiland
Dr. S. Witzel

Neuropsychologists:

Dr. rer. nat. D. Lulé

Study nurses:

E: Fröhlich
C. Hecht
A. Knehr
M. Konrad
S. Raubold
A. Schirmer

Das Ziel der Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen ist die individuelle Betreuung der Patienten mit ALS und anderen Motoneuronerkrankungen, insbesondere zur Zweitmeinung bei diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen. Die Neurologische Klinik koordiniert 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.

2019 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 bzw. eine Nachfolgestudie initiiert. 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. Aus einer vorläufigen Auswertung liegen mittlerweile erste Hinweise darauf vor, dass die Therapie zu einer

The aim of the specialized outpatient clinic for motoneuron diseases is the individual care of patients with ALS or other neurodegenerative diseases, especially for second opinions in cases of diagnostic or therapeutic challenges. The neurological clinic coordinates the German network for ALS "MND-NET". The focus of the clinical, 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 2019 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 and extended. 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. From a preliminary evaluation meanwhile there are first hints that the therapy leads to a reduction of the expression of the toxic protein.

Also the DFG-funded IIT study LIP-CALS has been completed, 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 nutriti-

Senkung der Expression des toxischen Proteins führt.

Die DFG-finanzierte IIT-Studie LIP-CALS, welche ausgehend vom bekannten metabolischen Phänotyp der ALS sowie positiven Tierversuchen den Einfluss erhöhter Kalorienzufuhr auf den Verlauf der ALS untersucht, abgeschlossen. Hier erfolgte in 2019 die Publikation im Journal *Annals of Neurology*. Die primären Endpunkte der Erkrankung waren negativ, jedoch konnte eine Subgruppe der Patienten wahrscheinlich von der Therapie profitieren.

Auch die genetischen Studien zur familiären ALS wurden in 2019 erfolgreich weitergeführt, ebenso wie die laufende Kohortenstudie zur präklinischen Charakterisierung von ALS-Mutationsträgern. Dabei werden Biomarkern einschließlich Bildgebung und Liquorparametern sowie der Energiestoffwechsel untersucht, aktuell sind mehr als 150 Probanden eingeschlossen. Bei diesen Probanden handelt es sich um Gesunde mit positiver Familienanamnese für ALS, die als potentielle Träger eines ALS-Gens rekrutiert werden. Perspektivisches Ziel dieser Studie ist die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze auf dem Boden der Erkenntnisse über die präklinische Phase.

Weitere wissenschaftliche Studien aus Ulm untermauern weiter Neurofilamente als erstmalig praktisch relevanten Labor-Biomarker für ALS. Weitere Biomarker befinden sich aktuell in der Entwicklung.

on in ALS. The respective data showed that the primary endpoints of the study were missed, but in a post-hoc analysis it turned out that a subgroup of patients has probably benefitted from the treatment.

Also the genetic studies have been successfully continued in 2019, as well as the German pre-symptomatic ALS study. This study is a longitudinal cohort study for the preclinical characterization of ALS mutation carriers with respect to wet and dry biomarkers including energy metabolism. More than 150 subjects are currently included. These subjects are healthy volunteers with a positive family history of ALS potentially recruited as potential carriers of ALS-associated gene mutations. The study aims at developing new therapeutic strategies in the future by the characterization of preclinical stage of the disease.

Further scientific studies from Ulm continue to support neurofilaments as the first practically relevant laboratory biomarker for ALS. Further biomarkers are currently under development.



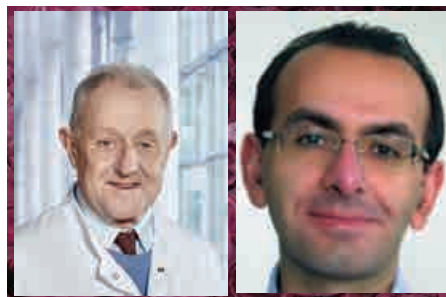
*Das Team der Ambulanz für Motoneuronerkrankungen / motorische Systemerkrankungen
he team of the Motor Neuron Disease / Motor System Disorders Outpatients*

4.2

Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen

**Leiter:**

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph
PD Dr. Roselli, Francesco, MD, PhD

**Team:**

Prof. Dr. med. P. Wong
Prof. Dr. med. L. Dupuis
Dr. rer. nat. D. Wiesner
Dr. med. Lilla Tar

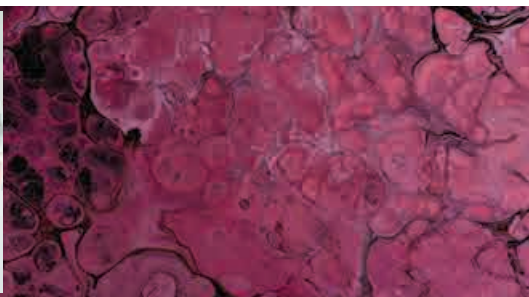
Unser Forschungsteam konzentriert sich auf die Charakterisierung verschiedener Mausmodelle von ALS unter normalen Bedingungen sowie spezifischen Gegebenheiten die umweltbedingte Risikofaktoren simulieren. Derzeit nutzen wir zwei Modelle die auf Mutationen in der Superoxide-Dismutase 1 basieren, ein Knock-In-Modell das auf Mutationen im FUS-Gen basiert (ursprünglich von Luc Dupuis entwickelt), ein transgenes TDP-43 Modell (ursprünglich von Philip Wong entwickelt) und ein Modell mit dem heterozygotem Verlust von TBK1 als Grundlage (entwickelt von Jochen Weishaupt). Zudem bieten wir eine Plattform zur Produktion von AAV um

4.2

Amyotrophic Lateral Sclerosis / Models of Motor System Disorders

**Head:**

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph
PD Dr. Roselli, Francesco, MD, PhD

**Team:**

Prof. Dr. med. P. Wong
Prof. Dr. med. L. Dupuis
Dr. rer. nat. D. Wiesner
Dr. med. Lilla Tar

Our research team focuses on the characterization of different mouse models of ALS in normal conditions and under specific challenges (which simulate environmental risk factors). Currently we exploit two different models based on mutations in the Superoxide-dismutase 1 mutations, one knock-in model based on mutations in the FUS gene (originally developed by Luc Dupuis), one transgenic model of TDP-43 (originally developed by Philip Wong) and one model involving the heterozygote loss of TBK1 (developed by Jochen Weishaupt). We also provide an AAV production platform to enable virus-based ALS models, including local injection and global expression

virusbasierte ALS-Modelle zu ermöglichen, einschließlich lokaler Injektion und globaler Expression von mutierten Proteinen. Wir analysieren neue phänotypische Aspekte, wie die Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke, Störungen im Metabolismus und Hypothalamus, Veränderung der synaptischen Konnektivität zusammen mit etablierten Faktoren (motorische Leistung, Überleben). Unsere Gruppe nutzt eine Reihe von histologischen Techniken (von der STED-Mikroskopie über die konfokale Mikroskopie bis zur single-plane Illumination Mikroskopie) um unterschiedliche Bereiche bei hoher Auflösung betrachten zu können.

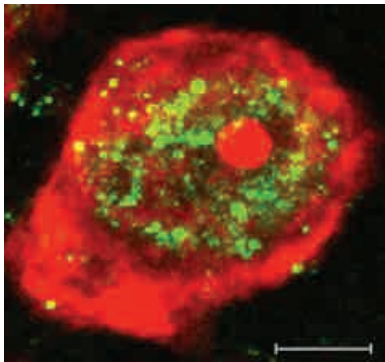


Abbildung 2.: TDP-43G298S-Maus, eine Woche nach Durchführung des Traumas. Morphologie eines Neurons in Lamina V (rot), granuliertes pTDP-43 (grün); Maßstabskala = 5 μ m

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

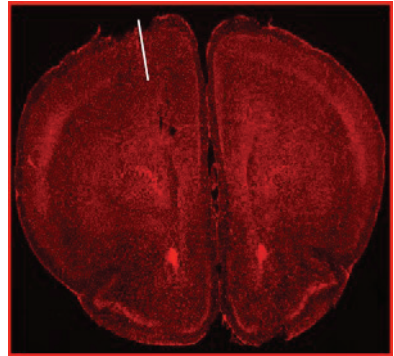


Abbildung 1: koronarer Schnitt durch das Gehirn einer Maus. Das Trauma (weisse Linie) wurde im primären motorischen Kortex induziert.

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

of mutant proteins. We analyse new phenotypic aspects, such as Blood-Brain-Barrier impairment, metabolic and hypothalamic disturbances, synaptic connectivity changes along with established ones (motor performance, survival). Our group exploits a number of histological techniques (from STED microscopy to confocal microscopy to single-plane illumination microscopy) to cover multiple scales of anatomical resolution; we employ a set of established and newly developed motor paradigms to study the progression of the disease and we use antibody arrays to identify new markers and new mediators of disease shared by multiple disease models. We enact strong collaborations with other groups in the department to enable the use of small-animals MRI for structural imaging, diffusion-tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy in ALS mo-

Wir verwenden eine Reihe etablierter und neu entwickelter motorischer Paradigmen um das Fortschreiten der Krankheit zu untersuchen, zudem verwenden Antikörper-Arrays um neue Marker und Mediatoren zu identifizieren die in mehreren Krankheitsmodellen genutzt werden können. Wir arbeiten eng mit anderen Gruppen der Abteilung zusammen. Dies ermöglicht die Verwendung des Kleintier-MRTs für strukturelle Bildgebung und Magnetresonanztomographie in ALS-Modellen. Darüber hinaus freuen wir uns darauf die multimodalen Bildgebungsansätze durch die Zusammenarbeit mit mehreren Gruppen auf dem Campus weiter auszubauen. Bezüglich der Umweltfaktoren haben wir unter anderem die Auswirkung eines lokalisierten Hirntraumas auf das Auftreten ALS-bedingter Pathobiochemie in kortikalen Neuronen im Rückenmark untersucht. Unsere Forschung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Luc Dupuis (INSERM, Straßburg, Frankreich), PD Dr. Dr. Francesco Roselli (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Ulm), Prof. Jochen Weishaupt (Abteilung für Neurologie, Universität Ulm) und Prof. Dr. P.Wong, Johns Hopkins University, Baltimore. Wir arbeiten eng mit dem Zentrum für Translationale Bildgebung-From Molecule to man der Universität Ulm zusammen.

dels (and we look forward to further expand the multimodal imaging approaches available through collaborations with multiple groups on campus).

Among the environmental factors, we have been studying the effect of localized brain trauma on the appearance of ALS-related pathobiochemistry in cortical neurons and in spinal cord.

Our research is carried out in close cooperation with Prof. Dr. Luc Dupuis (INSERM, Strasbourg, France), PD Dr. Dr. Francesco Roselli (German Center for Neurodegenerative Diseases, Ulm), prof. Jochen Weishaupt (Dept. of Neurology, Ulm University) and Prof. Dr. P. Wong, Johns Hopkins University, Baltimore. We work in close cooperation with the "Molecules to Man" imaging center of Ulm University.

4.3 Epidemiologisches ALS-FTD-Register Schwaben



Leitung:

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

4.3 Epidemiological ALS FTD Registry Swabia



Management:

Prof. Dr. med. A. C. Ludolph
PD 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. Unter Mitarbeit von >50 Kooperationspartnern in Kliniken und Praxen in Schwaben sammeln unsere Study Nurses unermüdlich klinische Daten, Fragebogendaten und Blut. Das Register hat eine sehr hohe Vollständigkeit der erfassten Fallzahlen aufzuweisen (82%) und wird fortlaufend geführt in enger Kooperation mit >50 Kooperationspartnern in neurologischen und neu-erding auch psychiatrischen Kliniken

Since 2010, the first German epidemiological ALS Register Swabia has been able to use the attached case-control study to collect epidemiological data in Germany on the incidence and prevalence of ALS. Working together with >50 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 in close cooperation with >50 cooperation partners in neurological and recently also psychiatric clinics and practices as well as the surrounding university

und Praxen sowie den umliegenden Universitätskliniken. Unter Leitung von Prof. Ludolph und Fr. PD 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. Inzwischen sind über 2500 Patienten in das Register eingeschlossen und werden im jährlichen Abstand besucht und hinsichtlich der Krankheitsentwicklung befragt.

Mittels der Fall-Kontroll-Studie ist es mit alters-/ geschlechts- und wohnort-bezogenen Kontrollen möglich, Aussagen über die Risikofaktoren zu etablieren. In 2019 ist es gelungen, einige Biomarker aus Daten des Registers zu gewinnen und interessante Hinweise zum Verlauf der Erkrankung zu erhalten.

Unsere Untersuchung ergab neue Hinweise, dass die Veränderungen der körperlichen Aktivität bei ALS-Patienten bereits Jahre vor der klinischen Manifestation der ALS vorhanden sind. Ähnlich zeigt bei ALS Patienten das Körpergewicht einen plötzlichen Gewichtsabfall etwa 9 Jahre vor der ALS-Erkrankung, wenn sich die Stoffwechselsituation offensichtlich bereits drastisch ändert. Zu diesem Zeitpunkt kann der Gewichtsabfall aber noch nicht an einer abnehmenden Muskelmasse durch Lähmungen liegen, da

hospitals. Under the direction of Prof. Ludolph and Dr. Rosenbohm, the epidemiological data of Prof. Nagel, Prof. D. Rothenbacher and coworkers are epidemiologically evaluated and recorded in a database. In 2014, an extension of the ALS registry to frontotemporal lobar degeneration, a disorder associated with the neurodegenerative spectrum, with associated pathological and genetic overlaps to ALS has been achieved. Meanwhile, over 2500 patients are enrolled in the registry and are visited at annual intervals for interviews about disease development.

Using the case-control study, it is possible to establish statements about the risk factors using controls matched for age/gender and place of residence. In 2019, several biomarkers were obtained from data from the registry and new information on the course of disease in ALS patients was obtained.

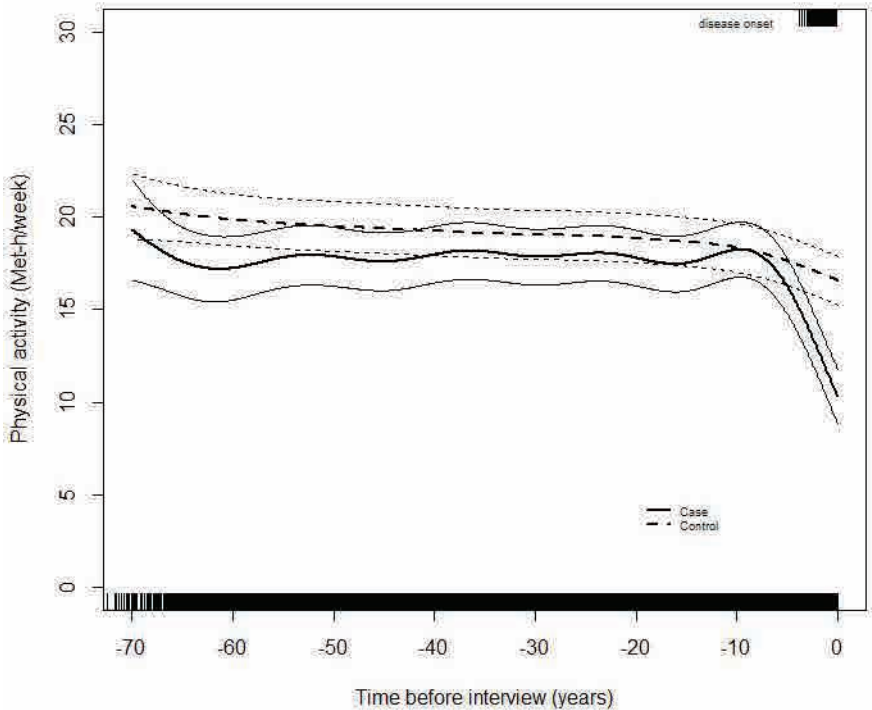
Our investigation has provided new evidence that changes in physical activity of ALS patients are already present years before the clinical manifestation of ALS. Also body weight shows a sudden weight loss about 9 years before ALS diagnosis, when the metabolic situation apparently already changes drastically. However, at this time, weight loss may not be due to diminishing muscle mass due to paralysis, since the onset of ALS is defined by the first onset of paresis 9 years later. It is therefore assumed that a changed metabolic situation long before the paralysis begins indicates the disease process.

Interestingly, ALS patients with moderate physical activity (approx. 2.5

der Krankheitsbeginn der ALS durch das erste Auftreten einer Parese definiert ist. Man geht deshalb davon aus, dass eine veränderte Stoffwechselsituation lange vor Beginn der Lähmungen schon den Krankheitsprozess anzeigt. Interessanterweise zeigen ALS-Patienten mit einer mittleren körperlichen Aktivität (ca. 2,5 h Radfahren pro Woche) eine bessere Prognose als Patienten, die sich nicht oder sehr stark körperlich verausgaben. Dies gilt auch für die Bewegungsintensität Jahre vor Erkrankungsausbruch.

hours of cycling per week) show a better prognosis than patients without any exercise or very heavy physical activity. This also applies to the exercise intensity years before the onset of the disease.

Further analyses aimed to obtain clues to possible mechanisms by measuring biomarkers of metabolism.



Zeitverlauf der körperlichen Aktivität (Arbeit + Freizeit) in metabolischen Äquivalenten pro Woche in den vergangenen bis zu 70 Jahren für Patienten und gesunde Kontrollen.

Changes in physical activity in up to 7 decades before Interview in ALS patients and controls.

Weitere Analysen verfolgten das Ziel, Hinweise auf mögliche Mechanismen durch die Messung von Biomarkern des Metabolismus zu erhalten. Schlüsselhormonen des Energiestoffwechsels als Biomarker sind zirkulierende Spiegel mehrerer Adipokine als Hormone, die vom Fettgewebe in direkter Korrelation mit ihren Energiespeichern sezerniert werden. Die Auswertungen zeigten, dass die Serumkonzentrationen von Leptin und Adiponectin, stark und unabhängig mit dem ALS-Risiko verbunden waren. Als weiterer Biomarker war Retinol binding protein (RBP)-4 als Marker für Insulinresistenz und Vitamin A-Metabolismus unabhängig von den Leptin- und Adiponectinspiegeln invers mit dem primären Risiko und der Prognose von ALS assoziiert.

Key hormones of energy metabolism like adipokines are secreted by adipose tissue in direct correlation with their energy stores. The evaluations showed that the serum concentrations of leptin and adiponectin were strongly and independently associated with ALS risk. As a further biomarker, retinol binding protein (RBP) -4, as a marker of insulin resistance and vitamin A metabolism was inversely associated with the primary risk and prognosis of ALS irrespective of leptin and adiponectin levels.



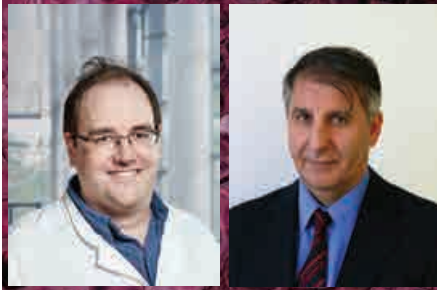
ALS-FTD-Register Schwaben Kooperationstreffen

4.4 Neurologisches Apherese- und Therapiezentrum (NATZ)



Leiter:

PD 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 der innovative neurologische Therapien durchgeführt werden. Ein Teil dieser Therapien wird in klinischen Studien erprobt.

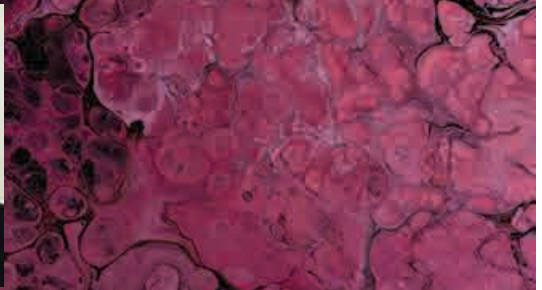
Schwerpunkt des NATZ ist die Apheresetherapie, dabei handelt es sich um extrakorporale Therapieverfahren zur Entfernung von Blutbestandteilen, wie beispielsweise Autoimmunantikörpern. Neben der bewährten Plasmapherese (Plasmaaustausch, PE), bei welcher ein Teil des Blutplasmas der Patienten durch eine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

4.4 Neurological Center for Apheresis and Therapies (NATZ)



Head:

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



Team:

Dr. med. T. Fangerau
Dr. med. A. Wassner

Head of Nursing Team:

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 extracorporal 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 immunoadsorption (IA)

ersetzt wird, kommt seit 2013 darüber hinaus die Immunadsorption (IA) zur Anwendung, mit Hilfe derer hochselektiv Immunglobuline gebunden und aus dem Blut der Patienten entfernt werden können. Bei der IA handelt es sich um ein 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 ein Fokus unserer Arbeit im NATZ auf der Durchführung klinischer Studien liegt.

technique in which immunoglobulins can be removed selectively. In our experience IA is a 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 one focus of our work in NATZ is the conduction of clinical studies.

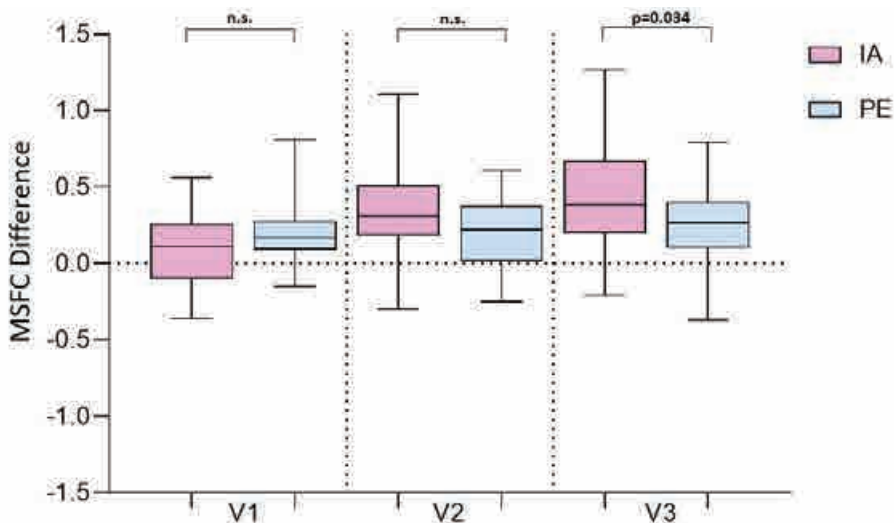


Abb.1 Differenzen des MSFC nach 4 Wochen im Vergleich zur Baseline (primärer Endpunkt)
Patienten in der Immunadsorptions- (IA-) Gruppe zeigten nach 4 Wochen (V3) einen signifikant größeren Anstieg des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) Score im Vergleich zu Patienten der Plasmapherese (PE-) Gruppe ($p=0.034$)

Fig. 1: MSFC difference to baseline after 4 weeks (primary endpoint)

Patients in the immunoadsorption (IA) group showed a significantly larger improvement after 4 weeks (V3) in the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) Score compared to patients in the plasma exchange (PE) group ($p=0.034$).

Im Jahr 2019 beendeten wir eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie zum Vergleich von Nutzen und Verträglichkeit von PE und IA zur Behandlung des steroid-refraktären MS-Schubs, deren Ergebnisse kürzlich publiziert wurden (Dorst et al., *EClinicalMedicine* 2019). Hierbei ergaben sich Hinweise auf eine Überlegenheit der Immunadsorption, da Patienten in dieser Behandlungsgruppe nach 4 Wochen signifikant geringere Krankheitssymptome aufwiesen (Abb. 1).

Darüber hinaus zeigten IA-Patienten eine höhere Ansprechrate (87% vs. 77%), keine erneute Verschlechterung der Schubsymptomatik im weiteren Verlauf (dies war bei 3 PE-Patienten der Fall) und generell größere Verbesserungen auch in den sekundären Endpunkten (Expanded Disability Status Scale (EDSS), Lebensqualität, Visus, Neuropsychologie). Insgesamt kann aber festgehalten werden, dass sich in beiden Gruppen deutliche Verbesserungen zeigten.

Weiterhin zeigten beide Therapieverfahren eine gute Verträglichkeit. So wurde in beiden Gruppen lediglich eine klinisch bedeutsame Komplikation in Form einer Tiefen Venenthrombose beobachtet. Insgesamt wurden im letzten Jahr 106 Patienten mit IA und 20 Patienten mit PE behandelt, was erneut eine Steigerung zum Vorjahr darstellt.

Über die Apherese-Behandlungen hinaus werden im NATZ insbesondere auch die intrathekalen Antisense-Oli-

In 2019, we concluded a randomized, controlled study comparing efficacy and tolerability of PE and IA in patients with steroid-refractory relapse of multiple sclerosis. The results of this study have been published recently (Dorst et al., *EClinicalMedicine* 2019) and suggest a superiority of IA, since patients of the IA group showed a significantly larger improvement of symptoms after 4 weeks (figure 1).

Moreover, patients in the IA group showed a higher response rate (87% vs. 77%), no secondary worsening of relapse symptoms (as opposed to 3 patients in the PE group) and generally larger improvements in secondary endpoints (Expanded Disability Status Scale (EDSS), quality of life, vision, neuropsychology). However, patients showed significant improvements in both treatment groups.

Importantly, both procedures were safe with only one major complication (deep venous thrombosis) occurring in each group. Overall we treated 106 with IA and 20 with PE during 2019, which is again an increase compared to the previous year.

Insgesamt wurden im letzten Jahr 106 Patienten mit IA und 20 Patienten mit PE behandelt, was erneut eine Steigerung zum Vorjahr darstellt.

Apart from apheresis, we conduct the intrathecal application of antisense oligonucleotides in patients with spinal muscular atrophy (SMA), M. Huntington, and amyotrophic lateral sclerosis

gonukleotid-Behandlungen bei Spinaler Muskelatrophie (SMA) sowie im Rahmen von klinischen Studien bei M. Huntington und Amyotropher Lateralsklerose (Patienten mit SOD1-Mutation) sowie zahlreiche weitere klinische Studien bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen durchgeführt.

(SOD1 mutation) as well as multiple other clinical studies for various neuromuscular disorders in the NATZ.



*Figure: The team of the Neurological Center for Apheresis and Therapies in the Clinic of Neurology
Dr. T. Fangerau, Dr. A. Wassner, L. Herbst, PD Dr. J. Dorst, M. Furch, H. Lehner, Dr. M. Senel, Prof. Dr.
H. Tumani (from left)*

4.5



Bildgebende Verfahren in der Neurologie: Magnetresonanztomographie (Arbeitsgruppe Neurolmaging)

Leiter:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

**Mitarbeiter:**

Prof. Dr. rer. nat. H.-P. Müller
Dr. biol. hum. M. Gorges
(Sektion Neurophysiologie) bis 31.12.2019
S. Fuchs (Studien-RMTA)
R. Kühne
Medizindoktoranden

Die wissenschaftlichen Projekte im Jahr 2019 zur multiparametrischen strukturellen, mikrostrukturellen und funktionellen MRT-Bildgebung des Gehirns waren weiterhin fokussiert auf Neuroimaging-Marker neurodegenerativer Erkrankungen. Der Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe liegt hier in der Weiterentwicklung der in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Postprocessing-Protokolle für multizentrisch akquirierte Datenkollektive (Plattform TIFT – Tensor Imaging and Fiber Tracking) und der Weiterentwicklung des translationalen Ansatzes im Tiermodell bei der mikrostrukturellen und funktio-

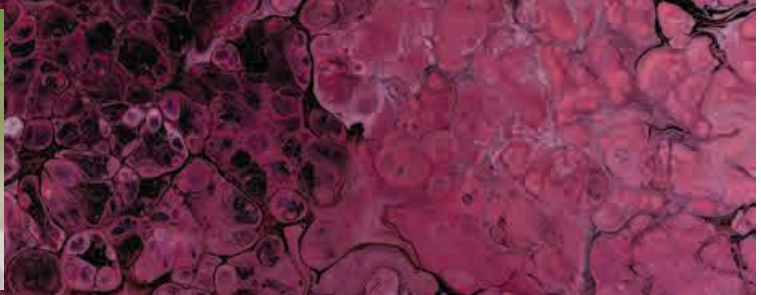
4.5



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

Head:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

**Team:**

Prof. Dr. rer. nat. H.-P. Müller
Dr. biol. hum. M. Gorges
(Section Neurophysiology) since 31.12.2019
S. Fuchs (study RMTA)
R. Kühne
doctoral candidates

The scientific projects in 2019 for multiparametric structural, microstructural, and functional MR-Imaging of the brain were focussed on neuroimaging markers in neurodegenerative diseases. The Neurolmaging group further expanded the development of postprocessing protocols to multicenter data samples (platform TIFT – Tensor Imaging and Fiber Tracking). The translational application of microstructural and functional small animal brain MRI to animal models was further developed.

nellen Kleintier-Gehirn-MRT.

Multizentrische Studien

Parkinsonsyndrome

In einer longitudinalen Multicenter-Initiative mit Fokus auf die demenzielle Entwicklung bei M. Parkinson (LANDSCAPE-Studie) wurden 626 strukturelle MR Datensätze aus 6 nationalen Zentren (Dresden, Frankfurt, Kiel, Marburg, Tübingen, Ulm) unter Federführung von Ulm ausgewertet. Longitudinal werden strukturelle Konnektivitätsanalysen in Abhängigkeit vom kognitiven Status durchgeführt. Strukturell zeigen sich bereits bei nicht-dementen Parkinsonpatienten Veränderungen, die sich mittels DTI insbesondere in subkortikalen Strukturen nachweisen lassen, aber noch kompensiert werden können. Als Korrelat kognitiver Beeinträchtigung zeigen sich primär in Gedächtnis-assoziierten Arealen im Temporallappen und im Hippocampus mikrostrukturelle Schädigungsmuster (Gorges et al., *Ther Adv Neurol Disord* 2019). In einer longitudinal angelegten Analyse morphologischer Veränderungen mittels Atlas-basierter Volumetrie (in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich) und Cortical Thickness-Analysen konnten konsistent zu den DTI-Ergebnissen longitudinale Volumenverluste bereits bei nicht-dementen Patienten sowie eine regionale Ausdünnung der Hirnrinde nachgewiesen werden (Gorges et al., *Hum Brain Mapp* 2020).

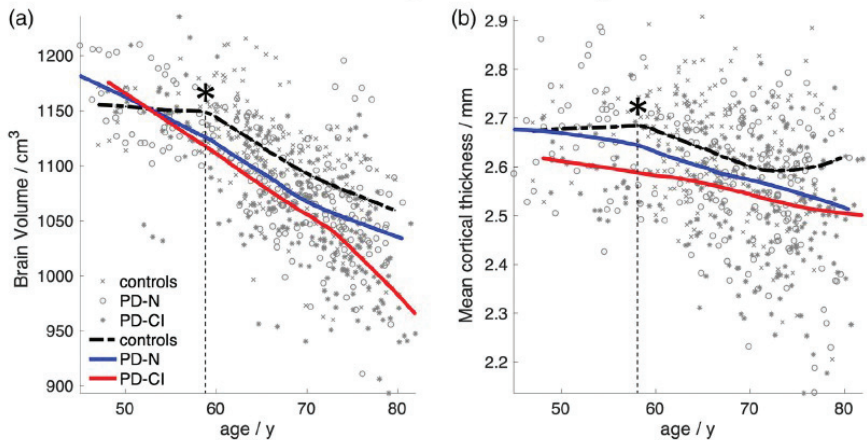
Multicenter studies

Parkinsonian syndromes

In a longitudinal multicenter-initiative on "Parkinson's disease and dementia: a longitudinal study" (LANDSCAPE study), 626 structural and functional MRI data sets from six German sites (Dresden, Frankfurt, Kiel, Marburg, Tübingen, Ulm) have been and will be analyzed in Ulm (longitudinal structural connectivity analyses). In patients with Parkinson's disease without dementia, DTI showed microstructural alterations especially in subcortical areas, while microstructural alterations in memory-associated brain areas in the temporal lobes and in the hippocampus were associated with cognitive impairment (Gorges et al., *Ther Adv Neurol Disord* 2019). In a longitudinal analysis of morphological alterations by atlas-based volumetry (in cooperation with Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Swiss Epilepsy Center Zürich) and cortical thickness analysis, volume loss could be detected already in cognitively unimpaired patients in agreement with the DTI-based results. Furthermore, by use of a data-driven model of image and pattern recognition, it could be shown that regional volume loss and cortical thickness decrease were predictive for the development of dementia (Gorges et al., *Hum Brain Mapp* 2020).

For multisystem atrophy (MSA), a further analysis of DTI data sets from the PROMESA-study (Safety and efficacy of epigallocatechin gallate in multiple system atrophy; Levin et al., *Lancet Neurol* 2019) by the WG Neuroimaging of the Ulm University as the analysis center is projected.

Smoothed measurement trajectories from longitudinal MRI data



Longitudinale Entwicklung des Gehirnvolumens (links) und der kortikalen Dicke (rechts), bei kognitiv eingeschränkten (PD-CI), kognitiv unauffälligem M. Parkinson (PD-N) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (controls).

Longitudinal development of brain volume (left) and cortical thickness (right) in cognitively impaired (PD-CI) and cognitively unimpaired (PD-N) patients with Parkinson's disease compared to controls.

Für die Multisystematrophie (MSA) ist eine weiter führende Analyse der advanced MRI-Datensätze (DTI) der Daten der PROMESA-Studie (Safety and efficacy of epigallocatechin gallate in multiple system atrophy; Levin et al., Lancet Neurol 2019) durch die AG NeuroImaging der Universität Ulm als Analysezentrum in Planung.

Motoneuronerkrankungen

Über die Aktivitäten der internationalen NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS), die 2019 in Oxford (UK) das jährliche Arbeitsgruppentreffen abhielt, hinaus erfolgte die Validierung mono- und multizentrischer Ergebnisse zu mikrostrukturellen Veränderungen bei der ALS mittels

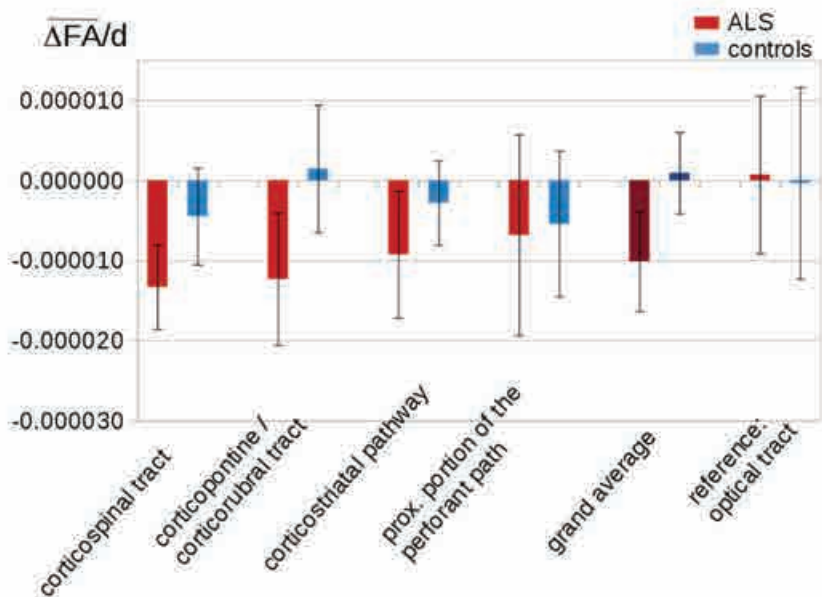
Motor neuron diseases

Beyond the activities of the international NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) (2019 annual meeting in Oxford, UK), the validation of microstructural alterations in ALS by DTI has been performed in a multicentric approach in 2019, based on the expertise of our group as the analysis center. Here, studies of longitudinal DTI-based microstructural alterations in ALS in cooperation with Prof. Dr. S. Kalra, University of Alberta, Canada and the imaging centres of the Canadian ALS Neuroimaging Consortium (CALSNIC) have been performed (publication under review).

DTI-Methoden im Rahmen eines multizentrischen Ansatzes: Basierend auf der Expertise der AG NeuroImaging der Universität Ulm als Analysezentrum wurden weitere Untersuchungen zu longitudinalen DTI-basierten mikrostrukturellen Veränderungen bei der ALS in Zusammenarbeit mit Prof. Kalra, University of Alberta, Kanada und den vier Bildgebungszentren des Canadian ALS Neuroimaging Consortium (CALSNIC) finalisiert, die entsprechende Veröffentlichung befindet sich im Reviewverfahren.

Other neurodegenerative diseases

Within the framework of the European Huntington's Disease Network (EHDN), 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 technical marker for clinical trials. The approach of atlas-based volumetry was analyzed in cooperation with Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Swiss Epilepsy Centre Zürich, for longitudinal alterations of the striatum as a potential study read-out in HD, including effect sizes for the first time (Müller et al., Parkinsonism Relat Disord 2019).



Longitudinale traktweise Veränderungen der Mikrostruktur bei ALS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen, detektiert mittels DTI-basierter Metriken (fraktionale Anisotropie – FA) (Daten der CALSNIC-Studie (66 ALS Patienten und 43 Kontrollen, Analysezentrum Ulm).

Longitudinal tractwise alterations of the microstructure in ALS-patients compared to controls, detected by DTI-based metrics (fractional anisotropy – FA) (data of the CALSNIS-study (4 canadian centers, 66 ALS patients and 43 controls, analysis center Ulm).

Andere neurodegenerative Erkrankungen

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 mikrostruktureller Konnektivitäts-Veränderungen mit dem Ziel der Etablierung der multiparametrischen MRT als biologischer Marker für klinische Studien. Die Methode der Atlas-basierten Volumetrie wurde bei M. Huntington erfolgreich angewendet zur Untersuchung von longitudinalen Veränderungen des Striatums als Studien-Read out (mit erstmaliger Etablierung entsprechender Effektgrößen) (Müller et al., Parkinsonism Relat Disord 2019).

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).

MRT-Monitoring

Die Neurologische Klinik nahm auch im Jahr 2019 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

The WG NeuroImaging is a coordination center for MRI data acquisition and data analysis in the network for fronto-temporal lobar degenerations, together with Prof. M. L. Schroeter (Leipzig).

MRI monitoring

Also in 2019, the Dept. of Neurology participated in numerous international pharmacological clinical trials with MRI monitoring, especially in the treatment of multiple sclerosis and dementia syndromes. Here, the Dept. of Neurology is well established in the acquisition of standardised MRI protocols due to its long-standing experience. In cooperation with Prof. Dr. H.-J. Huppertz, the method of voxel-based 3D-MRI analysis was applied together with PD Dr. J. Wagner to the MRI screening for cortical malformations/focal cortical dysplasia in epilepsy syndromes.

Research focus microstructural and functional MR-Imaging as a biomarker

A methodological focus of the NeuroImaging group is the individual subject characterization by use of MRI biomarkers. In the light of the neuropathological concept of ALS staging, the individual characterization by tract-specific MRI-biomarkers was further developed. In 2019, an application of the in vivo staging principles to progressive bulbar paralysis (PBP) could be performed and an in vivo alteration pattern of corticoefferent fibres according to the ALS disease propagation model could be demonstrated. These results support the classification of this phenotype as an ALS variant with the

der langjährigen Studien-Expertise für standardisierte MRT-Protokolle als MRT-Zentrum sehr gut eingeführt. Klinisch wurde zusammen mit PD Dr. J. Wagner die Methode der Voxel-basierten 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.

Forschungsschwerpunkt mikro- strukturelle 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 traktspezifischer MRT-Biomarker weiter etabliert. 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. Im Jahr 2019 wurden die in vivo-Staging-Prinzipien auf weitere ALS-Varianten wie die progressive Bulbärparalyse (PBP) angewendet, und es konnte in vivo ein Schädigungsmuster der kortikoefferenten Trakte entsprechend dem ALS-Propagations-Modell gezeigt werden. Dieses Ergebnis stützt die Einordnung dieses weiteren ALS-Phänotyps als Variante der ALS und damit die klinische Behandlung dieser Patienten wie bei ALS einschließlich des Einschlusses in klinische Studien

consequence of treatment of the patients as ALS and the inclusion into ALS clinical trials. DTI-studies in additional restricted ALS phenotypes like flail limb syndromes are planned. A further application of this concept is the comparative analysis to familial ALS including patients with the c9orf72 mutation (publication under review).

In addition, the TOI-based analysis according to the ALS staging pattern was applied to the growing Ulm cohort of presymptomatic ALS mutation carriers (organization of the cohort: J. Kassubek).

For this work, H.-P. Müller received the first Scientific Award of SANA 2018 which was awarded in 2019, with the title „MR-tomographic in vivo characterization of the staging in ALS and its variants PMA and PLS“.

In an imaging study for the in vivo staging in Parkinson's disease, connectivity of networks is investigated, i.e., it is investigated if the Braak stages can be imaged by MRI-based diffusion-weighted imaging; this study was funded by the Josef and Therese Mayer Foundation.

Research focus structural MR-Imaging

In studies in cooperation with the Neural Networks in Neurology Group (PD Dr. F. Roselli), the translational approach to analyse functional and structural networks in humans and mice was investigated. The aim of the project is a deeper pathophysiological understanding of the underlying network

zur ALS. DTI-Studien zu weiteren restringierten Phänotypen der ALS wie z.B. der Flail Limb Syndrome sind geplant. Die weitere Anwendung dieses Konzepts erfolgte als vergleichende Analyse von familiären ALS-Formen wie ALS bei c9orf72-Mutation (Publikation im Reviewverfahren). Zudem wurde das TOI-basierte Analyseverfahren entsprechend dem neuropathologischen ALS-Staging auf die weiter wachsende Ulm-Kohorte von präsymptomatischen ALS-Genträgern angewendet (Organisation der Kohorte: J. Kassubek).

Für die Arbeiten zu diesem Themenkomplex erhielt Herr Professor H.-P. Müller den im Jahr 2019 verliehenen Wissenschaftspreis der SANA 2018; der Titel der eingereichten Arbeit lautete „MR-Tomographische in vivo Charakterisierung der Krankheitsstadien bei der Amyotrophen Lateralsklerose und ihrer Varianten Progressive Muskelatrophie und primäre Lateralsklerose“.



SANA Wissenschaftspreis Verleihung 2019

SANA Science Award Ceremony 2019

pathology in the presymptomatic state. The technique of volumetry of the hypothalamus was applied to a large cohort of patients with Parkinson's disease to demonstrate that the hypothalamus (and hypothalamic hormones) is not altered in this neurodegenerative disorder (Gorges et al., Mov Disord 2019) (supported by a grant from "Deutsche Parkinsongesellschaft e.V.").

Research focus pattern recognition and machine learning

Structural investigations in patients with motor neuron disorders show macro- and microstructural alterations of the corpus callosum. These alterations were now quantified in T1-weighted images by application of a texture-based pattern recognition algorithm. Macrostructural atrophy of area 3 of the corpus callosum could be shown as well as alterations in texture parameters entropy and homogeneity (publication in revision).

These volumetric analyses of structural texture alterations together with the established DTI analysis of the microstructure are essential elements for the development of an automated analysis tool for a reliable categorization of ALS patients (including variants) into the Braak staging scheme. This analysis tool will be further developed based on artificial intelligence (AI) by conditioning a machine learning (ML) algorithm. First steps of this extensive software project have been initiated.

Research focus animal MRI

Initiated in 2011, the regular meetings

In einer durch die Josef und Therese Mayer Stiftung geförderten Studie zur in vivo Krankheitsstadienerfassung bei M. Parkinson (Braak-Stadien) mittels bildgebendem Konzept mit einem Fokus auf kognitive Symptome soll die strukturelle Konnektivität auf Netzwerkebene untersucht werden.

Forschungsschwerpunkt strukturelle MRT-Bildgebung

Die Studien in Kooperation mit der AG Neural Networks in Neurology (PD Dr. F. Roselli) mit einem translationalen Ansatz, das funktionelle und strukturelle Netzwerk im Menschen und Kleintier dezidiert zu analysieren, haben das Ziel, ein pathophysiologisches Verständnis der zugrundeliegenden Netzwerkpathologie in einem präsymptomatischen Stadium zu entwickeln. Die Technik zur Hypothalamussegmentierung wurde auf eine Kohorte von IPS Patienten angewendet und es konnte gezeigt werden, dass bei IPS der Hypothalamus zusammen mit hypothalamisch vermittelten Hormonen keine Veränderungen zeigt (Gorges et al., Mov Disord 2019) (Nachwuchsförderung durch die Deutsche Parkinsongesellschaft e.V.).

Forschungsschwerpunkt Mustererkennung und maschinelles Lernen

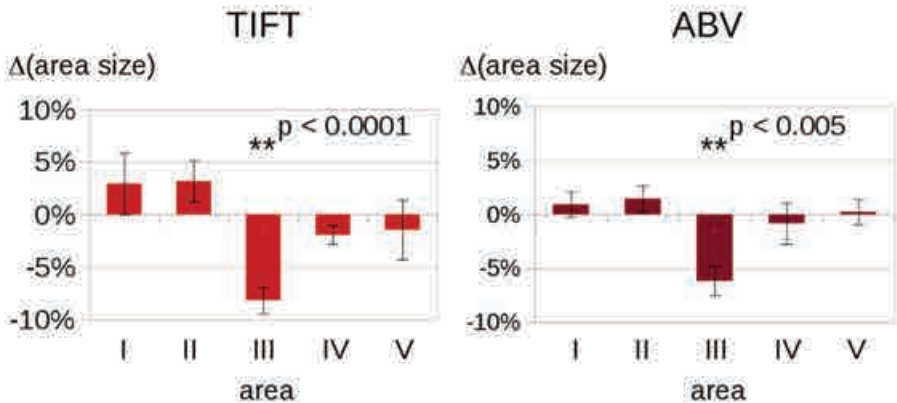
Strukturelle Untersuchungen bei Patienten mit Motoneuronerkrankungen weisen auf makro- und mikrostrukturelle Veränderungen im Corpus Callosum (CC) hin. Diese Veränderungen werden mit T1-gewichteter Bildgebung unter Verwendung eines texturbasierenden Mustererkennungsalgorithmus

of the “Small animal MRI Working Group” together with the Core Facility Small Animal MRI (Prof. V. Rasche) and with the participation of various working groups of the Department of Neurology and other departments at the NCU together with Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, were continued in 2019 as „Workgroup Translational Neuroimaging“ within the MoMAN - Center for Translational Imaging (<https://www.uni-ulm.de/einrichtungen/moman/>).

The focus of the WG NeuroImaging in this respect is the methodological development of translational applications of the multiparametric DTI and IFC-MRI protocols. Longitudinal alteration patterns of the microstructure by DTI in a cohort of ALS model mice (TDP43G298S) in cooperation with the groups Weishaupt and Roselli and the Core Facility Small Animal MRI (Prof. V. Rasche) were published (Müller et al., Transl Neurodeg 2019).

In an additional translational project together with Dr. L. Dupuis, University of Strasbourg, France, the hypothalamus-connectome in the ALS-mouse model is going to be investigated.

In cooperation with the Institute for Anatomy and Cellbiology of the University of Ulm (Prof. Dr. T. Boeckers, Dr. M. Schön), longitudinal volumetric alterations of brain structures in a SHANK3-transgene mouse model were investigated with the TIFT application Tissue Classification Software (Schön et al., Front Neural Circuits 2019).



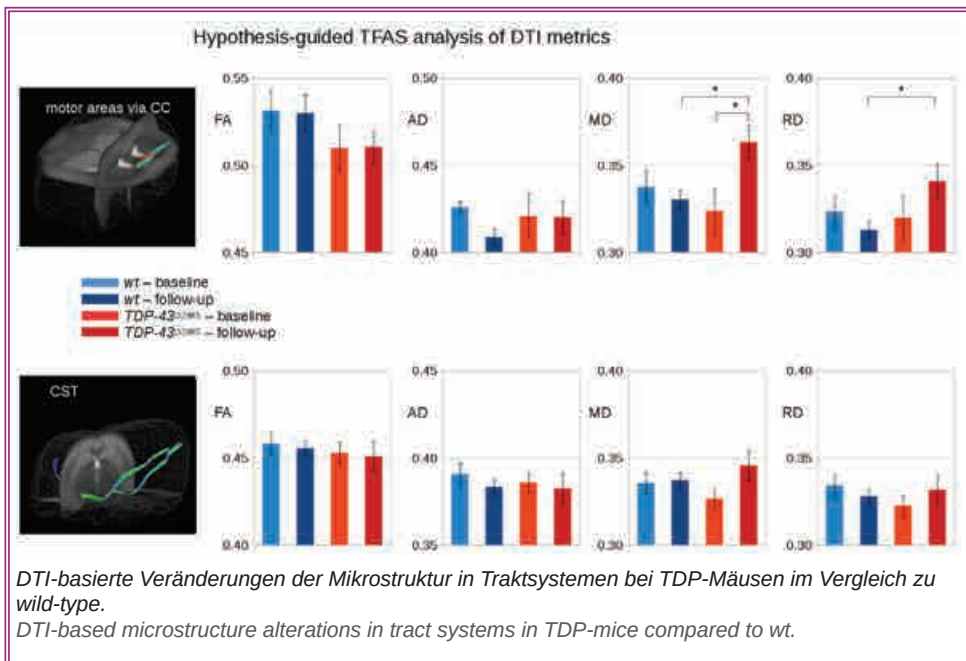
Nachweis der Atrophie des Segments 3 des Corpus Callosum bei Patienten mit Primärer Lateralsklerose im Vergleich zu Kontrollen mittels TIFT Software und Atlas-basierter Volumetrie (ABV). Atrophy of area 3 of the corpus callosum in patients with primary lateral sclerosis compared to controls both by TIFT software applications and by Atlas-based volumetry (ABV).

untersucht. Es konnte sowohl eine makrostrukturelle Atrophie des CC-Segments 3 nachgewiesen werden wie auch strukturelle Veränderungen der Texturparameter Entropie und Homogenität (Publikation in Revision). Diese volumetrischen Analysen zu strukturellen Texturunterschieden zusammen mit den etablierten Analysen der Mikrostruktur via DTI sind wesentliche Elemente zur Entwicklung eines automatischen Analysewerkzeugs, welches es erlauben soll, eine zuverlässige Einteilung von ALS Patienten (inklusive von Varianten) in das Braak-Schema durchzuführen. Dieses Analysewerkzeug wird weiter entwickelt, indem basierend auf Künstlicher Intelligenz (KI) ein „Machine Learning“ (ML)-Algorithmus konditioniert wird, um dann auf ein Analysekollektiv angewendet zu werden. Erste Arbeiten dieses umfangreichen Software-Projektes wurden bereits durchgeführt.

In this context, the human Phelan-McDermid (PMcD)-syndrome (orphan disease (OMIN 606232) as a SHANK-associated disease was investigated and the analysis was linked to a model of SHANK3-transgene mice in a translational project. DTI could show that patients with PMcD-syndrome show alterations in the microstructure of specific tract systems (Jesse et al., Ann Clin Transl Neurol 2020).

Forschungsschwerpunkt Tier-MRT

Das seit dem Jahr 2011 regelmäßig von der AG NeuroImaging organisierte 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) ist 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 multiparametri-

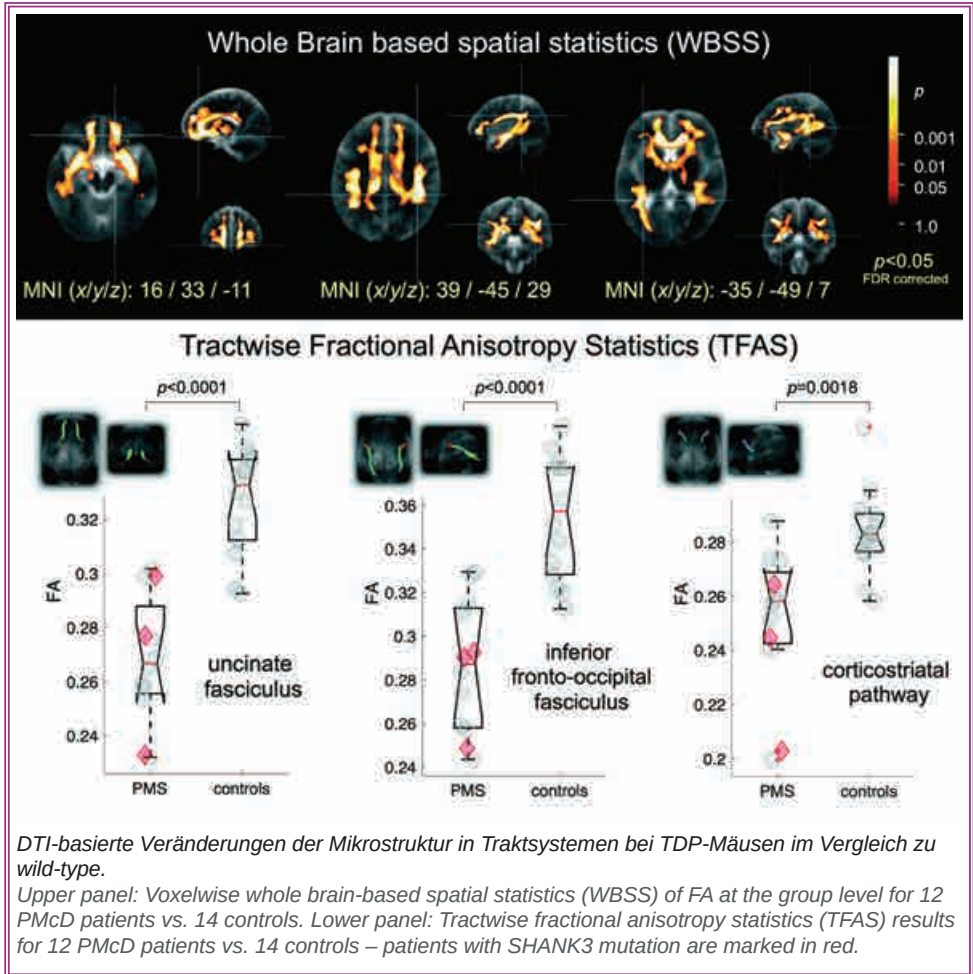
schen Bildgebung in Kombination von DTI mit IFC-MRT. Longitudinale Veränderungsmuster der Mikrostruktur mittels DTI-Methoden in einer Kohorte von Mäusen eines ALS-Modells (TD-P43G298S) in Zusammenarbeit mit den AG Weishaupt und Roselli und der Core Facility Small Animal MRI (Prof. V. Rasche) wurden publiziert (Müller et al., Transl Neurodegen 2019).

In einem gemeinsamen translationalen Projekt zusammen mit Prof. L. Dupuis, Universität Strasbourg, und der AG Neural Networks in Neurology (PD Dr. F. Roselli) wird zudem das Hypothalamus-Konnektom beim ALS-Mausmodell bearbeitet.

In einer Kooperation mit dem Institut für Anatomie und Zellbiologie Universität Ulm (Prof. Dr. T. Boeckers, Dr. M. Schön) wurden in einem SHANK3-transgenen Mausmodell mit der TIFT-Anwendung Tissue Classification Software der AG NeuroImaging Veränderungen von Gehirnstrukturen volumetrisch longitudinal untersucht (Schön et al., Front Neural Circuits 2019).

In diesem Zusammenhang wurde in einem translationalen Projekt parallel das in seiner phänotypischen Ausprägung sehr variable humane Phelan-McDermid (PMcD)-Syndrom (orphan disease (OMIN 606232) als SHANK-assoziierte Erkrankung und im translationalen Modell SHANK3-transgene Mäuse untersucht. Mittels DTI konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer genetisch gesicherten Diagnose eines PMcD-Syndroms Veränderun-

gen bzgl. der Mikrostruktur der spezifischen Traktsysteme aufweisen (Jesse et al., Ann Clin Transl Neurol 2020).



4.6 Botulinumtoxin und Dystonie Therapie



Leiter:

Prof Dr. med. E.H. Pinkhardt



Ärzte:

Dr. med. A. Wassner
Dr. med. P. Fathinia (i.R. der Schmerzzambulanz)
Dr. med. S. Ileva (Dr.?)

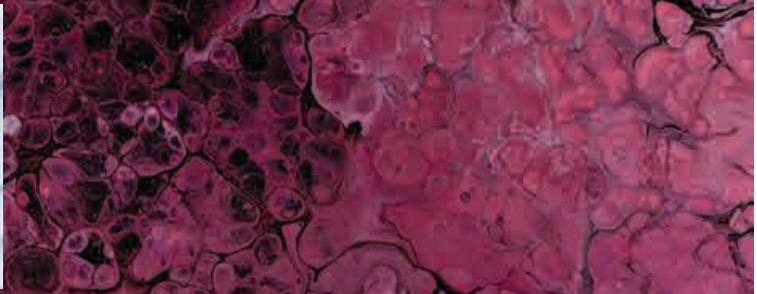
Dystonien sind Bewegungsstörung mit unwillkürlichen Kontraktionen der Muskulatur, die zu unnatürlichen Bewegungen, abnormen Haltungen oder bizarren Fehlstellungen von Körperteilen führen. Die Dystonie ist einerseits eine eigene Krankheitsentität (idiopathische Torsionsdystonie und Varianten), oder ein klinisches Syndrom im Rahmen anderer Grunderkrankungen (symptomatische Dystonie) oder ein Krankheitssymptom (z. B. „Off“-Dystonie bei Morbus Parkinson). Die Behandlung von Dystonien stellt eine besondere Herausforderung dar, da orale medikamentöse Therapie meist unzureichend wirken und/oder bereits in niedrigen Dosierungen oft nicht tolerierbare Nebenwirkungen zeigen. Die Therapie stützt sich daher in vielen Fällen auf die symptomatische

4.6 Botulinum Toxin and Dystonia Treatment



Head:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt



Team:

Dr. med. A. Wassner
Dr. med. P. Fathinia
Dr. med. S. Ileva

Dystonias are a group of movement disorder with involuntary contractions of the musculature leading to unnatural movements, abnormal postures or bizarre misalignments of body parts. On the one hand, dystonia is a distinct disease entity (idiopathic torsion dystonia and variants), or a clinical syndrome in the context of other underlying diseases (symptomatic dystonia) or a disease symptom (eg „off“ dystonia in Parkinson's disease).

The treatment of dystonia presents a particular challenge, since oral drug therapy is usually inadequate and / or often produces intolerable side effects even at low doses.

The therapy is therefore often based on the symptomatic treatment with local injections of botulinum toxin or deep brain stimulation (DBS) in parti-

Be-handlung mit lokalen Injektionen von Botulinumtoxin oder einer tiefen Hirnstimulation (DBS) in besonders schweren Fällen. Die Behandlung mit DBS wird in einer gemeinsamen Ambulanz mit der Ambulanz für Bewegungsstörungen durchgeführt. Die Operation selbst erfolgt in der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Ulm in Kooperation mit OÄ Frau Dr. Bänzner und Frau Dr. A. Heckel.

Die Therapie der lokalen intramuskulären oder subkutanen Injektion von Botulinumtoxin kann über die Grenzen verschiedener neurologischer Erkrankungen hinweg zur Behandlung unwillkürlicher Muskelkontraktionen aber auch zur Reduktion von Sialorrhoe und Hyperhidrose eingesetzt werden. Das Spektrum der Erkrankungen, die in der Ambulanz für Botulinumtoxin behandelt werden umfasst:

Dystonien	• 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	

cularly severe cases. Treatment with DBS is performed in a joint outpatient clinic with the outpatient department for movement disorders. DBS surgery itself takes place in the Clinic for Neuro-Surgery of the University Hospital Ulm in cooperation with OÄ Dr. med. Bänzner and Dr. med. A. Heckel.

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.

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	

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 Anbindung an die jeweiligen Spezialambulanzen abzustimmen.

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 stationären Aufenthaltes in Abstimmung mit den behandelnden Ärzten und Physiotherapeuten eine Therapie mit Botulinumtoxin zur funktionellen Verbesserung und Erleichterung der pflegerischen oder hygienischen Situation erhalten.

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

Die Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dr. Bernd Lapatki (Ärztlicher Direktor der Klinik für Kieferorthopädie und Ortho-

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

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

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

The cooperation with Prof Dr. Dr. B. Lapatki (director of the department for orthodontics, Ulm University) was continued. Mimic muscles are examined with the special method of high-density surface EMG. We aim to improve botulinumtoxin therapy by hands of a better understanding of the muscu-

dontie der Universitätsklinik Ulm) wurde weitergeführt, bei der die krankhaft veränderte Aktivität der Gesichtsmuskulatur mittels einer besonders genauen Muskelableitung (high density Oberflächen-EMG) kartografiert wird. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass eine genaue Kartografierung der betroffenen Muskulatur durch diese Technik möglich ist. Die Studie wurde in 2019 weitergeführt. Frau OÄ Dr. Johanna Radeke (Kieferorthopädie) und Frau Dr. Silviya Ileva (Neurologie) führen die Messungen im Rahmen der Forschung durch.

lar 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.

Dr. Johanna Radeke (orthodontics) and Dr. Silviya Ileva perform the ongoing study.



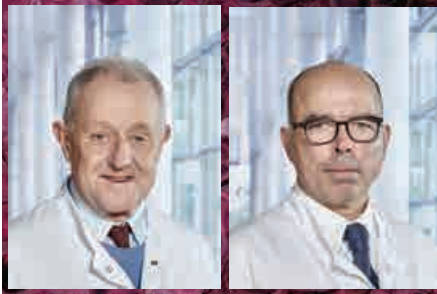
Das Team der Botulinumtoxin Therapie Sprechstunde
The Team of Outpatient Clinic Botulinum Toxin

4.7

Demenzerkrankungen: Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

**Leiter:**

Prof. Dr. med. A. C. Ludolph
Prof. Dr. med. M. Otto

**Ärzte:**

Prof. Dr. med. C. von Arnim (bis 06/19)
Dr. med. D. Polivka
D. Taranu
Dr. med. J. Holbrook

Psychologen:

Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner
Dr. Dipl.Psych. S. Anderl-Straub
Dr. Dipl.Psych. P Fissler
Psych. M.Sc. H. Blum

Study Nurses:

M. Pflüger
T. Pöhler
C. Schäfer
I. König

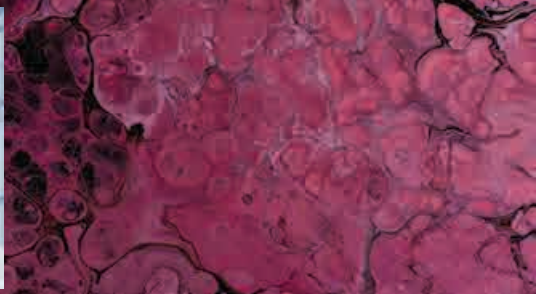
Die Gedächtnissprechstunde ist eine überregionale Anlaufstelle für Menschen mit Gedächtnisstörungen. Wir bieten in der Ambulanz das komplette diagnostische Spektrum zur frühen Diagnostik bereits bei subjektiven Ge-

4.7

Dementia Diseases: Clinical care (memory clinic)

**Head:**

Prof. Dr. med. A. C. Ludolph
Prof. Dr. med. M. Otto

**Team:**

Prof. Dr. med. C. von Arnim (since 06/19)
Dr. med. D. Polivka
D. Taranu
Dr. med. J. Holbrook

Psychologists:

Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner
Dr. Dipl.Psych. S. Anderl-Straub
Dr. Dipl.Psych. P Fissler
Psych. M.Sc. H. Blum

Study nurses:

M. Pflüger
T. Pöhler
C. Schäfer
I. König

The memory clinic is a speciality clinic devoted to the diagnosis and evaluation of patients with concerns about their memory. In the outpatient clinic, we are dedicated to providing patients a timely and thorough evaluation, an

dächtnisstörungen 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 Laborauschlussdiagnostik 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 Anlaufstellen 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 verzögern. Dies resultiert für die Betroffenen und ihre Angehörigen in einer substantiellen Verbesserung ihrer Lebensqualität.

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 diagnosis of various types of dementia is one of the key scientific endeavours of the memory clinic, in part thanks to an established partnership

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. 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 (www.ftld.de).

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

with the neurochemistry laboratory of the Neurology Department of the RKU. 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 frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de). 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 with Tau- or Amyloid-antibodies, decrease of β -Amyloid production and application of Antisense-Oligonukleotids for Tau-reduction. 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 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.

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.

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.

4.8

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

Dr. R. Kassubek seit April 2019

PD Dr. H. Neugebauer bis März 2019

**Ärzte:**

Dr. O. Vintonyak

Dr. Z. Uzelac

Leiterin Logopädie:

B. Lindner-Pfleghar, MSc

Logopädinnen und Logopäden:

F. Schradt, MSc

M. Friedrich

B. Meyer-Täuber

J. Wolfer bis 10.2019

A. Lehnert

V. Grüner

U. Schröder B.A.

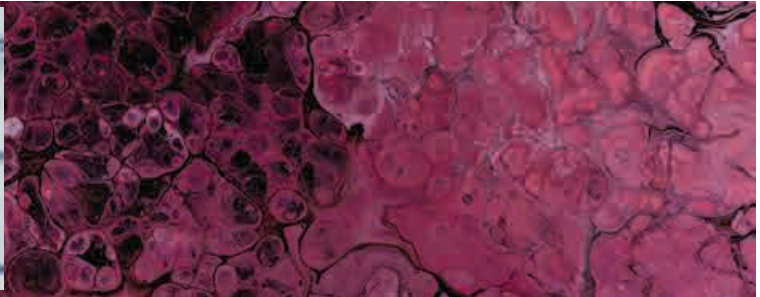
Die logopädische Diagnostik und Therapie ist bei neurologischen Erkrankungen von zentraler Bedeutung, insbesondere bei den in der Neurologischen Klinik im RKU schwerpunktmäßig betreuten Patienten mit Schlaganfällen und neurodegenerativen Erkrankungen. Diese Patienten leiden

4.8

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

Dr. R. Kassubek seit April 2019

PD Dr. H. Neugebauer bis März 2019

**Physicians:**

Dr. O. Vintonyak

Dr. Z. Uzelac

Head of logopaedics:

B. Lindner-Pfleghar, M.Sc.

Logopaedics:

F. Schradt, MSc

M. Friedrich

B. Meyer-Täuber

J. Wolfer since 10.2019

A. Lehnert

V. Grüner

U. Schröder B.A.

Logopaedic diagnostics and therapy is of fundamental importance in neurologic diseases, especially in patients with neurodegenerative disorders and stroke. These patients are in particular risk of Dysphasia, Dysarthria, and Dysphagia and are preferentially treated in the Neurological Clinic of the Univer-

besonders häufig an Sprach-, Sprech- und Schluckstörungen. Eine neurogene Schluckstörung (Dysphagie) tritt bei 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 Kostanpassung 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 kommt auf unserer Stroke Unit insbesondere bei der Erstuntersuchung akuter Schlaganfallpatienten die apparative Schluckuntersuchung (FEES = Flexible Endoskopische Evaluation des Schluckens) niederschwellig zum Einsatz.

Aufgrund der hohen Anzahl von apparativen Schluckuntersuchungen und der damit verbundenen Expertise bieten wir regelmäßig zertifizierte FEES Basisseminare nach dem Ausbildungscurriculum der DGN, DSG und

sity 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.

In 2019, our certified FEES-Basic-Seminars had again a strong appeal to neurologists and logopaedics from Germany, Austria, and Switzerland. The seminars and workshops follow 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 addition, we provide direct supervision of FEES, which is essential for obtaining the certificate of competence and conduct practical exams.

In total numbers, at an average 60 FEES examinations were conducted per month in 2019 in our hospital. In addition, 4 FEES were conducted per

DGG unter der Leitung von Frau B. Lindner-Pfleggar und Dr. W. Schlaegel (Schluckambulanz Fachklinik Ichenhausen) im RKU an und unterstützen ärztliche und logopädische Kollegen in der Erlangung des FEES Zertifikates durch das viel genutzte Angebot der dafür erforderlichen direkten Supervisionen sowie Abnahme der praktischen Prüfungen.

Insgesamt wurden monatlich durchschnittlich 60 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 regelhaft zum Einsatz.

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. In Zusammenarbeit mit unserer Motoneuronarbeitsgruppe wird derzeit der Effekt von Pharynx-Stimulation zusammen mit

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.

Our interest in science is reflected by certain projects. We participated in a prospective study on the evaluation of the prevalence of dysphagia in Huntington's disease, which was supported by the European Huntington Network.

Currently we are conducting 2 multi-centre studies to evaluate different screening protocols to detect dysphagia in patients with acute ischemic stroke. Furthermore we will participate in an international, multi-centre study evaluating characteristic FEES findings in patients with atypical Parkinson Syndromes (FEEMSA).

logopädischer Dysphagietherapie zu einer alleinigen Dysphagietherapie vergleichend untersucht. Unsere Klinik ist zudem als Studienzentrum bei der (2020 beginnenden) internationalen multizentrischen Studie FEEMSA beteiligt, einem Register zu FEES-Befunden bei neurodegenerativen Parkinsonsyndromen („Studie zur systematischen Erfassung der Untersuchungsbefunde des Kehlkopfes bei Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom“). Aktuell erarbeiten wir in einer großen multizentrischen Studie unter der Leitung von Prof. Dziawas aus Münster Protokolle zur Optimierung des Managements von Dysphagien beim akuten Schlaganfall. Für 2020 ist ein Kooperationsprojekt mit der Universität in Joannina, Griechenland geplant, das die Anwendbarkeit eines dort entwickelten Screeningprotokolls zur frühen Detektion klinisch relevanter Dysphagien bei akutem Schlaganfall an unserem großen Schlaganfallkollektiv und unter direkter Validierung durch apparative Diagnostik.



The Dementia Diseases Team

4.9 Entzündliche ZNS- Erkrankungen mit Schwerpunkt MS



Leiter:

Dr. med. M. Senel
Prof. Dr. med. H. Tumani



Ärzte:

Dr. T. Fangerau
D. Taranu
Dr. A. Wassner
Dr. D. Rapp

Studienassistentinnen/Nurses:

H. Fränkle
K. Luckert
H. Ruhland-Furtwängler

Studien-kordinator:

Dr. rer. nat. J. Schuster

Wissenschaftliche MA:

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

Doktoranden

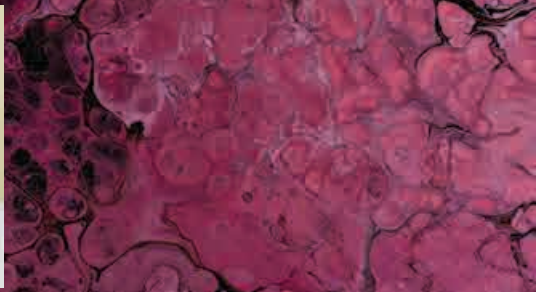
V. Still
E. Werdin
R. Mojib-Yezdani
D. Lamerz
F. Brauchle

4.9 Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis



Head:

Dr. med. M. Senel
Prof. Dr. med. H. Tumani



Team:

Dr. T. Fangerau
D. Taranu
Dr. A. Wassner
Dr. D. Rapp

Study Nurses:

H. Fränkle
K. Luckert
H. Ruhland-Furtwängler

Study Coordinator:

Dr. rer. nat. J. Schuster

Research staff:

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

MD candidates

V. Still
E. Werdin
R. Mojib-Yezdani
D. Lamerz
F. Brauchle

Die Spezialsprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen umfasst die Diagnostik und Therapie von inflammatorischen Erkrankungen des Nervensystems. **Multiple Sklerose (MS)**, andere autoimmun-demyelinisierende Erkrankungen wie **ADEM**, **Neuromyelitis optica (NMO)** und **NMO-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)**, **Neurosarkoidose**, **Neuroborreliose** und andere **erregerbedingte ZNS-Infektionen**, **ZNS-Vaskulitiden** und **systemische Vaskulitiden mit ZNS Affektion** stellen den Schwerpunkt dar. In Kooperation mit PD Dr. Lewerenz werden auch **Autoimmunenzephalitiden (z.B. Anti-NMDAR Enzephalitis)** behandelt.

Im klinischen Bereich werden Differenzialdiagnose und Differentialtherapie der MS in Abhängigkeit von Krankheitsstadium und Behandlungsstatus durchgeführt.

Sämtliche diagnostischen Methoden zur differentialdiagnostischen Einordnung und Verlaufskontrolle einer MS stehen zur Verfügung. Im Rahmen der Diagnostik kommen neben der standardisierten klinischen Untersuchung auch aktuelle **neurochemische Untersuchungen** im Liquor (s. Neurochemisches Labor) und **moderne bilddiagnostische Methoden** (standardisierte Messung des Hirnparenchyms, optische Kohärenztomographie (OCT)) zur Anwendung.

Wir beraten über die Einleitung, Umstellung, sowie Beendigung verlaufsmodifizierender Immuntherapien.

Im Bereich der MS-Therapie werden alle therapeutischen Optionen (**Immunmodulatoren**, **Immunsuppres-**

The outpatient unit specialized on inflammatory CNS diseases offers diagnostic procedures and treatment options for inflammatory diseases, with emphasis on multiple sclerosis (MS), other autoimmune demyelinating diseases such as ADEM, neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders (NMOSD), neurosarcoidosis, neuroborreliosis and other CNS infections, CNS vasculitis and systemic vasculitis with CNS affection. In cooperation with PD Dr. Lewerenz, autoimmune encephalitis (e.g., anti-NMDA) is also being treated.

Differential diagnosis and differential therapy of MS are performed depending on disease stage and treatment status of the patients.

All diagnostic methods for the differential diagnostic classification and follow-up of MS are available. In addition to the standardized clinical examination, current neurochemical tests in the CSF (see Neurochemical Laboratory), and modern diagnostic methods (standardized measurement of the brain parenchyma, optical coherence tomography (OCT)) are used in the diagnostic process.

We inform about the initiation, conversion and termination of disease modifying immune therapies.

In the field of MS therapy, all therapeutic options (immunomodulators, immunosuppression, plasma exchange, immunoabsorption) are offered, whereby we follow the recommendations of the Therapy Consensus Group of

sion, **Plasmaaustausch, Immunadsorption**) angeboten, wobei wir uns bezüglich der etablierten und zugelassenen Präparate an den Empfehlungen der Therapie-Konsensusgruppe des klinischen Kompetenznetzes für MS (KKNMS) orientieren. Eine zunehmende Anwendung finden Immunadsorption und Plasmapherese nicht nur bei steroidrefraktären MS-Schüben, sondern auch bei immunvermittelten Neuropathien und Autoimmunenzephalitiden. Hierfür wurde 2013 ein abteilungseigenes **Apherese-Zentrum** aufgebaut (s. NATZ), wo mit verschiedenen Immunadsorptionssäulen routinemäßige Behandlungen und Apherese-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. Unsere Einrichtung ist aktives Zentrum der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS-Netzwerk).

Die **wissenschaftlichen Schwerpunkte** umfassen die Identifizierung und Evaluation von objektivierbaren Verlaufsparemtern 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** neben Investigator Initiated Trials (IITs, bspw. IAPEMS, EmBioPro) regelmäßig kli-

nische Clinical Competence Network for MS (KKNMS) with regard to established and approved preparations. Immunoadsorption and plasmapheresis are increasingly offered, not only in steroid refractory multiple sclerosis relapses but also in immune mediated neuropathies and autoimmune encephalitis. For this purpose, in 2013 a department-owned apheresis center was set up (see NATZ), where apheresis treatments and apheresis trials using various immunoadsorbent 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). Our institution is an active center of the neuromyelitis optica study group (NEMOS-network).

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 Investigator Initiated Trials (IITs, e.g. IAPEMS, EmBioPro) mono- or multicentric clinical trials (beta-interferons, glatiramer acetate, monoclonal antibodies (natalizumab, rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab),

nische Prüfungen mono- oder multi-zentrisch durchgeführt (Beta-Interferone, Glatirameracetat, monoklonale Antikörper (Natalizumab, Rituximab, Alemtuzumab, Ocrelizumab), orale Therapien (Cladribin, Fingolimod, Teriflunomid, 3,4-Aminopyridin, Dimethylfumarat, Siponimod)). Ziel dieser Studien ist die Untersuchung der Verträglichkeit sowie der Wirksamkeit neuerer einzelner oder kombinierter Präparate, die aufgrund ihrer günstigeren Anwendbarkeit oder anderem Wirkmechanismus eine Alternative oder Ergänzung zu den etablierten Immuntherapien darstellen können.

Weiterhin führen wir jährlich **Informationsveranstaltungen** für Betroffene und Angehörige (in Kooperation mit der Selbsthilfegruppe AMSEL) und regelmäßig Symposien für Ärzte über aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der Multiplen Sklerose durch.

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

oral therapies (cladribin, fingolimod, teriflunomide, 3,4- Aminopyridine, fumaric acid, 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 immunotherapies due to their more favorable applicability or other mechanism of action.

Furthermore, we organize regular meetings including information events for those affected and relatives (in co-operation with the AMSEL self-help group) and symposia for physicians on current developments in the field of multiple sclerosis.

The scientific work is supported by BMBF, DMSG, industrial partners and University of Ulm.



The Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis team (from left to right): Dr. med. A. Wassner, Dr. med. T. Fangerau, H. Fränkle, H. Ruhland-Furtwängler, Dr. D. Taranu, Dr. med. M. Senel, Prof. Dr. med. H. Tumani

4.10 Epilepsie & Schlafmedizin



Leiter Epilepsie:

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

Leiterin Schlafmedizin:

Dr. C. Lang



Ärzte:

F. Becker
T. Wildermann
J. Meier
Stationsärzte der Epilepsiestation

MTAs und Study Nurses:

S. Baur
A. Türk
M. Grimm
A. Schwarz
J. Lichtblau
S. Schwarz
C. Appel
D. König
S. Loepke
S. Milde
M. Schmidt
C. Leistner
J. Ströbele
T. Pöhler

4.10 Epilepsy & sleep medicine



Head Epilepsy:

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

Head sleep medicine:

Dr. C. Lang



Team:

F. Becker
T. Wildermann
J. Meier
Interns of the epilepsy ward

MTA and study nurses:

S. Baur
A. Türk
M. Grimm
A. Schwarz
J. Lichtblau
S. Schwarz
C. Appel
D. König
S. Loepke
S. Milde
M. Schmidt
C. Leistner
J. Ströbele
T. Pöhler

Epilepsie

Im RKU werden jährlich knapp 700 Patienten ambulant (Spezialprechstunde für Epilepsie) und ca. 1000 Patienten stationär mit Epilepsien oder unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten untersucht und behandelt.

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

Das Behandlungsangebot umfasst zudem Medikamentenstudien. Die 2019 laufenden Studien beinhalteten eine Anwendungsbeobachtung zur Monotherapie mit Lacosamid (EP0076). Ferner konnten wir im Jahre 2019 eine prospektive Studie zu Lacosamid bei genetisch generalisierten Epilepsien (UCB SP0982) abschließen. Für das Jahr 2020 stehen mehrere Phase 3-Studien zum neuen Antiepileptikum Padsevonil (EP0092, EP0093 & EP0098) bei hochpharmakoresistenten Epilepsien und eine Status-Studie bei älteren Patienten an (ToSEE). Weiterhin sind zwei Phase 4-Studien zu einem frühen Add-on von Perampanel und Brivaracetam (BRITObA) bei fokalen Epilepsien geplant.

Seit 2002 besteht eine Kooperation mit dem Epilepsiezentrum Bodensee mit dem Ziel eines umfassenden Angebots für Epilepsiepatienten im ge-

Epilepsy

The RKU examines and treats annually approx. 700 outpatients (Specialist Epilepsy Outpatient Clinic) and approx. 1000 inpatients with epilepsies or for differential diagnosis.

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.

Furthermore, available treatments include pharmaceutical trials. The 2019 ongoing studies comprised an observational study on lacosamide monotherapy in focal epilepsies (EP0076). Furthermore, a study on lacosamide in genetic generalized epilepsies (UCB SP0982) was closed in 2019. We are planning several phase III studies on the new antiepileptic drug padsevonil (EP0092, EP0093 & EP0098) and a study on the treatment of status epilepticus in elderly patients (ToSEE) for 2020. In addition to that, two phase IV studies on perampanel and brivaracetam (BRITObA) used as early add-on in focal epilepsies are about to be initiated in 2020.

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

samen 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. Im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik erfolgt zudem im Rahmen einer Studie bei älteren Patienten zusätzlich ein hochmodernes 3 Tesla Forschungs-MRT, um hierdurch möglicherweise Strukturauffälligkeiten zu detektieren, die zuvor nicht sichtbar waren. Hierdurch konnte eine deutliche Verbesserung der bildgebenden Diagnostik erzielt werden. 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“. Im Rahmen einer Promotionsarbeit untersuchen wir zudem strukturelle MRT-Veränderungen bei Patienten mit Multipler Sklerose und Epilepsie. Darüber hinaus bieten

ple 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 protocol specifically tailored to clinical issues of epileptology. In 1.5 Tesla MRI-negative patients undergoing presurgical evaluation, a state-of-the-art 3 Tesla scientific MRI is additionally performed to facilitate the detection of subtle epileptogenic lesions. 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”. We also investigate structural MRI changes in patients with multiple sclerosis and epilepsy within the context of a doctoral thesis. In addition, we also provide functional imaging techniques such as fMRI for language lateralization and we are currently planning to complement this by functional transcranial Doppler sonography. In cooperation with the Department of Nuclear Medicine, we also offer FDG-PET and MRI-PET for focus localization and we additionally plan to establish interictal and ictal SPECT examinations at the RKU in 2020.

In addition to presurgical and differenti-

wir auch ergänzende bildgebende Verfahren wie das Sprach-fMRT zur Sprachlateralisation an. Eine Ergänzung mittels der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie (fTCD) ist für 2020 geplant. Weiterhin stehen nuklearmedizinische Verfahren wie das FDG-PET und neuerdings auch ein PET-MRT zur Verfügung und zudem planen wir weiterhin die Realisierung ictaler und interiktaler SPECT-Untersuchungen für das kommende Jahr. Hier besteht eine enge Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin.

Im stationären Bereich fanden im Jahr 2019 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.

Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Behandlung des Status epilepticus, insbesondere des non-convulsiven Status epilepticus, dar. Zusätzlich zur rein klinischen Diagnostik und Therapie erfolgt im Rahmen einer weiteren Doktorarbeit die Bestimmung bestimmter neuronaler Schädigungsmarker im Blut und im Liquor mit dem Ziel eines besseren pathophysiologischen Krankheitsverständnisses und ggf. zukünftig besseren Therapieplanung.

Für das Video-EEG-Monitoring stehen

al 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 addition to routine clinical diagnostics and treatment, we also investigate biomarkers of neuronal damage in CSF and blood within the context of a doctoral thesis to better understand the pathophysiology of this life-threatening disorder and to possibly facilitate a better and individualized therapy strategy in these patients.

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 conferences which take place regularly. In cooperation with Prof. Böckers from the Department of Anatomy and Cell Biology and Prof. Knöll

alle Techniken der prächirurgischen Video-EEG-Diagnostik einschließlich invasiver EEG-Ableitungen mit subduralen Streifen- und Plattenelektroden sowie intracerebrale Tiefenelektroden zur Verfügung. 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. In Kooperation mit Herrn Prof. Böckers vom Institut für Anatomie und Zellbiologie und Herrn Prof. Knöll vom Institut für physiologische Chemie der Universität Ulm erfolgen zudem wissenschaftliche Untersuchungen der epilepsiechirurgischen Resektate vor allem im Hinblick auf Synapsendichte und auf Veränderung im Bereich der Gen- und Proteinexpression. Für das Jahr 2020 ist zudem ein Umzug auf eine eigene spezialisierte Epilepsie- und Schlafmedizinstation geplant mit Erweiterung der Monitoringbetten von 3 auf 5.

Mitte Oktober 2019 fand die Jubiläumsveranstaltung des Patientenabends zum 10. Mal im Stadthaus in Ulm unter dem Motto „Epilepsie – na und?!“ statt. Hier freuten wir uns erneut

from the Department of Physiological Chemistry of the Ulm University we investigate tissue samples from epilepsy surgery candidates with regard to synapse density and changes in protein and gene expression. Currently we are planning to move to a specialized epilepsy and sleep monitoring ward in late 2020. We will hereby extend our epilepsy monitoring units from 3 to 5.

In the middle of October 2019 we again organized the 10th Patient Epilepsy Information Evening in the fabulous Stadthaus in Ulm. We appreciated a great attendance, interesting talks, and inspiring discussions. We are grateful to all participants and we are planning the next meeting in fall 2021. An information evening for registered doctors will take place in March 2020 in cooperation with the company Eisai to further improve our cooperation.

Sleep medicine

At the beginning of 2018, two sleep medical measuring sites - connected to the video EEG monitoring unit - were launched. In 2019, the number of examinations carried out increased significantly, with about 100 patients being treated in the sleep laboratory. Since associations between epilepsy and sleep medical diseases as well as other neurological diseases and sleep disorders are very often found, there has been a longstanding effort to expand the diagnostic spectrum in this direction. We have been able to broaden our interdisciplinary cooperation in this field, both with the ENT-medical

über eine rege Beteiligung, interessante Vorträge und angeregte Diskussionen. Wir bedanken uns ganz herzlich bei allen Beteiligten und planen eine erneute Veranstaltung im Herbst 2021. Im März 2020 organisieren wir mit Unterstützung der Firma Eisai eine Informationsveranstaltung für niedergelassene Neurologen aus dem Umkreis, um hier die Zusammenarbeit weiter zu verbessern.

Schlafmedizin

Anfang 2018 konnten - angeschlossen an die Video-EEG-Monitoring-Einheit - zwei schlafmedizinische Messplätze in Betrieb genommen werden. Im Jahr 2019 stieg die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen deutlich an, es wurden ca. 100 Patienten im Schlaflabor behandelt. Da sich sehr häufig Assoziationen zwischen Epilepsie und schlafmedizinischen Erkrankungen sowie auch anderen neurologischen Erkrankungen und Schlafstörungen zeigen, bestand bereits seit Langem das Bestreben, das diagnostische Spektrum in diese Richtung zu erweitern. Wir konnten unsere interdisziplinäre Zusammenarbeit auf diesem Gebiet verbreitern, sowohl mit den HNO-ärztlich geführten Schlaflaboren vom Bundeswehrkrankenhaus Ulm und Universitätsklinikum Ulm als auch mit dem Schlaf- und Beatmungszentrum Blaubeuren.

Hauptsächliches diagnostisches Instrument ist die Polysomnographie, die als Grundlage für die Diagnosesicherung zahlreicher schlafmedizinischer Erkrankungen dient. Sie dient zudem

sleep laboratories of the Military Hospital (Bundeswehrkrankenhaus) Ulm and the University Hospital Ulm as well as with the Sleep and Respiration Centre Blaubeuren.

The main diagnostic tool is polysomnography, which serves as the basis for the diagnosis of numerous sleep-related diseases. It also serves as an important instrument for therapy control, for example when adjusting nocturnal PAP (positive airway pressure) therapy. As a special feature, there is the possibility to perform a complete 10-20 EEG during a polysomnography. In addition, the Multiple Sleep Latency Test (MSLT) and the Multiple Wakefulness Test (MWT) belong to our standard examinations.

The diagnosis and therapy of parasomnias and hypersomnias is one of the most frequent questions, whereby it is often necessary to clarify the differential diagnosis of nocturnal epileptic seizures. Furthermore, movement disorders during sleep - but also patients with insomnic complaints or sleep-related respiratory disorders - are part of the treatment spectrum of our sleep medical examination unit. Our main focus is on patients who need associated sleep medical care in case of already existing neurological diseases. We usually offer patients referred to us an outpatient presentation first in order to assess the need for diagnostic procedures. After the stay in the sleep laboratory, when starting a drug therapy or a form of ventilation, patients receive further outpatient care.

In a clinical research project, we investigate the sleep architecture and sleep

als wichtiges Instrument der Therapiekontrolle, beispielsweise bei der Einstellung einer nächtlichen PAP (positive airway pressure)-Therapie. Als Besonderheit gibt es die Möglichkeit, ein komplettes 10-20-EEG während einer Polysomnographie durchzuführen. Zudem gehören der Multiple Schlaflatenz-Test (MSLT) sowie der multiple Wachbleibetest (MWT) zu unseren Standard-Untersuchungen.

Die Diagnostik und Therapie von Parasomnien und Hypersomnien gehört zu den häufigen Fragestellungen, wobei hierbei oft die Klärung der Differentialdiagnose nächtlicher epileptischer Anfälle notwendig ist. Weiterhin gehören Bewegungsstörungen im Schlaf - aber auch Patienten mit insomnischen Beschwerden oder schlafbezogenen Atmungsstörungen zum Behandlungsspektrum unserer schlafmedizinischen Untersuchungseinheit. Einer unserer Schwerpunkte liegt auf der Behandlung von Patienten, die bei bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen damit assoziierte schlafmedizinische Betreuung brauchen.

Wir bieten Patienten, die uns überwiesen werden, meist zunächst eine ambulante Vorstellung an, um hier die Notwendigkeit einer weiterführenden apparativen Diagnostik einzuschätzen. Nach einem Aufenthalt im Schlaflabor, bei Beginn einer medikamentösen Therapie oder einer Beatmungsform werden Patienten ambulant weiterbetreut.

Im Rahmen eines klinischen Forschungsprojektes untersuchen wir die Schlafarchitektur und die Schlaffeizienz von Patienten mit Motoneuroner-

efficiency of patients with motor neuron diseases, especially amyotrophic lateral sclerosis, and relate this to the subjective sleep quality and other clinical features of this disease such as nutrition or energy expenditure.

krankungen, insbesondere mit amyotropher Lateralsklerose und setzen dies in Zusammenhang mit der subjektiven Schlafqualität und weiteren klinischen Merkmalen dieser Erkrankung wie der Ernährung und dem Energiehaushalt.



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

4.11

Extrapyramidalmotorische Erkrankungen / Bewegungsstörungen



4.11

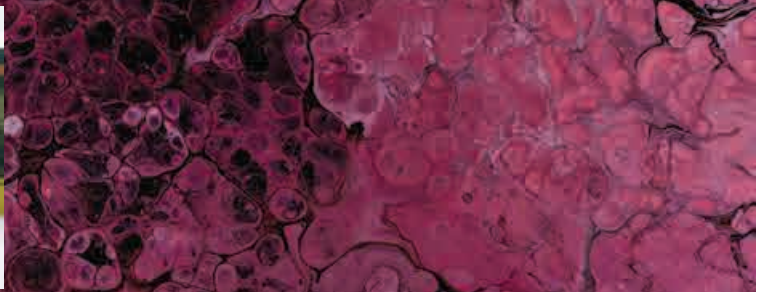
Extrapyramidal Movement Disorders

**Leiter:**

Prof. Dr. med. J. Kassubek

Head:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

**Ärzte:**

Prof. Dr. E. H. Pinkhardt
M. Kunz (Studienarzt)
Dr. T. Kocar
L. Barlescu

Team:

Prof. Dr. E. H. Pinkhardt
M. Kunz (clinical trials)
Dr. T. Kocar
L. Barlescu

Study Nurses:

L. Ambrosi
D. Hueske

Study nurses:

L. Ambrosi
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-

In the outpatient clinic for movement disorders, our focus is 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 Prof. 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 des 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 2019 erneut deutlich über 1000 Patienten bzw. Studienpatienten betreut entsprechend dem sehr hohen Niveau der letzten Jahre (2019: >250 Studienvisiten). 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..

M. Parkinson und andere neurodege-

ners, 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 2019, we have again treated > 1000 patients, including > 250 patients in clinical trials. There is a close cooperation with the regional groups of the German Parkinson's Association (DPV), and during 2019, 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 2018, with the core team D. Hueske, L. Ambrosi and M. Kunz. The aims of the in total 8 novel or ongoing clinical trials for neurodegenerative parkinsonian syndromes was to identify drugs which have a positive effect on the clinical course of these progressive

nerative Parkinson-Syndrome

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2019 auf hohem Niveau mit dem zentralen Studienteam D. Hueske und L. Ambrosi (Study Nurses) und M. Kunz (Studienarzt) fortgeführt.

Die Ziele der insgesamt 8 laufenden bzw. neu initiierten klinischen Studien zu Morbus Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen waren es, Substanzen zu identifizieren, die den klinischen Verlauf dieser progredienten Erkrankung günstig beeinflussen können. Hierbei sind es nicht nur Ansätze, die symptomatische Therapie insbesondere bei motorischen Fluktuationen und dem Spektrum der nicht-motorischen Symptome zu verbessern, sondern insbesondere 2019 auch Studien zu Antikörpern gegen das jeweilige pathologische Agens (α -Synuklein resp. Tau) durchzuführen. Hierbei handelt es sich erstmals um einen kausalen Therapieansatz für diese Parkinsonsyndrome, und auch wenn inzwischen für einzelne Studien negative Ergebnisse. Das Studienzentrum Ulm gehörte hierbei in mehreren Studien zu den Top-Rekrutierern und Ulm stellt bei zwei Studien den National Coordinator (LKP, J. Kassubek). Ulm ist zudem Zentrum sowie der deutschlandweiten multizentrischen Patientenregister- und Beobachtungsstudie ProPSP zur PSP sowie Imaging-Analyse-Zentrum der beendeten BMBF-geförderten Studie LANDSCAPE (Parkinson-Krankheit und De-

diseases, including trials with antibodies against the pathological substrate (α -synuclein, tau) as a causal therapy approach to Parkinson's Disease or PSP, respectively. 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 and the center with the national coordinator in two trials. In addition, Ulm is included as a centre of the German multicentric registry ProPSP for PSP and the completed registry study LANDSCAPE (Parkinson's Disease and dementia: a longitudinal study) .

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 high 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, mMIDI),

menz: eine longitudinale Studie).

In der Therapie des Morbus Parkinson werden alle modernen therapeutischen Optionen angeboten. Invasive Verfahren wie der Einsatz von intermittieren-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 Universitätskliniken 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 klinischen Untersuchung einschließlich standardisierten Testung des Geruchssinnes und der standardisierten Erhebung von Scores motorischer bzw. 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

and the video-oculography (chapter Section Neurophysiology), the use of functional imaging procedures is one core element, i.e., the use of substantia nigra ultrasound and MRI as well as radioligand imaging for the differential diagnosis of symptomatic and other neurodegenerative parkinsonian syndromes. For the several scientific studies on computer-based MRI analyses for neurodegenerative parkinsonism conducted in 2019, please cf. the chapter by the NeuroImaging Working Group.

As a part of a cooperation between the Medical Faculties of Beijing (China) University and Ulm University, there is a joint project in the field of movement disorders with parkinsonism with analyses including a) clinical phenotypes of parkinsonian syndromes b) technical biological markers of the diseases, and c) genetic and also epigenetic conditions. The subproject on an odor identification test for a Chinese population was published (Pinkhardt EH et al. Olfactory screening of Parkinson's Disease patients and healthy subjects in China and Germany : A study of cross-cultural adaptation of the Sniffin' Sticks 12-identification test. PLoS One 2019;14:e0224331). The publication of the second project on retinal layer analysis by means of optical coherence tomography as a potential technical marker of parkinsonism is in preparation.

Patients with neurodegenerative parkinsonian syndromes are registered in the clinic's biobank, including specific projects within the successful collaboration with Prof. K. Danzer.

symptomatischer Parkinsons-Syndrome sowie die nuklearmedizinische Bildgebung. Hinsichtlich der zahlreichen wissenschaftlichen Studien zu Computerbasierter MRT wird auf entsprechende Abschnitte im Beitrag der Arbeitsgruppe für Bildgebung verwiesen.

Im Rahmen des Beijing-Ulm Joint Center, einer wissenschaftlichen Kooperation der Medizinischen Fakultäten der Universitäten Peking (China) und Ulm, besteht ein Kooperationsprojekt zu Parkinson Syndromen, in dem a) klinische Phänotypisierung, b) Etablierung von technischen Biomarkern und c) Untersuchungen zur Genetik und perspektivisch Epigenetik von Bewegungsstörungen vorangetrieben werden. Das Teilprojekt Adaptierung und Validierung eines für China regionalisierten Riechtests wurde abgeschlossen und veröffentlicht (Pinkhardt EH et al. Olfactory screening of Parkinson's Disease patients and healthy subjects in China and Germany: A study of cross-cultural adaptation of the Sniffin' Sticks 12-identification test. PLoS One 2019;14:e0224331). Die Veröffentlichung eines zweiten Teilprojektes zur Untersuchung der retinalen Zellschichten mittels Optischer Kohärenztomographie als möglicher technischer Marker von Parkinson Syndromen ist in Vorbereitung.

Für Patienten mit M. Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen erfolgt eine Erfassung in der Biobank der Klinik einschließlich zusätzlicher spezifischer Projekte im Rahmen der erfolgreichen Kooperati-

Optical coherence tomography is regularly applied to parkinsonian syndrome patients, 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 clinical focus of the outpatient clinic includes differential diagnostics and differential therapy in advanced patients.

on mit Prof. K. Danzer.

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 klinischen Schwerpunkte der Spezialsprechstunde liegen in der Diagnosestellung der Erkrankung anhand standardisierter Kriterien, der Differenzialdiagnostik sowie der Differenzialtherapie.



The Extrapyrarnidal Disorders Team (from left to right): L. Barlescu, M. Kunz, L. Bayer, Prof. Dr. med. J. Kassubek, Prof. Dr. E. H. Pinkhardt, D. Hueske, Dr. T. Kocar

4.12 Geriatrischer Schwerpunkt



Leiter:

Prof. Dr. med. A. C. Ludolph



Team:

Prof. Dr. med. C. von Arnim (bis 06/19)
 Prof. Dr. E.H. Pinkhardt
 Prof. Dr. J. Kassubek
 PD Dr. A. Rosenbohm
 Prof. Dr. I. Uttner
 Dr. R. Koenen
 N.Oumeddah

Psychologen:

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

Stationäre Betreuung geriatrischer Patienten in der Neurologischen Klinik

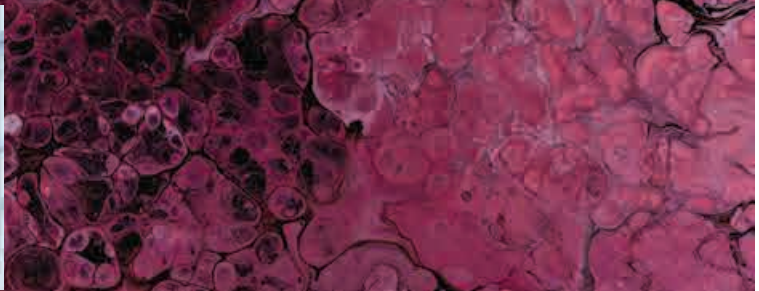
In den letzten Jahren hat sich aufgrund des demographischen Wandels eine zunehmende Verschiebung des Altersspektrums der behandelten Patienten ins höhere Lebensalter ergeben. In der Altersmedizin sind zwei Drittel der Diagnosen neurologisch-psychiatrisch. Mit dem zunehmenden Anteil alter

4.12 Geriatrics in Neurology



Head:

Prof. Dr. med. A. C. Ludolph



Team:

Prof. Dr. med. C. von Arnim (since 06/19)
 Prof. Dr. E.H. Pinkhardt
 Prof. Dr. J. Kassubek
 PD Dr. A. Rosenbohm
 Prof. Dr. I. Uttner
 Dr. R. Koenen
 N.Oumeddah

Psychologen:

C. Habermaier, M.Sc.
 S. Spohn, M.Sc.
 Dipl. Psych. Dr. O. Küster
 C. Vazquez, M.Sc.
 J. Finsel 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 are becoming increasingly important.

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 2019 rund 3.500 Patienten mit einem Alter über 65 Jahre stationär behandelt, davon etliche mit geriatrischem Kontext. In der Neurologie waren insgesamt knapp 54 % der stationär behandelten Patienten über 65 Jahre, davon 22 % 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

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 2019, around 3,500 patients over the age of 65 were hospitalized in the entire, several of them with a geriatric context. Almost 54 % of all patients were over 65 years old, and 22 % 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 Herrn Prof. Dr. A. C. Ludolph werden geriatrische Patienten mit neurologischen Erkrankungen 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) zugrunde liegt. Mit gezielten pflegerischen,

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

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, Musiktherapie und 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 offensteht, 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 later joined by the hospitals of Ehingen,

In Kooperation mit der Diakonie Ulm wurde ein vom 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)

Der Chefarzt des AGAPLESION Bethesda Klinik Ulm, Prof. Michael Den-

Blaubeuren und 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, Prof. Dr. med. Carlos Schönfeldt-Lecuona, University Hospital Ulm, Psychiatrie and Psychotherapy III, has the position of Managing Director (representation Prof. Dr. med. Elmar Pinkhardt, Neurologie RKU Ulm). 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

kinger, 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 Prof. Dr. med. Carlos Schönfeldt-Lecuona, Universitätsklinik Ulm, Psychiatrie und Psychotherapie III, das Amt des Geschäftsführers inne, Vertreter ist Prof. Dr. med. Elmar Pinkhardt, Neurologie RKU Ulm. 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, wel-

che clinical and basic research, is on causes, mechanisms, diagnostic tests and treatment options for neurodegenerative diseases (see the respective research groups). Over the past year, BioBank, which supports the search for new biomarkers, has been further expanded and professionalised.

Funded Projects: 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). 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, 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 reduce delirium prevalence

che die Suche nach neuen Biomarkern unterstützt, wurde auch im letzten Jahr weiter ausgeweitet und professionalisiert.

Gefördert werden derzeit folgende Projekte:

Sonderlinie Medizin – Verbundvorhaben: Medikation und Lebenssituation im Alter mit Ulmer Beteiligung aus der Agaplesion Bethesda Klinik, der Klinik für Psychiatrie III und der Klinik für Neurologie.

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). Delirien gehen valide erfassbar mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität, kognitiven Einschränkungen, Demenzprogression und Institutionalisierungsrate einher. Bei elektiven Eingriffen im Alter soll Lebensqualität bei gebotener Wirtschaftlichkeit erreicht werden. Das Projekt untersucht unter der Leitung des Geriatriischen Zentrums in Tübingen, inwieweit eine transsektoral-multimodale Delirpräventions-Intervention bei elektiven Eingriffen an über 70-Jährigen die Lebensqualität verbessert, indem sie Delirprävalenz und kognitive Defizite senkt und ob diese im deutschen Gesundheitssystem – aus Leistungserbringer- und aus Kostenträgersicht - kosteneffizient ist. Zu-

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 2018, 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 (PD Dr. Dorst, PD Dr. Jesse, Dr. R. Kas-subek, Dr. S. Müller, Prof. Dr. Pinkhardt, Prof. Dr. Axel Riecker, PD Dr. A. Rosenbom)
- Integrated seminar - Module 9 "At the age of 66" (Prof. Dr. Uttner)

dem sollen in der Substudie PAWEL-R biologische und klinische Prädiktoren für das POD erfasst werden, um einen Delirrisikoscore zu erstellen.

Lehre Geriatrie

Auch im Jahr 2019 wurde die Lehre wieder exzellent evaluiert.

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

- Q7, Medizin des Alterns (PD Dr. Dorst, PD Dr. Jesse, Dr. R. Kasubek, Dr. S. Müller, Prof. Dr. Pinkhardt, Prof. Dr. Axel Riecker, PD Dr. A. Rosenbom)
- Integriertes Seminar-Modul 9 „Mit 66 Jahren“ (Prof. Dr. Uttner)



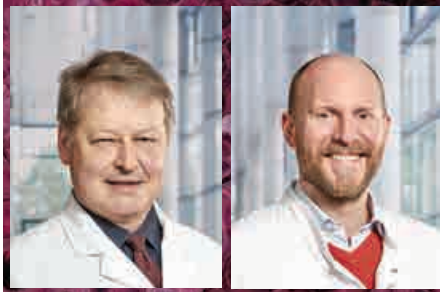
The Geriatrics in Neurology Team

4.13 Huntington-Erkrankung Ambulanz



Arbeitsgruppenleiter:

Prof. Dr. med. G.B. Landwehrmeyer
PD Dr. med. J. Lewerenz



Ärzte:

Dr. rer. nat. K. Lindenberg
Med. Univ. Dr. A. Mühlbäck (seit 10/2019)
Prof. Dr. med. M. Orth (bis 12/2019)

Neuropsychologie:

Sc.-Psych. W. Frank (seit 10/2019)

Psychologische Beratung:

Dipl.-Psych. K. Woike (vom 03. –08/2019)

Sekretariat:

O. Engin-Sarialtin

Projektmanagement HD-Zentrum:

N. Kovacevic (seit 04/2019)

Study Nurses:

A. Schneider
S. Trautmann
S. Uhl

Medizinische Fachangestellte:

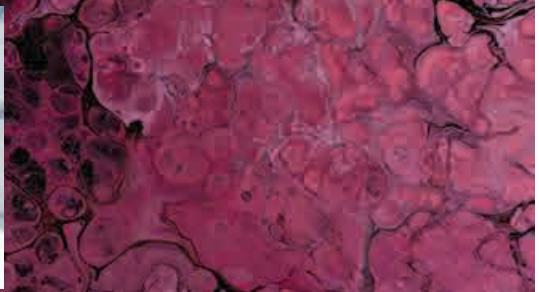
H. Jerbi
M. Igbineweka (seit 04/2019)
A. Weller (seit 12/2019)

4.13 Huntington's Disease Outpatient Clinic



Head:

Prof. Dr. med. G.B. Landwehrmeyer
PD Dr. med. J. Lewerenz



Team:

Dr. rer. nat. K. Lindenberg
Med. Univ. Dr. A. Mühlbäck (since 10/2019)
Prof. Dr. med. M. Orth (until 12/2019)

Neuropsychologist:

Sc.-Psych. W. Frank (since 10/2019)

Psychological Consultation:

M. Sc.-Psych. K. Woike (until 8/2019)

Administration:

O. Engin-Sarialtin

Projectmanagement HD-Center:

N. Kovacevic (since 04/2019)

Study Coordinators/Nurses:

A. Schneider
S. Trautmann
S. Uhl

Medical Support Staff:

H. Jerbi
M. Igbineweka (since 04/2019)
A. Weller (since 12/2019)

Medizinisch-technische Assistentin

A. Beer
H. Jäger

Ernährungsberatung:

T. Ruschitzka (ab 05/2019)

Sozialberatung:

Y. Ayas (ab 02/2019)

Europäisches Huntington-Netzwerk (EHDN) Projektmanagement:

K. Feihle

Event Management:

K. Ring (bis 02/2019)
S. Bartosch (ab 01/2019)

IT und zentrale Koordination:

K. Barth

Med. Dokumentation und Sprachenkoordination:

S. Betz (bis 06/2019)
Dr. rer. nat. N. Iram-Mühlinghaus
(ab 03/2019)
T. Kelm
P. Kleger (bis 05/2019)
F. Tita
K. Vitkin
L. Walter
A. Zanotti
A. Zeller

Die zentrale Aufgabe der Huntington-Spezialsprechstunde des Huntington-Zentrums Ulm ist die Beratung, Behandlung und umfassende Betreuung von Patienten mit der Huntington-Krankheit (HK) und deren Familien. Dazu gehört auch die Beratung potentieller Huntington-Mutationsträgern,

Technicians:

A. Beer
H. Jäger

Dietician:

T. Ruschitzka (since 05/2019)

Social Worker:

Y. Ayas (since 02/2019)

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

K. Feihle

Event Management:

K. Ring (until 02/2019)
S. Bartosch (since 01/2019)

IT and Central Coordination:

K. Barth

Monitoring and Language Area Coordination/Medical Documentation:

S. Betz (until 06/2019)
Dr. rer. nat. N. Iram-Mühlinghaus
(since 03/2019)
T. Kelm
P. Kleger (until 05/2019)
F. Tita
K. Vitkin
L. Walter
A. Zanotti
A. Zeller

The central task of the specialized outpatient clinic at the Huntington Center Ulm is the consultation, treatment and comprehensive care of patients with Huntington's disease (HD) and their families. This also includes the consultation of potential carriers of the Huntington's disease mutation who

die sich über Nutzen und Risiken einer prädiktiven genetischen Testung informieren möchten. Die genetische Beratung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der Universität Ulm (Leiter Prof. Dr. Reiner Siebert). Alle Ärzte der Sprechstunde haben ferner die Qualifikation „Fachgebundene genetische Beratung“. Neu eingeführt wurde ein Konzept zur psychologischen Betreuung und Unterstützung von Menschen mit neu nachgewiesener Huntington-Mutation oder neu diagnostizierter HK und ihren Angehörigen (Frau K. Woike, psychologische Psychotherapie). Ferner bieten wir die Abklärung von Patienten mit hyperkinetischen Bewegungsstörungen noch ungeklärter Ätiologie an. Sozialberatung und Ernährungsberatung ergänzen das Angebot.

Im Kontext der Huntington-Ambulanz bietet das Huntington-Zentrum zudem Patienten und Mitgliedern von HK-betroffenen Familien die Möglichkeit, aktiv zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung beizutragen. Hier ist zunächst die Teilnahme an großen multizentrischen Beobachtungs- und Biomarker-Studien zu nennen, wie ENROLL-HD und deren Substudie HDClarity, als auch kleineren monozentrischen Untersuchungen. Das Studienzentrum beteiligt sich ebenfalls an der Mehrzahl der aktuell durchgeführten Medikamentenprüfungen, bei beiden neue Therapien der HK untersucht werden.

Den anderen Teil des Huntington-Zentrums stellt die zentrale Koordination des europäischen Huntington-Netzwerkes (EHDN, www.euro-hd.org) dar.

would like to learn more about the risks and benefits of predictive genetic testing. The genetic counselling is carried out in close collaboration with the Institute of Human Genetics at Ulm University (Director: Prof. Dr. Reiner Siebert). All consulting physicians have the qualification for specialized genetic counselling. The concept of offering psychological care and support to recently detected HD mutation carriers or recently diagnosed HD patients, including their relatives has been newly introduced in 2019 (K. Woike, psychological psychotherapy). In addition to our focus on HD, we offer the medical assessment of patients with unexplained hyperkinetic movement disorders. Social work and nutritional counselling complement the HD centre's services.

The Huntington Center also offers patients and members of families affected by HD the opportunity to actively contribute to improving the diagnostic and therapy of this disease via the participation in large multicentre observational and biomarker studies, such as ENROLL-HD and its sub-study HDClarity, as well as in smaller monocentric studies. The study centre also participates in the majority of current drug trials, both of which are investigating new therapies for HD.

The other part of the Huntington Center consists of the Central Coordination of the European Huntington's Disease Network (EHDN, www.euro-hd.org). Many activities of this network are managed from here, including congress organisation, medical documentation

Von hier aus werden viele Aktivitäten dieses Netzwerkes gesteuert, inklusive der Kongressorganisation und die medizinische Dokumentation und Sprachkoordination im deutschsprachigen Raum. Hierdurch bestehen international enge Verbindungen zu anderen Huntington-Zentren.

Studienaktivitäten im Jahr 2019

Die ENROLL-HD-Beobachtungsstudie, die sowohl HK-Patienten, präsymptomatischen Mutationsträgern, ungetesteten Risikopersonen als auch als Kontrollen dienende Familienangehörigen weltweit offensteht und der Beobachtung und der Erfassung des natürlichen Verlaufs der HK und möglicher Einflussfaktoren darauf dient, bleibt weiterhin Rückgrat der klinisch-wissenschaftlichen Projekte des Huntington-Zentrums. Prof. G. B. Landwehrmeyer ist der weltweit hauptverantwortliche Leiter (Global Principal Investigator) dieser Studie, die darauf ausgelegt ist, neben einem besseren Verständnis des natürlichen Verlaufs der Erkrankung dazu beizutragen, HK-Patienten mit Interesse an der Teilnahme an interventionellen Studie zu identifizieren und bei Eignung entsprechend den prüfungsspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien zu rekrutieren. Im Jahr 2019 erreichte die Rekrutierung von ENROLL-HD 23.354 Teilnehmer verteilt über 183 Enroll-HD-Zentren in 20 Ländern, davon über 3.350 Teilnehmer allein in Deutschland. Alle diese Studienteilnehmer werden jährlich klinisch nachverfolgt. Das Huntington-Zentrum Ulm als erstes europäisches ENROLL-HD-Zentrum hat mittlerweile 543 Stu-

and language coordination in the German-speaking countries. Through this channel, close international connections to other Huntington Centers exist.

Study activities in 2019

ENROLL-HD, the global, observational study (www.enroll-hd.org), is open to HD patients, pre-symptomatic mutation carriers, untested risk persons and family control members and serves to observe and record the natural course of HD and possible influencing factors and continues to be the backbone of the clinical, scientific projects of the Huntington Center. Prof. G. B. Landwehrmeyer is the worldwide Global Principal Investigator of this study, which is designed to contribute to a better understanding of the natural course of the disease, to identify HD patients interested in participating in interventional studies and, if suitable, to recruit them according to the trial-specific inclusion and exclusion criteria. In 2019, the recruitment of ENROLL-HD reached 23,354 participants distributed over 183 Enroll-HD centers in 20 countries, including over 3,350 participants in Germany alone. All these study participants are clinically followed up annually. The Huntington Center Ulm, the first of all European ENROLL-HD study sites, has now included 543 study participants, making it the third most important ENROLL-HD site in Germany and the sixth worldwide. In 2019, 83 additional participants were included in the Enroll-HD study in Ulm. As a sub-study of ENROLL-HD, the HDClarity study (NCT02855476) was continued in 2019 after initiation in

dienteilnehmer eingeschlossen, womit es hinsichtlich der Rekrutierung aktuell in Deutschland an 3. und weltweit an 6. Stelle steht. Im Jahr 2019 konnten in Ulm somit 83 zusätzliche Teilnehmer in die Enroll-HD-Beobachtungsstudie aufgenommen werden. Als eine Substudie von ENROLL-HD wurde 2019 die HDClarity-Studie (NCT02855476) fortgesetzt, die 2017 initiiert wurde. In dieser von PD Dr. Jan Lewerenz als lokalem PI geleiteten Beobachtungsstudie handelt 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 HK und sowie von Kontrollprobanden gewonnen werden. Dieses Repositorium soll die Entwicklung und Validierung von effizienten Biomarkern für die Krankheitsprogression und eventuelles Therapieansprechen in zukünftigen Medikamentenstudien ermöglichen. Im Jahr 2019 erreichte die Rekrutierung für HDClarity 39 eingeschlossene Patienten, Mutations-träger und gesunde Kontrollen. Damit ist das Zentrum in Ulm weltweit an 4. Stelle.

Im Jahre 2019 wurden unter Beteiligung von Mitarbeitern im Huntington-Zentrum Ulm auf Basis von Beobachtungsstudiendaten wichtige Positionspapiere und Originalpublikationen zur Klassifikation der HK hinsichtlich des Phänotyps jugendlicher Huntington-Patienten (Quarell et al. *Mov Disord* 2019, 34(4):584-585), zu extremen Phänotypen der kognitiven Beeinträchtigung (Braisch et al., *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Ge-*

2017. This observational study, led by PD Dr. Jan Lewerenz as local PI, is a multinational project in which 600 CSF and plasma samples are collected from patients in various stages of HD and from control subjects, who have been clinically characterised in detail in the ENROLL-HD study. This repository should enable the development and validation of efficient biomarkers for disease progression and potential treatment response in future drug trials. In 2019, recruitment for HDClarity reached 39 included patients, mutation carriers and healthy controls. This places the HD center Ulm in 4th place worldwide.

With the participation of the staff at the Huntington Center Ulm, in 2019 important position papers and original publications on the classification of HD with respect to the phenotype of adolescent HD patients (Quarell et al. *Mov Disord* 2019, 34(4):584-585), on extreme phenotypes of cognitive impairment (Braisch et al., *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2019, 180(3):232-245), and on the inclusion of cognitive dysfunction to determine the safe onset of disease in gene carriers (Ross et al., *Mov Disord Clin Pract.* 2019, 6(7):541-546) and on the role of the extent of CAG repeat expansion as a factor influencing the speed of disease progression (Langbehn et al., *JAMA Neurol* 2019 10.1001/jamaneurol.2019.2368 ; GeM-HD, *Cell* 2019, 178(4):887-900.e14) were published. The results of the GeM-HD consortium published in *Cell* indirectly confirmed the hypothesis that the brain-specific

net. 2019, 180(3):232-245) sowie zur Einbeziehung kognitiver Funktionsstörungen zur Festlegung des sicheren Krankheitsbeginns bei Genträgern (Ross et al., *Mov Disord Clin Pract.* 2019, 6(7):541-546) sowie zur Rolle des Ausmaßes CAG-Repeat-Expansion als Einflussfaktor auf die Geschwindigkeit des Krankheitsprogresses (Langbehn et al., *JAMA Neurol* 2019 10.1001/jamaneurol.2019.2368 ; GeM-HD, *Cell* 2019, 178(4):887-900. e14) veröffentlicht. Die in *Cell* publizierten Ergebnisse des GeM-HD-Konsortium bestätigten hierbei indirekt die Hypothese, dass die von der initialen Anzahl der ununterbrochenen CAG-Triplettwiederholungen abhängige hirnspezifische somatische Expansion dieser CAG-Triplettwiederholungen während des Lebens ein relevanter Einflussfaktor für den klinischen Progress bei der HK ist (GeM-HD, *Cell* 2019, 178(4):887-900.e14). Andere Untersuchungen beschäftigten sich mit der zerebralen Bildgebung als Methode zur Detektion von mutierten Huntingtin abhängigen Veränderungen des Gehirns (Kubera et al. *Neuroimage Clin.* 2019; 23:101913; Müller et al. *Parkinsonism Relat Disord* 2019, 63:179-184) sowie der Erhebung der krankheitsbezogenen Lebensqualität über den Verlauf der HK hinweg (Ho et al. *Value Health* 2019 (6):712-720). Diese neuen Erkenntnisse tragen erheblich zum Verständnis der HK bei.

In 2019 wurden die neun Patienten des Huntington-Zentrums Ulm, die in den Jahren 2016 und 2017 unter den weltweit 46 ersten Patienten wa-

somatic expansion of these CAG triplet repeats during life, which is dependent on the initial number of uninterrupted CAG triplet repeats, is a relevant factor for the clinical progress in HD (GeM-HD, *Cell* 2019, 178(4):887-900.e14). Other studies have focused on cerebral imaging as a method to detect mutant huntingtin-dependent changes in the brain (Kubera et al. *Neuroimage Clin.* 2019; 23:101913; Müller et al. *Parkinsonism Relat Disord* 2019, 63:179-184) and the assessment of disease-related quality of life over the course of HD (Ho et al. *Value Health* 2019 (6):712-720). These new findings contribute significantly to the understanding of HD.

Nine patients from the HD-Center in Ulm, were among the first 46 patients worldwide in 2016 and 2017 to receive the drug developed by Ionis Pharmaceuticals, Huntingtin-lowering antisense oligonucleotide (ASO) IO-NIS-HTRx (under Roche: RG6042) for three months during a phase 1b study. This ASO drug (under Roche: RG6042) was then acquired from Hoffmann-La Roche in 2018 and in the unblinded, open-label follow-up study (Eudra-CT No: 2015-000381-66) which started in November 2017, the patients continued to receive regular intrathecal injections of ASO and were monitored in detail during this treatment with regard to the clinical course of their disease and possible side effects. For the first time, digital biomarkers were also used in HD, so that the disease-relevant data of these patients can also be recorded daily at

ren, die das von Ionis Pharmaceuticals entwickelte, im Jahre 2018 von Hoffmann-La Roche übernommene Huntingtin-erniedrigende Antisense-Oligonukleotid (ASO) IONIS-HTTRx (unter Roche RG6042) im Rahmen einer Phase 1b-Studie für drei Monate erhalten hatten, weiter im Rahmen der im November 2017 begonnenen unverblindeten, offenen Nachfolgestudie (Eudra-CT Nr: 2015-000381-66) durch regelmäßige intrathekale Injektion des ASOs weiterbehandelt und während dieser Behandlung detailliert hinsichtlich des klinischen Verlaufes ihrer Erkrankung und möglicher Nebenwirkungen überwacht. Hierbei kamen erstmals bei der HK auch digitale Biomarker zum Einsatz, so dass auch daheim täglich krankheitsrelevante Daten dieser Patienten erfasst werden können. Diese Studie ging 2019 in die von Hoffman-La Roche organisierte zweite Phase der offenen Weiterbehandlung, GenExtend (Eudra-CT Nr: 2018-003898-94), über, womit in 2019 der Zeitraum der regelmäßigen ASO-Therapie bei den Ulmer Patienten die 2 Jahres-Grenze überschritt.

Um die in diesen offenen Studien generierten Daten besser für die Beurteilung der Wirkungen und Nebenwirkungen von RG6042 nutzen können, wurde in 2019 die Rekrutierung in die Ende 2018 initiierten Natural History Study (Eudra-CT Nr: 2018-000632-98) beendet, für die in Ulm 19 Patienten gewonnen werden konnten. In dieser Studie sollen bei 92 hinsichtlich Alter, Geschlecht, CAG-Triplettwiederholungs-expansion sowie Krankheitsschwere im Verhältnis 2:1 zu den

home. In 2019, this study was transferred to the phase II of the open-label treatment called GenExtend (Eudra-CT No: 2018-003898-94), organised by Hoffman-La Roche, which means that in 2019 the period of regular ASO therapy in the Ulm patients exceeded the 2-year limit.

In order to be able to better use the data generated in these open studies for the assessment of the effects and side effects of RG6042, recruitment into the Natural History Study (Eudra-CT No: 2018-000632-98) initiated at the end of 2018 was completed in 2019, for which 19 patients could be recruited in Ulm. In this study, data on the clinical course and changes in digital and cerebrospinal fluid biomarkers without treatment with RG6042 will be collected from 92 HD patients over a period of 16 months matched to the open-label ASO trial patients with regard to age, gender, CAG triplet repeat expansion and disease severity in a 2:1 ratio.

The results of the phase 1b study with the ASO were published in 2019 in the New England Journal of Medicine (Tabrizi et al., N Engl J Med 2019, 380(24):2307-2316). Here it was shown that in association with good tolerability, the injection of ASO causes a dose-dependent reduction of the mutant huntingtin protein in the CSF. Since the data subsequently generated also suggest that RG6042 could be a promising treatment strategy for HD, Hoffmann-La Roche initiated the pivotal Phase III Generation HD1 stu-

Patienten der offenen ASO-Studie gematchten Patienten mit HK über 16 Monate Daten zum klinischen Verlauf sowie zu den Veränderungen digitaler sowie Liquorbiomarker ohne Behandlung mit RG6042 erhoben werden.

Die Ergebnisse der Phase 1b-Studie konnten in 2019 in der Fachzeitschrift *New England Journal of Medicine* publiziert werden (Tabrizi et al., *N Engl J Med* 2019, 380(24):2307-2316). Hier konnte dargelegt werden, dass bei guter Verträglichkeit die Injektion des ASOs eine dosisabhängige Reduktion des mutanten Huntingtin-Eiweißes im Liquor bewirkt. Da auch die in der Folge generierten Daten dafür sprechen, dass es sich bei RG6042 um eine vielversprechende Behandlungsstrategie handeln könnte, wurde im Jahr 2019 die als Zulassungsstudie geplante Phase-III-Studie Generation HD1 von Hoffmann-La Roche initiiert (Eudra-CT Nr: 2018-002987-14), die als multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Studie, die Sicherheit, klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von RG6042 bei der HK beweisen soll. In diese Studie wurden im Ulmer Huntington-Zentrum bis Ende 2019 18 Patienten eingeschlossen.

Einen ganz anderen Ansatz verfolgt die 2018 begonnene, von der Universität Cardiff koordinierte, von der Jacques and Gloria Gossweiler Foundation finanzierte PACE-HD-Studie (NCT03344601), die randomisiert den Effekt intensiver Physiotherapie bei der HK untersucht. Die 12 Patienten mit früher HK, die 2018 in diese Studie eingeschlossen werden konnten, setzten 2019 ihre Teilnahme fort. Eini-

dy (Eudra-CT No: 2018-002987-14) in 2019, which is planned as a multicenter, placebo-controlled, double-blind study to prove the safety, clinical efficacy and tolerability of RG6042 in HD. In this study, 18 patients were enrolled at the Ulm HD-Centre by the end of 2019.

A completely different approach is taken by the PACE-HD study (NCT03344601), coordinated by the University of Cardiff and funded by the Jacques and Gloria Gossweiler Foundation. This randomized non-blinded trial started in 2018 and investigates the effect of intensive physiotherapy in HD. The 12 patients with early HD who were included in this study in 2018 continued their participation in 2019. Some of the participants successfully completed the study after reaching the end of the observational period. The analysis of the results is expected in 2020.

Monocentric pilot studies were conducted in 2019 include the continuation of the keyboard study, which was begun in 2018. In this study conducted in cooperation with the company *NeuraMetrix*, an automatic registration of the keystroke on the home computer is being tested as a digital biomarker for the development of motor impairments in HD. As an additional multicenter project, a European grant for DOMINO-HD (Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving Prognosis) was obtained within the Joint Programme - Neurodegenerative Diseases (JNPD). The aim of this study is to assess and improve

ge der Teilnehmer konnten die Studie nach Erreichen des Beobachtungszeitraums erfolgreich beenden. Die Ergebnisse werden für 2020 erwartet. Im Jahre 2019 konnten die Ergebnisse der PRIDE-HD-Studie publiziert werden, an der das Team des Huntington-Zentrum Ulm beteiligt war (Reilmann et al., *Lancet Neurol.* 2019 (2):165-176). Bei dieser Phase 2-Studie war die Wirksamkeit von Pridopidin auf die Hyperkinesen bei Patienten mit der HK untersucht worden. Hier hatte sich letztlich jedoch keine relevante Wirksamkeit dieser Substanz aufzeigen lassen.

An monozentrischen Pilotstudien wurde die 2018 begonnene Tastaturstudie in 2019 weitergeführt. Im Rahmen dieser in Kooperation mit der Firma NeuraMetrix durchgeführten Studie wird eine automatische Registrierung des Tastenanschlages auf dem heimischen Computer als digitaler Biomarker für die Entwicklung der motorischen Einschränkungen bei der HK geprüft. Als weiteres multizentrisches Projekt konnte eine europäische Förderung für DOMINO-HD (Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving Prognosis) im Rahmen des Joint Programme – Neurodegenerative Diseases eingeworben werden. Im Rahmen dieser Studie soll die Lebensqualität von Patienten mit der HK erhoben und verbessert werden. Aspekte, die bisher nicht im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen standen, wie Schlaf, Ernährung und körperliche Aktivität sollen – auch unter Verwendung digitaler Biomarker – dahingehend überprüft werden, wie diese Faktoren sich

the quality of life of patients with HD. Aspects that have not been in the focus of scientific studies so far, such as sleep, nutrition and physical activity, will be examined – also using digital biomarkers – to determine how these factors affect HD. The other JNPD-funded project, HEALTHE-RND, consists of a multinational and multidisciplinary consortium that uses the power of e-health models for rare neurodegenerative diseases to develop demand-oriented patient value assessments and use them as e-health interventions for rare neurodegenerative diseases.

In 2019, the results of the PRIDE-HD study, in which the team of the HD-Center Ulm was involved, were published (Reilmann et al., *Lancet Neurol.* 2019 (2):165-176). This phase 2 trial investigated the efficacy of Pridopidine on hyperkineses in patients with HD. In summary, however, no relevant efficacy of this substance could be shown.

A seed fund project sponsored by the EHDN, a CSF biomarker project, started in November 2019 to investigate the redox balance of aminothiols in CSF in HD. In collaboration with the University of Leiden, another project also supported by an EHDN Seed Fund started to study iron metabolism and iron accumulation in the brain in HD, including its quantification in high-field MRI.

auf die HK auswirken.

Das weitere von JNPD geförderte Projekt, HEALTHE-RND, besteht aus einem multinationalem und multidisziplinarem Konsortium, das die Leistungsfähigkeit von E-Health-Modellen für seltene neurodegenerative Erkrankungen nutzt um bedarfsorientierte Parameter zu entwickeln und diese als E-Health-Maßnahmen für seltene neurodegenerative Erkrankungen zu nutzen.

Als von der EHDN gesponsorte Seed Fund-Projekte starteten im November 2019 ein Liquorbiomarker-Projekt, dass das Redoxgleichgewicht von Aminothiolen im Liquor bei der HK untersuchen soll. Als Kooperationspartner der Universität Leiden begann ein ebenfalls durch einen EHDN-Seed Fund unterstütztes Projekt zur Untersuchung des Eisenstoffwechsels und der Eisenanreicherung des Gehirns, inklusive dessen Quantifizierung im Hochfeld-MRT.



The Huntington's Disease Outpatient Service Team

4.14

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

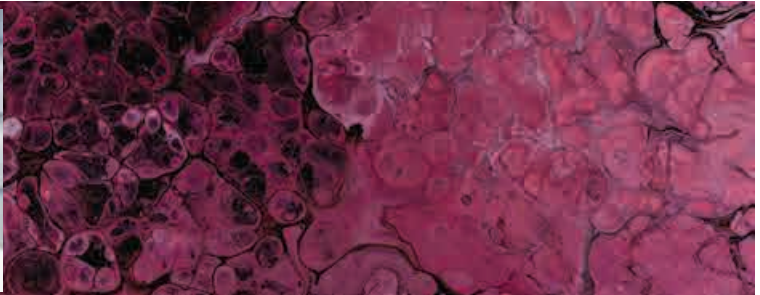
Prof. Dr. med. G.B. Landwehrmeyer



4.14

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

Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer

**Projektleiter:**

PD Dr. J. Lewerenz

Dr. K. Lindenberg

Dr. A. Neueder

Prof. Dr. med. M. Orth (bis 12/2019)

Principal investigators:

PD Dr. J. Lewerenz

Dr. K. Lindenberg

Dr. A. Neueder

Prof. Dr. med. M. Orth (until 12/2019)

Mitarbeiter:

Dr. Alshaimaa Abdelmoez

Cand. med. F. Appelt

Cand. med. J. Biedermann

N. Birth (TA)

Cand. med. R. Claus

Dr. Björn von Einem

F. Hoschek (Master-Student)

Cand. med. P. Nitzschner

Cand. med. J. Hummel

Cand. med. J. Rammoser

Cand. med. A. Pachollek

Cand. med. M. von Vangerow

T. -D. Voss, MSc (PhD-Student)

Team:

Alshaimaa Abdelmoez, PhD

cand. med. F. Appelt

cand. med. J. Biedermann

N. Birth (Technician)

cand. med. R. Claus

B. von Einem (PhD)

F. Hoschek (Master student)

cand. med. P. Nitzschner

cand. med. J. Hummel

cand. med. J. Rammoser

cand. med. A. Pachollek

cand. med. M. von Vangerow

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

Kooperationen in der Universität Ulm:

Dr. H. Bin

Prof. Dr. E. Calzia

Cooperations at the Ulm University:

Dr. H. Bin

Prof. Dr. E. Calzia

PD Dr. S. Iben
Prof. Dr. S. Kochanek
Prof. Dr. J. Steinacker
Dr. M. Zügel
M. Wagner, BSc

PD Dr. S. Iben
Prof. Dr. S. Kochanek
Prof. Dr. J. Steinacker
Max Wagner, BSc
Dr. M. Zügel

Die der Huntington-Erkrankung (HK) zugrunde liegende Mutation in Form einer verlängerten CAG-Basentriplett-Wiederholung führt zu einer veränderten Konformation der mRNA und einer verlängerten Polyglutaminkette in dem durch diese kodierten mutierten Huntingtin-Protein (HTT). Die veränderte Struktur der mutierten HTT-mRNA führen zu altem Spleißen, so dass vermehrt ein besonders cytotoxisches trunctiertes HTT-Protein produziert wird (siehe Projekte A. Neueder). Zusätzlich führt die CAG-Triplettverlängerung zu einer sogenannten somatischen Instabilität der chromosomalen DNA, was insbesondere in bei der Erkrankung früh betroffenen Neuronen zu einer stetigen Vermehrung der Wiederholungen im HTT-Gen führt. Damit erhöht sich wiederum die Toxizität der exprimierten mutierten HTT-mRNA und des daraus entstehenden Proteins (siehe Projekt G.B. Landwehrmeyer). Das mutierte HTT-Protein findet sich in allen Organen des Körpers. Folglich lassen sich schon vor Erkrankungsbeginn zahlreiche Veränderungen in vielen Geweben, wie z.B. dem Muskel nachweisen (siehe Projekte K. Lindenberg). Unter anderem bewirkt die HTT-Mutation Veränderungen des mitochondrialen Stoffwechsels (siehe Projekte K. Lindenberg, M. Orth). Zudem ist bekannt, dass es bei der HK aus nicht näher bekannten Gründen

The mutation underlying Huntington's disease (HD) is a CAG-triplet repeat expansion, which changes the conformation of the mRNA and translates into an abnormally long polyglutamine stretch in the mutant huntingtin (HTT) protein. Due to the mutation alternative splicing of the HTT mRNA occurs that results in the production of cytotoxic truncated HTT protein (see project A. Neueder). In addition, the CAG repeat expansion in the HTT gene shows a somatic instability, especially in highly vulnerable neuronal subpopulation (see projects Landwehrmeyer/ Lindenberg/ Neueder). The HTT protein is expressed in all tissues of the body. Thus, mild subclinical alterations are found in many different organs before the onset of neurological symptoms. Among the so far identified changes in tissue expressing mutant HTT are alterations in mitochondrial metabolism. The current research on mitochondrial changes in brain and peripheral tissue (liver, skeletal muscle and heart) in HD was continued in 2019 (see projects K. Lindenberg, M. Orth). In addition, it is known that in HD the glutamate homeostasis is dysregulated. As in other neurodegenerative diseases, the glutamate transporter EAAT2 is down-regulated in the brain of HD patients and HD mouse models. In addition, the transsulfuration pathway in the HD brain is impaired, in part due the down-

zu einer Dysregulation der Glutathionhomöostase im Gehirn kommt. So ist dort bei der HK wie bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen der Glutamatransporter EAAT2 herabreguliert. Ferner zeigt sich im Gehirn von HK-Patienten und Mausmodellen der HK eine Störung des Transsulfurationsweges assoziiert mit oxidativem Stress, wobei sich eine Herabregulation des ebenfalls Glutamat, aber auch der Aminosäuren Cystathionin und Cystin transportierenden Aminosäuretransportes System xc- zeigt (siehe Projekte J. Lewerenz).

Projekte G. Bernhard Landwehrmeyer

Zusammen mit Dr. Katrin Lindenberg, Dr. Andreas Neueder und Dr. Alessandro Vaisfeld (Institute of Medical Genetics, Catholic University of the Sacred Heart, Rom, Italien) wurden in 2019 die Arbeiten zum Einfluss von Mutationen oder Polymorphismen in Genen, die Komponenten der zellulären DNA-Reparaturmechanismen kodieren, auf die intergenerationale und somatische Stabilität der CAG-Wiederholungen im HTT-Gen zu untersuchen, fortgesetzt. Eine weitere Zunahme der CAG-Wiederholungen mit zunehmendem Alter könnte einen (wenn nicht den entscheidenden) Motor der biologischen Krankheitsprogression darstellen. Auch für andere neurodegenerative Erkrankungen mit Repeat-Expansionen (autosomal-dominante spinocerebelläre Ataxien, C9ORF72-Hexanukleotid-Repeat assoziierte Erkrankungen) könnten solche Mechanismen ein wichtiger Teil der Pathophysiologie sein und in

regulation of the amino acid transporter system xc⁻, which transports the amino acid glutamate as well as cystathione and cysteine. The change might contribute to the oxidative stress assumed to be relevant in HD (see project J. Lewerenz).

Projects G. Bernhard Landwehrmeyer

In 2019, together with Dr. K. Lindenberg, Dr. Andreas Neueder and Dr. Alessandro Vaisfeld, (Institute of Medical Genetics, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy), we went on to study the influence of mutations or polymorphisms in genes encoding components of cellular DNA repair mechanisms on the intergenerational and somatic stability of CAG repeats in the HTT gene. The instability of CAG repeats in the HTT gene could be a (if not the deciding factor) motor for the biological progression of the disease. In addition, for other neurodegenerative diseases with repeat expansions (i.e. autosomal dominant spinocerebellar ataxias, diseases associated with hexanucleotide expansion in the C9ORF72 gene) such mechanisms could be an important part of pathophysiology and in the future be mechanistic starting points for disease modifying interventions. In order to further analyse the relevance of these pathomechanisms, investigations of homogeneous cell populations and single analyses of post-mortem tissues from patients and transgenic models are performed. This project is funded within the framework of the European Research Funding instrument E-RARE

der Zukunft mechanistische Ansatzpunkte für krankheitsmodifizierende Interventionen sein.

Zur weiteren Erforschung der Relevanz dieser Pathomechanismen sind Untersuchungen an homogene Zellpopulationen und Einzelanalysen an post-mortalem Gewebe von Patienten und transgenen Modellen geplant. Dieses Projekt ist gefördert im Rahmen des Europäischen Forschungsförderungsinstrumentes E-RARE für ein europäisches Konsortium.

Projekte Jan Lewerenz

Im Zentrum der Untersuchungen steht die Untersuchung der Mechanismen, die es zu Herabregulation des Glutamattransporters EAAT2 bei der HK und anderen neurodegenerativen Erkrankungen führen (Doktorarbeit T.-D. Voss). Ferner werden die Signalwege, über die die Expression des Glutamat/Cystin/Cystationin-Antiporters System xc- im Gehirn, insbesondere bei Neuroinflammation, wie sie sich bei der HK auch findet, reguliert wird (Doktorarbeiten R. Claus, M. von Vangerow, F. Appelt, J. Biedermann). Die Rolle einer Glutamatsdysregulation soll auch mittels transgener Mausmodelle, bei denen gezielt in die Glutathomöostase eingegriffen werden kann, untersucht werden (Doktorarbeit T.-D. Voss).

Projekte Katrin Lindenberg

Im Rahmen der Einstein-Studie Exercise for NeuroSkeletal Enhancement in Neurodegenerative diseases) werden mitochondriale Veränderungen im Muskel von HK-Patienten untersucht.

for a European Consortium.

Projects Jan Lewerenz

The main focus of our research is the cellular mechanism of the downregulation of glutamate transporter EAAT2 in HD and other neurodegenerative diseases (PhD thesis T-D Voss). In addition, we investigate the signaling pathways regulating the expression of the glutamate/cystine/cystationine-antiporter system xc- in the brain, especially in the context of neuroinflammation (thesis work of R. Claus, M. von Vangerow, F. Appelt, J. Biedermann), which is present in HD. The role of the glutamate dysregulation will be investigated by changing the glutamate homeostasis in transgenic mouse models (PhD thesis T-D. Voss).

Projects Katrin Lindenberg

The projects on alterations of mitochondrial function and proteome were continued. The EINSTEIN-study (Exercise for NeuroSkeletal Enhancement In Neurodegenerative diseases) in which mitochondrial respiration is measured in fine needle muscle biopsies of presymptomatic HD mutation carriers, HD patients and respective controls before and after exercise is nearly completed. For this study symptomatic HD patients are still recruited. Together with Prof. Dr. Stefan Kochanek and Dr. Huang Bin the regional and cellular distribution of Huntingtin associated protein 40 (HAP40) is studied in mouse brain tissue. HAP40 is known to form a complex with huntingtin. In a newly started collaboration with PD Dr. S. Iben and Maximilian Wagner the ef-

Zum besseren Verständnis durch die HTT-Mutation bedingten Veränderungen im Skelettmuskel werden in Zusammenarbeit mit Dr. Martina Zügel, Prof. Dr. Steinacker sowie Prof. Dr. Enrico Calzia (Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung) Feinnadel-Muskelbiopsien von asymptomatischen HK-Mutationsträgern, Patienten mit manifester HK sowie von Kontrollen vor und nach körperlicher Belastung entnommen und diese biochemisch und molekulargenetisch untersucht. Unter anderem werden Veränderungen des mitochondrialen Stoffwechsels mittels hochauflösender Respirimetrie charakterisiert. Hier zeigte sich bisher bei präsymptomatischen HK-Mutationsträgern kein Unterschied in der mitochondrialen Respiration im Vergleich zu Kontrollen. Für diese Studie werden aktuell noch Patienten für die Teilnahme rekrutiert, insbesondere symptomatische HK-Patienten.

Zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Stefan Kochanek und Dr. Huang Bin wird die zelluläre Verteilung des Huntingtin-associated proteins 40 (HAP40) im Gehirn von transgenen Mausmodellen mittels verschiedener biochemischer Methoden und immunhistochemischen Färbungen untersucht. Der Komplex aus HAP40-Protein mit dem HTT-Protein könnte für die Pathophysiologie der HK relevant sein. Ferner wird ein Projekt fortgeführt, in dessen Rahmen systematisch mittels Immunhistochemie die Verteilung der zytoplasmatischen und nukleären HTT-Ablagerungen (Aggregate) in HK-Gehirnen charakterisiert werden soll.

fect of mutant Huntingtin on ribosomal biogenesis and proteostasis in HD is investigated.

Projects Andreas Neueder

HTT fragments play a key role in the process of aggregate formation within the pathogenesis of HD. Some HTT fragments originate by proteolytic cleavage of full length HTT protein, whereas the truncated and especially toxic exon 1-HTT protein is generated due to a conformational change in the respective mRNA carrying the CAG expansion. These changes result in an inhibition of splicing processes between the first and second exon leading to the production of a new mRNA isoform that encodes for exon 1 HTT. The molecular mechanisms that contribute to the block in splicing (Figure) are subject of further examination. Additionally, the general dysregulation of RNA homeostasis in HD is studied in different tissues such as skeletal muscle, blood and different cell lines carrying the HD mutation.

Projects Michael Orth

Currently, the relationships between key HD parameters (e.g. HTT CAG repeat length, HTT aggregates) and mitochondrial biology are under study using human tissues (muscle, fat, skin and blood) as well as in tissues of HD mice and HD cell culture models. There is evidence suggesting that common to all HD models mitochondrial quality control may be compromised rendering tissues more vulnerable to stress leading to increased levels of mtDNA mutations. In an HD fragment

2019 wurde zudem eine neue Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. Sebastian Iben und Maximilian Wagner (Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie) begonnen. Es geht bei diesem Forschungsprojekt um die möglichen Veränderungen der ribosomalen Biogenese durch das mutante Huntingtin und den Folgen für die zelluläre Proteinhomöostase.

Projekte Andreas Neueder

Die Produktion von trunkierten HTT-Protein spielt höchst wahrscheinlich eine zentrale Rolle im Aggregationsprozess und damit auch in der Pathogenese der HK. Während einige der Fragmente durch proteolytische Prozessierung des Volllänge-HTT-Proteins entstehen können, wird das kleinste und toxischste trunkierte HTT-Protein, Exon 1-HTT, durch eine durch die HTT-Mutation bedingte Veränderung der RNA gebildet. Hierbei kommt es durch die CAG-Wiederholungsverlängerung zu einem Block der Spleißreaktion für das Intron zwischen Exon 1 und 2, so dass diese neue verkürzte Isoform gebildet wird. Aktuell werden die genaueren molekularen Mechanismen untersucht, die zu diesem aberranten Spleißen der HTT-mRNA beitragen (Abbildung). Des Weiteren wird die bei der HK vorhandene generelle Dysregulation der RNA-Homöostase in verschiedensten humanen Proben, wie z.B. Muskelbiopsien, Blut oder kultivierten Zellen, von HK-Patienten und Mutationsträgern untersucht.

mouse model, mitochondrial compromise was evident in skeletal muscle that harbored HTT aggregates while in heart muscle no aggregates or mitochondrial impairment were detected. This suggests that tissue-specific factors may influence HTT aggregation and thereby mitochondrial changes independently of the expression level of mutated HTT protein.

Projekte Michael Orth

In humanen Geweben (Muskel, Fett, Haut, Blut) sowie Geweben von HK-Maus- und -Zellmodellen wird die Beziehung zwischen Markern der HK wie Länge der CAG-Triplettwiederholung und der HTT-Expression mit der mitochondrialen Funktion und Feinstruktur untersucht. Sowohl bei der Maus, in Zellmodellen als auch in humanen peripheren Geweben ergaben sich so Hinweise auf eine Dysregulation der mitochondrialen Qualitätskontrolle. Die führt langfristig zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Stress und könnte somit langfristig Veränderungen der mitochondrialen DNA verursachen. In einem HK-Fragmentmodell waren die mitochondrialen Veränderungen im Skelettmuskel besonders ausgeprägt, wenn HTT-Aggregate vorhanden waren, während in demselben Modell ein verwandtes Gewebe (Herzmuskel) weder Aggregate noch mitochondriale Veränderungen aufwies. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass gewebespezifische Faktoren, die unabhängig von der Expression der HK-Mutation die Aggregatbildung beeinflussen, damit auch die mitochondrialen Funktionsstörung modulieren.

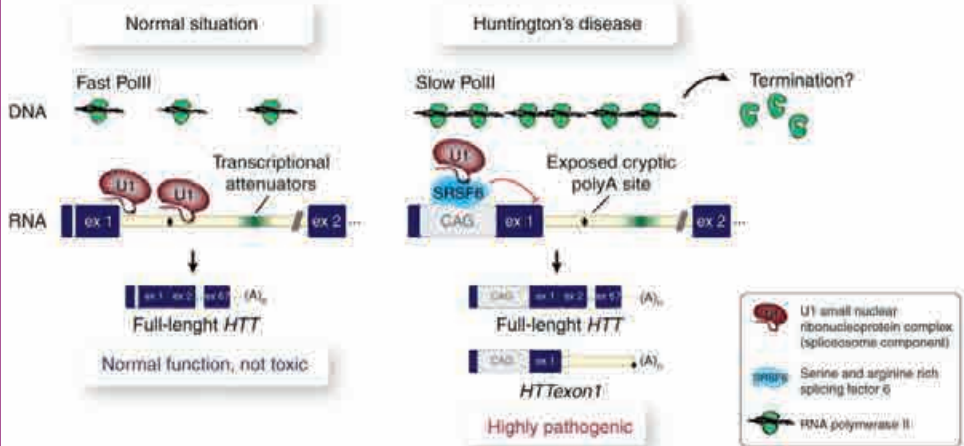


Abbildung: Schematische Darstellung der Mechanismen, die das inkomplette Spleißen der HTT-mRNA bei der HK beeinflussen. Normalerweise verhindert U1-snRNP, dass die kryptischen Poly-A-Site in Intron 1 verwendet wird und definiert die 5'-Splice Site an der Exon1/Intron 1-Grenze. Die Transkription der HTT-Prä-mRNA durch Polymerase II ist schnell, so dass die HTT-mRNA richtig gespleißt wird und damit ein Volllängeprotein synthetisiert werden kann. Bei der HK (rechts) kommt es zu einer vermehrten Bindung von SRSF6 im Bereich des expandierten Bereiches mit CAG-Triplettwiederholungen der Prä-mRNA. Dies führt zu einer Sequestrierung von U1-SNP, was eine Störung der 5'-Spliceosome-Bildung zur Folge hat. Zudem wird hierdurch auch die kryptischen Poly-A-Site zugänglich. Die Transkription des 5'-Abschnittes der HTT-Prä-mRNA läuft außerdem insgesamt verzögert ab. Damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass die kryptische Splice Site verwendet wird. Diese Mechanismen zusammen führen zu einer Bildung des besonders toxischen verkürzten HTT-Proteins Exon 1-HTT (nach Neueder et al., Nat Commun. 2018; 9: 3955).

Figure: Schematic depicting mechanisms influencing incomplete splicing of HTT in HD. In the normal situation (left panel), U1 snRNP protects cryptic polyA sites from being utilized and defines the 5' splice site at the exon 1/intron 1 junction. Transcription by PolII is fast and thus HTT is properly spliced and the full-length mRNA is produced. In HD (right panel), there is an increased amount of SRSF6 binding to the elongated CAG repeat, which could sequester U1 snRNP resulting in interference with 5' spliceosome formation and cryptic polyA site de-protection. In addition, transcription throughout the 5' end of the gene is slower, kinetically allowing a higher probability of cryptic polyA site usage. Together, these mechanisms lead to the generation of HTTexon1 (Neueder et al. Nat Commun. 2018; 9: 3955).

4.15 Intensivstation



Leiterin:

PD Dr. med. Sarah Jesse



Team:

Dr. med. P. Fathinia
Dr. W. Ruf

Auf der neurologisch-anästhesiologisch geführten interdisziplinären Intensivstation mit 9 Beatmungsplätzen werden jährlich ca. 1.300 Patienten behandelt; sie rekrutieren sich zu ca. 90% aus dem neurologischen Krankengut, die übrigen 10% sind intensivbehandlungspflichtige orthopädische oder querschnittgelähmte Patienten, ca. 60% aller Patienten sind beatmungspflichtig.

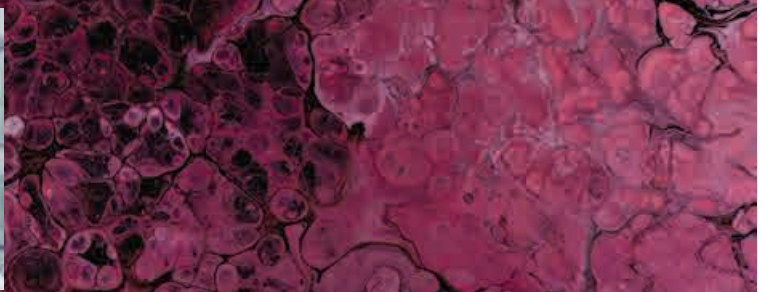
Folgende neurologische Krankheitsbilder sind insbesondere vertreten: Zerebrovaskuläre Krankheiten, Hirnödeme bzw. erhöhter intrakranieller Druck, akute bakterielle und virale ZNS-Entzündungen, myasthene und cholinerge Krisen, Guillain-Barré-Polyradikulitis und schwere Exazerbationen neurodegenerativer Erkrankungen, verschiedene Formen des Delirs, das maligne neuroleptische Syndrom und Intoxikationen.

4.15 Intensive Care Unit



Head:

PD Dr. med. Sarah Jesse



Team:

Dr. med. P. Fathinia
Dr. W. Ruf

The intensive care unit is interdisciplinary managed and encompasses 9 places with the possibility of invasive ventilation. More than 1.300 patients were treated per annum, recruited to 90% from the Department of Neurology and to 10% from the Departments of Orthopedics and Paraplegia. Of these patients, approximately 60% require an artificial ventilation.

The following neurological diseases are represented: cerebrovascular diseases, brain edema and increased intracranial pressure, acute bacterial and viral meningo-encephalitis, myasthenic and cholinergic crises, Guillain-Barré polyradiculitis and severe exacerbations of neurodegenerative diseases, different forms of delirium, the malignant neuroleptic syndrome and intoxications.

Additional focus is the therapy of convulsive and non-convulsive status epi-

Weitere Schwerpunkte sind die Therapie des konvulsiven und non-convulsiven Status epilepticus sowie die Indikationsstellungen zu neurochirurgischen Eingriffen bei raumfordernden Hirninfarkten, intrakraniellen Blutungen und Liquorzirkulationsstörungen. Zudem erfolgen diagnostische Maßnahmen zur Feststellung des Hirntodes. Die Ausstattung der intensivmedizinischen Einheit des RKU erlaubt sämtliche Verfahren der modernen Intensivmedizin wie beispielsweise Herzkreislauftherapien, differenzierte Beatmungstechniken, Nierenersatzverfahren, erweitertes hämodynamisches und neuroinvasives Monitoring, welche unter anderem Anwendung bei der Therapie des Multiorganversagens im Rahmen einer Sepsis finden.

Ziele der nächsten Jahre stellen neben der intensivmedizinischen Ausbildung neurologischer Kollegen im Rahmen der Facharztaus- und Weiterbildung die Vergrößerung der Intensivereinheit um mehrere Betten dar, um das Patientenspektrum zu erweitern.

lepticus, indication for neurosurgical interventions in cases of expansive ischemia, bleeding and cerebrospinal fluid circulatory disturbances. Furthermore, diagnostic measures were performed for the detection of irreversible loss of brain function.

The facilities of the intensive care unit allow all techniques of modern intensive care medicine like differentiated therapy of heart and circulation, invasive ventilation, renal replacement therapies, advanced hemodynamic and neuroinvasive monitoring, that amongst others find implementation in the therapy of multiorgan failure in sepsis.

Objectives of the next years represent the intensive care education of neurological fellows to gain acute medical expertise in the scope of residency and special qualification as well as to expand this unit to cover a broader range of appliances.



The Intensive Care Unit Team (from left to right): Dr. med. P. Fathinia, Dr. W. Ruf, PD Dr. med. Sarah Jesse

4.16a



Klinische Neuroanatomie: Pathoanatomie neurodegenerativer Erkrankungen (AG Braak)

Leitung:

Prof. Dr. H. Braak

Dr. Dr. K. Del Tredici-Braak



4.16a

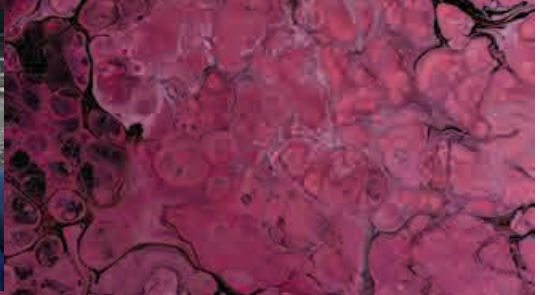


Clinical Neuroanatomy: Pathoanatomy of neurodegenerative diseases (WG Braak)

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 Synukleino-pathie in allen Teilen des Nervensystems (vor allem im zentralen und enterischen Nervensystem).
- Silberkorn Krankheit: Morphologie einer relativ unbekannten Tauopathie

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: Analysis of α -synuclein strains in nerve cells of the human nervous system (central, enteric).
- Argyrophilic grain disease: Morphology and 'strain' analysis of a relatively little-studied tauopathy.

- Amyotrophe Lateralsclerose: 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. Barbara Stoopschinski (University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, USA).

Was die stereotyp erfolgende Ausbreitung der Alzheimer-assoziierten Tau-Pathologie über verschiedene Regionen der Hirnrinde angeht, wurden die Besonderheiten der möglichen Ausbreitungswege im Bereich des Neokortex (Cereb Cortex 2018) und des temporalen Allokortex (J Neuropathol Exp Neurol 2020) detailliert erfasst.

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).

Ein weiterer 2019 Schwerpunkt bildet das gemeinsame Vorkommen im Gehirn von Parkinson-typischen Lewy-Pathologie im Gehirn mit Schäden, die durch die häufigste lysosomale Speicherkrankheit, den Morbus Fabry, hervorgerufen werden. Kooperation mit

- Amyotrophic Lateral Sclerosis: Possible spreading patterns of the protein TDP-43.

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

With respect to the characteristic distribution pattern of the AD-related tau changes throughout various regions of the cerebral cortex, the particularities of possible spreading pathways within the neocortex (Cereb Cortex 2018) and temporal allocortex (J Neuropathol Exp Neurol 2020) were described.

Parkinson's disease: Our primary focus is on the pathology in the central and enteric nervous systems, analysis of α -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).

A further focus in 2019 was the finding of Lewy body pathology within the context of the most common lysosomal storage disease, Fabry disease. Cooperation with Prof. H. Reichmann (Department of Neurology, Technical University, Dresden).

Amyotrophic Lateral Sclerosis: The neuropathological staging concept proposed in 2013 serves as a basis for

Prof. H. Reichmann (Department of Neurology, Technical University, Dresden).

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 Dr. Martin Gorges, Prof. J. Kassubek, Prof. A.C. Ludolph, Prof. D. Yilmazer-Hanke und Prof. J. Weishaupt (Abteilung Neurologie, Universität Ulm).

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

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

<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/>

interpreting the findings by means of in vivo neuroimaging with the goal of diagnosing the disease and disease progression. Cooperation with Dr. Martin Gorges, Prof. J. Kassubek, Prof. A.C. Ludolph, Prof. D. Yilmazer-Hanke, and Prof. J. Weishaupt (Department of Neurology, University of Ulm).

Expertise: Immunohistochemistry, light microscopy, anatomically-based analysis of the lesional distribution patterns of various neurodegenerative diseases of the human nervous system. Major funding: Grand Prix Européen from the Association pour la Recherche sur Alzheimer (Paris, France); Hans & Ilse Breuer Foundation Alzheimer's Research Award (Frankfurt/M; Germany).



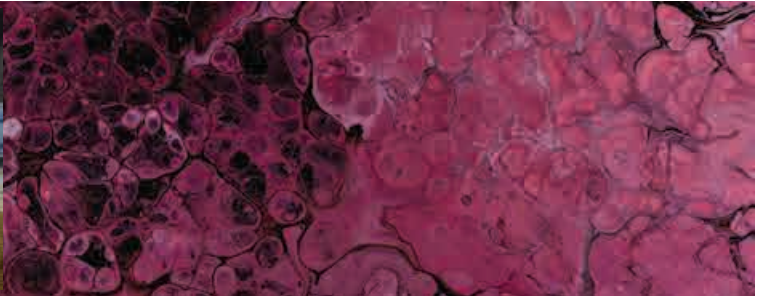
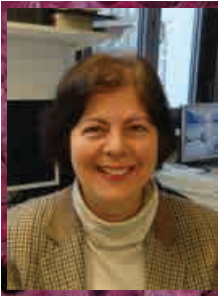
Dr. Dr. K. Del Tredici-Braak and Prof. Dr. H. Braak at the awarding of the large Federal Cross of Merit

4.16b**Klinische Neuroanatomie:
Anatomie und Pathologie zerebrovaskulärer Erkrankungen
(AG Yilmazer-Hanke)****Leitung:**

Prof. Dr. D. Yilmazer-Hanke

4.16b**Clinical Neuroanatomy:
Anatomy and Pathology of Cerebrovascular Disorders
(WG Yilmazer-Hanke)****Head:**

Prof. Dr. D. Yilmazer-Hanke

**Mitarbeiter:**

Dr. L. Fang (Postdoc) bis 31.10.2019
 Dr. N. Ouali Alami (Postdoc) 01.12.-31.12
 G. Ehmke (MTA)
 P. Häring (MTA)

Team:

Dr. L. Fang (Postdoc) since 31.10.2019
 Dr. N. Ouali Alami (Postdoc) 01.12.-31.12
 G. Ehmke (MTA)
 P. Häring (MTA)

Unsere Gruppe arbeitet an Pathomechanismen von zerebralen Mikroangiopathien, die zur Entwicklung der sogenannten vaskulären Demenz (VaD) führen und eine der wichtigsten Ursachen von Demenz sind. Zerebrale Mikroangiopathien sind in der Lage, ischämische oder hämorrhagische Mikroinfarkte im zerebralen Kortex, in subkortikalen Kerngebieten oder in Marklagerarealen zu verursachen, und können dadurch die Entwicklung von subkortikalen Läsionen fördern.

Aufgrund ihrer geringen Größe werden zerebrokortikale Mikroinfarkte bei in vivo Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren oft übersehen. Auch erschwert die enorme Größe des

Our group works on mechanisms of cerebral microangiopathies, which contribute to the development of vascular dementia (VaD), and are among the most common pathologies leading to cognitive decline and dementia in the aging population. Microangiopathies can cause microinfarctions or lesions in the cerebral cortex and the subcortical gray and white matter, which can be of ischemic or hemorrhagic origin. At present, cerebral microinfarcts often escape detection in patients, owing to the comparatively low magnetic field strengths and resolution of clinical scanners that are in use for in vivo imaging. Moreover, due to the large size of the human brain a large proportion

menschlichen Gehirns die Entdeckung von zerebrokortikalen Mikroinfarkten in routinemäßigen neuropathologischen Untersuchungen. Dies lässt vermuten, dass Mikroinfarkte weitaus häufiger sind, als bisher angenommen wurde. Im Berichtjahr haben wir in unseren Untersuchungen die pathologischen Veränderungen bei zerebrokortikalen Mikroinfarkten in dicken Hirnschnitten genauer charakterisiert und an der Verbesserung von ex vivo Imaging-Verfahren zur Darstellung von Mikroinfarkten gearbeitet, um in Zukunft deren in vivo Detektion zu verbessern.

Ein zweiter Schwerpunkt unserer Untersuchungen sind Veränderungen der Mikrogefäße bei Marklagerläsionen (White Matter Lesions, WML), die häufig zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke (BHS) führen. Dadurch kommt es zur Extravasation von Serumproteinen und Gewebeschäden im Marklager, die mit Demyelinisierung, Aktivierung von Mikroglia und Axonopathie einhergehen. Dieses Jahr haben wir unsere Untersuchungen zu Endothelzellschäden fortgesetzt, die die Entstehung von WML fördern. In diesem Zusammenhang haben wir mit der Untersuchung von Gefäßtaschen begonnen, die wir letztes Jahr um die Mikrogefäße bei WML beschrieben hatten, um deren Entwicklung im alternden Gehirn zu charakterisieren.

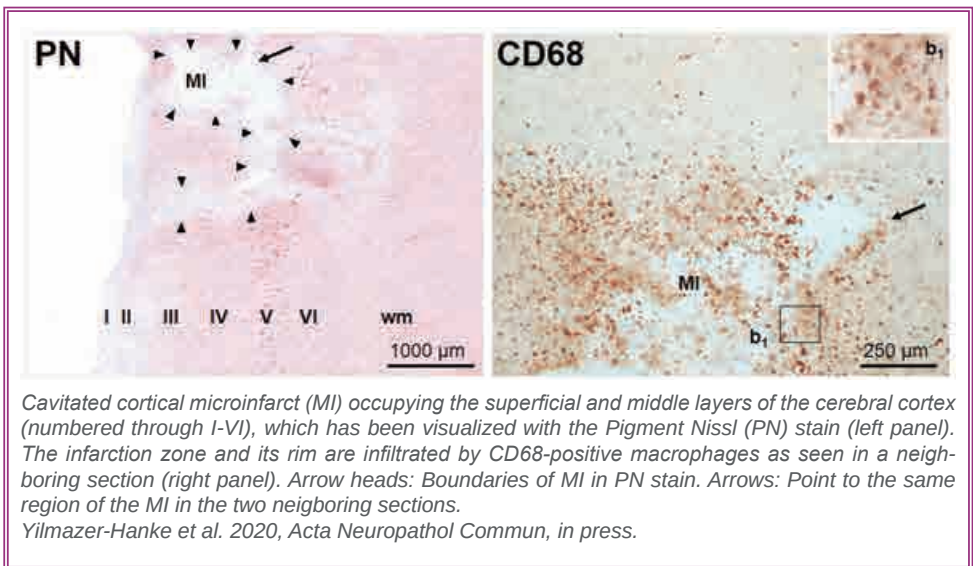
Da eine Früherkennung von Neurodegeneration und mikroangiopathischen Störungen für eine erfolgreiche Behandlung der Demenz essentiell ist, arbeiten wir weiterhin an der Eta-

of microinfarcts remains undetected in routine neuropathological investigations. These observations suggest that the prevalence of microinfarcts may be higher than expected. In the current year, we could extend our investigations to new pathological markers of microinfarcts, which allowed us a better characterization of cortical cerebral microinfarcts in thick brain sections. In addition, we have established ex vivo imaging procedures for the identification of MRI signals of microinfarcts to improve their in vivo detection in the future.

A second focus of our group encompasses investigations on white matter lesions (WML), which are frequently associated with a breakdown of the blood-brain-barrier (BBB). This causes extravasation of plasma proteins and tissue damage in the white matter associated with demyelination, microglial activation and axonopathy. This year we have continued to investigate various forms of endothelial damage in the subcortical microvasculature, which contribute to the development of WML. In particular, we began analyses of vascular bags, initially characterized in WML during the previous year, to study their development in the aging brain. Our long term goal remains the identification of novel biomarkers and targets for the diagnostics and therapy of cerebral microangiopathies, which is critical for a successful treatment of patients with dementia. This requires clinical monitoring of patients with microangiopathies, investigations on cerebrospinal fluid biomarkers and the

blierung von neuen Markern, die auch als Targets für die Diagnostik bzw. Therapie von Mikroangiopathien in Frage kommen. Für die Entwicklung von neuen diagnostischen Verfahren, insbesondere auf dem Gebiet der Liquordiagnostik und mit bildgebenden Verfahren, wird die Kooperation mit Kollegen aus der klinischen zerebrovaskulären Arbeitsgruppe und Schlaganfallambulanz (Leitung Althaus), der neurologischen Imaging-Gruppe (Leitung Kassubek) und der Arbeitsgruppe Neurochemie und Neurodegeneration zusammen (Leitung Otto) fortgesetzt.

advancement of imaging techniques. Therefore, our group continues its close collaboration with the clinical cerebrovascular (Head Althaus), neuroimaging (Head Kassubek) and the neurochemistry of neurodegeneration units (Head Otto).

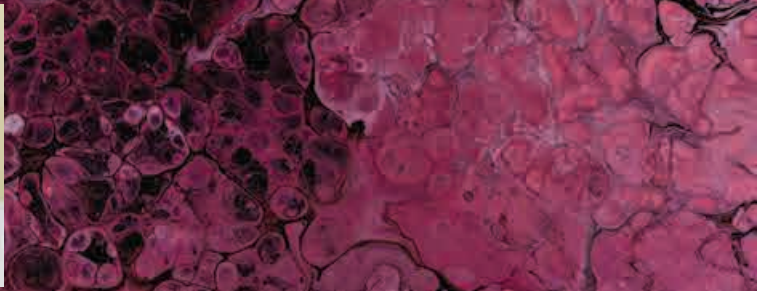


4.17**Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie****Leiter:**

Prof. Dr. med. H. Tumani

**4.17****Laboratory for CSF diagnostics and clinical neurochemistry****Head:**

Prof. Dr. med. H. Tumani

**Ärzte:**

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

Team:

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

Naturwissenschaftler:

Dr. S. Becker (Autoimmundiagnostik)
 Dr. V. Lehmsiek (LTPE/QMB)
 Dr. A. HUSS (PhD Post-Doc)
 F. Bachhuber (PhD-Doktorandin)

Scientists:

Dr. S. Becker (Autoimmundiagnostik)
 Dr. V. Lehmsiek (LTPE/QMB)
 Dr. A. HUSS (PhD Post-Doc)
 F. Bachhuber (PhD-Doktorandin)

Tech. Assistenten

R. Aksamija (Liquorlabor)
 C. Ondratschek (Liquorlabor)
 E. Demirtas (Liquorlabor)
 J. Gutierrez-Canales (Liquorlabor)

Technicians

R. Aksamija
 C. Ondratschek
 E. Demirtas
 J. Gutierrez-Canales

Muskellabor/Autoimmundiagnostik:

M. Leis

Muscle lab/autoimmune lab

M. Leis

Biobank:

D. Schattauer
 A. Pabst
 M. Türedi
 S. Hübsch

Biobank:

D. Schattauer
 A. Pabst
 M. Türedi
 S. Hübsch

Das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie hat im Jahr 2019 einen Probenumsatz von 3086 Liquor-Untersuchungen erzielt. Der Anteil der untersuchten Proben von externen Einsendern betrug 41% (Universitätsklinikum 13%, andere Institutionen 28%).

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

Neben der Liquordiagnostik im eigentlichen Sinne bietet das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie die Bestimmung eines umfassenden Spektrums onkoneuronalen und antineuronalen Antikörper in Liquor und Serum an. Dieser Bereich wurde seit 2012 von PD Dr. Jan Lewerenz aufgebaut (Abbildung x). Im Jahre 2019 wurden Proben von 1056 Patienten (zumeist Liquor/Serum-Paare) untersucht. Dies entspricht einer Steigerung um 29% zu 2018 (822 Patienten), davon waren 48% aus externen Kliniken (im Jahr 2018 waren 49% von extern). 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

The laboratory for cerebrospinal fluid diagnostics and clinical neurochemistry achieved a sample turnover of 3086 cerebrospinal fluid examinations in 2019. The proportion of examined samples from external senders was 41% (university hospital 13%, other institutions 28%).

In cooperation with the Neuro-Biobank (headed by Prof. M. Otto) with a focus on neurodegenerative (ALS, dementia, Parkinson's) and inflammatory (multiple sclerosis, neuroborreliosis, acute meningoencephalitis) diseases, new diagnostic tests are being evaluated with regard to their clinical relevance. In addition to cerebrospinal fluid diagnostics in the strict sense, the Laboratory for CSF Diagnostics and Clinical Neurochemistry offers the determination of a comprehensive spectrum of onconeuronal and antineuronal antibodies in CSF and serum. This area was established by PD Dr. Jan Lewerenz in 2012 (Figure x). In 2019 samples from 1056 patients (mostly CSF/serum pairs) were examined. This represents an increase of 29% compared to 2018 (822 patients), 48% of which were from external clinics (in 2018 49% were from external clinics).

An expansion of the spectrum of methods in recent years included autoantibody diagnostics for paraneoplastic syndromes, autoimmune encephalitis and neuromyelitis optica, axon-specific neurofilaments (NfL and NfH) for degenerative CNS diseases and free (kappa/lambda) immunoglobulin light chains (FLC) as well as CXCL13 for

Freie (κ/λ) Immunglobulin-Leichtketten (FLC) sowie CXCL13 für entzündliche ZNS-Erkrankungen.

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 2015 die Re-Akkreditierung des Liquorlabors durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAKkS) nach DIN EN ISO 15189. Die Teilnahme an nationalen Ringversuchen für fast alle angebotenen Liquorparameter erfolgen über INSTAND e.V. und RfB (Referenzinstitut für Bioanalytik).

Im Jahr 2019 fanden Liquordiagnostik-Kurse statt, in denen je nach Zielgruppen Grundlagen, Methodik und klinische Befundbeispiele interaktiv vermittelt werden. Die Zielgruppen sind Ärzte (Assistenzärzte und niedergelassene Kollegen aus den Fachbereichen Neurologie, Psychiatrie, Labormedizin, Innere Medizin, Neurochirurgie, Pädiatrie), Laborpersonal (CTA, MTA, BTA), wissenschaftliche Mitarbeiter und Studenten. Im Rahmen des nationalen Sommer-Liquorkurses wird auch ein Zytologie-Ringversuch vor Ort in Kooperation mit INSTAND e.V. (Dr. M. Roskos, Prof. Dr. B. Wildemann, PD Dr. Jesse) angeboten.

inflammatory CNS diseases.

Due to the spectrum of methods offered and the proven quality standards, the Laboratory for CSF diagnostics and clinical neurochemistry is one of the training laboratories in Germany certified by the German Society for CSF diagnostics and clinical neurochemistry (DGLN). Thus, the CSF laboratory offers the training necessary for the acquisition of the specialist certificate in CSF diagnostics.

In addition, the CSF laboratory was re-accredited in 2015 by the German Accreditation Body (DAKkS) according to DIN EN ISO 15189. Participation in national interlaboratory tests (round-robin) for almost all CSF parameters offered is carried out by INSTAND e.V. and RfB (Reference Institute for Bioanalytics).

In 2019, cerebrospinal fluid diagnostics courses were held in which, depending on the target group, basic principles, methodology and clinical findings are taught interactively. The target groups are physicians (residents and practicing colleagues from the fields of neurology, psychiatry, laboratory medicine, internal medicine, neurosurgery, pediatrics), laboratory personnel (CTA, MTA, BTA), research assistants and students. As part of the national Summer CSF Course, an on-site cytology ring trial was also conducted in cooperation with INSTAND e.V. (Dr. M. Roskos, Prof. Dr. B. Wildemann, PD Dr. Jesse) is offered.

Aktuell angebotene Parameter der Liquoranalytik:

(siehe auch Download-Dokumente: www.uniklinik-ulm.de/neurologie/laboratorien/liquorlabor, einschließlich der Anforderungsscheine mit Hinweisen zur Analytik):

Zytologie:	Liquor-Zellzahl, Liquorzellbild; Gramfärbung
Proteine:	Gesamtprotein, Laktat, Immunglobuline (IgG, IgA und IgM), freie Immunglobulin-Leichtketten (FLC), oligoklonale IgG-Banden mit isoelektrischer Fokussierung.
Erreger-spezifische Antikörper-Indices:	Borrelia (IgG, IgM), FSME (IgG, IgM), Masern, Röteln, Herpes-simplex, Herpes-zoster, CMV; EBV
ZNS-spezifische Proteine:	Beta-Trace (Prostaglandin-D-Synthase*), Transthyretin, Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin.
Degenerationsmarker:	Tau-Protein (Gesamt-, Phospho-Tau), Beta-Amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3-Protein*, RT-Quick* (in der Differentialdiagnose einer CJD) *: externe Untersuchung
Antineuronale und on-koneuronale Antikörper in Liquor und Serum:	Hu, Ri, Yo, Ma/Ta, CV2/CRMP5, Amphiphysin, Tr, Zic-4, NMDAR, LGI1, CASPR2, AMPAR, GABABR, DPPX, IgLON5, Recoverin, SOX1
Weitere Spezialparameter	Hypocretin-1 (in der Differentialdiagnose einer Narkolepsie) CXCL-13 (DD von Neuroborreliose und anderen Spirochätenerkrankungen, Lymphome mit ZNS-Beteiligung) Freie (kappa/lambda) Immunglobulin-Leichtketten (FLC) (entzündliche ZNS-Prozesse) Autoantikörper bei paraneoplastischen Syndromen, Autoimmunenzephalitis und NMO (Aquaporin-4 Autoantikörper) Neurofilamente, NfL und pNfH (ALS und andere Neuroaxonopathien)

Currently offered parameters of CSF analysis:

(see also download documents: www.uniklinik-ulm.de/neurologie/laboratorien/liquorlabor, including the request forms with information on the analysis):

Cytology:	CSF cell count, CSF cell image, Gram staining
Proteins:	Total protein, lactate, immunoglobulins (IgG, IgA and IgM), free immunoglobulin light chains (FLC), oligoclonal IgG bands with isoelectric focusing.
Pathogen-specific antibody indices:	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.
Degeneration markers:	Tau protein (total, phospho-tau), beta-amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3 protein*, RT-Quick* (in the differential diagnosis of CJD) *: external investigation
Antineuronal and onconeural antibodies in CSF and serum:	Hu, Ri, Yo, Ma/Ta, CV2/CRMP5, Amphiphysin, Tr, Zic-4, NMDAR, LGI1, CASPR2, AMPAR, GABABR, DPPX, IgLON5, Recoverin, SOX1
Other special parameters	Hypocretin-1 (in the differential diagnosis of narcolepsy), CXCL-13 (DD of neuroborreliosis and other spirocheal diseases, lymphomas with CNS involvement) Kappa/Lambda free immunoglobulin light chains (kappa/lambda-FLC) (inflammatory CNS processes) Autoantibodies in paraneoplastic syndromes, autoimmune encephalitis and NMO (aquaporin-4 autoantibodies) Neurofilaments (NfL and pNfH) (ALS and other neuroaxonopathies)

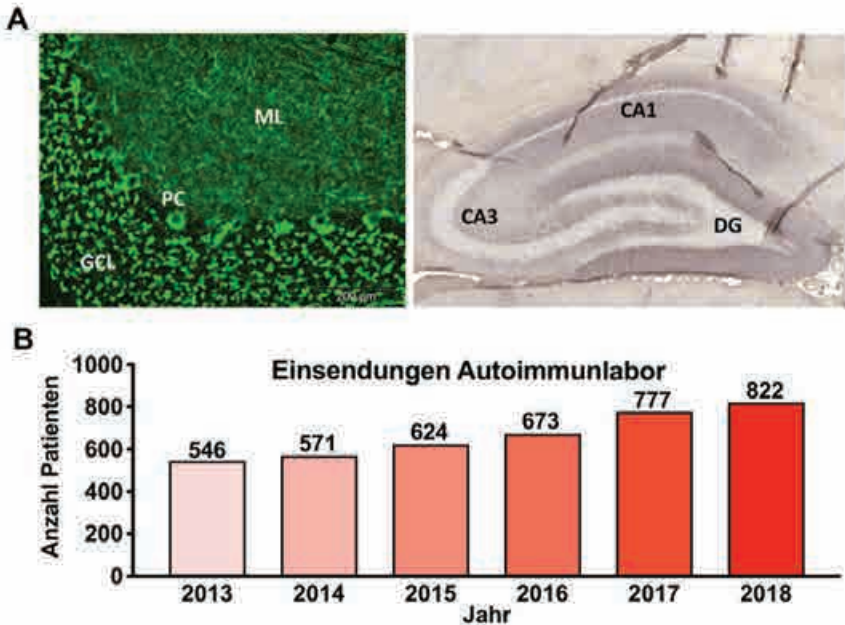


Abbildung 2: A) Nachweis von antineuronalen Antikörpern, links: Immunfluoreszenz mit Patientenserum positiv für GAD-Antikörper. Gezeigt ist ein Gewebsschnitt vom Primatenkleinhirn, SM: Stratum moleculare, PZ: Purkinje-Zellen, SG: Stratum granulosum, rechts: Immunhistochemie mit Patientenliquor positiv für NMDAR-Antikörper. Gezeigt wird eine Ratten-Hippokampus, DG: Gyrus dentatus B) Anzahl der in den letzten 6 Jahren hinsichtlich antineuroner/onkoneuroner Antikörper untersuchten Patienten.

Figure 2: A) Detection of antineuronal antibodies, left: Immunofluorescence with patient serum positive for GAD antibodies. Tissue section from primate cerebellum, SM: stratum moleculare, PZ: Purkinje cells, SG: stratum granulosum, right: immunohistochemistry with patient's serum positive for NMDAR antibodies. Shown is a rat hippocampus, DG: Gyrus dentatus B) Number of patients examined for antineuronal/onconeuronal antibodies in 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.

Scientific activities:

- Standardized bio-sample bank for CSF, 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 mar-

- Korrelation biochemischer Marker mit strukturellen und funktionellen Bildgebungsmethoden.
- Betreuung von medizinischen und naturwissenschaftlichen Doktorarbeiten.

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

- Supervision of medical and scientific doctoral theses.

The scientific work is supported by industrial partners, donations, BMBF, DMSG and Ulm University.



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

4.18 Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS



Leiter:

Prof. Dr. med. J. Weishaupt



Team:

Dr. K. Müller
Dr. A. Freischmidt
Dr. D. Brenner
Dr. R. Yilmaz
Dr. W. Ruf
A. Helferich, M.Sc.
S. Brockmann, M.Sc.
K. Sieverding, M.Sc.
C. Bruno, M.Sc.
N. Todt
A. Jesionek

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

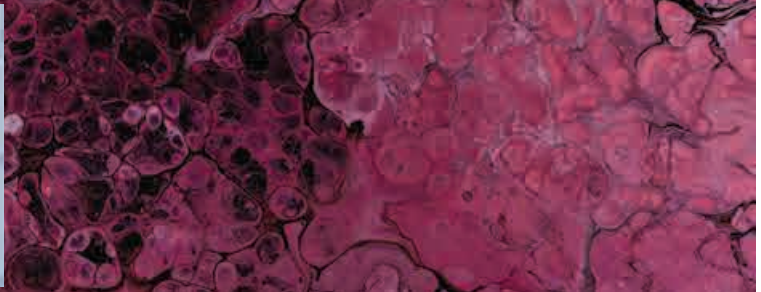
Durch Beitrag der ALS-Patienten unserer Ambulanz und in Zusammenarbeit mit dem Münchner Helmholtz-Institut und der Abteilung für Humangenetik konnten bis Ende 2019 mit Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren bereits von rund 560 Indexpatienten mit familiärer ALS die gesamte Protein-kodierende

4.18 Molecular Genetics and epigenetics of ALS



Head:

Prof. Dr. med. J. Weishaupt



Team:

Dr. K. Müller
Dr. A. Freischmidt
Dr. D. Brenner
Dr. R. Yilmaz
Dr. W. Ruf
A. Helferich, M.Sc.
S. Brockmann, M.Sc.
K. Sieverding, M.Sc.
C. Bruno, M.Sc.
N. Todt
A. Jesionek

The 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 560 index patients with familial ALS by the end of 2019, using a high-throughput sequen-

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 bereits 2018 maßgeblich zur Entdeckung des neuen ALS-Gens KIF5A bei (Brenner et al., Brain, 2018). 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. In 2019 wurden die ersten Ergebnisse bezüglich der mechanistischen Aufarbeitung von KIF5A-Mutationen bei der ALS erzielt. In einem Projekt wird eine genetisch veränderte Mauslinie (knock-in) generiert, welches für die weitere Forschung von großem Wert sein wird, genauso wie Experimente mit iPSC-basierten humanen Motoneuronen mit KIF5A-Mutation.

Aufbauend auf den humangenetischen Entdeckungen, werden in weiteren Projekten die molekulargenetischen Mechanismen von weiterer uns entdeckter ALS-Gene bearbeitet und neue Krankheitsmodelle entwickelt. Dies gilt beispielsweise 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 Mausli-

cing 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 already in 2018 (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. The first results regarding the mechanisms of KIF5A mutations in ALS were achieved in 2019. In one project, a genetically modified mouse line (knock-in) is generated, which will be of great value for further research, as well as experiments with iPSC-based human motor neurons with a KIF5A mutation.

Taking our human genetic discoveries as a starting point, we delineate the molecular genetic mechanisms also of other newly discovered ALS genes and develop novel disease models. This applies, for example, to the gene TBK1, which has been discovered as an ALS disease gene by the Ulm team 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. A first work in the mouse model on the genetic interac-

nien, unter anderem eine von unserer Arbeitsgruppe generierte konditionelle mTBK1-knock-in-Maus, charakterisiert. Eine erste Arbeit im Mausmodell über die genetische Interaktion von TBK1 mit einem weiteren ALS-Gen (SOD1) wurde 2019 bereits in einem hochrangigen Journal zur Publikation angenommen (Brenner et al., J Exp Med, 2019).

In den vergangenen 2 Jahren konnten von unserer Arbeitsgruppe Veränderungen von bestimmten nicht Proteinkodierenden RNAs (microRNAs) im Serum familiärer ALS Patienten bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Krankheitsbeginn bei ALS-Genträgern 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. Eine entsprechende Publikation befindet sich momentan in Revision (Brain). Darüber hinaus werden nichtkodierende RNAs als mögliche Biomarker der ALS weiterentwickelt.

Des Weiteren wird von uns die bislang kaum untersuchte Rolle des peripheren, angeborenen Immunsystems, speziell von Monozyten, bei der ALS untersucht. Im Rahmen der ALS-Erkrankung kommt es zur Aktivierung von Monozyten hin zu einem pro-inflammatorischen, aggressiveren Phänotyp, welcher bei der ALS eine wichtige funktionelle Rolle spielen und

tion of TBK1 with another ALS gene (SOD1) was already accepted for publication in a high-level journal in 2019 (Brenner et al., J Exp Med, 2019).

In the past 2 years we were able to show that changes in certain non-protein coding RNAs (microRNAs) in the serum of familial ALS patients can already be detected years or even decades before disease onset in ALS gene mutation carriers (Freischmidt et al., 2014, Brain). In a follow-up project, we are currently investigating the molecular mechanisms behind the observed microRNA dysregulation and their target genes. Thereby, we could already identify 3 homologous RNA binding proteins that have not been linked to ALS pathogenesis before. A corresponding publication is currently in revision (Brain). In addition, non-coding RNAs are being further developed as possible biomarkers of ALS.

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 point for new therapies. In an extension of work published in 2016 in Acta Neuropathologica (Zondler et al.), we extended this topic to a multi-center trial ongoing since the beginning of 2018, funded by the French Thierry Latran Foundation, which will be completed in spring 2020.

Ansatzpunkt neuer Therapieverfahren sein könnte. Diese Arbeiten (u.a. 2016 in *Acta Neuropathologica* publiziert (Zondler et al.)), wurden 2019 in einer multizentrischen Untersuchung weitergeführt welche von der französischen Thierry-Latran-Stiftung finanziert wird.



The Molecular Genetics and epigenetics of ALS Team

4.19

**Molekulare Mechanismen
der Neurodegeneration****Leiterin:**

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

**Postdocs:**

Dr. E. Buck

Dr. V. Grozdanov

PhD Studenten:

M. Kiechle

J. Kühlwein

D. Bhatia

S. Ramachandran

L. Streit

Technische Assistenz:

R. Bück

Medizinische Doktoranden:

N. Reitsam

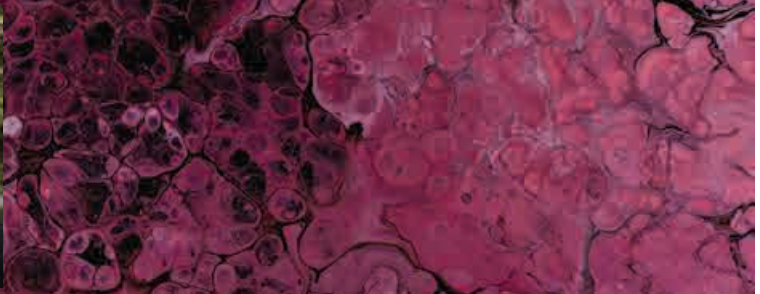
O. Mauss

Die Pathogenese der Parkinson-Erkrankung (PD) ist durch Oligomerisierung, Aggregation 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

4.19

**Molecular mechanisms of
neurodegeneration****Head:**

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

**Postdocs:**

Dr. E. Buck

Dr. V. Grozdanov

PhD Students:

M. Kiechle

J. Kühlwein

D. Bhatia

S. Ramachandran

L. Streit

Technical Assistance:

R. Bück

Medical Students:

N. Reitsam

O. Mauss

The pathogenesis of Parkinson's disease (PD) is characterized by oligomerization, aggregation and propagation of the alpha synuclein (aSyn) pathology. Recent studies suggest that specific forms of aSyn are secreted by neurons and reabsorbed by neighbouring neurons.

aufgenommen werden.

Das übergeordnete Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es, die zugrunde liegenden Mechanismen der Ausbreitung der aSyn Pathologie zu erforschen. Dabei verfolgen wir drei Untersuchungsstrategien: Im ersten Ansatz untersuchen wir 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 (Kiechle et al. Cell reports, 2019). Wir konnten nun in unserem Tiermodell zeigen, dass aSyn Oligomere in vivo von Zelle zu Zelle übertragen werden und aSyn Oligomere in Mikrovesikeln, die vom Gehirn der aSyn-Mäuse isoliert wurden, zu finden sind. Das Alter der Tiere scheint hier einen entscheidenden Einfluss auf die aSyn Oligomerbildung bzw. Homöostase zu haben, da es im Gehirn von alten Tieren zu einer Akkumulation von aSyn Oligomeren kam.

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 deutlich schlechter phagozytieren, jedoch mit einer gesteigerten Immunantwort reagieren (Bliederhäuser et al., 2016,

The overall goal of our group is to investigate the underlying mechanisms of propagation of aSyn pathology. We pursue three investigation strategies: In the first approach we investigate the propagation of aSyn pathology on the protein level. Here we analyze 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 highly sensitive protein complementation technique, which allows the measurement of aSyn oligomers in vivo (Kiechle et al. Cell reports, 2019). We have now been able to show in vivo that aSyn oligomers are transferred from cell to cell and that aSyn oligomers are found in microvesicles isolated from the brains of aSyn mice. The age of the animals seems to have a decisive influence on the formation of aSyn oligomers or their homeostasis, since an accumulation of aSyn oligomers occurred in the brain of old animals.

In our second research strategy we focus on the transmission of aSyn oligomers also to non-neuronal cells, especially to immune cells. We were able to show that monocytes from older donors and microglia from old mice phagocytize aSyn oligomers significantly worse than young cells, but react with an increased immune response (Bliederhäuser et al., 2016, Acta Neuropathologica,). Additionally, we were able to detect hyperactive monocytes in the peripheral blood of PD patients (Grozdanov et al. 2014, Acta neuropathologica). Recently, we have succeeded in identifying some pathophysiological

Acta Neuropathologica,). Zusätzlich konnten wir im peripheren Blut von PD-Patienten hyperaktive Monozyten nachweisen (Grozdanov et al. 2014, Acta neuropathologica). Kürzlich ist es uns gelungen, einige pathophysiologischen Trigger, die zu so einer massiven Immunantwort führen, zu identifizieren. In einer aktuellen Studie konnten wir einen konformationsabhängigen Einfluss von aSyn Oligomeren auf die Monozytenaktivierung zeigen (Grozdanov et al. Annals of Neurology 2019). Es zeigte sich, dass pathologische freie oder exosomal-assoziierte aSyn-Spezies effektive Auslöser einer Aktivierung oder einer Vorkonditionierung von Monozyten im Blut von PD-Patienten sein können. Derzeit untersuchen wir eine Übertragung der aSyn Oligomeren auf Mikroglia, Astrozyten und Oligodendroglia und deren pathophysiologischer Konsequenz auch im Tiermodell.

Darüber hinaus verfolgen wir auch eine nicht von Proteinen getragenen, z.B. durch codierende und nicht-codierende RNA-Moleküle vermittelte Ausbreitung. Wir untersuchen 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 und in wieweit aggregierende Proteine wie aSyn und TDP43 das Repertoire von codierenden oder nicht-codierenden RNAs in Mikrovesikeln beeinflussen. Wir interessieren uns auch für epigenetische Veränderungen und analysieren Histonmodifikationen im ALS Pati-

triggers that lead to such a massive immune response. In a recent study we could show a conformation-dependent influence of aSyn oligomers on monocyte activation (Grozdanov et al. Annals of Neurology 2019). It was shown that pathological free or exosomal-associated aSyn species can be effective triggers for activation or preconditioning of monocytes in the blood of PD patients. Currently, we are investigating the transfer of aSyn oligomers to microglia, astrocytes and oligodendroglia and their pathophysiological consequence also in animal models.

In addition, we are pursuing a non-protein-supported spread, e.g., spread mediated by coding and non-coding RNA molecules. In the third approach we investigate whether coding and/or non-coding RNA molecules associated with extracellular microvesicles or in free form can lead to reprogramming of neighbouring cells and to what extent aggregating proteins such as aSyn and TDP43 influence the repertoire of coding or non-coding RNAs in microvesicles. We are also interested in epigenetic changes and analyze histone modifications in ALS patient blood. As far as propagation strategies are concerned, we perform similar approaches also for the transmission of TDP43. We try to understand how the formation of stress granules is related to the aggregation and secretion of TDP43. Furthermore, we are looking for regulators that lead to a modulation of TDP43 transmission. In collaboration with the Department of Biophysics (Prof. Michaelis) we are pursuing the-

entenblut.

Was Propagationsstrategien betrifft, führen wir ähnliche Ansätze auch für die Übertragung von TDP43 durch. 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. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Biophysik (Prof. Michaelis) verfolgen wir diese Untersuchungsstrategien auch auf Einzelmolekülebene.

Zusammenfassend untersuchen wir Mechanismen, die der Initiation und Propagation von Proteinaggregaten verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen zugrunde liegen. Dies könnte direkte Auswirkungen auf die klinische Diagnostik haben und neue therapeutische Interventionsmöglichkeiten in der PD, ALS und anderen neurodegenerativen Erkrankungen bieten.

Unsere Forschung wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (GRK 1789-2; 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 „Signalling Pathways in Stem Cells, Development and Aging“ des Masterstudiums Molekulare Medizin und des Moduls „Clinical Neuroscience“ für

se investigation strategies at the single molecule level.

In summary, we investigate mechanisms underlying the initiation and propagation of protein aggregates of various neurodegenerative diseases. This could have a direct impact on clinical diagnostics and offer new therapeutic intervention possibilities in PD, ALS and other neurodegenerative diseases.

Our research is supported by the German Research Foundation (GRK 1789-2; Emmy Noether Program) and by the Department of Neurology.

Teaching:

For students of Molecular Medicine (Bachelor) Ms. Danzer again offered a series of lectures and seminars in the module „Molecular Disorders of Extracellular and Cellular Networks/ Oncology“. Within the block „Signalling Pathways in Stem Cells, Development and Aging“ of the Master's programme Molecular Medicine and the module „Clinical Neuroscience“ for students of the programme „Molecular and Translational Neuroscience (MTN)“ the lectures „ALS/PD“ could be offered. In addition, numerous lab practicals were offered for MTN students and students of molecular medicine in the Danzer group.

Studierende des Studiengangs „Molecular and Translational Neuroscience (MTN)“ konnten wieder die Vorlesungen „ALS/PD“ angeboten werden. Zudem fanden zahlreiche Laborpraktika durch MTN Studierende, sowie Studierende der Molekularen Medizin in der Arbeitsgruppe Danzer statt.



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

4.20 Molekulare und Translationale Neurowissenschaften



Leiterin:

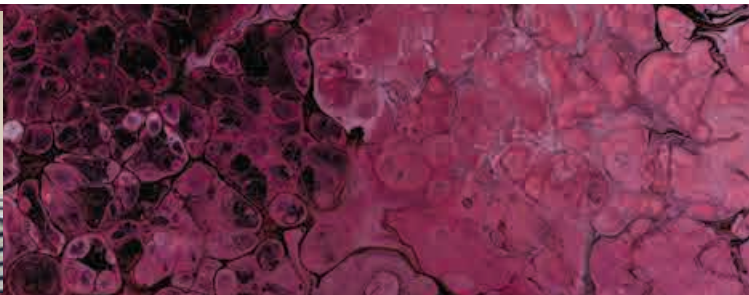
Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou

4.20 Molecular and Translational Neuroscience; MTN



Head:

Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou



Team:

Dr. E. Nespoli (Postdoc)

Dr. K. Volbracht (Postdoc)

Team:

Dr. E. Nespoli (Postdoc)

Dr. K. Volbracht (Postdoc)

PhD-Studenten

J. Eugenin

M. Hakani

A. Miralles

PhD studentsimou

J. Eugenin

M. Hakani

A. Miralles

Technische Assistenz

D. Giesler

S. Köpff

Technical assistance

D. Giesler

S. Köpff

Masterstudenten

V. Bopp

M. Weisenburger

Master students

V. Bopp

M. Weisenburger

NG2 Gliazellen, auch als Oligodendrozytenvorläuferzellen bekannt, ist ein stark abundanter Zelltyp im erwachsenen Gehirn, der während der Entwicklung und im erwachsenen Gehirn permanent ausgereifte, myelinisierende Oligodendrozyten generieren kann. Diese Gliazellen sind die einzigen Zellen, die sich außerhalb der neuroge-

NG2-glia, also known as oligodendrocyte progenitor cells, is a strongly abundant cell type in the adult brain that is widely distributed throughout the central nervous system (CNS), and can permanently generate mature, myelinating oligodendrocytes throughout life. These glial cells are the only proliferating cells outside the neuroge-

nen Nischen im erwachsenen Gehirn teilen können, sind stark verzweigt und ihre Fortsätze bilden zumindest im Gehirn ein Netzwerk, das sich homöostatisch reguliert.

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, 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 Demyelinisierungs-, Degenerationskrankheiten 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

nic 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 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 CNS, 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 and neurodegenerative diseases as well as trauma.

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.

In recent years, it has been shown that NG2-glia can receive synaptic input

Erneuerung des Myelins benötigt wird. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass NG2 Gliazellen synaptischen Input von Neuronen bekommen können, wobei die Rolle dieser neuronalen Verknüpfungen 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 erwachsenen Mäusen, denen der Zugang zu Laufrädern gewährt wurde, mit erhöhter Proliferation sowie gesteigerter und vorzeitiger Differenzierung zu Oligodendrozyten, reagieren. Interessanterweise scheint diese Erhöhung in der Differenzierung von der Laufradstanz abzuhängen, wobei ziemlich schnell ein Plateau erreicht wird, was wahrscheinlich auf eine protektive Funktion des Gehirns zurückzuführen ist. Weiterhin konnten wir nach Ablation der neu-generierten Oligodendrozyten zeigen, dass dieses neugebildete Myelin essentiell für die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten der Mäuse nach physischer Aktivität ist. Weiterhin versuchen wir durch genetische Modulation der Synapsen zwischen Neuronen und NG2 Gliazellen, dessen Rolle im Mausmodell zu verstehen. Daher tragen unsere Daten 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. Da wir die synaptische Kommunikation zwischen Neuronen und NG2 Gliazellen

from neurons, although the role of these synapses is still unknown. One possibility would be that NG2-glia change their behavior 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. Interestingly, this increase in differentiation seems to depend on the running distance, reaching a plateau rather quickly, probably due to protective functions of the brain. Moreover, we could show that the generation of new oligodendrocytes after running is essential for the cognitive improvement observed in mice after physical activity. Furthermore, we are trying to understand the role of the neuron-NG2-glia synapses by genetically modulating these in the mouse model. Therefore, our data further contribute to the understanding of neuron-glia interactions and their plasticity in the adult brain, which could also lead to an experiential change in neuronal circuits. As we modulate these synapses by deleting specific synaptic proteins that have been associated with autistic spectrum disorders (ASD), we are also hoping to receive new insights in the role of glial cells in the progression of this disease. We further continue to study the response of NG2-glia to brain injury. By the funding of our since January 2019, from the DFG as "excellent" peer-reviewed subproject in the SFB1149 (Danger response, disturbance factors and regenerative potential after acute trau-

len durch Ablation von Molekülen, deren Fehlfunktion zur Autismus führt, stören, erhoffen wir uns auch neue Erkenntnisse über die Rolle von NG2 Gliazellen und Oligodendrozyten im Autismus zu erhalten.

Weiterhin untersuchen wir die Reaktion von NG2 Gliazellen nach einer Gehirnverletzung. Durch die Förderung unseres seit Januar 2019 finanzierten und von der DFG mit „exzellent“ begutachteten Teilprojektes im SFB1149 (Danger response, disturbance factors and regenerative potential after acute trauma) mit zwei Doktoranden, werden wir nicht nur die Funktion von NG2 Gliazellen nach verschiedenen Verletzungsarten, sondern auch die Rolle von einer Subpopulation von NG2 Gliazellen, die den G-Protein gekoppelten Rezeptor 17 (GPR17) exprimieren, untersuchen können. 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. Wir analysieren daher die Moleküle und Signalwege, die zu einer Reaktion von Gliazellen nach einer Gehirnverletzung eine Rolle spielen. Wir konnten zum Beispiel zeigen, dass eine Aktivierung von NFkB in Astrozyten essentiell für die Proliferation von NG2 Gliazellen nach Verletzung ist und untersuchen jetzt die Interaktion verschiedener Zelltypen nach einer Läsion. Interessanterweise, führt zum Beispiel eine Reduktion der Anzahl

ma), we are not only investigating the function of NG2-glia according to different types of injury, but also the role of a subpopulation of NG2-glia expressing the G protein-coupled receptor 17 (GPR17). 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. Therefore, we are analyzing the molecules and signaling pathways involved in the reaction of glial cells to acute injury. We could e.g. show that the activation of NFkB pathway in astrocytes is essential for the proliferative reaction of NG2-glia after injury and we are currently analyzing the interaction between different cell types after trauma. Interestingly, the reduction in the number of NG2-glia after brain injury results in a change in the activation and recruitment of immune system cells into the wound, as well as delayed wound closure.

In conclusion, our work demonstrates that NG2-glia in the adult brain represent 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 or increase repair and regeneration

von NG2 Gliazellen nach Verletzung zu einer Veränderung in der Aktivierung und Rekrutierung von Zellen des Immunsystems in die Wunde sowie zu einem verspäteten Wundverschluss. Zusammenfassend lässt sich aufgrund unserer Arbeiten zeigen, dass NG2 Gliazellen im erwachsenen Gehirn ein vielversprechendes therapeutisches zelluläres Ziel darstellen. Dies ist insbesondere deshalb von enormem Interesse, da Myelindefekte und Myelinverlust nicht nur in Demyelinisierungserkrankungen, wie Multiple 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.

Lehre

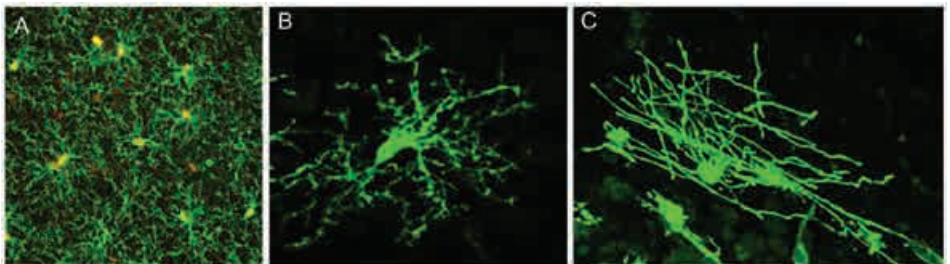
Frau Prof. Dimou leitet und koordiniert den englischsprachigen Masterstudiengang „Molecular and Translational Neuroscience (MTN)“. Im Rahmen des MTN Masterprogramms bietet sie mehrere semesterübergreifende Vorlesungsreihen zu „Introduction to Molecular and Translational Neuroscience“, „Introduction to human Neurophysiology“, „Advanced Lectures to MTN“ sowie die Seminarreihen „Advanced Seminar to MTN“ und „Journal Club in neurological diseases“ an und betreut Masterarbeiten für das MTN

efficiency in early stages of a disease are of great importance.

Teaching

Prof. Dimou leads and coordinates the English-language master's program „Molecular and Translational Neuroscience“ (MTN). As part of the MTN Master's program, she offers several semester-wide lectures on „Molecular and Translational Neuroscience“, „Introduction to Human Neurophysiology“, „Advanced Lectures to MTN“ and the seminar series „Advanced Seminar to MTN“ and „Journal Club in Neurological Diseases“ and supervises Master thesis in the MTN program. She also teaches „Animal Models of Brain Diseases“ as part of the „Brain Imaging and Neuroanatomy“ module and participates in the „Practical Training in Laboratory Methods“ for students of the „Molecular and Translational Neuroscience“ and „Molecular Medicine“ master's degree programs. She also participates and leads project works in the context of the bachelor studies „Molecular Medicine“ in the topic of neurobiology and brain injury.

Programm. Darüber hinaus hält sie im Rahmen des Moduls „Brain Imaging and Neuroanatomy“ Vorlesungen zu „Animal models of brain diseases“, ist am „Practical Training in laboratory methods“ für Studierende der Masterstudiengänge „Molecular and Translational Neuroscience“ und „Molecular Medicine“ beteiligt und leitet Projektarbeiten im Rahmen des Bachelor Studiengangs „Molekulare Medizin“ im Thema Neurobiologie und Gehirnverletzungen.



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.

4.21 Muskellabor



Leiter:

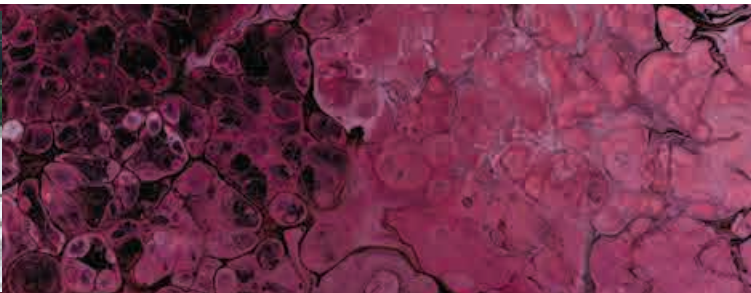
PD Dr. med. A. Rosenbohm

4.21 Muscle laboratory



Head:

PD Dr. med. A. Rosenbohm



Ärzte:

Prof. Dr. med. H. Tumani
Dr. med. A. Wassner

Team:

Prof. Dr. med. H. Tumani
Dr. med. A. Wassner

Techn. Assistentin:

M. Leis

Technical assistant:

M. Leis

Im Jahr 2019 wurden insgesamt 78 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. Hinsichtlich der elektronenmikroskopischen Analyse der Mus-

In 2019, a total of 78 muscle biopsies were examined histologically. In addition to routine histology (structural myopathies, inflammatory myopathies, ie poly / dermatomyositis, inclusion-body myositis, mitochondrial myopathies, fiber disproportion, MAD deficiency, toxic myopathies, disorders of lipid metabolism, neurogenic muscle atrophy), immunohistochemical staining is used in all musculo-skeletal dystrophies currently available for diagnosis, congenital myopathies and dystrophinopathies. The immunohistochemical methods further include lymphocyte and surface markers for inflammatory myopathies. With regard to the analysis of the musculature by means of electron microscopy, we cooperate with the neuropathological depart-

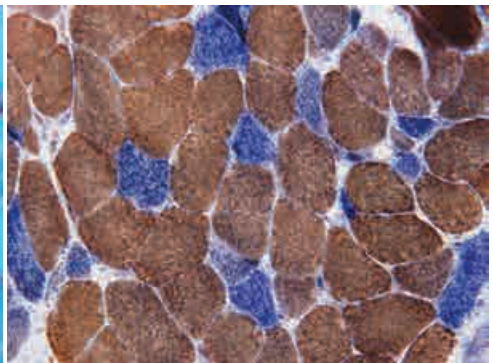
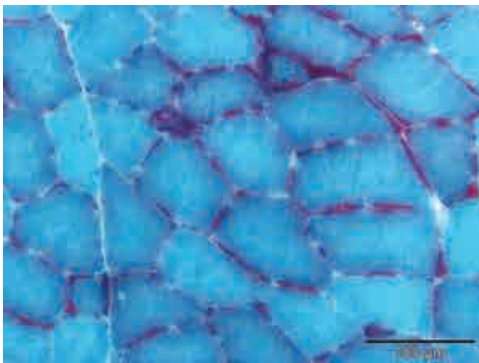
kulatur besteht eine Zusammenarbeit mit der neuropathologischen Abteilung der Universität Giessen (Dr. D. Schaenzer) und mit dem Referenzzentrum in Aachen (Prof. Weis).

Auf wissenschaftlichem Gebiet konnten wir in einer internationalen wissenschaftlichen Kooperation mit Fr. Dr. Demestre/Prof. Boeckers (Abtl. Anatomie und Zellbiologie) Muskelbiopsien von seltenen ALS-Varianten (FUS Mutation) zur Analyse der Acetylcholinrezeptorveränderungen an der neuromuskulären Endplatte untersuchen (Picchiarelli et al., Nat Neurosci 2019). Die Auswertung von molekulargenetischen Alterungsveränderungen von ALS-Muskelbiopsien und Gesunden wurde fortgeführt. Dies geschieht im Rahmen eines universitären Forschungsverbundes (SYSTAR; Molekulare Systembiologie der Verminderung von Stammzellfunktion und Regeneration im Rahmen der Alterung), dem Grundlagenforscher, Kliniker, Bioinformatiker und Systembiologen angehören.

ment of the University of Giessen (Dr. D. Schaenzer) and with the reference center in Aachen (Prof. Weis).

Scientifically, we were able to participate in an international scientific cooperation with Fr. Demestre / Prof. Boeckers (Department of Anatomy and Cell Biology, University of Ulm) to study muscle biopsies of rare ALS variants (FUS mutation) for the analysis of acetylcholine receptor changes on the neuromuscular endplate (Picchiarelli et al., Nat Neurosci 2019).

The evaluation of molecular genetic alterations of ALS muscle biopsies and healthy individuals was continued. This is done within the framework of a university research network (SYSTAR, Molecular Systems Biology of the Reduction of Stem Cell Function and Regeneration in the Context of Aging), which includes basic researchers, clinicians, bioinformaticians and systems biologists.



Diagnostisch wurde das Angebot erweitert um den Euroimmun Panel für Myositis-spezifische Antikörper. Es werden folgende Antigene angeboten:

Mi-2a, Mi-2 β , TIFly, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100 (100kDa), PM-Scl75 (75kDa), SRP (54kDa, Signal recognition particle), PL-7 (Threonyl-tRNS-Synthetase), PL-12 (Alanyl- tRNS-Synthetase), EJ (Glycyl-tRNS-Synthetase), OJ (Isoleucyl-tRNS-Synthetase), Ro-52 (52kDa), Jo-1. Dies ist eine etablierte Ergänzung in der Diagnostik von Myositiden und kann Hinweise auf Unterformen mit schwerer Lungenbeteiligung oder Hautbeteiligung geben. In 2019 wurden bereits 81 Untersuchungen durchgeführt.

Diagnostically, the range was expanded to include the Euroimmun Panel for myositis-specific antibodies. The following antigens are offered:

Mi-2a, Mi-2 β , TIFly, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100 (100kDa), PM-Scl75 (75kDa), SRP (54kDa, signal recognition particle), PL-7 (threonyl-tRNS synthetase), PL-12 (alanyl tRNA synthetase), EJ (glycyl tRNA synthetase), OJ (isoleucyl tRNA synthetase), Ro-52 (52kDa), Jo-1. These antibodies are necessary for the diagnostic workup of myositis and may provide evidence for severe forms of pulmonary involvement or skin involvement. In 2019, 81 investigations have already been carried out.



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

4.22 Neurochemie und Neurodegeneration



Leiter:

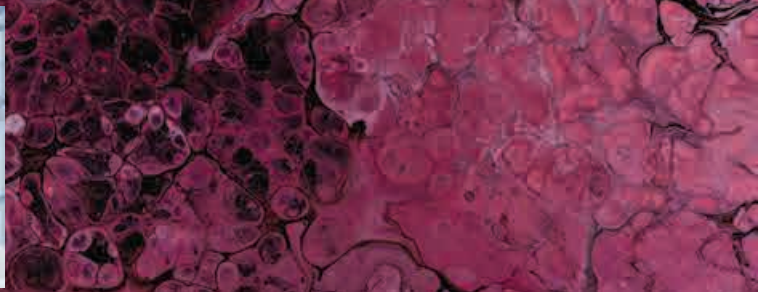
Prof. Dr. med. M. Otto

4.22 Neurochemistry and Neurodegeneration



Head of Working Group:

Prof. Dr. med. M. Otto



Naturwissenschaftler und Ärzte:

Prof. Dr. rer. nat. P. Steinacker
Dr. rer. nat. P. Öckl
Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub
Dr. rer.nat. S. Halbgebauer
Dr. rer. nat. A. Huss
Dr. med. K. Graf
Dr. F. Verde (Gastwissenschaftler)
Dr. S. Abu Rumeileh (Gastwissenschaftler)

Scientists and doctors:

Prof. Dr. rer. nat. P. Steinacker
Dr. rer. nat. P. Öckl
Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub
Dr. rer.nat. S. Halbgebauer
Dr. rer. nat. A. Huss
Dr. med. K. Graf
Dr. F. Verde (guest scientist)
Dr. S. Abu Rumeileh (guest scientist)

Doktoranden:

J. Lombardi, MSc
Dipl. Psych. E. Semler
P. Barschke, MSc
R. Al Shweiki, MSc
A.- M. Ameen Selim, MSc (guest scientist)
D. Riedel, cand.med.
J. Schnur, cand. med.
F. Norys, cand.med.

PhD students:

J. Lombardi, MSc
Dipl. Psych. E. Semler
P. Barschke, MSc
R. Al Shweiki, MSc
A.- M. Ameen Selim, MSc (guest scientist)
D. Riedel, cand.med.
J. Schnur, cand. med.
F. Norys, cand.med.

Technische Assistenten:

Med. Dok. M. Türedi
A. Pabst
S. Meier
S. Hübsch
E.-M. Görz
M. Hospes (Sekretariat)

Technical Assistants:

Med. Dok. M. Türedi
A. Pabst
S. Meier
S. Hübsch
E.-M. Görz
M. Hospes (Sekretariat)

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

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 stehen uns state-of-the-art Massenspektrometer (Orbitrap Q-Exactive; ABSciex 6500) und ein Digital ELISA (Simoa) zur Verfügung. Voraussetzung für die Etablierung solcher Verfahren ist

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

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. Im Rahmen von zwei EU/JPND-Projekten konnte unsere Arbeitsgruppe federführend die Ausbildung in der Neurochemischen Diagnostik übernehmen. 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, Feneberg et al. Neurology 2018, Verde et al. JNNP 2018). Weiterhin zeigt sich, dass die Neurofilament im Serum und auch im Liquor die Differentialdiagnose der primär progredienten Aphasien und der Frontotemporalen Demenzen unterstützen (Steinacker, Semler et al. Neurology 2017, Steinacker et al. Neurology 2018). 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 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,

developed and a first European round robin trial launched.. In the context of these EU projects, the working group has the responsibility for teaching neurochemical diagnostic testing).

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, Feneberg et al. 2018, Verde et al. 2018.).

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 dipeptid-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 and frontotemporal dementias (Steinacker, Semler et al. Neurology 2017, Steinacker et al. Neurology 2018). 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 selec-

die nahezu ausschließlich entlang des corticospinalen Traktes verläuft (Steinacker et al. JNNP 2018, Oeckl et al. JNNP 2019). Mittels proteomischer Untersuchungen aus Liquor und Gehirngewebe konnten wir weiterhin zeigen, dass sich UCHL1, MAP2 und GPNMB als weiter Biomarker zur Verlaufbeobachtung eignen das insbesondere transkriptionale „Pathways“ bei der ALS betroffen sind (Oeckl et al. Acta Neuropath. 2020)

tive glia/microglia activation along the corticospinal tract (Steinacker et al. JNNP 2018, Oeckl et al JNNP 2019). By proteomic investigations from CSF and brain material we could also detect and validate that UCHL1, MAP2 and GPNMB are further biomarker candidates for diagnosis and follow-up of ALS. Furtherly we could describe that transcriptional pathways are affected in ALS patients (Oeckl et al. Acta Neuropath. 2020)

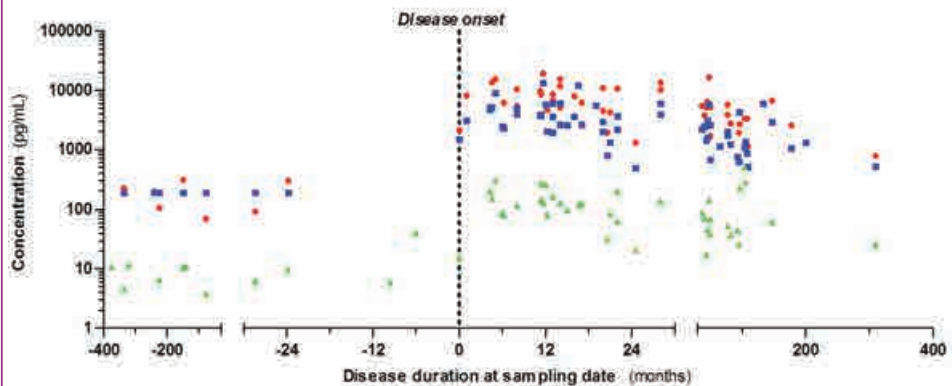


Abbildung: Anstieg der Neurofilament im Blut und Liquor bei ALS Mutationsträgern in der symptomatischen Phase (grün: Neurofilamente im Serum, blau: phosphorylierte Neurofilament im Liquor, rot: leichte Kette der Neurofilamente im Liquor)

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

Im Rahmen der geförderten EU-Projekte konnten wir im Jahr 2016 die internationale CSF society gründen (www.neurochem.info). Für diese Gesellschaft haben wir im Jahr 2018 zusammen mit der Uni Amsterdam, Uni Göteborg und Uni Perugia einen internationalen Neurochemie-Kongress in Amsterdam organisiert und planen für 2020 den nächsten Kongress in Rom.

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 supported by the foundation of the state Baden-Wuerttemberg.

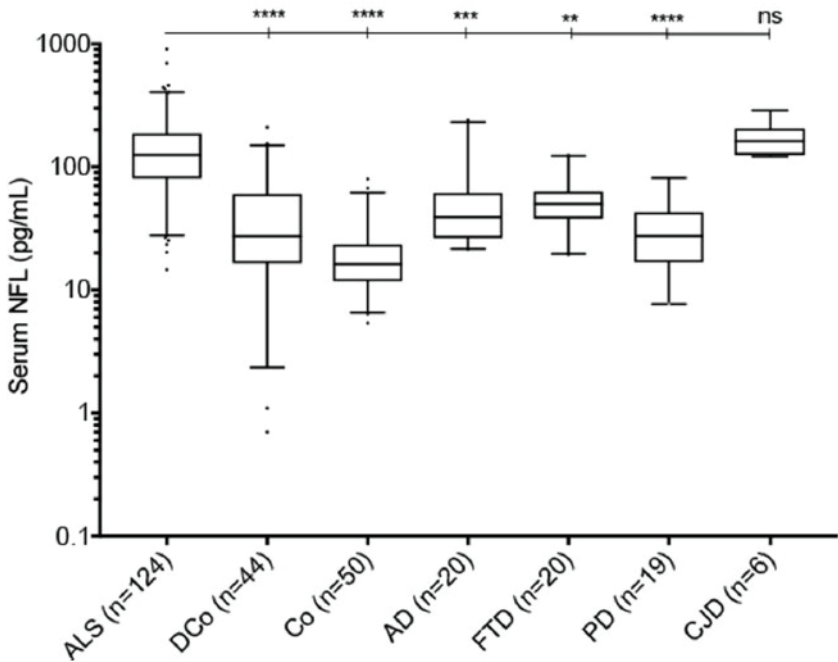


Abbildung: Boxplots der Neurofilamente im Serum bei verschiedenen Neurologischen Erkrankungen. Deutliche Erhöhung bei ALS Patienten.

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

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. Überraschend zeigte sich, dass beta-Synuclein ein ähnlich guter Marker für die Diagnose der Alzheimer Erkrankung zu sein scheint, wie das bereits etablierte Tau-Protein (Oeckl et al. MCP 2016). Diesem Befund wird im Rahmen des Projektes

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) and could validate a prominent increase in of beta-synuclein in blood (Oeckl et al. J. Prot. Res 2020). These projects are followed up by the foundation of the state Baden-Wuerttemberg.

der Landesstiftung weiter nachgegangen und konnten dies an einer größeren Kohorte bestätigen (Oeckl et al. J. Prot. Res. 2020).

Im Rahmen der BMBF-Ausschreibung Kompetenznetz „Neurodegenerative Demenzen“ ist von unserer Arbeitsgruppe ein Netzwerk zur Erforschung der Frontotemporalen Demenzen initiiert worden (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 1800 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 im Rahmen folgender Projekte gefördert: BMBF: Establishment of a national network for patients with frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de); EU: Conservative iron chelation as a disease-modifying strategy in Parkinson's disease – FAIR-PARK EU: Multi-omics Interdiscipli-

As part of the BMBF call to establish for the competence network “Neurodegenerative Dementias”, our working group initiated a Research Consortium of frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de). The current members of the network are the University Hospitals of Hamburg, Göttingen, Würzburg, Erlangen, TU Munich, LMU Munich, Homburg/Saar, Ulm and the MPI in Leipzig. Associated centres are the University Hospitals of Bonn, Tübingen, Rostock and Münster.

Currently more than 1800 patients are seen within this network and investigated. More than 700 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 EU: Multi-omics Interdisciplinary Research Integration to Address Dementia diagnosis – (MIRIADE) Stiftung Baden-Württemberg: Validation of biomarkers in Parkinson's disease

nary Research Integration to Address Dementia diagnosis –(MIRIADe) Stiftung Baden-Württemberg: Validation of biomarkers in Parkinson's disease dementia; Thierry Latran Foundation: Proteomic approaches for subtyping of ALS patients; BMBF/JNPD: Searching for therapeutic interventions in frontotemporal dementia with C9ORF72 repeat expansions in the presymptomatic stage – PreFRONTALs BMBF/JNPD: Defining measures of proximity to symptom onset in the GENetic Frontotemporal dementia Initiative (Genfi-Prox) BMBF/ERA-NET: Discovery, verification and validation of a biomarker profile for depression BIU: Neurochemical approaches for diagnosis and follow-up of patients with depression.

dementia Thierry Latran Foundation: Proteomic approaches for subtyping of ALS patients; EU/JNPD: Searching for therapeutic interventions in frontotemporal dementia with C9ORF72 repeat expansions in the presymptomatic stage – PreFRONTALs BMBF/JNPD: Defining measures of proximity to symptom onset in the GENetic Frontotemporal dementia Initiative (Genfi-Prox) BMBF/ERA-NET: Discovery, verification and validation of a biomarker profile for depression BIU: Pathophysiological and diagnostic approaches toward Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia BIU: Neurochemical approaches for diagnosis and follow-up of patients with depression.



Abbildung: Zentren im FTLD Konsortium
Figure: Producers in the FTLD consortium

4.23 Neuromuskuläre Erkrankungen



4.23 Neuromuscular Outpatient Clinic

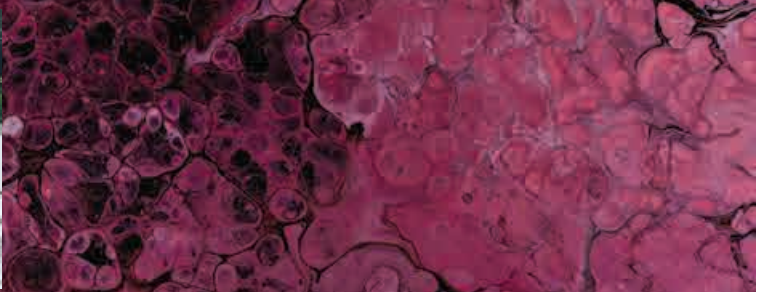


Leiter/in:

PD Dr. med. A. Rosenbohm

Head:

PD Dr. med. A. Rosenbohm



Ärzte:

Prof. Dr. med. J. Kassubek (OA-Vertretung)
Dr. med. A. Wassner
Dr. med. T. Fangerau
Dr. D. Urban
Dr. O. Vintonyak
Dr. V. Römer
Dr. S. Michel

Team:

Prof. Dr. med. J. Kassubek (OA-Vertretung)
Dr. med. A. Wassner
Dr. med. T. Fangerau
Dr. D. Urban
Dr. O. Vintonyak
Dr. V. Römer
Dr. S. Michel

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 Sozi-

The area of responsibility of the Outpatient Clinic for Neuromuscular Diseases includes diagnostics, therapy monitoring, follow-up care and counseling of patients with neuromuscular diseases in close collaboration with primary care physicians. Hereditary neuropathies, congenital, degenerative, inflammatory and metabolic myopathies as well as disorders of the neuromuscular end plate and rare ion channel diseases are treated. Consultant co-operation exists for children with the same disease spectrum with the Social Pediatric Center Ulm (SPZ). Since 2006, patients with muscle diseases and cardiac involvement, together with

alpdiatrischen Zentrum Ulm (SPZ). Patienten mit Muskelerkrankungen und einer Herzbeteiligung werden 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. Bei M. Pompe haben wir in 2019 auch die Möglichkeit und Betreuung in der Heimersatztherapie etabliert. Im Jahr 2019 wurde etwa 800 Patienten behandelt, jeweils in enger Kooperation mit dem niedergelassenen Kollegen. Die inzwischen etablierte Paneldiagnostik bei erblichen neuromuskulären Erkrankungen wird in enger Zusammenarbeit mit dem 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 PD 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

colleagues from the University of Ulm Cardiology Clinic (Medical Director: Prof. W. Rottbauer) are treated separately in a heart failure consultation. Infusion therapies can be administered on a day-care basis and are also established for Pompe disease (enzyme replacement therapy). In 2019 we also established home care replacement therapy for Pompe disease.

In 2019, about 800 patients were treated, each in close cooperation with the resident colleague. The now well-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.

Particularly in special diagnostic questions such as biochemical analyzes or rare genetic defects, the examinations are carried out in close collaboration with the Muscle Lab at the RKU. PD Dr. Rosenbohm is Member of the German Society of Muscular Diseases e.V. and since 2011 member of the Muscular Dystrophy Network (MD-NET), a network of excellence funded by the BMBF. The Muscular Dystrophy Network (MD-NET) is a German-wide BMBF-funded working group to improve the medical care of people with neuromuscular diseases (funding code 01GM0887). The MD-NET bundles competencies from all over Germany for the investigation of muscular dystrophies and other neuromuscular diseases of spinal muscular atrophy (SMA), hereditary sensorimotor neuropathies (HMSN / CMT) and other rare

mit neuromuskulären Erkrankungen (Förderkennzeichen 01GM0887). Das MD-NET bündelt Kompetenzen aus ganz Deutschland zur Erforschung von Muskeldystrophien und anderen neuromuskulären Erkrankungen der spinalen Muskelatrophien (SMA), der hereditären sensomotorischen Neuropathien (HMSN/CMT) und anderen seltenen hereditären neuromuskulären Erkrankungen. 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. Mit dabei sind u.a. Teams aus: Berlin, Bochum, Erlangen, Essen, Göttingen, Innsbruck, München, Münster und Ulm, bestehend aus Neuropathologen, Neurologen, Pädiatern und Biologen. Der Zusammenschluss unterschiedlicher Standorte und Forschungseinrichtungen vereint unterschiedliche Disziplinen und dient der besseren Erforschung von Grundlagen in der Entstehung verschiedener seltenen Muskelerkrankungen. Neu seit 2019 ist eine eigene Sprechstunde für Mitochondriopathien (Dr. Urban, PD Dr. Rosenbohm), nachdem Ulm auch Standort des Mito-NETs geworden ist.

hereditary neuromuscular diseases. In addition, a cooperation with the Center for Rare Diseases of the University Hospital Ulm is established for neuromuscular issues.

The Neuromuscular Center Ulm joined the newly founded Myositis Network Germany in 2016. The Myositis Network has set itself the task of promoting research in the field of inflammatory muscle diseases and strengthening cooperation within the German-speaking area. Teams from Berlin, Bochum, Erlangen, Essen, Göttingen, Innsbruck, Munich, Münster and Ulm, consisting of neuropathologists, neurologists, pediatricians and biologists are included. The merger of different locations and research institutes unites different disciplines and serves to better investigate the basics of the development of various rare muscle diseases. We installed an outpatient clinic for mitochondrialopathies (Dr. Urban, PD Dr. Rosenbohm) in 2019, since Ulm became a site of the Mito-NET.

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

In parallel with dealing with clinical questions, our Neuromuscular Outpatient Clinic is also recruiting patients for various research question. MITO-NET deals with scientific questions (phenotype, therapy options) for mitochondrial patients (MELAS syndrome, MERRF syndrome, chronic progressive external ophthalmoplegia, Kearns-Sayre-Syndrome). At the same time, we examine patients with muscular dystrophy for cardiac involvement (cardiac MRI, event recorder, treatment of congesti-

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

Parallel zu den klinischen Fragestellungen werden über die Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen Patienten für verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen rekrutiert. Im MITO-NET werden wissenschaftliche Fragen (Phänotyp, Therapieoptionen) bei Mitochondriopathien bearbeitet (MELAS-Syndrom, MERRF-Syndrom, chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie, Kearns-Sayre-Syndrom). Parallel untersuchen wir auch Patienten mit Muskeldystrophien auf kardiale Beteiligung (Kardio-MRT, Eventrecorder, Therapie der Herzinsuffizienz).

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

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

ve heart failure).

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

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

For advanced diagnostics in patients with heart involvement and suspected hereditary amyloid neuropathy, a genetic diagnosis for TTRFAP mutation is offered (TRAMM study, Dr. Urban), combined with the new therapeutic methods of RNA inhibitors and transthyretin stabilizer.

disierten 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.

Zur erweiterten Diagnostik bei Patienten mit Herzbeteiligung und vermutter hereditärer Amyloidneuropathie (TRAMM) wird eine genetische Diagnostik auf TTRFAP-Mutation angeboten (Dr. Urban), verbunden mit den neuen Therapiemethoden der RNA-Inhibitoren und Transthyretin-Stabilisatoren.



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

4.24 Neuroonkologie



Leiter/in:

Dr. med. R. Kassubek

(Koordinatorin des Neuroonkologischen Zentrums Ulm)

PD Dr. med. J. Lewerenz

(Sprechstunde für paraneoplastische Syndrome und Autoimmunencephalitiden)



Onkologische Fachpflegekräfte:

S. Schuster

Y. Pfützenreuter (bis 10/19)

B. Völskow

Schwerpunkt der Neuroonkologischen Sprechstunde ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren des ZNS, aber auch Patienten mit ZNS-Metastasen systemischer Malignome und mit 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 Systemtherapien, hauptsächlich Temozolomid, PC(V) (Procarbazin, CCNU, Vincristin), Bevacizumab durchgeführt. Als neu-

4.24 Neuro-oncology



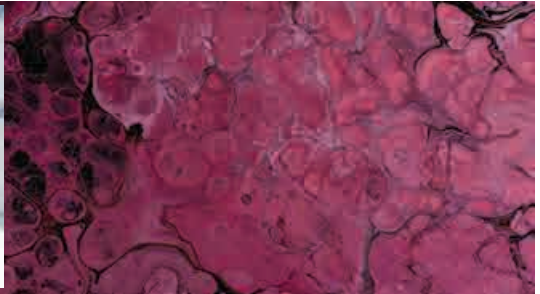
Head:

Dr. med. R. Kassubek

(coordinator of Neuroonkologisches Zentrum Ulm)

PD Dr. med. J. Lewerenz

(Outpatient Clinic for autoimmuneencephalitis and paraneoplastic neurological syndromes)



Specialised oncology nurses:

S. Schuster

Y. Pfützenreuter (since 10/19)

B. Völskow

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, either as outpatient treatment or, depending on the indication, also as inpatient treatment. The new treatment

eres Therapiekonzept werden Tumor-Therapie-Felder, eine Behandlung mit elektrischen Wechselfeldern angeboten. 2019 wurden unsere Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom, die zusätzlich zur Chemotherapie mit Temozolomid eine Behandlung mit Tumor-Therapie-Feldern erhielten, in einer Registerstudie behandelt (TIGER-Studie) untersucht. Diese Studie untersucht die Lebensqualität unter dieser Therapie.

Entsprechend der deutlich verbesserten interdisziplinären Betreuung von Patienten mit neuroonkologischen Krankheitsbildern konnte die Zahl der Ambulanzkontakte im Jahr 2019 im Vergleich zum Vorjahr erneut gesteigert 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 Frau Dr. Regine Mayer-Steinacker.

Als weiterer Fokus wird während jedem Ambulanzkontakt die Notwendigkeit einer psychoonkologischen sowie sozialmedizinischen Mitbehandlung

approach using alternating electric fields, so-called tumor treating fields (TTFields) as an efficient treatment alternative is also available. Quality of life of patients receiving chemotherapy with temozolomide and TTFields as first line treatment was assessed within the TIGER multicentre registry study.

In 2019, the number of outpatients in the Neuro-oncology outpatient clinic could be significantly increased again. 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 Dr. Regine Mayer-Steinacker.

We also provide support and advice to our patients with CNS tumours and their families with respect to lifestyle or on how to plan ADL. 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

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 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. Darüber hinaus wird die Indikation zur Einleitung einer spezialisierten ambulanten palliativen Versorgungsstruktur (SAPV, ambulanter Hospizdienst usw.) geprüft; Strukturen zur Palliativversorgung dieser Patienten in unserer Klinik befinden sich im Aufbau.

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), das 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 am Bezirkskrankenhaus Günzburg, die Klinik für Strahlenthe-

neuro-oncological tumours as well as the treatment of inpatients are part of the interdisciplinary treatment network for neuro-oncology within the Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU), which, as a center of excellence, is supported by Deutsche Krebshilfe. Other partners of the network are the Department of Neurosurgery of the Bezirkskliniken Günzburg, the Department for Radiotherapy, 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.

Since 2017, Ulm is recommended to establish a Neuroonkologisches Zentrum (NOZ) by OncoZert as a specialised centre for treatment of neuro-oncological diseases. Since 2018, the NOZ is coordinated by Dr. R. Kassubek and headed by Dr. J. Engelke, 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-associated symptoms, including support of the family and other caregivers and the evaluation of the need further psycho-oncological care in an inter-disciplinary

rapie 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.

Im November 2019 wurde das seit Oktober 2017 bestehende Neuroonkologische Zentrum Ulm von OnkoZert im Rahmen eines Überwachungsaudits erneut zertifiziert. Frau Dr. R. Kassubek ist als Zentrumskordinatorin, Herr Dr. Engelke, Oberarzt der Neurochirurgie am BKH Günzburg, als Zentrumsleiter eingesetzt. Um auch die Betreuung unserer stationären Patienten mit Tumorerkrankungen weiter zu optimieren werden seit 2017 alle Patienten mit aktiven Malignomen einmal wöchentlich von einer onkologischen Fachpflegekraft visitiert. Inhaltlich werden in diesem Rahmen insbesondere Tumor- und Tumorthapie-assoziierte Beschwerden und pflegerische Linderungsoptionen adressiert. In Zusammenarbeit mit den behandelnden Stationsärzten zählen auch Anamnestische Gespräche sowie Evaluation der Indikation für eine weitere psychoonkologische und sozialmedizinische Betreuung in einem interdisziplinären Setting zum Spektrum der wöchentlichen Visiten. Seit 2019 bietet Frau Dagmar Vogel, als international zertifizierte Yogalehrerin, für unsere Neuroonko-

setting.

Scientific focus

Beyond clinical care, in 2019, the infrastructure at the scientific level was further developed in the field of neuro-oncology in an interdisciplinary setting. Funded by a grant from Boehringer Ingelheim, we are currently planning a study focussing on monitoring distinct structural and functional changes on the brain, caused by different therapeutic strategies and assessed by advanced imaging methods in cooperation with PD Dr. H. Nießen. Boehringer Ingelheim.

In 2019, the Neuro-oncology Outpatient 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 encephalitis 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 antibodies 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 focusses on the immune suppressive medication and the coordination of long-term follow-up care with regular check-ups for cancer in patients suffering from a paraneoplastic neurological syndrome without previously detected tumour.

logischen Patienten mit tumor- oder/ und therapieassoziiertem Fatigue-Syndrom 2x wöchentlich einen jeweils 60-minütigen Yoga-Unterricht an, der bislang sehr gut angenommen wurde und von den Patienten auch sehr geschätzt wird.

Wissenschaftlicher Fokus

Neben der klinischen Versorgung von neuroonkologischen Patienten werden auch auf wissenschaftlicher Ebene Strukturen geschaffen und optimiert. In Anlehnung an eine 2017 veröffentlichte Bildungsstudie zur Beschreibung des Langzeiteffektes von Strahlentherapie auf die Integrität der weißen Substanz, unter der Leitung von Frau Dr. R. Kassubek wurde ein umfassenderes Projekt entwickelt, mit dem Ziel therapieassoziierte Veränderungen des Gehirns, erfasst mit verschiedenen computer-basierten Imagingmethoden, zu analysieren und Unterschiede zwischen unterschiedlichen Therapiestrategien zu identifizieren. Dieses Projekt wird in Kooperation mit PD Dr. H. Nießen, Fa. Boehringer Ingelheim geplant, es konnte erfreulicherweise eine finanzielle Förderung der wissenschaftlichen Datenakquisition durch die Fa. Boehringer eingeworben werden.

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 Autoim-

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 encephalitides for the GENERATE registry and organize the follow-up examinations. The network has been granted financial support by the Bundesministerium für Bildung und Forschung in 2018.

Another part of the neurooncological scope is our interdisciplinary Outpatient Clinic for patients with neurofibromatosis. Together with colleagues from the Departments of Neurosurgery, Dermatology and Pediatrics and Adolescent Medicine as well as Human Genetics Institute, patients with neurofibromatosis are provided advice and if necessary specific treatment by the interdisciplinary team.

munencephalitiden in der Sprechstunde für paraneoplastische Syndrome und Autoimmunencephalitiden (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 Tumorleidens 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 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 Autoimmunencephalitiden in die deutschlandweite GENERATE-Registerstudie eingeschlossen und nachverfolgt. Ziel dieses Registers ist die Verbesserung der Diagnose und Therapie der Erkrankungen. Hierfür besteht ab Mai 2019 eine 3-jährige Förderung durch das BMBF.

Themen, die vor Ort analysiert werden, sind die typischen Liquorbefunde bei

Patienten mit Autoimmunencephalitis assoziiert mit LGI1- und NMDAR-Antikörpern (Cand. med. Marc Dürr) und anderen Autoimmunencephalitiden (Tetyana Blinder), 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) sowie deren Ko-Inzidenz mit Multipler Sklerose (Cand. med. Loana Penner).

Als drittes Gebiet sind die ärztlichen Mitarbeiter des Bereiches Neuroonkologie für den Teilbereich Neurologie der interdisziplinären Neurofibromatose-Sprechstunde verantwortlich. Bei der Neurofibromatose handelt es sich um eine genetische Erkrankung, bei der es regelhaft zu gutartig wachsenden, gegebenenfalls auch neurologische Beschwerden verursachenden Tumoren, sogenannten Neurofibromen, kommt. Darüber hinaus ist jedoch auch das Risiko für Krebserkrankungen, unter anderem des Nervensystems erhöht. In Zusammenarbeit mit den Abteilungen für Neurochirurgie, des Instituts für Humangenetik, der Klinik für Dermatologie und der Sektion Sozialpsychiatrisches Zentrum und Pädiatrische Neurologie wird einmal monatlich eine interdisziplinäre Neurofibromatose-Sprechstunde angeboten. In diesem Rahmen werden Untersuchungen und Beratungen in allen Bereichen der beteiligten Fachdisziplinen im Team durchgeführt.

4.25 Neuroophthalmologie



4.25 Neuro-ophthalmology

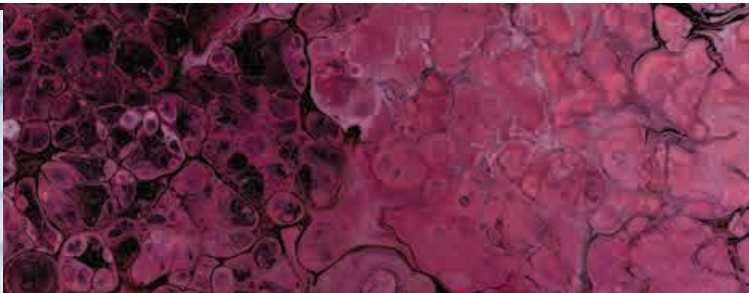


Leiter:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt

Head:

Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt



Mitarbeiter:

Dr. F. Euler

Dr. Z. Elmas

R. Fauss (MTA)

Team:

Dr. F. Euler

Dr. Z. Elmas

R. Fauss (MTA)

Kooperation:

Prof. Dr. C. Schönfeld-Lecuona

(Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie III)

Prof. Dr. J. Kassubek

(Ambulanz für Bewegungsstörungen, Sektion Neurophysiologie)

Dr. M. Senel

(Ambulanz für entzündliche ZNS Erkrankungen)

Dr. S. Müller (Ultraschall)

Cooperation:

Prof. Dr. Schönfeld-Lecuona

(Department for Psychiatry and Psychotherapy, Ulm University)

Prof. Dr. J. Kassubek

(Outpatient clinic for Movement Disorders, Neurophysiology Division)

Dr. M. Senel (Outpatient clinic for Inflammatory CNS diseases)

Dr. S. Müller (ultrasound)

Doktoranden:

D. Batra

V. Marin

PhD students:

D. Batra

V. 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

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

Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Die Methode der Wahl um 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. Frau Dr. Zeynep Elmas hat 2019 das Team ergänzt.

Für die Studien a) longitudinale Messung von Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (Fr. Dr. Euler, cand med. Batra) und b) Methodenvergleich von zwei verschiedenen Algorithmen zur Auswertung der OCT Daten (Dr. Euler, Dr. Elmas) wurde die Datenerhebung abgeschlossen. Publikationen

such diseases is the Optical coherence tomography (OCT). OCT uses interferometry to determine the interference pattern of a light source with low coherence length. The method can be used for the mapping of retinal structures (nerve fiber layer and nerve cell layer of the retina as part of the central nervous system) and with a possible resolution of up to $3.5\text{ }\mu\text{m}$, 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)).

Miss Dr. Z. Elmas joined the team in 2019.

In 2018 OCT studies in neurodegenerative diseases and inflammation have been continued. Succeeding the cross sectional study in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (Hübers, A. et al.: Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with optical coherence tomography and diffusion tensor imaging Journal of Neural Transmission) a longitudinal study was conducted.

The data of these measurements are now available, a scientific publication is in preparation

The data collection was completed

sind für 2020 in Vorbereitung.

Die multizentrische Datenerhebung der OCT Messungen im Rahmen der deutschlandweiten Registerstudie für Patienten mit PSP (ProPSP) wurde weitergeführt.

Die Arbeit zur longitudinalen Messungen von OCT Veränderungen bei Amyotropher Lateralsklerose in Korrelation zur Bildgebung (cand med. V, Marin) wurde abgeschlossen. Es konnte gezeigt werden, dass die retinalen Veränderungen eine Korrelation zur Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten der Patienten zeigen. Allerdings konnte eine signifikante Veränderung der retinalen Strukturen im Verlauf von 6 Monaten nicht gesehen werden.

In Kooperation mit Prof. Schönfeld-Lecuona aus der Psychiatrischen Klinik III der Universitätsklinik Ulm wurde eine Studie zu retinalen Veränderungen bei Patienten mit Schizophrenie beendet und veröffentlicht (1. Schonfeldt-Lecuona C, ... Pinkhardt EH. Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. Schizophr Res. 2019. doi:10.1016/j.schres.2019.03.022). Bei Schizophrenie-Patienten zeigte die Untersuchung eine stark reduzierte Dicke und ein geringeres Volumen fast aller gemessener Netzhautschichten. Im Vergleich zu gesunden Probanden erreichen die Unterschiede eine statistische Signifikanz für Makulavolumen und -dicke sowie für die retinale Nervenfaserschicht und die innere Körnerschicht. Dabei nimmt das Gesamtvolumen

for the studies a) longitudinal measurement of patients with idiopathic Parkinson's syndrome (Mrs. Dr. Euler, cand med.Batra) and b) method comparison of two different algorithms for evaluating the OCT data (Dr. Euler, Dr. Elmas) , Publications are in preparation for 2020.

The multicenter data collection of the OCT measurements within the Germany-wide registry study for patients with PSP (ProPSP) was continued.

The work on longitudinal measurements of OCT changes in amyotrophic lateral sclerosis in correlation to imaging (cand med. V, Marin) has been completed. It could be shown that the retinal changes correlate with the deterioration of the motor skills of the patients. However, a significant change in the retinal structures could not be seen in the course of 6 months.

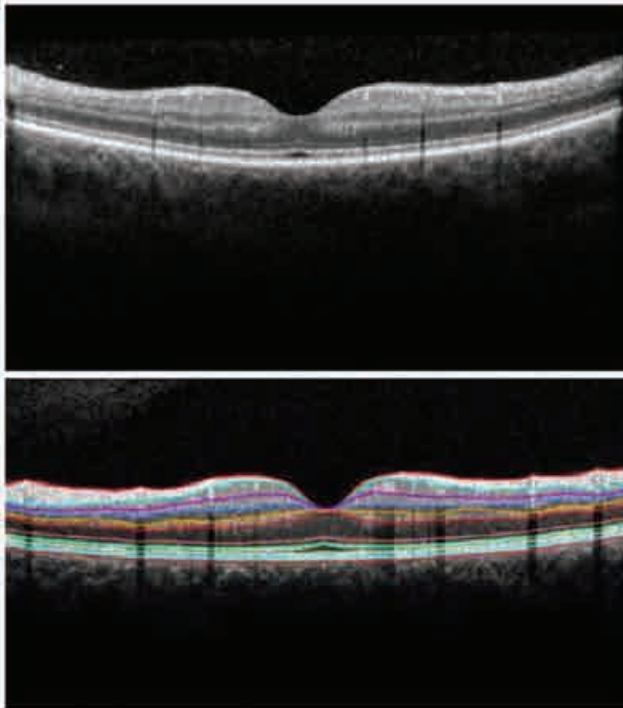
In cooperation with Prof. Schönfeld-Lecuona from the Psychiatric Clinic III of the Ulm University Hospital, a study on retinal changes in patients with schizophrenia was completed and published (1. Schonfeldt-Lecuona C,... Pinkhardt EH. Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. Schizophr Res. 2019. doi: 10.1016 / j.schres.2019.03.022). In schizophrenia patients, the examination showed a greatly reduced thickness and a smaller volume of almost all measured retinal layers. In comparison to healthy volunteers, the differences achieve statistical significance for macular volume and thickness as well as for the retinal nerve fiber layer and the inner

der Nervenfaserschicht mit längerer Krankheitsdauer ab.

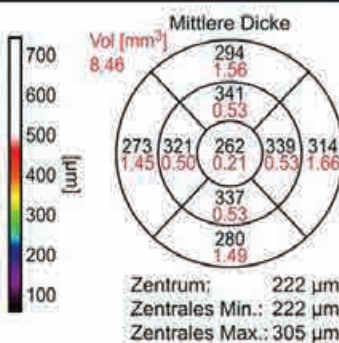
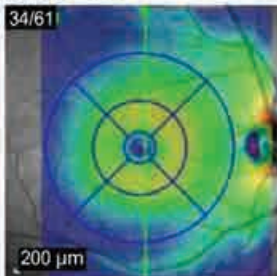
Die Kooperation mit Prof. Schönfeld-Lecuona zu retinalen Veränderungen bei Schizophrenie werden 2020 fortgesetzt.

granular layer. The total volume of the nerve fiber layer decreases with a longer period of illness.

The cooperation with Prof. Schönfeld-Lecuona on retinal changes in schizophrenia will continue in 2020.



R IR 30° [HS]



Makulascan mit aufeinanderfolgender Einzelschichtanalyse des rechten Auges (R). Oben: Roh-B-Scan der Makula. Mitte: Segmentierung bestimmter Netzhautschichten mit der Software Heidelberg Eye Explorer. Unten links: Kartierung der Schichtdicke; unten rechts: Messungen des durchschnittlichen Volumens und der Dicke der jeweiligen Netzhautschichten in Bezug auf das ETDRS-Gitter (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Das ETDRS-Gitter wird von der OCT-Software als Muster zur Berechnung der Dicken- und Volumenmessungen für jeden Quadranten verwendet.

Macular scan with successive single slice analysis of the right eye (R). Above: Raw B scan of the macula. Middle: segmentation of certain retinal layers with the Heidelberg Eye Explorer software. Bottom left: mapping of the layer thickness; bottom right: Measurements of the average volume and thickness of the respective retinal layers in relation to the ETDRS grid (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). The OCT software uses the ETDRS grid as a pattern for calculating the thickness and volume measurements for each quadrant

4.26 Neuropsychologie



Leiter:

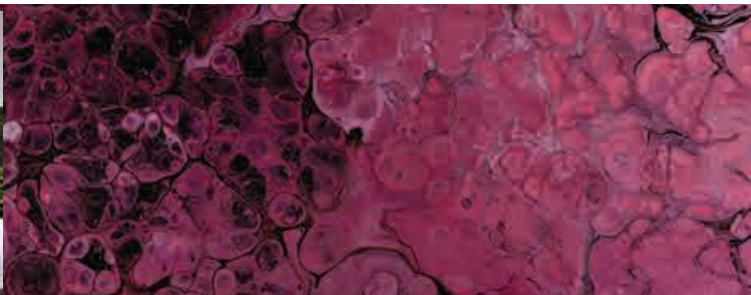
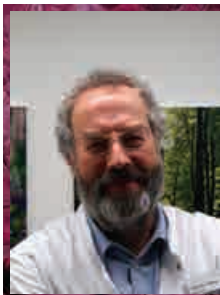
Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner

4.26 Neuropsychology



Head:

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



Team:

Dr. S. Anderl-Straub
J. Finsel, MSc
C. Habermeier, MSc.
Olga Helczyk, B.A.
Dipl.-Psych. O. Küster
Jolina Lombardi, MSc
Prof. Dr. D. Lulé, PhD
S. Spohn, MSc.
C. Vazquez, MSc.

Team:

Dr. S. Anderl-Straub
J. Finsel, MSc
C. Habermeier, MSc.
O. Helczyk, B.A.
Dipl.-Psych. O. Küster
J. Lombardi, MSc
Prof. Dr. D. Lulé, PhD
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; Prof. Dr. D. Lulé, PhD; Dipl.-Psych. O. Küster; J. Finsel, MSc; 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 www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/spezialsprechstunden/neuropsychologische-und-neurologische-rehabilitation.html

Forschungsschwerpunkt: Frontotemporale Lobärdegeneration

Dr. S. Anderl-Straub; Jolina Lombardi, MSc; Prof. Dr. I. Uttner

Siehe Arbeitsgruppe Prof. Dr. Otto (www.uniklinik-ulm.de/struktur/klini-

chologist according to GNP guidelines.

Clinical care

Prof. Dr. I. Uttner; PhD; J. Finsel, MSc; Habermeier, MSc.; Dipl.-Psych. O. Küster; C.; Prof. Dr. D. Lulé, 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 www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/spezialsprechstunden/neuropsychologische-und-neurologische-rehabilitation

Research topic: frontotemporal degeneration

Dr. S. Anderl-Straub; Jolina Lombardi, MSc; Prof. Dr. I. Uttner

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

Research topic: amyotrophic lateral sclerosis

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

[ken/neurologie/home/forschung/arbeitsgruppen/ag-otto\)](#)

Forschungsschwerpunkt: Amyotrophe Lateralsklerose

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

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe Neuropsychologie liegt auf den jenen zerebralen Veränderungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), die über das motorische System hinausreichen und der Frage, 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 durch ein besseres Verständnis der Folgen der ALS-Pathologie die psychosoziale Unterstützung der Patienten und ihrer Angehörigen von klinischer Seite zu verbessern.

Psychosoziale Anpassung bei der ALS

Die Diagnose einer ALS hat weitreichende Folgen für das emotionale Wohlergehen der Patienten. In den Wochen und Monaten nach der Diagnose müssen Ängste bewältigt und Lebenspläne neu geschrieben werden. Dies zeigt sich im ersten Jahr nach der Diagnose in einer erhöhten Depressionsrate und erniedrigten Lebensqualität. Im Verlauf der Erkrankung ändert sich dies häufig und viele ALS-Patienten finden Wege, mit der Diagnose zu leben, wie die Arbeitsgruppen sowie

The research of the Neuropsychology working group focuses on those cerebral alterations in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) which extend beyond the motor system and the question of how these impact cognitive and emotional processes, medical decision making and quality of life of patients. The goal is to get a better understanding of clinical ALS subtypes and to increase the awareness for the psychological consequences of the disease to improve the social support for patients and their families from the clinical side.

Psychosocial adaptation in ALS

The diagnosis ALS has a fatal impact on the emotional wellbeing of patients. In the weeks and months following the diagnosis fears have to be faced and life plans have to be rewritten. This becomes evident in an increased depression rate and a decreased quality of life in the first year after the diagnosis. In the course of the disease, many patients find a way to live with the diagnosis as our group and many research groups worldwide have shown. These findings can be subsumed under the "well-being paradox" meaning that physical restrictions are not necessarily associated with reduced emotional well-being. This is true under the condition of good and successful psychosocial adaptation. According to the homeostasis theory each individual has a subjective level of satisfaction which is in the range to 70 to 80% of the maximum possible quality of life. For this, the patient needs sufficient time and favourable intrinsic and extrinsic fac-

verschiedene andere weltweit wiederholt zeigen konnten. Demnach ist das Wohlergehen nicht mit den körperlichen Einschränkungen assoziiert, was als "wellbeing-paradox" bezeichnet wird. Voraussetzung für dieses Paradox ist eine psychosoziale Anpassung. Entsprechend der Homöostase-Theorie hat jedes Individuum ein subjektives Level der eigenen Zufriedenheit im Bereich von 70-80% der maximal möglichen Lebensqualität. Unter der Voraussetzung, dass dem Patienten ausreichend Zeit, sowie intrinsische und extrinsische Faktoren zur Verfügung stehen, findet entsprechend des TOTE-Modells nach Miller eine kontinuierliche Anpassung der eigenen Erwartungen an die aktuellen Gegebenheiten an. Diese Anpassung kann aktiv durch ein interdisziplinäres Team, wie es in der Neurologie zur Verfügung steht, und eine patientenzentrierte medizinische Versorgung unterstützt werden. Die Arbeitsgruppe konnte dabei zeigen, dass vor allem eine schnelle Progression und eine bereits weit fortgeschrittene körperliche Einschränkung bei Erstkonsultation in der Neurologie, negative prognostische Faktoren der psychosozialen Anpassung darstellen. Da Außenstehende wie Angehörige und Fachpersonal diese inneren Prozesse der Anpassung des Patienten nicht selbst miterleben und damit nur schwer nachvollziehen können, klaffen Selbst- und Fremdeinschätzung des Wohlergehens oft deutlich auseinander (Abbildung 1). So wird die Lebensqualität der Patienten von außen als oft unzureichend und die Depressivität als erhöht eingeschätzt,

tors which facilitate good psychosocial adaptation. In this case, according to the TOTE model of Miller the patient may adapt his/her own expectations to the actual circumstances. This adaptation can be actively supported by multidisciplinary teams as we have them at the Department of Neurology to provide patient centred medical care. Our group showed that there is a subgroup of patients which needs special attention: those with fast disease progression and with low physical function when coming to the clinic for the first time. These factors are predictors of low wellbeing and poor psychosocial adaptation.

As outsiders such as caregivers and medical staff do not experience the patient's inner transitions, it's impossible for them to be able to correctly anticipated this adaptation. Accordingly, caregiver's peer estimation are often far off from the patient's own experience of his or her wellbeing (Figure 1). For healthy subjects patient's quality-of-life is expected to be low and depression rate to be significantly increased compared to healthy subjects. This misjudgement is most prominent in younger caregivers and those with less time spent with the patient.

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

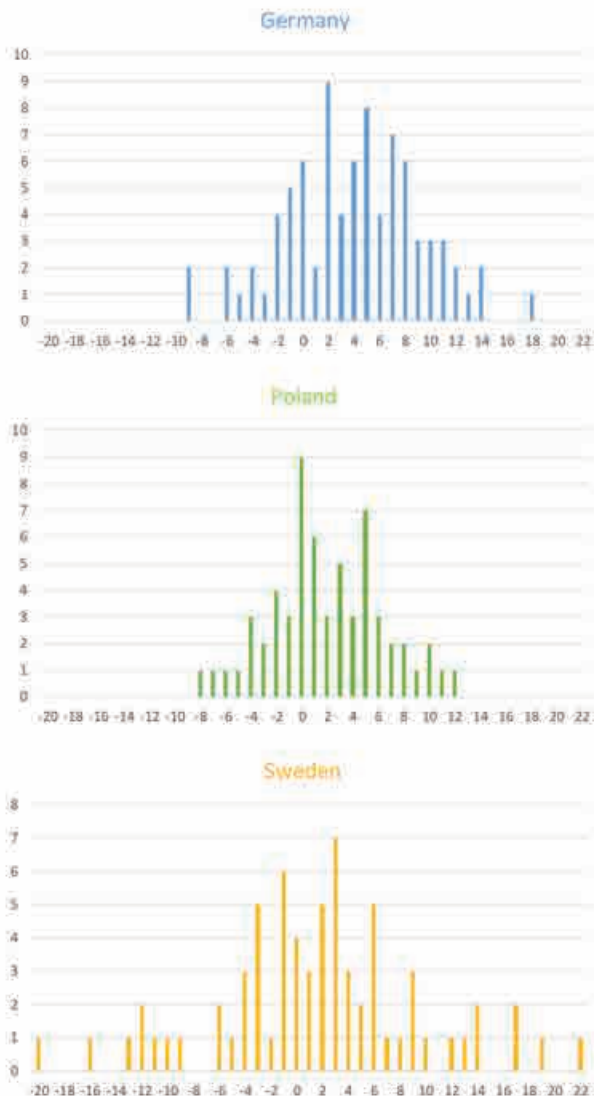
Decisions concerning life-relevant interventions and factors of these decisions (social surrounding, wellbeing, autonomic self-concept, cognition) has

vor allem dann, wenn der Außenstehende jünger und / oder weniger Zeit, mit dem Erkrankten verbracht hat.

been studied in ALS patients, their caregivers and treating in a cross-sectional and longitudinal approach within a

Abbildung 1: Diskrepanz der Einschätzung der Depressivität der ALS-Patienten aus Sicht der Patienten selbst und aus Sicht der Angehörigen (aufgetragen ist die Differenz dieser beiden Werte). Depressivität wurde mit dem ALS Depressionsinventar gemessen (ADI-12; Scores 12-48)

Figure 1: Discrepancy of patient's depressiveness and the caregiver's peer estimation of patient's depressiveness (difference between caregiver's peer estimation and patients' own rating of depressiveness measured with the ALS depression inventory 12 items; ADI-12, range 12 to 48).



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

Entscheidungen bezüglich lebensrelevanter Maßnahmen und Faktoren dieser Entscheidungen (soziales Umfeld, Wohlbefinden, autonomes Selbstverständnis, Kognition) wird bereits seit mehreren Jahren im Rahmen eines Subprojektes des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten MND-Netzwerkes (www.mnd-als.de) bei ALS-Patienten, deren Angehörigen und der behandelnden Ärzte im Querschnitt und im Verlauf der Erkrankung untersucht und auf internationaler Ebene in dem durch das Joint Programme for Neurodegenerative Diseases (JPND) geförderten Drittmittelprojekt (NEEDSinALS; www.needsinals.com) in einem Ländervergleich von kulturellen, ethischen und religiösen Faktoren zwischen Deutschland, Polen und Schweden weitergeführt. Dieses Projekt wird aktuell in einer deutsch-polnischen Kooperation vom BMBF gefördert, bei der es um die Frage der Bedürfnisse bei der Beratung der Patienten aus deren subjektiver Sicht geht (PaCeMed).

Zum Einen zeigte sich ein generell zufriedenstellendes, aber zwischen den Ländern unterschiedliches Wohlbefinden, das zum Teil durch die Unzufriedenheit mit der medizinischen Versorgung zu erklären ist, zum anderen zeigen sich auch kulturelle Faktoren, die die Unterschiede im Wohlergehen und Präferenzen bei therapeutischen Entscheidungen erklären.

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 (NEEDSinALS; www.needsinals.com) funded by the Joint Programme for Neurodegenerative Diseases (JPND) (www.jpnd.eu). This project is currently continued within a BMBF funded German-Polish cooperation with the focus of patient's preferences and needs in medical counseling (PaCeMed). So far, there was a general satisfactory wellbeing in ALS patients which was nevertheless distinctly different between countries. Part of these discrepancies might be explained by dissatisfaction with the medical system. Secondly, cultural factors accounted for the differences.

Within the JPND project NEEDSinALS, patients in far advanced stages of physical immobility (locked-in syndrome) were interviewed in a unique approach via brain machine interfaces and eye-tracking controlled questionnaires on wellbeing and therapeutic decision making. Despite severe physical restrictions and complete immobility patient showed a good psychosocial adaptation even in LIS. The will to live was strong and the satisfaction with the invasive therapeutic techniques such as invasive ventilation via tracheostomy and artificial nutrition via PEG was high. All patients would choose these therapeutic means again if they were faced with the decision.

Auch wurden im Rahmen des JPND-Projektes Patienten im weit fortgeschrittenen Zustand der körperlichen Einschränkung (locked-in Syndrom) mit Hilfe von Brain Machine Interfaces und Augenbewegungs-steuerung zu Wohlbefinden und therapeutische Entscheidungen befragt. Trotz schwerster körperlicher Einschränkung und kompletter Immobilität zeigten die Patienten eine gute psychosoziale Anpassung, der Lebenswille der Patienten war stark und die Zufriedenheit mit den invasiven therapeutischen Maßnahmen wie Beatmung via Tracheostomie und Ernährung via perkutaner endoskopischer Gastrostomie war hoch; alle Patienten würden die Maßnahmen erneut wählen, stellte man Sie erneut vor die Entscheidung.

(Neuro-)psychologische Auffälligkeiten von ALS-Patienten

Ein weiterer wichtiger Untersuchungsansatz der Arbeitsgruppe ist die Erfassung des kognitiven Profils bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen. Zum einen erfolgt die standardisierte Erfassung 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.

ur Untersuchung spezifischer kognitiver Auffälligkeiten bei der ALS wurde das speziell auf die ALS zugeschnittene neuropsychologische Kognitions-screeningverfahren Edinburgh Cog-

(Neuro-) psychological deficits in ALS

Another important milestone of the working group is the characterization of cognitive abnormalities in different 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 FTLD 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=2500 ALS and ALS-FTD patients 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 standardised for longitudinal evaluation of cognitive profile.

Also, an intercultural comparison of cognitive comparison with the ECAS was initiated in a cooperation with the University of Beijing. Further, the validation of the ECAS in Sweden, Egypt and Mongolia was supported to allow for further intercultural comparison in the future. According to current 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 cortical affection

nitive 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 siehe www.ecas.network), in der Klinik für Neurologie bei mehr als N=2500 ALS und ALS-FTD-Patienten verwendet. Außerdem werden Parallelversionen des ECAS (Version B und C) zur longitudinalen Untersuchung eingesetzt.

Auch wurde der ECAS für interkulturelle Vergleiche des kognitiven Profils in einem Kooperationsprojekt mit der Universität Peking, bei chinesischen im Vergleich zu deutschen ALS-Patienten und gesunden Personen verglichen. Auch wurde die Validierung des ECAS in Schweden, in Ägypten und in der Mongolei unterstützt, sodass auch hier in Zukunft ein interkultureller Vergleich möglich sein wird. Schon jetzt ist zu sagen, dass ALS-Patienten ein für einen Sprach-/Kulturraum spezifisches kognitives Profil zeigen, was eine unterschiedliche Vulnerabilität von kognitiven Funktionen im Verlauf der ALS abhängig vom kortikalen Muster dieser kognitiven Funktion suggeriert.

Aktuell wird an der Frage gearbeitet, inwiefern kognitives Training Einfluss auf die kognitiven Funktionen der ALS-Patienten hat.

Die Arbeitsgruppe konnte außerdem zeigen, dass kognitive Defizite nicht per se das Wohlergehen der Patienten beeinflussen. Vielmehr sind es Verhaltensauffälligkeiten, die mit einer niedrigeren Lebensqualität und einer erhöh-

in ALS. We are currently working on the question of how cognitive training can positively impact patients' cognitive function.

Furthermore, the group provided evidence that cognitive deficits do not per se interfere in a negative way with the patient's wellbeing. They are rather the patient's behavioural deficits that show an association with high depressiveness and low quality of life. Both negative (e.g. apathy) and positive symptoms (e.g. disinhibition or hyperorality) were associated with low wellbeing.

The investigation of cognitive profile in presymptomatic state of gene carriers will allow us unique insight into the development of cognitive function in ALS. We were able to provide evidence that C9orf72 carriers present with reduced verbal fluency and visual memory performance, which can be tentatively interpreted as a general developmental deficit associated with this gene mutation.

Motor free interviews in patients

Another focus of our work is the development of motor independent techniques to determine cognitive functions in severely physically restricted patients including those in LIS state. So far, the screening of cognitive functions in ALS was restricted to tests based on verbal or written communication and thus, in advanced stages there had been no means to detect cognitive deficits. In the working group we developed digitalised neuropsychological screening methods which can be used in far advanced stages of immobility such as the LIS in ALS.

ten Depressivität im Zusammenhang stehen. Apathie als eine der häufigsten Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer Minussymptomatik steht dabei genauso in Zusammenhang mit niedrigem Wohlergehen, wie Disinhibition und Hyperoralität.

Außerdem wird das kognitive Profil von Genträgern im präsymptomatischen Stadium untersucht, um einen Einblick in die Entwicklung des kognitiven Profils bei der ALS zu erhalten. Hier zeigen sich bei C9orf72-Genträgern häufig Einschränkungen in der verbalen Fluenz und im nichtverbalen Gedächtnis, was möglicherweise als Ausdruck einer verzögerten kognitiven Entwicklung bei dieser Genmutation interpretiert werden könnte.

Motorik-unabhängige Untersuchung von Patienten

Ein weiterer Aspekt unserer Tätigkeit betrifft die Weiterentwicklung von Motorik-unabhängigen Techniken zur Erfassung von kognitiven Funktionen bei stark motorisch eingeschränkten neurologischen Patienten. 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 Einschränkung war das Erfassen von kognitiven Defiziten bei der ALS bisher nicht möglich. In der Arbeitsgruppe werden digitalisierte neuropsychologische Methoden entwickelt, die auch im fortgeschrittenen Stadium der Immobilität, wie sie bei der ALS auftreten, bei der Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten An-

These techniques will help to determine cognitive functions in the complete course of ALS for the first time. Among these are motor free electronic standard versions which can be driven by thoughts alone using EEG based brain computer interfaces (BCIs).

Emotional processing

Furthermore, social information processing in ALS patients was determined in the context of von-Economo neurons in the anterior cingulate cortex in ALS. These neurons are essential for social information processing and, according to Prof. Braak, are reduced in ALS. We provided evidence for social understanding to be reduced in patients in advanced ALS stages (Braak stage 3-4) for which reduced numbers of vonEconomo neurons have been shown.

Finally, social information processing and implicit emotion recognition in faces was investigated in a corporation with Switzerland. Further, in a corporation with the oculomotor group, we investigated eye movement trajectories during the observation of faces. It is to be determined whether the reduced capacity to recognize negative emotions in faces in ALS is associated with an altered fixation pattern in a sense that e.g. salient information such as eyes might be regarded less frequently by ALS patients (figure 2).

Spinal muscular atrophy

In the context of the Nusinersen trial in spinal muscular atrophy (SMA), we investigated Quality of life (QoL), af-

wendung finden können. Ziel ist die Bereitstellung Motorik-unabhängiger elektronischer Versionen von neuropsychologischen Standardverfahren, die alleine durch Denkvorgänge, die mittels EEG basierten Brain Computer Interfaces (BCIs) erfasst werden, gesteuert werden können.

Emotionale Verarbeitung

Zusätzlich wurde die soziale Informationsverarbeitung bei ALS-Patienten in Abhängigkeit von der Aktivität der von-Economo-Neurone im anterioren Cingulum untersucht. Diese speziellen Neurone werden mit sozialer Kognition in Verbindung gebracht und degenerieren im Verlauf der ALS. Es zeigt sich ein spezifisches Muster der sozialen Interaktionsdefizite, die erst bei Patienten in fortgeschrittenen ALS-Stadien nach Braak, in denen die von Economo-Zellen beeinträchtigt sind, auftraten.

Außerdem wurde soziale Informationsverarbeitung und implizites Erkennen von Emotionen in Gesichtern bei der ALS außerdem im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit dem Kantonsspital in Basel untersucht. In einem weiteren Projekt mit der Arbeitsgruppe Okulomotorik wurden die Blicktrajektorien bei der Betrachtung von Gesichtern näher untersucht, um die Frage zu klären, ob die reduzierte Informationsverarbeitung von negativen Emotionen bei der ALS auch im Zusammenhang mit einem veränderten Blickverhalten stehen könnte, weil saliente Informationen in Gesichtern (z. B. die Augen) weniger intensiv von den ALS-Patienten betrachtet werden (Abbildung 2).

fective state and the cognitive profile of patients. At trial inclusion, patients showed an increased QoL compared to age- and education matched healthy subjects. Throughout the course of the trial, the level decreased and reached the level of healthy subjects. The initially increased level might be interpreted as elevated expectations and the gratification for being part of this trial. This high feeling gets lost when the trial starts being routine treatment. Cognitive performance of patients was in the range of healthy subjects, which underlines the clinical impression of SMA not negatively affecting patients' cognitive capacities.

The work is performed in cooperation with Dr. M. Gorges, Prof. Dr. J. Kasubek,, Prof. Dr. H.-P. Müller, Dr. C. Wurster, Prof. Dr. J. Weishaupt, 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 MNDnet in Germany). For international studies there is a 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 and Prof. Dr. V. Silani (both Department of Neurology, University of Milano, Italy), PD Dr. Sollberger (Platter Spital, Basel)

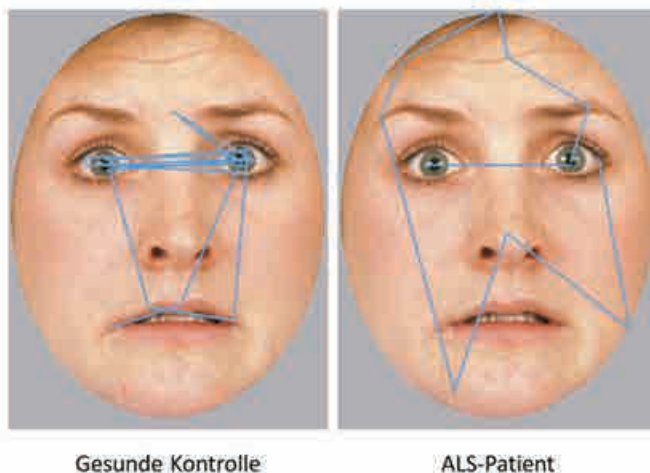


Abbildung 2: Erwartetes Muster der Blicktrajektorien bei ALS-Patienten (rechts) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (links). Gesunde Kontrollen betrachten die signifikanten Zielreize in einem Gesicht (Augen, Mund), die Informationen zu der emotionalen Disposition einer Person angeben. Bei ALS-Patienten erwarten wir ein Muster bei der Betrachtung eines Gesichts wie bei Patienten mit Schädigungen in relevanten cerebralen Arealen, wie dem ACC inklusive der von-Economo-Neurone, Amygdala und DLPFC.

Figure 2: Expected pattern of eye fixation in ALS patients (right) compared to healthy subjects (left). Healthy subjects fixate salient targets such as eyes and mouth, which provide key information on the emotional disposition of a person. ALS patients are expected to provide fixation patterns similar to patients with lesions in respected cortical areas such as the anterior cingulate cortex including the von Economo neurons, the amygdala and the dorsolateral prefrontal cortex.

Spinale Muskelatrophie

Im Rahmen des Nusinersen Trials bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA) wurden die Lebensqualität, der Affektstatus und der kognitive Status der Patienten erfasst. Es zeigt sich eine erhöhte Lebensqualität zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, die zunächst weit über der von Gesunden lag, im Verlauf der Behandlung jedoch wieder auf das Niveau von Gesunden absank. Dies kann als erhöhte Erwartungshaltung verbunden mit der Freude über den Einschluss in die Studie zu Beginn

and Dr. Ye Shan and Prof. Dr. D. Fan (both Department of Neurology, 3rd hospital Peking, China). Technical support and implementation: Ralph Kühne, Sonja Fuchs and Caritt Reichl.

Acknowledgement

The work is supported by the EU Joint Programm – Neurodegenerative Disease Research (JPND) project in co-operation with the BMBF (FKZ; BMBF #01GQ0831, BMBF #01GM1103A, MND-Net; PaCeMed) in Germany, Vetenskapsrådet Sverige in Sweden and

der Nusinersen-Behandlung gewertet werden, die sich wieder verliert, wenn die Behandlung zur Routine wird. Die kognitiven Leistungen der Patienten lag im Bereich von alters- und bildungsangepassten gesunden Personen, was belegt, dass die kognitiven Funktionen von der SMA nicht betroffen sind.

Die Arbeit erfolgt in Zusammenarbeit mit Dr. M. Gorges, Prof. Dr. J. Kaszubek, Prof. Dr. H.-P. Müller, Dr. C. Wurster, Prof. Dr. J. Weishaupt, 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), PD Dr. Sollberger (Platter Spital, Basel) sowie Dr. Y. Shan und Prof. Dr. D. Fan (beide Neurologie, 3. Hospital, Peking). Technische Umsetzung: Ralph Kühne, Sonja Fuchs, Caritt Reichl.

Acknowledgement

Die Arbeit der Gruppe wird unterstützt vom EU Joint Programm – Neurodegenerative Disease Research (JPND) Projekt, unterstützt durch die folgenden Organisationen – z.B. BMBF(FKZ; BMBF #01GQ0831,

Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) in Poland. Additionally, the work was funded by the DFG (336/13-2 and BI 195/54-2).

BMBF #01GM1103A, MND-Net; PaCe-Med) 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).

Network for
Determinants of
Existential
DecisionS in
Amyotrophic Lateral Sclerosis



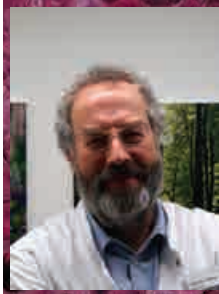
The Neuropsychology Team

4.27

Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation

**Leitung:**

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

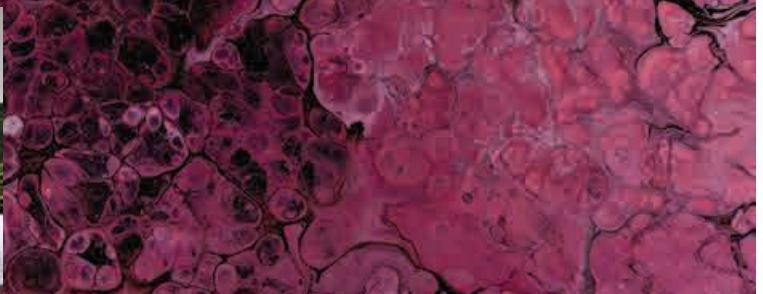


4.27

Neurological and Neuropsychological Rehabilitation

**Head:**

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



Neuropsychologische Beeinträchtigungen, wie z. B. Einschränkungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit oder der Raumwahrnehmung, finden sich im Gefolge zahlreicher neurologischer Erkrankungen. Besonders häufig zeigen sie sich nach Schlaganfällen, wo in den ersten Wochen bei über 70 Prozent der Betroffenen Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen zu beobachten sind und bei immerhin einem Drittel das soziale Umfeld besonders belastende Einschränkungen der Verhaltens- und Handlungssteuerung. Da selbst subtile Defizite in diesen Bereichen die Alltagsfunktionalität massiv einschränken können, ist ihre möglichst frühzeitige Erfassung von großer Bedeutung. Unsere Sprechstunde bietet Personen mit primär nicht-dementiellen neurologischen Erkrankungen sowie niedergelassenen Ärzten und Kliniken ohne eigene neuropsychologische Abteilung die Möglichkeit einer umfassenden

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.

The combining of acute care and fol-

neuropsychologischen Diagnostik einschließlich einer Beratung hinsichtlich ggf. erforderlicher Therapiemaßnahmen.

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. Die enge Vernetzung mit den anderen an unserer Klinik angesiedelten Ambulanzen erlaubt im Bedarfsfall eine unkomplizierte und zügige Weiterverweisung.

low-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 Neglekt nach rechts bei Z. n. MCA-Ischämie links im Bereich der Capsula interna

Visual neglect to the right in the case of MCA ischaemia on the left in the area of the internal capsule

4.28

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



4.28

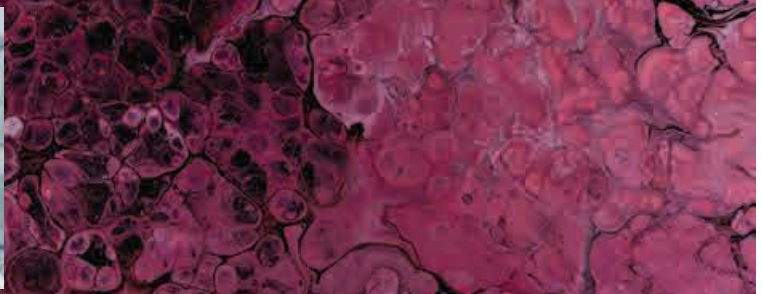
Interdisciplinary consultation hours – Phelan McDermid Syndrome

**Leitung:**

PD Dr. med. S. Jesse

Head:

PD Dr. med. S. Jesse



In der Europäischen Union gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind.

Das Phelan McDermid Syndrom (PMDS) gehört zu diesen orphan diseases mit weltweit inzwischen über 3500 diagnostizierten Betroffenen, wobei weiterhin von einer großen Dunkelziffer aufgrund des klinisch sehr heterogenen Bildes ausgegangen werden darf.

Genetisch und pathophysiologisch ist das Syndrom durch eine Aberration des Chromosoms 22q13 mit Ausbildung einer Synaptopathie gekennzeichnet. In der Mehrheit der Fälle liegt dieser Erkrankung eine Neumutation vor, unbalancierte Translokationen als Ursache einer familiären Häufung bei Kindern klinisch unauffälliger Eltern stellen Ausnahmen dar. Aufgrund eines fehlenden charakteristischen

The European Union defines a disease to be rare if there are no more than 5 /10.000 persons to be affected.

The Phelan McDermid syndrome (PMDS) belongs to these orphan diseases with worldwide more than 3500 persons concerned, with a highly suspected number of unreported cases due to the clinical heterogenous picture.

The syndrome is genetically and pathophysiologically defined by an aberration of the chromosome 22q13, resulting in a synaptopathy. On the majority of the cases, new mutations are the common cause of the disease, whereas unbalanced translocations with familial accumulation in clinically inconspicuous parents remain the exception. Due to the lack of a typical phenotype, diagnostics is based on genetic investigations that should be performed in all cases of global deve-

Phänotyps erfolgt die Diagnostik bei klinischem Vorliegen einer globalen Entwicklungsverzögerung anhand genetischer Untersuchungen, welche mittels Array-CGH in wenigen Wochen zur Diagnose führen.

Das Syndrom weist neben einer globalen Entwicklungsverzögerung gelegentlich eine Beteiligung innerer Organe auf, spezielle neuropsychiatrische Auffälligkeiten finden sich häufig im Sinne von epileptischen Syndromen, Autismus-Spektrum-Störungen, Regression, bipolaren Störungen sowie der Entwicklung eines dementiellen Syndroms bei Erwachsenen.

Die deutschlandweit einzige Spezialsprechstunde für das Syndrom, 2014 von Frau Prof. Andrea Ludolph gegründet, sowie der Sitz des Phelan McDermid Vereins sind in Ulm stationiert. Vorteil ist die enge Kooperation der interdisziplinären Sprechstunde mit verschiedenen Abteilungen der Universität sowie dem wissenschaftlichen Bezug zur Sektion Anatomie und Zellbiologie als Motor für in vitro und in vivo Grundlagenforschung zum Verständnis der Erkrankung.

2018 fand das „1. Ulmer Phelan McDermid Symposium“ für Eltern Betroffener statt, bei welchem Kliniker der Sprechstunde sowie der Neurowissenschaften Vorträge über alltagsrelevante Probleme sowie aktuelle Ergebnisse aus der Forschung hielten. Das Symposium insgesamt und besonders die Möglichkeit der Eltern Fragen an die ärztlichen Kollegen stellen zu können wurde ausgesprochen positiv auf-

gefasst. Array-CGH results in the diagnosis within a few weeks.

Apart from a global developmental delay, the syndrome sometimes shows affection of inner organs; special neuropsychiatric features represent epileptic seizures, symptoms of the autism spectrum, regression, bipolar disorders and development of dementia in adults.

The German-wide special consultation hours – established 2014 by Prof. Andrea Ludolph – as well as the chair of the Phelan McDermid association are located in Ulm. Advantage is the narrow cooperation of the consultation hours with different departments of the University and the section of Anatomy and Cell Biology as the leading motor for in vitro and in vivo fundamental science to understand the pathophysiology of the disease.

In 2018, the first „Ulmer Phelan McDermid symposium“ for parents took place, where clinicians of the consultation hours as well as of the neurosciences held presentations about everyday relevant problems and new scientific results. The symposium in general, and in particular the possibility for the parents to ask, was positively assessed. For this reason, a regular repetition in annual alternation with the society meetings was established, the last one took place in 2019 and offered amongst different talks of clinical relevance the opportunity to compare notes with the eponym of this disease. Perspectives for 2020 represent the expansion of the sample biobank and

genommen, so dass eine regelmäßige Wiederholung des Symposiums im jährlichen Wechsel mit den Vereinstreffen beschlossen wurde. Letzteres fand 2019 statt und bot neben vielen interessanten wissenschaftlichen und alltagsrelevanten Vorträgen zu verschiedenen Themen die Möglichkeit, sich persönlich mit der Namensgeberin des Syndroms auszutauschen.

Ausblick für 2020 stellt die Erweiterung der Probenbank sowie des Pools an iPS-Zellen dar. Neue Ergebnisse aus Myozyten dieser Patienten ergaben das Vorliegen einer Systemerkrankung, welche auch in vivo mittels durchgeführter Muskelstanzen bei den Patienten verifiziert werden konnte. Somit ergibt sich eventuell mit den bereits auf dem Markt befindlichen Calcium-Sensitizern eine therapeutische Option für die insbesondere im Kleinkindalter vorhandene schwere muskuläre Hypotonie mit floppy-infant Symptomatik.

Ergebnisse der durchgeführten klinischen cMRT-Studie stellten eine eindeutige Beteiligung der weißen Substanz bei diesen Patienten dar, so dass sich für die Grundlagenforschung ganz neue Aspekte der Pathophysiologie dieser Erkrankung ergeben, die nicht nur eine Synaptopathie zu sein scheint.

the pool of the iPS cells. Investigations of the last ones showed muscular-structural changes that could be confirmed in muscle biopsies of our patients. This maybe gives an opportunity to investigate a clinical trial with usage of the well known calcium-sensitizers especially for those patients that suffer from muscular hypotonia.

Our clinical cMRT trial detected an affection of the white matter in the patients leading to new pathophysiological aspects that should be addressed by basic research due to the reflection that the syndrome seems to be more than a synaptopathy.

4.29 Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerz- syndrome



Leitung:

Dr. med. P. Fathinia

(Zusatzbezeichnung: Spezielle Schmerztherapie)

4.29

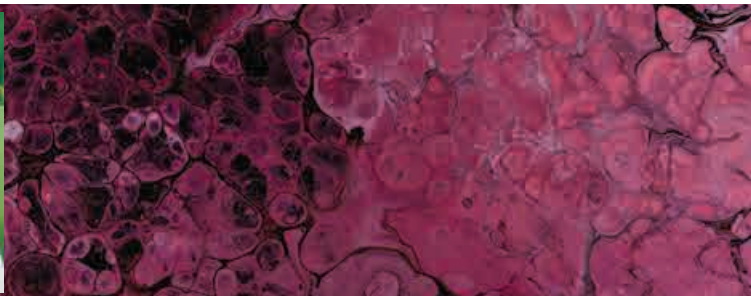
Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes



Head:

Dr. med. P. Fathinia

(Specialty: Pain Therapy)



Ärztin:

Dr. K. Kandler

Medical staff:

K. Kandler

Ambulanzteam:

H. Jerbi

S. Löpke

S. Milde

J. Ströbele

S. Uhl (für QST-Messungen)

Team:

H. Jerbi

S. Löpke

S. Milde

J. Ströbele

S. Uhl (für QST-Messungen)

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 Schmerzgesellschaft. Neurologische Schmerzpatienten werden elektiv in unserer Klinik zur diag-

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 and new therapeutic approaches on chronic migraine patients is one of many offered therapy options.

nostischen Einordnung und Therapieoptimierung stationär aufgenommen, wenn ambulant keine ausreichende Therapieeinstellung erreicht wird. Bei akuter Schmerzdekompensation erfolgt eine rasche stationäre Aufnahme zur Optimierung der Analgesie. Unter anderem befinden sich hierunter Patienten mit einer Exazerbation eines primären Kopfschmerzsyndroms, Patienten mit Medikamentenübergebrauchskopfschmerzen zum medizinisch monitorierten Entzug, Patienten mit Gesichtsschmerzen und Trigeminusneuralgien sowie diverse neuropathische Krankheitsbilder (u.a. Polyneuropathien). Neben Patienten mit neurodegenerativen Krankheitsbildern wurden auch Patienten mit Tumorerkrankungen schmerztherapeutisch betreut und behandelt. Abseits medikamentöser Therapiepläne erfolgen auch nicht-invasive Verfahren wie Physiotherapie, TENS-Gerät-Einsatz, sozialtherapeutische und Arbeitsplatzberatung, psychosomatische Mitbetreuung und Initiierung von schmerztherapeutischen Rehabilitationen. Über mögliche invasive Maßnahmen sowie Neuromodulationsverfahren werden Patienten individuell beraten.

Hausintern besteht im Rahmen eines multimodalen Settings seit 05/ 2018 eine enge Kooperation mit der orthopädischen Abteilung unter Leitung von Herrn Dr. T. Kocar und PD Dr. Sebastian Weckbach, insbesondere in der Betreuung von neurologisch-orthopädischen Schmerzpatienten, vornehmlich mit chronischen Rückenschmerzen und Radikulopathien. Hier werden kontinuierlich 16 Patienten

Outdoor Patients with complex and severe pain syndromes (e.g. patients with exaggerated primary headache syndromes, medication overuse headache, substance withdrawal headache or neuropathic pain syndromes) are selected for admission in our clinic, primarily in order to improve their condition by involvement of pharmacological options, but also to be able to offer physiotherapy and advise for rehabilitation facilities. 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.

Since Mai 2018 we closely cooperate with the orthopaedic department at our clinic (under the leadership of Dr. T. Kocar and Prof. Dr. S. Weckbach) in the field of chronic back pain, where 16 patients are admitted per week. Further, we collaborate with the centre of paraplegia in our clinic (under the leadership of Dr. Yorck-Bernhard Kalke) to optimize neuropathic pain treatment after spinal cord injury.

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.

A local feature is our QST laboratory which is one of only 8 German labora-

engmaschig multimodal schmerztherapeutisch in einem interdisziplinären Rahmen betreut und Therapiepläne erstellt. Darüber hinaus wird hausintern eine konsiliarische Mitbetreuung von Patienten im Querschnittsgelähmtenzentrum (unter Leitung von Herrn Dr. Yorck-Bernhard Kalke) gewährleistet.

Enge klinische Kooperationen bestehen auch mit der Sektion Schmerztherapie, Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Ulm (unter Leitung von PD Dr. P. Steffen und Dr. H. Hofbauer). In diesem Rahmen erfolgen reguläre wöchentliche Treffen an der Universitätsklinik Ulm, um komplexe Kasuistiken und multimodal geführte Patienten zu besprechen. Im gemeinsamen Austausch erfolgen regelmäßige 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. Die Durchführung der Messungen erfolgt durch das Ambulanzteam des Huntington-Zentrums (unter Leitung von Herrn Prof. Dr. B. Landwehrmeyer) und die Auswertung durch die Schmerzambulanz.

stories 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 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.

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 Schmerzkongressen 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.

Projekte:

Über die Firma Beuer wurde 2019 eine monozentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie zur Therapie-Zufriedenheit und Lebensqualität von Patienten mit chronischem Schmerz in neurologischen Indikationen, die mit transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) behandelt werden, in die Wege geleitet.

4.30 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen



Leiter:

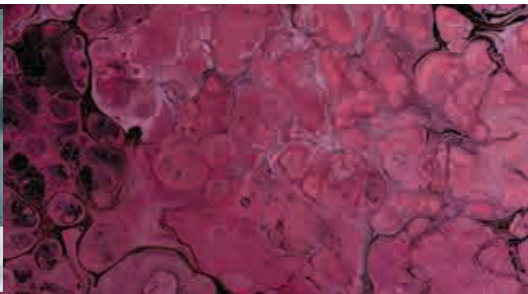
Prof. Dr. E.H. Pinkhardt
Dr. E. Goldberg-Bockhorn*

4.30 Dizziness and balance disorders



Head:

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



Ärzte:

S. Ileva
Dr. I. Scheithauer*
Dr. R. Riepl*

Team:

S. Ileva
Dr. I. Scheithauer*
Dr. R. Riepl*

Doktorandin:

Cand. med. Lisa Barthelmäs

PhD student:

Lisa Barthelmäs

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

(* ENT Department)

Seit 2012 besteht die interdisziplinäre „Sprechstunde für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen“ als Kooperation der Neurologischen-Klinik und der HNO-Klinik der Universitätsklinik Ulm, mit dem Ziel des interdisziplinären Ansatzes und Zusammenführen der ärztlichen Expertise der Fachrichtungen Neurologie und HNO bei Schwindelerkrankungen.

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.

Etwa jeder fünfte bis sechste Patient der einen niedergelassenen Neurologen oder eine neurologische Abteilung eines Krankenhauses aufsucht,

Approximately one in five or one in six patients who go to a practice-based neurologist or a neurological ward of a hospital, complains of dizziness as

klagt über Schwindel als Haupt- oder Begleitsymptom. 17% der Allgemeinbevölkerung und fast die Hälfte aller über 80jährigen Menschen haben in einer groß angelegten Befragung angegeben, bereits an Schwindel gelitten zu haben. Dabei sind die Symptome, die von Patienten unter dem Begriff „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 Abwägungen beider Fachrichtungen in den meisten Fällen sofort der weiterführenden Diagnostik zugeführt.

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 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 diagnostic testing.

In 2018, an analysis of all patients who

2018 wurde unter Mitarbeit von cand. med. Lisa Barthelmäs eine Analyse aller Patienten, die sich mit dem Hauptsymptom Schwindel in den letzten Jahren in unserer Klinik ambulant und stationär vorgestellt haben durchgeführt. Diese Analyse zeigte die aus der Literatur bekannte Verteilung der zugrundeliegenden Diagnosen mit den häufigsten Erkrankungen eines zentralen Schwindels, gefolgt von den peripher vestibulären Störungen des Benignen Paroxysmalen Lagerungsschwindels und der Neuropathia vestibularis. Ein wesentliches Ergebnis war jedoch auch, dass mehr als 20% der Patienten mit einer akuten zentralen Ursache für Schwindel (z.B. Schlaganfall) erst am Folgetag des Symptombeginns in die Notaufnahmen kamen und somit entscheidende Möglichkeiten der Akutbehandlung wie z.B. einer potentiellen Lysetherapie bei Ischämie nicht mehr durchgeführt werden konnten. Dies unterstreicht nochmals die Notwendigkeit einer vernetzten Infrastruktur zur Behandlung von Schwindelpatienten und die Wichtigkeit der Informationsvermittlung an Patienten und Angehörige.

Zu diesem Thema waren Frau Dr. Goldberg-Bockhorn und Prof. Pinkhardt 2019 im Deutschlandfunk als Experten zum Thema Schwindel eingeladen in der Sendung „Sprechstunde – Schwindel: Wenn das Gleichgewicht Karussell fährt“. Die Sendung kann als podcast nachträglich angehört werden.

Link: <https://www.deutschlandfunk.de/sprechstunde.708.de.html>

Am 1. April 2020 werden Frau Dr.

presented with the main symptom vertigo in recent years in our clinic and outpatient department was conducted with the help of cand. med. L. Barthelmäs. This analysis showed the distribution of the underlying diagnoses with the most common diseases of central vertigo as known from literature, followed by peripheral vestibular disorders benign paroxysmal positioning vertigo and vestibular neuritis. However, an important finding was that more than 20% of patients with an acute central cause of dizziness (such as stroke) came to the emergency room only the day after symptom onset, so that potentially useful therapeutic options like lysis therapy in ischemia could no longer be done. This underlines once again the need for a networked infrastructure to treat dizziness patients and the importance of communicating information to patients and relatives.

On this topic Dr. med. Goldberg-Bockhorn and Prof. Pinkhardt were invited as experts in the Deutschlandfunk broadcast “Sprechstunde” with the topic Dizziness: When the balance drives carousel“. The program can be listened to as a podcast.

Link: <https://www.deutschlandfunk.de/sprechstunde.708.de.html>

On April 1, 2020, Dr. Goldberg-Bockhorn and Prof. Elmar Pinkhardt are available to answer readers' questions about vertigo as part of a telephone campaign by the Südwestpresse.

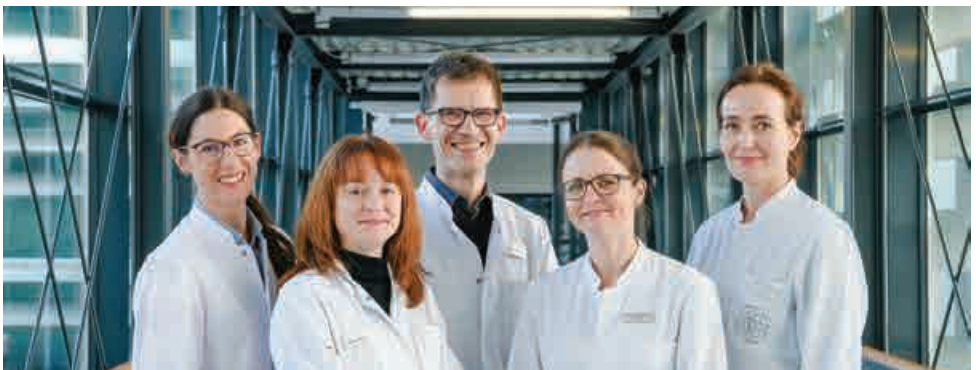
Goldberg-Bockhorn und Herr Prof. Elmar Pinkhardt im Rahmen einer Telefonaktion der Südwestpresse den Lesern zum Thema Schwindel Rede und Antwort stehen.

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

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

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



The Dizziness and balance disorders Team (from left to right): Dr. R. Riepl, S. Ileva, Prof. Dr. E.H. Pinkhardt, Dr. E. Goldberg-Bockhorn, Dr. I. Scheithauer

4.31a Schlaganfall / Stroke Unit



Leitung:

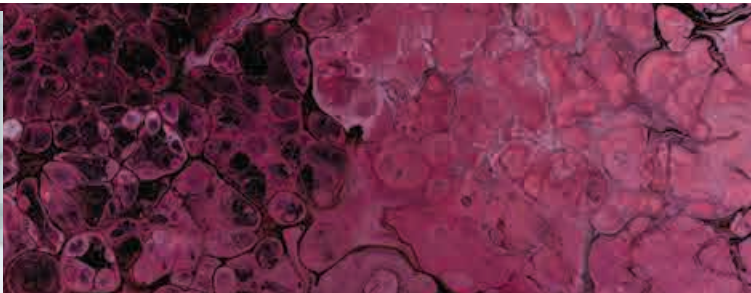
Dr. med. K. Althaus

4.31a Stroke Unit



Head:

Dr. med. K. Althaus



Vertretung:

Dr. S. Müller bis 08/19

Prof. Dr. M. Otto seit 09/19

Head of representation:

Dr. S. Müller until 08/19

Prof. Dr. M. Otto since 09/19

Ärzte:

der Stroke Unit Rotation

I. Breskovska
F. Euler
Y. Forouhideh
S. Hallaschka
P. Herrera
S. Ileva
K. Kandler
D. Lehmann
S. Michels
D. Rapp
H. Seklawi
B. Terbish
M. Wiesenfahrt
S. Witzel

Physicans:

Physicans of the Stroke Unit rotation

I. Breskovska
F. Euler
Y. Forouhideh
S. Hallaschka
P. Herrera
S. Ileva
K. Kandler
D. Lehmann
S. Michels
D. Rapp
H. Seklawi
B. Terbish
M. Wiesenfahrt
S. Witzel

Wie auch in den letzten Jahren wurden auch 2019 erneut über 1200 Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis im RKU behandelt, womit die Abteilung die zentrale Versorgungseinrichtung

As in previous years, more than 1,200 patients with a cerebrovascular event were treated at the RKU in 2019, making the department the central care facility for patients with acute stroke in

für Patienten mit frischem Schlaganfall im Großraum Ulm/Neu-Ulm ist. Dabei sind die cerebrovaskulären Ereignisse erneut mit den epileptischen Anfällen der häufigste Zuweisungsgrund der über 4600 Notfallvorstellungen in unserer Notaufnahme.

Von den insgesamt 1200 Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis wurde bei 3,5% eine retinale Ischämie, bei 18,5% eine TIA, bei 71% ein ischämischer Schlaganfall und bei 7% eine intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutung oder subdurales Hämatom diagnostiziert. Diese Patienten wurden zum überwiegenden Anteil auf der Stroke Unit behandelt, welche als überregionale Versorgungseinheit durch die Deutschen Schlaganfall Gesellschaft (DSG) zertifiziert ist. Besonders schwer erkrankte und intubierte Patienten können zudem auf unserer Neurologischen Intensivstation behandelt werden. Auch die Zuweisungsrate externer Kliniken durch das Neurovaskuläre Netzwerk Ost-Württemberg von Patienten mit überwiegend großen Gefäßverschlüssen stieg 2019 wie auch die letzten Jahre kontinuierlich an.

Die vor bald 25 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.

the greater Ulm / Neu-Ulm area. Once again, cerebrovascular events with epileptic seizures, are the most common cause of the 4600 emergency presentations in our emergency room.

Out of the 1200 patients with a cerebrovascular event, 3.5 % were diagnosed with retinal ischemia, 18.5 % with a TIA, 71 % with an ischaemic stroke and 7 % with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage or subdural haematoma. The majority of these patients were treated in the stroke unit, which has been recertified as a supraregional care unit by the German Stroke Society (DSG). However, patients with particularly severe and intubated conditions can also be treated in our Neurological Intensive Care Unit. As in recent years, the allocation rate from patients with predominantly large vascular occlusions from external clinics to the RKU continuously rose in 2019.

Introduced about 25 years ago, intravenous fibrinolysis with rtPA in acute ischemic stroke, fundamentally modified stroke medicine and resulted in a much more favorable outcome. At the beginning, this therapy was only possible for a small group of patients in a time window of 3 hours after the symptoms onset. Over the years, initiating and implementing of this treatment has been further developed and optimized. Today, a time window of 4.5 hours from symptom onset has become a clinical routine.

With the positive „Mismatch“-studies

Die Einleitung und Durchführung dieser Therapie wurde über die Jahre optimiert und ist heute bis zu einem Zeitfenster von 4,5 Stunden ab Symptombeginn klinische Routine.

Mit der positiven „Mismatch“-Studien 2018 und 2019, an denen wir als Studienzentrum beteiligt waren (Wake-Up und ECASS-4), konnte unser seit Jahren bestehender Behandlungsstandard der MRT-basierten Schlaganfall-Akutdiagnostik bestätigt werden. Hierdurch können wir auch ohne Wissen um den Zeitpunkt des Symptombeginns individualisiert eine intravenöse Lysetherapie durchführen.

2019 lag bei uns die intravenöse Lyse-rate erneut wie in den Vorjahren sowohl im nationalen wie im internationalen Vergleich äußerst hoch bei 27,5% aller Patienten mit ischämischen Schlaganfall bei einer regelhaften door-to-needle Zeit unter 30 Minuten.

Ein erneuter Durchbruch in der Schlaganfallversorgung gelang Anfang 2015 mit Bestätigung des Nutzens 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 im RKU eine eigene biplane Angiographieeinheit zur Verfügung, um Schlaganfallpatienten mit proximalen Gefäßverschlüssen schnell und effektiv interventionell mittels Thrombektomie behandeln zu können. Von den knapp 900 Patienten mit der Aufnahmediagnose eines ischämischen Schlaganfall wurden über 13% der Patienten einer akuten Thrombektomie zugeführt.

in 2018 und 2019, in which we were involved as a study center (wake-up and ECASS-4), our treatment standard for MRI-based acute stroke diagnostic was confirmed. This enables us to carry-out individual intravenous lysis therapy even without knowing the time of symptoms onset.

In 2019, as in previous years, the intravenous thrombolysis rate was extremely high in national and international comparison, with 27.5% of patients with ischemic stroke along with a regular door-to-needle time of less than 30 minutes.

Another breakthrough in stroke medicine succeeded in early 2015 with the confirmation of the benefits of endovascular therapy for the occlusion of large arteries supplying the brain; compared to thrombolysis therapy alone, this improved the patient's treatment outcome tremendously.

A biplane angiography unit is available at the RKU since April 2015 in order to treat stroke patients with proximal vascular occlusions quickly and effectively due to endovascular procedures especially due to thrombectomy. Of the almost 900 patients diagnosed with ischemic stroke, over 13% of the patients underwent an acute thrombectomy.

The high rate of thrombolysis procedures and endovascular interventions are based on the one hand on a close cooperation with the emergency services that refer acute patients as quickly as possible with a short prehospital period. On the other hand, the 24/7-rea-

Diese hohe Lyse- und Thrombektomie-
rate basiert zum einen auf einer
engen Zusammenarbeit mit dem Ret-
tungsdienst welche die Akutpatienten
mit dem Ziel einer möglichst kurzen
prähospitalen Zeitspanne zuweist.
Zum anderen hat sich die 24/7-be-
reitstehende Kernspintomographie
auch schon in den letzten Jahren als
entscheidendes Kriterium für die in-
dividualisierte Indikationsstellung zur
Rekanalisationstherapie etabliert. Die
bildgebenden Möglichkeiten mit dem
freien Zugang zum MRT sind insbe-
sondere bei Therapieentscheidungen
außerhalb der Standardzulassungen
notwendig, womit eine individualisier-
te Therapie möglich ist. Nicht zuletzt ist
diese hohe Lyse- und Thrombektomie-
rate nur mit einem hoch spezialisierten
und auch routinierten Team aus Ärz-
ten, Pflege und MTAs der Neurologie
und Neuroradiologie möglich.
Die Entwicklungen 2019 sind erneut
ein Beleg für die hervorragende Ar-
beit des multiprofessionellen Pflege-,
Therapeuten-, und Ärzteteams und
spiegelt deren enorme Motivation und
Einsatz für die Patientenversorgung
auf höchstem Niveau wider.

dy magnetic resonance imaging has
already established itself in the last
few years as a decisive criterion for the
individualized indication for recanaliza-
tion therapy. The imaging options with
free access to the MRI are in particular
necessary when making therapy deci-
sions outside standard approvals and
this enables us to perform individua-
lized therapy. Last but not least, this
high rate of recanalizing procedures is
only possible with a highly specialized
and experienced team of doctors, nur-
ses and MTAs in neurology and neuro-
radiology.

The developments in 2019 are once
again evidence of the excellent work
from the multi-professional stroke
team of nurses, therapists as well as
doctors. It reflects their enormous mo-
tivation and commitment to patient
care at the highest level.

4.31b Ultraschalllabor



Leitung:

Dr. med. S. Müller



Vertretung:

Dr. K. Althaus

PD. Dr. H. Neugebauer, M.Sc. bis 03/19

Ärzte:

Y. Breskovska

F. Euler

Y. Forouhideh

Dr. K. Kandler

S. Michel

D. Rapp

H. Seklawi

B. Terbish

M. Wiesenfahrt

Dr. S. Witzel

Medizinisch-technische Assistentin:

E. Birkmeier

M. Dolu bis 07/19

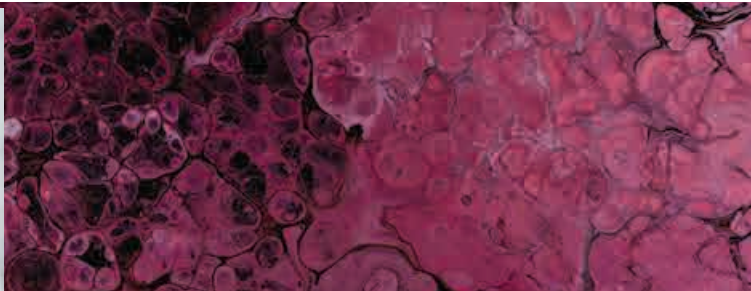
Das Ultraschalllabor führt die neurologische Ultraschalldiagnostik für die Stationen und Ambulanzen der Klinik für Neurologie sowie auch konsiliarisch für zahlreiche andere Abteilungen und Kliniken des Universitätsklinikums durch. Das Hauptanwendungsgebiet

4.31b Ultrasound laboratory



Head:

Dr. med. S. Müller



Head of representation:

Dr. K. Althaus

PD. Dr. H. Neugebauer, M.Sc. until 03/19

Physicans:

Y. Breskovska

F. Euler

Y. Forouhideh

Dr. K. Kandler

S. Michel

D. Rapp

H. Seklawi

B. Terbish

M. Wiesenfahrt

Dr. S. Witzel

Ultrasound MTA:

E. Birkmeier

M. Dolu until 07/2019

The Ultrasound laboratory performs the neurological ultrasound diagnostic for the different wards and the outpatient clinic of the department of Neurology at Ulm University as well as consultatively for the other university's departments. Main application field

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 Gewebemedien 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 2019 wurden bei den stationären sowie ambulanten Patienten des RKUs insgesamt fast 1530 extracraniale Duplexuntersuchungen sowie 1620 transkranielle Doppler- und Duplexuntersuchungen durchgeführt. Darüber hinaus ca. 60 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 Flussinformationen basiert, wie bspw. das zerebrale Mikroembolienmonitoring, die Messung der cerebrovaskulären Reservekapazität etc.

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 2019 again nearly 1530 extracranial Duplex Sonographic as well as 1620 transcranial Doppler-/Duplex sonographic examinations have been carried out on in- and out patients. In addition nearly 60 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 embolism detection or the measurement of the cerebrovascular reserve capacity - were increasingly applied both in clinical everyday life and in clinical trials.

Furthermore Ultrasound is increasingly established as an important non-invasive tool in the diagnosis of vasculitis as for example concerning giant cell arteritis. Almost 60 colour duplex

- kamen darüber hinaus sowohl im klinischen Alltag als auch studienbasiert zum Einsatz.

Ferner etabliert sich die sonographische Untersuchung der gehirnversorgenden Arterien einschließlich der A. Temporalis superficialis als zunehmend wichtiger nicht invasiver Baustein bei der Diagnose vasculitischer Erkrankungen bspw. der Riesenzellarteriitis. So wurden im vergangenen Jahr ca. 60 Ultraschalluntersuchungen der A. temporalis superficialis mit dieser Fragestellung durchgeführt.

Im Ultraschalllabor waren im Jahr 2019 unsere langjährig bewährte MTA Frau Birkmeier sowie Frau Dolu beschäftigt. Darüber hinaus werden im Rotationsverfahren die jeweiligen Assistenzärzte der Stroke Unit ausgebildet. Aktuell waren im Jahr 2019 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 ist seit 2019 eine neue Version des bewährten Multi-Dopplergerät als Doppleruntersuchungsgerät im Einsatz. Alle sonographischen Untersuchungen inklusive der Untersuchungsberichte sind von allen PCs der Stationen einsehbar und können somit

sonographic evaluations of the Arteria temporalis superficialis were therefore executed in 2019 concerning this medical question.

Our facility employed in 2019 Frau Birkmeier, our proven over many years medical technician assistant assistant (MTA) as well as Mrs Dolu, likewise MTA. Moreover resident physicians of the stroke unit are trained by rotation. In 2019 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 since 2019 a new version of the approved Multi-Dop Doppler sonography system is in action. All examinations including their reports can be viewed from all ward's PCs as well as getting demonstrated in the corresponding case conferences (Neurovascular interdisciplinary case conference, morning conference etc.). In 2019 appropriate equipment purchases were made to introduce Functional Transcranial Doppler Ultrasound for Measurement of Hemispheric Lateralization in 2020 for instance before planned epilepsy surgery.

in den entsprechenden Fallkonferenzen (Interdisziplinäre neurovaskuläre Fallkonferenz, Frühbesprechung etc.) demonstriert werden.

2019 wurden entsprechende Equipment-Anschaffungen getätigt für die Einführung der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie zur Lokalisation der hemisphärischen Dominanz für Sprache beispielsweise vor geplanten epilepsiechirurgischen Eingriffen, so dass wir diesbezüglich im Jahr 2020 auch diese Untersuchungsmodalität vorhalten können.



Dr. S. Müller bei einer Untersuchung im Ultraschalllabor

Dr. S. Müller during an examination in the ultrasound laboratory

4.31c**Zerebrovaskuläre AG/
Schlaganfallambulanz****Leiter:**

Dr. K. Althaus

Dr. S. Müller

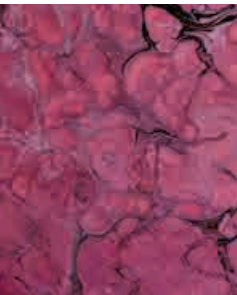
Dr. H. Neugebauer, M.Sc. bis 03/19

4.31c**Cerebrovascular Working Group/
Cerebrovascular polyclinic:****Head:**

Dr. K. Althaus

Dr. S. Müller

Dr. H. Neugebauer, M.Sc. until 03/19

**Ärztliche Mitarbeiter:**

U. Michels

Team:

U. Michels

Study Nurse:

A. Schirmer

Study Nurse:

A. Schirmer

Die zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe nahm auch 2019 an verschiedenen klinischen Studien teil, zu denen das RASUNOA-Prime-Register (Registry of Acute Stroke Under Novel Oral Anticoagulants-Prime), die nicht-interventionelle PRODAST-Studie, welche die Sicherheit/Unbedenklichkeit bei der routinemäßigen Anwendung von Dabigatran untersucht sowie die Interventionsstudien ATTICUS (Apixaban beim embolischen Schlaganfall unklarer Ursache) und die ANNEXA-4-Studie (Antidot bei Faktor Xa Inhibitoren und schweren Blutungen) zählen.

Darüber hinaus startete im Jahr 2019 die PROOF-Studie (Penumbral Rescue by Normobaric O=O Administra-

In 2019 the cerebrovascular working group took also part in different ongoing clinical trials. To these trials the RASUNOA-Prime-Register (Registry of Acute Stroke Under Novel Oral Anticoagulants-Prime), the observational PRODAST-Study, examining the safety of using dabigatran in routine clinical practice in the population of AF patients with recent cerebrovascular events, as well as the interventional studies ATTICUS (Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source ATTICUS is a randomized, multicentre, blinded, active controlled, Clinical Trial, parallel group, open label study) and the ANNEXA-4-Study (Study of Andexanet Alfa in Patients

tion in Patients with Ischemic Stroke and Target Mismatch) sowie die ProFile-Studie (Prospective, multicentre, adaptive phase IIb, parallel group, randomized, standard treatment-controlled, open-label, clinical trial with blinded endpoint assessment)

2019 wurden folgende Studien abgeschlossen: Revacept (Revacept in Symptomatic Carotid Stenosis (Revacept/CS/02)) sowie die Restore-Brain-Studie (Randomized Efficacy and Safety Trial With Oral S 44819 After Recent Ischemic Cerebral Event).

Auch für 2020 ist die Teilnahme an multiplen weiteren Studien im Bereich der Primär- als auch Sekundärtherapie in Planung, sodass das Studienteam weiter aufgestockt werden soll.

Das Studienteam wird durch Frau U. Michels als Studienärztin und Herrn F. Mittermeier als studentische Hilfskraft ergänzt. Besonderer Dank gilt unserer hervorragenden Study Nurse Frau Schirmer.

Wissenschaftlich wurden durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe Publikationen in nationalen und internationalen Journals veröffentlicht und wissenschaftliche Vorträge und Präsentationen auf nationalen und internationalen Kongressen gehalten. Neben den laufenden Projekten wurden weitere Projekte gestartet, sodass aktuell 8 Doktoranden durch die Arbeitsgruppe betreut werden.

Zu einer verbesserten Betreuung und Behandlung von Schlaganfallpatienten in der Region Ost-Württemberg wurde ein Neurovaskuläres Netzwerk durch die Neurologische Abteilung im

Receiving a Factor Xa Inhibitor who have Acute Major Bleeding) count. In addition to the continued studies the PROOF study (Penumbral Rescue by Normobaric O₂ Administration in Patients with Ischemic Stroke and Target Mismatch) as well as the ProFile study: Prospective, multicentre, adaptive phase IIb, parallel group, randomized, standard treatment-controlled, open-label, clinical trial with blinded endpoint assessment) were launched in 2019.

The following multicentre trials were completed in 2019: Revacept (Revacept in Symptomatic Carotid Stenosis (Revacept/CS/02)) as well as the Restore-Brain-Study (Randomized Efficacy and Safety Trial With Oral S 44819 After Recent Ischemic Cerebral Event).

In 2020 the participation in several additional studies in the field of acute therapy as well as secondary prophylaxis after a stroke is already planned, as well as the increase of the working group members.

The study teams is completed by Mr. F. Mittermeier (student assistant) and U. Michels (study doctor). Special thanks to our excellent study nurse Andrea Schirmer.

Scientifically, the members of the working group published publications in national and international journals, hold scientific lectures and gave presentations at national and international congresses. In addition to the current projects, further projects have been started so that currently five PhD students are supervised by the working group.

RKU initiiert und im Dezember 2016 gegründet. Mittlerweile gehören dem Netzwerk folgende 9 Kliniken: RKU Ulm, Uniklinik Ulm Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinikum Heidenheim, Klinikum Biberach, Klinikum Aalen, Klinikum Schwäbisch Gmünd, Klinikum Dietenbronn und Klinikum Christophsbad an, deren primäres Ziel es ist, eine für den Patienten bestmögliche Versorgungsstruktur zu schaffen, -basierend auf einem engen interdisziplinären Austausch insbesondere von Neurologen, Neuroradiologen und Neurochirurgen durch gemeinsame Standardvorgehensweisen (SOPs), teleradiologische Anbindung der Kliniken untereinander und gemeinsamen Fort- und Weiterbildungen. Weiterhin ermöglicht dieser Zusammenschluss auch Möglichkeiten für gemeinsame wissenschaftliche Projekte. Einmal im Quartal findet ein gemeinsames Netzwerktreffen und eine Morbiditäts- und Mortalitätskonferenz in einer der beteiligten Kliniken statt. Im September 2019 fand im RKU organisiert durch unsere Abteilung ein drittes gemeinsames Schlaganfallsymposium des Neurovaskulären Netzwerks mit vielen interessanten Vorträgen statt.

Auch die 2017 initiierte interdisziplinäre wöchentliche Fallkonferenz mit Neurologen, Neuroradiologen und Beteiligung der Kollegen der Neurochirurgie und Gefäßchirurgie wurde 2019 weiterhin intensiv genutzt, um komplexe neurovaskuläre Patienten zu besprechen. Für die hervorragende Zusammenarbeit möchten wir hier vor allem Herrn Prof. T. Kapapa aus

To further improve outcome and quality of care for stroke patients in the region of East-Württemberg we established a regional neurovascular consortium in December 2016. Up to now 9 institutions (RKU Ulm, Uniklinik Ulm Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinikum Heidenheim, Klinikum Biberach, Klinikum Aalen, Klinikum Schwäbisch Gmünd, Klinikum Dietenbronn und Klinikum Christophsbad) belong to this neurovascular consortium. The primary aim of the consortium is to provide best possible care, based on a tight interdisciplinary communication especially between Neurologists, Neuroradiologists and Neurosurgeons by common Standard Operating Procedures (SOPs), teleradiological connections between the institutions and common education modules. Furthermore, this neurovascular consortium offers the possibility for joint scientific projects. Once a quarter there is a joint network meeting and a morbidity and mortality conference in one of the participating clinics. In September 2019 a third joint stroke symposium of the neurovascular network with many interesting lectures took place in the RKU organized by the neurological department

The in 2017 established weekly interdisciplinary case conference with neurologists, neuroradiologists and the participation of colleagues of neurosurgery and vascular surgery, also became a well-established board for discussing complex neurovascular patients in 2019. We would like to thank especially Prof. T. Kapapa from the neurosurgical department and Dr.

der Neurochirurgie und Herrn Dr. A. Kolb aus der Gefäßchirurgie neben den neuroradiologischen Kollegen aus dem RKU danken.

In der Nachsorge oder bei speziellen Fragestellungen war eine Vorstellung der Patienten in der neurovaskulären Ambulanz, die kontinuierlich durch Fachärzte mit dem Schwerpunkt der Schlaganfallmedizin betreut wurde, möglich. Hier wurden 373 Patienten mit komplexen zerebrovaskulären Fragestellungen und Patienten für zerebrovaskuläre, sonographische Untersuchungen vorstellig.

Seit vielen Jahren besteht eine sehr gut etablierte und von Frau Erhardt gut organisierte Schlaganfall-Selbsthilfegruppe, die sich jeden ersten Mittwoch des Monats im RKU trifft. Darüber hinaus besteht die 2018 gegründete Schlaganfall-Selbsthilfegruppe speziell für junge Betroffene und ihre Angehörigen. Dieser mittlerweile sehr lebendige „Schlaganfall-Stammtisch“ findet jeden ersten Montag im Monat statt.

Als Aufklärungsaktion der regionalen Bevölkerung wurde am 09.07.2019 auf dem Münsterplatz erneut eine Informationsveranstaltung mit dem roten Doppelstockbus durchgeführt. Die Aktion fand im Rahmen der deutschlandweiten Aufklärungstour „Herzessache Lebenszeit“ in Kooperation mit der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (SDSH) statt. Hierbei informierten Ärzte und Fachpersonal aus dem RKU unter interessierte Passanten über Schlaganfallprävention/Risikofaktoren sowie Schlaganfallsymptome.

med. A. Kolb from the vascular-surgery department next to our neuroradiological colleagues from the RKU.

To improve the aftercare for stroke patients a team of stroke specialists, based at our Neurovascular Outpatient Clinic, provided treatment. 373 patients presented with complex cerebrovascular questions or presented for neurological ultrasound diagnostics were treated in 2019 in our Outpatient Clinic.

For many years, there is a well-established and well-organized stroke self-help group that meets every first Wednesday of the month at the RKU. By popular request of young stroke patients, we founded a stroke self-help group especially for young patients and their relatives in 2018. This „Stroke Stammtisch“ takes places every first Monday of the month in Ulm or Blaustein.

As an educational campaign for the regional population, an information event with a red double-decker bus took place on the Münsterplatz on the 9 July 2019. The action took place as part of the nationwide enlightenment tour „Herzessache Lebenszeit“, in cooperation with the Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (SDSH).

Doctors and specialist staff from the RKU under the direction of Dr. K. Althaus informed interested passers on this day about stroke prevention/risk factors as well as stroke symptoms.

4.32 Notaufnahme



4.32 Emergency Unit

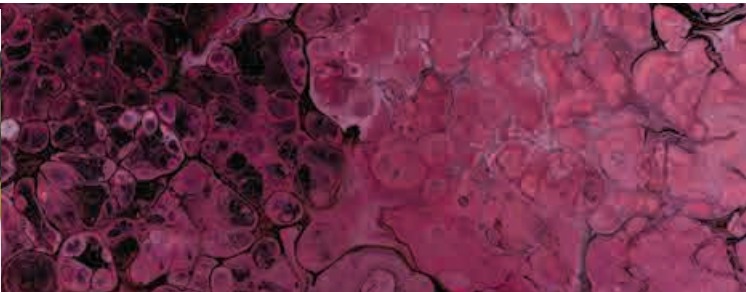


Oberärztliche Leitung:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

Head:

Prof. Dr. med. J. Kassubek



Ärzte der Notaufnahme:

Dr. K. Althaus (Oberärztliche Vertretung)
L. Barlescu (Januar-März)
Dr. D. Brenner (Mai-November)
Dr. B. Hooshmand (November-Dezember)
Dr. T. Kocar (Januar bis April, Dezember)
M. Kunz (Januar-Dezember)
J. Meier (März-Oktober)

Team:

Dr. K. Althaus (Deputy head)
L. Barlescu (January-March)
Dr. D. Brenner (May-November)
Dr. B. Hooshmand (November-December)
Dr. T. Kocar (January bis April, December)
M. Kunz (Januar-Dezember)
J. Meier (March-October)

Aufgrund der stetig wachsenden Zahl an notfällig vorgestellten Patienten wurde 2016 die Notaufnahmestation im RKU eingerichtet. Im Jahr 2019 hat sich die Notaufnahme mit über 4600 Notfall-Aufnahmen weiter etabliert in der Versorgung neurologischer Patientinnen/Patienten der Region mit einer weiteren leichten Steigerung der Aufnahmezahlen und konnte den bei ihrer Einrichtung formulierten Anspruch einer optimierten Patienten-Akutbehandlung nach neuesten Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin und Pflege erfüllen.

Die Notaufnahme ist eine eigene Organisationseinheit mit Schwerpunkt-

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 2016. In 2019, the emergency unit has been further established with more than 4,600 emergency patient admissions, including a further minor increase compared with the 2018 number. Thus, the emergency unit could fulfill its priority task of the 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 multiprofes-

versorgung und einem multiprofessionellen Team und gehört der Stufe der Maximalversorgung an. Sie ist die Eintrittspforte für alle ungeplanten Akutpatienten in unserer Klinik; ein Schwerpunkt liegt natürlich in der Schlaganfallversorgung, darüber hinaus zeigte sich 2019 erneut, dass Patienten aus dem gesamten Spektrum neurologischer Erkrankungen von der Struktur der Notaufnahme profitieren. Durch die extrem enge 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 2019 wurden mit 122 Angiographien zur Revaskularisierung die Zahlen der Vorjahre erneut gesteigert. Weitere elementare Bestandteile der Infrastruktur sind neben der Notfallversorgung auch die Differenzialdiagnostik, wozu Untersuchungsmethoden wie EEG und Liquoranalytik 24/7 zur Verfügung stehen, zudem das kontinuierliche Patientenmonitoring und die frühzeitige Einleitung von Therapiekonzepten im Rahmen des ggf. folgenden stationären Aufenthalts. Unsere Klinik steht somit für die notfallmäßige Erstversorgung und für die Weiterbehandlung der Patienten in einer Hand, damit diese im Verlauf optimal in ihr Leben reintegriert werden können.

sional team and constitutes the 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 2019, 122 patients could be referred to catheter angiography / revascularisation. In addition, diagnostic procedures like EEG and CSF diagnostics are provided 24/7. This infrastructure concept is the prerequisite for optimized diagnostic and therapeutic procedures in emergency patients, their continuous monitoring, and the initiation 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 the re-integration to their environment as soon as possible.

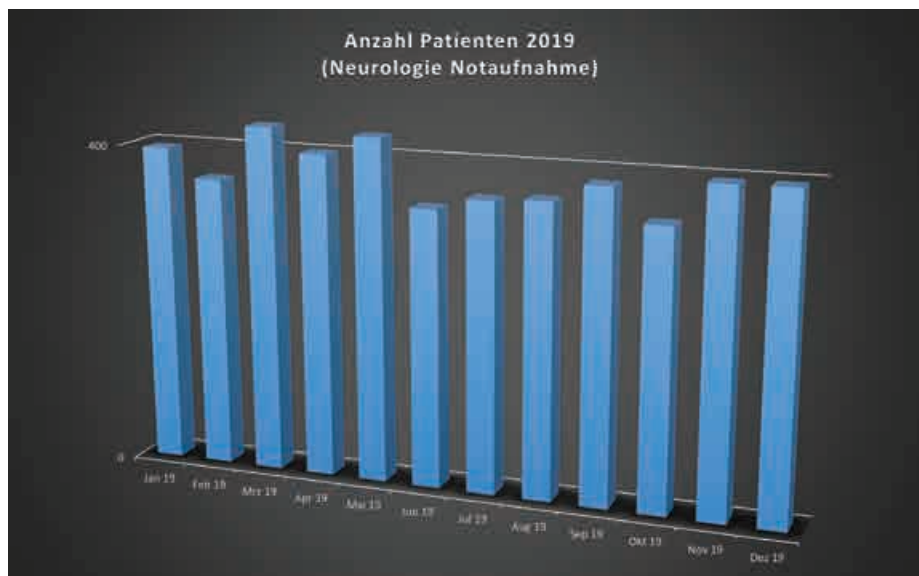


Abbildung: Anzahl der Patienten der Neurologischen Notaufnahme Januar bis Dezember 2019

Fig.: Number of Neurological Emergency Patients January through December 2019



M. Kunz (Arzt Notaufnahme), M. Weber (Teamleitung Pflege Notaufnahme), C. Bothner (stellv. Pflegedirektorin), Prof. Dr. J. Kassubek (oberärztlicher Leiter Notaufnahme)

M. Kunz (doctor emergency room), M. Weber (team leader emergency room care), C. Bothner (deputy nursing director), Prof. Dr. J. Kassubek (senior medical director emergency room)

4.33

Sektion Neurophysiologie

**Leiter:**

Prof. Dr. med. J. Kassubek

**Akademische Mitarbeiter:**

Prof. Dr. med. E. H. Pinkhardt
 Dr. biol. hum. M. Gorges bis 31.12.2019
 Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker
 Dr. med. O. Vintonyak

Technische Mitarbeiter:

R. Kühne
 R. Fauß

Der Schwerpunkt der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten der Sektion Neurophysiologie liegt in der gerätegestützten Videookulographie (Abbildung 1) und deren multimodaler Integration.

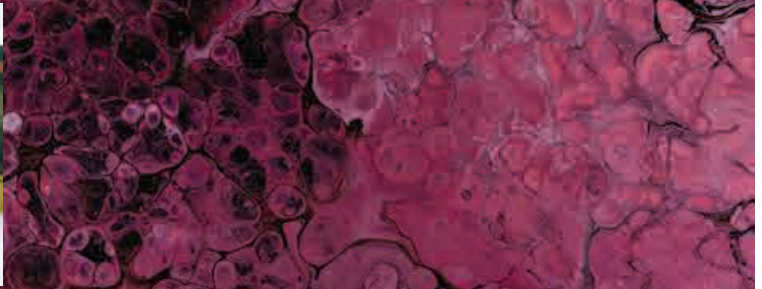
In der Sektion Neurophysiologie arbeiten wir seit 2014 in unserem Video-okulographielabor mit dem EyeSeeCam®-System zur Messung der Augenbewegungen, das nach §12 des Medizinproduktegesetzes entsprechend der DIN EN ISO 14971 zertifiziert ist (Abbildung 1). Wir sind weiterhin deutschlandweit das einzige zertifizierte Labor zur video-okul-

4.33

Section Neurophysiology

**Head:**

Prof. Dr. med. J. Kassubek

**Academic Staff:**

Prof. Dr. med. E. H. Pinkhardt
 Dr. biol. hum. M. Gorges until 31/dec/2019
 Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker
 Dr. med. O. Vintonyak

Technical Staff:

R. Kühne
 R. Fauß

The focus of the Section's clinical and scientific activities is computerized 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 (§ 12 Medizinproduktegesetz). To the best of our knowledge, we are still the first and only nationwide lab which has been certified for video-oculographic recordings.

In 2019, the number of clinical measurements of eye movement control including in- and out-patients was at a

lographischen Messung der Augenbewegungen. Die Zahl der klinischen Messungen lag 2019 mit 369 video-okulographischen Untersuchungen erneut sehr hoch. Seit dem Umzug der Sektion Neurophysiologie in die Räumlichkeiten des RKU Ende des Jahres 2011 konnten wir bereits deutlich über 3000 Messungen verzeichnen.

high level with 369 oculomotor examinations. Since the Section Neurophysiology has moved to the RKU facilities in 2011, more than 3000 oculomotor examinations have been acquired.



Abbildung 1: Video-okulographische Untersuchung der Augenbewegungen unter kontrollierten Bedingungen mittels EyeSeeCam® System in unserem speziell dafür eingerichteten Labor

Figure 1: The oculomotor lab including the EyeSeeCam® System.

Bildgebende Korrelate okulomotorischer Veränderungen

Wissenschaftlich befasst sich unsere Arbeitsgruppe mit der multimodalen Analyse des okulomotorischen Phänotyps und dessen bildgebenden Kor-

MR mapping of impaired eye movement control

The multimodal analysis of the disease-specific oculomotor phenotype and its imaging correlates is one focus of the Section Neurophysiology. Based

relaten. Aus zahlreichen Vorarbeiten konnte für neurodegenerative Parkinsonsyndrome gezeigt werden, dass regionale krankheitsspezifische mikro- und makrostrukturelle Veränderungen mit dem Ausmaß charakteristischer okulomotorischer Veränderungen korrelieren, d.h. je ausgeprägter die strukturellen Veränderungen, umso stärker die Einschränkung des okulomotorischen Parameters.

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. Außerdem wurde die Methodik in Projektseminaren für Studierende vermittelt. Zusätzlich wurde das veränderte Blickverhalten während der Betrachtung von sozialen Stimuli (Gesichtsemotionen) bei ALS-Patienten im Vergleich zu Gesunden mittels Eyetracking gemessen. (Für weitere Informationen siehe den Bereich „AG Neuropsychologie“.)

Maschinelles Lernen von videookulographischen Daten

In der 2018 etablierten Kooperation mit der Sussex Medical School, UK unter Federführung von Prof. Nigel Leigh untersucht Dr. Matt Gabel mittels Event-based Modelling (einem

on previous studies, we have demonstrated that regional disease-specific micro- and macrostructural changes in neurodegenerative parkinsonian syndromes correlated with the shape of oculomotor dysfunctions, i.e. the more pronounced the structural alteration the higher the impairment of the oculomotor parameter.

Cooperation with the Neuropsychology Working Group

Following the successful cooperation between the Section Neurophysiology and the Neuropsychology Group (Prof. Dorothée Lulé), we continued our common project on hand and speech motor-free assessment of the cognitive profile of patients with neurological (neurodegenerative) disorders using computerized eye tracking tools and brain machine interface-controlled neuropsychological characterization. The technique was also used for education purposes. In addition, the altered oculomotor behavior during the inspection of social stimuli (facial emotions) was analyzed in subjects with ALS in comparison with healthy controls by use of eye tracking (for details see the report of the Neuropsychology Working Group).

Videoculographic examination in presymptomatic ALS mutation carriers

Executive oculomotor dysfunctions are ubiquitously present in symptomatic ALS patients. We wondered whether executive deficits already present in a presymptomatic phase of ALS. In order to address this objective, we

rein datengestützten Ansatz zur quantitativen Bestimmung einer sequentiellen Abfolge von Ereignissen) die videokulographischen Daten von ALS Patienten hinsichtlich der sequentiellen Abfolge von Verhaltensmustern. Es stellt sich die Frage, ob sich das in unserer Gruppe entwickelte Verhaltensmodell, wonach sich immer zuerst exekutiv-okulomotorische Defizite vor basal-okulomotorischen Störungen manifestieren, auch mittels eines solchen ausschließlich datengestützten Ansatzes nachweisen lässt. Die entsprechende Publikation befindet sich in Vorbereitung.

Videookulographie bei präsymptomatischen ALS Mutationsträgern

Exekutiv-okulomotorische Defizite treten bei manifesten ALS Patienten auf. Es stellt sich somit die Frage, ob bereits in einer präsymptomatischen Phase der ALS exekutiv-okulomotorische Veränderungen nachweisbar sind. Um diese Fragestellung zu adressieren, werten wir in unserer Arbeitsgruppe aktuell die videokulographischen Daten von präsymptomatischen ALS Probanden unserer Kohorte mit bekannter ALS-assoziiierter Genmutation im Vergleich zu gematchten gesunden Kontrollpersonen aus.

Bizentrische Studie der Augenbewegungen bei PSP

Eine Gemeinschaftsinitiative zwischen dem der Ludwig-Maximilians-Universität München (PD Dr. A. Zwergal) und der Sektion Neurophysiologie untersucht die diagnostische Wertigkeit der Blickmotorik bei PSP entsprechend der

analyse video-oculographic data from presymptomatic ALS mutation carriers from our Ulm cohort in comparison to age-matched controls.

Machine learning: Application to video-oculographic data

In the cooperation with Sussex Medical School, UK (PI: Prof. Nigel Leigh), Dr. Matt Gabel analyses video-oculographic data using an event-based modelling, i.e., a data-driven approach for determine the ordering of events. The objective is to investigate whether the behavioral data allow to define a sequential ordering according to our previous results by our group in which we demonstrated that executive oculomotor dysfunctions always precede basal oculomotor dysfunctions. Preliminary results indicated that event-based modelling revealed an identical ordering of oculomotor parameters, in full agreement with the Braak staging model.

Bicenter initiative of eye movements in PSP

A bicenter initiative together with the Ludwig-Maximilians-University in Munich (PD Dr. A. Zwergal) and the Section Neurophysiology is currently investigating the diagnostic value of oculomotor function in PSP according to the recently published PSP Movement Disorder Society diagnostic criteria („O“-criteria). We aim to establish a standardized protocol for eye movement assessment that might pave the way for future multisite clinical studies. Based on longitudinal data, we aim at tracing the course of the disease.

2017er MDS-PSP-Diagnosekriterien („O“-Kriterien). 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. Die Auswertungen von über 100 Datensätzen bestätigen, dass die okulomotorischen Ergebnisse aus beiden Zentren, d.h. aus Ulm und München, äquivalent sind und zusammengeführt werden können.

Sakkadische Intrusionen: Vergleich zwischen ALS und PSP

Bei hochauflösender Registrierung erkennt man, dass die scheinbar ruhige visuelle Fixation punktförmiger Ziele mehr oder weniger regelmäßig durch kleine ruckförmige Augenbewegungen von $0,05 - 2^\circ$ Amplitude unterbrochen wird. Es handelt sich dabei um Sakkaden, die meist spontan auftreten und dadurch Fixationsfehler verursachen, die dann durch Sakkaden in Gegenrichtung wieder korrigiert werden. Sie werden deshalb als „sakkadische Intrusionen“ (SI) bezeichnet. Je nachdem, ob sie in gleicher oder entgegengesetzter Richtung auf einander folgen, entstehen unterschiedliche Muster bei der Registrierung (Abb. 2). Die Amplitude und Häufigkeit von SI ist bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen im Vergleich zu Gesunden erhöht. Da in unserem Labor

This analysis of more than 100 video-oculographically assessed data sets support the notion that the oculomotor data from both sites, i.e. from Ulm and Munich, are equivalent and, hence, can be pooled.

Saccadic intrusions: Comparison between ALS and PSP

High resolution eye movement recordings show that the apparently steady visual fixation of punctiform targets is repeatedly interrupted by small jerks with amplitudes of $0.05 - 2^\circ$. These jerks are saccades that mostly occur spontaneously and cause fixation errors which then are corrected by saccades of opposite direction. They have come to be known as „saccadic intrusions“ (SI). Depending on whether successive SI have same or opposite direction, different patterns can be distinguished (Figure 2).

The amplitude and frequency of SI vary increase in neurodegenerative disorders. Using videoooculography and a standardised protocol, we are recording in our laboratory the eye movements of patients presenting with a broad variety of such diseases. Therefore, we can directly compare the characteristics of SI in different diseases and relate them to other oculomotor parameters. In a first step, we had compared SI from 119 ALS patients und 47 control subjects (J Eye Mov Res 2019;12:8). In the ALS patients, we found only an increase in SI amplitude whereas SI frequency did not differ from that of controls. Moreover, there were no qualitative differences

für Videookulographie die Augenbewegungen von Patienten mit einem breiten Spektrum solcher Erkrankungen nach einem standardisierten Protokoll untersucht werden, können wir die Ausprägung von SI bei unterschiedlichen Erkrankungen direkt miteinander vergleichen und in Beziehung zu anderen okulomotorischen Parametern setzen. Als ersten Schritt hatten wir die SI von 119 ALS Patienten und 47 gesunden Kontrollpersonen verglichen (J Eye Mov Res 2019; 12:8). Dabei fand sich bei ALS lediglich eine Zunahme der SI-Amplituden, während die SI-Frequenz sich nicht vom Wert der Kontrollen unterschied. Ebenso fanden sich keine qualitativen Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Vorzugsrichtung, relative Häufigkeit der verschiedenen von aufeinander folgenden SI gebildeten Muster). Wir haben jetzt mit identischer Methodik SI bei 39 Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) analysiert. Wir finden bei diesen Patienten ebenfalls eine Zunahme der SI-Amplituden, die allerdings signifikant größer als bei ALS ausfällt. Im Gegensatz zu ALS beobachten wir darüber hinaus eine massive Zunahme der SI-Frequenz. Eine genauere Analyse zeigt, dass diese Zunahmeusterspezifisch ist. Während die Häufigkeit von unpaarigen Gegenrucken (Hin- und Zurückamplitude unterscheiden sich um mehr als 80 bzw. 125%) im Vergleich zu ALS nur geringfügig größer ist, ist die Frequenz von paarigen Gegenrucken (Hin- und Zurückamplituden ähnlich; PBF) massiv erhöht. Mit anderen Worten, bei PSP besteht im Vergleich

(preferred direction, relative frequencies of the different patterns formed by successive SI).

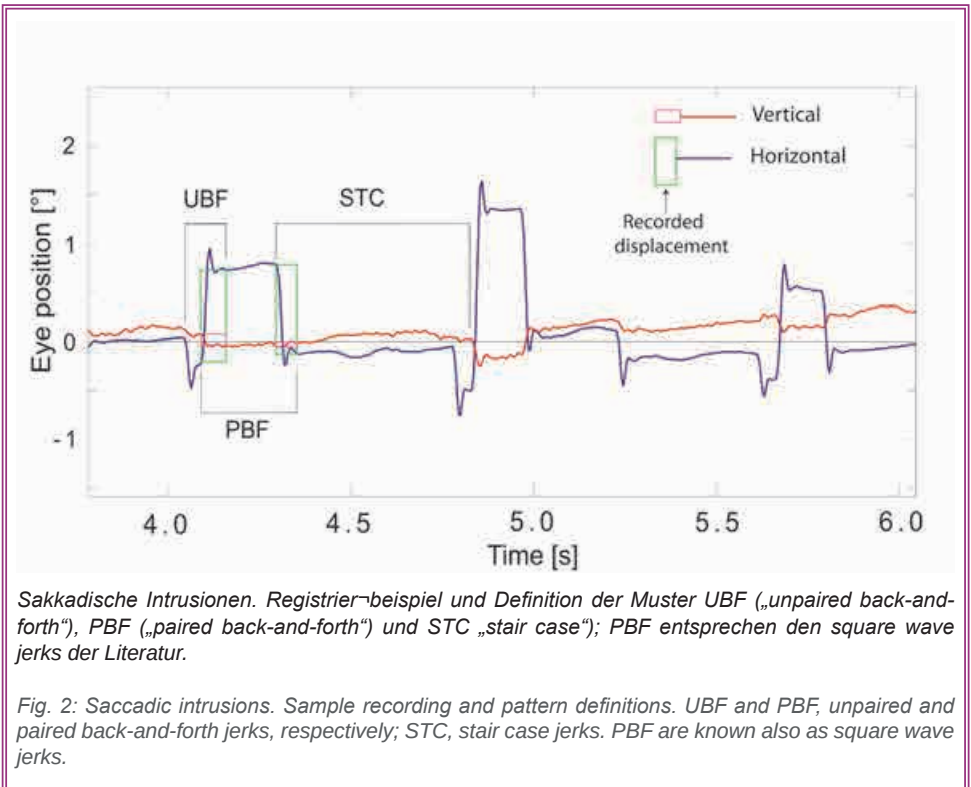
Using identical methods, we now have analysed SI in 39 patients with progressive supranuclear palsy (PSP). These patients exhibited a larger increase in SI-amplitude than occurring in ALS. Moreover, in contrast to ALS, we observed also a considerable increase of SI-frequency in these patients. A more detailed analysis revealed that this increase depends on the pattern formed by successive SI. Whereas the frequency of unpaired back-and-forth jerks (UBF, back component exceeding 120% or inferior to 80% of forward component) is only slight larger than in ALS, paired back-and-forth jerks (PBF, components of about similar size) were more frequent in PSP.

The eponymous symptom of PSP consists of a slowing of saccadic eye movements and a reduction of their amplitudes. Therefore, we have examined whether there exists a relationship between the SI-frequency of PSP patients and the maximum saccade velocity they can achieve. A non-parametric correlation analysis confirms that high SI-frequencies are indeed associated with low saccade velocities. This association is pattern-specific in that it is conspicuous only with PBF patterns whereas UBF exhibit only a weak trend. During its initial stages, it is difficult to discriminate PSP from Parkinson's disease (PD). Attempts to use SI-amplitude and frequency as differentiating criteria are not very promising as these parameters are also elevated in PD. However, the increase of

zu ALS und Kontrollen ein sehr viel größerer Anteil der SI aus paarigen Gegenrucken.

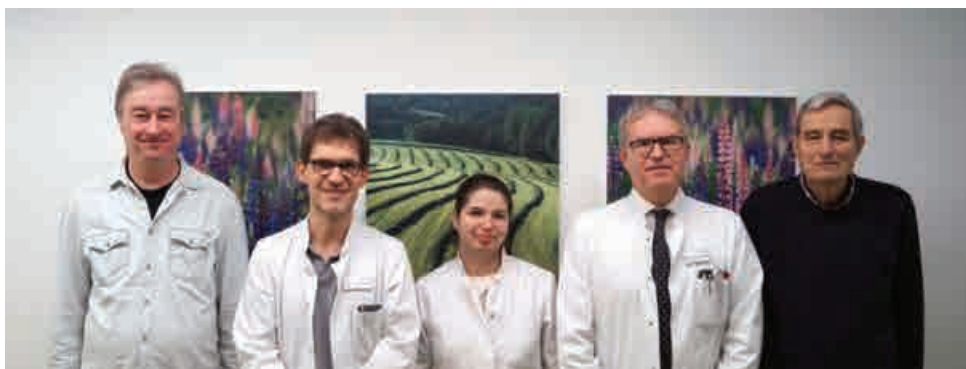
Das namensgebende PSP-Symptom ist die Verlangsamung und Amplitudenreduktion der sakkadischen Augenbewegungen der Patienten. Wir haben deshalb untersucht, ob zwischen der SI-Frequenz und der Geschwindigkeitsverlangsamung ein Zusammenhang besteht.

the relative share of paired back-and-forth jerks to the detriment of unpaired ones observed here might prove to be a specific marker of PSP. Therefore, continuing the present analysis we will study the fixational eye movements of PD patients to compare them with those of PSP with a specific focus on the relative shares of PBF and UBF patterns.



Eine nicht-parametrische Korrelationsanalyse zeigt in der Tat, dass eine hohe SI-Frequenz mit niedrigen Geschwindigkeiten einhergeht. Dieser Zusammenhang istusterspezifisch,

da er nur bei paarigen Gegenrucken deutlich ist, während sich bei unpaarigen lediglich ein entsprechender Trend findet. In ihren Anfangsstadien ist PSP sehr schwer von der idiopathischen Parkinsonkrankheit zu differenzieren. Versuche, die beiden Krankheitsbilder anhand von SI-Amplitude und Frequenz zu unterscheiden, sind wenig aussichtsreich, da diese Parameter auch bei IPD erhöht sind. Möglicherweise erweist sich aber die von uns beobachtete Verschiebung der relativen Anteile paariger Gegenrucke zu Ungunsten unpaariger als ein PSP-spezifisches Merkmal. Als nächsten Schritt planen wir daher, mit der gleichen Methodik das Fixationsverhalten von M. Parkinson-Patienten zu untersuchen und mit dem von PSP zu vergleichen unter besonderer Berücksichtigung des Verhältnisses PBF zu UBF.



The Section Neurophysiology Team (from left zu right): R. Kühne, Prof. Dr. med. E. H. Pinkhardt, Dr. med. O. Vintonyak, Prof. Dr. med. J. Kassubek, Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker

4.34 (Klinisches) Studienzentrum

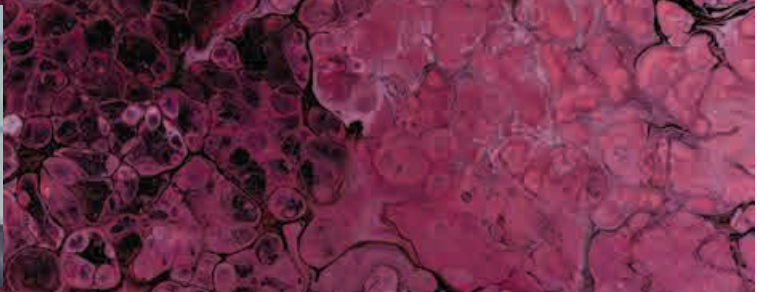
**Leiter:**

Dr. rer. nat. J. Schuster

4.34 Center for Clinical Research

**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. Das klinische Studienzentrum ist eine organisch gewachsene Struktur, die weiterhin wächst. Im November 2019 konnte das gesamte Team in ein eigens dafür konzipiertes Gebäude ziehen, das funktionelle Abläufe optimiert und die Durchführung klinischer Studien nach höchstem Standard weiterhin ermöglicht. Die räumliche Infrastruktur entspricht dabei internationalem Standard und ermöglicht die GCP-konforme Durchführung der Studien. So bestehen u. a. Räumlichkeiten zur Durchführung von Studienvisiten, Lagerung von Prüfmedikation, sowie Verarbeitung und Lagerung von Biomateria-

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. The center for clinical research is an organically growing structure that continues to grow. In November 2019, the entire team was able to move into a specially designed building that optimized functional processes and continued to enable clinical trials to be carried out to the highest standard. The physical infrastructure complies with international standards and allows for GCP-compliant implementation of studies. For example, there are rooms available for conducting study visits, storage of study medication and processing and storage of biospecimen. Furthermore, the infrastructure of the Clinic of Neurology (neuropsychology, biobank, polyclinic, neurological center for Apheresis and

lien. Darüber hinaus ermöglicht die Infrastruktur der Klinik für Neurologie (Neuropsychologie, Biomaterialbank, Poliklinik, Neurologisches Apherese- und Therapiezentrum (NATZ), sowie der stationäre Bereich) die erfolgreiche Durchführung anspruchsvollster Studienkonzepte.

Therapies, and inpatient area) enables the successful conduct of the most demanding study designs.



The new building „Center for Clinical Research“

Ein besonderes Augenmerk besteht 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 De-

A special feature is the national and international network of the center. 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

menz 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. Darüber hinaus gibt es immer mehr Studien mit Fragestellungen zur Versorgungsforschung.

Aktuell werden über 50 klinische Studien (Pharmastudien und IITs) und 10 Registerstudien in den verschiedenen neurologischen Indikationen durchgeführt. Hierfür zeichnet sich ein Team aus 8 spezialisierten Studienärzten (5 FTE), 18 Study Nurses (12,0 FTE), 10 medizinischen Dokumentaren (8,5 FTE), 3 Neuropsychologinnen (1,5 FTE) und 2 Projektmanagern (2 FTE) verantwortlich.

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. Beyond this, there are more and more studies addressing healthcare research topics.

Currently more than 50 clinical trials (industry-driven clinical trials and IITs) and 10 register studies are being carried out in the various neurological indications. A team made up of 8 specialised study doctors (5 FTE), 18 study nurses (12,0 FTE), 10 medical documentation specialists (8,5 FTE), 3 neuropsychologists (1,5 FTE), and 2 project managers (2 FTE) are responsible for the clinical studies.



The Center for Clinical Research Team

4.35 Systemische Neurowissenschaften



4.35 Systemic neurosciences

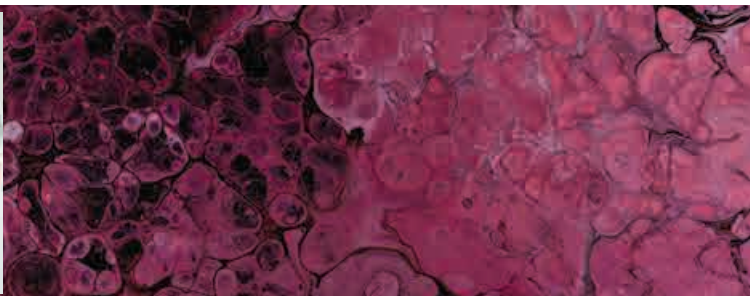


Leiter:

PD Dr. Roselli, Francesco, MD, PhD

Head:

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)

Team:

D. Bayer (Doktorand)
S. Antonucci (Doktorand)
N. Ouali Alami (Doktorand)
A. Froehlich (Doktorand)
R. Rehman (Doktorand)
L. Tang (Doktorand)
F. olde Heuvel (Technical assistant)
T. Lenk (Technical assistant)

Wichtige Ereignisse in der Neurodegeneration finden auf der ‚Mesoscale‘ Ebene statt: Ausbreitung von pathogenen Proteinen, Stadien-abhängiger Verlauf, Beginn der pathologischen Aktivitätsmuster, symptomatische Phänotypen und Syndrom-Definitionen. Auf diese Ebene interagieren Neuronenverbände und synaptisch verbundene Neurone mit Immunzellen, Astrocyten, Mikroglia und vaskulären Strukturen im Kontext von akuten und chronischen neurodegenerativen Krankheiten. Wir untersuchen die Struktur und Funktion von neuronalen Netzwerken sowie ihre Interaktion mit Glia- und Im-

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. At this level, neuronal ensembles and networks of synaptically-connected neurons interact with immune cells, astrocytes, microglia and vascular structure in the context of acute and chronic neurodegenerative conditions. We investigate the structure and the function of neuronal networks, and their interaction with glial and immune cells, either in brain either in spinal cord, in

munzellen in Gehirn und Rückenmark bei ALS und Schädel-Hirn-Trauma.

ALS and Traumatic brain injury. We exploit a set of state-of-the-art viral tools, tracing strategies, chemogenetic systems, mass cytometry and protein arrays together with genetic and non-genetic animal models.

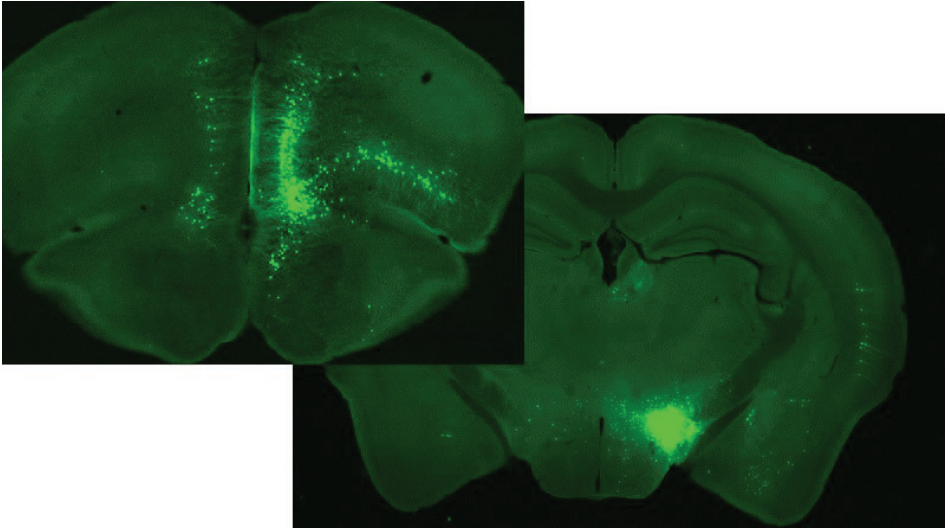


Figure 1: neurons projecting from frontal and limbic areas (left panel) to lateral hypothalamus (right panel) highlighted by retrograde AAV2.

Wir nutzen ein Set von state-of-the-art viralen Werkzeugen, Tracing Strategien, chemogenetischer Systeme, Massenzytometrie und Proteinarrays zusammen mit genetisch modifizierten und nicht-modifizierten Tiermodellen.

Strukturen neuronaler Schaltkreise in ALS: vom kortikalen und subkortikalen Netzwerk zum Phänotyp

Wir verwenden adeno-assoziierte Vektoren um die Struktur neuronaler Schaltkreise in ALS Maus-Modellen zu untersuchen. Wir fokussieren uns auf Schaltkreise deren funktionelle Be-

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 cortex of the mouse and the circuits that

einträchtigung in direktem Bezug zu Symptomen stehen, die in humanen Patienten beobachtet werden. ALS Patienten zeigen kognitive Beeinträchtigungen sowie metabolische Störungen: 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 verbindet.

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.

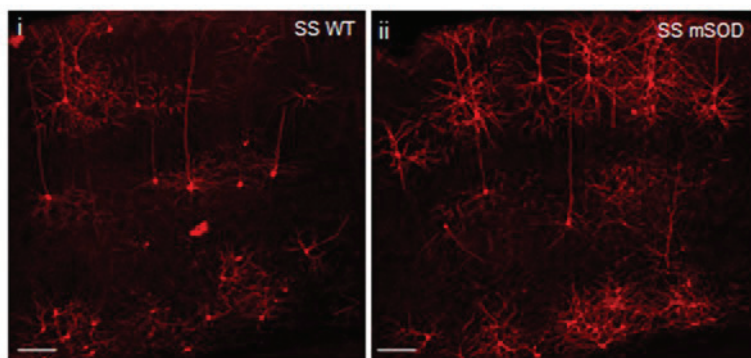


Figure 2: neurons projecting to primary motor cortex in WT and ALS mice; a significant expansion of the projections is seen in the ALS mice.

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 Mausmodellen sowie vice versa abzugleichen, um eine vollständige translationale Integration unserer Resultate zu gewährleisten.

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

Modulation 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

cord microcircuits in different ALS models. We have developed a multiplexed chemogenetic combination for the simultaneous control of signaling and excitability.

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.

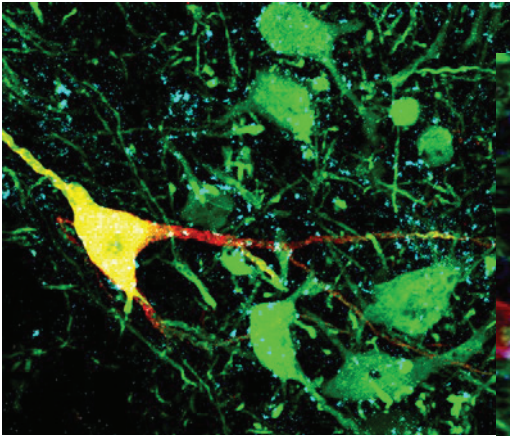


Figure 3: motoneurons expressing DREADD (red) and PSAM (green) chemogenetic systems; the motoneuron expressing both is yellow

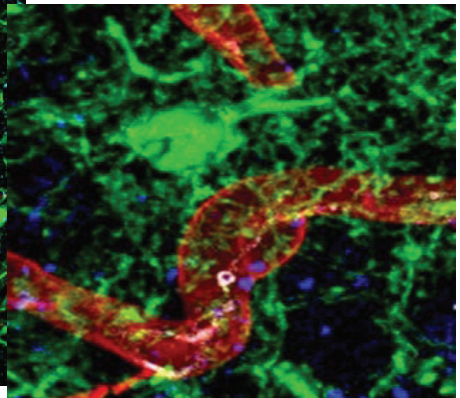


Figure 4: virally-targeted astrocyte (green) wrapping processes around a small vessel (red) in the spinal cord

Systeme um die Struktur und die Entwicklung von Einflüssen auf Motoneurone und Rückenmark-Mikrokreisläufen in verschiedenen ALS Modellen zu sondieren. Wir haben eine multiplex chemogenetische Kombination für die simultane Kontrolle der Signalgebung und Anregbarkeit entwickelt. In einem unabhängigen Projekt verwenden wir mehrkanalige chemogenetische An-

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

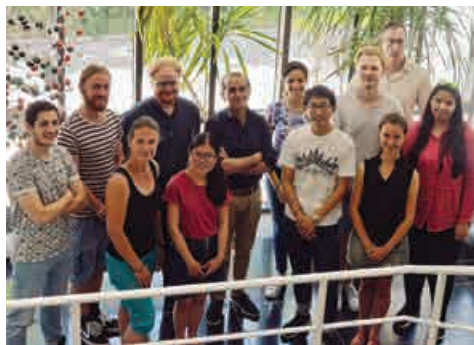
sätze um Motoneurone und Astrocyten unabhängig zu modulieren, und damit die kausalen Zusammenhänge zwischen motoneuraler Dysfunktion, Astrocyten Reaktion und neurovaskulären Veränderungen zu entschlüsseln.

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 nutzen einen fortschrittlichen chemo-genetischen Ansatz zur Kontrolle inhibitorischer Netzwerke nach SHT, um zu zeigen wie die Aktivität einer kleinen Anzahl GABAerger Neurone die Sensibilität einer großen Anzahl Prinzipalneuronen hinsichtlich des Traumas verändert. Wir untersuchen die Biologie jenseits dessen was sich in einzelnen Zellen ereignet, um offenzulegen inwieweit die gemeinschaftliche Aktivität einer Gruppe von Zellen im Cortex bestimmt wie viele Neurone dem Trauma erliegen. In diesem Zusammenhang haben wir untersucht in wie weit Alkohol, eine häufige Komorbidität bei SHT, das neuronale Überleben aufgrund der Modulation spezifischer neuronaler Schaltkreise beeinflusst. Im Rahmen der ERANET-NEURON Initiative untersuchen wir inwieweit small molecules, viele davon sind bereits für humane Anwendungen zugelassen, dem Zweck zugeführt werden können, die Aktivität neuronaler Schaltkreise bei akutem Trauma zu manipulieren und die langfristige Regeneration zu verbessern.

GABAergic neurons (parvalbumin positive or VIP-positive) 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 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 ERA-NET-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.



The Synaptic Neurology and Neurological Neuronal Networks Team

4.36

Zerebrale Mikroangiopathie



4.36

Cerebral microangiopathy

**Leitung:**

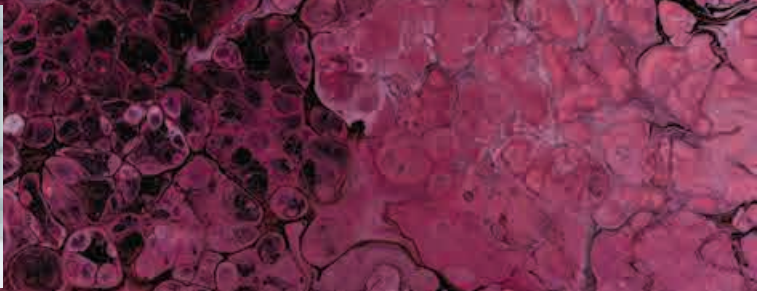
Dr. K. Althaus ab 04/2019

PD Dr. H. Neugebauer, M.Sc. bis 03/2019

Head:

Dr. K. Althaus since 04/2019

PD Dr. H. Neugebauer, M.Sc. until 03/2019



Neben den bekannten Schlaganfallursachen – Arteriosklerose und Kar-dioembolie - findet die Erkrankung der kleinen hirnversorgenden Gefäße, die zerebrale Mikroangiopathie, erst in letzter Zeit zunehmend Beachtung. Die Versorgung von Patienten mit ze-rebraler Mikroangiopahtie stellt eine besondere Herausforderung dar. Zum einen ist die optimale Behandlung die-ser Patienten weitgehend unbekannt. Zum anderen weisen diese Patienten in der Regel eine Vielzahl neurologi-scher Symptome auf. Hierzu zählen vor allem Gangstörung, Inkontinenz und Demenz. Ungeklärt ist zudem die Bedeutung symptomatischer Epilepsien in dieser Patientengruppe. Ferner ist die klinisch teils schwierige Abgren-zung der Mikroangiopathien von Er-krankungen der weißen Hirnsubstanz in Folge von Stoffwechseldefekten oder genetischen Störungen, sog. Leu-kodystrophien, von therapeutischer und prognostischer Notwendigkeit. Es ist daher wichtig, diese Patienten

Besides the well-known causes of ischemic stroke (arteriosclerosis and cardio-embolism), diseases of the small vessels within the brain, i.e., ce-rebral small vessel disease, have gai-ned increasing attention recently. From a clinical point of view, medical care of patients suffering from small vessel di-sease 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 sympto-matic epileptic seizures is unclear. Fi-nally, the clinical differentiation of small vessel disease from neurometabolic diseases or genetic disorders of the brain white matter, i.e., leukodystro-phies, is of therapeutic and prognostic relevance.

It is important, therefore, to establish a specialist outpatient clinic for patients with small vessel disease. Besides op-timized patient care with individualized therapeutic recommendations, our pa-

in einer Spezialambulanz zu betreuen. Neben einer optimierten Versorgung mit individuellen Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung profitieren unsere Patienten von der engen Zusammenarbeit mit unseren Kollegen der Neurogeriatrie, Neuropsychologie und Epileptologie. Ferner steht unsere Ambulanz in enger Kooperation mit dem Arbeitsgruppen für klinische Neuroanatomie und Zerebrovaskuläre Erkrankungen. (Professor Dr. med. Heiko Braak, Dr. med. Kelly Del Tredici-Braak, Prof. Dr. med. 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.

Nach dem Weggang von Herrn PD Dr. H. Neugebauer wurde die Ambulanz kommissarisch durch Frau Dr. K. Althaus weitergeführt. Wir wünschen Herrn PD Dr. Neugebauer für seine weiteren Aufgaben viel Erfolg und Freunde.

tients 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 (Professor 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.

After PD Dr. H. Neugebauer quitted, the ambulance was temporary continued by Dr. K. Althaus. We wish PD Dr. Neugebauer success and joy for his new responsibilities

4.37



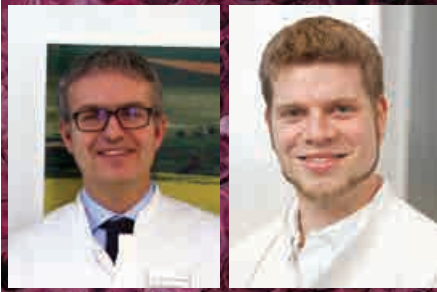
Interdisziplinäre Neuro-Urologie

Team:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

Dr. med. O. Schindler*

Dr. med. F. Wezel*

*Universitätsklinik für Urologie und
Kinderurologie

Universitätsklinik für Neurologie, Universitäts- und Rehabilitationskliniken 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 neurourologischer Patienten gehört eine hoch-individualisierte Beratung über aktuelle Behandlungsoptionen. Die Interdisziplinäre Neuro-Urologie konnte 2019 mehrere Erfolge verbuchen. Die neurologisch und urologisch fachärzt-

4.37



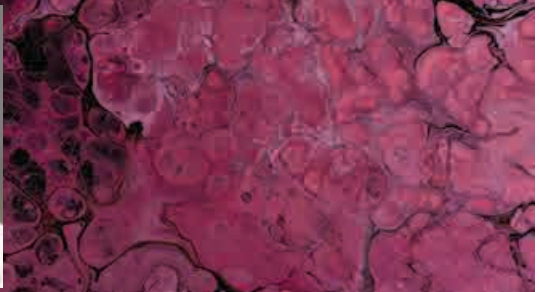
Interdisciplinary neuro-urology

Team:

Prof. Dr. med. J. Kassubek

Dr. med. O. Schindler*

Dr. med. F. Wezel*

*Universitätsklinik für Urologie und
Kinderurologie

University Department of Neurology,
University and Rehabilitation Clinics Ulm
Dr. med. T. Fangerau
M. Kunz

The different forms of bladder dysfunctions are associated with a marked 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 for neuro-urological patients requires highly individual counselling for current treatment options.

The interdisciplinary neuro-urology had successful 12 months in 2019. The neurological and urological specialist consultation has been offered within the RKU facilities since summer

lich geführte Sprechstunde wird seit Sommer 2019 nun auch innerhalb der Räumlichkeiten der RKU-Kliniken angeboten. Zudem konnte ein modern wie aufwendig ausgestatteter neuro-urologischer Funktionsbereich innerhalb der RKU-Kliniken aufgebaut werden. Seither können auch komplexe neuro-urologische Leistungen innerhalb der RKU-Kliniken angeboten werden. Neben der Uro-Sonographie und der urodynamischen Evaluation des unteren Harntrakts besteht seit Herbst 2019 auch die Möglichkeit, Harnblasenspiegelungen hier durchzuführen. Dies führte zu einer deutlichen Zunahme an Mitbehandlungen durch unser neuro-urologisches Team (2019: > 150 Patientenfälle). Um den steigenden Anforderungen begegnen zu können, wurde Herr Stefan Tichelmann (OTA) für die neuro-urologische Funktionsdiagnostik eingestellt. Hier finden insbesondere Menschen mit Blasenfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose, neurodegenerativen Parkinsonsyndromen, Schlaganfall und Querschnittssymptomatik den Zugang zu neuro-urologischen Leistungen. Die neuro-urologische Expertise kann daher sowohl in der Klinik für Urologie und Kinderurologie wie auch in der Klinik für Neurologie angeboten werden.

Wir sind Mitglied des interdisziplinären Kontinenz- und Beckenbodenzentrums Ulm und können dank unserer engen Zusammenarbeit mit unseren universitären Kooperationspartnern eine fächerübergreifende Perspektive bieten. Zudem steht uns ein überregionales Netzwerk aus Urotherapeuten,

2019. In particular, a modern neuro-urological equipment could be set up within the RKU. Since then, complex neuro-urological services can also be offered: in addition to uro-sonography and urodynamic evaluation of the lower urinary tract, there is also the possibility of performing urinary bladder reflections since autumn 2019. This led to a significant increase of consultations by our neuro-urological team (2019: > 150 patients) which could be enlarged by recruiting S. Tichelmann (OTA). For people with bladder dysfunction e.g. in multiple sclerosis, neurodegenerative Parkinson's syndromes, stroke, and paraplegia syndromes, the neuro-urological expertise can therefore be offered both in the clinic for urology and pediatric urology and in the clinic for neurology.



Funktionsbereich mit Herrn Tichelmann und Dr. med. O. Schindler

Functional area with Mr. Tichelmann and Dr. med. O. Schindler

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

Physiotherapeuten und ambulanten Pflegediensten zur Verfügung. Unser Ziel für 2020 ist die weitere Verbesserung der neuro-urologischen Versorgung in Ulm, sowohl im ambulanten wie stationären Bereich. Dank der exzellenten Zusammenarbeit der Urologischen und der Neurologischen Universitätsklinik wollen wir gemeinsam die wissenschaftlichen Grundlagen für das neurourologische Feld in Ulm weiter entwickeln.

partners. In addition, we have a supraregional network of urotherapists, physiotherapists, and outpatient care services.

Our target for 2020 is to further improve neuro-urological care in Ulm, both in outpatient and inpatient areas and, on the basis of the excellent cooperation between the Urological and Neurological University Clinics to further develop the common scientific basis for the neuro-urology field in Ulm.

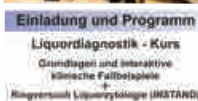
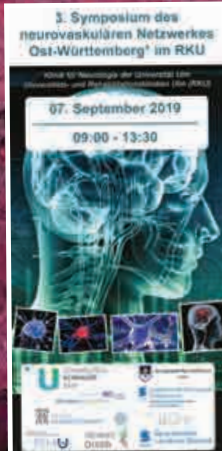


The Interdisciplinary neuro-urology Team (from left zu right):

Tichelmann, M. Kunz, Dr. med. O. Schindler, Prof. Dr. med. J. Kassubek, Dr. med. T. Fangerau

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 Neurozentrum Ulm. Renowned national and international speakers are invited to give lectures on themes in basic and clinical neuroscience. In addition, every fortnight an internal postgraduate student presents a seminar.

VERANSTALTUNGEN SOMMERSEMESTER 2019



27.03.2019

Dr. Raffaele Ferrari, London

„International FTD-Genomics Consortium: an international working group and a resource for the scientific community“

24.04.2019

Dr. Shin Jae Lee, Zürich

„Multifunctional role of Glucagon-like peptide 1 in metabolic diseases“

26.04.2019

Dr. Yiqiang Zhan, Stockholm

„Disentangling cause and effect for neurodegenerative diseases using modern causal inference techniques“

30.04.2019

Dr. Amulya Nidhi Shrivastava, Paris

„Cell Biology of Prion-like Fibrils at the Plasma Membrane“

07.05.2019

PD Dr. Jörg Hanrieder, Göteborg

„Advanced Chemical Imaging to Probe Neurodegenerative Disease Pathology“

05.06.2019

Prof. Dr. med. Georg W. J. Auburger, Frankfurt

„How does Ataxin-2 contribute to ALS?“

26.06.2019

Dr. rer.nat. Aaron Voigt, Aachen

„Induction of error-prone translation as a therapeutic avenue to treat polyglutamine diseases“

10.07.2019

Prof. Dr. Christian Lobsiger, Paris

“ Neuro-immune interactions as contributors to neurodegeneration in PD and ALS“

17.07.2019

Prof. Dr. Christine Rose, Düsseldorf

„Cellular Sodium Loading in Metabolically Compromised Cortex“



VERANSTALTUNGEN WINTERSEMESTER

2019/2020



16.10.2019

Prof. Dr. Christine R. Rose, Düsseldorf

„Cellular Sodium Loading in Metabolically Compromised Cortex“

22.01.2020

Dr. Romain Marignier, Lyon:

„NMO: From Eugene Devic to autoimmune gliopathies“

20.11.2019

Prof. Dr. Ralf Linker, Regensburg

„Role of the gut in CNS inflammation“

29.01.2020

Dr. András Lakatos, Cambridge

„Astrocyte-Neuron Miscommunication in Stem Cell and Cerebral Organoid Models of Neurodegeneration“

11.12.2019

PD Dr. A. Rosenbohm, Ulm

„Muskelkolloquium“

30.01.2020

Dr. Paolo Botta, New York:

“Amygdala-striatal circuits for experience-dependent movement arrest and onset“

18.12.2019

Dr. Maria Grazia Biferi, Paris

“AAV-mediated gene therapies for the treatment of familial ALS forms“

05.02.2020

PD Dr. Tim Hagenacker, Essen:

„SMA - mehr als eine Motoneuronerkrankung?“

15.01.2020

Dr. Christian Simon, Leipzig

„Neuronal death and dysfunction in spinal muscular atrophy“

12.02.2020

Prof. Sadri-Vakili, Ghazaleh, Boston

„Tackling neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis“



Andere Termine / in addition

28.02.2019

First French, German and Swiss Meeting on Amyotrophic Lateral Sclerosis and Fronto-Temporal Dementia

organised by Prof. A.C. Ludolph and Prof. Luc Dupuis

12.04.2019

ALS-FTLD Register Meeting

organised by PD Dr. A. Rosenbohm

06.07.2019

Infotag Multiple Sklerose für Betroffene & Angehörige

organised by Dr. M. Senel & Prof. H. Tumani

25-26.07.2019

Liquordiagnostik - Kurs & Ringversuch Liquorzytologie (INSTAND)

organised by Prof. H. Tumani

07.09.2019

3. Symposium des neurovaskulären Netzwerkes Ost-Württemberg* im RKU

organised by Dr. K. Althaus

10.10.2019

10. Ulmer Veranstaltung zum Tag der Epilepsie

organised by PD Dr. J. Wagner

17.-19.10.2019

Neurologisches Facharztrepetitorium Juist

organised by Prof. A.C. Ludolph

14.11.2019

ALS-FTLD Register Meeting

organised by PD Dr. A. Rosenbohm

16.11.2019

23. Ulmer Neurologie-Symposium

organised by Prof. J. Kassubek and Prof. A.C. Ludolph

06.11.2019

Treffen der neuromuskulären Zentren Baden-Württemberg

organised by PD Dr. A. Rosenbohm

04.12.2019

1. interdisziplinäre Fallkonferenz des Zentrums für seltene neurologische Erkrankungen (ZSNE) sowie des Zentrums für seltene neuromuskuläre Erkrankungen (ZSNME)

organised by Dr. S. Müller and Prof. A.C. Ludolph

Once a month

Discussion group for relatives of patients with FTD

organised by Prof. M. Otto and Dr. S. Anderl-Straub (Dipl. Psych.)

5.1 Lehre



Lehrbeauftragte:
Dr. med. K. Althaus



stellvertr. Lehrbeauftragter:
Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt

PJ-Beauftragter:
Prof. Dr. med. J. Kassubek

Alle Mitarbeiter der Abteilung und unsere externen Dozenten haben mit ihrem großen Engagement erneut zum Gelingen aller Lehrveranstaltungen der Neurologie beigetragen. Ein besonderer Dank gilt wieder Frau Weber im Oberarztsekretariat und unserer Mitarbeiterin Frau Fetzer die beide 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 repräsen-

5.1 Teaching



Teaching Officer:
Dr. med. K. Althaus

Deputy Teaching Officer:
Prof. Dr. med. E.H. Pinkhardt

Practical Training Officer:
Prof. Dr. med. J. Kassubek

Thanks to their dedication and commitment, all staff in the Neurology Department, as well as external lecturers have once again contributed to a successful year of teaching in the department. A special thank you goes towards Ms. Weber from the consultants' office; along with our colleague Ms. Fetzer, the semester plan was prepared outstandingly well including the organization, 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, lectures provide direct contact with the lecturers representing their department as well as provide information

tiert 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 Neurologie-Praktikum her. In diesem wöchentlichen Parktikum ist die Prüfung der praktischen Fähigkeiten der Studierenden im Sinne eines OSCE (Objective Structured Clinical Examination) integriert. Die Durchführung dieser Prüfung erfolgte mittlerweile für alle Beteiligten routiniert 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 weiterentwickelt.

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 sehr gut etablierte und mit einem Lehrbonus ausgezeichnete PJ-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

about current state of knowledge. These lectures - including the later use of lecture notes and synopses- also provide an additional quality to the transmission of knowledge. Furthermore, clinical case studies in which patients are presented in the lecture theatre is part of each lecture; this 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 anew time tablet-based examination in the actual group teaching sessions has led to a noticeable improvement in the practical abilities of the students. This is also used as the entrance examination for the neurological practical training.

In order to improve the teaching material, by including medical students, we developed a multimedia-based eLearning platform for neurological examination methods.

The aim of this project was to provide contemporary educational material for students, as well as for lecturing tutors. This put the neurological examination methods in a neuroanatomical context background and was then also used as a thread for practical teaching.

The practical training concept awarded with a teaching bonus, 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

Care-Station und Intensivstation, 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, welches durch den PJ-Beauftragten Herrn Prof. Dr. Kassubek durchgeführt wird.

Begleitend zum neurologischen Untersuchungskurs für das 5./6./7. Semester bot Herr Prof. Dr. E. Pinkhardt wieder eine Vorlesung an, die mit Beiträgen von Frau Prof. Dr. D. Lulé zu „Patientenverfügungen in der Neurologie“ im Rahmen des Querschnittsfachs Palliativmedizin (Q13) ergänzt ist. Darüber hinaus ist die Neurologie in bewährter Weise in den Querschnittsfächern „Infektiologie“ (Q4) mit Frau PD Dr. S. Jesse und Frau Dr. Gastl und in „Medizin des Alterns“ (Q7) unter Mitwirkung von Prof. Dr. E. Pinkhardt, PD Dr. J. Dorst, PD Dr. S. Jesse, PD Dr. A. Rosenbohm, Dr. R. Kassubek und Dr. S. Müller und Dr. S. Müller vertreten.

Die große Akzeptanz des „NeuroTrack“ Programmes hat sich auch 2019 fortgesetzt. Der „Neuro-Track“ ist ein Lehrangebot zur Nachwuchsförderung für Studenten ab dem 5. Semester mit besonderem Interesse an der Neurologie. Dieses Angebot war das erste seiner Art an der Universität Ulm. Mittlerweile wurden mehrere Tracks in anderen Fachrichtungen in Anlehnung an dieses Modell eingeführt. Erstmals wurde 2014 dieses Angebot auf alle

Ward, the various university outpatient clinics and the functional areas, there are regular teaching visits with Professor Dr. Ludolph and case seminars with the consultants of the Department for the students. The programme is completed with a neurology practice examination led by our Practical Training Officer, Professor Dr. Kassubek.

Along with the neurology examination course for the 5th/6th/7th semesters, Prof. Dr. E. Pinkhardt offered once more an accompanying summary lecture which was supplemented by contributions from Professor 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 in the interdisciplinary subjects of Infectious Diseases (Q4) with PD.S. Jesse and Dr. R. Gastl and Medicine of Ageing (Q7) with contributions from Professor Dr. E. Pinkhardt, PD Dr. J. Dorst, PD Dr. S. Jesse, PD Dr. A. Rosenbohm Dr. R. Kassubek and Dr. S. Müller.

The high demand for the NeuroTrack programme has continued in 2019. NeuroTrack is a teaching programme for promoting young talent amongst students in their 5th semester (and above) who have a particular interest in neurology. This programme was the first of its kind offered at Ulm University. Based on this model, several track programmes in other disciplines have since been introduced. The programme was expanded in 2014 to include all students in their 5th semester and above. Candidates are selected based

Studierenden ab dem 5. Semester ausgeweitet. Die Auswahl aus den Bewerbern erfolgt über ein Empfehlungsschreiben und ein persönliches Motivationsschreiben. 2019 haben 13 Studenten neu im Teil 1 des Neurotracks begonnen, 4 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 Herrn Prof. Dr. Pinkhardt und Frau Dr. Senel die Studierenden womit sie einen wichtigen Beitrag für die Nachwuchsförderung in der Neurologie leisten.

https://fakultaet.medizin.uni-ulm.de/fileadmin/Studiengaenge/Humanmedizin/Informationsblatt_Neurotrack_WS14-15.pdf

Im Bereich Neurorehabilitation / Neurogeriatrie wurde wie bereits seit Jahren erneut das integrierte Seminar „mit 66 Jahren“ zum Thema „Erfolgreiches Altern“ von Herrn Prof. Dr. I. Uttner unter Mitwirkung von Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Neuropsychologie 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

on a letter of recommendation and an essay outlining their personal motivation. In 2019, 13 new students started the programme and 4 students finished the final part of NeuroTrack.

Students are introduced to neurology both as a scientific, and clinical discipline. The key component of the track programme is the combination of doctoral studies in the neurosciences along with intensive clinical training. Professor Dr. E. Pinkhardt and Dr. Senel support students on the neurology side, thus contributing to promoting up and coming talent.

https://fakultaet.medizin.uni-ulm.de/fileadmin/Studiengaenge/Humanmedizin/Informationsblatt_Neurotrack_WS14-15.pdf

In the field of neuro-rehabilitation and neuro-geriatrics the integrated seminar “with 66 years” was held again by Professor Dr. c. von Arnim and Professor Dr. I. Uttner with the participation of staff from the Neuropsychology group. Professor Dr. Uttner participated in the Q12 lectures “rehabilitation”, “neuro-rehabilitation” and conducted the lecture series “Introduction to clinical neuropsychology”, also part of the courses offered to students from the “psychology” master’s degree program.

The regular seminar ‘State of the art MRI in neurology and the neurosciences’ by Professor Dr. Dr. Lulé, Professor Dr. H.-P. Müller and Dr. K. Althaus (on 7 Appointments for medical students 14 appointments for psychologists) was once more attended by

und in den Neurowissenschaften“ von Frau Prof. Dr. D. Lulé, Herrn Prof. Dr. H.-P. Müller und Frau Dr. K. Althaus über 7 Einzeltermine (für Psychologen 14 Termine) fand auch 2019 wieder viele interessierte Zuhörer. Neu wurde das Wahlpflichtfach über 7 Doppelstunden „Bildgebende Verfahren in den Neurowissenschaften“ von Prof. Dr. H.-P. Müller und Dr. M. Gorges 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 Prof. Dr. D. Lulé und das Projektseminar „Motorik-freie Neuropsychologie in der Klinik“ von Frau Prof. 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 das Wahlmodul „Clinical Neuroscience“ (Vorlesungen und Klausur). Organisation und Durchführung obliegen Fr. Prof. Dr. P. Steinacker, die einzelnen Lehreinheiten werden von den Mitarbeitern der Neurologie bestritten.

Erneut fand im Wintersemester die Vor-

many interested listeners in 2019. The elective course over 7 double hours „Imaging procedures in neurosciences“ by Prof. Dr. H.-P. Müller and Dr. M. Gorges was newly offered. Both these seminars make a considerable contribution to increase understanding of this aspect of the neurosciences.

For psychology students, Professor Dr. Dr. D. Lulé offered again the seminar „Emotion and neuropsychology“, as well as the project seminar „Motor-free Neuropsychology in the Clinic“ together with Dr. M. Gorges, to raise interest for neuropsychology in the neurology field. These teaching units are intended to teach methods in neuropsychology and arouse the interest of psychology students for neuropsychology within neurology.

Biology students (Masters) are also offered the minor subject „Clinical Neuroscience“ (practical training and seminars). Students of molecular medicine can study the elective module „Clinical Neuroscience“ (lectures and examination). Prof. Dr. P. Steinacker is responsible for the organization and implementation of these, while the individual teaching units were accomplished by the neurology staff.

Once again, a lecture series on clinical neurology at the interface with scientific questions „Translational and Molecular Neurosciences“ was offered with a newly revised curriculum. These were given in English and extended over a semester. With very positive

lesungsreihe zur klinischen Neurologie an der Schnittstelle zu wissenschaftlichen Fragestellungen im englischsprachigen Studiengang „Translational and Molecular Neurosciences“ nach einem neu entwickeltem Curriculum statt. Bei sehr positiven Rückmeldungen der Studierenden wird dieses neue Curriculum auch 2020 weiter angewendet werden.

Wie auch in den letzten Jahren besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Akademie für Gesundheitsberufe am Universitätsklinikum Ulm in der Ausbildung der Logopäden und MTAs.

In der Gremienarbeit ist Herr Prof. Dr. J. Kassubek im Promotionsausschuss und Herr Prof. Dr. M. Otto in der Habilitations-Kommission aktiv. Weiterhin ist Herr Prof. Dr. J. Kassubek Mitglied der Studienkommission Humanmedizin und Prof. Dr. M. Otto seit 2019 neu Mitglied der Kontrollkommission des IMPP.

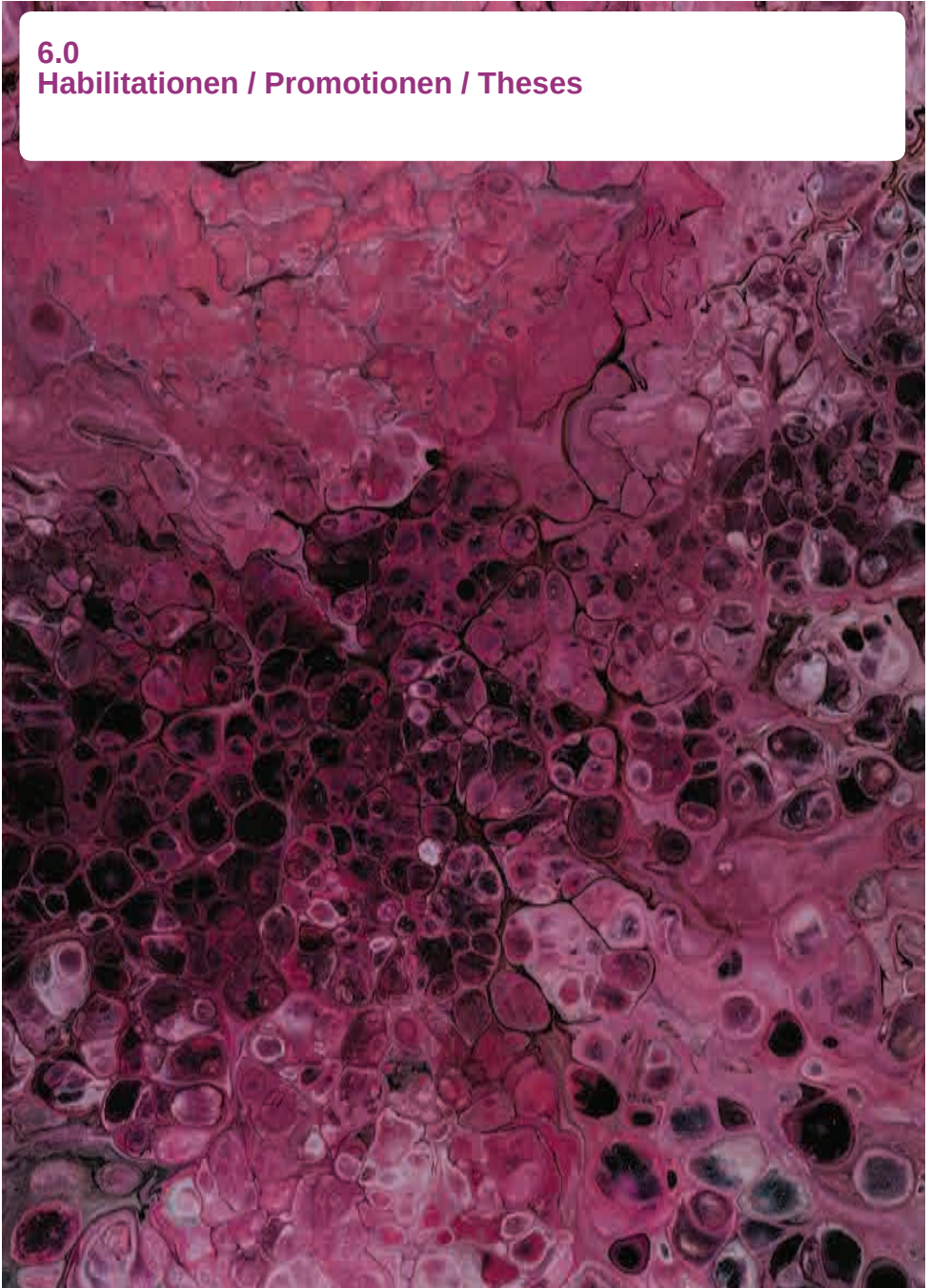
feedback from the students, this curriculum will be offered again in 2020.

As in the last years, there is a close cooperation between the Academy of Health Professions at the University Hospital Ulm in the training of speech therapists and MTAs.

In the committee work, Prof. Dr. J. Kassubek was active in the doctoral committee and Prof. Dr. M. Otto in the habilitation commission. Furthermore, Prof. Dr. J. Kassubek is a new member of the study committee for human medicine and Prof. Dr. M. Otto for the IMPP's control committee.



6.0 Habilitationen / Promotionen / Theses



Habilitation 2019

PD Dr. med. A. Rosenbohm:

„Risikofaktoren und Biomarker von Motoneuronerkrankungen in Deutschland“



Promotionen 2019

Tang, Linyun

„Chemogenetic investigation of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): controlling signaling in astrocytes and in motoneurons to affect disease manifestations in an ALS mouse model“

Krimly, Amon

„Eyetracking gestützte Erhebung des kognitiven Status von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose“

Schulenburg, Sarah

„Validierung der Parallelversionen des Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screens“

Horn, Hannah

„Validierung zweier Eye-Tracking basierter Testverfahren zur Erfassung kognitiver Fähigkeiten bei der Amyotrophen Lateralsklerose“

Schumacher, Jonathan

„Amyotrophe Lateralsklerose - Evaluation prognostischer Faktoren mit Hilfe eines populationsbasierten Registers“

Roth, Valerie

„Charakterisierung des microRNA-Profiles in extrazellulären Vesikeln aus dem Serum von Patienten mit Parkinson-Syndrom“

Witzel, Christina

„Metabolism in Presymptomatic Mutation Carriers of familial Amyotrophic Lateral Sclerosis“

Bauer, Lisa

„Vergleich der kognitiven Veränderungen von gesunden Probanden und ALS-Patienten im zeitlichen Verlauf: Eine Longitudinalstudie“

Zimmermann, Julia

„Differentialdiagnose der peripheren Fazialisparese“

Barthelmäs, Lisa Marie

„Abgrenzung von zentral und peripher vestibulärem Schwindel anhand von klinischen Parametern und Magnetresonanztomographie“

Binder, Julius

„Implementation and Evaluation of Two Distinct Electronic Motion Detection Devices for the Assessment of Abnormal Movements in Huntington's Disease“

Schulenburg, Linda

„Zellfreie DNA im Serum von Patienten mit Multiple Sklerose im Verlauf“

Böhm, Kathrin

„Retinale Beteiligung bei amyotropher Lateralsklerose: Eine Studie mittels Optischer Kohärenztomographie und Diffusionstensor-Bildgebung“

Tsoures, Elene

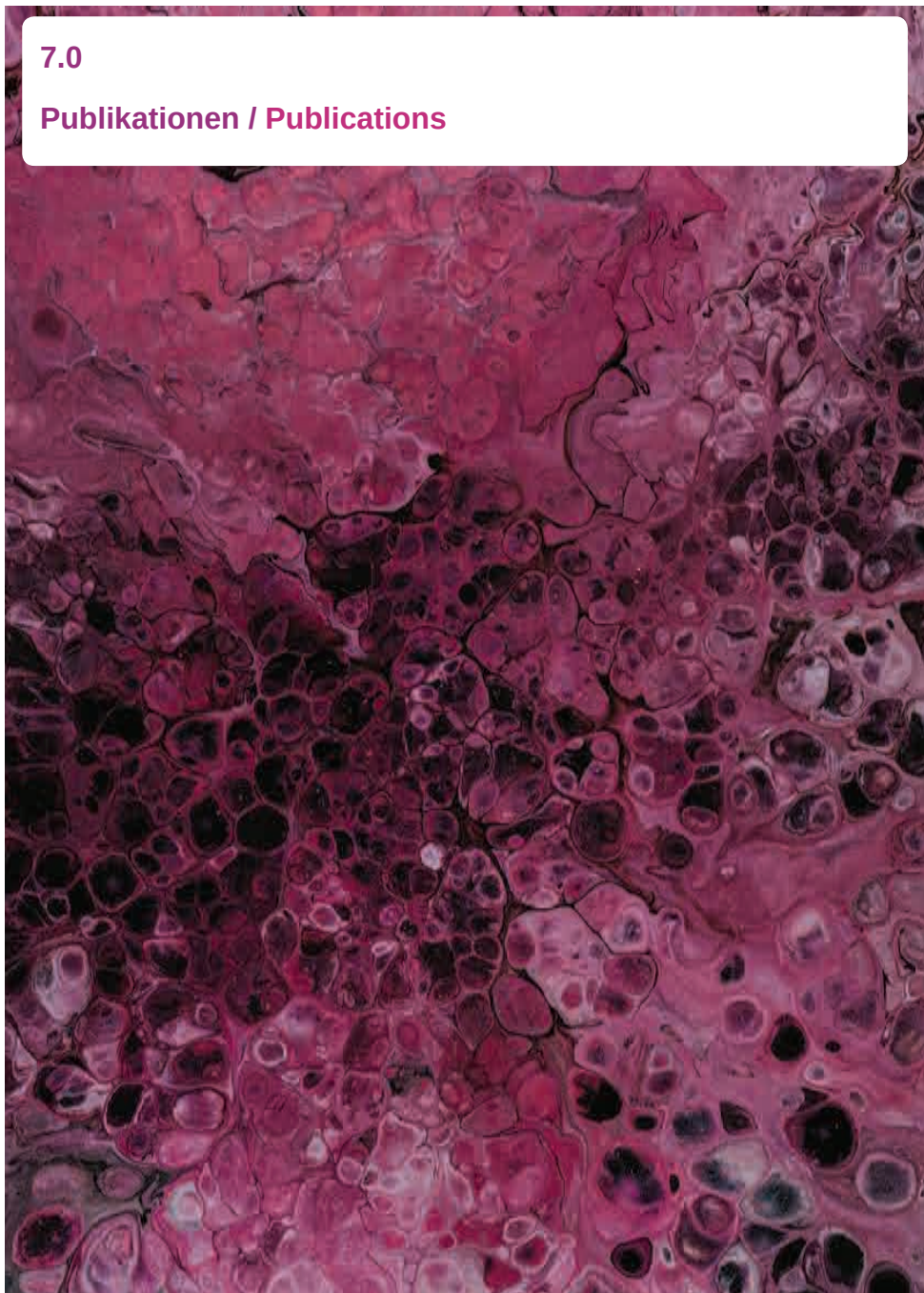
„Elektroenzephalographische Befunde bei Patienten mit umschriebenen Thalamusläsionen“

Steding, Katja

„Kognitiver Phänotyp bei Personen mit Becker-Kiener Muskeldystrophie“

7.0

Publikationen / Publications



Publikationen / Publications

1. Abdelhak A, Hottenrott T, Morenas-Rodríguez E, Suárez-Calvet M, Zettl UK, Haass C, Meuth SG, Rauer S, Otto M, Tumani H, Huss A. Glial Activation Markers in CSF and Serum From Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis: Potential of Serum GFAP as Disease Severity Marker? *Front Neurol* 2019;10:280
2. Abdelhak A, Huss A, Kassubek J, Tumani H, Otto M. Author Correction: Serum GFAP as a biomarker for disease severity in multiple sclerosis. *Sci Rep* 2019;9(1):8433
3. Abu-Rumeileh S, Steinacker P, Polisch B, Mammana A, Bartoletti-Stella A, Oeckl P, Baiardi S, Zenesini C, Huss A, Cortelli P, Capellari S, Otto M, Parchi P. CSF biomarkers of neuroinflammation in distinct forms and subtypes of neurodegenerative dementia. *Alzheimers Res Ther* 2019;12(1):2
4. Al Shweiki MR, Steinacker P, Oeckl P, Hengerer B, Danek A, Fassbender K, Diehl-Schmid J, Jahn H, Anderl-Straub S, Ludolph AC, Schönfeldt-Lecuona C, Otto M. Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia. *J Psychiatr Res* 2019;113:137-140
5. Albrecht F, Mueller K, Ballarini T, Lampe L, Diehl-Schmid J, Fassbender K, Fliessbach K, Jahn H, Jech R, Kassubek J, Kornhuber J, Landwehrmeyer B, Lauer M, Ludolph AC, Lyros E, Prudlo J, Schneider A, Synofzik M, Wiltfang J, Danek A, Otto M; FTLD-Consortium, Schroeter ML. Unraveling corticobasal syndrome and alien limb syndrome with structural brain imaging. *Cortex* 2019;117:33-40
6. Al-Chalabi A, Shaw P, Leigh PN, van den Berg L, Hardiman O, Ludolph A, Aho VV, Sarapohja T, Kuoppamäki M. Oral levosimendan in amyotrophic lateral sclerosis: a phase II multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psych* 2019;90(10):1165-1170
7. Aubeeluck A, Stuppel EJN, Schofield MB, Hughes AC, van der Meer L, Landwehrmeyer B, Ho AK. An International Validation of a Clinical Tool to Assess Carers' Quality of Life in Huntington's Disease. *Front Psychol* 2019;10:1658
8. Baumgartner A, Rauer S, Hottenrott T, Leypoldt F, Ufer F, Hegen H, Prüss H, Lewerenz J, Deisenhammer F, Stich O. Admission diagnoses of patients later diagnosed with autoimmune encephalitis. *J Neurol* 2019;266(1): 124-132
9. Becker W, Gorges M, Lulé D, Pinkhardt E, Ludolph AC, Kassubek J. Saccadic intrusions in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Eye Movement Research* 2019;12(6):81-17
10. Bittner S, Engel S, Lange C, Weber MS, Haghikia A, Luessi F, Korn T, Klotz L, Bayas A, Paul F, Heesen C, Stangel M, Wildemann B, Bergh FT, Tackenberg B, Trebst C, Warnke C, Linker R, Kerschensteiner M, Zettl U, Tumani H, Brück W, Meuth SG, Kümpfel T, Hemmer B, Wiendl H, Gold R, Zipp F. [Diagnostics and treatment of tuberculosis under immunotherapy for

- multiple sclerosis: Current status and recommendations in Germany]. *Nervenarzt* 2019;90(12):1245-1253
11. Blinder T, Lewerenz J. Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Autoimmune Encephalitis-A Systematic Analysis. *Front Neurol* 2019;10:804
 12. Braisch U, 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 symbol digit modality test score extremes in Huntington's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2019;180(3):232-245
 13. Brefka S, Dallmeier D, Mühlbauer V, von Arnim CAF, Bollig C, Onder G, Petrovic M, Schönfeldt-Lecuona C, Seibert M, Torbahn G, Voigt-Radloff S, Haefeli WE, Bauer JM, Denking MD; Medication and Quality of Life Research Group. A Proposal for the Retrospective Identification and Categorization of Older People With Functional Impairments in Scientific Studies-Recommendations of the Medication and Quality of Life in Frail Older Persons (MedQoL) Research Group. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20(2):138-146
 14. Brenner D, Baumgartner T, von Spiczak S, Lewerenz J, Weis R, Grimmer A, Gaspirova P, Wurster CD, Kunz WS, Wagner J, Minasian BA, Elger C, Ludolph AC, Biskup S, Döcker D. Genotypes and phenotypes of patients with Lafora disease living in Germany. *Neurological Research and Practice* 2019;1:34
 15. Brenner D, Müller K, Gastl R, Gorges M, Otto M, Pinkhardt EH, Kassubek J, Weishaupt JH, Ludolph AC. Analysis of CACNA1A CAG repeat lengths in patients with familial ALS. *Neurobiol Aging* 2019;74:235.e5-235.e8
 16. Brenner D, Rosenbohm A, Yilmaz R, Müller K, Grehl T, Petri S, Meyer T, Grosskreutz J, Weydt P, Ruf W, Neuwirth C, Weber M, Pinto S, Claeys KG, Schrank B, Jordan B, Knehr A, Günther K, Hübers A, Zeller D, Kubisch C, Jablonka S, Sendtner M, Klopstock T, de Carvalho M, Sperfeld A, Borck G, Volk AE, Dorst J, Weis J, Otto M, Schuster J, Del Tredici K, Braak H, Danzer KM, Freischmidt A, Meitinger T, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH; German ALS network MND-NET. Reply: Adult-onset distal spinal muscular atrophy: a new phenotype associated with KIF5A mutations. *Brain* 2019;142(12):e67
 17. Brenner D, Sieverding K, Bruno C, Lüningschrör P, Buck E, Mungwa S, Fischer L, Brockmann SJ, Ulmer J, Bliedehäuser C, Philibert CE, Satoh T, Akira S, Boillée S, Mayer B, Sendtner M, Ludolph AC, Danzer KM, Lobsiger CS, Freischmidt A, Weishaupt JH. Heterozygous Tbk1 loss has opposing effects in early and late stages of ALS in mice. *J Exp Med* 2019;216(2):267-278
 18. Brenner D, Weishaupt JH. Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Curr Opin Neurol* 2019;32(5):735-739
 19. Brittain C, McCarthy A, Irizarry MC, McDermott D, Biglan K, Höglinger GU, Lorenzl S, Del Ser T, Boxer AL; AL-108-231 Study Group;

- PROSPERA investigators; 4RN-TI-1 authors; Tau Restoration on PSP (TAUROS) Investigators [incl. Ludolph AC, Kassubek J]. Severity dependent distribution of impairments in PSP and CBS: Interactive visualizations. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;60:138-145
20. Catanese A, Olde Heuvel F, Mulaw M, Demestre M, Higelin J, Barbi G, Freischmidt A, Weishaupt JH, Ludolph AC, Roselli F, Boeckers TM. Retinoic acid worsens ATG10-dependent autophagy impairment in TBK1-mutant hiPSC-derived motoneurons through SQSTM1/p62 accumulation. *Autophagy* 2019;15(10):1719-1737 *co-senior authors
21. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNE-XA-4 Investigators [incl. Althaus K]. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380(14):1326-1335
22. Chandrasekar A, Heuvel FO, Tar L, Hagenston AM, Palmer A, Linkus B, Ludolph AC, Huber-Lang M, Boeckers T, Bading H, Roselli F. Parvalbumin Interneurons Shape Neuronal Vulnerability in Blunt TBI. *Cereb Cortex* 2019;29(6):2701-2715
23. Chen Z, Chen JA, Shatunov A, Jones AR, Kravitz SN, Huang AY, Lawrence L, Lowe JK, Lewis CM, Payan CAM, Lieb W, Franke A, Deloukas P, Amouyel P, Tzourio C, Dartigues JF; NNIPPS and BB-BIPPS Study Groups, Ludolph A, Bensimon G, Leigh PN, Bronstein JM, Coppola G, Geschwind DH, Al-Chalabi A. Genome-wide survey of copy number variants finds MAPT duplications in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2019;34(7):1049-1059
24. Daria T, Müller K, Oidovdorj G, Baatar K, Boldbaatar P, Sarangerel J, Rentsenbat M, Turbat S, Yadamsuren E, Weydt P, Dambasuren B, Bosookhuu O, Banzrai C, Damchaa B, Pinkhardt EH, Rosenbohm A, Högel J, Andersen P, Borck G, Batmunkh M, Ludolph AC, Weishaupt JH. Genotypes of amyotrophic lateral sclerosis in Mongolia. *J Neurol Neurosurg Psych*;90(11):1300-1302
25. Dekker AM, Diekstra FP, Pulit SL, Tazelaar GHP, van der Spek RA, van Rheenen W, van Eijk KR, Calvo A, Brunetti M, Damme PV, Robberecht W, Hardiman O, McLaughlin R, Chiò A, Sendtner M, Ludolph AC, Weishaupt JH, Pardina JSM, van den Berg LH, Veldink JH. Exome array analysis of rare and low frequency variants in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep* 2019;9(1):5931
26. Devos D, Moreau C, Kyheng M, Garçon G, Rolland AS, Blasco H, Gelé P, Timothée Lenglet T, Veyrat-Durebex C, Corcia P, Duthéil M, Bede P, Jeromin A, Oeckl P, Otto M, Meninger V, Danel-Brunaud V, Devedjian JC, Duce JA, Pradat PF. A ferroptosis-based panel of prognostic biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Sci Rep* 2019;9(1):2918

27. di Giuseppe R, Plachta-Danielzik S, Koch M, Nöthlings U, Schlesinger S, Borggreffe J, Both M, Müller HP, Kassubek J, Jacobs G, Lieb W. Dietary pattern associated with selenoprotein P and MRI-derived body fat volumes, liver signal intensity, and metabolic disorders. *Eur J Nutr* 2019;58(3):1067-1079
28. Diehl-Schmid J, Licata A, Goldhardt O, Förstl H, Yakushew I, Otto M, Anderl-Straub S, Beer A, Ludolph AC, Landwehrmeyer GB, Levin J, Danek A, Fliessbach K, Spottke A, Fassbender K, Lyros E, Prudlo J, Krause BJ, Volk A, Edbauer D, Schroeter ML, Drzezga A, Kornhuber J, Lauer M; FTLDc Study Group, Grimmer T. FDG-PET underscores the key role of the thalamus in frontotemporal lobar degeneration caused by C9ORF72 mutations. *Transl Psychiatry* 2019;9(1):54
29. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmünzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators [incl Althaus K]. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019;380(20):1906-1917
30. Dorst J, Behrendt G, Ludolph AC. Non-invasive ventilation and hypercapnia-associated symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2019;139(2):128-134
31. Dorst J, Chen L, Rosenbohm A, Dreyhaupt J, Hübers A, Schuster J, Weishaupt JH, Kassubek J, Gess B, Meyer T, Weyen U, Hermann A, Winkler J, Grehl T, Hagenacker T, Lingor P, Koch JC, Sperfeld A, Petri S, Großkreutz J, Metelmann M, Wolf J, Winkler AS, Klopstock T, Boentert M, Johannesen S, Storch A, Schrank B, Zeller D, Liu XL, Tang L, Fan DS, Ludolph AC. Prognostic factors in ALS: a comparison between Germany and China. *J Neurol* 2019;266(6):1516-1525
32. Dorst J, Fangerau T, Taranu D, Eichele P, Dreyhaupt J, Michels S, Schuster J, Ludolph AC, Senel M, Tumani H. Safety and efficacy of immunoadsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. *EClinicalMedicine* 2019;16:98-106
33. Dorst J, Ludolph AC. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419857040
34. Dziewas R, auf dem Brinke M, Birkmann U, Bräuer G, Busch K, Cerra F, Damm-Lunau R, Dunke J, Fellgiebe A, Garms E, Glahn J, Hagen S, Held S, Helfer C, Hiller M, Horn-Schenk C, Kley C, Lange N, Lapa S, Ledl C, Lindner-Pfleggar B, Mertl-Rötzer M, Müller M, Neugebauer H, Özucu D, Ohms M, Perniö M, Pfeilschifter W, Plass T, Roth C, Roukens R, Schmidt-Wilcke T, Schumann B, Schwarze J, Schweikert K, Stege H, Theuerkauf D, Thomas RS, Vahle U, Voigt N, Weber H, Werner CJ, Wirth R, Wittich I, Woldag H, Warnecke T. Safety and clinical impact of FEES – results of the

- FEES-registry. *Neurological Research and Practice* 2019;1:16
35. Eugenin von Bernhardt J, Dimou L. Recent Advances in Live Imaging of Cells of the Oligodendrocyte Lineage. *Methods Mol Biol* 2019;1936:275-294
 36. Forouhideh Y, Müller K, Ruf W, Assi M, Seker T, Tunca C, Knehr A, Strom TM, Gorges M, Schradt F, Meitinger T, Ludolph AC, Pinkhardt EH, Basak AN, Kassubek J, Uttner I, Weishaupt JH. A biallelic mutation links MYORG to autosomal-recessive primary familial brain calcification. *Brain* 2019;142(2):e4
 37. Franich NR, Hickey MA, Zhu C, Osborne GF, Ali N, Chu T, Bove NH, Lemesre V, Lerner RP, Zeitlin SO, Howland D, Neueder A, Landles C, Bates GP, Chesselet MF. Phenotype onset in Huntington's disease knock-in mice is correlated with the incomplete splicing of the mutant huntingtin gene. *J Neurosci Res* 2019;97(12):1590-1605
 38. Fuhrer H, Schönenberger S, Nielsen WD, Seide S, Meyne J, Gerner ST, Vollmuth C, Beck C, Meckel S, Schocke M, Wodarg F, Huttner HB, Möhlenbruch MA, Kieser M, Ringleb P, Neugebauer H; IG-NITE-study group. Endovascular stroke treatment's impact on malignant type of edema (ESTIMATE). *J Neurol* 2019;266(1):223-231.
 39. Gasperi C, Salmen A, Antony G, Bayas A, Heesen C, Kümpfel T, Linker RA, Paul F, Stangel M, Tackenberg B, Bergh FT, Warnke C, Weber F, Wiendl H, Wildemann B, Zettl UK, Ziemann U, Zipp F, Tumani H, Gold R, Hemmer B; German Competence Network of Multiple Sclerosis. Association of Intrathecal Immunoglobulin G Synthesis With Disability Worsening in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;76(7):841-849
 40. Gazzina S, Grassi M, Premi E, Cosseddu M, Alberici A, Archetti S, Gasparotti R, Van Swieten J, Galimberti D, Sanchez-Valle R, Laforce RJ, Moreno F, Synofzik M, Graff C, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Vandenberghe R, Finger E, Tagliavini F, de Mendonça A, Santana I, Butler CR, Ducharme S, Gerhard A, Danek A, Levin J, Otto M, Frisoni G, Sorbi S, Padovani A, Rohrer JD, Borroni B; Genetic FTD Initiative, GENFI. Education modulates brain maintenance in presymptomatic frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psych* 2019;90(10):1124-1130
 41. Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. Electronic address: gusella@helix.mgh.harvard.edu; Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium. CAG Repeat Not Polyglutamine Length Determines Timing of Huntington's Disease Onset. *Cell* 2019;178(4):887-900.e14
 42. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, Sprügel MI, Hagen M, Knappe RU, Endres M, Haeusler KG, Sobesky J, Schurig J, Zweynert S, Bauer M, Vajkoczy P, Ringleb PA, Purucker JC, Rizos T, Volkmann J, Müllges W, Kraft P, Schubert AL, Erbguth F, Nueckel M, Schellinger PD, Glahn J, Knappe UJ, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Fisse AL, Minnerup J, Hagemann G, Rakers F, Reichmann H, Schneider H, Rahmig J, Ludolph AC, Stösser S, Neugebauer H, Rötter J, Michels P, Schwarz M, Reimann G, Bänzner H, Schwert H, Claßen J, Michal-

- ski D, Grau A, Palm F, Urbanek C, Wöhrle JC, Alshammari F, Horn M, Bahner D, Witte OW, Günther A, Hamann GF, Engelhorn T, Lücking H, Dörfler A, Schwab S, Huttner HB. Characteristics in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2019;50(6):1392-1402
43. Gomes LA, Hipp SA, Rijal Upadhaya A, Balakrishnan K, Ospitalieri S, Koper MJ, Largo-Barrientos P, Uytterhoeven V, Reichwald J, Rabe S, Vandenbergh R, von Arnim CAF, Tousseyn T, Feederle R, Giudici C, Willem M, Staufienbiel M, Thal DR. A β -induced acceleration of Alzheimer-related τ -pathology spreading and its association with prion protein. *Acta Neuropathol* 2019;138(6): 913-941
 44. Gorges M, Kuntz B, Del Tredici K, Schmidt DG, Müller HP, Ludolph AC, Dupuis L, Kassubek J. Morphological MRI investigations of the hypothalamus in 232 individuals with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34(10):1566-1570
 45. Gorges M, Müller HP, Liepelt-Scarfone I, Storch A, Dodel R; LANDSCAPE Consortium, Hilker-Roggendorf R, Berg D, Kunz MS, Kalbe E, Baudrexel S, Kassubek J. Structural brain signature of cognitive decline in Parkinson's disease: DTI-based evidence from the LANDSCAPE study. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419843447
 46. Grasedieck S, Mulaw M, Sperb N, Wessinger K, Rouhi A, Bommer M, Bromberg JEC, Otto M, Tuman H, von Arnim CAF, Mertens D, Kuchenbauer F. Comprehensive microRNA expression profiling in cerebrospinal fluid distinguishes between neurological disease classes. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019;45(3):318-323
 47. Gregory S, Odish OFF, Mayer I, Mills J, Johnson EB, Scahill RI, Rothwell J, Rees G, Long JD, Tabrizi SJ, Roos RAC, Orth M. Multimodal characterization of the visual network in Huntington's disease gene carriers. *Clin Neurophysiol* 2019;130(11):2053-2059
 48. Grimm MJ, Respondek G, Stamelou M, Arzberger T, Ferguson L, Gelpi E, Giese A, Grossman M, Irwin DJ, Pantelyat A, Rajput A, Roeber S, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Colosimo C, van Eimeren T, Kassubek J, Levin J, Meissner WG, Nilsson C, Oertel WH, Piot I, Poewe W, Wenning GK, Boxer A, Golbe LI, Josephs KA, Litvan I, Morris HR, Whitwell JL, Compta Y, Corvol JC, Lang AE, Rowe JB, Höglinger GU; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2019;34(8):1228-1232
 49. Grozdanov V, Bousset L, Hoffmeister M, Bliederhaeuser C, Meier C, Madiona K, Pieri L, Kiechle M, McLean PJ, Kassubek J, Behrends C, Ludolph AC, Weishaupt JH, Melki R, Danzer KM. Increased Immune Activation by Pathologic α -Synuclein in Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 2019;86(4):593-606
 50. Günther R, Wurster CD, Cordts I, Koch JC, Kamm C, Petzold D, Aust E, Deschauer M, Lingor P, Ludolph AC, Hermann A. Patient-Reported Prevalence of Non-motor Symptoms Is Low in Adult

- Patients Suffering From 5q Spinal Muscular Atrophy. *Front Neurol* 2019;10:1098
51. Hagenacker T, Hermann A, Kamm C, Walter MC, Weiler M, Günther R, Wurster CD, Kleinschnitz C. [Spinal Muscular Atrophy - expert recommendations for the use of nusinersen in adult patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2019;87(12):703-710
 52. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther* 2019 Apr 22;11(1):34
 53. Häusler KG, Neugebauer H. [Closure of Patent Foramen Ovale after Ischemic Stroke]. *Dtsch Med Wochenschr* 2019;144(22):1561-1569
 54. Hegen H, Walde J, Milosavljevic D, Aboulenein-Djamshidian F, Senel M, Tumani H, Deisenhammer F, Presslauer S. Free light chains in the cerebrospinal fluid. Comparison of different methods to determine intrathecal synthesis. *Clin Chem Lab Med* 2019 ;57(10):1574-1586
 55. Ho AK, Horton MC, Landwehrmeyer GB, Burgunder JM, Tennant A; European Huntington's Disease Network. Meaningful and Measurable Health Domains in Huntington's Disease: Large-Scale Validation of the Huntington's Disease Health-Related Quality of Life Questionnaire Across Severity Stages. *Value Health* 2019;22(6):712-720
 56. Hooshmand B, Rusanen M, Ngandu T, Leiviskä J, Sindi S, von Arnim CAF, Falkai P, Soininen H, Tuomilehto J, Kivipelto M. Serum Insulin and Cognitive Performance in Older Adults: A Longitudinal Study. *Am J Med* 2019;132(3):367-373
 57. Hooshmand B, Refsum H, Smith AD, Kalpouzos G, Mangialasche F, von Arnim CAF, Kåreholt I, Kivipelto M, Fratiglioni L. Association of Methionine to Homocysteine Status With Brain Magnetic Resonance Imaging Measures and Risk of Dementia. *JAMA Psych* 2019;76(11):1198-1205
 58. Hopfner F, Müller SH, Steppat D, Miller J, Schmidt N, Wandinger KP, Leyboldt F, Berg D, Franke A, Lieb W, Tittmann L, Balzer-Geldsetzer M, Baudrexel S, Dodel R, Hilker-Roggendorf R, Kalbe E, Kassubek J, Klockgether T, Liepelt-Scarfone I, Mollenhauer B, Neuser P, Reetz K, Riedel O, Schulte C, Schulz JB, Spottke A, Storch A, Trenkwalder C, Wittchen HU, Witt K, Wüllner U, Deuschl G, Kühlenbäumer G. No association between Parkinson disease and autoantibodies against NMDA-type glutamate receptors. *Transl Neurodegener* 2019;8:11
 59. Huss A, Mojib-Yezdani F, Bachhuber F, Fangerau T, Lewerenz J, Otto M, Tumani H, Senel M. Association of cerebrospinal fluid kappa free light chains with the intrathecal polyspecific antiviral immune response in multiple sclerosis. *Clin Chim Acta* 2019;498:148-153
 60. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Electronic address: chris.cotsapas@yale.edu; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk. *Cell* 2019 ;178(1):262
 61. Jesse S, Wagner J, Gastl R, Stein-

- acker P, Otto M, Kassubek J, Le-
werenz J. On Razor's edge: Mana-
ging analgosedation during severe
anti-NMDA receptor encephalitis.
*Neurol Neuroimmunol Neuroin-
flamm* 2019;6(1):e522
62. Johnen A, Bürkner PC, Landmey-
er NC, Ambrosius B, Calabrese
P, Motte J, Hessler N, Antony G,
König IR, Klotz L, Hoshi MM, Aly
L, Groppa S, Luessi F, Paul F, Ta-
ckenberg B, Bergh FT, Kämpfel T,
Tumani H, Stangel M, Weber F,
Bayas A, Wildemann B, Heesen C,
Zettl UK, Zipp F, Hemmer B, Meuth
SG, Gold R, Wiendl H, Salmen A;
German Competence Network
Multiple Sclerosis (KKNMS). Can
we predict cognitive decline after
initial diagnosis of multiple sclero-
sis? Results from the German Na-
tional early MS cohort (KKNMS). *J
Neurol* 2019;266(2):386-397
 63. Jost WH, Lingor P, Tönges L,
Schwarz J, Buhmann C, Kassubek
J, Schrag A. Dyskinesia in mul-
tiple system atrophy and progres-
sive supranuclear palsy. *J Neural
Transm (Vienna)* 2019;126(7):925-
932
 64. Kassubek J, Pagani M. Imaging
in amyotrophic lateral sclerosis:
MRI and PET. *Curr Opin Neurol*
2019;32(5):740-746
 65. Kiechle M, von Einem B, Höfs L,
Voehringer P, Grozdanov V, Mar-
kx D, Parlato R, Wiesner D, Mayer
B, Sakk O, Baumann B, Lukassen
S, Liss B, Ekici AB, Ludolph AC,
Walther P, Ferger B, McLean PJ,
Falkenburger BH, Weishaupt JH,
Danzer KM. In Vivo Protein Com-
plementation Demonstrates Presyn-
aptic α -Synuclein Oligomerization
and Age-Dependent Accumulation
of 8-16-mer Oligomer Species.
Cell Rep 2019;29(9):2862-2874
 66. Klenk J, Peter RS, Rapp K, Dall-
meier D, Rothenbacher D, Denkin-
ger M, Büchele G; ActiFE Study
Group, Becker T, Böhm B, Scharf-
fetter-Kochanek K, Stingl J, Koe-
nig W, Riepe M, Peter R, Geiger H,
Ludolph A, von Arnim C, Nagel G,
Weinmayr G, Steinacker JM, Lasz-
lo R. Lazy Sundays: role of day of
the week and reactivity on objec-
tively measured physical activity in
older people. *Eur Rev Aging Phys
Act* 2019;16:18
 67. Kojer K, Hering T, Bazenet C,
Weiss A, Herrmann F, Taanman
JW, Orth M. Huntingtin Aggrega-
tes and Mitochondrial Pathology
in Skeletal Muscle but not Heart of
Late-Stage R6/2 Mice. *J Hunting-
tons Dis* 2019;8(2):145-159
 68. Kubera KM, Schmitgen MM, Hir-
jak D, Wolf RC, Orth M. Cortical
neurodevelopment in pre-manifest
Huntington's disease. *Neuroimage
Clin* 2019;23:101913
 69. Kuramatsu JB, Biffi A, Gerner ST,
Sembill JA, Sprügel MI, Leasure
A, Sansing L, Matouk C, Falcone
GJ, Endres M, Haeusler KG, So-
besky J, Schurig J, Zweynert S,
Bauer M, Vajkoczy P, Ringleb PA,
Purrucker J, Rizos T, Volkmann J,
Müllges W, Kraft P, Schubert AL,
Erbguth F, Nueckel M, Schellinger
PD, Glahn J, Knappe UJ, Fink GR,
Dohmen C, Stetefeld H, Fisse AL,
Minnerup J, Hagemann G, Rakers
F, Reichmann H, Schneider H,
Rahmig J, Ludolph AC, Stösser
S, Neugebauer H, Röther J, Mi-
chels P, Schwarz M, Reimann G,
Bäzner H, Schwert H, Claßen J,
Michalski D, Grau A, Palm F, Ur-
banek C, Wöhrle JC, Alshammari
F, Horn M, Bahner D, Witte OW,

- Günther A, Hamann GF, Hagen M, Roeder SS, Lücking H, Dörfler A, Testai FD, Woo D, Schwab S, Sheth KN, Huttner HB. Association of Surgical Hematoma Evacuation vs Conservative Treatment With Functional Outcome in Patients With Cerebellar Intracerebral Hemorrhage. *JAMA* 2019;322:1392-1403
70. Kuzma-Kozakiewicz M, Andersen PM, Ciecwerska K, Vázquez C, Helczyk O, Loose M, Uttner I, Ludolph AC, Lulé D. An observational study on quality of life and preferences to sustain life in locked-in state. *Neurology* 2019;93(10):e938-e945
 71. Langbehn DR, Stout JC, Gregory S, Mills JA, Durr A, Leavitt BR, Roos RAC, Long JD, Owen G, Johnson HJ, Borowsky B, Craufurd D, Reilmann R, Landwehrmeyer GB, Scahill RI, Tabrizi SJ; TRACK-HD and Track-On HD Groups. Association of CAG Repeats With Long-term Progression in Huntington Disease. *JAMA Neurol* 2019;76(11):1375-1385
 72. Laptinskaya D, Fissler P, Küster OC, Wischniowski J, Thurm F, Elbert T, von Arnim CAF, Kolassa IT. Global EEG coherence as a marker for cognition in older adults at risk for dementia. *Psychophysiology* 2019:e13515
 73. Lehmann D, Tuppen HAL, Campbell GE, Alston CL, Lawless C, Rosa HS, Rocha MC, Reeve AK, Nicholls TJ, Deschauer M, Zierz S, Taylor RW, Turnbull DM, Vincent AE. Understanding mitochondrial DNA maintenance disorders at the single muscle fibre level. *Nucleic Acids Res* 2019;47(14):7430-7443
 74. Levin J, Maaß S, Schuberth M, Giese A, Oertel WH, Poewe W, Trenkwalder C, Wenning GK, Mansmann U, Südmeyer M, Eggert K, Mollenhauer B, Lipp A, Löhle M, Classen J, Münchau A, Kassubek J, Gandor F, Berg D, Egert-Schwender S, Eberhardt C, Paul F, Bötzel K, Ertl-Wagner B, Huppertz HJ, Ricard I, Höglinger GU; PROMESA Study Group. Safety and efficacy of epigallocatechin gallate in multiple system atrophy (PROMESA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2019;18(8):724-735
 75. Liebeskind DS, Jüttler E, Shapovalov Y, Yegin A, Landen J, Jauch EC. Cerebral Edema Associated With Large Hemispheric Infarction. *Stroke* 2019;50(9):2619-2625
 76. Lifke V, Kollmorgen G, Manuilova E, Oelschlaegel T, Hillringhaus L, Widmann M, von Arnim CAF, Otto M, Christenson RH, Powers JL, Shaw LM, Hansson O, Doecke JD, Li QX, Teunissen C, Tumani H, Blennow K. Elecsys® Total-Tau and Phospho-Tau (181P) CSF assays: Analytical performance of the novel, fully automated immunoassays for quantification of tau proteins in human cerebrospinal fluid. *Clin Biochem* 2019;72:30-38
 77. Lingor P, Weber M, Camu W, Friede T, Hilgers R, Leha A, Neuwirth C, Günther R, Benatar M, Kuzma-Kozakiewicz M, Bidner H, Blankenstein C, Frontini R, Ludolph A, Koch JC; ROCK-ALS Investigators. ROCK-ALS: Protocol for a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase IIa Trial of Safety, Tolerability and Efficacy of the Rho Kinase (ROCK) Inhibitor Fasudil in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol* 2019;10:293

78. Ludolph AC, Wurster CD. Therapeutic advances in SMA. *Curr Opin Neurol* 2019;32(5):777-781
79. Ludolph AC. Can we turn mice into men?: An Editorial for 'Effects of cannabinoids in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) murine models: a systematic review and meta-analysis' page 284. *J Neurochem* 2019; 149(2): 168-169
80. Lulé D, Kübler A, Ludolph AC. Ethical Principles in Patient-Centered Medical Care to Support Quality of Life in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol* 2019;10:259
81. Lulé DE, Aho-Özhan HEA, Vázquez C, Weiland U, Weishaupt JH, Otto M, Anderl-Straub S, Semler E, Uttner I, Ludolph AC. Story of the ALS-FTD continuum retold: rather two distinct entities. *J Neurol Neurosurg Psych* 2019;90(5):586-589
82. Marques TM, van Rumund A, Oeckl P, Kuiperij HB, Esselink RAJ, Bloem BR, Otto M, Verbeek MM. Serum NFL discriminates Parkinson disease from atypical parkinsonisms. *Neurology* 2019;92(13):e1479-e1486
83. Merthan L, Haller A, Thal DR, von Einem B, von Arnim CAF. The role of PTB domain containing adaptor proteins on PICALM-mediated APP endocytosis and localization. *Biochem J* 2019;476(14):2093-2109
84. Mohamadi MR, Verpillot R, Taverna M, Otto M, Viovy JL. „Microchip Electrophoresis,“ with Respect to „Profiling of Aβ Peptides in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Alzheimer's Disease“. *Methods Mol Biol* 2019;1855:327-340
85. Motlagh Scholle L, Lehmann D, Joshi PR, Zierz S. Normal FGF-21-Serum Levels in Patients with Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II) Deficiency. *Int J Mol Sci* 2019;20(6):1400
86. Müller HP, Brenner D, Roselli F, Wiesner D, Abaei A, Gorges M, Danzer KM, Ludolph AC, Tsao W, Wong PC, Rasche V, Weishaupt JH, Kassubek J. Longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging analysis at the cohort level reveals disturbed cortical and callosal microstructure with spared corticospinal tract in the TDP-43 G298S ALS mouse model. *Transl Neurodegener* 2019;8:27
87. Müller HP, Gorges M, Del Tredici K, Ludolph AC, Kassubek J. The same cortico-efferent tract involvement in progressive bulbar palsy and in 'classical' ALS: A tract of interest-based MRI study. *Neuroimage Clin* 2019;24:101979
88. Müller HP, Huppertz HJ, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Tabrizi SJ, Roos RAC, Durr A, Landwehrmeyer GB, Kassubek J. Combined cerebral atrophy score in Huntington's disease based on atlas-based MRI volumetry: Sample size calculations for clinical trials. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;63:179-184
89. Müller HP, Kassubek J. Editorial: Computerized Magnetic Resonance Imaging-Based Neuroimaging of Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol* 2019;10:237
90. Naumann M, Peikert K, Günther R, van der Kooij AJ, Aronica E, Hübers A, Danel V, Corcia P, Pan-Montojo F, Cirak S, Haliloglu G, Ludolph AC, Goswami A, Andersen PM, Prudlo J, Wegner F, Van Damme P, Weishaupt JH, Hermann A. Phenotypes and malignancy risk of different FUS mutations in genetic amyotrophic lateral

- sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(12):2384-2394
91. Neueder A. RNA-Mediated Disease Mechanisms in Neurodegenerative Disorders. *J Mol Biol* 2019;431(9):1780-1791
 92. Neugebauer H, Malakou F, Utner I, Köpke M, Jüttler E; IGNITE Study Group (Initiative of German NeuroIntensive Trial Engagement). Attitudes of Nurses Toward Disability and Treatment in Space-Occupying Middle Cerebral Artery Stroke. *Neurocrit Care* 2019;30(1):132-138
 93. Neugebauer H, Schneider H, Bösel J, Hobohm C, Poli S, Kollmar R, Sobesky J, Wolf S, Bauer M, Tittel S, Beyersmann J, Woitzik J, Heuschmann PU, Jüttler E. Outcomes of Hypothermia in Addition to Decompressive Hemicraniectomy in Treatment of Malignant Middle Cerebral Artery Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019;76(5):571-579
 94. Neugebauer H, Schneider H, Kollmar R. Letter by Neugebauer et al. regarding article „Hypothermia after decompressive hemicraniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke: comment on the randomized clinical trial“. *Crit Care* 2019;23(1):315
 95. Novak P, Zilka N, Zilkova M, Kovacech B, Skrabana R, Ondrus M, Fialova L, Kontsekkova E, Otto M, Novak M. AADvac1, an Active Immunotherapy for Alzheimer's Disease and Non Alzheimer Tauopathies: An Overview of Preclinical and Clinical Development. *J Prev Alzheimers Dis* 2019;6(1):63-69
 96. Oeckl P, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, Steinacker P, Huss AM, Neugebauer H, von Arnim CAF, Diehl-Schmid J, Grimmer T, Kornhuber J, Lewczuk P, Danek A; Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration German, Ludolph AC, Otto M. Glial Fibrillary Acidic Protein in Serum is Increased in Alzheimer's Disease and Correlates with Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2019;67(2):481-488
 97. Oeckl P, Otto M. A Review on MS-Based Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Neurol Ther* 2019;8(Suppl 2):113-127
 98. Oeckl P, Weydt P, Steinacker P, Anderl-Straub S, Nordin F, Volk AE, Diehl-Schmid J, Andersen PM, Kornhuber J, Danek A, Fassbender K, Fließbach K; German Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration, Jahn H, Lauer M, Müller K, Knehr A, Prudlo J, Schneider A, Thal DR, Yilmazer-Hanke D, Weishaupt JH, Ludolph AC, Otto M. Different neuroinflammatory profile in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia is linked to the clinical phase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(1):4-10
 99. Olde Heuvel F, Holl S, Chandrasekar A, Li Z, Wang Y, Rehman R, Förstner P, Sinske D, Palmer A, Wiesner D, Ludolph A, Huber-Lang M, Relja B, Wirth T, Röszer T, Baumann B, Boeckers T, Knöll B, Roselli F. STAT6 mediates the effect of ethanol on neuroinflammatory response in TBI. *Brain Behav Immun* 2019;81:228-246
 100. Oosterloo M, Bijlsma EK, van Kuijk SM, Minkels F, de Die-Smulders CE; REGISTRY Investigators of the European Huntington's Disease Network; Registry Steering committee; Language coor-

- dinators; EHDN's associate site in Singapore. Clinical and genetic characteristics of late-onset Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;61:101-105
101. Pfau DB, Greffrath W, Schilder A, Magerl W, Ohler C, Westermann A, Maier C, Doppler K, Sommer C, Orth M, Hammes HP, Kurz J, Götz M, Treede RD, Schuh-Hofer S. Technical and clinical performance of the thermo-test device „Q-Sense“ to assess small fibre function: A head-to-head comparison with the „Thermal Sensory Analyzer“ TSA in diabetic patients and healthy volunteers. *Eur J Pain* 2019;23(10):1863-1878
 102. Picchiarelli G, Demestre M, Zuko A, Been M, Higelin J, Dieterlé S, Goy MA, Mallik M, Sellier C, Scekcic-Zahirovic J, Zhang L, Rosenbohm A, Sijlmans C, Aly A, Mersmann S, Sanjuan-Ruiz I, Hübers A, Messaddeq N, Wagner M, van Bakel N, Boutillier AL, Ludolph A, Lagier-Tourenne C, Boeckers TM, Dupuis L, Storkebaum E. FUS-mediated regulation of acetylcholine receptor transcription at neuromuscular junctions is compromised in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2019;22(11):1793-1805
 103. Pinkhardt EH, Liu H, Ma D, Chen J, Pachollek A, Kunz MS, Kassubek J, Ludolph AC, Huang Y, Chen H, Landwehrmeyer GB, Wang Z, Su W. Olfactory screening of Parkinson's Disease patients and healthy subjects in China and Germany: A study of cross-cultural adaptation of the Sniffin' Sticks 12-identification test. *PLoS One* 2019;14(11):e0224331
 104. Premi E, Calhoun VD, Diano M, Gazzina S, Cosseddu M, Alberici A, Archetti S, Paternicò D, Gasparotti R, van Swieten J, Galimberti D, Sanchez-Valle R, Laforce R Jr, Moreno F, Synofzik M, Graff C, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe J, Vandenberghe R, Finger E, Tagliavini F, de Mendonça A, Santana I, Butler C, Ducharme S, Gerhard A, Danek A, Levin J, Otto M, Frisoni G, Cappa S, Sorbi S, Padovani A, Rohrer JD, Borroni B; Genetic FTD Initiative, GENFI. The inner fluctuations of the brain in presymptomatic Frontotemporal Dementia: The chronnectome fingerprint. *Neuroimage* 2019;189:645-654
 105. Quarrell OWJ, Nance MA, Nopoulos P, Reilmann R, Oosterloo M, Tabrizi SJ, Furby H, Saft C, Roos RAC, Squitieri F, Landwehrmeyer GB, Burgunder JM; Juvenile Huntington Disease Working Group of the European Huntington Disease Network. Defining pediatric huntington disease: Time to abandon the term Juvenile Huntington Disease? *Mov Disord* 2019;34(4):584-585
 106. Reilmann R, McGarry A, Grachev ID, Savola JM, Borowsky B, Eyal E, Gross N, Langbehn D, Schubert R, Wickenberg AT, Papapetropoulos S, Hayden M, Squitieri F, Kiebert K, Landwehrmeyer GB; European Huntington's Disease Network; Huntington Study Group investigators. Safety and efficacy of pridopidine in patients with Huntington's disease (PRIDE-HD): a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2019;18(2):165-176
 107. Roselli F, Huber-Lang M.

- TREM1-ors shake the brain and gut after stroke. *Nat Immunol* 2019;20(8):950-952
108. Ross CA, Reilmann R, Cardoso F, McCusker EA, Testa CM, Stout JC, Leavitt BR, Pei Z, Landwehrmeyer B, Martinez A, Levey J, Srajer T, Bang J, Tabrizi SJ. Movement Disorder Society Task Force Viewpoint: Huntington's Disease Diagnostic Categories. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6(7):541-546
 109. Rothenbacher D, Dallmeier D, Christow H, Koenig W, Denking M, Klenk J; ActiFE study group [incl. Association of growth differentiation factor 15 with other key biomarkers, functional parameters and mortality in community-dwelling older adults. *Age Ageing* 2019;48(4):541-546
 110. Rué L, Oeckl P, Timmers M, Lenaerts A, van der Vos J, Smolders S, Poppe L, de Boer A, Van Den Bosch L, Van Damme P, Weishaupt JH, Ludolph AC, Otto M, Robberecht W, Lemmens R. Reduction of ephrin-A5 aggravates disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun* 2019;7(1):114
 111. Sánchez A, Thomas C, Deeken F, Wagner S, Klöppel S, Kentischer F, von Arnim CAF, Denking M, Conzelmann LO, Biermann-Stallwitz J, Joos S, Sturm H, Metz B, Auer R, Skrobik Y, Eschweiler GW, Rapp MA; PAWEL Study group. Patient safety, cost-effectiveness, and quality of life: reduction of delirium risk and postoperative cognitive dysfunction after elective procedures in older adults-study protocol for a stepped-wedge cluster randomized trial (PAWEL Study). *Trials* 2019;20(1):71
 112. Schaefer PM, Kalinina S, Rueck A, von Arnim CAF, von Einem B. NADH Autofluorescence-A Marker on its Way to Boost Bioenergetic Research. *Cytometry A* 2019;95(1):34-46
 113. Schoen M, Asoglu H, Bauer HF, Müller HP, Abaei A, Sauer AK, Zhang R, Song TJ, Bockmann J, Kassubek J, Rasche V, Grabrucker AM, Boeckers TM. Shank3 Transgenic and Prenatal Zinc-Deficient Autism Mouse Models Show Convergent and Individual Alterations of Brain Structures in MRI. *Front Neural Circuits* 2019;13:6
 114. Schönecker S, Hell F, Bötzel K, Wlasich E, Ackl N, Süßmair C; German FTLD Consortium, Otto M, Anderl-Straub S, Ludolph A, Kassubek J, Huppertz HJ, Diehl-Schmid J, Riedl L, Roßmeier C, Fassbender K, Lyros E, Kornhuber J, Oberstein TJ, Fließbach K, Schneider A, Schroeter ML, Prudlo J, Lauer M, Jahn H, Levin J, Danek A. The applause sign in frontotemporal lobar degeneration and related conditions. *J Neurol* 2019;266(2):330-338
 115. Schradt F, Stösser S, Hänle M, Kassubek J, Lindner-Pfleghar B, Neugebauer H. [Botulinum toxin for neurogenic dysphagia after brainstem ischemia: Single injection as a treatment of an esophageal opening disorder]. *Nervenarzt* 2019;90(2):191-193
 116. Schubert J, Brämer D, Huttner HB, Gerner ST, Fuhrer H, Melzer N, Dik A, Prüss H, Ly LT, Fuchs K, Leyboldt F, Nissen G, Schirotzek I, Dohmen C, Bösel J, Lewerenz J, Thaler F, Kraft A, Juranek A, Ringelstein M, Sühs KW, Urbanek

- C, Scherag A, Geis C, Witte OW, Günther A; GENERATE and IG-NITE network. Management and prognostic markers in patients with autoimmune encephalitis requiring ICU treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(1):e514
117. Semler E, Petersdorff L, Anderl-Straub S, Böhm S, Lulé D, Fangerau H, Ludolph AC, Otto M, Uttner I. Moral judgment in patients with behavioral variant of frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis: no impairment of the moral position, but rather its execution. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;20(1-2):12-18
 118. Senel M, Mojib-Yezdani F, Braisch U, Bachhuber F, Lewerenz J, Ludolph AC, Otto M, Tuman H. CSF Free Light Chains as a Marker of Intrathecal Immunoglobulin Synthesis in Multiple Sclerosis: A Blood-CSF Barrier Related Evaluation in a Large Cohort. *Front Immunol* 2019;10:641
 119. Shefner JM, Cudkowicz ME, Hardiman O, Cockcroft BM, Lee JH, Malik FI, Meng L, Rudnicki SA, Wolff AA, Andrews JA; VITALITY-ALS Study Group [incl Ludolph A]. A phase III trial of tirasemtiv as a potential treatment for amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;0(0):1-11
 120. Shu J, Neugebauer H, Li F, Lulé D, Müller HP, Zhang J, Ludolph AC, Huang Y, Kassubek J*, Zhang W.* Clinical and neuroimaging disparity between Chinese and German patients with cerebral small vessel disease: a comparative study. *Sci Rep* 2019;9(1):20015
 121. Sprügel MI, Sembill JA, Kuramatsu JB, Gerner ST, Hagen M, Roeder SS, Endres M, Hauesler KG, Sobesky J, Schurig J, Zweynert S, Bauer M, Vajkoczy P, Ringleb PA, Purucker JC, Rizos T, Volkmann J, Muellges W, Kraft P, Schubert AL, Erbguth F, Nueckel M, Schellinger PD, Glahn J, Knappe UJ, Fink GR, Dohmen C, Stetefeld H, Fisse AL, Minnerup J, Hagemann G, Rakers F, Reichmann H, Schneider H, Wöpking S, Ludolph AC, Stösser S, Neugebauer H, Röther J, Michels P, Schwarz M, Reimann G, Bätzner H, Schwert H, Classen J, Michalski D, Grau A, Palm F, Urbanek C, Wöhrle JC, Alshammari F, Horn M, Bahner D, Witte OW, Guenther A, Hamann GF, Lücking H, Dörfler A, Schwab S, Huttner HB. Heparin for prophylaxis of venous thromboembolism in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psych* 2019;90(7):783-791
 122. Steinacker P, Barschke P, Otto M. Biomarkers for diseases with TDP-43 pathology. *Mol Cell Neurosci* 2019;97:43-59
 123. Stösser S, Böckler S, Ludolph AC, Kassubek J, Neugebauer H. Juxtacortical lesions are associated with seizures in cerebral small vessel disease. *J Neurol* 2019;266(5):1230-1235
 124. Sudre CH, Bocchetta M, Heller C, Convery R, Neason M, Moore KM, Cash DM, Thomas DL, Woollacott IOC, Foiani M, Heslegrave A, Shafei R, Greaves C, van Swieten J, Moreno F, Sanchez-Valle R, Borroni B, Laforce R Jr, Masellis M, Tartaglia MC, Graff C, Galimberti D, Rowe JB, Finger E, Synofzik M, Vandenbergh R, de

- Mendonça A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler C, Gerhard A, Levin J, Danek A, Frisoni GB, Sorbi S, Otto M, Zetterberg H, Ourselin S, Cardoso MJ, Rohrer JD; GENFI. White matter hyperintensities in progranulin-associated frontotemporal dementia: A longitudinal GENFI study. *Neuroimage Clin* 2019;24:102077
125. Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, Wild EJ, Saft C, Barker RA, Blair NF, Craufurd D, Priller J, Rickards H, Rosser A, Kordasiewicz HB, Czech C, Swayze EE, Norris DA, Baumann T, Gerlach I, Schobel SA, Paz E, Smith AV, Bennett CF, Lane RM; Phase 1–2a IONIS-HTTRx Study Site Teams. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med* 2019 ;380(24):2307-2316
126. Tazelaar GHP, Dekker AM, van Vugt JJFA, van der Spek RA, Westeneng HJ, Kool LJBG, Kenna KP, van Rheenen W, Pulit SL, McLaughlin RL, Sproviero W, Iacoangeli A, Hübers A, Brenner D, Morrison KE, Shaw PJ, Shaw CE, Panadés MP, Mora Pardina JS, Glass JD, Hardiman O, Al-Chalabi A, van Damme P, Robberecht W, Landers JE, Ludolph AC, Weishaupt JH, van den Berg LH, Veldink JH, van Es MA; Project MinE ALS Sequencing Consortium. Association of NIPA1 repeat expansions with amyotrophic lateral sclerosis in a large international cohort. *Neurobiol Aging* 2019;74:234.e9-234.e15
127. Thal DR, Ronisz A, Tousseyen T, Rijal Upadhaya A, Balakrishnan K, Vandenbergh R, Vandenbulcke M, von Arnim CAF, Otto M, Beach TG, Lilja J, Heurling K, Chakrabarty A, Ismail A, Buckley C, Smith APL, Kumar S, Farrar G, Walter J. Different aspects of Alzheimer's disease-related amyloid β -peptide pathology and their relationship to amyloid positron emission tomography imaging and dementia. *Acta Neuropathol Commun* 2019;7(1):178
128. van den Heuvel MP, Scholtens LH, van der Burgh HK, Agosta F, Alloza C, Arango C, Auyeung B, Baron-Cohen S, Basaia S, Benders MJNL, Beyer F, Booij L, Braun KPJ, Filho GB, Cahn W, Cannon DM, Chaim-Avancini TM, Chan SSM, Chen EYH, Crespo-Facorro B, Crone EA, Dannlowski U, de Zwarte SMC, Dietsche B, Donohoe G, Plessis SD, Durston S, Díaz-Caneja CM, Díaz-Zuluaga AM, Emsley R, Filippi M, Frodl T, Gorges M, Graff B, Grotegerd D, Głosecki D, Hall JM, Holleran L, Holt R, Hopman HJ, Jansen A, Janssen J, Jodzio K, Jäncke L, Kaleda VG, Kassubek J, Masouleh SK, Kircher T, Koevoets MGJC, Kostic VS, Krug A, Lawrie SM, Lebedeva IS, Lee EHM, Lett TA, Lewis SJG, Liem F, Lombardo MV, Lopez-Jaramillo C, Margulies DS, Markett S, Marques P, Martínez-Zalacáin I, McDonald C, McIntosh AM, McPhilemy G, Meinert SL, Menchón JM, Montag C, Moreira PS, Morgado P, Mothersill DO, Mérellat S, Müller HP, Nabulsi L, Najt P, Narkiewicz K, Naumczyk P, Oranje B, Ortiz-García de la Foz V, Peper JS, Pineda JA, Rasser PE, Redlich R, Repple J, Reuter M, Rosa PGP, Ruigrok ANV, Sabisz A, Schall U, Seedat S, Serpa MH, Skouras S, Soriano-Mas C,

- Sousa N, Szurowska E, Tomyshev AS, Tordesillas-Gutierrez D, Valk SL, van den Berg LH, van Erp TGM, van Haren NEM, van Leeuwen JMC, Villringer A, Vinkers CH, Vollmar C, Waller L, Walter H, Whalley HC, Witkowska M, Witte AV, Zanetti MV, Zhang R, de Lange SC. 10Kin1day: A Bottom-Up Neuroimaging Initiative. *Front Neurol* 2019;10:425
129. van der Ende EL, Meeter LH, Poos JM, Panman JL, Jiskoot LC, Dopfer EGP, Papma JM, de Jong FJ, Verberk IMW, Teunissen C, Rizopoulos D, Heller C, Convery RS, Moore KM, Bocchetta M, Neason M, Cash DM, Borroni B, Galimberti D, Sanchez-Valle R, Laforce R Jr, Moreno F, Synofzik M, Graff C, Masellis M, Carmela Tartaglia M, Rowe JB, Vandenberghe R, Finger E, Tagliavini F, de Mendonça A, Santana I, Butler C, Ducharme S, Gerhard A, Danek A, Levin J, Otto M, Frisoni GB, Cappa S, Pijnenburg YAL, Rohrer JD, van Swieten JC; Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). Serum neurofilament light chain in genetic frontotemporal dementia: a longitudinal, multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2019;18(12):1103-1111
130. van Steenoven I, Noli B, Cocco C, Ferri GL, Oeckl P, Otto M, Koel-Simmelink MJA, Bridel C, van der Flier WM, Lemstra AW, Teunissen CE. VGF Peptides in Cerebrospinal Fluid of Patients with Dementia with Lewy Bodies. *Int J Mol Sci* 2019;20(19)
131. Verde F, Silani V, Otto M. Neurochemical biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2019;32(5):747-757
132. Verde F, Steinacker P, Weishaupt JH, Kassubek J, Oeckl P, Halbgebauer S, Tumani H, von Arnim CAF, Dorst J, Feneberg E, Mayer B, Müller HP, Gorges M, Rosenbohm A, Volk AE, Silani V, Ludolph AC, Otto M. Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2019;90(2):157-164
133. Vollmuth C, Stoesser S, Neugebauer H, Hansel A, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Kassubek J, Althaus K. MR-imaging pattern is not a predictor of occult atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *J Neurol* 2019;266(12):3058-3064
134. von Arnim CAF, Bartsch T, Jacobs AH, Holbrook J, Bergmann P, Zieschang T, Polidori MC, Dodel R. Diagnosis and treatment of cognitive impairment. *Z Gerontol Geriatr* 2019;52(4):309-315
135. Walter MC, Dräger B, Günther R, Hermann A, Hagenacker T, Kleinschnitz C, Löscher W, Meyer T, Schrank B, Schwersenz I, Wurster CD, Ludolph AC, Kirschner J. [Treatment evaluation in patients with 5q-associated spinal muscular atrophy: Real-world experience]. *Nervenarzt* 2019;90(4):343-351
136. Winter B, Guenther R, Ludolph AC, Hermann A, Otto M, Wurster CD. Neurofilaments and tau in CSF in an infant with SMA type 1 treated with nusinersen. *J Neurol Neurosurg Psych* 2019;90(9):1068-1069
137. Winzel S, Ludolph AC. Aktuelle und zukünftige Therapieansätze bei der amyotrophen Lateralsklerose. *Info Neurol Psych* 2019;21(9):30-37

138. Winzel S, Ludolph AC. Amyotrophe Lateralsklerose früh erkennen und behandeln. *Der Neurologe & Psychiater* 2019;20(2):54-61
139. Wurster CD, Günther R, Steinacker P, Dreyhaupt J, Wollinsky K, Uzelac Z, Witzel S, Kocak T, Winter B, Koch JC, Lingor P, Petri S, Ludolph AC, Hermann A, Otto M. Neurochemical markers in CSF of adolescent and adult SMA patients undergoing nusinersen treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1-8
140. Wurster CD, Koch JC, Cordts I, Dreyhaupt J, Otto M, Uzelac Z, Witzel S, Winter B, Kocak T, Schocke M, Weydt P, Wollinsky K, Ludolph AC, Deschauer M, Lingor P, Tumanı H, Hermann A, Günther R. Routine Cerebrospinal Fluid (CSF) Parameters in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated With Nusinersen. *Front Neurol* 2019;10:1179
141. Wurster CD, Winter B, Wollinsky K, Ludolph AC, Uzelac Z, Witzel S, Schocke M, Schneider R, Kocak T. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. *J Neurol* 2019;266(1):183-194
142. Ye S, Rosenbohm A, Böhm S, Uttner I, Ji Y, Ludolph AC, Lulé D, Fan D. Cognitive and behavioral impairments in German and Chinese ALS populations - a post-hoc comparison of national study data. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019;20(1-2):28-36
143. Zimmermann J, Jesse S, Kasubek J, Pinkhardt E, Ludolph AC. Differential diagnosis of peripheral facial nerve palsy: a retrospective clinical, MRI and CSF-based study. *J Neurol* 2019;266(10):2488-2494

8.0

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:

450

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



0731 - 177 1201



0731 - 177 1202



www.uniklinik-ulm.de/neurologie



www.rku.de/fachbereiche/neurologie



albert.ludolph@rku.de