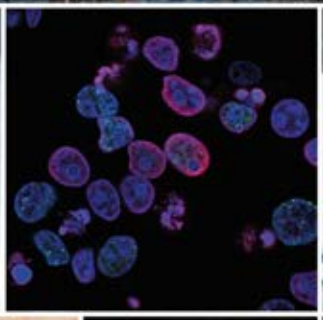
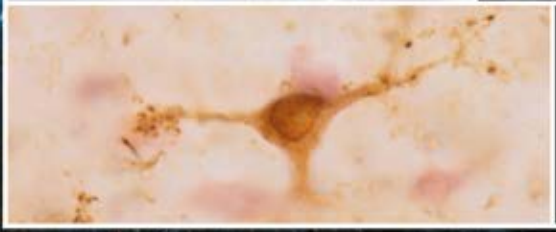
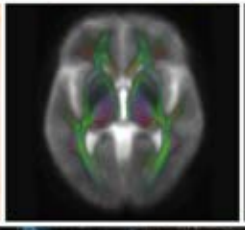
KLINIKBERICHT

Universitätsklinik für Neurologie Ulm

2020

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



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
ulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM

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:

400

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.

Inhaltsverzeichnis / Index

Seite

Impressum 1

1.0 Vorwort / Foreword 4

2.0 Mitarbeiter 2020 / Staff 2020 10

3.0 Preise 2020 / Awards 2020 16

4.0 Spezialsprechstunden und Klinische Schwerpunkte
Inpatient and outpatient clinic 18

4.1 Motoneuronerkrankungen / Motor Neuron Disease 19

4.2 Botulinumtoxin Therapie und Dystonie
Botulinum Toxin and Dystonia Treatment 24

4.3 Demenzerkrankungen / Dementia Diseases 28

4.4 Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und - Therapie
Dysphagia-, Aphasia- and Dysarthria-Diagnostic and - Therapy 32

4.5 Entzündliche ZNS- Erkrankungen mit Schwerpunkt MS und andere demyelinisierende Erkrankungen
Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis 36

4.6 Epilepsie & Schlafmedizin / Epilepsy & sleep medicine 41

4.7 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen / Bewegungsstörungen
Extrapyramidal Movement Disorders 49

4.8 Huntington-Zentrum / Huntington‘s Disease Center 56

4.9 Neuromuskuläre Erkrankungen / Neuromuscular Outpatient Clinic 65

4.10 Neuroonkologie / Neuro-oncology 70

4.11 Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation
Neurological and Neuropsychological Rehabilitation 77

4.12 Kopfschmerzerkrankungen und neuropathische Schmerzsyndrome
Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes 79

4.13 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen
Dizziness and balance disorders 83

4.14 Neurourologie / Neuro-urology 87

4.15 Schlaganfallambulanz / Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe
Cerebrovascular policlinic / Cerebrovascular Working Group 91

4.16 Stroke Unit / Stroke Unit 96

4.17 Notaufnahme / Emergency Unit 100

4.18 Intensivstation / Intensive Care Unit 103

4.19 Geriatrie in der Neurologie / Geriatrics in Neurology 106

5.0 Forschungsbereiche, Laboratorien / Research areas, Laboratories 114

5.1 Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen
Amyotrophic Lateral Sclerosis / Models of Motor System Disorders 115

5.2 Epidemiologisches ALS-FTD-Register Schwaben 118
Epidemiological ALS FTD Registry Swabia

5.3 Neurologisches Aphereseund Therapiezentrum (NATZ) 124
Neurological Center for Apheresis and Therapies (NATZ)

5.4 Klinische Neuroanatomie: Pathoanatomie neurodegenerativer Erkrankungen (AG Braak) 128
Clinical Neuroanatomy: Pathoanatomy of neurodegenerative diseases (WG Braak)

5.5 Anatomie und Pathologie zerebrovaskulärer Erkrankungen (AG Yilmazer-Hanke) 131
Clinical Neuroanatomy: Anatomy and Pathology of Cerebrovascular Disorders (WG Yilmazer-Hanke)

5.6 Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie 135
Laboratory for CSF diagnostics and clinical neurochemistry

5.7 Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS 141
Molecular Genetics and Epigenetics of ALS

5.8 Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration 146
Molecular mechanisms of neurodegeneration

5.9 Muskellabor / Muscle laboratory 151

5.10 Neurochemie und Neurodegeneration 154
Neurochemistry and Neurodegeneration

5.11 Neuropsychologie / Neuropsychology 162

5.12 a. Computational NeuroImaging / Computational NeuroImaging 175
b. Sektion Neurophysiologie / Section Neurophysiology 186

5.13 Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington 190
Molecular and cellular changes in Huntington‘s disease

5.14 Interdisziplinäre Spezialsprechstunde für Betroffene mit Phelan McDermid-Syndrom (Deletionssyndrom 22q13) 198
Interdisciplinary consultation hours – Phelan McDermid Syndrome 22q13

5.15 Neuroophthalmologie / Neuro-ophthalmology 201

5.16 Ultraschalllabor / Ultrasound laboratory 204

5.17 (Klinisches) Studienzentrum / Center for Clinical Research 208

5.18 Systemische Neurowissenschaften / Systemic neurosciences 211

5.19 Molekulare und Translationale Neurowissenschaften 216
Molecular and Translational Neuroscience; MTN

6.0 Fortbildungen und Veranstaltungen / Lectures 222

7.1 Lehre / Teaching 228

8.0 Promotionen / Theses 236

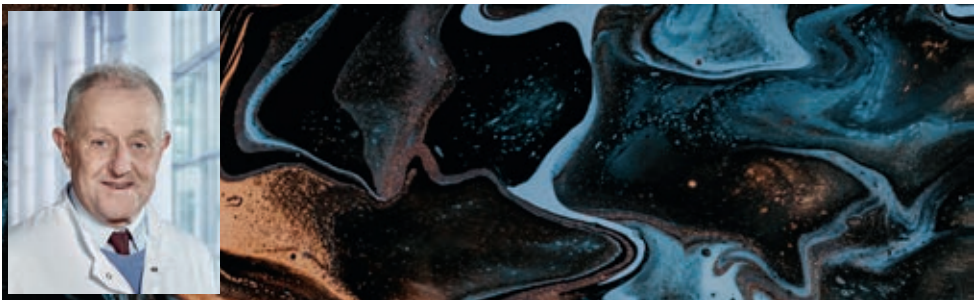
9.0 Publikationen / Publications 238

1

Vorwort
Foreword

1. Vorwort

1. Foreword



Der Jahresrückblick für 2020 steht im Zeichen des Eindrucks der COVID-Pandemie. Obwohl eine solche Einleitung eher graue Töne verspricht, kann ich sagen, dass wir in der Universitätsklinik für Neurologie keinerlei dramatische Situationen erlebt haben. Dies ist einer hervorragenden Zusammenarbeit mit der Geschäftsführung und der Pflegedienstleitung des RKU sowie der Nachbarklinik für Orthopädie zu danken; wir haben versucht uns pragmatisch der jeweiligen Situation anzupassen und – bisher – ist dies gelungen. Ich danke daher Frau OÄ Dr. Gastl aus der Neurologie, Herrn Gruber als Geschäftsführer des RKUs, Herrn Prof. Kassubek, Herrn Prof. Reichel und Frau OÄ Trappe aus der Orthopädie und Frau OÄ Dr. Müller, die die zeitweilig notwendigen Kohortierungsmaßnahmen betreut haben, ausdrücklich für ihre Bereitschaft zu überlegten und jeder Dramatik entbehrenden, wirksamen Maßnahmen. Natürlich ist es etwas zu früh, um eine positive Bilanz zu ziehen, man darf sich aber doch, wenn man auf 9 Monate zurückblickt, freuen, dass sowohl organisatorische als auch hygienische

The 2020 Year in Review is dominated by the imprint of the COVID pandemic. Although such an introductory remark presages rather gray tones, I can say that we did not experience any dramatic situations in the University Clinic for Neurology. That this was the case is thanks largely to the outstanding cooperation with the managing directors and the nursing management of the RKU as well as with the neighboring department of Orthopedics. We all attempted to adapt ourselves pragmatically to the dynamic situation and – up to now – this has succeeded. Thus, I want to express my appreciation to Dr. OÄ Regina Gastl (Neurology), Mr. Matthias Gruber as managing director of the RKU, Prof. Dr. Jan Kassubek (Neurology), Prof. Dr. Heiko Reichel and Frau OÄ Olivia Trappe (both Orthopedics), and Frau OÄ Dr. Susanne Müller (Neurology), each of whom temporarily supervised the necessary cohorting measures, for their willingness to take effective action that was well thought out and devoid of any dramatics. Naturally, it is still too early to draw a positive balance; nonetheless, looking back over the past 9 months,

Maßnahmen, auch in Zusammenarbeit mit der Pflegedienstleitung (Frau Bothner), umgesetzt werden konnten. Ende Dezember 2020 sind wir natürlich noch nicht über den Berg, aber wir sehen vielleicht doch Licht am Ende des Tunnels.

Abgesehen von COVID-19 gab es aber noch wesentliche neue Entwicklungen, die zukunftsweisend sind, die die Zukunft der Neurologie mitbestimmen werden. Zunächst ist festzustellen, dass die Leistungsfähigkeit der Abteilung mit Blick auf Patientenversorgung, Forschung und Lehre weiterhin sehr gut war; ich glaube weiterhin auch in einem schwierigen Jahr einen Aufwärtstrend erkennen zu können. Ich danke daher allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aus allen Berufsgruppen für ihre Teamarbeit und gemeinsame Anstrengung.

Dr. Öckl

Dr. Freischmidt

Das Jahr 2020 war zunächst ein Jahr des wissenschaftlichen Nachwuchses, ein Jahr der Habilitationen: So haben Herr Dr. Öckl, der führende Kopf auf dem Gebiet der Massenspektrometrie und Proteomics, Herr Dr. Freischmidt (der ein international bekannter Neurogenetiker geworden ist), Herr

one can be glad that both organizational as well as hygienic measures, including those in cooperation with the nursing management (Mrs. Catharina Bothner), could be implemented. To be sure, at the end of December 2020, we are definitely not yet completely turned the corner but we can at least see the light at the end of the tunnel.

Apart from COVID-19, there were further and essentially new and forward-looking developments that will have an influence on the future of neurology. First of all, it is clear that the capacities of the Department with a view towards patient care, research, and teaching continued to be very good; I continue to believe that, despite a difficult year, an upward trend is recognizable. For this reason, I thank all employees from every group of professionals for their teamwork and mutual efforts.

Dr. Neueder

Dr. Urban

The year 2020 was first and foremost a year of young scientists, a year of habilitations: Those who embarked on this path to become university professors included Dr. Patrick Öckl (the lead thinker in the field of mass spectrometry and proteomics), Dr. Axel Freisch-

Dr. Neueder (RNA-Metabolismus, insbesondere beim Morbus Huntington), Frau Dr. Urban (neuromuskuläre Erkrankungen, spezifisch Mitochondriopathien), Frau Dr. Feneberg (Biomarkerforschung bei frontotemporalen Demenzen und ALS), Frau Dr. Senel (B-zellvermittelte Autoimmunologie, innovative therapeutische Verfahren) sowie Frau Dr. Laible (die aus Heidelberg gekommen ist und dort ihre Habilitation eingereicht hat) diesen Weg zur Laufbahn eines Hochschullehrers beschritten.

midt (who has become an internationally recognized neurogeneticist), Dr. Andreas Neueder (RNA metabolism, especially in Huntington's disease), Dr. Diana Urban (neuromuscular disorders, specifically mitochondrial diseases), Dr. Emily Feneberg (biomarker research in frontotemporal dementias and ALS), Dr. Makbule Senel (B-cell-mediated autoimmunology, innovative therapeutic techniques), as well as Dr. Mona Laible (who came to us from Heidelberg and submitted her habilitation there).

Dr. Laible

Dr. Feneberg

Dr. Senel

Prof. Roselli

Ich glaube, dass die Abteilung auf eine solche Vielzahl von individuellen Leistungen stolz sein kann, damit auch die wissenschaftliche Zukunft der Abteilung weiter abgesichert ist. Dazu kommt, dass Herrn Prof. Roselli und Herrn Prof. Dorst aufgrund ihrer wissenschaftlichen Leistungen des letzten Jahres von der Medizinischen Fakultät die Rolle eines außerplanmäßigen Professors zugebilligt wurden. Herr PD Lewerenz wird diesen Schritt im Jahr 2021 abschließen. Als wichtigen Verlust müssen wir die Annahme des Rufes auf eine W3-Professur oL in Mannheim durch Prof. Weishaupt verzeichnen; er konnte dort zu der Positi-

I believe the department can be proud of such a wide variety of individual accomplishments, so that the scientific future of the department is also definitely assured going forward. In addition, Prof. Dr. Francesco Roselli and Prof. Dr. Johannes Dorst were granted adjunct professorships from the Faculty of Medicine based on their scientific accomplishments during the past year. PD Dr. Jan Lewerenz will complete this step in 2021. An important loss was the acceptance of the call to a W3 professorship oL in Mannheim by Prof. Dr. Jochen Weishaupt; there, he was promoted to the rank of senior physician, and we hope that, despite the distance,

on eines leitenden Oberarztes aufsteigen und wir hoffen, dass die zukünftige Zusammenarbeit über die Entfernung genauso erfolgreich ist wie sie in der Vergangenheit war.

Als zweite wichtige Entwicklung des Jahres 2020 ist die erste Stufe des Aufbaus des DZNE Standorts Ulm zu nennen. Obwohl - für mich in diesem Ausmaß unvorhersehbare - Hürden zu überwinden waren, kann ich am Ende des Jahres 2020 bilanzieren, dass nicht nur die erste Hälfte der Rekrutierung von Mitarbeitern sehr erfolgreich abgeschlossen wurde, sondern dass sich auch der zweite Schritt der Rekrutierung in den ersten Monaten des Jahres 2021 abzeichnet. Leider haben wir keine Fortschritte bei der Planung des Gebäudes verzeichnen können; Fakultät und das RKU konnten aber bei der Bereitstellung der Infrastruktur einspringen. Wir bedanken uns für die Unterstützung des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst in Stuttgart (insbesondere bei Frau Dr. Susanne Ahmed), bei der Medizinischen Fakultät, insbesondere bei Dekan Prof. Wirth sowie der pragmatischen Unterstützung durch die Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm und die fortwährende Unterstützung durch Herrn Geschäftsführer Gruber, Herrn Stanslowski und Herrn Ruland, Sana Kliniken AG.

Als dritte wichtige Entwicklung des Jahres 2020 ist zu verzeichnen, dass die Planungen für den Ausbau der Neurologie in den nächsten zwei Jahren zum Abschluss gekommen sind.

our future cooperation will prove to be as successful as it was in the past.

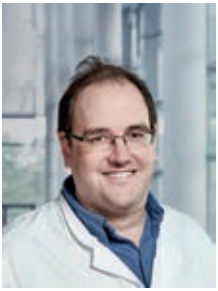
A second important development during the year 2020 was the first stage in the expansion of the German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) site in Ulm. Although – in their extent for me unforeseeable – hurdles had to be overcome, I can draw the balance at the close of 2020 that not only the first half of the recruitment process of staff members was completed very successfully, but also that the second recruiting step is emerging during the first months of the year 2021. Unfortunately, we could not make any progress in planning the building; but, the faculty and the RKU were able to step in to provide the needed infrastructure. We want to express our thanks to the Ministry for Science, Research, and Art in Stuttgart (particularly Dr. Susanne Ahmed) for supporting us, to the Faculty of Medicine, especially the Dean Prof. Thomas Wirth, to the University Clinic Ulm and the Rehabilitation Clinic Ulm for pragmatic support, and to the managing directors of the Sana Clinics AG, Mr. Matthias Gruber and Mr. Andreas Ruland, for their ongoing backing. The third major develop in 2020 was that we completed the planning for expansion of the Department of Neurology in the coming 2 years. Beginning in 2021, the imaging infrastructure (MRT, Angiography) will be renovated, the infrastructure of the very successful Centrum for Innovative Therapeutics (antisense oligonucleotides, immunadsorption, plasmapheresis, gene therapy) will be considerably expan-

Ab dem nächsten Jahr wird die Bildgebungsinfrastruktur (MRT, Angiographie) erneuert, das sehr erfolgreiche Zentrum für innovative Therapien (Antisense Oligonukleotide, Immunadsorption, Plasmapherese, Gentherapie) infrastrukturell erheblich ausgedehnt, es wird ein großer Bereich für die Phase B- Rehabilitation aufgebaut und die lange geplante große Epilepsiestation (mit Schlafdiagnostik) realisiert werden.

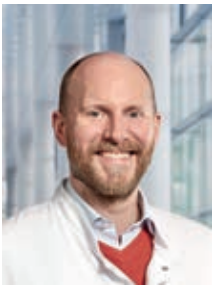
Wenn ich also auf 2020 zurückblicke, handelt es sich nur zu einem kleinen Teil um das COVID-Jahr. Man muss zu der positiven Aussage kommen, dass es sich keineswegs um ein Jahr des Stillstands oder gar des Rückschritts, sondern um ein Jahr gehandelt hat, das eindeutig die Türen für die Zukunft geöffnet hat. Welches sind die konkreten Schritte des Jahres 2021, auf die wir uns freuen dürfen?

Ich sehe die Besetzung der Professur für innovative Therapien im DZNE, die Besetzung der ALS Stiftungsprofessur (Nachfolge Prof. Weishaupt) sowie die zweite Stufe des Ausbaus des DZNE-Standorts Ulm als Prioritäten an. Wenn wir dann noch beim Ausbau der Neurologie im RKU weiterkommen, dann können wir Ende des Jahres 2021 getrost die 25-Jahresfeier der neuen Klinik für Neurologie in Ulm begehen; wir planen ein Fest.

ded, a large area for the phase B rehabilitation will be constructed, and the long-planned large ward for epilepsy (together with sleep diagnostics) will be carried out.



Prof. Dorst



PD Dr. Lewerenz

Thus, when I look back at 2020, the year was only to a small extent a COVID year. One has to come to the optimistic conclusion that it was by no means a year of standstill, let alone regression, but, rather, a year that clearly has opened the doors to the future. What are the concrete steps to which we can look forward in the year 2021? My chief priorities are the appointment of a Professor for Innovative Therapies in the German Center for Neurodegenerative Diseases, the appointment of an ALS endowed professorship (as successor to Prof. Jochen Weishaupt), and the second phase of the expansion of the DZNE site Ulm. If we then make progress in expanding Neurology in the RKU, we can confidently mark at the end of 2021 the 25th anniversary of the new Clinic for Neurology in Ulm. We are planning a celebration.

2 Mitarbeiter
Staff

Ärztlicher Direktor
Chairman of the Department
Prof. Dr. Ludolph, Albert C.

Leitender Oberarzt
Vice Chairman
Prof. Dr. Kassubek, Jan

Geschäftsführender Oberarzt
Managing Senior physician
Prof. Dr. Pinkhardt, Elmar

Leiter der Neurol. Ambulanz
Head of Neurology Outpatient Clinic
Prof. Dr. Otto, Markus

Oberärzte / Senior physicians
Dr. Althaus, Katharina
Prof. Dr. Dorst, Johannes
Dr. Fathinia, Panteha
Dr. Gastl, Regina
PD Dr. Jesse, Sarah
Dr. Kassubek, Rebecca
Prof. Dr. Landwehrmeyer, G. Bernhard
PD Dr. Lewerenz, Jan
Dr. Laible, Mona
Dr. Müller, Susanne
Dr. Senel, Makbule
Prof. Dr. Tumani, Hayrettin
PD Dr. Wagner, Jan
Prof. Dr. Weishaupt, Jochen bis 06/2020

Neurogeriatrie und Neurologische Rehabilitation, RKU*

Oberärztin / Senior physician*
PD Dr. Rosenbohm, Angela

Ärztliche Mitarbeiter / Medical staff
Doctor-medic Barlescu, Lavinia
Becker, Felicitas
Dodier, Dagmar
Elmas, Zeynep
Dr. Fangerau, Tanja
Forouhideh, Yalda
Dr. Fromm, Andrea
Greiner, Franziska
Herrera, Francisco
Dr.. Holbroock, Jill
Ileva, Silvya
Dr.Keller, Johannes
Dr. Kunz, Martin
Kremling, Florian
Dr. Lang, Christina
Dr. rer. nat. Lindenberg, Katrin
Madejska, Joanna
Mahmoud, Osman
Meier, Julia
Michel, Uliana

Dr. Michels, Sebastian
Mojib Yezdani Fatma
Novikova, Liubov
Dr. Kandler, Katharina
Parlak, Ozlem
Dr. Polivka, Dörte
Dr. Rapp, Daniel
Rumeleih, Abu
Ritzik, Natji
Dr. Römer, Vanessa
Dr. Ruf, Wolfgang
Schaller, Jonas
Sorger, Lydia
Still, Veronika
Dr. Stösser, Sebastian
Taranu, Daniela
Terbish, Bolormaa bis 05/2020
Trbic, Suzana
Dr. Urban, Diana
Uzelac, Zeljko
Vardakas, Ioannis
Dr. Vintonyak, Olga
Dr. Wassner, Anette
Dr. Weiland, Ulrike
Dr. Wiesenfarth, Maximilian
Wildermann, Thorsten
Dr. Witzel, Simon
Dr. Wurster, Claudia

Radiologie im RKU / Radiology
Prof. Dr. Schocke, Michael bis 11/20
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)
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)
Prof. Roselli, Francesco
(Chemogenetics, Optogenetics)
Prof. Dr. rer. nat. Steinacker, Petra
(Neurochemistry)
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
Dr. Fang, Lubin
Dr. rer. nat. Freischmidt, Axel
Dr. rer. nat. Grozdanov, Veselin
Dipl. biol. Hilpfert, Diana
Kalepu, Rajakiran, PhD
Leibinger, Marco
Dr. rer. nat. Lehmensiek, Vera
Merdian, Irma
MSc. Merthan, Lisa
Dr. rer. nat. Müller, Kathrin
Dr. rer. nat. Neueder, Andreas, PhD
PD Dr. biol. hum. Öckl, Patrick
Dr. rer. nat. Al Shweiki, MHD Rami bis 11/20

Dr. rer. nat. Halbgebauer, Steffen
Dr. rer. nat. Huss, André
PhD student Peggy Barschke
PhD stud. N. Gomez de San Jose seit 15.11.20
Porazik, Christoph
Dr. biol. hum. Anderl-Straub, Sarah
Dr. Tar, Lilla
MSc.Vazquez, Cynthia
PhD stud. Vercruysse, Pauline
Dr. rer. nat. von Einem, Björn
Dr. rer. nat. Wiesner, Diana
Zondler, Lisa (weg)
Dr. rer. nat. Sarah Tripke
PhD stud. Verena Bopp
PhD stud. Julia Kühlwein
PhD stud. Lisa Streit
Dr. rer. nat. Martin Kiechle bis 31.05.20
PhD student Divisha Bhatia bis 31.12.20
PhD stud. Swetha Ramachandran bis 31.05.20

Klinisches Studienzentrum /
Clinical Study centre
Dr. rer. nat. Schuster, Joachim

Finance and accounting
Irina Lemmer, MBA

Huntington Gruppe
Berndt, Katharina
Projektmanagement, Administration
Bartosch, Sina
Eventmanagement, Administration
Kovacevic, Nana
Projektmanagement EU Projects

Sekretärinnen / Secretaries
Aßfalg, Carolin
Berginski, Ute
Engin-Sarialtin, Olca
Hospes, Martina
König, Doris
Ringeis, Patricia
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
Fetzer, Ulrike
Gül, Halime
Günther, Kornelia
Kelm,Theresia
Tita, Felix
Türedi, Mehtap
Vitkin, Katja
Walter, Lisanne
Zanotti, Anita
Zeller, Annika

Technische Assistenten
Technical Assistants
Aksamija, Refika
Appel, Carmen

Ayas, Yasar (Sozialarbeiter)
Baumann, Siegried
Beer, Alice
Bück, Ramona
Demirtas, Elif
Ehmke, Gabriele
Esmaili A.
Fauß, Renate
Fuchs, Sonja
Feldengut, Simone
Formentini, Ulrike
Görz, Eva Maria bis 30.11.20
Gutierrez-Canales, Julian
Hübsch, Sandra
Jäger, Heidrun
Kemerci, Hatun
Leis, Martina
Leistner, Claudia
Löpke, Sylke
Meier, Stephen
Milde, Susanna
Mojib-Yezdani, Fatameh
Ondratschek, Christa
Reitsam, Nic (MD student)
Schattauer, Dagmar
Seltenheim, Sabine
Siegloch, Gabriele
Ströbele, Julia
Todt, Nadine
Winter, Sabrina
Christ, Tanja

Study Nurses
Bayer, Laura bis 07/20
Dobias, Ines-Maria
Fränkle, Heike
Fröhlich, Elke
Furtwängler, Helga
Graf, Karin
Grözinger, Therese
Hecht, Christina
Hueske, Dorothea bis 05/20
Igbineweka, Moreen
Jerbi, Hela
Knehr, Antje Monja
König, Iris
Kraft-Oberbeck, Ilonka
Lämmle, Nicola
Lombardi, Jolina
Luckert, Kerstin
Konrad, Melanie
Raubold, Sabine (Ltd.)
Ruschitzka, Tanja (Ernährungsberaterin)
Seifert, Julia
Schäfer, Carmen
Schirmer, Andrea
Schneider, Ariane
Schüle, Sandra
Trautmann, Sonja
Uhl, Stefanie

Logopädie / Speech therapy
Lindner-Pfleghar, Beate (Ltd.)
Friedrich, Margit
Gruener, Victoria
Lehnert, Alvara
Meyer-Täuber, Bruni
Schradt, Falk
Schroeder, Ulrike
Weber, Antonia

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 (Ltd.)
Deißler, Johanna
Barth, Katrin
Fahrner, Elena
Freudenberger, Isabella
Gritsch, Petra
Haas-Jobelius, Hiltrud
Haggenmüller, Andrea
Huber, Anna
Hupferau, Yasko
Junginger, Anita
Löhle, Christof
Moser, Nina
Nikitin, Melanie
Plangl, Monika
Rupp, Chrisin
Schäfer-Buschow, Eike
Schiller, Christoph
Schwäble, Beate
Steinbreier, Janna
Wesel, Tina

Pflegedirektorinnen / Nursing management
Bothner, Catharina
Maucher, Helene

Bereichsleitung Neurologie
Feil, Birgit

Bereichsleitung High Care (Stroke Unit & Intensivstation)
Hankl, Stephan

Pflegeleitung Notaufnahme
Weber, Martina

Pflegepersonal / Nursing staff
Der Pflegedienst der Neurologie im RKU umfasst 149 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bei 113 Stellen, einschließlich Personal der Intensivstation und der Neurogeriatrie / Neurologische Rehabilitation.
The neurology nursing service at the RKU comprises 149 employees in 113 positions, including staff from the intensive care unit and neurogeriatrics / neurological rehabilitation.

3

Preise 2020
Awards 2020

3.
Preise 2020 / Awards 2020

Dr. Diana Urban

Felix-Jerusalem Preis der DGM: “Understanding mitochondrial DANN maintenance disorders at the single muscle fibre level”

Quelle: www.dgm.org/medizin-forschung/forschungspreise/liste-preistraeger

---

Frau Dr. O. Küster und Herrn Prof. I. Uttner

Das Projekt von Frau Dr. O. Küster und Herrn Prof. I. Uttner „Neuentwicklung eines rekognitionsbasierten Testing-the Limits-Paradigma zur Früherkennung bei Demenz“ wird als eines von insgesamt 5 geförderten Vorhaben für die „gemeinsame Forschungsförderung 2020 der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. und der Förderstiftung Dierichs“ bei einer Laufzeit von 2 Jahren unterstützt.

Quelle: www.deutsche-alzheimer.de/die-krankheit/forschung/forschungsfoerderung-der-dalzg.html

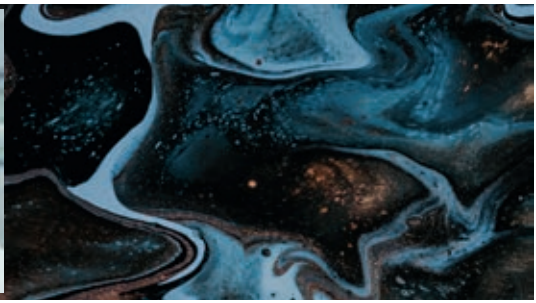
4

Spezialsprech-stunden und Klinische Schwerpunkte

Inpatient and outpatient clinic

4.1 Ambulanz für Motoneuronerkrankungen / motorische Systemerkrankungen

Leiter der ALS-Spezialambulanz:
Prof. Dr. A. C. Ludolph
Prof. Dr. J. Dorst



Ärzte:
Dr. U. Weiland
Dr. E. Langer
Dr. S. Witzel
Dr. K. Kandler
Dr. S. Michels
Dr. F. Greiner
Prof. Dr. J. Kassubek
(präsymptomatische Mutationsträger)

Neuropsychologen:
Prof. Dr. Dr. rer. nat. D. Lulé

Study nurses:
S. Raubold
M. Konrad
A. Knehr
I. Kraft-Oberbeck
K. Günther

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

4.1 Motor Neuron Disease / Motor System Disorders Outpatients

Head of ALS outpatient clinic:
Prof. Dr. A. C. Ludolph
Prof. Dr. J. Dorst

Physicians:
Dr. U. Weiland
Dr. E. Langer
Dr. S. Witzel
Dr. K. Kandler
Dr. S. Michels
Dr. F. Greiner
Prof. Dr. J. Kassubek
(presymptomatic gene carriers)

Neuropsychologists:
Prof. Dr. Dr. rer. nat. D. Lulé

Study nurses:
S. Raubold
M. Konrad
A. Knehr
I. Kraft-Oberbeck
K. Günther

The goal of the specialized outpatient clinic for motor neuron disorders is the optimal individual care of patients with ALS and other motor neuron diseases.

neuronerkrankungen. Dies betrifft die diagnostische Einschätzung als Referenzzentrum, die symptomatische Therapie zum Erhalt der größtmöglichen Lebensqualität und die Möglichkeit des Einschlusses von Patienten in medikamentöse Therapiestudien und andere wissenschaftliche Projekte. Die Neurologische Klinik in Ulm koordiniert darüber hinaus auch das deutsche ALS-Netzwerk MND-NET.

2020 wurden im Rahmen der Ulmer ALS-Ambulanz zusammen mit dem klinischen Studienzentrum mehrere Therapiestudien begonnen, weitergeführt oder abgeschlossen:

Die Phase II/III-Studie zur Behandlung von ALS-Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen (VALOR-Studie) wurde weitergeführt und in die Ulmer Patienten in die Open-Label Extension-Phase übernommen. Grundlage für die Studie sind sogenannte Antisense-Oligonukleotide (ASO), welche intrathekal verabreicht werden und die Expression des mutierten Proteins supprimieren. Kürzlich publizierte Ergebnisse zeigen eine deutliche Absenkung des toxischen Proteins, und es bestehen ausgezeichnete Chancen, dass mit diesem therapeutischen Ansatz bald eine wirksame Therapie für Patienten mit SOD1-Mutation zur Verfügung steht. Mit bisher 8 eingeschlossenen Patienten stellt Ulm europaweit die größte Studienkohorte. Mit ersten Ergebnissen der Studie ist 2021 zu rechnen.

Äußerst vielversprechende Ergeb-

This includes the diagnostic evaluation as a reference center, the symptomatic treatment for maintaining the best possible quality of life, and the possibility to include patients in interventional trials and other research projects. The Neurological Clinic in Ulm coordinates the German Center for Motor Neuron Diseases (German MND-NET).

In 2020, the ALS outpatient clinic in Ulm conducted various in-terventional trials in cooperation with our Clinical Study Center:

The phase II/III trial for treatment of ALS patients with SOD1 gene mutations (VALOR study) continued, and patients recruited in Ulm were transferred to the open label extension phase. The study is based on the intrathecal application of antisense oligo-nucleotides (ASO) which suppress the expression of the mutant protein. Recently published results show that the toxic protein can be significantly reduced. Therefore, there are excellent chances that an effective therapy will be available for patients with SOD1 mutations very soon. So far 8 patients have been recruited in Ulm which constitutes the largest European cohort. First results of the study are expected to be available in 2021.

The LIPCAL-ALS investigator-initiated trial which was coordinated in Ulm yielded extremely promising results which were published in high-level journals (Annals of Neurology and JNNP) in 2020. The study revealed that body weight was stabilized and survival was

nisse der in Ulm koordinierten, DFG-finanzierten IIT-Studie LIPCAL-ALS wurden 2020 in hochrangigen Journals (Annals of Neurology und JNNP) publiziert. Es zeigten sich hierbei gewichtsstabilisierende und lebensverlängernde Effekte einer hochkalorischen, fettreichen Diät auf Patien-ten mit rasch progredienten Verläufe. Darüber hinaus konnte in der gesamten Studienpopulation ein verlangsamter Verlust der motorischen Funktion und ein Absinken der Neurofilamente als prognostisch negativer Biomarker nachgewiesen werden. Eine Nachfolgestudie (LIPCAL-ALS II) mit der doppelten Dosierung ist aktuell geplant; die Verträglichkeit einer solchen Therapie wird aktuell im Rahmen einer separaten monozentrischen Verträglichkeitsstudie (TOLCAL) überprüft, deren Rekrutierung beendet ist. Darüber hinaus soll 2021 eine monozentrische IIT mit einem Ernährungszusatz in Form von Ketonkörpern beginnen. Ketonkörper sind hochenergetische Substrate, die sich möglicherweise positiv auf das bei ALS vorliegende Energiedefizit auswirken könnten.

Durch die Hinweise aus LIPCAL-ALS, dass Neurofilamente als rasch responsiver Endpunkt für klinische Studie dienen könnten, ergibt sich die Perspektive, eine größere Anzahl von Substanzen im Rahmen von kürzeren klinischen Studien zu testen, insbesondere auch solche, die bereits bei anderen Krankheitsbildern zugelassen sind, für die aber auch Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit bei ALS existieren („Repurposing“-Ansatz).

prolonged in patients with fast-progressing ALS by applying a high-caloric, fatrich diet. Moreover, a slower loss of motoric function and a decline of neurofilaments as a negative prognostic biomarker was shown in the whole study population. A follow-up study (LIPCAL-ALS II) with double dosage is planned; the tolerability of such a therapeutic approach is currently investigated in a monocentric study (TOLCAL) which just finished recruitment. Additionally, a monocentric IIT with a nutritional supplement in the form of ketone bodies is planned for 2021. Ketone bodies are high-energetic substrates which might positively influence the energy deficit in ALS patients.

Based on the data of LIPCAL-ALS which showed that neurofila-ments might yield a fast-responsive outcome parameter for clinical studies, it might be possible to test a larger number of sub-stances in shorter clinical trials, including drugs which are ap-proved for other indications but might be effective in ALS as well (repurposing approach). Currently such a trial is planned with dimethylfumarate, as well as a second trial with rasagiline.

Besides aforementioned IITs, patients were recruited for various industry-sponsored trials in 2020, including ROCK-ALS (fasudil), TUDCA (tauroursodeoxycholic acid), and ORARIALS (arimo-clomol). In 2021, the start of numerous further industry-sponsored studies is planned, including studies with ASOs for other genetic mutations.

Aktuell wird in diesem Rahmen eine Studie mit Dimethylfumarat sowie eine zweite Studie mit Rasagilin geplant.

The Ulm cohort for the preclinical characterisation of ALS mutation carriers further grew in 2020.

Neben den genannten IITs wurden in 2020 auch Patienten in verschiedene Industrie-Studien eingeschlossen, darunter ROCK-ALS (Fasudil), TUDCA (Tauroursodeoxycholsäure) und ORARI-ALS (Arimoclomol). Für 2021 ist der Start zahlreicher weitere Industriestudien geplant, darunter auch ASO-Studien für andere genetische

Here, potential biomarkers including imaging and CSF together with metabolic and sleep-related data are acquired. More than 150 subjects have been included with a constantly growing number of longitudinal data sets, i.e. healthy persons with a positive family history of ALS as potential carriers of an ALS-related gene. Future biomar-

Mutationen.

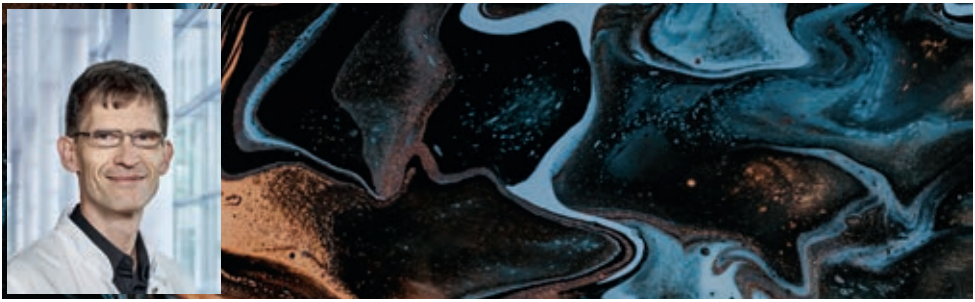
Auch die Ulm-Kohortenstudie zur präklinischen Charakterisierung von ALS-Mutationsträgern wurde 2020 weitergeführt. Dabei werden Biomarker einschließlich Bildgebung und Liquorparameter sowie der Energiestoffwechsel und Schlaf-Parameter untersucht, aktuell wurden mehr als 150 Probanden eingeschlossen mit einer zunehmenden Anzahl longitudinaler Datensätze. 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.

kers of presymptomatic ALS might aid the design and implementation of early therapeutic intervention for affected individuals and/or disease prevention trials for individuals at short-term risk of developing ALS.

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

4.2 Botulinumtoxin und Dystonie Therapie

Leiter:
Prof Dr. E.H. Pinkhardt



Ärzte:
Dr. A. Wassner
Dr. P. Fathinia (i.R. der Schmerzambulanz)
Dr. S. Ileva

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 vie-

4.2 Botulinum Toxin and Dystonia Treatment

Head:
Prof. Dr. E.H. Pinkhardt

Team:
Dr. A. Wassner
Dr. P Fathinia
Dr. 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-

len Fällen auf die symptomatische Behandlung 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. Bäzner 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. Bäzner 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 • ispinal 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	

With the large number of specialized outpatient clinics for neurodegenerative diseases (motor neuron disease, parkinsonian syndromes, etc.), chronic inflammatory diseases stroke and

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.

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 muscular interplay, as the treatment of focal dystonias within the mimic muscles is

Bernd Lapatki (Ärztlicher Direktor der Klinik für Kieferorthopädie und Orthodontie 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 2020 weitergeführt. Frau OÄ Dr. Johanna Radeke (Kieferorthopädie) und Frau Dr. Silviya Ileva (Neurologie) führen die Messungen im Rahmen der Forschung durch.

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

4.3 Demenzerkrankungen: Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

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

Ärzte:
Dr. med. D. Polivka
D. Taranu
Dr. J. Holbrook MD PhD

Psychologen:
Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner
Dr. Dipl.Psych. S. Anderl-Straub
Dr. Dipl.Psych. P Fissler (bis 31.08.20)

Study Nurses:
S. Amann (seit 01.11.2020)
T. Grözinger
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 Gedächtnisstörungen oder leichter kognitiver Beeinträchtigung an. Des Wei-

4.3 Dementia Diseases: Clinical care (memory clinic)

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

Team:
Dr. med. D. Polivka
D. Taranu
Dr. J. Holbrook MD PhD

Psychologists:
Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner
Dr. Dipl.Psych. S. Anderl-Straub
Dr. Dipl.Psych. P Fissler (until 31.08.20)

Study nurses:
S. Amann (since 01.11.2020)
T. Grözinger
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 accurate diagnosis, and a treatment plan that meets each patient's needs.

teren ist die differentialdiagnostische Abgrenzung verschiedener, seltener Demenzformen ein Schwerpunkt der Ambulanz. Dies umfasst eine multimodale Diagnostik, die neben sorgfältiger neuropsychologischer Diagnostik, bildgebender und Laborausschlussdiagnostik auch die Liquordiagnostik mit Bestimmung der Demenzmarker beinhaltet. Eine enge Zusammenarbeit mit der Nuklearmedizin (Prof. Dr. A. Beer) bei besonderen Fragestellungen (FDG-PET, Amyloid-PET) besteht.

Im letzten Jahr wurden wieder fast 1.000 Patienten von uns betreut, was auch die zunehmende Bedeutung dieses Krankheitsbildes widerspiegelt. Dabei begleiten wir die betroffenen Familien von der Diagnosestellung über alle Krankheitsstadien hinweg mit individuell zugeschnittenen medikamentösen Therapien und sozialmedizinischer Beratung, wobei wir mit den entsprechenden 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.

Die Weiterentwicklung von Methoden zur Frühdiagnostik dementiel-

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 with the neurochemistry laboratory of the Neurology Department of the RKU.

ler 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 ß-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 Demenz, wodurch Informations-

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 ß-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.

The memory clinic is closely linked with clinical and basic research wor-

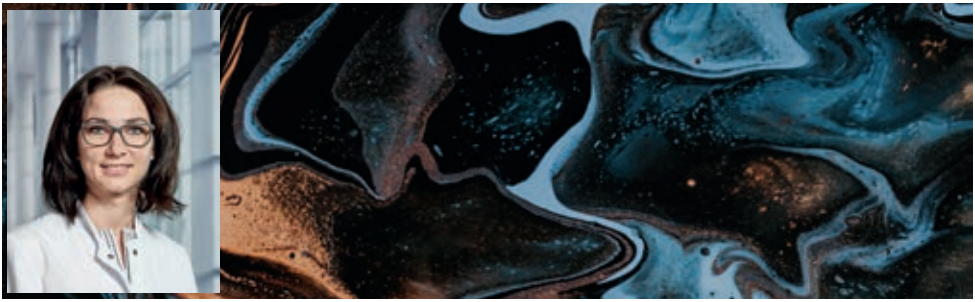
und Öffentlichkeitsarbeit zunehmend an Bedeutung gewinnen. Wir nehmen regelmäßig an den Seniorentagen Ulm/Neu-Ulm teil und informieren bei öffentlichen Veranstaltungen über Diagnostik, Verlauf und Therapie von Demenzerkrankungen.

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.

king 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.

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

Leiterin:
Dr. R. Kassubek



Ärzte:
Dr. O. Vintonyak
Dr. Z. Uzelac
Dr. T. Kocar

Leiterin Logopädie:
B. Lindner-Pfleghar, MSc

Logopädinnen und Logopäden:
F. Schradt, MSc
M. Friedrich
B. Meyer-Täuber
A. Weber
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 neurodegenerativen Erkrankungen und Schlaganfällen. Diese Patienten leiden

4.4 Dysphagia-, Aphasia- and Dysarthria-Diagnostic and –Therapy

Head:
Dr. R. Kassubek

Physicians:
Dr. O. Vintonyak
Dr. Z. Uzelac
Dr. T. Kocar

Haed of logopaedics:
B. Lindner-Pfleghar, MSc

Logopaedics:
F. Schradt, MSc
M. Friedrich
B. Meyer-Täuber
A. Weber
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, die im Januar 2017 im „Nervenarzt“ publiziert wurden („Dysphagiemanagement in der akuten Schlaganfallphase – Validierung der aktuellen Empfehlungen“ Lindner-Pfleghar & Neugebauer) kommt auf unserer Stroke Unit insbesondere bei der Erstuntersuchung akuter Schlaganfallpatienten die apparative Schluckuntersuchung (FEES = Flexible Endoskopische Evaluation des Schluckens) niederschwellig zum Einsatz.

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

In 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

parativen Schluckuntersuchungen und der damit verbundenen Expertise bieten wir regelmäßig zertifizierte FEES Basisseminare nach dem Ausbildungscurriculum der DGN, DSG und DGG unter der Leitung von Frau B. Lindner-Pfleghar 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 zwischen 50 und 60 Untersuchungen auf den neurologischen Akutstationen, der Neurogeriatrie sowie der medizinischen Rehabilitation durchgeführt. Bis zu 3 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 Dysphagietherapie 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 großen multizentrischen Studie unter

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, about 55 FEES examinations were conducted per month in 2020 in our hospital. In addition, 3 FEES were conducted per week in our specialized outpatient clinic. Our outpatient clinic supports other specialized outpatient clinics with clinical logopaedics and instrumental diagnostics and dietary and therapeutic recommendations.

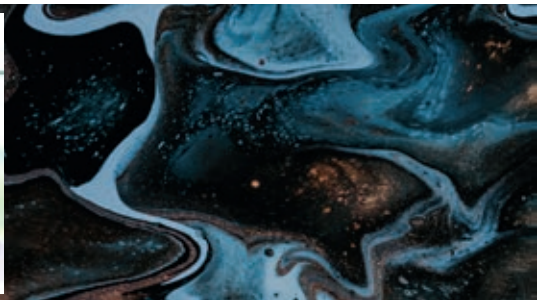
As high paraplegia may also lead to dysphagia, FEES is used in these patients for diagnostic purposes as well as in order to define best dietary recommendations and to evaluate options for functional dysaphagia-treatment.
Our interest in science is reflected by certain projects. Currently we are conducting several multi-centre studies to evaluate different screening protocols to detect dysphagia in patients with acute ischemic stroke one in collaboration with the University of Joannina, Greece. With regard to neurodegenerative diseases we are participating in an international study evaluating the characteristics of the different atypical Parkinson diseases, especially MSA.

der Leitung von Prof. Dziewas aus Münster wurden 2020 Protokolle zur Optimierung des Managements von Dysphagien beim akuten Schlaganfall evaluiert. In Hinblick auf die Versorgung von Schlaganfallpatienten ist für 2021 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 untersucht. Zur weiteren Aufarbeitung von Schluckstörungen bei Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen beteiligen wir uns an einer internationalen, multizentrischen Studien (FEEM-SA), die zunächst die Charakteristika von Schluckstörungen bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) untersucht und im Verlauf auf Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese (PSP) und ggf. Kortikobasalem Syndrom (CBS) erweitert werden soll.

The Dysphagia-, Aphasia- and Dysarthria-Diagnostic and – Therapy Team

4.5 Entzündliche ZNS- Erkrankungen mit Schwerpunkt MS und andere demyelinisierende Erkrankungen

Leiter:
Dr. M. Senel
Prof. Dr. H. Tumani



Ärzte:
Dr. T. Fangerau
D. Taranu
Dr. A. Wassner
Dr. D. Rapp
I. Vardakas
V. Still

Studienassistentinnen/Nurses:
H. Fränkle
H. Ruhland-Furtwängler
K. Luckert

Studien-koordinator:
Dr. J. Schuster

Wissenschaftliche MA:
Dr. A. Huss (PhD, Post-Doc)
F. Bachhuber (MSc, PhD-Doktorandin)

Doktoranden :
E. Werdin
R. Mojib-Yezdani

4.5 Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis

Head:
Dr. M. Senel
Prof. Dr. H. Tumani

Physicians:
Dr. T. Fangerau
D. Taranu
Dr. A. Wassner
Dr. D. Rapp
I. Vardakas
V. Still

Study nurses:
H. Fränkle
H. Ruhland-Furtwängler
K. Luckert

Study-coordinator:
Dr. J. Schuster

Research staff:
Dr. A. Huss (PhD, Post-Doc)
F. Bachhuber (MSc, PhD candidate)

MD candidates:
E. Werdin
R. Mojib-Yezdani

D. Lamerz
S. Raffler

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), MOG-Antikörper assoziierte Erkrankungen (MOGAD), 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 (sowohl ambulant als auch stationär) 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 mittels MRT, optische Kohären-

D. Lamerz
S. Raffler

The outpatient unit specialized in 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), MOG antibody-associated diseases, 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 the disease stage and treatment status of the patients (both outpatient and inpatient).

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 consult about the initiation, change, and termination of disease-modifying immune therapies.

ztomographie (OCT)) zur Anwendung.

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

Im Bereich der MS-Therapie werden alle therapeutischen Optionen **(Immunmodulatoren, Immunsuppression, Plasmaaustausch, Immunadsorption)** angeboten, wobei wir uns bezüglich der etablierten und zugelassenen Präparate an den Empfehlungen der Therapie-Konsensusgruppe des klinischen Kompetenznetzes für MS (KKNMS) orientieren. Eine zunehmende Anwendung finden Immunadsorption und Plasmapherese nicht nur bei steroidrefraktären MS-Schüben, sondern auch bei immunvermittelten Neuropathien und Autoimmunenzephalitiden. Hierfür wurde 2013 ein abteilungseigenes Neurologisches Apherese- und Therapie-Zentrum aufgebaut (s. NATZ), wo mit verschiedenen Immunadsorptionssäulen routinemäßige Behandlungen und Apherese-Therapiestudien durchgeführt werden. Alle für die MS und NMOSD zugelassenen intravenösen Therapien (Natalizumab, Rituximab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Eculizumab) führen wir bei gegeben Indikation auch im ambulanten Setting durch.

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 Re-

In the field of MS therapy, all therapeutic options (immunomodulators, immunosuppression, plasma exchange, immunoadsorption) are offered, whereby we follow the recommendations of the Therapy Consensus Group of the 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. We also perform all intravenous therapies approved for MS and NMOSD (natalizumab, rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab, eculizumab) in the outpatient setting when indicated.

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). We are participating in MS studies (Use Case MS, ProVal-MS) conducted as part of DIFUTURE (Data Integration for Future Medicine).

The scientific priorities include the identification and evaluation of can-

ferenzzentrum anerkannt. Unsere Einrichtung ist aktives Zentrum der Neuromyelitis optica Studiengruppe (**NEMOS-Netzwerk**). Wir beteiligen uns an MS Beobachtungsstudien (ProVal-MS), die im Rahmen von DIFUTURE (Data Integration for Future Medicine) durchgeführt werden.

Die **wissenschaftlichen Schwerpunkte** umfassen die Identifizierung und Evaluation von objektivierbaren Verlaufsparametern für die Krankheitsaktivität mittels Bildgebung (MRT, OCT) und Biomarkern in Liquor, Serum, Tränen oder Stuhlproben.
Für die weitere Entwicklung wirksamerer **Therapiestrategien** werden **in unserem Studienzentrum** neben Investigator Initiated Trials (IITs, bspw IAPEMS, EmBioProMS) **regelmäßig klinische Prüfungen (Phase I bis IV)** mono- oder multizentrisch durchgeführt. Im Rahmen kontrollierter Therapiestudien werden sowohl bereits bekannte (Beta-Interferone,

didate 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 (phase I-IV). Controlled therapeutic trials are conducted using both known drugs (beta-interferons, glatiramer acetate, monoclonal antibodies (natalizumab, rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab), oral therapies (cladribine, fingolimod, teriflunomide, 3,4- aminopyridine, fumaric acid, siponimod, ozanimod)) and drugs under development.

The Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis team (from left to right): Dr. Daniel Rapp, Veronika Still, Ioannis Vardakas, Dr. med. M. Senel

The aim of these studies is to examine the tolerability and proof of the 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 mechanisms

Glatirameracetat, monoklonale Antikörper (Natalizumab, Rituximab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Ofatumumab), orale Therapien (Cladribin, Fingolimod, Teriflunomid, 3,4-Aminopyridin, Dimethylfumarat, Siponimod, Ozanimod)) als auch sich in Entwicklung befindliche Medikamente eingesetzt. 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.

of action.

Furthermore, we organize regular meetings, including information events for people with MS and relatives (in cooperation with the non-profit organizations AMSEL and DMSG) and symposia for physicians on current medical developments in the field of MS.
The research projects are supported by BMBF, DMSG, industrial partners, and the University of Ulm.

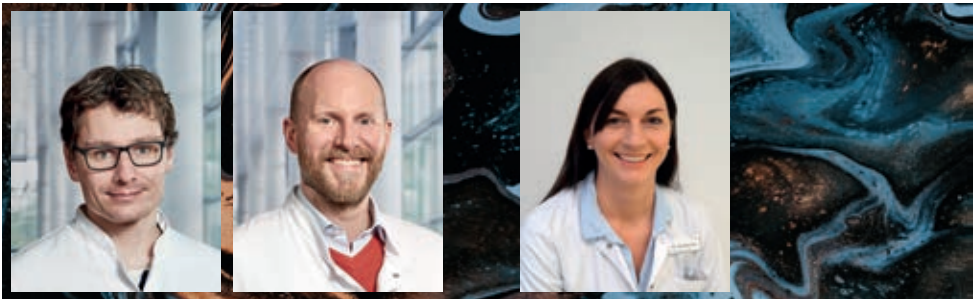
The Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis team (from left to right): Dr. med. A. Wassner, Dr. med. T. Fangerau, H. Fränkle, H. Ruhland-Furtwängler, Dr. D. Taranu, Dr. med. M. Senel, Prof. Dr. med. H. Tumani

4.6 Epilepsie & Schlafmedizin

Leiter:
PD Dr. J. Wagner
PD Dr. J. Lewerenz

4.6 Epilepsy & sleep medicine

Head:
PD Dr. J. Wagner
PD Dr. J. Lewerenz



Ärzte:
Dr. C. Lang
F. Becker
T. Wildermann
J. Meier
Stationsärzte der Epilepsiestation

Team:
Dr. C. Lang
F. Becker
T. Wildermann
J. Meier
Interns of the epilepsy ward

MTAs und Study Nurses:
S. Baur
A. Türk
A. Schwarz
J. Lichtblau
T. Grözinger
J. Günel
C. Appel
D. König
S. Loepke
S. Milde
M. Schmidt
C. Leistner

MTA and study nurses:
S. Baur
A. Türk
A. Schwarz
J. Lichtblau
T. Grözinger
J. Günel
C. Appel
D. König
S. Loepke
S. Milde
M. Schmidt
C. Leistner

Epilepsie
Im RKU werden jährlich etwa 700 Patienten ambulant (Spezialsprechstunde für Epilepsie) und etwa 1000 Patienten stationär mit Epilepsien oder unter dif-

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

ferentialdiagnostischen Gesichtspunkten untersucht und behandelt. Seit Frühjahr 2020 ist unsere Abteilung von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) als Epilepsiezentrum für Jugendliche und Erwachsene zertifiziert.

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 prächirurgischen Abklärung bei pharmakoresistent verlaufenden Epilepsien.
Das Behandlungsangebot umfasst zudem Medikamentenstudien. Die 2020 laufenden Studien beinhalteten eine Phase 4-Studie zur Monotherapie mit Lacosamid (EP0076) bei fokalen Epilepsien und eine Phase 2-Studie zum Proteasom-Inhibitor Bortezomib bei refraktären Autoimmunenzephalitiden. Ferner wurde unsere Abteilung kürzlich für eine Studie zum Status epilepticus bei älteren Patienten initiiert (ToSEE). Für das kommende Jahr sind zwei Phase 4-Studien zu einem frühen Add-on von Perampanel (E2007) 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 gesamten Raum Ulm-Bodensee. Diese reicht von der allgemeinen Versorgung Epilepsiekranker über die Betreuung schwer geistig und körperlich behin-

for differential diagnosis. In April 2020 the German section of the International League Against Epilepsy (DGfE) certified our department as epilepsy center for adolescents and adults.

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 2020 ongoing studies comprised an observational study on lacosamide monotherapy in focal epilepsies (EP0076) and a phase II study on the proteasome-inhibitor Bortezomib in refractory autoimmune encephalitis. Furthermore, a study on the treatment of status epilepticus in elderly patients (ToSEE) started at the end of 2020. For the upcoming year, two phase IV studies on perampanel and brivaracetam (BRITOBA) used as early add-on in focal epilepsies are about to be initiated.

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

The range of inpatient diagnostic tests includes routine EEG, mobile

derter Menschen mit Epilepsie bis hin zur Epilepsiechirurgie.

Das stationäre Diagnostikangebot umfasst das Routine-EEG, das mobile Langzeit-EEG und das Video-EEG-Monitoring zur differentialdiagnostischen und prächirurgischen Epilepsieabklärung. Eine dünngeschichtete 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 aläsionellen Patienten zusätzlich ein hochmodernes 3 Tesla Forschungs-MRT, um hierdurch möglicherweise Strukturauffälligkeiten zu detektieren, die zuvor nicht sichtbar waren. 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 „Computational Neuroimaging“. Im Rahmen von Promotionsarbeiten untersuchen wir zudem strukturelle MRT-Veränderungen bei Patienten mit Multipler Sklerose, Mikroangiopathie und Epilepsie. Darüber hinaus bieten wir auch ergänzende bildgebende Verfahren wie das Sprach-fMRT zur Sprachlateralisation an. Eine Ergänzung mittels der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie (fTCD) ist für 2021 geplant. Weiterhin stehen

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 “I Computational Neuroimaging”. We also investigate structural MRI changes in patients with multiple sclerosis, vascular white matter lesions 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 2021.

In addition to presurgical and differential diagnostic evaluations, the inpatient sector also carried out “complex treatments of hard-to-treat epilepsies”. As

nuklearmedizinische Verfahren wie das FDG-PET und ein PET-MRT zur Verfügung. Wir arbeiten weiterhin intensiv an der Realisierung iktaler und interiktaler SPECT-Untersuchungen für das kommende Jahr. Hier besteht eine enge Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin.

Im stationären Bereich fanden im Jahr 2020 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. Darüber hinaus konnten wir unser therapeutisches Angebot um die ketogene Diät erweitern, die Ende 2020 erstmals in unserer Klinik zur Anwendung kam. Wir planen, die ketogene Diät zukünftig fest in unser therapeutisches Angebot aufzunehmen.

Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Behandlung des Status epilepticus, insbesondere des non-konvulsiven 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.

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. In 2020, we furthermore expanded our therapeutic spectrum by applying ketogenic diet for the first time in a patient with highly refractory epilepsy.

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 grid electrodes as well as intracerebral depth electrodes are available. With respect to adult patients, we collaborate closely with the Department of Neurosurgery at the Ulm University Hospital (Günzburg). In collaboration with the Department of Pediatrics, we also perform presurgical and diagnostic video-EEG-monitoring in children and adolescents. Candidate patients for epilepsy surgery are intensively discussed in interdisciplinary case conferences, which take place regularly. All types of epilepsy surgery procedures are available, children and

Für das Video-EEG-Monitoring stehen alle Techniken der prächirurgischen Video-EEG-Diagnostik einschließlich invasiver EEG-Ableitungen mit subduralen Streifen- und Plattenelektroden sowie intracerebrale Tiefenelektroden zur Verfügung. Im Bereich der Erwachsenenmedizin 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. In Kooperation mit dem sozialpädiatrischen Zentrum der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin führen wir ebenfalls Video-EEG-Ableitungen bei Kindern und Jugendlichen unter differenzialdiagnostischen und prächirurgischen Gesichtspunkten durch. Ferner werden im Rahmen der regelmäßig stattfindenden interdisziplinären epilepsiechirurgischen Fallkonferenzen konsentierte epilepsiechirurgische Eingriffe bei Erwachsenen durch die Epilepsie-Neurochirurgen in Günzburg durchgeführt. Bezüglich der epilepsiechirurgischen Eingriffe bei Kindern und Jugendlichen arbeiten wir mit der pädiatrischen Neurochirurgie der Uniklinik Ulm zusammen. Sämtliche epilepsiechirurgische Operationstechniken stehen durch die Kollegen in Günzburg und Ulm 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

adolescents are operated on at the Department of Pediatric Neurosurgery at the Ulm University Hospital. In cooperation with Prof. Böckers from the Department of Anatomy and Cell Biology and Prof. Knöll 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.

In March 2020, we organized an epilepsy information evening for licensed neurologists from Ulm and surroundings. We appreciated a great attendance despite the COVID pandemic. For 2021, we are just planning our 11th Patient Epilepsy Information Evening to take place.

Sleep medicine

At the beginning of 2018, we were able to launch two sleep medicine measuring stations in the neurology department. In 2020, more than 100 patients were examined and treated in the sleep laboratory. Since associations between epilepsy and sleep medicine diseases as well as other neurological diseases and sleep disorders are very frequent, there has long been an effort to expand the diagnostic spectrum in this direction. In the field of sleep medicine, we have a local interdisciplinary network with the ENT-led sleep laboratories of the Bundeswehrkrankenhaus Ulm and the Universitätsklinikum Ulm as well as with the Schlaf- und Beatmungszentrum Blaubeuren. Through interdisciplinary case discussions and

auf Synapsendichte und auf Veränderung im Bereich der Gen- und Proteinexpression.
Im März 2020 fand mit Unterstützung der Firma Eisai eine Informationsveranstaltung für niedergelassene Neurologen aus dem Umkreis statt, die trotz der Situation rund um Corona eine rege Beteiligung aufwies. Für das Jahr 2021 planen wir bereits jetzt unseren 11. Informationsabend rund um das Thema Epilepsie für Patienten und deren Angehörige.

Schlafmedizin
Anfang 2018 konnten wir in der Neurologie zwei schlafmedizinische Messplätze in Betrieb nehmen. Im Jahr 2020 wurden bereits über 100 Patienten im Schlaflabor untersucht und 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 sind in der Schlafmedizin lokal interdisziplinär vernetzt, sowohl mit den HNO-ärztlich geführten Schlaflaboren vom Bundeswehrkrankenhaus Ulm und Universitätsklinikum Ulm als auch mit dem Schlaf- und Beatmungszentrum Blaubeuren. Durch interdisziplinäre Fallbesprechungen und Zuweisungen wollen wir jedem Patienten die optimale Behandlung ermöglichen.
Hauptsächliches diagnostisches Instrument ist die Polysomnographie, die als Grundlage für die Diagnosesicherung zahlreicher schlafmedizinischer

referrals, we aim to provide each patient with the optimal treatment.

The main diagnostic tool is polysomnography, which serves as the basis for confirming the diagnosis of numerous sleep-related diseases. It also serves as an important tool for therapy control, for example, in the setting of nocturnal PAP (positive airway pressure) therapy. As a special feature in our laboratory, there is the possibility to perform a complete 10-20-EEG during a polysomnography. In addition, the multiple sleep latency test (MSLT) as well as the multiple wakefulness test (MWT) are part of our standard examinations.

Our spectrum includes the diagnosis and therapy of parasomnias and hypersomnias, as well as movement disorders during sleep. However, patients with insomniac complaints or sleep-related breathing disorders are also cared for in our sleep medicine examination unit. Our focus is on the treatment of patients who require additional sleep medicine care for pre-existing neurological conditions.

We usually offer patients who are referred to us an initial outpatient presentation in order to assess the need for further apparative diagnostics. After a stay in the sleep laboratory, at the beginning of a drug therapy or a form of ventilation, patients are followed up on an outpatient basis if necessary.
As part of a clinical research project, we are investigating the sleep architecture and sleep efficiency of patients

Erkrankungen dient. Sie dient zudem 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.

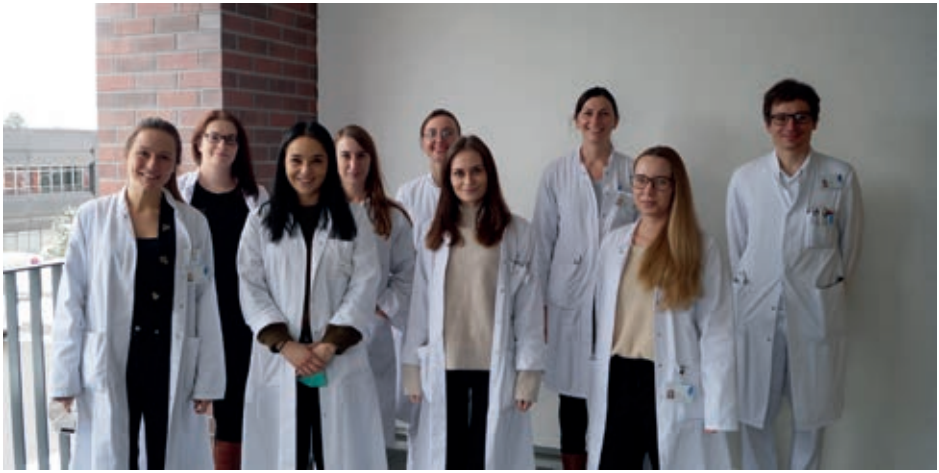
Zu unserem Spektrum gehören die Diagnostik und Therapie von Parasomnien und Hypersomnien, wie auch von Bewegungsstörungen im Schlaf. Aber auch Patienten mit insomnischen Beschwerden oder schlafbezogenen Atmungsstörungen werden in unserer schlafmedizinischen Untersuchungseinheit betreut. Unser Schwerpunkt liegt auf der Behandlung von Patienten, die bei bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen zusätzlich 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, wenn nötig, ambulant weiterbetreut.

Im Rahmen eines klinischen Forschungsprojektes untersuchen wir die Schlafarchitektur und die Schlafeffizi-

with motor neuron diseases, in particular amyotrophic lateral sclerosis, and relating this to subjective sleep quality and other clinical features of this disease such as nutrition and energy expenditure.

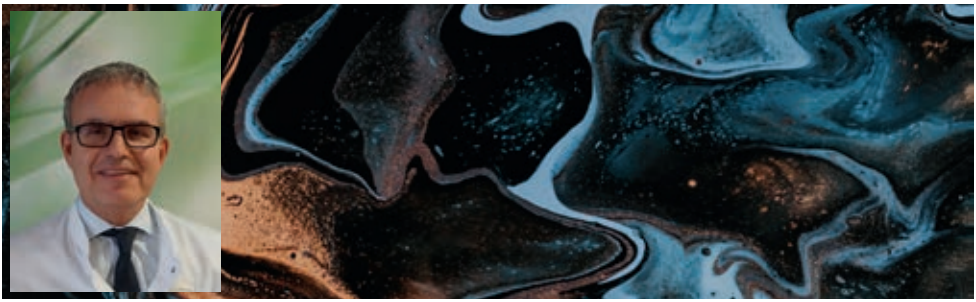
enz von Patienten mit Motoneuronerkrankungen, insbesondere mit amyotropher Lateralsklerose und setzen dies in Zusammenhang mit der subjektiven Schlafqualität und weiteren klinischen Merkmalen dieser Erkrankung wie der Ernährung und dem Energiehaushalt.



The Team of Epilepsy & sleep medicine

4.7 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen / Bewegungsstörungen

Leiter:
Prof. Dr. J. Kassubek



Ärzte:
Prof. Dr. E. H. Pinkhardt
Dr. M. Kunz (Studienarzt)
Dr. T. Kocar
L. Barlescu
Dr. O. Vintonyak

Study Nurses:
S. M. Schüle (seit 01.08.2020)
J. Seifert (seit 01.09.2020)
D. Hueske (bis 01.07.2020)
L. Ambrosi (bis 01.07.2020)

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.

4.7 Extrapyramidal Movement Disorders

Head:
Prof. Dr. J. Kassubek

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

Study Nurses:
S. M. Schüle (since 01/aug/2020)
J. Seifert (since 01/sep/2020)
D. Hueske (until 31/jul/2020)
L. Ambrosi (until 31/jul/2020)

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 mo-

dort).
Das Ziel der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen ist die individuelle Betreuung der Patienten mit Erkrankungen aus dem weiten Bewegungsstörungs-Spektrum, insbesondere zur Second Opinion bei diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen. Die Neurologische Klinik ist Mitglied 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 2020 erneut deutlich über 1000 Patienten bzw. Studienpatienten-Visiten durchgeführt entsprechend dem sehr hohen Niveau der letzten Jahre.

Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit den Regionalgruppen der Deutschen Parkinson-Vereinigung; in diesem Rahmen wurden zahlreiche Fortbildungsvorträge für unterschiedliche regionale DPV-Gruppen von Mitgliedern der Arbeitsgruppe gehalten. J. Kassubek ist seit 2017 Mitglied des wissenschaftlich-medizinischen Beivement disorders is to provide individual care for patients with diseases in the wide spectrum of movement disorders, in particular to provide a second opinion for diagnostically and therapeutically challenging cases. The Neurological Clinic is a center of the German Parkinson Study Group, and the outpatient clinic serves as a regional reference centre.

The clinical focus of the outpatient clinic for movement disorders is 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 2020, we have performed > 1000 patient visits, including the 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, with Dr. M. Kunz and the new study nurses

rats der Deutschen PSP-Gesellschaft e.V..

M. Parkinson und andere neurodegenerative Parkinson-Syndrome

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2020 auf hohem Niveau mit dem neuen Study Nurses-Team Sandra M. Schüle und Julia Seifert () sowie Dr. M. Kunz als Studienarzt fortgeführt.

Die Ziele der insgesamt 11 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 auch Studien zu Antikörpern gegen das pathologische Agens (α-Synuklein) durchzuführen. Hierbei handelt es sich erstmals um einen kausalen Therapieansatz für diese Parkinsonsyndrome, auch wenn inzwischen für einzelne Studien negative Ergebnisse berichtet wurden, werden diese Konzepte weiter verfolgt. 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 der deutschlandweiten mul-

team Sandra M. Schüle and Julia Seifert who joined the team in 2020 andwere able to maintain the high level of performance in clinical trials. The aims of the in total 11 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 diseases, including trials with antibodies against the pathological substrate (α-synuclein) as a causal therapy approach to Parkinson´s Disease. In addition, 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 ProP-SP for PSP, the FEEMSA study “Study of systematic recording of examination findings of the larynx in patients with atypical Parkinson Syndrome” in MSA, and site of the registry „Longitudinal cohort study of patients with Parkinson’s disease (LOC-PD) in early and late disease stages“ in the framework of the DIFUTURE consortium (Data Integration for Future Medicine).

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.

tizentrischen Patientenregister- und Beobachtungsstudie ProPSP zur PSP, der FEEMSA study “systematische Erfassung der Untersuchungsbefunde des Kehlkopfes bei Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom” bei MSA sowie Zentrum der Registerstudie „Longitudinal cohort study of patients with Parkinson’s disease (LOC-PD) in early and late disease stages“ im Rahmen des DIFUTURE-Konsortiums (Data Integration for Future Medicine).

In der Therapie des Morbus Parkinson werden alle modernen therapeutischen Optionen angeboten. Invasive Verfahren wie der Einsatz von intermittierender/kontinuierlicher subkutaner Applikation von Apomorphin stehen zur Verfügung; insbesondere wird die kontinuierliche Gabe von L-DOPA als Suspension über Pumpe via PEJ (LCIG) bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung an einem 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 essentiellem Tremor wird die DBS in Ulm regelhaft eingesetzt.

Für die Differenzialdiagnose von Par-

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), and the video-oculography (cf. 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 2020 (including the imaging analyses of the LANDSCAPE study (Parkinson‘s Disease and dementia: a longitudinal study)), 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. Several subprojects could

kinson-Syndromen ist neben der klinischen Untersuchung einschließlich der standardisierten Erhebung von Scores motorischer bzw. nichtmotorischer Symptome und der video-okulographischen Untersuchung (s. Sektion Neurophysiologie) insbesondere der Einsatz bildgebender Verfahren wesentlich, d.h. die Ultraschalluntersuchung der Substantia nigra, MRT zur Diagnostik anderer neurodegenerativer und symptomatischer Parkinsonsyndrome sowie die nuklearmedizinische Bildgebung. Hinsichtlich der zahlreichen wissenschaftlichen Studien zum Computational Neuroimaging (u.a. als Imaging-Analyse-Zentrum der beendeten BMBF-geförderten Studie LANDSCAPE (Parkinson‘s Disease and dementia: a longitudinal study)) 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.

Im Rahmen dieser Kooperation wurden bisher folgende Teilprojekte mit wissenschaftlichen Veröffentlichungen abgeschlossen:

be published:

1. Pinkhardt EH, Liu H, Ma D, Chen J, Pachollek A, Kunz S, 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; 1–12.
2. Ma Xinxin, Su Wen. Progress of the application of optical coherence tomography in atypical parkinsonian syndromes. Chin J Neurol, 2018, 51(11):914-917
3. Jiang Y, Yu M, Chen J, Zhou H, Sun W, Sun Y, Li F, Wei L, Pinkhardt EH , Zhang L, Yun Y, Zhaoxia Wang: PARK2 is the most common causative gene in a cohort of mainland Chinese patients with sporadic early-onset Parkinson‘s disease. Brain and Behaviour, in revision

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

Optical coherence tomography is regularly applied to parkinsonian syndrome patients, including a successful collaboration with Professor I. Bodis-Wollner, State University of New York The core project was published in 2020 (Pinkhardt EH et al. J Neural Transm. 2020;127: 1275–1283.); for further details, see Neuro-ophthalmology Working Group.

1. Pinkhardt EH, Liu H, Ma D, Chen J, Pachollek A, Kunz S, 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; 1–12.
2. Ma Xinxin, Su Wen. Progress of the application of optical coherence tomography in atypical parkinsonian syndromes. Chin J Neurol, 2018, 51(11):914-917
3. Jiang Y, Yu M, Chen J, Zhou H, Sun W, Sun Y, Li F, Wei L, Pinkhardt EH, Zhang L, Yun Yuan, Zhaoxia Wang: PARK2 is the most common causative gene in a cohort of mainland Chinese patients with sporadic early-onset Parkinson's disease. Brain and Behaviour, in revision

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 Kooperation 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. Das initiale Projekt wurde 2020 mit der Veröffentlichung abgeschlossen (Pinkhardt EH et al. J Neural Transm. 2020;127:1275–1283.). Weitere Projekte unter Fortentwicklung der neu etablierten Methoden

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.

zur OCT-Auswertung sind in Planung.

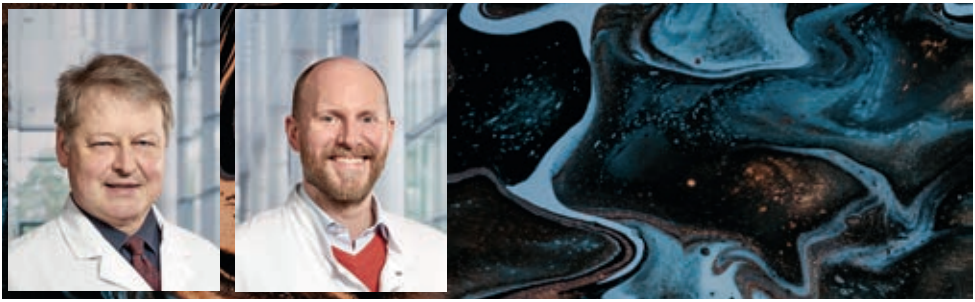
Restless-Legs-Syndrom

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 Extrapyramidal Disorders Team (from left to right): S. Schüle, Dr. M. Kunz, Prof. Dr. E. H. Pinkhardt, Prof. Dr. J. Kassubek,J. Seifert, L. Barlescu, Dr. T. Kocar, Dr. O. Vintonyak

4.8 Huntington-Zentrum

Huntington-Ambulanz
Leiter:
Prof. Dr. med. G.B. Landwehrmeyer
PD Dr. med. J. Lewerenz



Ärzte:
Dr. rer. nat. K. Lindenberg
Med. Univ. Dr. (MUDr) A. Mühlbäck

Sekretariat:
O. Engin-Sarialtin

Study Nurses:
A. Schneider
S. Trautmann
S. Uhl

Neuropsychologie:
M. Sc.-Psych. W. Frank

Doktoranden:
cand. med. P. Bausewein
cand. med. C. Gries
cand. med. M. Heyd
cand. med. A. Pachollek
cand. med. J. Swoboda
M. Wagner, Msc (PhD Student)

Med. Fachangestellte:
M. Igbineweka

4.8 Huntington‘s Disease Center

Head of HD Outpatient Service:
Prof. Dr. G.B. Landwehrmeyer
PD Dr. med. J. Lewerenz

Physicians:
Dr. rer. nat. K. Lindenberg
Med. Univ. Dr. (MUDr) A. Mühlbäck

Administration:
O. Engin-Sarialtin

Study Coordinators/Nurses:
A. Schneider
S. Trautmann
S. Uhl

Neuropsychologist:
M. Sc.-Psych. W. Frank

Doctoral Student:
cand. med. P. Bausewein
cand. med. C. Gries
cand. med. M. Heyd
cand. med. A. Pachollek
cand. med. J. Swoboda
M. Wagner, Msc (PhD Student)

Medical Support Staff:
M. Igbineweka

H. Jerbi
A. Weller (bis 10/2020 - verstorben)

MTA:
A. Beer
H. Jäger

Ernährungsberatung:
T. Ruschitzka

Sozialberatung:
Y. Ayas

Europäisches Huntington-Netzwerk (EHDN)
Projektmanagement:
K. Berndt (geb. Feihle)

Event Management:
S. Bartosch

Projektmanagement Huntington-Zentrum:
N. Kovacevic

IT und zentrale Koordination:
K. Barth

Med. Dokumentation und Sprachbereichskoordination:
H. Gül
T. Kelm
F. Tita
M. Türedi
K. Vitkin
L. Walter
A. Zanotti
A. Zeller

Die zentrale Aufgabe der Huntington-Spezialsprechstunde des Huntington-Zentrums Ulm ist die Beratung, Be-

H. Jerbi
A. Weller (until 10/2020 - deceased)

Technicians:
A. Beer
H. Jäger

Dietician:
T. Ruschitzka

Social Worker:
Y. Ayas

European Huntington's Disease Network (EHDN)
Project Manager:
K. Berndt (b. Feihle)

Event Management:
S. Bartosch

Projectmanagement Huntington Center:
N. Kovacevic

IT and Central Coordination:
K. Barth

Monitoring and Language Area Coordination/Medical Documentation:
H.Gül
T. Kelm
F. Tita
M.Türedi
K. Vitkin
L. Walter
A. Zanotti
A. Zeller

The central task of the specialized outpatient clinic at the Huntington Centre Ulm includes consultation, treatment

handlung und umfassende Betreuung von Patienten mit der Huntington-Krankheit (HK) und deren Familien. Dazu gehört auch die Beratung potentieller Huntington-Mutationsträger, 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". Das Konzept zur psychologischen Betreuung und Unterstützung von Menschen mit neu nachgewiesener Huntington-Mutation oder neu diagnostizierter HK und ihren Angehörigen wird fortgeführt. 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 an kleineren monozentrischen Untersuchungen. Das Studienzentrum beteiligt sich ebenfalls an der Mehrzahl der aktuell durchgeführten Medikamentenprüfungen, bei denen neue Therapien der HK

and comprehensive care of patients with Huntington's disease (HD) and their families. This also includes the consultation of people at risk for potentially carrying the HD mutation who would like to learn more about the risks and benefits of predictive genetic testing. The genetic counselling is carried out in 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. 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 Centre 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.

In addition, the Central Coordination of the European Huntington's Disease Network (EHDN, www.euro-hd.org) is located at the HD Centre in Ulm. The different tasks of the EDHN network includes congress organisation, medical documentation and also language coordination for the participating Ger-

untersucht werden.

Den anderen Teil des Huntington-Zentrums stellt die zentrale Koordination des europäischen Huntington-Netzwerkes (EHDN, www.euro-hd.org) dar. 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 2020

Die ENROLL-HD Beobachtungsstudie, die sowohl Huntington-Patienten, präsymptomatischen Mutationsträgern sowie Personen, die ein Risiko haben, die Huntington-Mutation vererbt bekommen zu haben, aber nicht genetisch getestet sind, als auch deren Familienangehörigen weltweit offensteht und der Beobachtung und der Erfassung des natürlichen Verlaufs der Huntington-Erkrankung dient, bleibt weiterhin Rückgrat der wissenschaftlichen Projekte des Huntington-Zentrums. Prof. G. B. Landwehrmeyer ist der weltweit hauptverantwortliche Leiter (Global Principal Investigator) dieser Studie, die darauf ausgelegt ist, den wachsenden Anforderungen an die Datenerhebung gerecht zu werden und neben dem besseren Verständnis des natürlichen Verlaufs der Erkrankung zusätzlich beitragen soll, Huntington-Patienten für die Umsetzung sehr großer klinischer Studien zu rekrutieren. Im Jahr 2020 wurden weltweit

man-speaking countries. The EHDN network enables close and efficient interaction and exchange among HD research centres and clinics worldwide.

Study activities in 2020

ENROLL-HD, the global, observational study (www.enroll-hd.org), is open to HD patients, pre-symptomatic mutation carriers, persons at risk and family controls and serves to observe and record the natural course of HD and to identify possible influencing variables for disease progression. Therefore this continues to be the backbone of the clinical, scientific projects of the Huntington Centre. Prof. G. B. Landwehrmeyer is the worldwide Global Principal Investigator of this study, which additionally aims 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 2020, the recruitment of ENROLL-HD reached 24,980 participants distributed over 186 Enroll-HD centres in 21 countries, including over 3,645 participants in Germany alone. All these study participants are clinically followed up annually. The Huntington Centre Ulm, the first of all European ENROLL-HD study sites, has now included 587 study participants, making it the third most important ENROLL-HD site in Germany and the fifth worldwide. In 2020, 44 participants were newly included in the Enroll-HD study in Ulm.

Blood samples provided by participants as part of the Enroll-HD observational

bereits 24.980 Teilnehmer in über 186 Enroll-HD-Zentren in 21 Ländern eingeschlossen, davon über 3.645 Teilnehmer allein in Deutschland. Ulm war dabei das erste Enroll-HD-Zentrum in Europa und hat mittlerweile 587 Studienteilnehmer eingeschlossen, womit es aktuell weltweit an 5. Stelle und in Deutschland an 3. Stelle hinsichtlich der Rekrutierungen steht. Im Jahr 2020 konnten in Ulm 44 zusätzliche Teilnehmer in die Enroll-HD-Beobachtungsstudie aufgenommen werden.

Die im Rahmen der Enroll-HD-Beobachtungsstudie und der Vorläufer-Studie REGISTRY von den Teilnehmern zur Verfügung gestellten Blutproben haben zur Identifikation von Modifikatoren der Huntington-Krankheit beigetragen. Die im Rahmen dieser Studie entnommenen Blutproben und der daraus isolierten DNA wurden in den vergangenen Jahren für eine Genomweite Assoziationsstudie (GWAS) verwendet und es konnten verschiedene den Krankheitsbeginn- und -verlauf beeinflussende Modifikatoren identifiziert werden. In dieser von einem Forschungskonsortium (Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium) mit Beteiligung des Ulmer Huntington-Teams durchgeführten Forschungsarbeit, konnte gezeigt werden, dass eine ununterbrochene CAG-Basentriplettwiederholung im HTT-Gen zu einem früheren Beginn und schnelleren Verlauf der Huntington-Krankheit beiträgt. Zusätzlich wurden, wie in früheren GWAS-Studien, verschiedene Gene die für Enzyme der DNA-Reparatur kodieren, als Modifikatoren identifiziert werden.

study and the precursor REGISTRY study have helped identify modifiers of Huntington's disease. The blood samples collected in this study and the DNA isolated from them were used for a genome-wide association study (GWAS) and several modifiers influencing disease onset and progression were identified. In this research, conducted by a research consortium (Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium) with participation of the Ulm Huntington team, it was shown that an uninterrupted CAG base triplet repeat in the HTT gene contributes to an earlier onset and faster progression of the Huntington's disease. In addition, as in previous GWAS studies, several genes encoding enzymes of DNA repair were identified as modifiers of Huntington's disease and contribute to somatic instability of base triplets in the mutant huntingtin gene. (See also report on Research Group „Molecular and Cellular Alterations in Huntington's Disease). These new findings contribute significantly to the understanding of Huntington's disease. Furthermore, the Enroll-HD dataset is used to investigate the influencing factors of a motor lateralization in HD (doctoral thesis P. Bausewein). Another project based on the Enroll-HD data is the doctoral thesis of Moritz Heyd, who will investigate the interactions between different autoimmune diseases and HD.

As a sub-study of ENROLL-HD, the HDClarity study (NCT02855476) continued in 2020 after initiation in 2017. This observational study, led by PD Dr. Jan Lewerenz as local PI, is a mul-

difikatoren der Huntington-Krankheit identifiziert und an der somatischen Instabilität der Basentripletts im mutanten Huntingtin-Gen beitragen. (siehe auch Bericht zu Forschungsgruppe „Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington). Anhand des Enroll-HD-Datensatzen wird ferner untersucht, was die Einflussfaktoren einer motorischen Lateralisierung bei der HK sind (Doktorarbeit P. Bausewein). Ein weiteres auf den Enroll-HD-Daten basierendes Projekt ist Gegenstand der Doktorarbeit von Moritz Heyd, der untersucht welche Interaktionen es zwischen verschiedenen Autoimmunerkrankungen und der HK gibt.

Als eine Substudie von Enroll-HD wurde 2020 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 zunächt 600 Liquor- und Plasmaproben von klinisch im Rahmen der Enroll-HD-Studie detailliert charakterisierten Patienten in verschiedenen Stadien der Huntington-Erkrankung und sowie von Kontrollprobanden gewonnen werden sollten. Dieses Repositorium soll die Entwicklung und Validierung von effizienten Biomarkern für die Krankheitsprogression und eventuelles Therapieansprechen in zukünftigen Medikamentenstudien ermöglichen. Im Jahr 2020 konnten für diese Studie 7 weitere Teilnehmer (Patienten, Mutationsträger und gesunde Kontrollen) rekrutiert werden. Diese

tinational 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 2020, recruitment for HDClarity reached 46 included patients, mutation carriers and healthy controls. This places the HD centre Ulm in 4th place worldwide. This study was transitioned into a continuous biomarker program in 2020, which also allow longitudinal CSF samples to be generated at annual intervals.

At the end of 2018, the Natural History Study (Eudra-CT No: 2018-000632-98) was initiated and continued throughout 2020. This is a matched control cohort for the 46 participants from the Phase I/II study of IONIS. The aim is to follow the course of clinical, digital and CSF biomarkers within 16 months without treatment of antisense oligonucleotides and ultimately compare them with the results of the Open-label Phase II study. Nineteen patients are participating in this study at the Ulm HD center. Participants in this study had the option to continue in the open-label GenExtend study after 16 months. 16 participants enrolled into the GenExtend study, so that a total of 25 patients are now participating in this open-label treatment study.

Initiated by Roche in 2019, the Gene-

Studie konnte im Jahre 2020 in ein kontinuierliches Biomarker-Programm überführt werden, das es erlaubt, auch longitudinal Liquorproben in jährlichen Abständen zu generieren.

Ende 2018 wurde die Natural History Study (Eudra-CT Nr: 2018-000632-98) initiiert, die bis 2020 fortgesetzt wurde. Hierbei handelt es sich um eine gematchte Kontrollkohorte für die 46 Teilnehmer aus der Phase I/II-Studie von IONIS. Ziel ist, innerhalb von 16 Monaten den Verlauf von klinischen, digitalen und Liquorbiomarkern ohne Behandlung mit Antisense-Oligonukleotiden zu verfolgen und letztlich mit den Ergebnissen der offenen Phase II zu vergleichen. An dieser Studie nehmen im Ulmer Studienzentrum 19 Patienten teil. Die Teilnehmer dieser Studie hatten nach 16 Monaten die Möglichkeit in die offene GenExtend-Studie zu wechseln. 16 Teilnehmer wechselten in die GenExtend-Studie, so dass nun im Ulmer Studienzentrum insgesamt 25 Patienten an dieser offenen Behandlungsstudie teilnehmen. Bei dieser Studie gibt es zwei Behandlungsgruppen, die entweder im achtwöchigem bzw. 16-wöchigem Abstand das Studienmedikament Tominersen erhalten.

Die in 2019 von der Firma Roche initiierte Phase-III-Studie Generation HD1 (Eudra-CT Nr: 2018-002987-14) ist eine multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Medikamentenstudie (NCT-Nr. 03761849), die die Sicherheit, klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit des Antisenseoligonukration HD1 Phase III study (Eudra-CT No: 2018-002987-14) is a multicenter, placebo-controlled, double-blind drug trial (NCT No. 03761849) evaluating the safety, clinical efficacy, and tolerability of the antisense oligonucleotide RG6042 in patients with Huntington‘s disease. Twenty-two patients were recruited for this study at the Ulm HD Centre. Recruitment for this study ended in spring 2020.

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 16 patients with early HD who were included in this study and all participants at the site in Ulm successfully completed the study after reaching the end of the observational period. The analysis of the results is expected in 2021.

Monocentric pilot studies which were further conducted in 2020 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. In addition to an initial cross-sectional analysis, the evaluation of the longitudinal data is in the works.

leotids RG6042 (Tominersen) bei Patienten mit der Huntington-Krankheit untersucht. Im Ulmer Huntington-Zentrum wurden 22 Patienten für diese Studie rekrutiert. Die Rekrutierung für diese Studie war im Frühjahr 2020 bereits beendet.

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 16 Patienten mit früher HK, die bis 2019 in diese Studie eingeschlossen werden konnten, setzten 2020 ihre Teilnahme fort. Alle Ulmer Teilnehmer konnten die Studie nach Erreichen des Beobachtungszeitraums erfolgreich beenden. Die Ergebnisse werden 2021 erwartet.

An monozentrischen Pilotstudien wurde die 2018 begonnene Tastaturstudie in 2020 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. Neben einer ersten Querschnittsanalyse folgt nun die Auswertung der Längsschnitt-Daten.

Als weiteres multizentrisches Projekt konnte eine europäische Förderung für DOMINO-HD (Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving ProgNOsis) im

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 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.

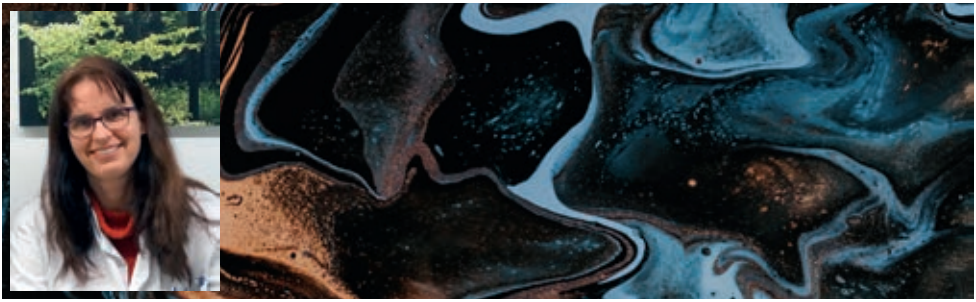
Rahmen des Joint Programme – Neurodegenerative Diseases eingeworben wurden. Im Rahmen dieser Studie soll die Lebensqualität von Patienten mit der HK erhoben und verbessert werden. Aspekte, die bisher nicht im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen standen, wie Schlaf, Ernährung und körperliche Aktivität sollen – auch unter Verwendung digitaler Biomarker - dahingehend überprüft werden, wie diese Faktoren sich auf die HK auswirken.

Das weitere von JNPD geförderte Projekt, HEALTHE-RND (European eHealth care model for rare neurodegenerative diseases), besteht aus einem multinationalen und multidisziplinären 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.

The Huntington's Disease Center Team

4.9 Neuromuskuläre Erkrankungen

Leiter/in:
PD Dr. A. Rosenbohm



Ärzte:
Dr. T. Fangerau
Dr. K. Kandler
Dr. K. Lindenberg
Dr. S. Michels
Dr. D. Urban
Dr. A. Wassner
Dr. S. Witzel

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-

4.9 Neuromuscular Outpatient Clinic

Head:
PD Dr. A. Rosenbohm

Team:
Dr. T. Fangerau
Dr. K. Kandler
Dr. K. Lindenberg
Dr. S. Michels
Dr. D. Urban
Dr. A. Wassner
Dr. S. Witzel

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 cooperation 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

alpädiatrischen 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 Herzinsuffizienzsprechstunde gesondert betreut. Infusionstherapien können teilstationär über die Tagesklinik appliziert werden und sind auch für M. Pompe (Enzymersatztherapie) etabliert. Bei M. Pompe haben wir auch die Möglichkeit und Betreuung in der Heimersatztherapie etabliert.
Im Jahr 2020 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). We also established home care replacement therapy for Pompe disease.

In 2020, 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 Germanwide 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 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 ist eine eigene Sprechstunde für Mitochondriopathien (Dr. Urban, Dr. Lindenberg, PD Dr. Rosenbohm), nachdem Ulm auch Standort des Mito-NETs geworden ist. Außerdem wurde eine fächerübergreifende Sprechstunde für Myopathiepatienten mit kardialer Beteiligung etab-

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 Myositis Network Germany. 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 mitochondriopathies (Dr. Urban, Dr. Lindenberg, PD Dr. Rosenbohm), since Ulm became a site of the Mito-NET. In addition, an interdisciplinary outpatient clinic for myopathy patients with cardiac involvement was established (cardiologist: Dr. Rademacher).

Research Projects on Neuromuscular Diseases

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 exter-

liert (Kardiologe: Dr. Rademacher).

Wissenschaftliche Projekte der Arbeitsgruppe für neuromuskuläre Erkrankungen

Parallel zu den klinischen Fragestellungen werden über die Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen Patienten für verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen rekrutiert. Im MITO-NET werden wissenschaftliche Fragen (Phänotyp, Therapieoptionen) bei Mitochondriopatien 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.

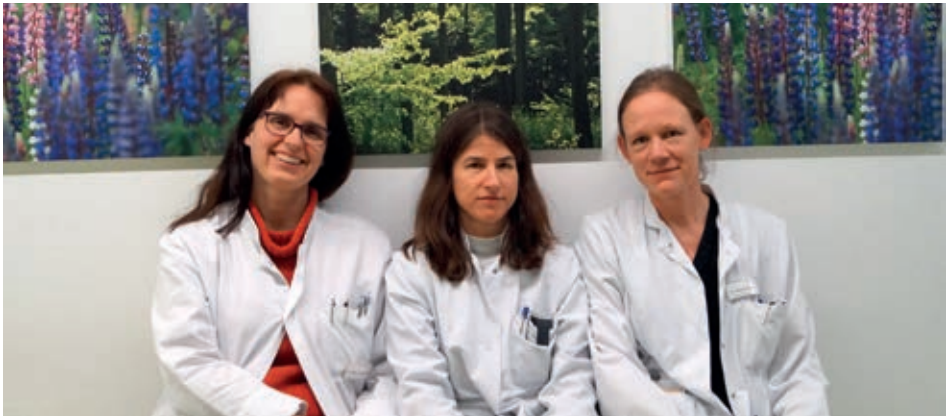
Eine enge sowohl wissenschaftliche als auch klinische Zusammenarbeit besteht mit der von Herrn Prof. Dr. Kassubek geleiteten Arbeitsgruppe für Bildgebung hinsichtlich des standardisierten Einsatzes der Kernspintomographie der Muskulatur bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Hier werden sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich kernnal ophthalmoplegia, Kearns-Sayre-Syndrome). At the same time, we examine patients with muscular dystrophy for cardiac involvement (cardiac MRI, event recorder, treatment of congestive heart failure).
We also work in cooperation with Prof. Rottbauer/Dr. Buckert from the Department of Internal Medicine II (Cardiology), where patients with myositis and spinobulbar muscular atrophy are examined with cardiac MRI for cardiac muscle involvement.

We also have a close scientific and clinical working relationship with the Imaging Working group headed by 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, Dr. Lindenberg), combined with the new therapeutic methods of RNA inhibitors and transthyretin stabilizer.

spintomographische Untersuchungen bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Die Auswertung der Untersuchungen erfolgt einerseits unter klinisch differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten, weiterhin sollen die bildmorphologischen Charakteristika von verschiedenen Myopathien mit den Ergebnissen von Skelettmuskelbiopsien und elektromyographischen Untersuchungen korreliert werden.

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



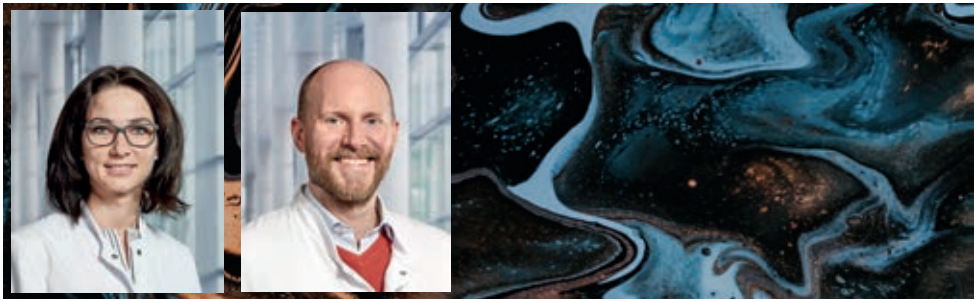
The Neuromuscular Outpatient Clinic Team: from left zu right:
Dr. A. Rosenbohm, Dr. T. Fangerau, Dr. A. Wassner

4.10 Neuroonkologie

Leiter:
Dr. R. Kassubek
(Koordinatorin des Neuroonkologischen Zentrums Ulm)
PD Dr. J. Lewerenz
(Sprechstunde für paraneoplastische Syndrome und Autoimmunencephalitiden)

4.10 Neuro-oncology

Head:
Dr. R. Kassubek
(coordinator of the Neuroonkologisches Zentrum Ulm)
PD Dr. J. Lewerenz
(Consultation hours for paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis)



Onkologische Fachpflegekräfte:
S. Schuster
Y. Pfützenreuter
B. Völskow

Specialised oncology nurses:
S. Schuster
Y. Pfützenreuter
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, Lomustin (CCNU), PC(V) (Procarbazin, CCNU, Vincristin) und Bevacizumab sowie in-

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 outpatient 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, lomustine (Cecenu), PC(V) (procarbazine, lomustine and vincristine), bevacizumab, or personalised options with molecular and targeted therapies, either as outpatient

dividualisierte Therapien bei eventuell bestehenden molekularen Veränderungen der Tumorzellen, für die eine zielgerichtete Therapie ermöglichen, durchgeführt. Darüber hinaus werden Tumor-Therapie-Felder, eine Behandlung mit elektrischen Wechselfeldern angeboten. Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom, die zusätzlich zur Chemotherapie mit Temozolomid eine Behandlung mit Tumor-Therapie-Feldern erhielten, wurden zumeist in einer Registerstudie (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 2020 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 strukturellen 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.

treatment or, depending on the indication, also as inpatient treatment. Another treatment 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 2020, 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.

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

The outpatient clinic for patients with 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

ren Behandlungspartner sind neben der Klinik für Innere Medizin III, die Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg, die Klinik für Strahlentherapie sowie die Sektion Neuropathologie. Es finden wöchentlich Tumorkonferenzen mit Vertretern aller in die Behandlung der Tumoren des zentralen Nervensystems involvierten Abteilungen statt. Sowohl bei Erstdiagnose als auch regelmäßig im Verlauf werden alle Patienten mit Tumoren des zentralen Nervensystems in der Neuroonkologischen Tumorkonferenz vorgestellt, um im interdisziplinären Austausch die bestmögliche Therapie zu gewährleisten.

Im November 2019 wurde das seit Oktober 2017 bestehende Neuroonkologische Zentrum Ulm von OnkoZert im Rahmen eines Überwachungsaudits erneut zertifiziert, da in diesem Audit die Strukturen als insgesamt sehr gut bewertet wurden, wurde 2020 auf eine Vorort Bewertung verzichtet. Frau Dr. R. Kassubek ist als Zentrumkoordinatorin, 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 Tumortherapie-assoziierte Beschwerden und pflegerische Linderungsoptionen adressiert. In Zusammenarbeit mit den behandelnden Stationsärzten zählen auch Angehö-

evaluation of the need further psycho-oncological care in an inter-disciplinary setting.

Scientific focus

Beyond clinical care, in 2020, the infrastructure at the scientific level was further developed in the field of neuro-oncology in an interdisciplinary setting. Funded by a grant from Boerhinger Ingelheim, we are planned 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. A detailed review on this topic was published in 2020 (R. Kassubek et al, Drug Discov Today, 2020).

In 2020, 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 encephalitides or advises patients with suspected disease. Paraneoplastic neurological syndromes are autoimmune diseases of the nervous system that occur as distant effect of a known or not yet known cancer. Important diagnostic markers are onconeural and anti-neuronal antibodies in the blood and / or cerebrospinal fluid (CSF), which are analysed at the RKU's CSF Laboratory by J. Lewerenz, MD and Prof. Hayrettin Tumani, MD. Patient care focusses on the immune suppressive medication and the coordination of long-term

rigengespräche sowie Evaluation der Indikation für eine weitere psychoonkologische und sozialmedizinische Betreuung in einem interdisziplinären Setting zum Spektrum der wöchentlichen Visiten.

Wissenschaftlicher Fokus

Neben der klinischen Versorgung von neuroonkologischen Patienten werden auch auf wissenschaftlicher Ebene Strukturen geschaffen und optimiert.

In Anlehnung an eine 2017 veröffentlichte Bildgebungsstudie 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 erfolgt in Kooperation mit PD Dr. H. Nießen, Fa. Boehringer Ingelheim, es konnte erfreulicherweise eine finanzielle Förderung der wissenschaftlichen Datenakquisition durch die Fa. Boehringer eingeworben werden. Ein ausführliches Review zu diesem Thema erschien 2020 (R. Kassubek et al, Drug Discov Today 2020).

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

follow-up care with regular check-ups for cancer in patients suffering from a paraneoplastic neurological syndrome without previously detected tumour.

As one of the 50 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.

fakultativ paraneoplastischen Autoimmunencephalitiden 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 >50 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-assoziierter 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).

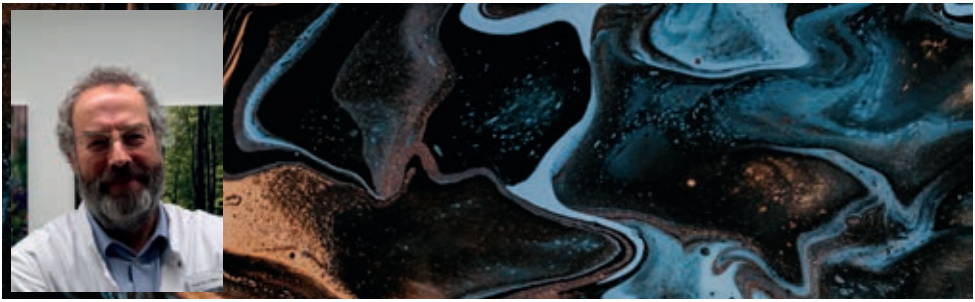
Als drittes Gebiet sind die ärztlichen Mitarbeiter des Bereiches Neuroonkologie für den Teilbereich Neurologie der interdisziplinären Neurofibromatose-Sprechstunde verantwortlich. Bei der Neurofibromatose handelt es sich um eine genetische Erkrankung, bei der es regelhaft zu gutartig wachsenden, gegebenenfalls 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.

4.11 Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation

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

4.11 Neurological and Neuropsychological Rehabilitation

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



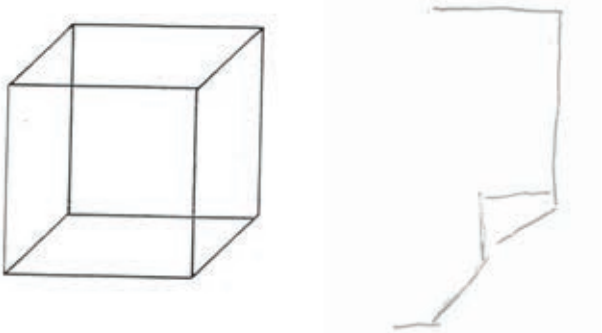
Störungen der höheren Hirnleistungen, wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Raumwahrnehmung, äußern sich, sofern nicht gerade eine aphasische Problematik im Vordergrund steht, oft in subtiler Form und werden daher häufig übersehen. Dies schmälert die Aussichten auf eine erfolgreiche psychosoziale und berufliche Wiedereingliederung beträchtlich, da diese in hohem Maße von der Intaktheit gerade dieser Funktionen abhängt. Ihre detaillierte Erfassung und Beschreibung ist daher von größter Bedeutung, noch dazu, als das neuropsychologische Störungsprofil auch wichtige Hinweise bei der differentialdiagnostischen Einordnung einer neurologischen Erkrankung geben kann.
Unsere Sprechstunde richtet sich primär an Patienten mit nicht-dementiellen neurologischen Erkrankungen und bietet die Möglichkeit, bestehende oder vermutete neuropsychologische Einbußen näher zu objektivieren, im Verlauf zu beurteilen und ggf. über

Unless an aphasic problem is in the foreground, disorders of the higher brain performance, such as memory, attention and spatial perception, often manifest themselves in a subtle form and are therefore often overlooked. This considerably diminishes the chances of successful psychosocial and professional reintegration, since this depends to a large extent on the integrity of these functions. Their detailed recording and description is therefore of the greatest importance, especially as the neuropsychological disorder profile can also provide important information for the differential diagnostic classification of a neurological disease.

Our consultation hours are primarily aimed at patients with non-demented neurological diseases and offer the opportunity to objectify existing or suspected neuropsychological impairments, to assess them in the course and, if necessary, to provide information about further therapeutic measures.

weiterführende Therapiemaßnahmen zu informieren.
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.

The examination is based on well-validated psychometric test procedures and a careful clinical assessment, which, if necessary, can be supplemented by further diagnostic measures (MRI, EEG, etc.).



Visueller Neglekt nach rechts bei Z. n. PCA-Ischämie rechts

Die bauliche Zusammenfassung von Akutversorgung und medizinischer und beruflicher Rehabilitation sowie der 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.

The structural combination of acute care and medical and occupational rehabilitation as well as the clinic for neurogeriatry under one roof basically opens up the possibility of further treatment on site, from inpatient early rehabilitation (phases B and C) to follow-up treatment (phase D) for part-time inpatient rehabilitation, covers all essential rehabilitation levels and offers (PC-supported functional training; everyday practical aids in the therapy of speech, speech, swallowing and voice disorders). The close networking with the other outpatient departments located at our clinic allows for an uncomplicated and quick referral if necessary.

4.12 Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyndrome

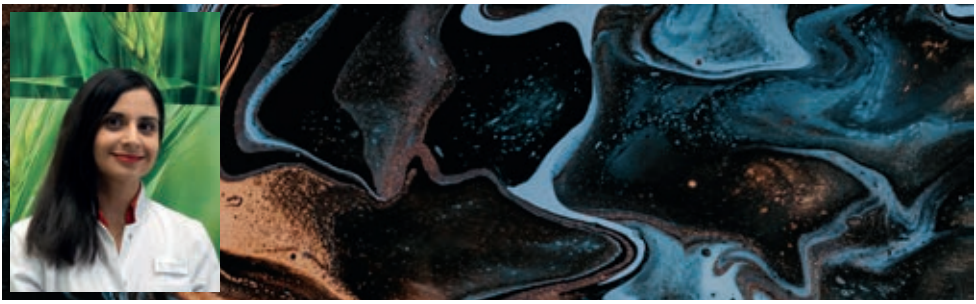
Leiterin:
Dr. P. Fathinia

Zusatzbezeichnung: Spezielle Schmerztherapie

4.12 Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes

Head:
Dr. P. Fathinia

Additional designation: Special pain therapy



Ärztliche Mitarbeiter:
Dr. K. Kandler

Als Teil des überregionalen Schmerzzentrums 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 diagnostischen Einordnung und Therapieoptimierung stationär aufgenommen, wenn ambulant keine ausreichende Therapieeinstellung erreicht wird. Bei akuter Schmerzdekompensation erfolgt eine rasche stationäre Aufnahme

Physicians:
Dr. K. Kandler

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.

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

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 Tumorkrankheiten 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. Auch teil-invasive Methoden wie Occipitalisblockaden bei Cluster-Kopfschmerz, Quaddelungen bei muskulärem paravertebralen Schmerz und die Applikation von Onabotulinumtoxin A bei chronischer Migräne finden regelmäßigen Einsatz. 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, insbesondere in der Betreuung von neurologisch-orthopädischen Schmerzpatienten, vornehmlich mit chronischen Rückenschmerzen und Radikulopathien. Hier werden kontinuierlich 16 Patienten

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, botox injections for chronic migraine patients 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 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 laboratories certified for quantitative sensory testing (QST). QST is often a helpful instrument in differentiating damaged neuronal structures and is available for inpatients in our hospital and for patients referred to us by colleagues in private practice.

engmaschig multimodal schmerztherapeutisch in einem interdisziplinären Rahmen betreut und Therapiepläne erstellt. Darüber hinaus wird hausintern eine konsiliarische Mitbetreuung von Patienten im Querschnittsgelähmtenzentrum (unter Ltd. 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.

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

The Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes

4.13 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen

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

4.13 Dizziness and balance disorders

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

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

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

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

(ENT Department)*

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

Etwa jeder fünfte bis sechste Patient der einen niedergelassenen Neurologen oder eine neurologische Abteilung eines Krankenhauses aufsucht, klagt über Schwindel als Haupt- oder Begleitsymptom. 17% der Allgemeinbevölkerung und fast die Hälfte aller

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.

Approximately one in five or one in six patients who go to a practice-based neurologist or a neurological ward of a hospital, complains of dizziness as primary or secondary symptom. 17% of the general population and nearly half of all over 80-year-olds said in a

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.

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.

Cand. Med. Lisa Barthelmäs comple-

Frau cand. med. Lisa Barthelmäs hat 2020 Ihre Promotion abgeschlossen mit dem Thema einer Analyse aller Patienten, die sich mit dem Hauptsymptom Schwindel in den letzten Jahren in unserer Klinik ambulant und stationär vorgestellt haben. Diese Analyse zeigte die aus der Literatur bekannte Verteilung der zugrundeliegenden Diagnosen mit den häufigsten Erkrankungen eines zentralen Schiwndels, gefolgt von den peripher vestibulären Störungen des Benignen Paroxysmalen Lagerungsschwindels und der Neuropathia vestibularis. Eine 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 uns somit entscheidende Möglichkeiten der Akutbehandlung wie z.B. eines potentielle Lysetherapie bei Ischämie nicht mehr durchgeführt werden konnten. Dies unterstreicht nochmals die Notwendigkeit einer vernetzen Infrastruktur zur Behandung von Schwindelpatienten und die Wichtigkeit der Informationsvermittlung an Patienten und Angehörige.

Eine für April 2020 geplante Telefonaktion der Südwestpresse in der Frau Dr. Goldberg-Bockhorn und Herr Prof. Pinkhardt im Rahmen einer Radio- und Telefonsprechstunde den Lesern zum Thema Schwindel Rede und Antwort stehen sollten musste Corona-Pandemie bedingt verschoben werden und soll im Laufe des Jahres 2021 nachgeholt werden.

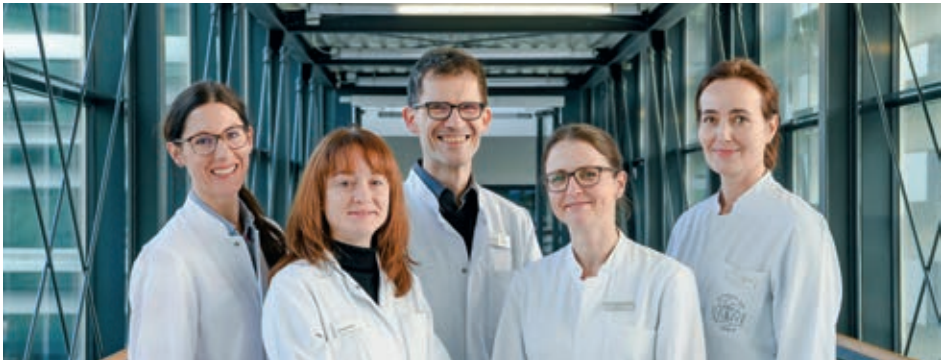
ted her doctorate in 2020 with the topic of an analysis of all patients who have presented themselves to our clinic as outpatient and inpatient with the main symptom of dizziness in recent years. This analysis showed the distribution of the underlying diagnoses known from the literature with the most common diseases of central vertebral vertebrae, followed by peripheral vestibular disorders of benign paroxysmal positional vertigo and vestibular neuropathy. A key result, however, was that more than 20% of patients with an acute central cause of dizziness (e.g. stroke) did not come to the emergency room until the day after the onset of symptoms could become. This once again underlines the need for a networked infrastructure for treating vertigo patients and the importance of providing information to patients and relatives.
A phone campaign planned for April 2020 by the Südwestpresse where Dr. Goldberg-Bockhorn and Prof. Pinkhardt should answer the readers‘ questions about dizziness during a radio and telephone consultation had to be postponed due to the corona pandemic and will be made up for in the course of 2021.

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

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
- 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

4.14 Neurourologie

Team:
Dr. med. O. Schindler*
Prof. Dr. med. J. Kassubek

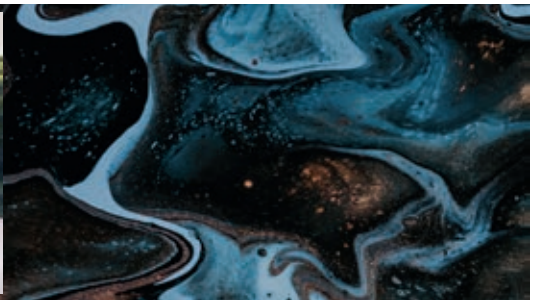
Dr. med. F. Wezel*
Dr. med. M. Marx*
Dr. med. T. Fangerau
Dr. med. M. Kunz

(*Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie)

Funktionsstörungen im Urogenitaltrakt haben in der Regel eine erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität. Harninkontinenz, Schmerzen und ständig wiederkehrende Harnwegsinfektionen sind häufig Symptome einer schwerwiegenden Fehlregulation von Harnblase und Schließmuskelapparat / Beckenboden und gehören zum Symptomenkomplex zahlreicher neurologischer Erkrankungen. Zu einer zeitgemäßen Versorgung neuro-urologischer Patienten gehört eine hoch-individualisierte Beratung über aktuelle Behandlungsoptionen.
Die Interdisziplinäre Neuro-Urologie konnte 2020 das Leistungsspektrum wegweisend erweitern. Mit der Transurethralen Injektion von Onabotulinumtoxin A in die Harnorgane können

4.14 Neuro-urology

Team:
Dr. med. O. Schindler*
Prof. Dr. med. J. Kassubek



Dr. med. F. Wezel*
Dr. med. M. Marx*
Dr. med. T. Fangerau
Dr. med. M. Kunz

(*Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie)

The spectrum of bladder dysfunctions is 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 counseling for current treatment options.

The interdisciplinary neuro-urology had successful 12 months in 2020.
With the transurethral injection of onabotulinum toxin A, various malfunctions of the urinary tract can be treated. In addition, the state of the art neuro-urological facilities within the RKU could

komplizierte Fehlfunktionen des Harntraktes effektiv behandelt werden. Zudem konnte der modern wie aufwendig ausgestattete neuro-urologische Funktionsbereich zum Eingriffsraum ausgebaut werden. Seither können auch komplexe neuro-urologische Leistungen innerhalb der RKU-Kliniken angeboten werden. Neben der Uro-Sonographie, der Harnblasenspiegelung und der urodynamischen Evaluation des unteren Harntrakts besteht nun auch die Möglichkeit, hochspezialisierte uro-operative Eingriffe durchzuführen.

be expanded into an operation room. Since then, complex neuro-urological services can also be offered within the RKU. In addition to uro-sonography, urethrocystoscopy and urodynamic evaluation of the lower urinary tract, there is now the option to perform highly specialized urooperative interventions.

This infrastructure led to a significant increase in treatments by our neuro-urological team (2020: >300 patients).

Dies führte zu einer deutlichen Zunahme an Mitbehandlungen durch unser neuro-urologisches Team (2020: > 300 Patientenfälle). Um den steigenden Anforderungen begegnen zu können, wurde eine zusätzliche ärztliche Rotation geschaffen - besetzt durch die Klinik für Urologie und Kinderurologie: Frau Dr. Marx hat unser Team seit April 2020 verstärkt.

In order to be able to meet the increasing treatments, an additional rotation was created by the Clinic for Urology and Pediatric Urology. Dr. Maria Marx has joined our team since April 2020.
The neurological and urological specialist consultation has been offered within the RKU facilities since summer 2019. For people with bladder dysfunction e.g. in multiple sclerosis, neurode-

Die neurologisch und urologisch fachärztlich geführte Sprechstunde wird seit Sommer 2019 innerhalb der Räumlichkeiten der RKU-Kliniken angeboten. Hier finden insbesondere Menschen mit Blasenfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose, neurodegenerativen Parkinsonsyndromen, Schlaganfall und Querschnittsymptomatik 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.

*Dr. med. M. Marx**

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, Physiotherapeuten und ambulanten Pflegediensten zur Verfügung.

generative parkinsonian 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.

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 partners. In addition, we have a supraregional network of urotherapists, physiotherapists, and outpatient care services. Our target for 2021 is the establishment of an uro-radiological workplace in order to further improve neuro-urological care in Ulm, both in outpatient and inpatient areas. On the basis of the excellent cooperation between the Urological and Neurological University Clinics, we will further develop the common scientific basis for the neuro-urology field in Ulm.

Unser Ziel für 2021 ist die Schaffung eines uro-radiologischen Arbeitsplatzes und damit eine 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 weiterentwickeln.

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

4.15 Schlaganfallambulanz / Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe

Leitung:
Dr. K. Althaus
Dr. M. Laible
Dr. S. Müller

Ärztliche Mitarbeiter:
F. Tavares (Studienarzt)
Dr. S. Michels
L. Sorger
S. Tribic

Study Nurse:
A. Schirmer

Die cerebrovaskuläre Arbeitsgruppe nahm auch 2019 an 10 verschiedenen klinischen Studien teil, zu denen neben Register-Studien und nicht-interventionellen Beobachtungsstudien, überwiegend Interventionsstudien gehörten. Abgeschlossen wurden 2020 die Interventions-Studien ATTICUS- (Apixaban beim embolischen Schlaganfall unklarer Ursache), PRAISE- (Vorhersage des akuten Koronarsyndroms bei akutem ischämischem Schlaganfall) und die ANNEXA-4-Studie (Antidot bei Faktor Xa Inhibitoren und schweren Blutungen) sowie die Beobachtungs-

4.15 Cerebrovascular outpatient / Cerebrovascular Working Group

Head:
Dr. K. Althaus
Dr. M. Laible
Dr. S. Müller

Physicians:
F. Tavares (study investigator)
Dr. S. Michels
L. Sorger
S. Tribic

Study Nurse:
A. Schirmer

In 2020 the cerebrovascular working group took also part in 10 different ongoing clinical trials, of which, besides the register and non-interventional observational studies, were predominantly interventional studies. In 2020 the interventional studies ATTICUS (Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source), PRAISE- (prediction of acute coronary syndrome by acute ischaemic stroke) and the ANNEXA-4-Study (Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who have Acute Major Bleeding), as well as the observational

studie PRODAST (Sicherheit/Unbedenklichkeit bei der routinemäßigen Anwendung von Dabigatran) zählen.

Darüber hinaus startete im Jahr 2020 die PRESTIGE-AF-Studie (Prävention von Schlaganfällen bei Überlebenden der intrazerebralen Blutungen mit Vorhofflimmern), die ANNEXA-I Studie (Andexanet Alfa bei akuter intrakranieller Blutung unter oralen Faktor Xa-Inhibitoren), die CASTRO-Studie (CRP-Apherese bei akutem ischämischem Schlaganfall) und die PRECIOUS-Studie (Prävention von Komplikationen bei älteren Patienten mit akutem Schlaganfall).

Auch für 2021 ist die Teilnahme an multiplen weiteren Studien der Phasen II-III im Bereich der Primär- als auch Sekundärtherapie in Planung, sodass das Studienteam durch einen Vollzeit-Studienarzt (Herrn F. Tavares) weiter aufgestockt wurde.
Ein besonderer Dank gilt unserer Study Nurse Frau Schirmer für ihre hervorragende Arbeit.

Wissenschaftlich wurden durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe Publikationen in nationalen und internationalen Journalen veröffentlich und wissenschaftliche Vorträge und Präsentationen auf nationalen und internationalen Kongressen in Präsenz, aber auch virtuell gehalten. Neben den laufenden Projekten wurden weitere Projekte gestartet, sodass aktuell 10 Doktoranden durch die Arbeitsgruppe betreut werden.

study PRODAST (safety/innocuousness of the regular use of Dabigatran), were concluded.

In addition to the continued studies, the PRESTIGE-AF study (prevention of acute stroke in survivors of intracerebral haemorrhage with atrial fibrillation), the ANNEXA-I study (Adexanet Alfa in acute intracerebral haemorrhage under oral factor Xa-inhibitors), the CASTRO study (CRP apheresis by acute ischaemic stroke) and the PRECIOUS study (prevention of complications in older patients with acute stroke) were launched in 2020.

It is also planned for 2021 the participation in multiple further studies of the phases II-III in the area of primary as well as secondary therapy, so that the study team was augmented through the addition of a full-time study physician (Mr. F. Tavares).

A special thanks goes to our study nurse Ms. Schirmer for her outstanding work.
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 10 MD students are supervised by the working group.

We are very pleased that Dr. M. Laible has strengthened the team of the cerebrovascular working group with a fo-

Wir freuen uns sehr, dass Frau Dr. Laible das Leitungsteam der zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe mit dem Schwerpunkt der zerebralen Mikroangiopathie verstärkt.

Zu einer verbesserten Betreuung und Behandlung von Schlaganfallpatienten in der Region Ost-Württemberg wurde ein Neurovaskuläres Netzwerk durch die Neurologische Abteilung im RKU initiiert und im Dezember 2016 gegründet. Mittlerweile 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 bestmöglichste 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. Regulär findet einmal im Quartal ein gemeinsames Netzwerktreffen und eine Morbiditäts- und Mortalitätskonferenz in einer der beteiligen Klinken ein gemeinsames Schlaganfallsymposium des Neurovaskulären Netzwerks statt, was 2020 aufgrund der Corona-Vorgaben leider pausiert werden musste. Für 2021 hoffen wir hier wieder Fahrt auf-

cus on cerebral microangiopathy since April 2020.

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.
Regularly, once a quarter year there is a joint network meeting and a morbidity and mortality conference in one of the participating clinics, which was unfortunately due to Corona rules paused in 2020. For 2021 we hope that we can pick up pace once again.

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

nehmen zu können.

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 erneut vor allem Herrn Prof. T. Kapapa aus 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. Trotz der coronabedingten Einschränkungen haben wir hier über 300 Patienten mit komplexen cerebrovaskulären Fragestellungen und Patienten für cerebrovaskuläre, sonographische Untersuchungen vorstellig. Ab Mitte 2021 planen wir eine Spezialambulanz für cerebrale Mikroangiopathien anzubieten.

Seit vielen Jahren besteht eine sehr gut etablierte 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“

thank especially Prof. T. Kapapa from the neurosurgical department and Dr. 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. Despite Corona-related limitations, 300 patients, who presented with complex cerebrovascular issues or for neurological ultrasound diagnostics, were treated in 2020.

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. For 2021, these groups are planning new group activities after the forced break.

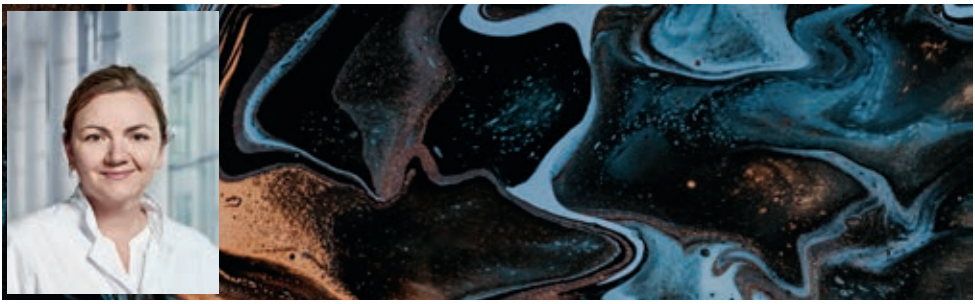
Our regular educational campaign for the regional population was due to pandemic in 2020 unfortunately not carried out. Even though, we hope that, in 2021, we once more are able to conduct an information event with the red “London Bus” on the Münsterplatz, with cooperation with the Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (SDSH).

findet jeden ersten Montag im Monat statt. 2021 planen diese Gruppen nach Ihrer Zwangspause erneute Gruppenaktivitäten.

Unsere reguläre Aufklärungsaktion der regionalen Bevölkerung konnten 2020 pandemiebedingt leider nicht durchgeführt werden. Wir hoffen aber 2021 erneut auf dem Münsterplatz eine Informationsveranstaltung mit dem roten „London-Bus“ in Kooperation zur Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (SDSH) durchführen zu können.

4.16 Stroke Unit

Leitung:
Dr. K. Althaus



Vertretung:
Dr. S. Müller
Prof. Dr. E. Pinkhardt (ab 12/2020)

Ärzte:
der Stroke Unit Rotation

Wie auch in den letzten Jahren wurden 2020 rund 1200 Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis im RKU behandelt, womit die Abteilung die zentrale Versorgungseinrichtung für Patienten mit frischem Schlaganfall im Großraum Ulm/Neu-Ulm ist. Dabei sind die cerebrovaskulären Ereignisse erneut mit den epileptischen Anfällen der häufigste Zuweisungsgrund der über 4300 Notfallvorstellungen in unserer Notaufnahme.

Von den allen Patienten **mit einem cerebrovaskulären Ereignis wurde bei 4,2% eine retinale Ischämie, bei 17,2% eine TIA, bei 70,4% ein ischämischer Schlaganfall und bei 7,8% eine intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung oder sub-**

4.16 Stroke Unit

Head:
Dr. K. Althaus

Deputy head:
Dr. S. Müller
Prof. Dr. E. Pinkhardt (12/2020)

Physicians:
Of the Stroke Unit rotation

As in previous years, about 1,200 patients with a cerebrovascular event were treated at the RKU in 2020, making the department the central care facility for patients with acute stroke in the greater Ulm / Neu-Ulm area. Once again, cerebrovascular events with epileptic seizures, are the most common cause of the 4300 emergency presentations in our emergency room.

Considering all patients who had a cerebrovascular event, 4,2 % were diagnosed with retinal ischemia, 17,2 % with a TIA, 70,4 % with an ischemic stroke and 7,8 % with intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage or subdural hematoma. The majority of these patients were treated in the stroke unit, which is certified as a com-

durales 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 2020 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. 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 Wis-

prehensive stroke center by the German Stroke Society (DSG). Intubated and particularly severely diseased patients can additionally 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 2020.

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

With the positive „Mismatch“-studies from 2018 and 2019, in which we were involved as a study center (wake-up and ECASS-4), our treatment standard for MRI-based acute stroke diagnostic had been confirmed. This enables us to carry-out individual intravenous lysis therapy also when uncertain of the time of symptom onset.

In 2020, as in previous years, the intravenous thrombolysis rate was exceedingly high in national as well as in international comparison, representing 30% of patients with ischemic stroke with a regular door-to-needle time of less than 30 minutes.

sen um den Zeitpunkt des Symptombeginns individualisiert eine intravenöse Lysetherapie durchführen.

2020 lag bei uns die intravenöse Lyserate erneut wie in den Vorjahren sowohl im nationalen wie im internationalen Vergleich äußerst hoch bei **30 % aller Patienten mit ischämischem 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. In unserer eigenen biplanen Angiographieeinheit konnten akut über 100 Schlaganfallpatienten mit proximalen Gefäßverschüssen schnell und effektiv interventionell mittels Thrombektomie behandeln werden. **Von den rund 800 Patienten mit der Aufnahmediagnose eines akuten ischämischen Schlaganfall wurden über 13% der Patienten einer akuten Thrombektomie zugeführt**.

Diese hohe Lyse- und Thrombektomierate basiert zum einen auf einer engen Zusammenarbeit mit dem Rettungsdienst welche die Akutpatienten mit dem Ziel einer möglichst kurzen prähospitalen Zeitspanne zuweist. Zum anderen hat sich die 24/7-bereitstehende Kernspintomographie

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

We were able to treat over 100 stroke patients with an acute ischemic stroke and a proximal vascular occlusion in our biplane angiography unit quickly and effectively through thrombectomy. Of the approximately 800 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-ready magnetic resonance imaging has already established itself in the last few years as a decisive criterion for the individualized indication for recanalization therapy. The imaging options with free access to the MRI are in particular necessary when making therapy decisions outside standard approvals and this enables us to perform individualized therapy. Last but not least, this high rate of recanalizing procedures is only possible with a highly specialized and experienced team of doctors, nurses and MTAs in neurology and neuroradiology.

auch schon in den letzten Jahren als entscheidendes Kriterium für die individualisierte Indikationsstellung zur Rekanalisationstherapie etabliert. Die bildgebenden Möglichkeiten mit dem freien Zugang zum MRT sind insbesondere bei Therapieentscheidungen außerhalb der Standardzulassungen notwending, womit eine individualisierte Therapie möglich ist. Nicht zuletzt ist diese hohe Lyse- und Thrombektomierate nur mit einem hoch spezialisierten und auch routinierten Team aus Ärzten, Pflege und MTAs der **Neurologie und Neuroradiologie** möglich.

Die Entwicklungen 2020 sind erneut ein Beleg für die hervorragende Arbeit des multiprofessionellen Pflege-, Therapeuten-, und Ärzteteams und spiegelt deren enorme Motivation und Einsatz für die Patientenversorgung auf höchstem Niveau wider.

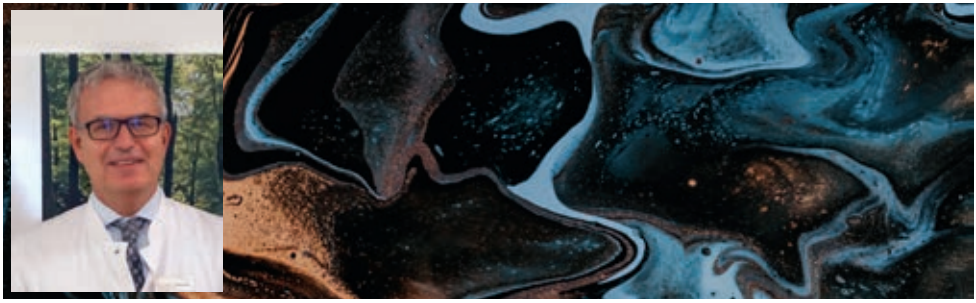
The developments in 2020 are once again evidence of the excellent work from the multi-professional stroke team of nurses, therapists and doctors. It reflects their enormous motivation and commitment to patient care at the highest level.

4.17 Notaufnahme

Leitung:
Prof. Dr. J. Kassubek

4.17 Emergency Unit

Head:
Prof. Dr. J. Kassubek



Ärzte der Notaufnahme:
Dr. K. Althaus (Oberärztliche Vertretung)
Dr. I. Breskovska (1. Januar bis 30. Juni)
Dr. K. Engelhardt (1. Juli bis 31. Oktober)
Dr. T. Kocar (1. Januar bis 31. Dezember)
Dr. M. Kunz (1. Januar bis 31. Dezember)
Dr. D. Rapp (1. November bis 31. Dezember)

Aufgrund der stetig wachsenden Zahl an notfällig vorgestellten neurologischen Patienten besteht seit 2016 die Notaufnahmestation im RKU. Im Jahr 2020 kam die Notaufnahme in der Pandemie-Situation mit einem umfangreichen Hygienekonzept ihrer Aufgabe in der Versorgung neurologischer Patientinnen/Patienten der Region nach mit etwa 4300 Notfall-Aufnahmen. So konnte die Notaufnahmestation 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 einem multiprofessionellen Team und gehört der

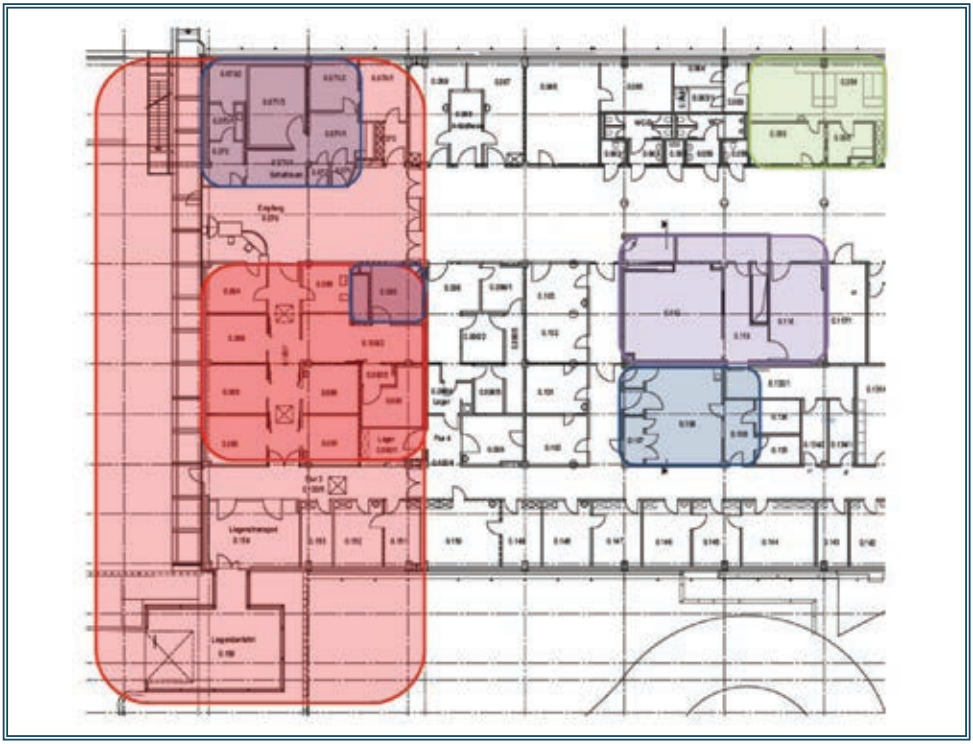
Physicians:
Dr. K. Althaus (Senior physician representation)
Dr. I. Breskovska (January 1st to June 30th)
Dr. K. Engelhardt (July 1st to October 31st)
Dr. T. Kocar (January 1st to December 31st)
Dr. M. Kunz (January 1st to December 31st)
Dr. D. Rapp (November 1st to December 31st)

Due to a constantly growing number of emergency patient admissions to the Department of Neurology, University Hospital Ulm at RKU, the emergency unit was established in 2016. In 2020, the emergency unit, with a strict hygiene concept for the the COVID-19 pandemic situation, could care for about 4,300 emergency patient admissions. Thus, the emergency unit could fulfill its priority task of the optimisation of the medical care for neurological emergency patients, at minimum time and following up-to-date standards of evidence-based medicine.

The emergency unit has a multiprofessional team and constitutes the highest level of maximum care, for all emer-

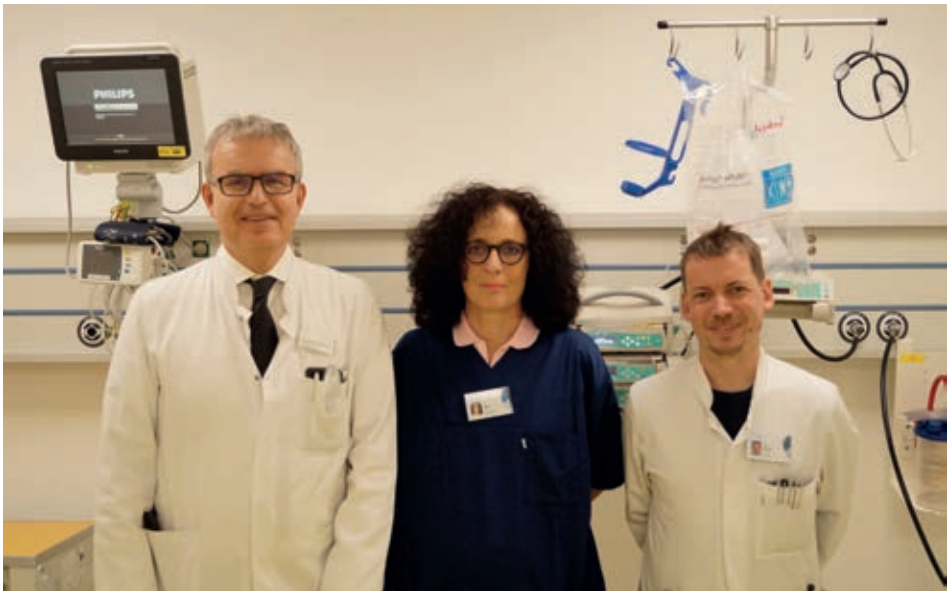
Stufe der Maximalversorgung an. Sie ist die Eintrittspforte für alle ungeplanten Akutpatienten in unserer Klinik; ein Schwerpunkt liegt natürlich in der Schlaganfallversorgung, darüber hinaus zeigte sich 2020 erneut, dass Patienten aus dem gesamten Spektrum neurologischer Erkrankungen von der Struktur der Notaufnahmestation 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 2020 wurden 112 Angiographien zur Revaskularisierung durchgeführt.

gency 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 2020, 112 patients could be referred to catheter angiography / revascularisation. In addition, diagnostic procedures like EEG and CSF diagnostics are available 24/7.



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.

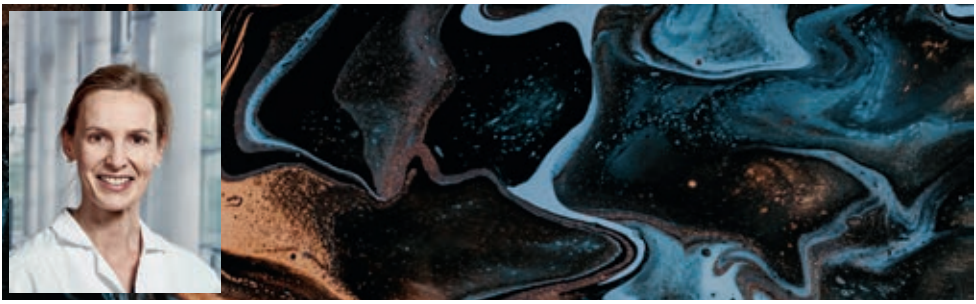
This infrastructure concept is the prerequisite for optimised diagnostic and therapeutic procedures in emergency patients, their continuous monitoring, and the initiation of the follow-up therapy for the potential further in-patient treatment as soon as possible. Our department, thus, constitutes continuous care for these patients with emergency treatment first and then follow-up therapy, targeting the re-integration to their environment as soon as possible.



The Emergency Unit Team (from left zu right): Prof. Dr. J. Kassubek (senior medical director emergency room), M. Weber (team leader emergency room care), Dr. M. Kunz (doctor emergency)

4.18 Intensivstation

Leiterin:
PD Dr. med. Sarah Jesse



Team:
Dr. med. P. Fathinia
S. Ileva

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.

4.18 Intensive Care Unit

Head:
PD Dr. med. Sarah Jesse

Team:
Dr. med. P. Fathinia
S. Ileva

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 Deparment of Neurology and to 10% from the Departments of Orthopedics and Paraplegia. Of these patiens, 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-konvulsiven 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.

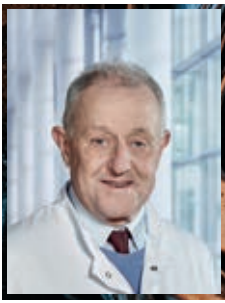
Eine besondere Herausforderung des Jahres 2020 war die zusätzliche Versorgung an COVID-19 erkrankter intensivpflichtiger Patienten im RKU, die für das Team der Intensivpflege eine neue Erfahrung darstellte. Dank der von der Hygiene erstellten Konzepte sowie dem außerordentlichen Engagement der Intensivpflege konnten diese Patienten neben dem üblichen Patientengut auf unsere Intensiveinheit hervorragend versorgt werden.
Ziele der nächsten Jahre stellen neben der intensivmedizinischen Ausbildung neurologischer Kollegen im Rahmen der Facharztaus- und Weiterbildung die Erweiterung unseres Patientenspektrums in Zusammenarbeit mit der seit 2021 neu besetzten Neuroradiologie dar.

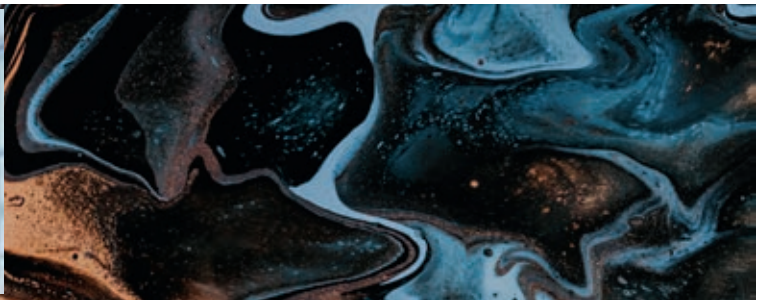
lepticus, indication for neurosurgical interventions in cases of expansive ischemia, bleeding and cerebrospinal fluid circulatory disturbances. Furthermore, diagnostic measures were performed for the detection of irreversible loss of brain function.
The facilities of the intensive care unit allow all 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.
A special challenge and experience of the year 2020 was the additional care for patients, sick with COVID-19. Owing to the hygiene concepts and the extraordinary commitment of the nursing staff, those patients could be treated among the usual patient population.
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 the patient population in collaboration with the new engaged department of neuroradiology.

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

4.19 Geriatrie in der Neurologie

Leiter:
Prof. Dr. A.C. Ludolph





Team:
Prof. Dr. E.H. Pinkhardt
Prof. Dr. J. Kassubek
PD Dr. A. Rosenbohm
Prof. Dr. I. Uttner
Dr. R. Koenen (bis 31.10.2020)
N. Oumeddah (bis 15.11.2020)
B. Salah (01.06. bis 31.12.2020)
H. M. Amine (seit 16.05.2020)
S. Sanjay (seit 01.10.2020)

Psychologen:
C. Habermaier, M.Sc. (bis 30.09.2020)
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 Di-

4.19 Geriatrics in Neurology

Head:
Prof. Dr. A.C. Ludolph

Team:
Prof. Dr. E.H. Pinkhardt
Prof. Dr. J. Kassubek
PD Dr. A. Rosenbohm
Prof. Dr. I. Uttner
Dr. R. Koenen (until 31.10.2020)
N. Oumeddah (until 15.11.2020)
B. Salah (01.06. bis 31.12.2020)
H. M. Amine (since 16.05.2020)
S. Sanjay (since 01.10.2020)

Psychologists:
C. Habermaier, M.Sc. (until 30.09.2020)
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 democrafic change. In geriatric medicine, two-thirds of the diagnoses are neurological-psychiatric. As the proportion of older people increases, the professio-

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

Im gesamten RKU wurden 2020 rund 3.200 Patienten mit einem Alter über 65 Jahre stationär behandelt, davon etliche mit geriatrischem Kontext. In der Neurologie waren insgesamt knapp 52 % 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 geriatriespezifische Multimorbidität und aufgrund von komplexen Krankheitsbildern einen geriatriespezifischen Versorgungsbedarf auf. Bei diesen Patienten kommt zur Identifikation und optimalen Betreuung der „Geriatrie-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

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

In 2020, around 3.200 patients over the age of 65 were hospitalized in the entire, several of them with a geriatric context. Almost 52 % 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 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.

der akut-neurologischen Behandlung werden die Patienten entsprechend 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 Selbständigkeit der Patienten im Rahmen ihrer individuellen körperlichen, kognitiven und sozialen Ressourcen. Hierbei bieten wir insbesondere auch Patienten mit eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit, z.B. im Rahmen von Demenzerkrankungen, die Möglichkeit einer multimodalen Frührehabilitation an.

Um den speziellen Bedürfnissen von Patienten mit Demenz gerecht zu werden, wurde für die Neurogeriatrie ein Betreuungs- und Behandlungskonzept entwickelt, dem der Ansatz der Selbsterhaltungstherapie (SET) zugrun-

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

The main focus is in cerebrovascular and neurodegenerative diseases (including cerebral ischemia, intracerebral bleeding, dementia, Parkinson‘s disease). The goal of treatment is the promotion of social participation as well as the independence of the patients in accordance with their individual physical, cognitive and social resources. In particular, we offer patients with reduced cognitive performance (e.g. in the context of dementia) the possibility of multimodal early rehabilitation.
To meet the special needs of patients with dementia, a nursing and treatment concept was developed for neurogeriatrics based on the self-maintenance therapy (SMT/SET) approach. By means of specific nursing, therapeutic and medical measures, efforts are being made to reduce the stress that particularly affects in cognitively impaired patients during a hospital stay. For this purpose, we offer additional activities such as art therapy or activating nursing measures. Within the therapy units, goals and procedures are adapted to the individual needs, possibilities and limitations of the patients. It is particularly important for us to ensure the functional improvement that has been achieved in the hospital endures beyond the hospital stay.
This sustainability includes, in particular, early integration of relatives and professional caregivers into the patient’s treatment. Planning of further

de liegt. Mit gezielten pflegerischen, therapeutischen und medizinischen Maßnahmen wird angestrebt, die Belastungen, die gerade bei kognitiv beeinträchtigten Patienten während des Krankenhausaufenthaltes entstehen, zu reduzieren. Hierzu werden z.B. zusätzliche Aktivitäten wie Kunsttherapie, 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 angebo-

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,

ten werden.

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 Geriatrische 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 and Langenau (Alb-Donau District). The Department of Neurology at the RKU was one of the original departments when the centre was founded on 31 March 1995.
The head physician of the AGAPLESION Bethesda Klinik Ulm, Prof. Michael Denkinger, 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. Elmar Pinkhardt, Neurologie RKU Ulm, has the position of Managing Director.
For over 20 years, the GZU has been the first point of contact for clinics and all institutions of the elderly in the city and the county.

Specialist Outpatient Clinics - Geriatrics

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

Scientific projects on issues relevant to geriatrics

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

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. Elmar Pinkhardt, Neurologie RKU Ulm inne.
Seit über 20 Jahren ist das GZU der erste Ansprechpartner für Kliniken und alle Institutionen der Altenhilfe in Stadt und Landkreis.

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

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

nerative 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. Denkinger), 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. Denkinger), 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 and cognitive deficits and to determide whether this is cost-effective in the German health care system from the

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

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 2020, our teaching was again rated as excellent.
The special aspects of care required by neurogeriatric patients was highlighted in the following courses:

- Q7, Medicine of Aging (Prof. Dr. Dorst, PD Dr. Jesse, Dr. R. Kassubek, Dr. S. Müller, Prof. Dr. Pinkhardt, Prof. Dr. Axel Riecker) Web seminar
- Integrated seminar - Module 9 “At the age of 66” (Prof. Dr. Uttner)

Lehre Geriatrie

Auch im Jahr 2020 wurde die Lehre wieder exzellent evaluiert.

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

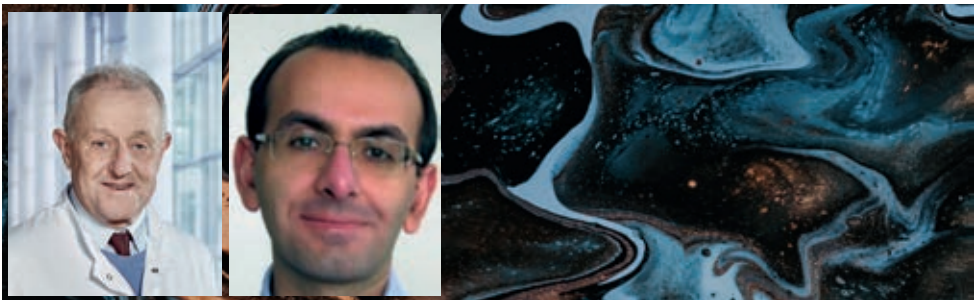
- Q7, Medizin des Alterns (Prof. Dr. Dorst, PD Dr. Jesse, Dr. R. Kassubek, Dr. S. Müller, Prof. Dr. Pinkhardt, Prof. Dr. Axel Riecker) als Web-Seminar
- Integriertes Seminar-Modul 9 „Mit 66 Jahren“ (Prof. Dr. Uttner)

5

Forschungs-bereiche / Laboratorien
Research areas / Laboratories

5.1 Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen

Leiter:
Prof. Dr. med. A.C. Ludolph
Prof. Dr. F. Roselli



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

Unser Forschungsteam konzentriert sich auf die Charakterisierung von verschiedenen Mausmodellen der ALS unter normalen Bedingungen und unter spezifischen Herausforderungen (die Umweltrisikofaktoren simulieren). Wir führen eine umfassende Evaluierung der ALS-Modelle durch, die nicht nur die motorische Leistung (unter Einbeziehung von nicht weniger als 5 verschiedenen motorischen Paradigmen) und die histologische Beurteilung der Motoneuronenerkrankung beinhaltet, sondern auch eine umfassende Evaluierung der vaskulären Integrität, des Stoffwechsels und der nicht-zerebralen Phänotypen. Derzeit nutzen wir drei verschiedene Modelle, die auf

5.1 Amyotrophic Lateral Sclerosis / Models of Motor System Disorders

Head:
Prof. Dr. med. A.C. Ludolph
Prof. Dr. F. Roselli

Team:
Prof. Dr. med. P. Wong
Prof. Dr. med. L. Dupuis
Dr. rer. nat. D. Wiesner
Dr. med. L. 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). We perform a comprehensive evaluation of ALS models that include not only motor performance (involving no less than 5 different motor paradigms) and histological assessment of motoneuron disease but also a comprehensive evaluation of vascular integrity, metabolism and non-cerebral phenotypes. Currently we exploit three 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

Mutationen in der Superoxid-Dismutase 1 basieren, ein Knock-in-Modell, das auf Mutationen im FUS-Gen basiert (ursprünglich von Luc Dupuis entwickelt), ein transgenes Modell von TDP-43 (ursprünglich von Philip Wong entwickelt); wir untersuchen auch zwei Modelle der SMA durch nationale Kooperationen und wir untersuchen auch doppelt-transgene Mausmodelle, um neue Modifikatoren der Motoneuron-Anfälligkeit zu identifizieren. Wir sind dabei, neue Modelle durch internationale Kollaborationen zu akquirieren.

Luc Dupuis), one transgenic model of TDP-43 (originally developed by Philip Wong); we also study two models of SMA through national collaborations and we also study double-transgenic mouse models to identify new modifiers of motoneuron vulnerability. We are in the process of acquiring new models through international collaborations. We also provide an AAV production platform to enable virus-based ALS models, including local injection and global expression of mutant proteins.

Prof. Dr. L. Dupuis
INSERM, Strasbourg, Frankreich

Prof. Dr. P. Wong
Johns Hopkins University, Baltimore

Wir stellen auch eine AAV-Produktionsplattform zur Verfügung, um virusbasierte ALS-Modelle zu ermöglichen, einschließlich lokaler Injektion und globaler Expression von mutierten Proteinen. Unsere Gruppe nutzt eine Reihe von histologischen Techniken (von der STED-Mikroskopie über die konfokale Mikroskopie bis hin zur Mikroskopie mit Ein-Ebenen-Beleuchtung), um mehrere Skalen der anatomischen Auflösung abzudecken; wir setzen eine Reihe

Our group exploits a number of histological techniques (from STED microscopy to confocal microscopy to single-plane illumination microscopy up) 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

von etablierten und neu entwickelten motorischen Paradigmen ein, um das Fortschreiten der Krankheit zu untersuchen, und wir verwenden Antikörper-Arrays, um neue Marker und neue Mediatoren der Krankheit zu identifizieren, die von mehreren Krankheitsmodellen geteilt werden. Wir unterhalten enge Kooperationen mit anderen Gruppen in der Abteilung, um den Einsatz von Kleintier-MRT für strukturelle Bildgebung, Diffusions-Tensor-Bildgebung und Magnetresonanz-Spektroskopie in ALS-Modellen zu ermöglichen (und wir freuen uns darauf, die multimodalen Bildgebungsansätze durch Kooperationen mit mehreren Gruppen auf dem Campus weiter auszubauen).

Unsere Forschung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Luc Dupuis (INSERM, Strasbourg, Frankreich), Prof. Dr. Dr. Francesco Roselli (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Ulm) und Prof. Dr. P. Wong, Johns Hopkins University, Baltimore. Wir arbeiten in enger Kooperation mit dem Bildgebungszentrum „Molecules to Man“ der Universität Ulm.

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

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

5.2 Epidemiologisches ALS-FTD-Register Schwaben

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

Study Nurses:
I. Kraft-Oberbeck
N. Lämmle
I. Dobias

Seit 2010 kann das erste deutsche epidemiologische ALS Register Schwaben mit der angegliederten Fall-Kontroll-Studie epidemiologische Daten in Deutschland zur Inzidenz und Prävalenz der ALS erheben. 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 neuerdings auch psychiatrischen Kliniken und Praxen sowie den umliegenden

5.2 Epidemiological ALS FTD Registry Swabia

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

Study Nurses:
I. Kraft-Oberbeck
N. Lämmle
I. Dobias

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 hospitals. Under the direction of Prof. Lu-

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 wohnortbezogenen Kontrollen möglich, Aussagen über die Risikofaktoren zu etablieren. In 2020 ist es gelungen, einige Biomarker aus Daten des Registers zu gewinnen und interessante Hinweise zum Verlauf der Erkrankung zu erhalten.

Eine Vielzahl von Stoffwechselveränderungen, einschließlich einem erhöhten Auftreten von Diabetes mellitus (DM) und erhöhte Blutfette wurden bei Amyotropher Lateralsklerose bereits beschrieben. Das Ziel dieser Studie war es, die Zusammenhänge der Einnahme von Fettsenkerpräparaten (Statine) und der Vorgeschichte eines Diabetes mellitus mit dem Ausbruch der und dem Überleben bei Patienten mit ALS zu untersuchen. Insgesamt 501 Patienten (Durchschnittsalter 65,2 ± 10,9 Jahre; 58,5% Männer) aus dem ALS-Register wurden ausgewertet.

Ergebnisse: Das Alter des ALS-Auftre-

dolph and PD 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 2020, several biomarkers were obtained from data from the registry and new information on the course of disease in ALS patients was obtained.

A variety of metabolic changes, including an increased incidence of diabetes mellitus (DM) and increased blood lipids were associated with amyotrophic lateral sclerosis as already described. The aim of this study was to establish the relationships between the ingestion of fat-lowering preparations (statins) and a history of diabetes mellitus with the To investigate onset and survival in patients with ALS.

A total of 501 patients (mean age 65.2 ± 10.9 years; 58.5% men) were evaluated.

Results: The age of ALS onset in patients with diabetes was 4.2 years later than in patients without diabetes. Heavier patients had a more favorable prognosis (long-term res survival with

tens bei Patienten mit Diabetes lag 4,2 Jahre später als bei Patienten ohne Diabetes. Schwerere Patienten hatten eine günstigere Prognose (längeres Überleben mit ALS) als leichte Patienten (> 27,0 kg / m²gegenüber <22,0 kg / m2) Die Einnahme eines Statins zeigte keinen Zusammenhang mit der Überlebensdauer einer ALS.
Diese Studie unterstützt die Ansicht, dass Statine nicht schädlich sind und deshalb bei ALS nicht abgesetzt werden sollten. Offensichtlich scheint ein Diabetes mellitus (oder das dabei vorhandene Stoffwechselprofil im Blut) einen schützenden Effekt zu haben, worauf der verzögerte Beginn hinweist. Konsequent liefert diese Studie weitere Belege, dass ein hoher Body-Mass-Index ein positiver Prognosefaktor bei ALS ist. Die Empfehlung an Patienten lautet deshalb: versuchen Sie, Ihr Gewicht zu halten!
Wir untersuchten außerdem die Assoziationen der Serumkonzentration von Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1) mit dem Risiko und der Prognose von ALS. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) ist ein pluripotenter Wachstumsfaktor mit vielfältigen Funktionen im peripheren und zentralen Nervensystem. Bei ALS-Patienten waren die Plasma-IGF-1-Spiegel reduziert, was darauf hindeutet, dass die Achse Wachstumshormon (GH) / IGF-1 ein serologischer Marker für eine neuronale Degeneration sein könnte. Die Ergebnisse experimenteller Studien deuten darauf hin, dass niedrige IGF-1-Konzentrationen eine Rolle im Krankheitsverlauf der ALS spielen könnten, indem sie neurodegenerative Veränderungen be-

ALS) than light patients (> 27.0 kg / m² versus <22.0 kg / m²). Statin use showed no association with ALS survival.
This study supports the view that statins are not harmful and should not be stopped in ALS. Obviously, diabetes mellitus (or the metabolic profile in the blood that is present) seems to have a protective effect, which is indicated by the delayed onset. This study consistently provides further evidence that a high body mass index is a positive prognostic factor in ALS. The recommendation to patients is therefore: try to maintain your weight!

In the ALS Register Swabia, we also examined the associations of serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF1) with the risk and prognosis of ALS. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is a pluripotent growth factor with diverse functions in the peripheral and central nervous system. Plasma IGF-1 levels were reduced in ALS patients, suggesting that the growth hormone (GH) / IGF-1 axis may be a serological marker of neuronal degeneration. The results of experimental studies suggest that low IGF-1 concentrations may play a role in the course of ALS by accelerating neurodegenerative changes and worsening clinical symptoms. We found no association between IGF-1 levels in the blood and the risk of developing ALS. We found a statistically significant inverse relationship between continuous IGF-1 levels in blood and survival. Very high IGF-1 levels were associated with a better prognosis for ALS, suggesting that functions related to IGF-1 may be involved in survival.

schleunigen und die klinischen Symptome verschlimmern.
Im ALS-Register Schwaben untersuchten wir den Zusammenhang in einer Fall-Kontroll- bzw. Kohortenstudie. Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen IGF-1 Spiegeln im Blut und dem Risiko an ALS zu erkranken. Wir fanden einen statistisch signifikanten inversen Zusammenhang zwischen kontinuierlichen IGF-1-Konzentrationen im Blut und dem Überleben. Sehr hohe IGF-1-Werte waren mit einer besseren Prognose der ALS verbunden, was darauf hindeutet, dass Funktionen, die mit IGF-1 zusammenhängen, am Überleben beteiligt sein könnten.

Internationales Treffen Reisensburg 2.3. - 4.3.2020
„The Ulm International Meeting on ALS and FTD – Genetic and Metabolic Epidemiology"
Der Hintergrund verschiedener Register und Kohorten wurden vorgestellt und zusammen eine Strategie weiterer Forschungsansätze entwickelt.

Hier ein kurzer Überblick über verschiedene Register und die internationalen Gäste:

- Dr. Aziz präsentierte die Rheinlandstudie im Auftrag von Prof. Breteler (DZNE). Die Rheinlandstudie ist eine prospektive Kohortenstudie in Bonn und soll bis zu 30.000 Männern und Frauen im Alter ab 30 Jahren einbeziehen. Die körperliche und geistige Gesundheit der Teilnehmer soll über Jahrzehnte verfolgt werden. Informationen finden Sie unter www.

Reisensburg Castle, Günzburg, Germany, March 2 - 4, 2020
The Ulm International Meeting on ALS and FTD - Genetic and Metabolic Epidemiology

- Dr. Aziz presented the Rhineland Study on behalf of Prof. Breteler at DZNE. The Rhineland Study is a prospective cohort study and aims to include up to 30,000 participants of both men and women aged 30 years and over from the city of Bonn and asses their physical and mental health over their lifespan. The study is scheduled to run for decades and participants will be re-examined every 3-4 years. The questionnaire of this study is very intensive and will take 8 hours to complete with examinations. More info can be found on www.rheinland-studie.de
- Prof. Nagel then introduced the ALS register hosted in Ulm. The Swabia register is an ongoing regional register that was initiated around ten years ago. A case-control study with more than 400 cases and 800 controls was performed within this register.
- Prof. Logroscino shared his views on the epidemiology of ALS entitled "Where we stand now and where we go next?". He first introduced the population-based SLAP registry in Southern Italy followed by the EURALS network. Then he presented the recent global burden of disease (motor neuro diseases) and suggested future works that could be done in ALS.
- Prof. Schultze presented the po-

rheinland-studie.de

- Prof. Nagel führte dann das in ALS & FTD-Register Schwaben ein.
- Prof. Logroscino teilte seine Ansichten zur Epidemiologie der ALS mit dem Titel „Wo stehen wir jetzt und wohin gehen wir als nächstes?“. Er stellte zuerst das bevölkerungsbezogenes SLAP-Register in Süditalien vor, gefolgt vom EURALS Netzwerk.
- Prof. Schultze stellte die Leistungsfähigkeit von Super Computing in der medizinischen Forschung vor. Außerdem erläuterte er Computerserver beim DZNE und anderen Institutionen in Deutschland.
- Prof. Fan (über Skype) teilte seine Arbeiten zur Einrichtung eines regionalen ALS-Registers in Peking und ein nationales ALS-Netzwerk in China (www.chALSr.net). Zusätzlich präsentierte Prof. Fan die Artikel, die die klinischen Merkmale von ALS in Peking und Schwaben verglichen.
- Dr. Ingre (über Skype) stellte das ALS-Register in Schweden (Karolinska) vor. Die im Register aufgezeichneten detaillierten klinischen Merkmale sind einzigartig und sehr beeindruckend.
- Dr. Brathen (über Skype) zeigte die das ALS-Register in Norwegen. Das neu eingerichtete Register wird derzeit aufgebaut.
- Dr. Banzai präsentierte das ALS-Register in der Mongolei, das mit der Rekrutierung 2015 begann.
- Dr. Hamdi stellte das ALS-Register in Ägypten vor (Shams University, begonnen im Jahr 2018).

wer of super computing in medical research. Also, he introduced computing servers at DZNE and other institutions in Germany.

- Prof. Fan (via Skype) shared his works in establishing a regional ALS in Beijing and a national ALS network in China (www.chALSr.net). Additionally, Prof. Fan presented the articles that compared the clinical characteristics of ALS in Beijing and Swabia.
- Dr. Ingre (via Skype) introduced the ALS register at Karolinska and in Sweden. The detailed clinical features recorded in the register are unique and very impressive.
- Dr. Brathen (via Skype) showed the blueprint of the ALS register at regional level in Norway. The newly established register will welcome two new hospitals this year.
- Dr. Banzai presented the ALS register in Mongolia that started to recruit patients from 2015 and now has 92 patients in it.
- Dr. Hamdi shared the ALS register in Egypt that was initiated by Ain Shams University in 2018 and now has 70 patients.
- Prof. Couratier introduced the ALS register in France including the FRALim register which could enroll 1763 patients each year, BaMaRa, FILSLAN, and the European Initiative for Rare Diseases (orpha.net). Prof. Couratier proposed to develop a well-organized system to collect quality data for ALS research nationally.
- Dr. Dorst shared the works from the German MNT network and

- Prof. Couratier führte in das ALS-Register in Frankreich ein, einschließlich des FRAL im Register, in das jedes Jahr 1763 Patienten aufgenommen werden könnten. Prof. Couratier schlug vor, ein gut organisiertes Sammelsystem zu entwickeln, um Qualitätsdaten für die ALS-Forschung auf nationaler Ebene zu erhalten.
- Dr. Dorst erläuterte die Arbeiten des deutschen MND-Netzwerks.
- Prof. Weishaupt stellte die Genetik der ALS in Deutschland vor und Dr. Tselmen Daria teilte ihre Arbeit über ALS in der Mongolei im Auftrag von Prof. Munkhbat.
- Prof. Otto diskutiert die Epidemiologie der FTD in Deutschland.
- Prof. Landwehrmeyer stellt das europäische Netzwerk für Huntington-Krankheiten (www.euro-hd.net oder www.ehdn.org) vor.

Beim Treffen konnten vielversprechende Ansätze einer weitergehenden internationalen Zusammenarbeit gefunden werden, um möglichst große und vergleichbare Daten in den einzelnen Ländern zu sammeln.

Swabia register. Several published and non-published articles were presented.
- Prof. Weishaupt presented the genetics of ALS in Germany and Dr. Tselmen Daria shared her work on ALS in Mongolia on behalf of Prof. Munkhbat.
- Prof. Otto introduced the epidemiology of FTD in Germany.
- Prof. Landwehrmeyer showed the European network on Huntingdon diseases (www.euro-hd.net or www.ehdn.org).

At the meeting, promising approaches to a more extensive international collaboration can be found to ensure the largest possible and comparable data in the individual countries to collect.

5.3 Neurologisches Aphereseund Therapiezentrum (NATZ)

Leiter:
Prof. 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 im Rahmen von klinischen Studien erprobt.

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

5.3 Neurological Center for Apheresis and Therapies (NATZ)

Head:
Prof. 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.

Main focus of the NATZ is the apheresis, which is an extracorporal therapy aiming at the removal of specific plasma proteins like autoimmune antibodies. Applied techniques comprise the well-known plasma exchange (PE) in which the patient`s plasma is partially exchanged by a replacement solution, and immunoadsorption (IA) in

ersetzt wird, und die Immunadsorption (IA) mit Hilfe derer hochselektiv Immunglobuline gebunden und aus dem Blut der Patienten entfernt werden können, zur Anwendung. Indikationen sind verschiedene neurologische Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis und Autoimmun-Enzephalitiden. In Abb. 1 ist die Verteilung der Apherese-Therapien von 2013-2020 auf die einzelnen Krankheitsbilder dargestellt. Mit über 200 behandelten Patienten und über 400 Therapiezyklen führt das NATZ in Ulm weltweit die meisten Immunadsorptionen durch.

Im Jahr 2020 publizierten wir eine systematische Auswertung aller Nebenwirkungen und Komplikationen, die bei unseren mit IA oder PE behandelten Patienten auftraten. Hierbei zeigte sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil beider Verfahren mit lediglich 3 als schwer zu klassifizierenden Komplikationen in der IA-Gruppe (eine schwere Pneumonie, eine Sepsis und ein Pneumothorax) und keine schwere Komplikation in der PE-Gruppe in insgesamt 548 Therapiezyklen (ein Therapiezyklus besteht aus i.d.R. 5 Behandlungen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen).

Darüber hinaus starteten wir eine randomisierte klinische Studie, die den Effekt einer selektiven CRP-Apherese auf den Krankheitsverlauf beim ischämischen Schlaganfall untersucht. Das Verfahren basiert auf Untersuchungen, die belegen, dass nicht durch Infektionen bedingte CRP-Erhöhungen

which immunoglobulins are removed selectively bei specific adsorbers. PE and IA are applied in a variety of autoimmune disorders, such as multiple sclerosis, Guillain-Barré-Syndrome, myasthenia gravis, and autoimmune encephalitis. Figure 1 shows the distribution of apheresis therapies between 2013-2020 among the specific disease entities. With over 200 patients treated and over 400 therapy cycles performed between 2013 and 2020, the NATZ in Ulm performs most IA treatments worldwide.

In 2020, we published a systematic analysis of all adverse events and complications which occurred in patients treated with either PE or IA in our center between 2013 and 2020. Both procedures showed a very good safety profile as only 3 severe adverse events (one severe pneumonia, one sepsis, and one pneumothorax) occurred in the IA group, and none in the PE group among 548 therapy cycles (one therapy cycle consists of 5 treatments on 5 consecutive days).

Furthermore, we initiated a randomized controlled trial which investigates the effect of selective CRP apheresis on the course of disease after ischemic stroke. The procedure is based on research which shows that CRP elevations after ischemic stroke triggers immunological effects which ultimately lead to phagocytosis of damaged, but still salvageable neurons, potentially worsening the clinical outcome.

For 2021 we are planning the conduc-

immunologische Effekte triggert, die zur Phagozytose geschädigter, aber potentiell noch zu rettender Nervenzellen führen und das Outcome möglicherweise verschlechtern.

tion of two clinical studies which investigate the efficacy of IA in CIDP and GBS compared to standard therapy.

	IA	PE	Total	P
Patients (cycles)	219 (435)	65 (113)	284 (548)	
Treatments per cycle	5	5		
Processed PV per treatment	2.0–2.5-fold	0.7–fold		
Age (years)	51.0 (36.0–62.0)	45.5 (34.5–63.0)	50.0 (36.0–62.0)	0.68
Sex				
male	94 (42.9 %)	27 (41.5 %)	121 (42.6 %)	0.89
female	125 (57.1 %)	38 (58.5 %)	163 (57.4 %)	
BMI (kg/m²)	24.3 (21.8–27.8)	25.2 (21.6–27.5)	24.6 (21.8–27.8)	0.67
Diagnosis				
MS	72 (32.9%)	21 (32.3%)	93 (32.7%)	
CIS	28 (12.8%)	10 (15.4%)	38 (13.4%)	
NMOSD	3 (1.4%)	2 (3.1%)	5 (1.8%)	
AE	15 (6.8%)	2 (3.1%)	17 (6.0%)	
CIDP	30 (13.7%)	4 (6.2%)	34 (12.0%)	
GBS	17 (7.8%)	10 (15.4%)	27 (9.5%)	
MG	4 (1.8%)	0	4 (1.4%)	
SPS	3 (1.4%)	1 (1.5%)	4 (1.4%)	
SLE	1 (0.5%)	2 (3.1%)	3 (1.1%)	
Other	46 (21.0%)	12 (18.4%)	58 (20.4%)	

Abb.1 Charakteristika aller zwischen 2013-2020 im NATZ mittels Plasmaaustausch (PE) oder Immunadsorption (IA) behandelter Patienten.

PV – Plasmavolumen ; BMI – Body Mass Index; MS – Multiple Sklerose; CIS – Klinisch Isoliertes Syndrom; NMOSD – Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankung; AE – Autoimmun Enzephalitis; CIDP – Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie; GBS – Guillain-Barré Syndrom; MG – Myasthenia Gravis; SPS – Stiff Person Syndrom; SLE – Systemischer Lupus Erythematodes

Für 2021 ist die Durchführung zweier weiterer klinischer Studien geplant, welche die Wirksamkeit der IA bei

Apart from apheresis, we conduct the intrathecal application of antisense oligonucleotides in patients with spinal

CIDP und GBS gegenüber den jeweiligen Standard-Therapien untersuchen. Über die Apherese-Behandlungen hinaus werden im NATZ insbesondere auch die intrathekalen Antisense-Oligonukleotid-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.

muscular atrophy (SMA), M. Huntington, and amyotrophic lateral sclerosis (SOD1 mutation) as well as multiple other clinical studies for various neuromuscular disorders in the NATZ.

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

5.4 Klinische Neuroanatomie: Pathoanatomie neurodegenerativer Erkrankungen (AG Braak)

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

5.4 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)

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: Alpha-Synuklein-Protein 'seeding' und 'strains'
- im zentralen und enterischen Nervensystem
- Silberkorn Krankheit: Morphologie einer relativ unbekannten Tauopathie
- Amyotrophe Lateralsclerose: Ausbreitungswege des phosphorylier-

Coworker:
S. Feldengut (MTA)

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 seeding and strains in nerve cells of the human nervous system (central, enteric).
- Argyrophilic grain disease: Morphology and 'strain' analysis of a relatively little-studied tauopathy.
- Amyotrophic Lateral Sclerosis: Possible spreading patterns of the

ten 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 Stopschinski (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 temporalen Allokortex (J Neuropathol Exp Neurol 2020) detailliert erfasst. Nachfolgend ist eine Analyse der Entstehung von neuritischen Plaques, der letzten, erst in Endphasen des pathologischen Prozesses auftretenden Alzheimer-typischen Veränderung der Hirnrinde, geplant.

Morbus Parkinson:
Derzeit liegt der Schwerpunkt in der Analyse der verschiedenen Konformationen des Alpha-Synuklein-Proteins in allen 6 Stadien der Erkrankung im peripheren und enterischen Nervensystem. Kooperation mit Dr. Ronald Melki und Dr. Alexis Fenyi (Institut Francois Jacob (MIRCen), CEA and Laboratory of Neurodegenerative Diseases, Frankreich).

Ein weiterer 2020 Schwerpunkt bildet die Analyse des Vorkommens von

protein TDP-43.

Alzheimer's disease:
Currently, the focus is on the analysis of α-synuclein seeding and tau seeding and different tau protein conformations in the brain. Cooperation with Prof. Marc Diamond and Dr. Barbara Stopschinski (University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, USA).

With respect to the stereotypical regional progression of the Alzheimer's disease-associated tau pathology in the cerebral cortex, the characteristics of possible spreading pathways within the temporal allocortex were analyzed in detail (J Neuropathol Exp Neurol 2020). Studies also are planned to examine the origins and formation of neuritic plaques, which are the last Alzheimer's disease-associated cortical lesions to develop in the final phases of the pathological process.

Parkinson's disease:
Our primary focus is on the pathology in the central and enteric nervous systems, the analysis of α-synuclein amplification and 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 and Dr. Alexis Fenyi (Institut Francois Jacob (MIRCen), CEA and Laboratory of Neurodegenerative Diseases, France).

A further focus in 2020 was the finding of Lewy body pathology within the

Parkinson-typischer Lewy-Pathologie bei der häufigsten lysosomalen Speicherkrankheit, dem Morbus Fabry. Kooperation mit 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) (http://alzheimer-recherche.org/category/projets/projets-finances/grand-prix-europeen/); Hans & Ilse Breuer-Stiftung Alzheimer-Forschungspreis (Frankfurt/M) (https://www.breuerstiftung.de/stiftung/presse/pressemitteilungen/heiko-braak-erhaelt-alzheimer-forschungspreis-der-hans-und-ilse-breuer-stiftung/).

context of the most common lysosomal storage disease, Fabry disease. Cooperation with Prof. H. Reichmann (Department of Neurology, Technical University, Dresden).

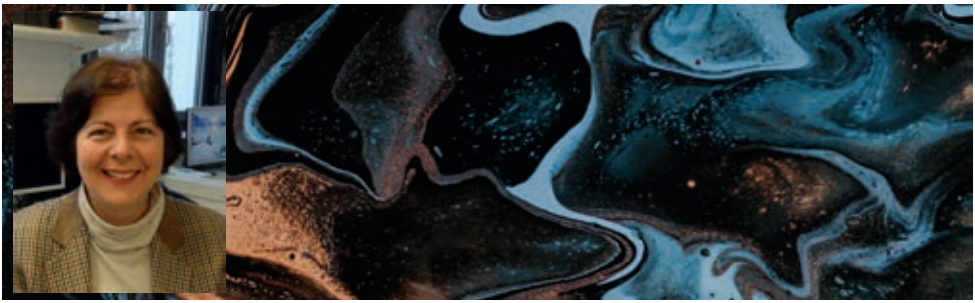
Amyotrophic Lateral Sclerosis:
The neuropathological staging concept proposed in 2013 serves as a basis for interpreting the findings by means of in vivo neuroimaging with the goal of diagnosing the disease and disease progression. Cooperation with Dr. Martin Gorges, Prof. J. Kassubek, Prof. A.C. Ludolph, and Prof. D. Yilmazer-Hanke (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) (http://alzheimer-recherche.org/category/projets/projets-finances/grand-prix-europeen/); Hans & Ilse Breuer Foundation Alzheimer's Research Award (Frankfurt/M; Germany) (https://www.breuerstiftung.de/stiftung/presse/pressemitteilungen/heiko-braak-erhaelt-alzheimer-forschungspreis-der-hans-und-ilse-breuer-stiftung/).

5.5 Klinische Neuroanatomie: Anatomie und Pathologie zerebrovaskulärer Erkrankungen (AG Yilmazer-Hanke)

Leitung:
Prof. Dr. D. Yilmazer-Hanke



Mitarbeiter:
Dr. N. Ouali Alami (Postdoc)
G. Ehmke (MTA)
P. Häring (MTA)

Der Schwerpunkt unserer Gruppe ist die Erforschung von Pathomechanismen zerebraler Mikroangiopathien, die zur Entwicklung der sogenannten vaskulären Demenz (VaD) führen und eine der wichtigsten Ursachen von Demenz sind. In der Lehre bieten wir mit der Unterstützung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG) externe Fortbildungskurse zur Anwendung von Braak'schen Techniken bei der Untersuchung von neurodegenerativen und vaskulären Veränderungen im menschlichen Gehirn an. Auch beteiligt sich die Arbeitsgruppe an der Lehre in den Bachelor- bzw. Masterprogrammen für Molekulare Medizin (MMU) sowie Molekular and Translational Neuroscience (MTN) an der Medi-

5.5 Clinical Neuroanatomy: Anatomy and Pathology of Cerebrovascular Disorders (WG Yilmazer-Hanke)

Leitung:
Prof. Dr. D. Yilmazer-Hanke

Mitarbeiter:
Dr. N. Ouali Alami (Postdoc)
G. Ehmke (MTA)
P. Häring (MTA)

The major focus of our group is the investigation of pathomechanisms of cerebral microangiopathies. Cerebral microangiopathies 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. We further offer external courses for teaching the anatomy and pathology of the human nervous system using Braak' techniques, which is coordinated and supported by the German Neuroscience Society, the Neurowissenschaftliche Gesellschaft (NWG). At University level, the Clinical Neuroanatomy contributes to teaching in the Bachelor / Masters Programs in Molecular Medicine (MMU) and in

zinischen Fakultät der Universität Ulm. 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. Auch zeigt sich, dass zerebrale Mikroangiopathien häufig nicht isoliert, sondern zusammen mit neurodegenerativen Erkrankungen auftreten, was auf gemeinsame oder zumindest auf überlappende Pathomechanismen hinweist. Das zeigt auch die Wichtigkeit bzw. Notwendigkeit der Untersuchung von zerebralen Mikroangiopathien für die Verbesserung von zurzeit vorhandenen Behandlungsstrategien bei humanen neurodegenerativen Erkrankungen.

Aufgrund ihrer geringen Größe werden zerebrokortikale Mikroinfarkte bei in vivo Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren oft übersehen. Auch erschwert die enorme Größe des menschlichen Gehirns die Entdeckung von zerebrokortikalen Mikroinfarkten in routinemäßigen neuropathologischen Untersuchungen. Unsere Untersuchungen lassen vermuten, dass Mikroinfarkte weitaus häufiger sind, als bisher angenommen wurde. In den letzten Jahren wurden zwar neue Methoden und höhere Feldstärken zur Detektion von zerebralen Mikroinfarkten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) entwickelt. Aufgrund der geringen Größe der Infarkte bleibt jedoch die in vivo Diagnostik schwierig. Im Berichtjahr haben wir deswegen in unseren Untersuchungen die pathoMolecular and Translational Neuroscience (MTN).

Cerebral 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. In addition, there is cumulating evidence that cerebral microangiopathies often contribute considerably to pathological events in human neurodegenerative diseases. This strongly suggests common, or the very least, overlapping pathomechanisms, and shows the importance and necessity of investigating cerebral microangiopathies for the improvement of current treatment strategies in human neurodegenerative diseases.

The clinical visualization and diagnostics of cerebral microinfarcts and related lesions with in vivo magnetic resonance imaging (MRI) is a still big challenge. Despite recent advancements that are based on the employment of clinical MRI scanners with higher magnetic field strengths and resolution as well as the development of new MRI protocols, cerebral microinfarcts still frequently escape detection in living patients. Moreover, due to the large size of the human brain a high proportion of the minuscule microinfarcts remains undetected in routine neuropathological investigations. These observations and our own findings suggest that the prevalence of microinfarcts might be higher than expected in the aging human brain. This year we therefore extended our investigations to new pathological and imaging markers of cortical cerebral microinfarcts, which allowed us a better characteri-

logischen Veränderungen bei zerebrokortikalen Mikroinfarkten in dicken Hirnschnitten durch die Anwendung von ex vivo MRT-Imaging-Verfahren genauer charakterisiert. Anschließend haben wir die MRT-Signale mit histologischen Veränderungen in den Mikroinfarkten korreliert. Hierfür konnten wir in Kooperation mit der Imaging Core Facility eine Einzelschnitt-MRT-Messtechnik entwickeln, die die Korrelation von Pathologien mit MRT-Signalen sowie MRT-Kontrasten erheblich verbessert. Mit dieser Technik konnten wir dann die MRT-Signale von kortikalen zerebralen Mikroinfarkten mit verschiedenen histopathologischen Merkmalen unterscheiden, was in Zukunft zur Verbesserung der in vivo Detektion der Mikroinfarkten beitragen wird.

Ein zweiter Schwerpunkt unserer Untersuchungen sind Endothelzellschäden und andere Veränderungen der Mikrogefäße in Marklagerläsionen (White Matter Lesions, WML), die mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke (BHS) einhergehen. Durch die Störung der BHS kommt es zur Extravasation von Serumproteinen und zu Gewebeschäden, die mit Demyelinisierung, Aktivierung von Mikroglia und Axonopathie in den WML einhergehen. In diesem Zusammenhang untersuchen wir die Entwicklung von Gefäßtaschen, die wir kürzlich in den WML entdeckt haben. Hierfür werden die Charakteristika von Gefäßtaschen im alternden Gehirn und bei verschiedenen zerebrovaskulären Erkrankungen analysiert. Um die Pathomechanismen von humanen zerebralen Mikroangiopathien zu erforschen, arbeitet unsere

zation of these microinfarcts in thick brain sections. In collaboration with the Imaging Core Facility, we developed a new ex vivo-MRI procedure for the identification of MRI signals of microinfarcts by scanning individual brain sections with single-section MRI. In a next step, the imaged sections were stained histologically, and the MRI signals and contrast of microinfarcts in these sections were directly matched to the pathological changes. This technique allowed us to distinguish the MRI signals of microinfarcts with different histopathological features, which will improve their in vivo detection in the future.

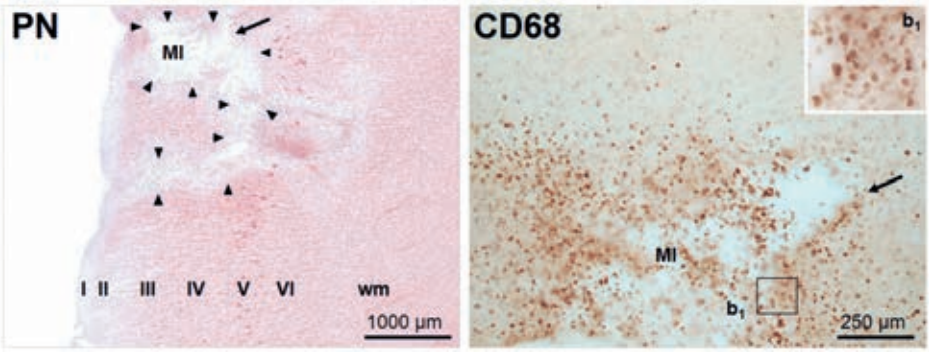
A second focus of our group encompasses investigations on white matter lesions (WML), which are frequently associated with a breakdown of the blood-brain-barrier (BBB). This causes extravasation of plasma proteins and tissue damage in the white matter that is associated with demyelination, microglial activation and axonopathy. Our investigations on various forms of endothelial damage in the subcortical microvasculature and the contribution of these pathologies to the development of WML are ongoing. In particular, we have been analyzing vascular bags, initially characterized by our group within WML, to follow up on their development in the aging brain and in neurovascular diseases. To further investigate pathomechanisms of human cerebral microangiopathies, our group also collaborates with colleagues at Ulm University on the establishment of animal models. The aim of the latter investigations is to study the role of as-

Arbeitsgruppe auch in Kooperation mit Kollegen an der Universität Ulm an der Entwicklung von Tiermodellen. In diesen Untersuchungen wird die Rolle der astrozytären Aktivierung von NF-κB bei VaD analysiert.

Da eine Früherkennung von Neurodegeneration und mikroangiopathischen Störungen für eine erfolgreiche Behandlung der Demenz essentiell ist, arbeiten wir weiterhin an der Etablierung 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 den klinischen zerebrovaskulären Arbeitsgruppen und der Schlaganfallambulanz, der Neurologischen Imaging-Gruppe und den Arbeitsgruppen Neurochemie und Neurodegeneration fortgesetzt.

trocytic NF-κB activation in VaD.

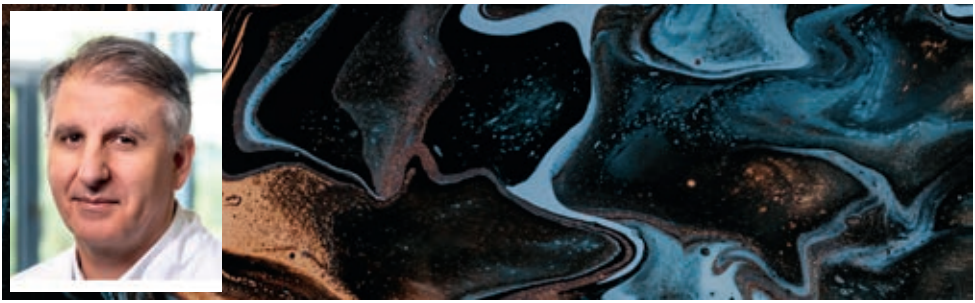
Our long term goal remains the identification of novel biomarkers and targets for the diagnostics and therapy of cerebral microangiopathies, which is critical for a successful treatment of patients with dementia. This requires clinical monitoring of patients with microangiopathies, investigations on cerebrospinal fluid biomarkers, and the further advancement of imaging techniques. Therefore, our group continues its close collaboration with the clinical cerebrovascular, neuroimaging, and neurochemistry of neurodegeneration units.



Cavitated cortical microinfarct (MI) occupying the superficial and middle layers of the cerebral cortex (numbered through I-VI), which has been visualized with the Pigment Nissl (PN) stain (left panel). The infarction zone and its rim are infiltrated by CD68-positive macrophages as seen in a neighboring section (right panel). Arrow heads: Boundaries of MI in PN stain. Arrows: Point to the same region of the MI in the two neigboring sections. ilmazer-Hanke et al. 2020, Acta Neuropathol Commun, in press.

5.6 Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie

Leiter:
Prof. Dr. H. Tumani



Ärzte:
PD Dr. S. Jesse
PD Dr. J. Lewerenz
Prof. Dr. M. Otto
Dr. M. Senel

Naturwissenschaftler:
Dr. S. Becker (Autoimmundiagnostik)
Dr. V. Lehmensiek (QM-Beauftragte, Liquor/)
Dr. A. Huss (PhD Post-Doc)
F. Bachhuber, MSc (PhD-Doktorandin)

Technische Assistenten:
R. Aksamija (Liquorlabor)
C. Ondratschek (Liquorlabor)
E. Demirtas (Liquorlabor)
J. Gutierrez Canales (Liquorlabor)
M. Leis (Autoimmundiagnostik)
D. Schattauer (Biobank)
A. Pabst (Biobank)
M. Türedi (Biobank)
S. Hübsch (Biobank)

Das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie hat im Jahr 2020 einen Probenumsatz von 3408

5.6 Laboratory for CSF diagnostics and clinical neurochemistry

Head:
Prof. Dr. H. Tumani

Physicians:
PD Dr. S. Jesse
PD Dr. J. Lewerenz
Prof. Dr. M: Otto
Dr. M. Senel

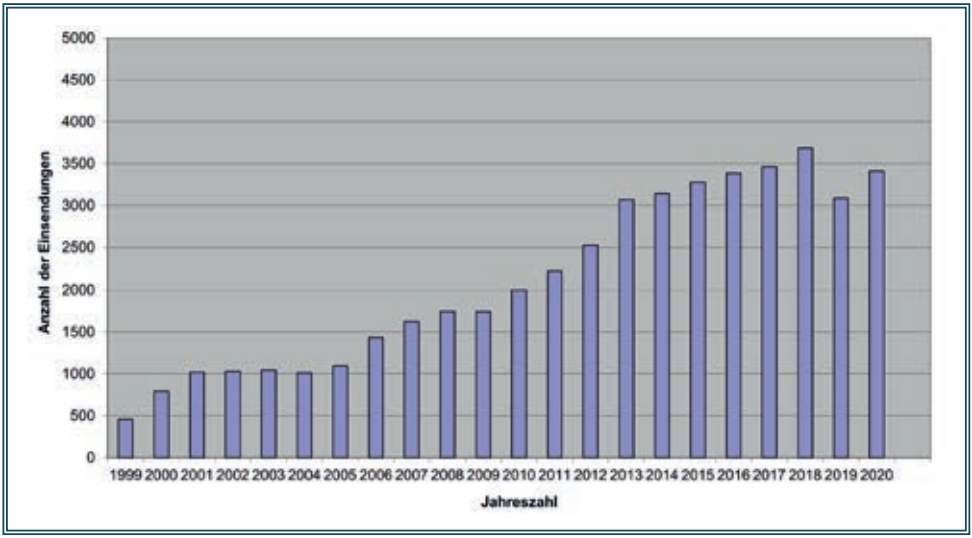
Scientists:
Dr. S. Becker (Autoimmune diagnostics)
Dr. V. Lehmensiek (QM-delegate, CSF/A)
Dr. A. Huss (PhD, Post-Doc)
F. Bachhuber, MSc (PhD, -student)

Technicians:
R. Aksamija (CSF-Laboratory)
C. Ondratschek (CSF-Laboratory)
E. Demirtas (CSF-Laboratory)
J. Gutierrez Canales (CSF-Laboratory)
M. Leis (Autoimmune diagnostics)
D. Schattauer (Biobank)
A. Pabst (Biobank)
M. Türedi (Biobank)
S. Hübsch (Biobank)

The laboratory for cerebrospinal fluid diagnostics and clinical neurochemistry achieved a sample turnover of

Liquor-Untersuchungen erzielt. Dies entspricht einer Steigerung von 9% zum Vorjahr. Der Anteil der untersuchten Proben von externen Einsendern betrug 47% und entspricht damit einer Steigerung von 21% zu 2019.

3408 cerebrospinal fluid examinations in 2020. This represents an increase of 9% compared to 2019. The proportion of examined samples from external senders was 47% and represents an increase of 21% compared to 2019.



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 onkoneuronaler und antineuronaler Antikörper in Liquor und Serum an. Dieser Bereich wurde seit 2012 von PD Dr. Jan Lewerenz auf-

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 2). In 2020 samples

gebaut (Abbildung 2). Im Jahre 2020 wurden Proben von 1105 Patienten (zumeist Liquor/Serum-Paare) untersucht. Dies entspricht einer Steigerung um 5% zu 2019, davon waren 49% aus externen Kliniken (im Jahr 2019 waren 48% von extern).

from 1105 patients (mostly CSF/serum pairs) were examined. This represents an increase of 5% compared to 2019, 49% of which were from external clinics (in 2019 48% were from external clinics).

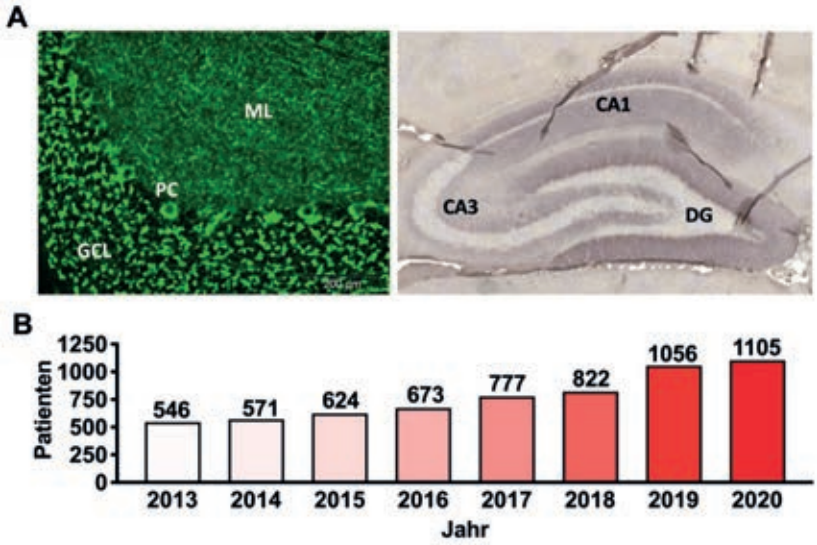


Abbildung 2: A) Nachweis von antineuronalen Antikörpern, links: Immunfluoreszenz mit Patientenserum positiv für GAD-Antikörper. Gezeigt ist ein Gewebsschnitt vom Primatenkleinhirn, SM: Stratum moleculare, PZ: Purkinje-Zellen, SG: Stratum granulosum, rechts: Immunhistochemie mit Patientenliquor positiv für NMDAR-Antikörper. Gezeigt sid eine Ratten-Hippokampus, DG: Gyrus dentatus B) Anzahl der in den letzten 8 Jahren hinsichtlich antineuronaler/onkoneuronaler 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.

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

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

rofilamente (NfL und NfH) für neurodegenerative ZNS-Erkrankungen im Liquor und im Blut, und Freie (kappa/lambda) 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 2020 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 2020 fand Corona-bedingt nur ein virtueller Liquordiagnostik-Kurs statt, in dem Grundlagen, Methodik und klinische Befundbeispiele interaktiv vermittelt wurde. 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 Liquorkurses wurde der Zytologie-Ringversuch vor Ort (Dr. M. Roskos, Prof. Dr. B. Wildemann) dieses Mal

degenerative CNS diseases and free (kappa/lambda) immunoglobulin light chains (FLC) as well as CXCL13 for 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 2020 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 2020, an online cerebrospinal fluid diagnostics course was 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 CSF Course, an online cytology trainingwithout microscope was offered (Dr. M. Roskos, Prof. Dr. B. Wildemann).

zwar ohne Mikroskopie aber mit virtuellem Zuordnungstraining angeboten.

Aktuell angebotene Parameter der Liquoranalytik:
(siehe auch Download-Dokumente: http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/laboratorien/liquorlabor.html, einschließlich der Anforderungsscheine mit Hinweisen zur Analytik):

Currently offered parameters of CSF analysis:
(see also download documents: http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/laboratorien/liquorlabor.html, including the request forms with information on the analysis):

Zytologie: Cytology:	Liquor-Zellzahl, Differentialzytologie, Gramfärbung CSF cell count, CSF cell image, Gram staining
Proteine: Proteins:	Gesamtprotein, Laktat, Albumin, Immunglobuline (IgG, IgA und IgM), freie Immunglobulin-Leichtketten (FLC), oligoklonale IgG-Banden mit isoelektrischer Fokussierung Total protein, lactate, albumin, immunoglobulins (IgG, IgA and IgM), free immunoglobulin light chains (FLC), oligoclonal IgG bands with isoelectric focusing.
Erregerspezifische Antikörper-Indices: Pathogen-specific antibody indices:	Borrelien (IgG, IgM), FSME (IgG, IgM), Masern, Röteln, Herpes-simplex, Herpes-zoster, CMV; EBV Borrelia (IgG, IgM), TBE (IgG, IgM), measles, rubella, herpes simplex, herpes zoster, CMV; EBV
ZNS-spezifische Proteine: CNS-specific proteins:	Beta-Trace (Prostaglandin-D-Synthase*), , Beta-2-Mikroglobulin beta-trace (prostaglandin D synthase*), transthyretin, neopterin, beta-2 microglobulin.
Degenerationsmarker: Degeneration markers:	Tau-Protein (Gesamt-, Phospho-Tau), Beta-Amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3-Protein*, RT-Quick* (in der Differentialdiagnose einer CJD) *: externe Untersuchung Tau protein (total, phospho-tau), beta-amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3 protein*, RT-Quick* (in the differential diagnosis of CJD)
Antineuronale und onkoneuronale Antikörper in Liquor und Serum: Antineuronal and onconeuronal antibodies in CSF and serum:	Hu, Ri, Yo, Ma/Ta, CV2/CRMP5, Amphiphysin, Tr, Recoverin, SOX1, Zic-4, GAD, NMDAR, LGI1, CASPR2, AMPAR, GABABR, DPPX, IgLON5, GlyR, AQ4 Hu, Ri, Yo, Ma/Ta, CV2/CRMP5, Amphiphysin, Tr, Recoverin, SOX1, Zic-4, GAD, NMDAR, LGI1, CASPR2, AMPAR, GABABR, DPPX, IgLON5, GlyR
Weitere Spezialparameter Other special parameters	Hypocretin-1 (in der Differentialdiagnose einer Narkolepsie), CXCL-13 (DD von Neuroborreliose und anderen Spirochätenerkrankungen, Lymphome mit ZNS-Beteiligung), Ferritin (SAB), Freie (kappa/lambda) Immunglobulin- Leichtketten (FLC) (entzündliche ZNS-Prozesse), Autoantikörper bei paraneoplastischen Syndromen, Autoimmunenzephalitis und NMO (Aquaporin-4 Autoantikörper) und MOG-Antikörper* (atypische MS und NMOSD, ON, transverse Myelitis, Hirnstammencephalitis)), Neurofilamente, NfL und pNfH (ALS und andere Neuroaxonopathien) Hypocretin-1 (in the differential diagnosis of narcolepsy), CXCL-13 (DD of neuroborreliosis and other spirocheal diseases, lymphomas with CNS involvement, Ferritin (SAB) Kappa/Lambda free immunoglobulin light chains (kappa/lambda-FLC) (inflammatory CNS processes), Autoantibodies in paraneoplastic syndromes, autoimmune encephalitis and NMO (aquaporin-4 autoantibodies) and MOG-antibodies* (atypical MS and NMOSD, ON, transverse Myelitis, Brainstem encephalitis) Neurofilaments (NfL and pNfH) (ALS and other neuroaxonopathies)

*: externe Untersuchung / *: external investigation

Wissenschaftliche Aktivitäten:

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

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

Scientific activities:

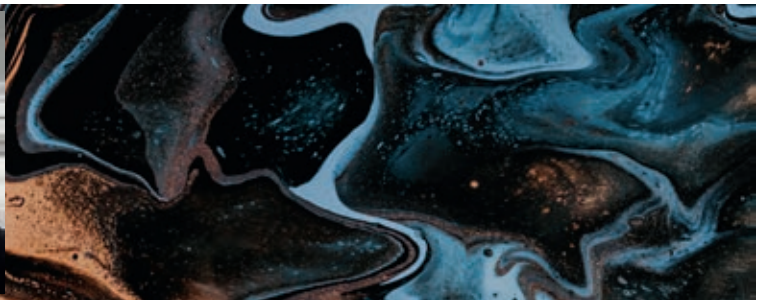
- Standardized bio-sample bank for CSF, serum, plasma, urine, tears, skin and DNA.
- Identification and evaluation of substances with regard to their relevance as diagnostic, activity and progression markers in inflammatory and neurodegenerative diseases using immunoassays and proteomic methods.
- Correlation of biochemical markers with structural and functional imaging methods.
- 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

5.7 Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS

Leiter:
Dr. A. Freischmidt



Team:
Dr. K. Müller
K. Sieverding, M.Sc.
N. Todt
A. Jesionek

Die Arbeit unserer Gruppe konzentriert sich auf die Aufklärung der Genetik, Epigenetik und molekularer Mechanismen der ALS-Pathogenese.
Durch Beitrag der ALS-Patienten unserer Ambulanz und in Zusammenarbeit mit dem Münchner Helmholtz-Institut und der Abteilung für Humangenetik, konnte in den letzten Jahren mit Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren von Patienten mit familiärer ALS die gesamte Protein-kodierende Genom-Sequenz bestimmt werden. Dadurch steht eine umfangreiche Datenbank der Genetik familiärer ALS in Deutschland zur Verfügung, die sowohl für die Forschung als auch für die genetische Beratung betroffener Familien von großer Bedeutung ist.
Die Auswertung dieser Daten trug

5.7 Molecular Genetics and Epigenetics of ALS

Head of Working Group:
Dr. A. Freischmidt

Team:
Dr. K. Müller
K. Sieverding, M.Sc.
N. Todt
A. Jesionek

The research of our working group focuses on the elucidation of the genetics, epigenetics and molecular mechanisms of ALS pathogenesis.
The contribution of ALS patients of the outpatient clinic and our cooperation with the Munich-based Helmholtz Institute and the Department of Human Genetics made it possible to determine the complete protein coding genome sequence of patients with familial ALS using high-throughput sequencing techniques. This provides a comprehensive database of the genetic architecture of familial ALS in Germany, which is a valuable resource for research projects, but also for genetic counselling of affected families.
Analyses of these data already led to the identification of several genes associa-

bereits maßgeblich zur Entdeckung mehrerer Gene bei, die mit der ALS assoziiert sind. Dazu gehören TBK1 (Freischmidt et al., Nat Neurosci, 2015), NEK1 (Brenner et al., Brain, 2016) und KIF5A (Brenner et al., Brain, 2018). Neben der Bedeutung für die genetische Beratung betroffener Familien ist die Aufklärung der Genetik der ALS essentiell um neue Krankheitsmechanismen zu entdecken, die eventuell in neue Therapien umgesetzt werden können. Auch wir tragen durch biochemische und zellbiologische Analysen der Konsequenzen genetischer Mutationen zum besseren Verständnis molekularer Mechanismen der ALS bei. Beispielsweise konnten wir zeigen, wie Punktmutationen in dem ALS-assoziierten CHCHD10-Gen, welches für ein mitochondriales Protein kodiert, zur Entwicklung einer ALS führen. Hier verursachten bestimmte Mutationen, dass die Genprodukte des CHCHD10-Gens, also mRNA und Protein, sehr viel schneller abgebaut werden als das bei diesen Genprodukten normalerweise der Fall ist. Somit wird in diesem speziellen Fall die ALS durch eine Reduktion der Menge des CHCHD10-Proteins ausgelöst, was auch als Haploinsuffizienz bezeichnet wird (Brockmann et al., Hum Mol Genet, 2018). Auch durch die Analyse verschiedener ALS-Mausmodelle konnten wir maßgeblich zum Verständnis TBK1-assoziierter ALS beitragen (Brenner et al., J Exp Med, 2019; Bruno et al., Brain Commun, 2020; Sieverding et al., Exp Neurol, 2020). Momentan arbeiten wir an einem Ausbau der genetischen Datenbank, um weitere genetische Ursa-

ted with ALS including TBK1 (Freischmidt et al., Nat Neurosci, 2015), NEK1 (Brenner et al., Brain, 2016) and KIF5A (Brenner et al., Brain, 2018). Besides its importance in genetic counselling of affected families, knowledge about ALS genetics is essential for discovering novel disease mechanisms that may be translated into disease modifying treatments. Using biochemical and cell biological analyses of the consequences of genetic mutations, we also contribute to a better understanding of molecular mechanisms in ALS. For example, we were able to show how point mutations in the ALS-associated gene CHCHD10, that is coding for a mitochondrial protein, lead to the development of ALS. Here, specific mutations cause a rapid degradation of the CHCHD10 gene products, namely CHCHD10 mRNA and protein. Hence, in this special case, ALS is caused by a reduction of CHCHD10 protein, a so-called haploinsufficiency (Brockmann et al., Hum Mol Genet, 2018). Additionally, by analyzing different ALS mouse models we could substantially contribute to understanding of TBK1-linked ALS (Brenner et al., J Exp Med, 2019; Bruno et al., Brain Commun, 2020; Sieverding et al., Exp Neurol, 2020). At the moment we are expanding our genetic database to identify further genetic causes of ALS. Besides patients of the ALS outpatient clinic Ulm, we additionally focus on patients in countries with very little information about ALS genetics available. Genetic causes of ALS are not identical in different ethnic groups and geographical areas, with substantial differences in

chen der ALS zu identifizieren. Neben den Patienten der Ulmer ALS Ambulanz konzentrieren wir uns nun zusätzlich auf Patienten aus Ländern, in denen bisher wenig über die ALS Genetik bekannt ist. Genetische Ursachen der ALS sind in verschiedenen ethnischen Gruppen und geographischen Regionen nicht identisch, und teilweise gibt es große Unterschiede in der Häufigkeit der beteiligten Gene. Somit hoffen wir, neue genetische Ursachen der ALS zu entdecken, die eventuell in Deutschland zu selten sind, um als Solche erkannt zu werden.

Neben der Genetik gewinnen auch epigenetische Mechanismen, die die Expression bestimmter Gene beeinflussen ohne die genomische DNA-Sequenz selbst zu ändern, in der ALS-Pathogenese zunehmend an Bedeutung. Sogenannte microRNAs, die mit bestimmten mRNAs interagieren und so die Proteinproduktion beeinflussen, sind hier von besonderem Interesse. Durch globale Analyse von freien microRNAs im Serum von ALS Patienten konnten wir eine spezifische (miR-1825) microRNA identifizieren, die sowohl in familiären als auch sporadischen ALS Patienten herunterreguliert ist (Freischmidt et al., Brain, 2014; Freischmidt et al., Neurobiol Aging, 2015). Eine detaillierte Aufarbeitung dieser spezifischen microRNA zeigte, dass sie im zentralen Nervensystem für die Regulierung der Proteinmenge von TUBA4A, eines bekannten ALS-assoziierten Proteins des Zytoskeletts, verantwortlich ist (Helferich et al., CMLS, 2018). Diese Studie unterstreicht die Wichtigkeit epigenetischer

the frequency of the genes involved. Thereby we hope to reveal novel genetic causes of ALS that may be too rare in Germany to be recognized as causative for ALS.

Besides genetics, also epigenetic mechanisms that may influence gene expression without altering the genomic DNA sequence become more and more important in ALS pathogenesis. So-called microRNAs that interact with specific mRNAs and thereby influence protein expression are of special interest. Global analyses of free circulating microRNAs in serum of ALS patients led to the discovery of a specific microRNA (miR-1825) downregulated in both familial and sporadic ALS patients (Freischmidt et al., Brain, 2014; Freischmidt et al., Neurobiol Aging, 2015). Detailed follow-up of this specific microRNA revealed its role in the central nervous system regulating the protein level of TUBA4A, a known ALS-associated cytoskeletal protein (Helferich et al., CMLS, 2018). This study underpins the importance of epigenetic alterations in ALS that may substantially influence the expression of ALS-associated genes.

Besides miR-1825 our global analysis of serum microRNAs led to the identification of a subset of microRNAs downregulated in the vast majority of ALS patients. Interestingly, these microRNAs shared a specific sequence of 5 nucleotides in length. Following-up this subset of microRNAs, we were able to show that they bind to the three members of the Fragile-X protein fami-

Veränderungen in der ALS, da diese die Expression ALS-assoziierter Gene maßgeblich beeinflussen können.

ly (FMR1, FXR1 and FXR2) via their common 5 nucleotide sequence.

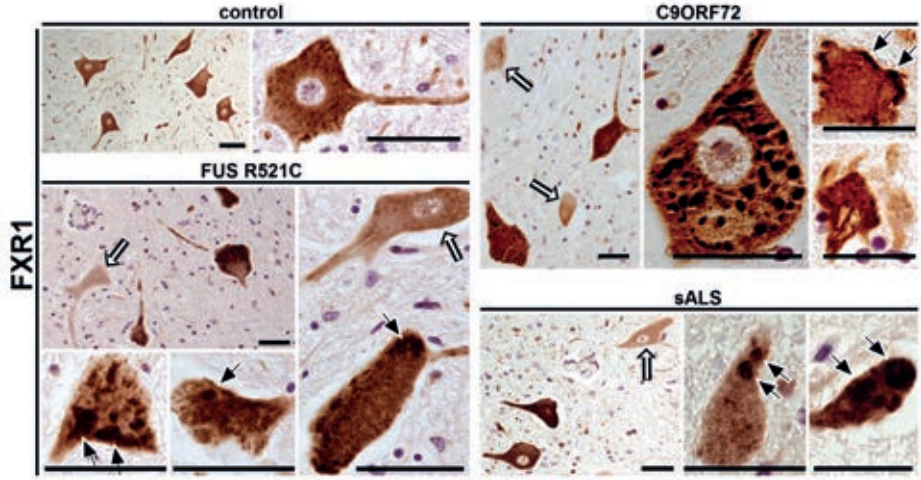


Abbildung: Aberrante Expression von FXR1 in post-mortem Gewebe des Rückenmarks von ALS Patienten. Gesunde Kontroll-Personen zeigen eine homogene Expression von FXR1 in Motoneuronen, während in ALS Patienten Motoneurone mit sehr hoher und sehr niedriger Expression von FXR1 gefunden werden.

Figure: Aberrant expression of FXR1 in post-mortem spinal cord tissue of ALS patients. Healthy control individuals show homogeneous expression of FXR1 in motoneurons while in ALS patients motoneurons with very high and very low expression of FXR1 are found.

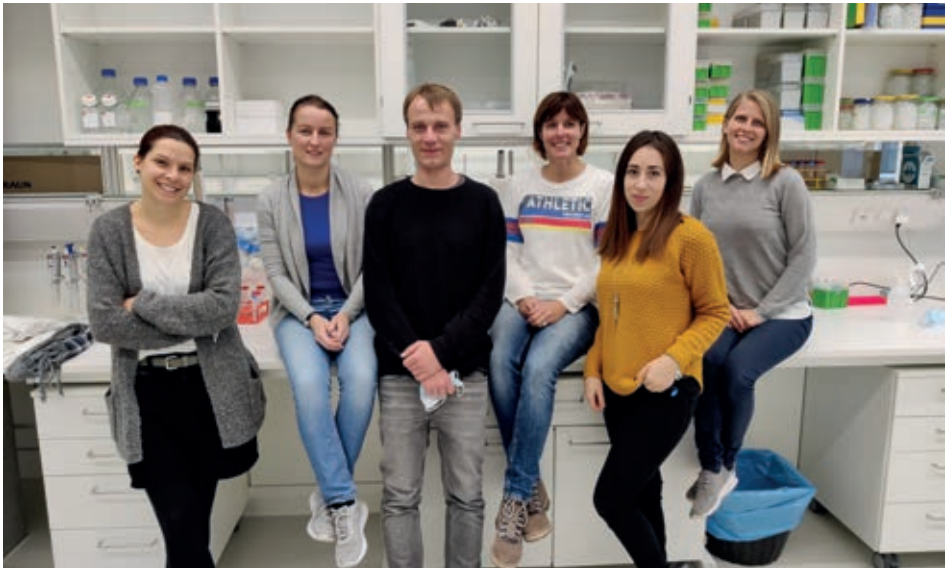
Neben der miR-1825 konnten wir mit unserer globalen Analyse ebenfalls eine ganze Gruppe von microRNAs identifizieren, die in der überwiegenden Mehrheit der ALS Patienten herunterreguliert ist, und die eine spezifische, 5 Nukleotide lange Sequenz gemein haben. Durch weitere Aufarbeitung dieser microRNAs konnten wir zeigen, dass diese, vermittelt durch ihre gemeinsame Sequenz, direkt mit den drei Mitgliedern der Fragile-X Proteinfamilie (FMR1, FXR1 und FXR2) interagieren. Neuropathologische Untersuchungen der Fragile-X Proteine

Neuropathology of the Fragile-X proteins revealed aberrant expression in ALS and indicated involvement of these proteins in key pathogenic mechanisms of ALS, such as protein aggregation (Figure; Freischmidt et al., Brain, 2021).

The contribution of the Fragile-X protein family to ALS pathogenesis is currently investigated by our group using cell biological and biochemical techniques. Furthermore, in collaboration with Francesco Roselli, consequences of different expression level of the Fragile-X proteins will be determined in

zeigten zudem, dass die Expression dieser Proteine in der ALS gestört ist und diese Proteine an pathogenen Schlüsselmechanismen der ALS, wie z.B. der Proteinaggregation, beteiligt sein könnten (Abbildung; Freischmidt et al., Brain, 2021). Die Beteiligung der Fragile-X Proteinfamilie an der ALS-Pathogenese wird von unserer Gruppe derzeit zellbiologisch und biochemisch untersucht. Zudem werden in Kooperation mit Francesco Roselli auch die Konsequenzen unterschiedlicher Expressionslevel der Fragile-X Proteine in vivo in ALS-Mausmodellen untersucht.

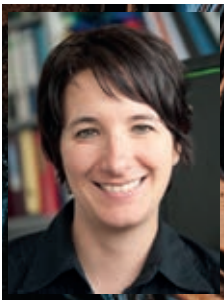
vivo in ALS mouse models.

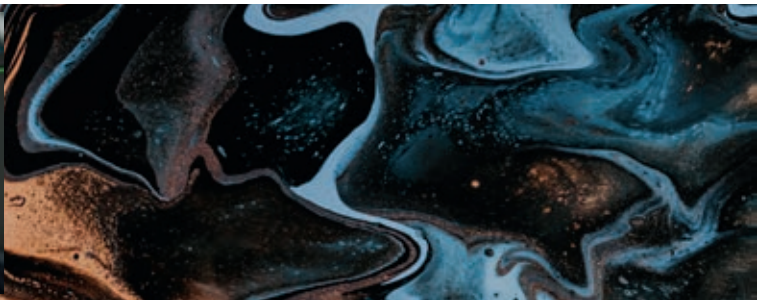


The Molecular Genetics and Epigenetics of ALS Team

5.8 Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration

Gruppenleitung:
Prof. Dr. K. Danzer





Postdocs:
Dr. E. Buck
Dr. V. Grozdanov
Dr. S. Tripke

Clinician Scientists:
Dr. med. W. Ruf

PhD Studenten:
J. Kühlwein
D. Bhatia
S. Ramachandran
L. Streit
V. Bopp

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

5.8 Molecular mechanisms of neurodegeneration

Group management:
Prof. Dr. K. Danzer

Postdocs:
Dr. E. Buck
Dr. V. Grozdanov
Dr. S. Tripke

Clinician Scientists:
Dr. med. W. Ruf

PhD students:
J. Kühlwein
D. Bhatia
S. Ramachandran
L. Streit
V. Bopp

Technical assistance:
R. Bück

Doctoral students in medicine:
N. Reitsam
O. Mauss

The pathogenesis of Parkinson's disease (PD) is characterized by oligomerization, aggregation and propagation of alpha synuclein (aSyn)

gekennzeichnet.
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 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, Acta Neuropathologica,). Kürzlich ist

pathology. The overall goal of our group is to investigate the underlying mechanisms of propagation of aSyn pathology. To this end, we are pursuing three investigative strategies: In the first approach, we investigate spread of aSyn pathology at the protein level. Here, we analyze cell-to-cell transmission of aSyn oligomers in vitro and in vivo at the protein level. For this purpose, we generated an animal model based on a highly sensitive protein complementation technique that allows the measurement of aSyn oligomers in vivo (Kiechle et al. Cell reports, 2019). We demonstrated in our animal model that aSyn oligomers are transferred from cell to cell in vivo and aSyn oligomers are found in microvesicles isolated from the brain of aSyn mice. Here, the age of the animals seems to have a crucial influence on aSyn oligomer formation or homeostasis, as there was an accumulation of aSyn oligomers in the brain of old animals.
In our second line of investigation, we focus on the transmission of aSyn oligomers also to non-neuronal cells, especially immune cells. We were able to show that monocytes from older donors, as well as microglia from old mice, phagocytose aSyn oligomers significantly worse in contrast to young cells, but respond with an increased immune response (Bliederhäuser et al., 2016, Acta Neuropathologica,). Recently, we succeeded in identifying some pathophysiological triggers leading to such a massive immune response. In a recent study, we demonstrated a conformation-dependent influence of aSyn oligomers on mono-

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 exosomalassoziierte 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 nichtcodierende 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 Patientenblut. Zusätzlich bauen wir derzeit eine Pipeline für Single Cell Epigenetik und Transkriptomanalysen auf. Wir verwenden hierzu humanes Patientengewebe aus dem ZNS oder peripheren Strukturen.

cyte activation (Grozdanov et al. Annals of Neurology 2019). It was shown that pathological free or exosomal-associated aSyn species can be effective triggers of activation or preconditioning of monocytes in the blood of PD patients. Currently, we are investigating a transfer of aSyn oligomers to microglia, astrocytes and oligodendroglia and their pathophysiological consequence also in animal models.

In addition, we are also pursuing non-protein-driven propagation, e.g., mediated by coding and noncoding RNA molecules. In this third approach, we are investigating whether coding and/or noncoding RNA molecules associated with exosomes or in free form can lead to reprogramming of neighboring cells and to what extent aggregating proteins such as aSyn and TDP43 affect the repertoire of coding or noncoding RNAs in microvesicles.

We are also interested in epigenetic changes and analyze histone modifications in ALS patient blood. In addition, we are currently building a pipeline for single cell epigenetics and transcriptomics using human CNS and peripheral tissue.

As for propagation strategies, we are also performing similar approaches for TDP43 transmission. Here, we are trying to understand how stress granule formation is related to aggregation us secretion of TDP43. In addition, we are searching for regulators that lead to modulation of TDP43 transmission, among others. In collaboration with the

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 uns 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.
Auch was inflammatorische Mechanismen betrifft, analysieren wir ein verändertes Repertoire an T Zellen im Blut von ALS Patienten und untersuchen, ob immunogene TDP43 Peptide eine pathologische T-Zell Antwort im in vitro Human Zellkultur Modell auslösen können.
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

Department of Biophysics (Prof. Michaelis), we are also pursuing these investigative strategies at the single molecule level.

Moreover, concerning inflammatory mechanisms, we analyze an altered repertoire of T cells in the blood of ALS patients and investigate whether immunogenic TDP43 peptides can trigger a pathological T cell response in the in vitro human cell culture model.
In summary, we are investigating mechanisms underlying the initiation and propagation of protein aggregates of various neurodegenerative diseases. This may have direct implications for clinical diagnosis and provide novel therapeutic intervention options 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

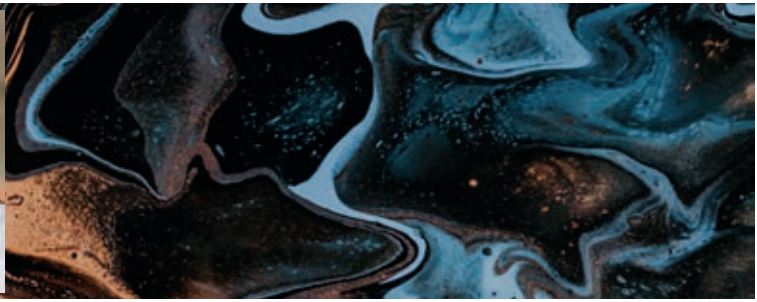
im Modul „Molekulare Störungen Extrazellulärer und zellulärer Netzwerke/ Onkologie“ an. Innerhalb des Blocks „Signalling Pathways in Stem Cells, Development and Aging“ des Masterstudiums Molekulare Medizin und des Moduls „Clinical Neuroscience“ für Studierende des Studiengangs „Molecular and Translational 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.

offered for MTN students and students of molecular medicine in the Danzer group.

The Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration Team

5.9 Muskellabor

Leiter:
PD Dr. A. Rosenbohm



Ärzte:
Prof. Dr. H. Tumani
Dr. A. Wassner

Technische Assistentin:
M. Leis

Im Jahr 2020 wurden insgesamt 69 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-

5.9 Muscle laboratory

Head:
PD Dr. A. Rosenbohm

Team:
Prof. Dr. H. Tumani
Dr. A. Wassner

Technical assistants:
M. Leis

In 2020, a total of 69 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), ebenso mit dem Muskellabor der Abtl. Neurologie in Halle (Prof. Zierz).

Auf wissenschaftlichem Gebiet konnten wir unsere Kohorte von paraspinalen Muskelbiopsien bei Patienten mit M. Parkinson aufarbeiten. Histologische Veränderungen bei M. Parkinson mit Camptocormie zeigen kein einheitliches Bild. Neben meist myopathischen Veränderungen zeigten sich auch lokale Myositiden in 65% der Biopsien, die wiederum in >60% erfolgreich auf eine immunsuppressive Therapie ansprachen. Dies stellt eine Diagnose mit spezifischen therapeutischen Optionen dar.

Wir konnten außerdem über die Muskelbiopsie einen bisher nicht beschriebenen Phänotyp eine POLG2-Mutation mit Camptocormie veröffentlichen. (Lehmann Urban D, Motlagh Scholle L, Alt K, Ludolph AC, Rosenbohm A. Camptocormia as a Novel Phenotype in a Heterozygous POLG2 Mutation. Diagnostics 2020;10(2):68.)

Für Myositis-spezifische Antikörper werden im Muskellabor folgende Antigene angeboten:

Mi-2a, Mi-2ß, TIFly, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100 (100kDa), PM-Scl75 (75kDa), SRP (54kDa, Signal recognition particle), PL-7 (Threonyl-tRNS-Synthetase), PL-12

ment of the University of Giessen (Dr. D. Schaenzer) and with the reference center in Aachen (Prof. Weis), as well as the muscle lab in the department of Neurology, Halle University (Prof. Zierz).

In the scientific field, we were able to work up our cohort of paraspinal muscle biopsies in patients with Parkinson‘s disease. Histological changes in Parkinson‘s disease with camptocormia do not show a uniform picture. In addition to mostly myopathic changes, local myositis was also found in 65% of the biopsies, which in turn responded successfully to immunosuppressive therapy in >60%. This represents a diagnosis with specific therapeutic options.

We were also able to publish a previously unknown phenotype of a POLG2 mutation with camptocormia via the muscle biopsy. (Lehmann Urban D, Motlagh Scholle L, Alt K, Ludolph AC, Rosenbohm A. Camptocormia as a Novel Phenotype in a Heterozygous POLG2 Mutation. Diagnostics 2020;10(2):68.)

For myositis-specific antibodies, the following antigens are offered:

Mi-2a, Mi-2β, 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

(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 2020 wurden 115 Untersuchungen durchgeführt.

are necessary for the diagnostic workup of myositis and may provide evidence for severe forms of pulmonary involvement or skin involvement. In 220, 115 investigations have already been carried out.

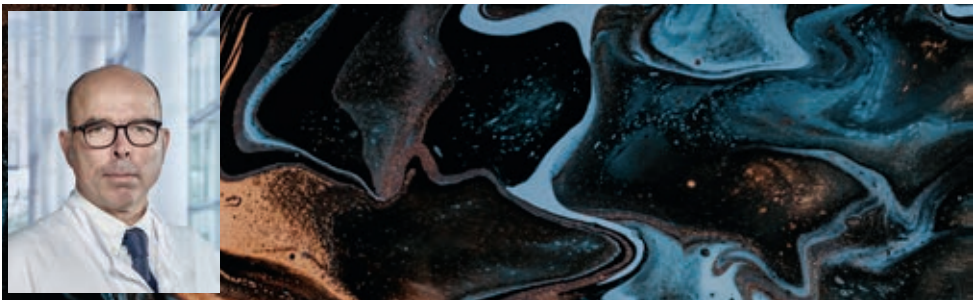
The Muscle laboratory Team (from left to right): PD Dr. A. Rosenbohm, M. Leis, Dr. Wassner

5.10 Neurochemie und Neurodegeneration

Leiter:
Prof. Dr. med. M. Otto

5.10 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. S. Abu Rumeileh
Dr. L. Barba (guest scientist)

Doktoranden:
J. Lombardi, MSc
P. Barschke, MSc
R. Al Shweiki, MSc
N. Gómez de San José, MSc
A. M. Ameen Selim, MSc (guest scientist)
D. Riedel, cand.med.
J. Schnur, cand. med.
F. Norys, cand.med.

Technische Assistenten:
M. Türedi (Med. Dok.)
A. Beer
S. Meier
S. Hübsch
E.-M. Görz

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. S. Abu Rumeileh
Dr. L. Barba (guest scientist)

PhD students:
J. Lombardi, MSc
P. Barschke, MSc
R. Al Shweiki, MSc
N. Gómez de San José, MSc
A. M. Ameen Selim, MSc (guest scientist)
D. Riedel, cand.med.
J. Schnur, cand. med.
F. Norys, cand.med.

Technical Assistants:
M. Türedi (Med. Dok.)
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 Lobärdegenerationen, der Parkinson-Demenz und der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung zu erreichen. Diese Marker werden dann ebenfalls in anderen Erkrankungen untersucht, um die differentialdiagnostische Wertigkeit abzuschätzen. Um hier ein Hochdurchsatzverfahren zu entwickeln, werden nach einer proof-of-principle Phase im Rahmen verschiedener EU-Projekte diese Marker auf eine Nano-Platform gebracht. Für diese Untersuchungen stehen uns state-of-the-art Massenspektrometer (Orbitrap Q-Exactive; ABSciex 6500) und ein Digital ELISA (Simoa) zur Ver-

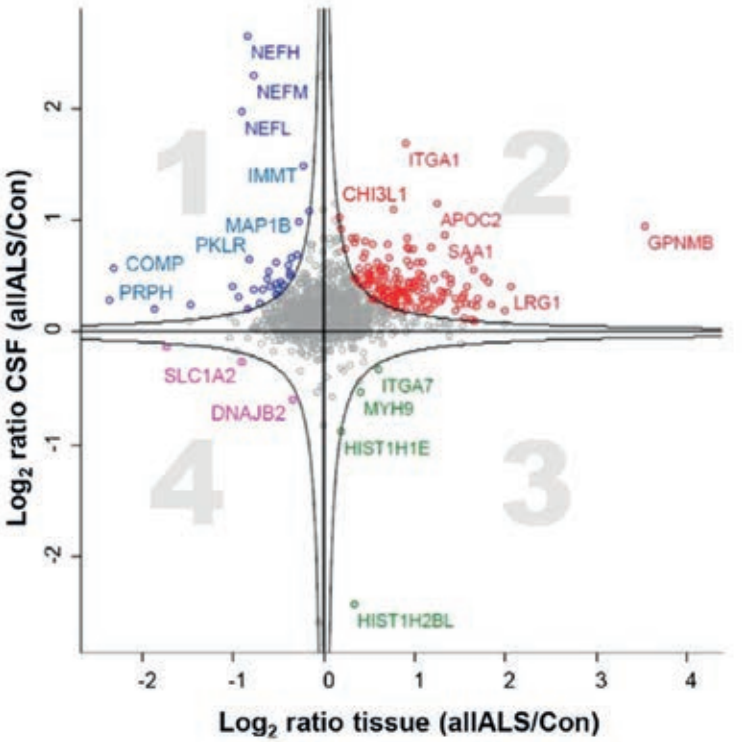
M. Hospes (office)

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/psycholocial 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 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 program-

fügung. Vorraussetzung für die Etablierung solcher Verfahren ist allerdings, dass Laborstandards eingehalten werden und zur neurochemischen Charakterisierung ein Routineprogramm durchgeführt wird. Hierzu halten wir in regelmäßigen Abständen workshops ab und führen internationale Ringversuche durch.

me for neurochemical characterisation. For this purpose, standardisation workshops were held, a roadmap was 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).



Proteomische Daten aus Liquor und Hirnmaterial von Patienten überlagert dargestellt. In Gruppe 1 befinden sich Proteine die im Hirn herabreguliert sind und Liquor hochreguliert sind. In Gruppe 2 sind Proteine zu finden, die sowohl im Hirn wie auch im Liquor hochreguliert sind. In Gruppe 3 sind Proteine dargestellt, die im Hirn hochreguliert sind aber dafür im Liquor herabreguliert und in Gruppe 4 sind Proteine, die nun im Hirn wie auch im Liquor herabreguliert sind (Auszug aus Oeckl et al. Acta Neuropath 2020)

Merge of CSF and spinal cord proteomic data divide proteins in four groups. Proteins can be divided into four groups: (1) down-regulated in tissue and up-regulated in CSF, including the neurofilament proteins (blue) (2) up-regulated in both (red) (3) up-regulated in tissue, down-regulated in CSF (green) and (4) down-regulated in both (pink).

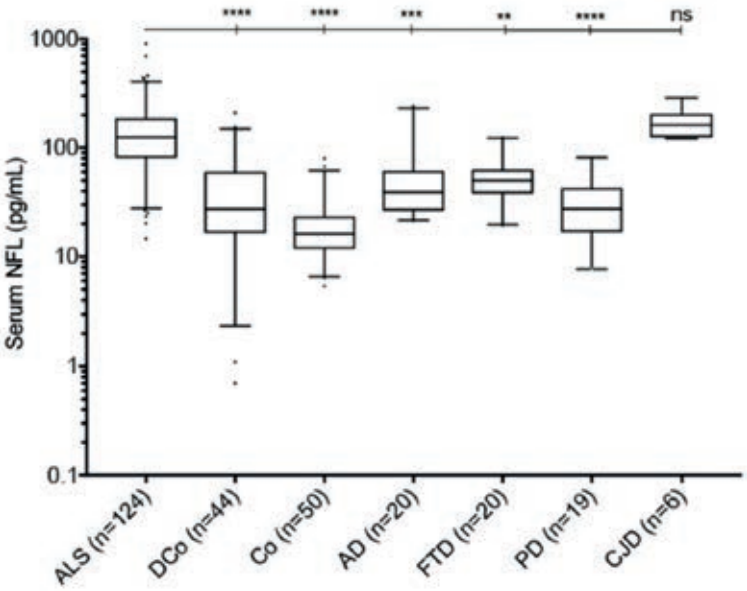
Im Rahmen von zwei EU/JPND-Projekten konnte unsere Arbeitsgruppe federführend die Ausbildung in der Neurochemischen Diagnostik übernehmen. Ausgehend von diesen Ringversuchen konnten wir die Neurofilamente für die Diagnoseunterstützung der sporadischen und genetischen Formen der Amyotrophen Lateralsklerose 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 2019). 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 ein 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, 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

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. 2019).
Additionally we could demonstrate, that c9orf72 mutation carriers not only show an increase of neurofilaments in the clincial 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 differerential diagnosis of primary progressive aphasias 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 aphasias. Nearly unaffected levels are in seen in patient with a logopenic variant.
Next to neurofilament, we could also show that inflammatory processes can be seen and measured in patients with ALS and FTD. However with a different preponderance.
Especially chitotriosidase (CHIT-1) seems to be also helpful in the differential diagnosis. CHIT-1 is clearly elevated in CSF of patients with ALS. This increase is explained by a selective glia/microglia activation along the corticospinal tract (Steinacker et al. JNNP 2018, Oeckl et al JNNP 2019). By proteomic investigations from CSF and brain material we could also de-

zeigen, dass sich UCHL1, MAP2 und GPNMB als weiter Biomarker zur Verlaufbeobachtung eingen das insbesondere transkriptionale „Pathways“ bei der ALS betroffen sind (Oeckl et al. Acta Neuropath. 2020).
Proteomische Daten aus Liquor und Hirnmaterial von Patienten überlagert dargestellt. In Gruppe 1 befinden sich Proteine die im Hirn herabreguliert sind und Liquor hochreguliert sind. In Gruppe 2 sind Proteine zu finden, die sowohl im Hirn wie auch im Liquor hochreguliert sind.

tect 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).

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



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

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

In Gruppe 3 sind Proteine dargestellt, die im Hirn hochreguliert sind aber dafür im Liquor herabreguliert und in Gruppe 4 sind Proteine, die nun im

The research on the early diagnosis of Parkinson‘s disease dementia is supported by the foundation of the state Baden-Wuerttemberg.

Hirn wie auch im Liquor herabreguliert sind (Auszug aus Oeckl et al. Acta Neuropath 2020)

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 Göteburg und Uni Perrugia einen internationalen Neurochemie-Kongress in Amsterdam organisiert und planen für 2021 den nächsten Kongress in Rom. Aufgrund der Covid-19 Pandemie wird dieser wahrscheinlich nur online stattfinden.

Here we could establish a mass spectrometic method to analyse alpha-synucein 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. Additonally we could measure beta-, and gamma-synucleins in CSF (Oeckl et al. MCP 2016, Oeckl et al. JPR 2017, Halbgebauer et al. JNNP 2020 accepted) 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.

Zentren im FTLD Konsortium

Producers in the FTLD consortium

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, Halbgebauer et al. JNNP 2020 akzeptiert). Diesem Befund wird im Rahmen des Projektes der Landesstiftung weiter nachgegangen und konnten dies an einer größeren Kohorte bestätigen (Oeckl et al. J. Prot. Res. 2020).

Im Rahmen der BMBF-Ausschreibung Kompentenznetz „Neurodegenerative Demenzen“ ist von unserer Arbeitsgruppe ein Netzwerk zur Erforschung der Frontotemporalen Demenzen initiiert werden (www.ftld.de). Gegenwärtig arbeiten in diesem Netzwerk die Universitätskliniken Hamburg, Göttingen, Würzburg, Erlangen, TU München, LMU München, Homburg/Saar, Ulm und das MPI in Leipzig zusammen. Als assozierte 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 Bildgebebungsmarkern, konnten wir über dieses Netzwerk eine Immuni-

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

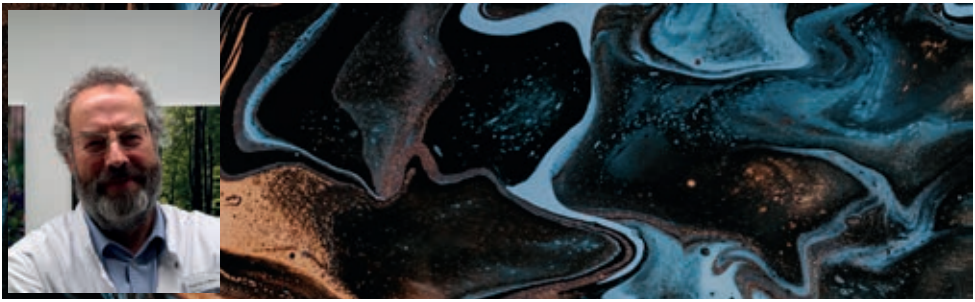
sierungsstudie bei Patienten mit nichtflüssiger Aphasie initieren (Study title: “AIDA: A 24-month randomised parallel group single-blinded multi-centre phase 1 pilot study of AADvac1 in patients with non-fluent primary progressive aphasia”)

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 – FAIRPARK EU: Multi-omics Interdisciplinary Research Integration to Address DEmentia diagnosis –(MIRIADE) Stiftung Baden-Württenberg: 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/JPND: 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/JPND: 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.

5.11 Neuropsychologie

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



Mitarbeiter:
Dr. S. Anderl-Straub
J. Finsel, MSc
O. Helczyk, B.A
Dr. O. Küster
J. Lombardi, MSc
Prof. Dr. D. Lulé PhD
C. Reichl (MTA)
S. Spohn, MSc.
U. Tanevski, 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

5.11 Neuropsychology

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

Team:
Dr. S. Anderl-Straub
J. Finsel, MSc
O. Helczyk, B.A
Dr. O. Küster
J. Lombardi, MSc
Prof. Dr. D. Lulé PhD
C. Reichl (MTA)
S. Spohn, MSc.
U. Tanevski, MSc.
C. Vazquez, MSc.

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

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

Klinische Versorgung
Prof. Dr. I. Uttner; Prof. Dr. D. Lulé, PhD; Dr. O. Küster; J. Finsel, MSc; Prof. Dr. D. Lulé, PhD; C. Reichl (MTA); S. Spohn, MSc; U. Tanevski, MSc.; C. Vazquez, MSc.

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

Siehe auch Sprechstunde für Neurologische und Neuropsychologische Rehabilitation http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/spezialsprechstunden/neuropsychologische-und-neurologische-rehabilitation.html

Forschungsschwerpunkt: Frontotemporale Lobärdegeneration
Dr. S. Anderl-Straub; Jolina Lombardi, MSc; Prof. Dr. I. Uttner

training to become a clinical neuropsychologist according to GNP guidelines.

Clinical care
Prof. Dr. I. Uttner; J. Finsel, MSc; Dr. O. Küster; Prof. Dr. D. Lulé; C. Reichl (MTA); S. Spohn, MSc; U. Tanevski, 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 http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/spezialsprechstunden/neuropsychologische-und-neurologische-rehabilitation.html

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 (http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/forschung/arbeitsgruppen/ag-otto.html)

Research topic: amyotrophic lateral sclerosis
Prof. Dr. D. Lulé, PhD (head); Olga

Siehe Arbeitsgruppe Prof. Dr. Otto (http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/forschung/arbeitsgruppen/ag-otto.html)

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 cerebralen Veränderungen bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), die über das motorische System hinausreichen und wie sich diese Veränderungen auf kognitive Verarbeitungsprozesse, Emotionalität, Entscheidungen und Lebensqualität auswirken. Ziel ist es, zum einen das Verständnis der klinischen Subtypen der ALS zu ergänzen und zum anderen die klinische Versorgung und Betreuung von Patienten und ihren Angehörigen durch ein besseres Verständnis der Folgen der ALS-Pathologie zu erleichtern.

(Neuro-)psychologische Auffälligkeiten von ALS-Patienten

Ein 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-FTD-Register Schwaben.
Zur Untersuchung spezifischer kognitiver Auffälligkeiten bei der ALS wird

Helczyk B.A.; Julia Finsel, MSc; C. Vazquez, MSc.

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

(Neuro-) psychological deficits in ALS

An 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-FTD Registry Swabia are performed.
To investigate cognitive abnormalities of ALS patients, the ALS-specific neuropsychological Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen and the parallel versions (B and C) have been used in more than N=2500 ALS and ALS-FTD patients in the clinics of Neurology using age- and education adjusted cut-offs. These measures allow for standardised longitudinal evaluation of cognitive profile in association with geno- and phenotypes in all ALS patients visiting the clinics of Neurology. Also, the cognitive profile of gene carriers in their pre-symptomatic stage were neuropsychologically tracked to get a better picture of the evolution of cognitive impairment in the preclinical stages of the disease.

The broad investigations of ALS pa-

das speziell auf die ALS zugeschnittene neuropsychologische Kognitionsscreeningverfahren Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS; für nähere Informationen siehe www.ecas.network) und deren Parallelversionen (B und C) in der Klinik für Neurologie bei mehr als N=2500 ALS und ALS-FTD-Patienten verwendet. Dadurch werden konsekutiv bei allen ALS-Patienten, die in der Neurologie betreut werden, die spezifischen Charakteristika der kognitiven Auffälligkeiten in Abhängigkeit vom Geno- und Phänotyp beschrieben. 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.

Die flächendeckende Untersuchung der ALS-Patienten und der präsymptomatischen Genträger hat das Verständnis der Pathologie der ALS grundlegend verändert. So konnte gezeigt werden, das präsymptomatische Genträger der Mutation C9ORF72 kognitive Auffälligkeiten zeigen, die sich stabil über die Zeit präsentieren und im Sinne von einer generell verzögerten kognitiven Entwicklung in dieser Subgruppe gewertet werden können. Bei Mutationsträgern einer SOD-Mutation zeigte sich kein entsprechendes kognitives Einschränkungsmuster. Damit erlaubt die Erfassung des kognitiven Profils eine indirekte Beschreibung von kortikale Verarbeitungsmustern, die sich bei den verschiedenen Genträgern sehr unterschiedlich darstellen. Dies könnte einer der Gründe

tients and pre-symptomatic gene carriers have substantially changed our understanding of ALS pathology. This way we were able to show that presymptomatic gene carriers with the mutation in the C9ORF72 gene show cognitive impairment which is stable throughout time which can be interpreted in the sense of a general delayed cognitive development in this subgroup. Other gene carriers such as those with SOD mutations do not show similar cognitive impairment. This way, the cognitive profiles allow conclusions on cortical processing patterns, which seem to be substantially different between different gene mutation carriers. This could be one reason for the heterogeneity with respect to incidence and evolution of cognitive impairment in ALS in different studies.

In another study, we determined socially relevant cognitive impairment in emotional processing and social behaviour. We were able to show that ALS patients in advanced stages (ALS stage 3 to 4 according to Braak) show a rather self-centred and a reduced empathetic behaviour compared to those in earlier stages (ALS stages 1 and 2 according to Braak). They were able to recognize and name socially inappropriate behaviour but they did not emotionally participate in different situations. These changes were associated with reduced activity in areas, which contained von Economo neurons known to be involved in social information-processing (figure 1). These areas encompassed the anterior cingulate and the anterior insular cortex. Von Econo-

sein, weswegen sich eine große Heterogenität in Bezug auf Inzidenz und Verlauf von kognitiven Auffälligkeiten bei der ALS in der Literatur zeigt.

In einer weiteren Studie, bei der es um die gesellschaftlich relevanten Veränderung der Emotionsverarbeitung und des Sozialverhaltens ging, konnte gezeigt werden, dass ALS-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Braak-Stadien 3-4) ein eher selbstbezogenes und weniger empathisches Verhalten zeigten, obwohl sie sehr wohl in der Lage waren, sozial unangemesses Verhalten zu benennen. Diese Veränderung waren mit einer reduzierten Aktivität in Arealen assoziiert, in denen sich die sogeannten von Economo-Neurone finden, die für die Verarbeitung von sozialen Informationen essenziell sind. Diese waren das anteriore Cingulum und die vordere Insel. Der Neuroanatom Prof. Heiko Braak und seine Frau Dr. Kelly Del Tredici-Braak konnten zuvor bereits zeigen, dass diese von Economo-Neurone, die in der Evolution eine Schlüsselrolle in der Entwicklung höherer sozialer Kognition einnehmen, auch erst ab Stadium 3 der ALS neuropathologische Veränderungen zeigen. Nicht alle Patienten erreichen jedoch dieses Stadium. Trotzdem ist es in Anbetracht der erhöhten Belastung der Angehörigen durch die Pflege der Patienten wichtig zu bedenken, dass eine Subgruppe der Patienten eventuell darin eingeschränkt ist, empathisch auf ihr Umfeld einzugehen. Dies sollte in der Beratung von Patienten und deren Familien berücksichtigt werden.

mo neurons play a key role in the evolution of higher social skills. The neuroanatomic Professor Braak and his wife Dr. Del Tredici-Braak have previously shown that these von Economo neurons were neuropathologically involved only following ALS stadium 3. It's important to note that not all patients reach these stages. Nevertheless, regarding the high emotional burden of caregivers, it is important to keep in mind that these subgroups of patients are eventually impaired in their empathetic participation in social situations. This fact should be yielded in medical counselling and caretaking.

Furthermore, the translation and cultural adaptation of the ECAS was further pushed forward and supported, including the adaptation to Mongolian culture and language. Especially this version required major adaptation as images of European objects such as an accordion or the memory of stories such as the litter collection in the primwood has no equivalent in the daily context of a Mongolian nomad. Further language adaptations included the Chinese version, the Swedish version and the Egyptian version of the ECAS. Having these different versions of the ECAS at hand, future studies to compare cognitive profile in different cultural context will be possible. 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 in ALS.
Another focus of our group is in the

Des Weiteren wurde die Übersetzung und kulturelle Anpassung des ECAS für verschiedene andere Sprachen vorangetrieben und unterstützt, so die Anpassung an den mongolischen Sprachraum. Diese Version erforderte die weitreichendsten Anpassungen (weder die Abbildung von europäischen Objekten wie ein Akkordeon, noch das Erinnern einer Geschichte zu einer Müllsammelaktion im Primelwald passen zum Erfahrungskontext eines mongolischen Nomaden, die den Großteil der Bevölkerung in der Mongolei ausmachen). Weitere Sprachversionen, an denen die Arbeitsgruppe im Jahr 2019 beteiligt war, waren die chinesische, die schwedische und die ägyptische Version des ECAS. Durch diese verschiedenen Sprachversionen des ECAS werden zukünftig interkulturelle Vergleiche des kognitiven Profils in Kooperationsprojekten möglich sein. 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.

Ein weiterer Fokus der Arbeitsgruppe liegt auf der Verarbeitung von Emotionen in Gesichtern. Zur näheren Untersuchung der Frage, ob die zuvor in der Literatur und auch von der Arbeitsgruppe beschriebenen Defizite der Verarbeitung von Emotionen in Gesichtern mit einer fehlerhaften Fixation der emotionsrelevanten Areale, im Speziellen der Augen, wie es zum

processing of emotions in faces. To further explore this, we investigated whether the previously described deficits in emotion processing in faces, which has also been described by our group, were possibly associated with deficits in the fixation pattern of emotionally relevant facial areas such as the eyes. This deficit is known to be prevalent in patients with autistic deficits. Thus, we measured the fixation patterns of ALS patients during visual scanning of faces in comparison to houses, which share similar structural patterns compared to faces. It became evident that the fixation pattern of ALS patients was completely unimpaired. Fixation pattern was also independent of cognitive status, disease stage or progression. This lead us to the conclusion that even in far advanced stages of the disease, processing and scanning of facial patterns and thus communication concerning information in faces is probably unimpaired throughout the course of the disease. Further, social processing in faces was investigated in a cooperation project with Switzerland.

Motor free interviews in patients

Furthermore, the development of motor independent techniques including the ECAS was performed 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

Beispiel für Patienten mit Autismus zuvor beschrieben wurde, im Zusammenhang steht, wurde das Fixationsmuster von ALS-Patienten bei der Betrachtung von Gesichtern im Vergleich zu Häusern, die ein ähnliches strukturelles Muster wie die Gesichter zeigten, untersucht. Dabei wurde deutlich, dass das Fixationsmuster der Patienten völlig unbeeinträchtigt war und sich die Fähigkeit auch unabhängig vom kognitiven Status oder von Krankheitsstadium und –verlauf zeigte. Dies lässt darauf schließen, dass auch im weit fortgeschrittenen Stadium der ALS die Betrachtung von Gesichtern unbeeinträchtigt ist und darüber Kommunikation zuverlässig stattfinden kann. Außerdem wurde soziale Informationsverarbeitung in Gesichtern bei der ALS auch im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der Schweiz näher untersucht.

Motorik-unabhängige Untersuchung von Patienten

Des Weiteren fand die Weiterentwicklung von Motorik-unabhängigen Techniken inklusive des ECAS zur Erfassung von kognitiven Funktionen bei stark motorisch eingeschränkten neurologischen Patienten statt. Eine Erfassung von kognitiven Auffälligkeiten bei der ALS war bisher ausschließlich mit Verfahren möglich, die auf verbaler Kommunikation oder Schriftsprache basierten. Bei weit fortgeschrittener motorischer Einschränkung war das Erfassen von kognitiven Defiziten bei der ALS bisher nicht möglich. In der Arbeitsgruppe werden digitalisierte neuropsychologische Methoden entdetect cognitive deficits. In our working group we developed digitalised neuropsychological screening methods including the ECAS which can be used in far advanced stages of immobility such as the locked-in state in ALS. These techniques will help to determine cognitive functions in the complete course of ALS for the first time.

Psychosozial adaptation in ALS

The diagnosis of 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. In a current study including a large clinical sample of N=330 ALS patients who were cross-sectionally and longitudinally measured, we were able to further support the concept that a fast progression rate and early motor impairment are associated with an increased depression rate and a reduced quality of life. But in the course of the disease, many patients find a way to live with the diagnosis if they have sufficient time to adapt. This was shown by our group and many research groups worldwide. 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. This adaptation can be actively supported by multidisciplinary teams as we have them at the Department of Neurology to provide patient centred medical care. As outsiders such as caregivers

wickelt, die auch im fortgeschrittenen Stadium der Immobilität, wie sie bei der ALS auftreten, bei der Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten Anwendung finden können. In diesem Jahr erfolgte die erfolgreiche Umsetzung des neuropsychologischen Standardinstruments ECAS in eine völlig Motorik-unabhängige elektronische Standardversion. Dafür wurde der ECAS für eine Eyetracking-basierte Version komplett überarbeitet und angepasst.

and medical staff do not experience the patient's inner transitions, it's impossible for them to correctly anticipate this adaptation. Accordingly, for healthy subjects patient's quality-of-life is expected to be low and depression rate to be increased. In physicians, this evaluation bias was mainly determined by professional experience: the higher the professional experience, the closer was the physician's evaluation to the actual wellbeing of the patients.

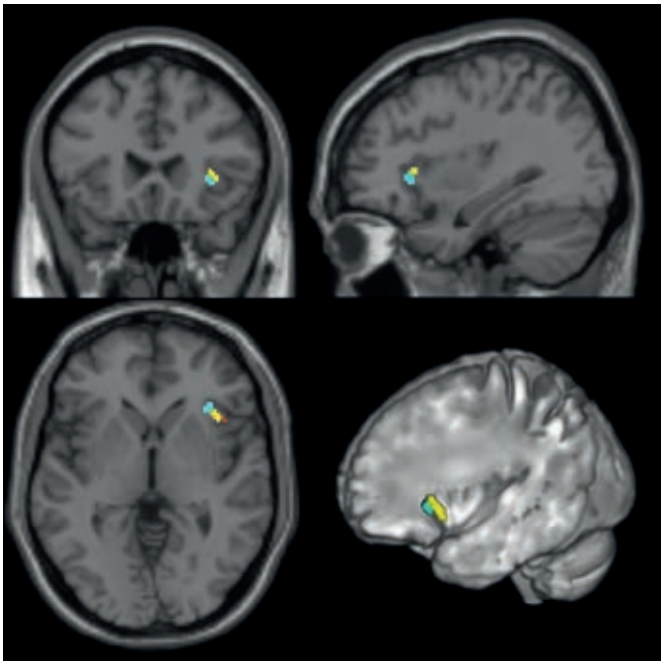


Abbildung 1: Regressionsanalyse der 18FDG-PET-Aktivität in der regions of interest (ROI) der anterioren Insel und der kognitiven Funktionen, die für soziales Verhalten wichtig sind; diese Funktionen zeigten sich bei ALS-Patienten in den Stadien 3 und 4 (im Vergleich zu Braak Stadien 1 und 2) verändert. gelb: Faux-pas Erkennung; rot: gefordertes Geld im Ultimatumspiel, cyan: exekutive Funktion in ECAS;. Je mit $p < 0.05$

Figure 1: Regression analysis of 18FDG-PET activity in AIC ROIs and cogni-tive performance in patients. Cyan: executive function in ECAS; yellow: Faux-pas performance; red: requested money in the ultimatum game. Significance was set at $p < 0.05$.

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. In einer aktuellen Studie konnten wir in einer großen klinischen Gruppe von N=330 ALS-Patienten, die im Querschnitt und longitudinal untersucht wurde, bestätigt werden, dass vor allem eine schnelle Progressionsrate und eine frühe Beeinträchtigung derkörperlichen Funktionen mit einer erhöhten Depressionsrate und reduzierten Lebensqualität assoziiert sind. Im Verlauf der Erkrankung ändert sich dies häufig und viele ALS-Patienten finden Wege, mit der Diagnose zu leben, wie die Arbeitsgruppe sowie verschiedene andere weltweit wiederholt zeigen konnten, zumindest dann, wenn die Patienten ausreichend Zeit zur Anpassung haben. Demnach ist das Wohlergehen nicht per se mit den körperlichen Einschränkungen assoziiert, was als “wellbeing-paradox” bezeichnet wird. Voraussetzung für dieses Paradox ist eine psychosoziale Anpassung. Diese Anpassung kann aktiv durch ein interdisziplinäres Team, wie es in der Neurologie zur Verfügung steht, maßgeblich durch patientenzentrierte medizinische Versorgung unterstützt werden.

Da Außenstehende wie Angehörige und Fachpersonal diese inneren Prozesse der Anpassung des Patienten nicht selbst miterleben und damit nur

Cognition and psychosocial adaptation in spinal muscular atrophy (SMA)

In the context of the newly introduced therapy with Nusinersen for SMA, N=57 SMA patients between 7 and 48 years of age were measured with regard to cognition and psychosocial adaptation. Furthermore, their primary caregivers were asked to judge the patient’s well-being from their perspective. Overall, SMA patients showed a similar pattern as ALS patients: they were mostly satisfied and showed a satisfactory quality of life and a low depression rate, despite the fact that SMA patients had been severely physically impaired since early childhood. Interestingly, the primary caregivers of the children significantly underestimated the patient’s well-being. The older the SMA patients, the closer were the estimation of the peers to the actual wellbeing. This might be attributed to the fact, that SMA patients who have been physical impaired since early childhood learn to live with those impairments and also learn to communicate about their well-being early in life. They also have a close encounter with their primary caregivers so the bias in the evaluation of well-being by peers is much reduced the older the patient get. Concerning cognitive impairment in SMA patients, there is a discrepancy compared to what has been described in literature. SMA patients in our study were not above average with regards to their cognitive abilities. To put it differently this means that despite their severe physical impairments, the cognitive abilities are spared in SMA, de-

schwer nachvollziehen können, wird die Lebensqualität der Patienten von außen als oft unzureichend und die Depressivität als erhöht eingeschätzt.

Kognition und psychosoziale Anpassung bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA)

Im Rahmen der Nusinersentherapie bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA) wurden N=57 SMA-Patienten im Alter von 7 bis 48 Jahren zu Kognition und psychosozialen Anpassung befragt, auch wurden deren Angehörige gebeten, das Wohlergehen der Patienten einzuschätzen. Letztendlich zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der ALS. Obwohl die Patienten seit frühester Kindheit schwerst körperlich eingeschränkt waren, zeigten sie eine weitgehend zufriedenstellende Lebensqualität und eine niedrige Depressionsrate. Interessant war, dass die Eltern der Kinder das Wohlbefinden der Kinder signifikant unterschätzen. Je älter SMA Patienten waren, desto besser konnten jedoch die gesunden Angehörigen die Lebensqualität einschätzen. Anscheinend ist es bei SMA-Patienten so, dass sie, wenn sie seit ihrer frühsten Kindheit mit den körperlichen Einschränkungen haben leben lernen müssen, eine besonders gute Kommunikation und enge Bindung zu den pflegenden Angehörigen aufbauen, sodass der Wahrnehmungsbias, der sich normalerweise bei Gesunden zeigt, über die Zeit geringer wird,

In den kognitiven Funktionen zeigten die SMA Patienten entgegen dem, was wiederholt in der Literatur beschrieben

spite the fact that the deficient SMN1 protein is ubiquitously found and expressed. Nevertheless, there is no negative impact of SMN-1 expression on cognitive evolution in patients. This is especially important with regards to the fact that many healthy subjects associate physical impairments with cognitive deficits. In SMA, there is no such evidence. Cognitive abilities develop in a normal way despite that physical development is severely impaired.

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

Decisions concerning life-relevant interventions and factors of these decisions (social surrounding, wellbeing, autonomic self-concept, cognition) has been studied in ALS patients, their caregivers and the treating physicians in a cross-sectional and longitudinal approach within a subproject of the MND network funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) (www.mnd-als.de). Additionally, this has been studied in a cross-country comparative study of Germany, Poland and Sweden regarding cultural, ethical and religious factors as part of a third-party project (NEEDSinALS;www.needsinals.com) funded by the Joint Programme for Neurodegenerative Diseases (JPND; www.jpnd.eu) and within PaCeMed funded by the BMBF.

The work is performed in cooperation with Prof. Dr. J. Kassubek,, Prof. Dr. H.-P. Müller, Prof. Dr. E. Pinkhardt, Dr. C. Wurster, Prof. Dr. J. Weishaupt, Dr.

wurde, kein überdurchschnittliches Leistungsniveau. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass sich die SMA Patienten im Verlauf der Erkrankung kognitiv auch nicht verschlechtern, so dass anzunehmen ist, dass die SMA, trotz der Tatsache, dass das SMN-Protein weitgehend ubiquitär zu finden ist, keinen negativen Effekt auf die kognitive Entwicklung der Patienten hat. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund wichtig, dass viele Gesunde den Fehler machen, körperliche Einschränkungen mit kognitiven Defiziten zu assoziieren. Dafür gibt es bei der SMA keinen Hinweis: kognitive Funktion entwickelt sich vollkommen normal, wenn auch die motorischen Funktionen stark eingeschränkt sein können.

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) und in dem BMBF geA. 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), Prof. Nabila Hamdi (Kairo, Ägypten), Prof Jambal Serengel (Ulaanbaatar, Mongolia) and Dr. Ye Shan and Prof. Dr. D. Fan (both Department of Neurology, 3rd hospital Peking, China). Technical support and implementation: Caritt Reichl, Ralph Kühne and Sonja Fuchs.

förderten Anschlussprojekt PaCeMed in einem Ländervergleich von kulturellen, ethischen und religiösen Faktoren zwischen Deutschland, Polen und Schweden weitergeführt.

Die Arbeit erfolgt in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. J. Kassubek, Prof. Dr. H.-P. Müller, Prof. Dr. E. Pinkhardt, 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), Prof. Nabila Hamdi (Kairo, Ägypten), Prof Jambal Serengel (Ulaanbaatar, Mongolei) sowie Dr. Y. Shan und Prof. Dr. D. Fan (beide Neurologie, 3. Hospital, Peking). Technische Umsetzung: Ralph Kühne, Sonja Fuchs, Caritt Reichl.

Acknowledgement

Network for DEterminants of Existential DecisionS in Amyotrophic Lateral Sclerosis
NEEDS in ALS
JPND research

Acknowledgement

PaCeMed
Patient Centered Medicine

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, BMBF #01GM1103A, MND-Net) in Deutschland, Vetenskapprådet 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).

The work is supported by the EU Joint Programm – Neurodegenerative Disease Research (JPND) project in cooperation with the BMBF (FKZ; BMBF #01GQ0831, BMBF #01GM1103A, MND-Net) in Germany, Vetenskapprådet Sverige in Sweden and Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (NCBR) in Po-land. Additionally, the work was funded by the DFG (336/13-2 and BI 195/54-2).

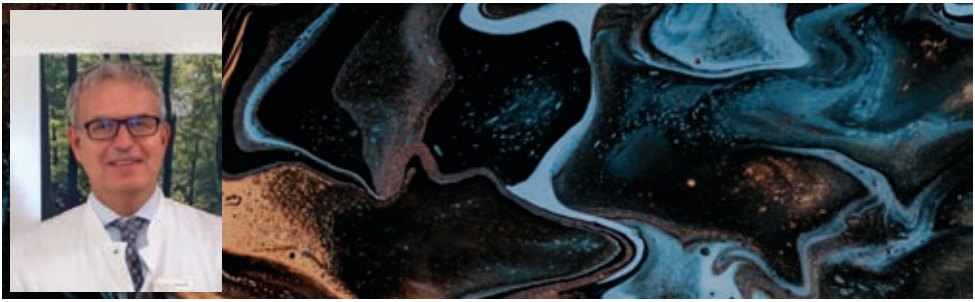
The Neuropsychology Team

5.12a Computational NeuroImaging

Leiter:
Prof. Dr. med. J. Kassubek

5.12a Computational NeuroImaging

Head:
Prof. Dr. med. J. Kassubek



Arbeitsgruppe:
Prof. Dr. rer. nat. H.-P. Müller
Dipl. Phys. A. Behler seit 01.07.20
S. Fuchs (Studien-RMTA)
R. Kühne
Medizindoktoranden

Die wissenschaftlichen Projekte im Jahr 2020 zur multiparametrischen strukturellen, mikrostrukturellen und funktionellen MRT-Bildgebung des Gehirns waren weiterhin fokussiert auf Neuroimaging-Marker neurodegenerativer Erkrankungen. Die Datenakquisition erfolgt zu wesentlichen Teilen über die Core Facility 3T Magnetresonanztomograph für neurowissenschaftliche Forschung (Stellvertretender Leiter J. Kassubek). Der Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe liegt in der Weiterentwicklung der hier 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

Team:
Prof. Dr. rer. nat. H.-P. Müller
Dipl. Phys. A. Behler since 01.07.20
S. Fuchs (study RMTA)
R. Kühne
Medical PhD students

The scientific projects in 2020 for multiparametric structural, microstructural, and functional MR-Imaging of the brain had their focus on neuroimaging markers in neurodegenerative diseases. Research data acquisition was mainly performed at the core facility 3T MRI for Neuroscientific Research (Vice Head, J. Kassubek). The Working 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, in a close collaboration with the group Neural Networks in Neurology (Prof. Dr. F. Roselli).

und funktionellen Kleintier-MRT, insbesondere in enger Zusammenarbeit mit der AG Neural Networks in Neurology (Prof. Dr. F. Roselli).

Internationale Kooperationen/Multizentrische Studien

Parkinsonsyndrome

In der abgeschlossenen longitudinalen Multicenter-Initiative mit Fokus auf die demenzielle Entwicklung bei M. Parkinson (LANDSCAPE-Studie) mit 6 nationalen Zentren wird die strukturelle und funktionelle MRT-Bildgebung weiter ausgewertet. Longitudinale strukturelle Konnektivitätsanalysen sowie longitudinale Analysen morphologischer Veränderungen mittels Atlas-basierter Volumetrie und Cortical Thickness-Analysen in Abhängigkeit vom kognitiven Status konnten in den letzten beiden Jahren unter Federführung von Ulm publiziert werden.

Motoneuronerkrankungen

Im Rahmen der Kollaboration der internationalen NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) erfolgte die Validierung mono- und multizentrischer Ergebnisse zu mikrostrukturellen Veränderungen bei der ALS mittels DTI-Methoden im Rahmen eines multizentrischen Ansatzes: basierend auf der Expertise der AG NeuroImaging der Universität Ulm als Analysezentrum wurden umfangreiche Analysen 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

International cooperations/Multicenter studies

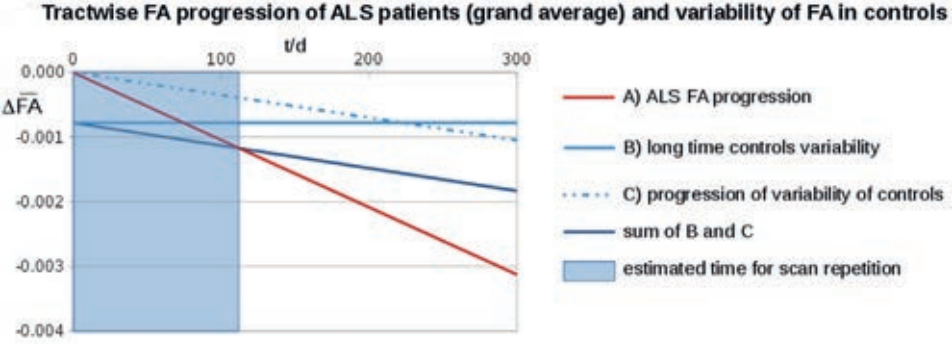
Parkinsonian syndromes

In a longitudinal multicenter-initiative (recruitment closed) on “Parkinson‘s disease and dementia: a longitudinal study” (LANDSCAPE study), the MRI data sets from six German sites (Dresden, Frankfurt, Kiel, Marburg, Tübingen, Ulm) have been and will further be analyzed in Ulm. Longitudinal structural connectivity analyses and analyses of morphological alterations by Atlas-based volumetry (ABV) (in cooperation with Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Swiss Epilepsy Center Zurich), and cortical thickness analyses and their relation to the cognitive status have been published.

Motor neuron diseases

Within the activities of the international NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) the validation of microstructural alterations in ALS by DTI has been performed in a multicentric approach. Based on the expertise of our group as the analysis center, 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 and published. A major result was the determination of the time interval of about 110 days which is the minimum follow-up time to detect longitudinal microstructural alterations by DTI (Kalra S, Müller HP, Ishaque A, Zinman L, Korngut L, Genge A, Beaulieu C, Frayne R,

Consortium (CALSNIC) publiziert. Ein wesentliches Ergebnis innerhalb dieser Studien war die Bestimmung des Zeitintervalls von etwa 110 Tagen, welches das Minimum der Detktierbarkeit longitudinaler mikrostruktureller Veränderungen mittels DTI darstellt (Kalra S, Müller HP, Ishaque A, Zinman L, Korngut L, Genge A, Beaulieu C, Frayne R, Graham SJ, Kassubek J. Neurology 2020;95(8):e943-e952).



Modell zur Bestimmung des Zeitintervalls, um longitudinale Veränderungen der Mikrostruktur bei ALS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen mittels DTI-basierter Metriken (FA) traktweise zu detektieren (Daten der CALSNIC-Studie, Analysezentrum Ulm).

Model to determine the time interval to detect alterations in the microstructure in ALS-patients compared to controls by DTI-based metrics (fractional anisotropy – FA) (data of the CALSNIC study, 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, werden derzeit verschiedene Projekte mit Beteiligung von Bildgebungstechniken initiiert, u.a. ein Projekt zur Flüssigkeit der Sprache als Biomarker für den Verlauf bei M. Huntington.

Die Bildgebungs-AG Ulm ist ein Koor-

Graham SJ, Kassubek J. Neurology 2020;95(8):e943-e952).

Other neurodegenerative diseases

Within the framework of the European Huntington's Disease Network (EHDN), several imaging projects are initiated, e.g. a project for verbal fluency as biomarker in the course of Huntington's disease (HD).

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

MRI monitoring

In 2020, the Dept. of Neurology again participated in multiple international pharmacological clinical trials with MRI monitoring, especially in the treatment

dinationszentrum 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 2020 im Rahmen pharmakologischer Therapiestudien mit MRT-Monitoring in MRT-verantwortlicher Funktion an zahlreichen internationalen Studien teil, insbesondere zur Behandlung dementieller Erkrankungen und der Multiplen Sklerose.

Die Neurologische Klinik ist hierbei aufgrund 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 mikrostrukturelle und funktionelle MR-Bildgebung als Biomarker

Es wurde bei ALS auf dem Boden 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

of dementia syndromes and multiple sclerosis. 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

In the light of the neuropathological concept of ALS staging, the individual characterization in which tracts have been defined for the ALS stages 1-4 by a TOI-based approach for an individual subject characterization by analysis of z-scores of DTI based metrics was further developed.

In 2020, one application of this concept was the application of this in vivo concept to familial ALS with the C9orf72 mutation in contrast to further variants of familiar ALS (e.g. SOD1); an in vivo alteration pattern of corticoefferent pathways could be detected (Müller HP, Del Tredici K, Lulé D, Müller K, Weishaupt JH, Ludolph AC, Kassubek J. Neuroimage Clin 2020;27:102298). DTI-studies in additional restricted ALS phenotypes like flail limb syndromes are planned.

In addition, the TOI-based analysis according to the ALS staging pattern was applied to the growing Ulm cohort of presymptomatic ALS mutation carriers

können. Im Jahr 2020 wurden die in vivo-Staging-Prinzipien auf die familiäre Form der C9orf72-ALS im Kontrast zu anderen Formen der familiären ALS (z.B. SOD1) angewendet, und es konnte für C9orf72-assoziierte ALS in vivo ein Schädigungsmuster der kortikoefferenten Trakte entsprechend dem ALS-Propagations-Modell gezeigt werden (Müller HP, Del Tredici K, Lulé D, Müller K, Weishaupt JH, Ludolph AC, Kassubek J. Neuroimage Clin 2020;27:102298). DTI-Studien zu weiteren restringierten Phänotypen der ALS wie z.B. der Flail Limb Syndrome sind geplant.

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). Eine bildgebende und neuropsychologische Arbeit, welche Defizite der Wortflüssigkeit bei präsymptomatischen Genträgern im Zusammenhang mit DTI-Veränderungen der Mikrostruktur beschreibt, wurde 2020 publiziert (Lulé DE*, Müller HP*, Finsel J, Weydt P, Knehr A, Winroth I, Andersen P, Weishaupt J, Uttner I, Kassubek J*, Ludolph AC*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(11):1195-1200). Das Staging-Verfahren wurde auf die DTI-Maps bei den präsymptomatischen Genträgern longitudinal angewendet. Weitere Arbeiten, welche den Zusammenhang zwischen volumetrischen Veränderungen des Hypothalamus und DTI-basierten Veränderungen der Mikrostruktur untersuchen, befinden sich in der Analyse.

(organization of the cohort: J. Kassubek). An imaging and neuropsychological study which shows deficits in verbal fluency in presymptomatic gene carriers in association to DTI alterations has been published in 2020 (Lulé DE*, Müller HP*, Finsel J, Weydt P, Knehr A, Winroth I, Andersen P, Weishaupt J, Uttner I, Kassubek J*, Ludolph AC*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(11):1195-1200). The staging-concept has been applied to longitudinal DTI maps of presymptomatic gene carriers. Further studies that describe the relation between volumetric alterations of the hypothalamus and DTI-based alterations of the microstructure are currently work in progress.

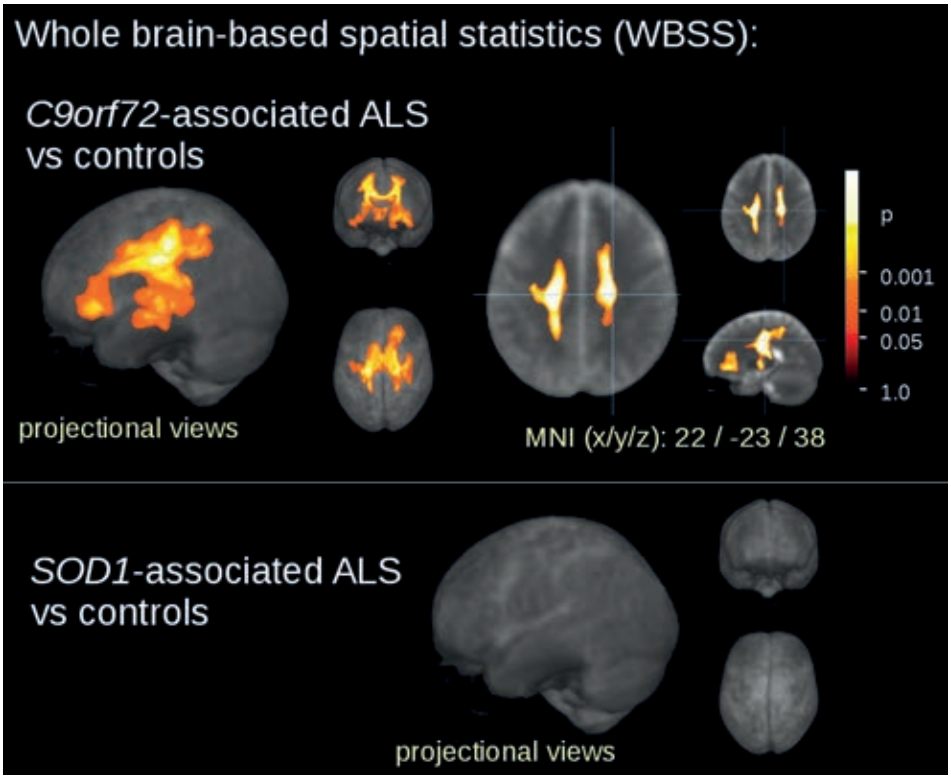
Research focus tract-based DTI-analysis of physiological aging

A new project was initiated that investigates the aging process in tracts by DTI-based analysis in ~300 controls. Especially in frontal areas an alteration pattern was obserevd that could hardly be fitted by linear models. The detailed analysis is work in progress.

Research focus structural MR-Imaging

Parkinsonian syndromes

MRI-based scans of patients with Parkinson‘s disease (PD) and patients with progressive supranuclear palsy (PSP) were analysed by multiparametric analysis of diffusion tensor imaging (DTI) and T1 weighted data. This analysis also includes the detection of morphological alteration by ABV.



Der ganzhirnbasierte voxelweise Vergleich (Whole brain-based spatial statistics – WBSS) von FA maps von fALS Patienten gegen Kontrollen (p < 0.05, False-discovery-rate (FDR) korrigiert) zeigte eine regionale FA Reduktion für C9orf72 fALS-Patienten vs Kontrollen. Patienten mit SOD1 Mutation zeigten hier keine signifikante Veränderung.

Whole brain-based spatial statistics (WBSS) of FA maps of fALS patients vs controls. WBSS of FA maps (p < 0.05, FDR-corrected) demonstrated regional FA reductions for C9orf72 fALS patients vs controls. The SOD1-associated ALS patients did not show any significant cluster of FA reduction.

Forschungsschwerpunkt traktbasierte DTI-Analyse des physiologischen Alterungsprozesses

Ein Projekt wurde initiiert, welches mittels DTI-Analysen den Alterungsprozess bei ~300 Kontrollpersonen auf Traktebene untersucht. Hier finden sich vor allem in frontalen Bereichen Änderungen, welche nicht mit linearen Modellen beschrieben werden können.

Motor neuron diseases

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

Die weitere Analyse dieser Ergebnisse und die Einordnung bzgl. bisheriger Modelle ist derzeit Work in Progress.

Forschungsschwerpunkt strukturelle MRT-Bildgebung

Parkinsonsyndrome

Multiparametrische Analysen von MRT-basierten Aufnahmen von Patienten mit M. Parkinson und mit progressiver supranuklearer Blickparese (PSP) bestehend aus Diffusionstensorbildgebung und Texturanalyse morphologischer T1w-Daten werden derzeit initiiert und befinden sich teilweise in der Endauswertung. Im Rahmen dieser Studie werden auch morphologische Veränderungen mittels Atlasbasierter Volumetrie (ABV) (in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich) analysiert.

Motoneuronerkrankungen

Die Studien in Kooperation mit der AG Neural Networks in Neurology (Prof. Dr. F. Roselli) mit einem translationalen Ansatz, das strukturelle Netzwerk im Menschen und Kleintier dezidiert zu analysieren, haben das Ziel, ein pathophysiologisches Verständnis der zugrundeliegenden Netzwerkpathologie in einem präsymptomatischen Stadium zu entwickeln, eine erste diesbzgl. Arbeit befindet sich im Review.

Forschungsschwerpunkt Körperfettquantifizierung

Die bereits in zahlreiche Arbeiten validierte Software zur Bestimmung des Körperfettvolumens bzgl. der Unterscheidung in subkutanes und viszeRESEARCH FOCUS BODY FAT QUANTIFICATION

Research focus body fat quantification

The Automated Tissue Labelling Analysis Software (ATLAS) for determining the subcutaneous and visceral fat volumes from MRI data has been validated in several studies in the last decade. ATLAS has now been applied to epidemiological studies of more than 1000 MRI data sets in cooperation with the Institute for Epidemiology of the University Kiel (Prof. Dr. Lieb). Several studies have been published in this context.

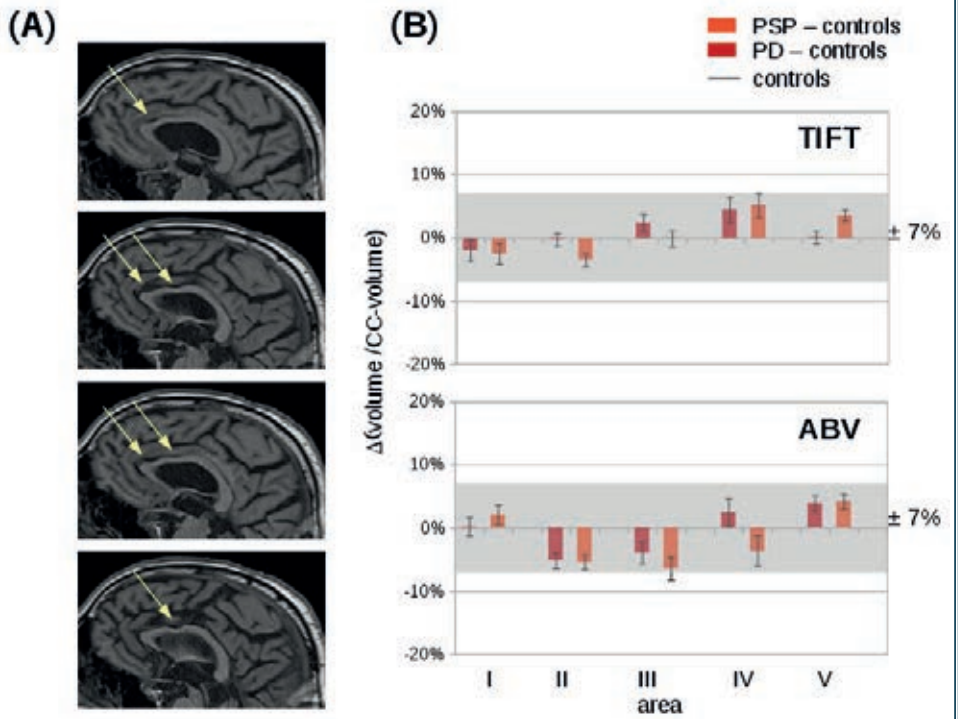
Based on the analysis experience of the WG, currently a project is initiated that investigates the paresis pattern in ALS based on whole body Dixon-MRI scans and high-resolution Dixon-MRI scans of extremities. This study is a cooperation with the WG Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) of the University Clinic Ulm (head Prof. Dr. V. Rasche).

Research focus pattern recognition and machine learning

Structural investigations in patients with MND show macro- and microstructural alterations of the corpus callosum (CC). These alterations were 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 that correlate with DTI-based alterations (Müller HP, Dreyhaupt J, Roselli F, Schlecht M, Ludolph AC, Huppertz HJ, Kassubek J.

rales Fett Automated Tissue Labeling Analysis Software (ATLAS) wird im Rahmen einer Kooperation mit dem Institut für Epidemiologie der Universität Kiel (Prof. Dr. Lieb) für epidemiologische Studien für mehr als 1000 MRT-Datensätze verwendet im Rahmen einer engen wissenschaftlichen Kooperation.

Neuroimage Clin 2020;26:102223).



ABV und Planimetrie (TIFT) für PSP Patienten, PD Patienten und Kontrollen. (A) Vier Beispiele von PSP Patienten mit Atrophie in den Areae I und II des CC. (B) Vergleich der ABV und Planimetrie (TIFT) für PSP und PD Patienten und Kontrollen; das Verhältnis des Volumens der jeweiligen Area und dem Gesamtvolumen des CC wurde normalisiert auf das mittlere Volumen der jeweiligen Area von Kontrollpersonen.

ABV and planimetry (TIFT) for the subject groups. (A) Four examples of PSP patients with visual detected atrophy in callosal areas I and II. (B) Comparison of ABV and planimetry (TIFT) results of PSP and PD patients and controls; the ratio of number of voxels in the respective callosal area and the total number of voxels in the CC was normalized to the average callosal area of controls.

Mehrere Arbeiten hierzu wurden bereits publiziert.Basierend auf den Analysemöglichkeiten dieser Arbeiten wird derzeit ein Projekt initiiert, welches aus Ganzkörper-MRT kombiniert mit hochaufgelösten Dixon-MRT der Extremitäten das Ausbreitungsmuster der ALS untersucht. Diese Studie findet in Kooperation mit der AG Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) des Universitätsklinikums Ulm (Leiter Prof. Dr. V. Rasche) statt.

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 texturbasierten Mustererkennungsalgorithmus untersucht. Es konnten sowohl eine makrostrukturelle Atrophie des CC-Segments III nachgewiesen werden wie auch strukturelle Veränderungen der Texturparameter Entropie und Homogenität, welche mit mikrostrukturellen DTI-Veränderungen korrelieren (Müller HP, Dreyhaupt J, Roselli F, Schlecht M, Ludolph AC, Huppertz HJ, Kassubek J. Neuroimage Clin. 2020;26:102223). Methodisch weiter entwickelt wurde dieser multiparametrische Ansatz durch die Technik der Diffusionsgewichteten Spektroskopie in Zusammenarbeit mit Prof. I. Ronen, Leiden University Medical Center, Niederlande (Hübers A, Böckler B, Abaei A, Rasche V, Lulé D, Ercan E, Doorenweerd N, Müller HP, Dreyhaupt J, Kammer T, Ludolph AC, Ronen I, Kassubek J. Brain Imaging Behav. 2020).

A further methodological application of this multiparametric approach was the application of diffusion weighted spectroscopy in cooperation with Prof. I. Ronen, Leiden University Medical Center, The Netherlands (Hübers A, Böckler B, Abaei A, Rasche V, Lulé D, Ercan E, Doorenweerd N, Müller HP, Dreyhaupt J, Kammer T, Ludolph AC, Ronen I, Kassubek J. Brain Imaging Behav. 2020).

These volumetric analyses of structural texture alterations together with the etablished DTI analysis of the microstructure are essential elements for the development of an automated analysis tool for a categorization of ALS patients (including variants) into the Braak staging scheme. This analysis tool is to be further developed by conditioning an AI-based machine learning algorithm.

Research focus animal MRI

Initiated in 2011, the regular meetings of the „Workgroup Translational Neuroimaging“ together with the Core Facility Small Animal MRI (Prof. V. Rasche), with the participation of various working groups at the NCU together with Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, were continued in 2020 within the From Molecule to Man (MoMAN) - Center for Translational Imaging (https://www.uni-ulm.de/einrichtungen/moman/) which now will start the second funding period.

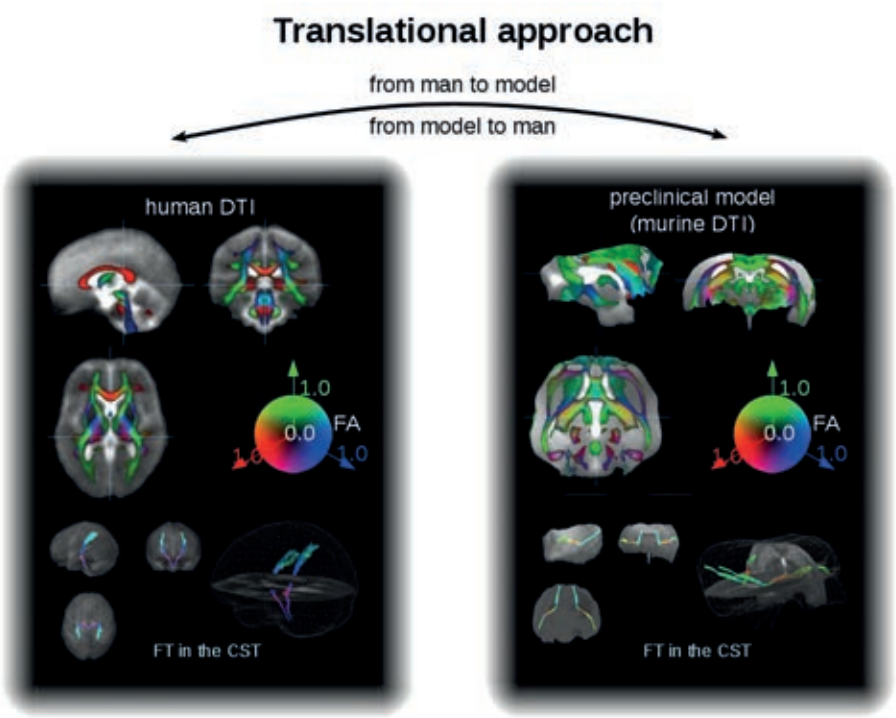
The focus of the WG NeuroImaging is the methodological development of translational applications of multipara-

Kammer T, Ludolph AC, Ronen I, Kassubek J. Brain Imaging Behav. 2020).
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 Varianten) in das Braak-Schema durchzuführen. Dieses Analysewerkzeug wird weiter entwickelt, indem KI-basiert ein Machine Learning-Algorithmus konditioniert wird, um dann auf ein Analysekollektiv angewendet zu werden.

Forschungsschwerpunkt Tier-MRT
Das seit dem Jahr 2011 regelmäßig von der AG Computational NeuroImaging organisierte Arbeitsgruppentreffen einer „Workgroup Translational Neuroimaging zum Tier-MRT“ zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. V. Rasche, Core Facility Small Animal MRI, unter Mitwirkung verschiedener Arbeitsgruppen des NCU zusammen mit Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) ist in das nun in die zweite Förderperiode gehende From Molecule to Man (MoMAN)-Center for Translational Imaging (https://www.uni-ulm.de/einrichtungen/moman/) sehr gut integriert.
Hauptfokus für die AG NeuroImaging ist hierbei die methodische Etablierung der translationalen DTI-basierten Anwendungen der multiparametrischen Bildgebung in Kombination von DTI mit ifc-MRT.

metric DTI and IFC-MRI protocols to animal MRI data.

In an additional translational project together with Prof. L. Dupuis, University of Strasbourg, France, and the WG Neural Networks in Neurology (Prof. F. Roselli), the hypothalamus-connectome in the ALS-mouse model is going to be investigated.



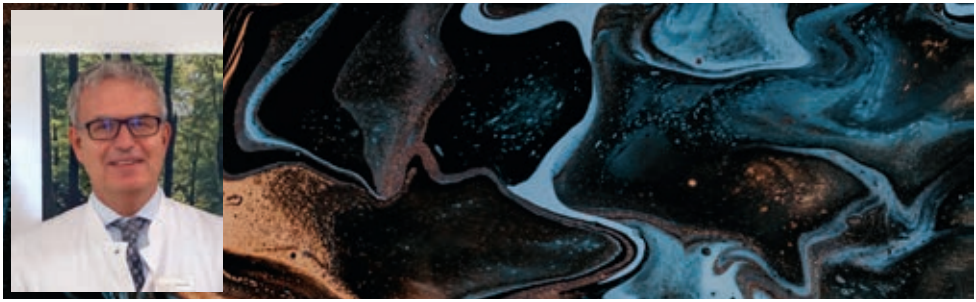
Translationale DTI Bildgebung: In verschiedenen Skalen können DTI Daten des Menschen und von Kleintieren mit derselben TIFT-basierten Analysekaskade analysiert werden. Hier dargestellt sind Beispiele für die fraktionelle Anisotropie und für das Fibertracking des kortikospinalen Traktes (CST) im Menschen und im Mausmodell (Aus: Müller HP, Roselli F, Rasche V, Kassubek J. Front Neurosci. 2020;14:734).

Translational approach: In a different scale, DTI data of man and mice can be analysed within the same software environment, i.e. with the same analysis cascade. Examples for fractional anisotropy (FA) maps in coronar, sagittal, and axial orientation (upper panel) and projectional views of fiber tracking (FT) examples of the corticospinal tracts (CST) (lower panel) for human (left) and murine (right) group averaged data sets. (From: Müller HP, Roselli F, Rasche V, Kassubek J. Front Neurosci. 2020;14:734).

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

5.12b
Sektion Neurophysiologie

Leiter:
Prof. Dr. J. Kassubek



Akademische Mitarbeiter:
Dipl.-Phys. A. Behler (seit 01.07.2020)
Prof. Dr. med. E. H. Pinkhardt
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. Wir sind weiterhin deutschlandweit das einzige zertifizierte Labor zur video-okulographischen Messung der Augenbewegungen.

5.12b
Section Neurophysiology

Head:
Prof. Dr. J. Kassubek

Academic team:
Dipl.-Phys. A. Behler (since 01.07.2020)
Prof. Dr. med. E. H. Pinkhardt
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. 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 terms of personnel, there were good news: Dipl.-Phys. Anna Behler took up her position for the neuroscientific and technical support of video-oculography

Personell gab es Erfreuliches zu berichten: Frau Dipl.-Phys. Anna Behler nahm zum 01. Juli 2020 ihre Tätigkeit für die neurowissenschaftliche und technische Betreuung der Videookulographie auf und hat sich in kurzer Zeit erfolgreich einarbeiten können.

on July 1st, 2020 and has been able to successfully familiarize herself in a short time.

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.

Die Technik wurde für klinische Messungen auch 2020 regelhaft eingesetzt. Seit dem Umzug der Sektion Neurophysiologie in die Räumlichkeiten des RKU vor fast 10 Jahren konnten wir bereits deutlich über 3000 Messungen verzeichnen.

The technology was again used for clinical measurements on a regular basis in 2020. Since the section neurophysiology moved to the RKU building almost 10 years ago, we have already recorded well over 3000 measurements.

Bildgebende Korrelate okulomotorischer Veränderungen
Wissenschaftlich befasst sich unsere Arbeitsgruppe mit der multimodalen Analyse des okulomotorischen Phänotyps und dessen bildgebenden Korrelaten. Aus zahlreichen Vorarbeiten konnte für neurodegenerative Parkinsonsyndrome gezeigt werden, das 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. (Für weitere Informationen siehe den Bereich „AG Neuropsychologie“.)

Videookulographie bei präsymptomatischen ALS Mutationsträgern
Okulomotorische Veränderungen treten bei manifesten ALS Patienten auf. Es stellt sich somit die Frage, ob bereits in einer präsymptomatischen Phase der ALS okulomotorische Veränderungen nachweisbar sind. Um diese Fragestellung zu adressieren, werteten wir die videookulographischen Daten von präsymptomatischen Probanden unserer Kohorte mit bekannter ALS-assoziierter Genmutation im Vergleich zu gematchten gesunden Kontrollpersonen aus und untersuch-

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 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 parameters.

Cooperation with the Neuropsychology Working Group
The cooperation between the Neurophysiology Section and the Neuropsychology Working Group was successfully continued this year (for details, see the report of the Neuropsychology Working Group).

Video-oculographic examination in presymptomatic ALS mutation carriers
Executive oculomotor dysfunctions are present in manifest ALS, as previously demonstrated. We wondered whether executive deficits might be already observed in a presymptomatic phase of ALS. To this end, we analysed video-oculographic data from presymptomatic ALS mutation carriers from our Ulm cohort in comparison to age-matched controls and examined possible associations with neuropsychological domains.
Compared to healthy controls, presymptomatic subjects showed alterations

ten mögliche Assoziationen zu neuropsychologischen Domänen.

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten präsymptomatische Probanden Veränderungen bei der Durchführung exekutiver-okulomotorischer Aufgaben (z.B. bei der Durchführung korrekter Anti-Sakkaden). C9orf72-Genträger zeigten dabei Auffälligkeiten in fast allen exekutiven-okulomotorischen Domänen, wohingegen die Auffälligkeiten bei SOD1-Genträgern deutlich geringer waren. Die Fehlerrate bei Anti-Sakkaden präsymptomatischer Genträger war dabei assoziiert mit kognitiven Veränderungen, im Wesentlichen durch C9orf72-Genträger bestimmt. Die okulomotorischen Defizite blieben im Verlauf unverändert. Insgesamt stützen unsere Ergebnisse die Hypothese einer verzögerten Entwicklung, besonders in präfrontalen Bereichen, bei C9orf72 Genträgern.

in the performance of executive oculomotor tasks (e.g. in the performance of anti-saccades). C9orf72 gene carriers showed abnormalities in almost all executive oculomotor domains, in contrast to SOD1 gene carriers. The error rate in anti-saccades of presymptomatic gene carriers was associated with cognitive alterations, mainly in C9orf72 gene carriers. The oculomotor deficits remained unchanged over time. Overall, our results support the thesis of developmental deficits in C9orf72 gene carriers, especially in prefrontal areas.

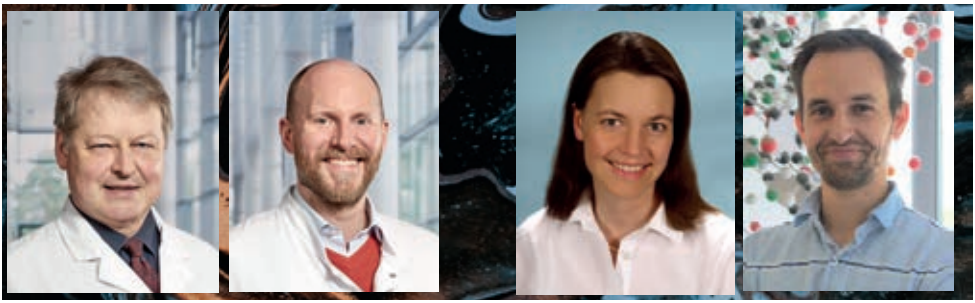
The Section Neurophysiology Team (from left zu right): A. Behler. R. Kühne, Prof. Dr. med. E. H. Pinkhardt, Dr. med. O. Vintonyak, Prof. Dr. med. J. Kassubek, Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker

5.13 Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington

Projektleiter
Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer
PD Dr. J. Lewerenz
Dr. K. Lindenberg
Dr. A. Neueder

5.13 Molecular and cellular changes in Huntington‘s disease

Principal investigators:
Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer
PD Dr. J. Lewerenz
Dr. K. Lindenberg
Dr. A. Neueder



Mitarbeiter:
Dr. B. von Einem
Dr. A. Abdelmoez
Dr. N. Iram-Mühlinghaus
Dr. S. Becker
F. Hoschek, Msc (PhD Student)
T. -D. Voss, PhD (Postdoc 03/2020)
M. Wagner, Msc (PhD Student)
Cand. med. J. Hummel
Cand. med. J. Swoboda
Cand. med. Y. Gao
Cand. med. A. Pachollek
Cand. med. J. Biedermann
Cand. med. F. Appelt

Team:
Dr. B. von Einem
Dr. A. Abdelmoez
Dr. N. Iram-Mühlinghaus
Dr. S. Becker
F. Hoschek, Msc (PhD Student)
T. -D. Voss, PhD (Postdoc 03/2020)
M. Wagner, Msc (PhD Student)
Cand. med. J. Hummel
Cand. med. J. Swoboda
Cand. med. Y. Gao
Cand. med. A. Pachollek
Cand. med. J. Biedermann
Cand. med. F. Appelt

Kooperationen in der Universität Ulm:
Prof. Dr. M. Otto
Prof. Dr. S. Kochanek
Prof. Dr. E. Calzia
Prof. Dr. T. Böckers
PD Dr. S. Iben

Cooperations at Ulm University:
Prof. Dr. M. Otto
Prof. Dr. S. Kochanek
Prof. Dr. E. Calzia
Prof. Dr. T. Böckers
PD Dr. S. Iben

Dr. H. Bin
Dr. M. Schön
Dr. E. Buck
Cand. med. F. Lutz

Die der Huntington Erkrankung (HK) zugrunde liegende Mutation in Form einer verlängerten CAG Basentriplet 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 verändertem Spleißen, so dass vermehrt ein besonders cytotoxisches trunkiertes HTT Proteinfragment produziert wird (siehe Projekte A. Neueder). Zusätzlich führt die Verlängerung der CAG Triplett Verlängerung zur sogenannten somatischen Instabilität der chromosomalen DNA, was insbesondere in Neuronen, die bei der HK besonders betroffenen sind, 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. Weiterhin bewirkt die HTT Mutation auch Veränderungen des mitochondrialen Stoffwechsels (siehe Projekte K. Lindenberg).
Zudem ist bekannt, dass es bei der HK aus nicht näher bekannten Gründen zu einer Dysregulation der Glutama-

Dr. H. Bin
Dr. M. Schön
Dr. E. Buck
Cand. med. F. Lutz

The mutation underlying Huntington‘s disease (HD) is an elongated CAG triplet repeat that leads to an altered conformation of the mRNA and an elongated polyglutamine chain in the mutant huntingtin protein (HTT) encoded by it. The altered structure of the mutant HTT mRNA leads to altered splicing, so that a particularly cytotoxic truncated HTT protein fragment is increasingly produced (see projects A. Neueder). In addition, the extension of the CAG triplet extension leads to the so-called somatic instability of the chromosomal DNA, which results in a continuous increase of repeats in the HTT gene, especially in neurons that are particularly affected in HD. This in turn increases the toxicity of the expressed mutant HTT mRNA and the resulting protein (see project G.B. Landwehrmeyer).
The mutated HTT protein is found in all organs of the body. Consequently, numerous changes can be detected in many tissues, such as muscle, even before the onset of the disease. Furthermore, the HTT mutation also causes changes in the mitochondrial metabolism (see projects K. Lindenberg).
In addition, it is known that in HD, for unknown reasons, there is a dysregulation of glutamate homeostasis in the brain. In HD, as in many neurodegenerative diseases, the glutamate transporter EAAT2 is downregulated. Furthermore, in the brain of HD patients and mouse models of HD, a

thomöostase im Gehirn kommt. So ist dort bei der HK wie bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen der Glutamattransporter 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, Dr. Alshaimaa Abdelmoez und Dr. Björn von Einem wurden in 2020 die Arbeiten zum Einfluss von Mutationen oder Polymorphismen in Genen, die für 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, wie z.B. autosomal dominante spinozerebelläre Ataxien, C9ORF72 Hexanukleotid Repeat assoziierte Erkrankungen, könnten solche Mechanismen ein wichtiger Teil der Pathophysiologie sein und in der Zukunft mechanistische Ansatzpunkte für krankheitsmodifizierende Interven-

disturbance of the transsulphuration pathway is associated with oxidative stress, whereby a downregulation of the amino acid transport system xc-, which also transports glutamate, but also the amino acids cystathionine and cystine, is evident (see projects J. Lewerenz).

Projects G. Bernhard Landwehrmeyer

Together with Dr Katrin Lindenberg, Dr Andreas Neueder, Dr Alshaimaa Abdelmoez and Dr Björn von Einem, work continued in 2020 to investigate 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. A further increase in CAG repeats with age may represent one, if not the crucial, driver of biological disease progression. Such mechanisms could also be an important part of the pathophysiology for other neurodegenerative diseases caused by repeat expansions, such as autosomal dominant spinocerebellar ataxias, C9ORF72 hexanucleotide repeat associated diseases. Furthermore, these could be mechanistic targets for disease modifying interventions in the future. To further explore the relevance of these pathomechanisms, studies on purified, homogeneous cell populations and analyses of single cells from post mortem tissue of patients and transgenic models are planned. This project is funded under the European research funding agency E-RARE for a European consortium.

tionen sein. Zur weiteren Erforschung der Relevanz dieser Pathomechanismen sind Untersuchungen an gereinigten, homogenen Zellpopulationen und Analysen einzelnen Zellen aus postmortalem 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. Hier konnte gezeigt werden, dass, anders als von anderen Arbeitsgruppen berichtet, in neuroektodermalen Zellen, die Aktivierung von Caspase 3 nicht über eine direkt proteolytische Spaltung von EAAT2 am C-Terminus zu einer Herabregulation des EAAT2 Transporters führt, sondern eine C-terminale Ubiquitierung einen proteasomalen Abbau von EAAT3 vermittelt (Voss et al. J Neurochem 2020). Ferner wurden in 2020 weiter die Signalwege, über die die Expression des Glutamat/Cystin/Cystationin-Antiporter Systems xc- im Gehirn, insbesondere bei Neuroinflammation, wie sie sich bei der HK auch findet, hochreguliert wird, untersucht (Doktorarbeiten R. Claus, M. von Vangerow, F. Appelt, J. Biedermann). Um die Rolle der Glutamatdysregulation auch in vivo untersuchen zu können, wurde ein transgener Mausmodell, bei dem gezielt durch regulierbare astrozytäre Expression von

Projects Jan Lewerenz

The main focus of the investigations is the mechanisms that lead to the downregulation of the glutamate transporter EAAT2 in HD and other neurodegenerative diseases. Here, we have shown that, contrary to what has been reported by other research groups, in neuroectodermal cells the activation of caspase 3 does not lead to a downregulation of the EAAT2 transporter via a direct proteolytic cleavage of EAAT2 at the C-terminus, but rather a C-terminal ubiquitination mediates a proteasomal degradation of EAAT3 (Voss et al. J Neurochem 2020). Furthermore, the signalling pathways through which the expression of the glutamate/cystine/cystationine antiporter system xc- is upregulated in the brain, especially during neuroinflammation as also found in HD, were further investigated in 2020 (PhD theses R. Claus, M. von Vangerow, F. Appelt, J. Biedermann). In order to be able to investigate the role of glutamate dysregulation in vivo as well, a transgenic mouse model was developed in which targeted intervention in glutamate homeostasis can be achieved by regulating astrocytic expression of EAAT2 (doctoral thesis T. -D. Voss).

Another focus of the group is the investigation of immunological mechanisms in Huntington‘s disease. As part of her medical doctoral thesis, Yu Gao is investigating whether a specific immune reaction to HTT occurs in HD and whether HTT-specific antibodies can therefore be detected in the serum or cerebrospinal fluid of these patients.

EAAT2 in die Glutamathomöostase eingegriffen werden kann, entwickelt (Doktorarbeit T.-D. Voss).
Ein weiter Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Untersuchung immunologischer Mechanismen bei der Huntington Krankheit. Yu Gao untersucht im Rahmen ihrer medizinischen Doktorarbeit, ob es bei der HK zu einer spezifischen Immunreaktion gegenüber Huntingtin kommt und sich somit HTT spezifische Antikörper bei diesen Patienten im Serum oder Liquor nachweisen lassen.

Projekte Katrin Lindenberg
In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Stefan Kochanek und Dr. Huang Bin sowie Manuel Seefelder und Frau Dr. Eva Buck (AG Danzer) wurden Arbeiten zur Expressionsregulation des Huntingtin associated proteins 40 (HAP40) durchgeführt. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass die Menge an HAP40 Protein mit dem HTT Expressionsniveau korreliert. So kommt es bei Überexpression von Huntingtin zu einem Anstieg des HAP40 Proteins und bei Runterregulation von HTT verkürzt sich die Halbwertszeit des HAP40. Da in Lymphoblasten Zelllinien eine reduzierte HTT Menge mit einer niedrigeren Expression von HAP40 einhergeht, besteht die Möglichkeit HAP40 als Surrogatmarker weiter zu untersuchen.

2020 wurde die Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. Sebastian Iben (Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie) fortgesetzt. Es geht bei diesem Forschungs-

Projects Katrin Lindenberg
In cooperation with the group of Prof. Dr. Stefan Kochanek and Dr. Huang Bin, as well as Manuel Seefelder and Dr. Eva Buck (AG Danzer), work was carried out on the expression regulation of the Huntingtin associated protein 40 (HAP40). Among other things, it was shown that the amount of HAP40 protein correlates with the HTT expression level. Thus, overexpression of huntingtin leads to an increase in HAP40 protein and downregulation of HTT shortens the half-life of HAP40. Since in lymphoblast cell lines a reduced amount of HTT is associated with a lower expression of HAP40, there is the possibility to further investigate HAP40 as a surrogate marker.
In 2020, the cooperation with the group of PD Dr. Sebastian Iben (University Department of Dermatology and Allergology) was continued. This research project entitles the possible changes in ribosomal biogenesis caused by the mutated huntingtin protein and the resulting consequences on cellular protein homeostasis.

A further cooperation arose with the group of Dr. Michael Schön (Anatomy) and Ms. Friederike Lutz, MD, as part of her experimental doctoral thesis, in which neuronal and synaptic changes in subcortical structures in Huntington‘s disease are to be investigated. To this end, various antibodies against pre- and postsynaptic markers will first be established on human brain tissue, in order to then determine the neuron density and synapse distribution within subcortical areas affected

projekt um die möglichen Veränderungen der ribosomalen Biogenese durch das mutierte Huntingtin Protein und den daraus resultierenden Folgen für die zelluläre Proteinhomöostase.

Eine weitere Kooperation ergab sich mit der Arbeitsgruppe von Dr. Michael Schön (Anatomie) und Frau cand. Med. Friederike Lutz im Rahmen ihrer experimentellen Doktorarbeit, in der neuronale und synaptische Veränderungen in subkortikalen Strukturen beim Morbus Huntington untersucht werden sollen. Hierfür werden zunächst verschiedene Antikörper gegen Prä- bzw. Postsynapsenmarker an humanem Gehirngewebe etabliert, um dann in einem zweiten Teilprojekt die Neuronendichte und Synapsenverteilung innerhalb subkortikaler Areale, die bei Morbus Huntington betroffen sind, zu bestimmen, unter anderem im Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus, Nucleus subthalamicus und Nucleus accumbens.

Projekte Andreas Neueder

Die Produktion von HTT Proteinfragmenten 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 Fragment, Exon 1 HTT, durch eine durch die HTT Mutation bedingte Veränderung der RNA gebildet. Hierbei kommt es durch die Verlängerung der CAG Wiederholungen zu einem Block der Spleiß Reaktion für das

in Huntington‘s disease, including the caudate nucleus, putamen, globus pallidus, subthalamic nucleus and nucleus accumbens.

Projects Andreas Neueder

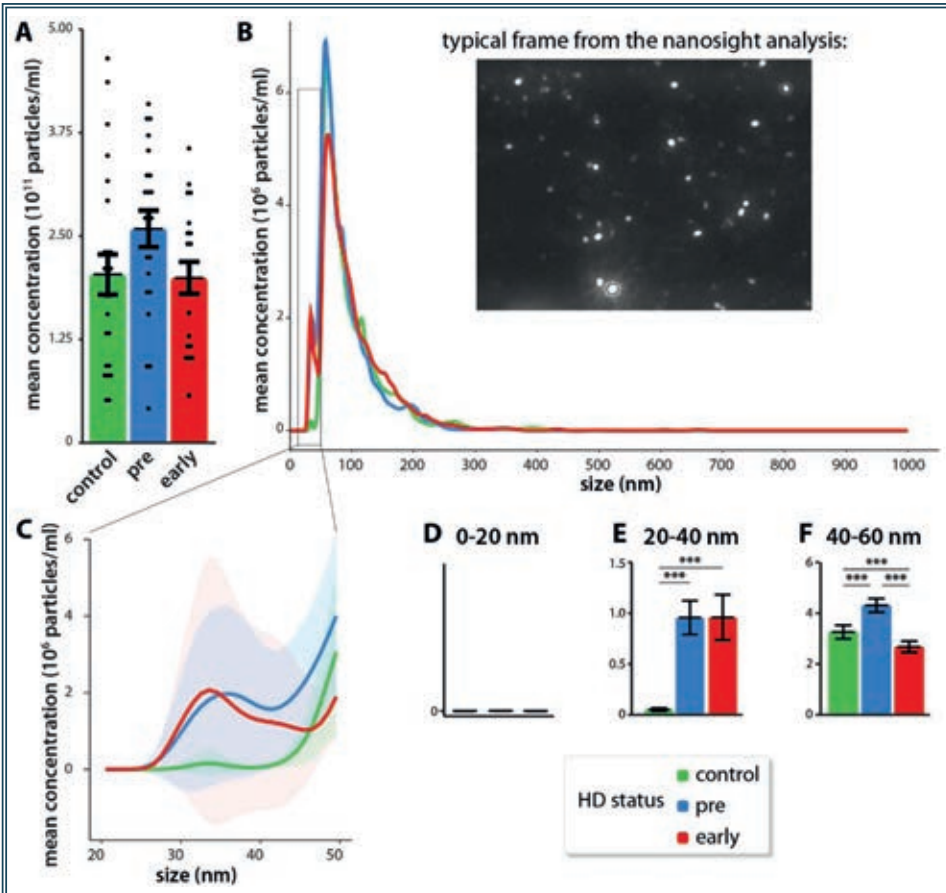
The production of HTT protein fragments most likely plays a central role in the aggregation process and thus also in the pathogenesis of HD. While some of the fragments can be produced by proteolytic processing of the full-length HTT protein, the smallest and most toxic fragment, exon 1 HTT, is formed by an alteration of the RNA caused by the HTT mutation. Here, the lengthening of the CAG repeats leads to a block in the splicing reaction of exon 1 and 2, so that a new shortened RNA is formed. Currently, the underlying molecular mechanisms that contribute to this aberrant splicing of the HTT mRNA are being investigated. Furthermore, the general dysregulation of RNA homeostasis in HD is being investigated in various human samples, such as muscle biopsies, blood or cultured cells, from HD patients and mutation carriers. This work is funded by a DFG grant (NE 2372/1-1).

An intriguing way, in which cells or tissues can communicate with each other is through so-called extracellular vesicles (EV). EVs are composed of lipids, proteins and RNA. Both, the proteins and the RNAs contained in EVs originate from the secreting cells and therefore allow conclusions to be drawn about the state of these cells. Interestingly, EVs can also cross the blood-brain barrier and could thus

Intron zwischen Exon 1 und 2, so dass eine neue verkürzte RNA gebildet wird. Aktuell werden die genaueren molekularen Mechanismen untersucht, die zu diesem aberranten Spleißen der HTT mRNA beitragen. 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. Diese Arbeiten werden über eine DFG Sachbeihilfe (NE 2372/1-1) gefördert.

Ein Weg, mit dem Zellen oder Gewebe untereinander kommunizieren können sind sogenannte extrazelluläre Vesikel (EV). Sie setzen sich aus Lipiden, Proteinen und RNA zusammen. Sowohl die in EV enthaltenen Proteine, als auch die enthaltenen RNAs, stammen aus den sezernierenden Zellen und lassen daher Rückschlüsse auf den Zustand dieser Zellen zu. Sehr interessant ist, dass die EVs auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden können und somit helfen könnten, Einblicke in die pathologischen Prozesse des Zentralnervensystems zu gewinnen. Wir haben begonnen diese EVs aus Patienten und gesunden Individuen zu analysieren und zu vergleichen. Interessanterweise lassen sich bereits bei der Größenverteilung der EVs Unterschiede bei den Patienten erkennen, siehe Abbildung. Diese Arbeiten werden über einen EHDN seed fund (871) und eine Förderung der Deutschen Huntington Hilfe finanziert.

help to gain insights into the pathological processes of the central nervous system. We have started to analyse and compare EVs from patients and healthy individuals. Notably, differences in the size distribution of EVs isolated from HD patients are apparent (see figure). This work is funded by an EHDN seed fund (871) and a grant from the Deutsche Huntington Hilfe.



*Größenverteilung extrazellulärer Vesikel von Huntington Patienten aus Plasma ‚Nanoparticle size tracking' Analyse mittels NanoSight. Gesunde Individuen (grün, control), HK Patienten ohne erkennbare Symptome (blau, pre) und HK Patienten in einem frühen Stadium der Krankheit (rot, early). (A) Die mittlere Konzentration der gereinigten Vesikel für jede Gruppe mit Standardfehler. Jeder Punkt entspricht einem Individuum. Es sind keine Unterschiede zwischen den Gruppen detektierbar (ANOVA). (B) Durchschnittliche Größenverteilung (NanoSight) für jede Gruppe. (C) Ausschnitt der kleineren Vesikelgrößen. HK Patienten zeigen signifikant mehr Vesikel in diesem Bereich. (D-F) Statistische Analyse der Unterschiede durch einen ANOVA Test mit Tukey post-hoc. *** p < 0.001.*

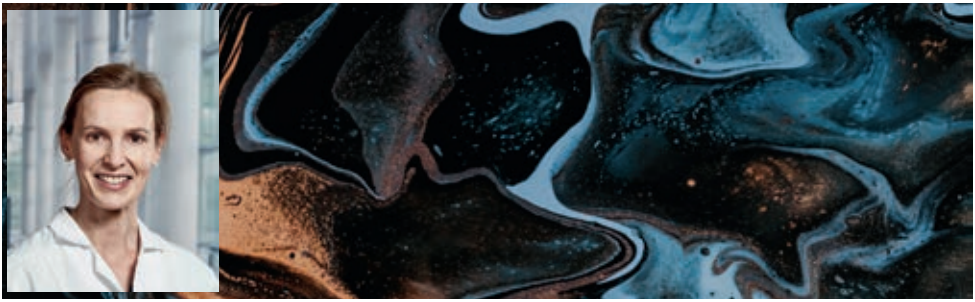
*Size distribution of extracellular vesicles from plasma of HD patients ‚Nanoparticle size tracking analysis' using NanoSight. Healthy individuals (green, control), HD patients with no apparent symptoms (blue, pre) and HD patients in an early stage of the disease (red, early). (A) Mean concentration of purified vesicles for each group with standard error is shown. Each point corresponds to one individual. No differences between groups were detectable (ANOVA). (B) Average size distribution (NanoSight) for each group. (C) Close up view of smaller vesicle sizes. HD patients show significantly more vesicles in this area. (D-F) Statistical analysis of differences by ANOVA with Tukey post-hoc. *** p < 0.001.*

5.14
Interdisziplinäre Spezialsprechstunde für Betroffene mit Phelan McDermid-Syndrom (Deletionssyndrom 22q13)

Leitung:
PD Dr. S. Jesse

5.14
Interdisciplinary consultation hours – Phelan McDermid Syndrome 22q13

Head:
PD Dr. 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 4000 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 Phänotyps erfolgt die Diagnostik bei

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 oft the disease, whereas unbalanced translocations with familial accumulation in clinically inconspicious 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 developmental delay. Array-CGH results in

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.

Insbesondere aus dieser engen Zusammenarbeit mit der Sektion Anatomie und Zellbiologie konnten 2020 neue Aspekte der Pathophysiologie des Syndroms erarbeitet und publiziert werden, so dass neben der Relevanz von Shank3 außerhalb des zentralen Nervensystems in Muskelzellen in vitro aus iPS Zellen, in vivo in SHANK3-KO Mäusen sowie in humanen Muskelstanzbiopsien von PMcD Patienten als

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 oft he 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.

Due to this collaboration, new aspects of the pathophysiology of this disease could be detected and published in 2020. Boeckers et al. found Shank3 to be also relevant outside the central nervous system, localized in iPS dervied muscle cells, as well as in vivo in SHANK3 KO mice and muscular biopsies of our patients. This represents an extraordinary pathophysiological knowledge about the clinical muscular hypotonia and is the basis for contacting the company Orion to discuss about a potential clinical trial with levosimendan, a calcium sensitizer.

Apart from this, the investigation of patient cerebral MRI provided inside in white matter changes that could be

Grundlage der muskulären Hypotonie auch anhand der Aufarbeitung von cMRT-Datensätzen die Frage aufkam, ob die Erkrankung tatsächlich „nur“ als Synaptopathie gewertet werden kann oder ob auch Pathologien der weißen Substanz eine zusätzlich Rolle spielen – ein Umstand, der nicht nur in den Patientendaten sondern auch im Mausmodell bestätigt werden konnte. Als Ausblick dieser Ergebnisse wurde eine Kontaktaufnahme zum Pharmakonzern Orion initiiert, um erste Gespräche hinsichtlich einer Medikamentenstudie mit dem Calciumsensitizier Levosimendan aufzunehmen. Hiervon könnten insbesondere unsere ganz kleinen Patienten profitieren, deren Entwicklung durch die ausgeprägte postpartale muskuläre Hypotonie eingeschränkt ist.

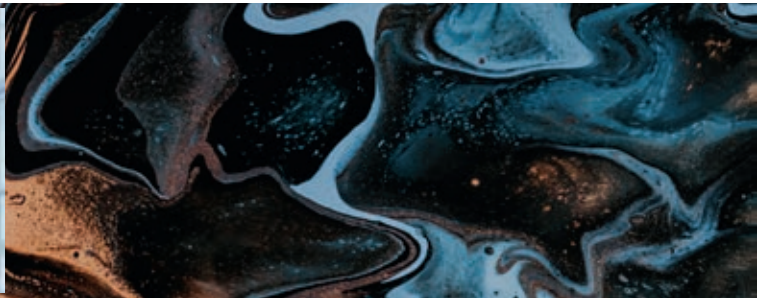
Aufgrund der COVID-19 Pandemie war 2020 zeitweise eine Umstrukturierung der ambulanten Sprechstunde notwendig, welche teils via Telefon- oder email-Kontakt, teils insbesondere bei den Neuvorstellungen über Video-Chat erfolgte, wobei bedauerlicherweise die klinisch-neurologische Untersuchung den Umständen geschuldet vernachlässigt werden musste. Auch das 2. Ulmer Symposium erfolgte erstmals digital und konnte komplikationslos und sehr gut besucht von statten gehen. Die stationäre Versorgung der Patienten wurde insbesondere in der zweiten Jahreshälfte wie gewohnt fortgeführt, was von den Familien dankbar angenommen wurde.

confirmed in the SHANK3 KO mouse model. This rises the question whether Phelan McDermid syndrome is „just“ a synaptopathy or „more“ and represents an interesting and important facet that should be followed up scientifically.

Conditioned by the COVID-19 pandemy, there was a reorganization of our special consultation hours, that took place via telefone, email or for new patients via video-chat. Also the 2nd Ulm-symposium took place for the first time digital and could happened without complications with attending of a lot of families. The inhospital care of Phelan McDermid patients could be restarted especially in the second half of the year, that was appreciated by many families.

5.15 Neuroophthalmologie

Leiter:
Prof. Dr. E.H. Pinkhardt



Mitarbeiter:
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)
Frau Dr. M. Senel
(Ambulanz für entzündliche ZNS Erkrankungen)
Frau Dr. S. Müller (Ultraschall)

Doktoranden:
D. Batra

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

5.15 Neuro-ophthalmology

Head:
Prof. Dr. E.H. Pinkhardt

Team:
Dr. F. Euler
Dr. Z. Elmas
R. Fauss (MTA)

Cooperation:
Prof. Dr. C. Schönfeld-Lecuona
(Departmet for Psychiatry and Psychotherapy, Ulm University)
Prof. Dr. J. Kassubek
(Outpatient clinic for Movement Disorders, Neurophysiology)
Frau Dr. M. Senel
(Outpatient clinic for Inflammatory CNS diseases)
Dr. S. Müller (ultrasound)

PhD students
D. Batra

Neuroophthalmolgoy works at the intersection between Neurology and Ophthalmology with an emphasis on neurodegenerative and inflammatory dieseases of the central nervous system.
The method of choice to investigate such diseases is the Optical coherence tomography (OCT). OCT uses interferometry to determine the interfe-

turen 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 µm auch als „optische Biopsie“ bezeichnet.

Auf neurologischem Gebiet erhält die Methode ihre Bedeutung, indem sie Veränderungen von Neuronen und Axonen der Netzhaut, die Teil des zentralen Nervensystems ist abbilden kann, die sonst nur invasiven Verfahren zugänglich sind. Damit ist die OCT geeignet Zeichen der Degeneration oder Entzündung des ZNS bei Multipler Sklerose und neurodegenerativen Erkrankungen (M. Parkinson, atypische Parkinson Syndrome, Amyotrophe Lateralsklerose) zu untersuchen.
Die Studie zur longitudinalen Messung von Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (Fr. Dr. Euler, cand med. Batra) wurde abgeschlossen und Herr Batra hat seine Promotionsarbeit eingereicht. Der Methodenvergleich von zwei verschiednen Algorithmen zur Auswerung der OCT Daten (Dr. Euler, Dr. Elmas) soll geplant 2021 veröffentlicht werden.

Die multizentrische Datenerhebung der OCT Messungen im Rahmen der deutschlandweiten Registerstudie für

rence pattern of a light source with low coherence length. The method can be used for the mapping of retinal structures (nerve fiber layer and nerve cell layer of the retina as part of the central nervous system) and with a possible resolution of up to 3.5 µm, it is also called “optical biopsy”.
The significance of this method for neurology lies in the device’s ability to map changes in retinal neurons and axons, which are part of the central nervous system and usually only acccessoble 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 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

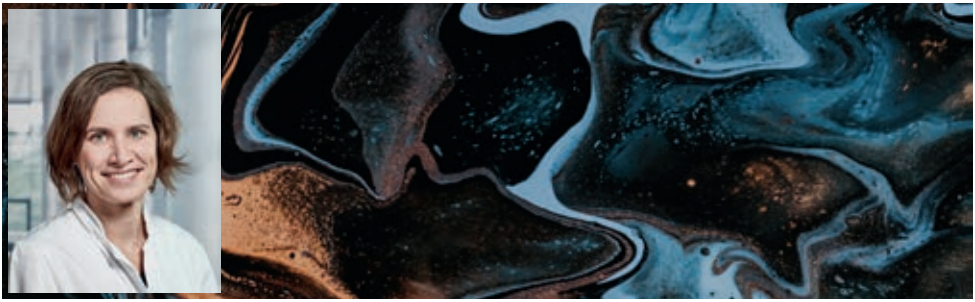
Patienten mit PSP (ProPSP) wurde auch 2020 weitergeführt.
Die Arbeit zur longitudinalen Messungen von OCT Veränderungen bei Amyotropher Lateralsklerose in Korrelation zur Bildgebung (cand med. V, Marin) wurde abgeschlossen und Herr Marin hat seine Promotion zum Dr. med 2020 mit der Note Magna cum laude abgeschlossen. Es konnte inseiner Arbeit gezeigten, dass die retinalen Veränderungen eine Korrelation zur Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten der Patienten haben. Allerdings konnte eine signifikante Veränderung der retinalen Strukturen im Verlauf von 6 Monaten nicht gesehen werden. Diese Daten werden aktuell im Rahmen einer Kooperationsarbeit mit Prof. Philipp Albrecht (OCT-Arbeitsgruppe der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf) ausgewertet mit dem Ziel einer gemeinsamen Publikation 2021.

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

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 study on the longitudinal measurement of patients with idiopathic Parkinson‘s syndrome (Dr. Euler, cand med. Batra) has been completed and Mr. Batra has submitted his doctoral thesis. The method comparison of two different algorithms for the evaluation of the OCT data (Dr. Euler, Dr. Elmas) is planned to be published in 2021.
The multicenter data collection of the OCT measurements as part of the Germany-wide registry study for patients with PSP (ProPSP) was continued in 2020.
The work on the longitudinal measurements of OCT changes in amyotrophic lateral sclerosis in relation to imaging (cand med. V, Marin) was completed and Mr. Marin received his doctorate as Dr. med 2020 with the grade Magna cum laude. In his work it could be shown that the retinal changes have a correlation to 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. These data are currently being evaluated as part of a collaboration with Prof. Philipp Albrecht (OCT working group at the Neurological University Clinic Düsseldorf) with the aim of joint publication in 2021.
The cooperation with Prof. Schönfeld-Lecuona on retinal changes in schizophrenia was continued in 2020.

5.16 Ultraschalllabor

Leitung:
Dr. S. Müller



Vertretung:
Dr. K. Althaus
Prof. Dr. E. Pinkhardt

Ärzte:
Stroke Rotationsärzte

MTA:
E. Birkmeier bis 06/20
S. Schwarz seit 08/20

Das Ultraschalllabor führt die neurologische Ultraschalldiagnostik durch für die Stationen und Ambulanzen der Klinik für Neurologie sowie auch konsiliarisch für zahlreiche andere Abteilungen und Kliniken des Universitätsklinikums. Das Hauptanwendungsgebiet der neurosonologischen Untersuchung liegt auf 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

5.16 Ultrasound laboratory

Head:
Dr. S. Müller

Deputy head:
Dr. K. Althaus
Prof. Dr. E. Pinkhardt

Team:
Doctors of the Stroke Unit

Ultrasound MTA:
E. Birkmeier until 06/20
S. Schwarz since 08/20

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 in form of medical consultancy for the other university's departments. Main application fields are neurovascular diseases (stroke, stenosis/occlusion, dissection, 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 a non-invasive technique with only

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 2020 wurden bei den stationären sowie ambulanten Patienten des RKUs insgesamt jeweils 1590 extra- sowie transcranielle Duplexuntersuchungen 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 Mikroemboliemonitoring, die Messung der cerebrovaskulären Reservekapazität etc. - kamen darüber hinaus im klinischen Alltag zum Einsatz.

Ferner etabliert sich die sonographische Untersuchung der gehirnversorgenden Arterien einschließlich der A. Temporalis superfic. als zunehmend wichtiger nicht invasiver Baustein bei der Diagnose vasculitischer Erkran-

few side effects,- using sound waves, which propagate differently in diverse tissues. By carrying out transcranial parenchymal sonography e.g. for examining the substantia nigra in patients with Parkinson‘s disease the ultrasound examination can be used as another diagnostic tool as well as for imaging peripheral nerves in peripheral nerves‘ affections.

In 2020 again almost 1590 extra- and transcranial 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. Further examination methods, in which the advantage of ultrasound compared to other conventional vascular imaging methods is based on- by supplying real-time blood flow information, were increasingly applied e.g. transcranial embolism detection or the measurement of the cerebrovascular reserve capacity.

In addition ultrasound is increasingly established as an important non-invasive tool in the diagnosis of vasculitis as for example giant cell arteritis. 106 colour duplex sonographic evaluations of the Arteria temporalis superfic. have therefore been executed in 2020.

Within the last year there was a change in personnel concerning the ultrasound laboratory. Mrs Birkmeier our over many years approved medical technician assistant (MTA) left at her own request, to reorient herself professionally. Since 08/20 Mrs S. Schwarz

kungen bspw. der Riesenzellarteriitis. So wurden im vergangenen Jahr 106 Ultraschalluntersuchungen der A. temporalis superfic. mit dieser Fragestellung durchgeführt.
Im Ultraschalllabor ergab sich 2020 ein personeller Wechsel. Unsere langjährig bewährte MTA Frau E. Birkmeier schied auf eigenen Wunsch aus, um sich beruflich neu zu orientieren. Seit 08/20 ist stattdessen Frau S. Schwarz als leitende MTA-F im Ultraschalllabor tätig, welche sich hervorragend in das Team einfügte und bereits in sehr kurzer Zeit profunde Ultraschallkenntnisse aneignete. Darüber hinaus werden wie bisher im Rotationsverfahren die jeweiligen Assistenzärzte der Stroke Unit ausgebildet. Aktuell waren im Jahr 2020 mit Frau Dr. Althaus sowie Frau Dr. Müller zwei 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 machte. Letzteres Gerät wird ab 2021 schwerpunktmäßig im Apharesezentrum eingesetzt und durch das neue innovative DC-70Expert with X-Insight-Gerät von Mindray ersetzt,- welches gemeinsam vom EMG-Labor und der Notaufnahme verwendet werden soll. Darüber hinaus ist seit 2019 eine neue-Version des bewährten Multi-Dopgerät als Doppleruntersuchungsgerät im Einsatz. Alle sonographischen Un-

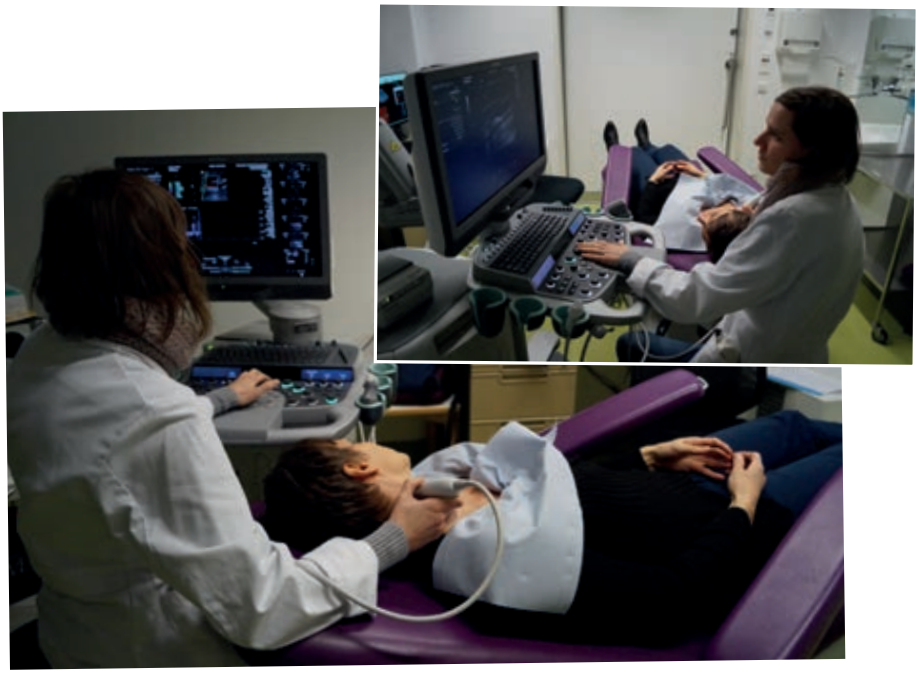
works as a senior MTA-F in our ultrasound laboratory,-who fits perfectly into the team and acquired profound ultrasound knowledge within a short period of time. Resident physicians of the stroke unit are trained by rotation furthermore. In 2020 Dr. Althaus and Dr. Müller were DEGUM/DGKN certified.

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). The latter will be used from 2021 on mainly in the neurological centre for apheresis and therapies. It will be replaced by the innovative DC-70Expert with X-Insight ultrasound system of Mindray, which will be utilized together by EMG laboratory and emergency room. Furthermore since 2019 a new version of the approved Multi-Dop Doppler sonography system is in use. 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.).

For 2021 the introduction of functional transcranial Doppler Ultrasound for Hemispheric speech Lateralization prior to planned epilepsy surgery is ongoing.

tersuchungen inklusive der Untersuchungsberichte sind von allen PCs der Stationen einsehbar und können somit in den entsprechenden Fallkonferenzen (Interdisziplinäre neurovaskuläre Fallkonferenz, Frühbesprechung etc.) demonstriert werden.

Für 2021 planen wir die Einführung der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie zur Lokalisation der hemisphärischen Dominanz für Sprache beispielsweise vor geplanten epilepsiechirurgischen Eingriffen.



Dr. S. Müller bei einer Untersuchung im Ultraschalllabor

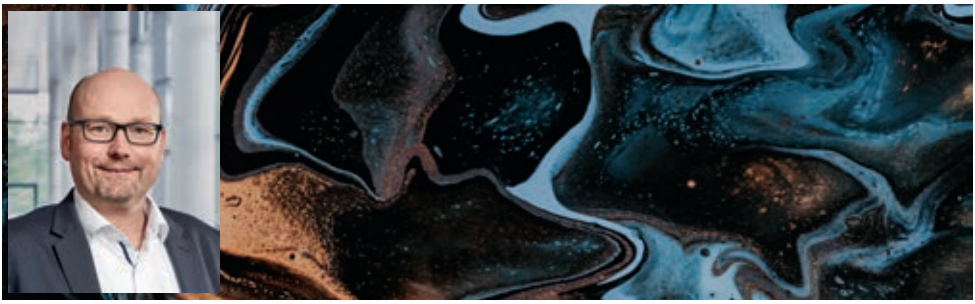
Dr. S. Müller during an examination in the ultrasound laboratory

5.17 (Klinisches) Studienzentrum

Leiter:
Dr. J. Schuster

5.17 Center for Clinical Research

Head:
Dr. J. Schuster



Auf dem Weg von der Grundlagenforschung zur Anwendung neuer Therapien stellt das klinische Studienzentrum der Abteilung Neurologie einen wichtigen Bestandteil bei der Translation der Ergebnisse dar. So vereinigt das klinische Studienzentrum die räumliche und personelle Infrastruktur, um neue Behandlungsarten und Therapien ohne Zeit- und Reibungsverlust optimal testen zu können. Das klinische Studienzentrum ist seit Ende 2019 in einem eigens dafür konzipierten Gebäude untergebracht, so das funktionelle Abläufe optimiert und die Durchführung klinischer Studien nach höchstem Standard weiterhin möglich sind. 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 Biomaterialien. Darüber hinaus ermöglicht die Infrastruktur der Klinik für Neurologie

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. Since end of 2019, the center for clinical research is located in a specially designed building that optimizes functional processes and continues 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 Therapies, and inpatient area) enables the successful

(Neuropsychologie, Biomaterialbank, Poliklinik, Neurologisches Apherese -und Therapiezentrum (NATZ), sowie der stationäre Bereich) die erfolgreiche Durchführung anspruchsvollster Studienkonzepte.

conduct of the most demanding study designs.

Since end of 2019, the center for clinical research is located in a specially designed building

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 Sience Center. Weiterhin ist das Studienzentrum an Projekten des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS), der German Parkinson Study Group (GPS) und der lokalen Allianz für Menschen mit Demenz beteiligt. Im Rahmen der Netzwerkinitiativen finden u.a. auch zahl-

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 dementia. As part of the network initiatives, we are conducting many local

reiche 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 10 spezialisierten Studienärzten (8,5 FTE), 20 Study Nurses (16,0 FTE), 10 medizinischen Dokumentaren (8,5 FTE), 2 Neuropsychologinnen (1,5 FTE) und 2 Projektmanagern (2 FTE) verantwortlich.

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 10 specialised study doctors (8.5 FTE), 20 study nurses (16.0 FTE), 10 medical documentation specialists (8.5 FTE), 2 neuropsychologists (1.5 FTE), and 2 project managers (2 FTE) are responsible for the clinical studies.

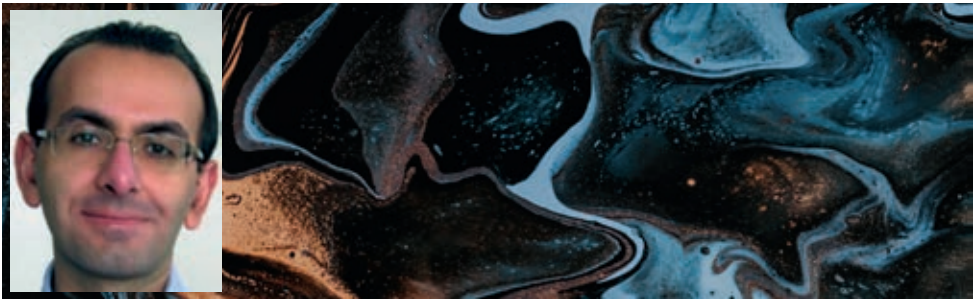
The Center for Clinical Research Team

5.18 Systemische Neurowissenschaften

Leiter:
Prof. Dr. F. Roselli

5.18 Systemic neurosciences

Head:
Prof. Dr. F. Roselli



Mitarbeiter:
D. Bayer (Doktorand)
S. Antonucci (Doktorand)
A. Froehlich (Doktorand)
R. Rehman (Doktorandin)
O. Asouji (Doktorandin)
K. Halablab(Doktorandin)
N. Dikwella (Doktorandin)
S.S. Krishnamurthy (Doktorandin)
L. Zhenghui (Doktorand)
L. Shun (Doktorand)
J. Zhang (Doktorand)
A. Olivieri (Doktorand)
D. Wiesner (postdoc)
J. Scekic-Zahirovic (postdoc)
R. Saad (visiting scientist)
F. olde Heuvel (Technischer Assistent)
T. Lenk (Technischer Assistent)
R. Murati (Technischer Assistent)

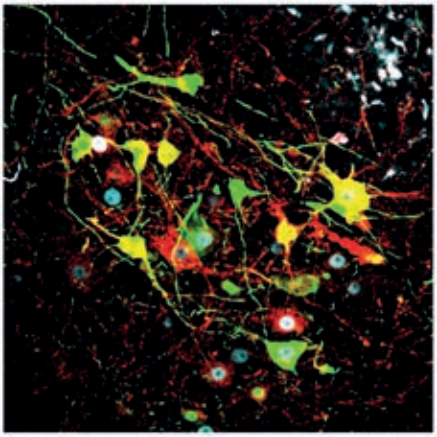
Team:
D. Bayer (Doktorand)
S. Antonucci (Doktorand)
A. Froehlich (Doktorand)
R. Rehman (Doktorandin)
O. Asouji (Doktorandin)
K. Halablab(Doktorandin)
N. Dikwella (Doktorandin)
S.S. Krishnamurthy (Doktorandin)
L. Zhenghui (Doktorand)
L. Shun (Doktorand)
J. Zhang (Doktorand)
A. Olivieri (Doktorand)
D. Wiesner (postdoc)
J. Scekic-Zahirovic (postdoc)
R. Saad (visiting scientist)
F. olde Heuvel (Technischer Assistent)
T. Lenk (Technischer Assistent)
R. Murati (Technischer Assistent)

Die AG Roselli widmet sich der Untersuchung, wie die Aktivität neuronaler Schaltkreise, lokaler Mikroschaltkreise und synaptischer Netzwerke (sowie die neuronalen Aktivitätsmuster, die sie erzeugen und die die Zellbiologie ein-

The AG Roselli is devoted to the investigation of how the activity neuronal circuits, local microcircuits and synaptic networks (as well as the neuronal activity patterns they generate and that affect the cell biology of single neurons)

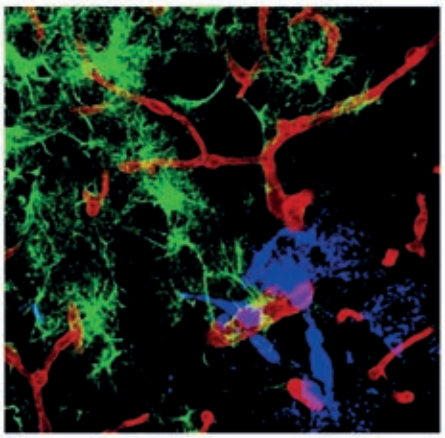
zelner Neuronen beeinflussen) dazu beitragen, die Anfälligkeit neuronaler Subpopulationen für chronische neurodegenerative Zustände (wie z.B. bei Motoneuron-Erkrankungen) oder akute Insulte (wie z.B. bei traumatischen Hirnverletzungen) und das Auftreten spezifischer Symptome oder Syndrome zu bestimmen. Wir verwenden modernste virale Vektoren, Chemogenetik und Multiplex-Chemogenetik, in situ Transkriptomik, Lichtmikroskopie auf mehreren Skalen, um neue Schaltkreise und neue Targets zu untersuchen. Wir arbeiten mit Kollegen aus den Bereichen Elektrophysiologie, Neuroimaging und Neuropathologie-Gemeinschaften, um die beste und solideste Wissenschaft mit den robustesten translationalen Aussichten herbeizuführen.

contribute to determine the vulnerability of neuronal subpopulations to chronic neurodegenerative conditions (such as in Motoneuron diseases) or acute insults (such as Traumatic Brain Injury) and the appearance of specific symptoms or syndromes. We employ state-of-the-art viral vectors, chemogenetics and multiplexed chemogenetics, in situ transcriptomics, light microscopy at multiple scales to investigate new circuits and new targets. We collaborate with colleagues in the electrophysiology, neuroimaging and neuropathology communities to bring about the best and most solid science with the most robust translational outlook.



Multiplexe Chemogenetik (grün, rot und gelb) von motoneuronalen Subpopulationen treiben die Fos-Expression (cyan) an.

Multiplexed chemogenetics (green, red and yellow) of motoneuronal subpopulations drive Fos (cyan) expression.

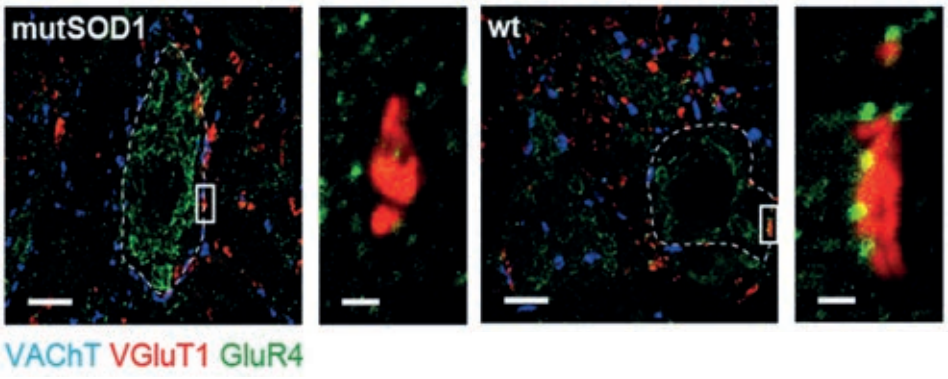


Multiplexe Chemogenetik mit Kontrolle mehrerer Zelltypen (grün, Astrozyten, blau, Motoneuronen) mit Überwachung des vaskulären Phänotyps (rot).

Multiplexed chemogenetics with multiple cell type control (green, astrocytes, blue, motoneurons) with vascular phenotype monitoring (red).

Wir haben vor kurzem gezeigt, dass die synaptische Integrität in ALS-Mausmodellen und -Patienten frühzeitig gestört ist, was die Rekrutierung und Erregung von MN verändert. Die Wiederherstellung der synaptischen Integrität in MN kann durch chemogenetische Aktivierung der PKA-Signalisierung oder durch Wiederherstellung der motoneuronalen Erregbarkeit erreicht werden.

We have recently demonstrated that synaptic integrity suffers a major and early disruption in ALS mouse models and patients, altering the recruitment and the excitation of MN. The restoration of synaptic integrity in MN can be obtained by chemogenetic activation of PKA signaling or by re-intating motoneuronal excitability.



Störung von Glutamat-GluR4-Rezeptor-Clustern in großen Synapsen von Motoneuronen in der ALS-Maus models

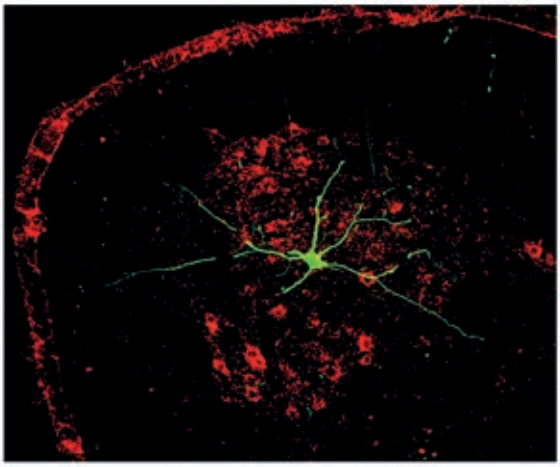
Disruption of glutamate GluR4 receptor clusters in large synapses of motoneurons in ALS mouse

Wir waren die erste Gruppe weltweit, die multiplexe chemogenetische Ansätze zur Kontrolle entweder desselben Zelltyps oder verschiedener Zelltypen (Neuronen und Astrozyten) im selben System demonstriert hat. Wir verwenden nun in situ transkriptomische Ansätze, um natürlich vorkommende Rezeptoren zu identifizieren (die meisten von ihnen sind im Zusammenhang mit ALS unerforscht), die neue Ansatzpunkte für die pharmakologische Modulation der MN-Erreg-

We have been the first group in world demontrasting multiplexed chemogenetic approaches to control either the same cell type or distinct cell types (neurons and astrocytes) in the same system.

We are now using in situ transcriptomic approaches to identify naturally occurring receptors (most of them unexplored in the context of ALS) which may provide new entry points for pharmacological modulation of MN excitability and recruitment in disease.

barkeit und der Rekrutierung bei der Krankheit bieten könnten.



Ein einzelnes Motoneuron (grün), das mit einem neuen viralen Vektor infiziert wurde, der Motoneuronzellkörper erreichen kann, wenn er in Muskeln injiziert wird. Nicht infizierte.

A single motoneuron (green) infected by a new viral vector that can reach motoneuron cell bodies when injected in muscles. Non-infected motoneurons are in red.

Darüber hinaus verfolgen wir Gentherapieansätze zur Wiederherstellung der synaptischen Integrität und aktivitätsbezogener Signalwege (insbesondere derjenigen, die auf CREB konvergieren) mit chemogenetischen Ansätzen und entwickeln neue virale Vektoren, die das selektive Targeting von Motoneuronen durch intramuskuläre Injektion ermöglichen. Diese Vektoren sind ein grundlegender Fortschritt für die wissenschaftliche Untersuchung und haben das Potenzial, für die menschliche Gentherapie eingesetzt zu werden.

Wir verwenden virale Vektoren, Lichtmikroskopie und auf künstlicher Intel-

Furthermore, we are pursuing gene-therapy approaches to restore synaptic integrity and activity-related signaling (in particular those pathways converging on CREB) using chemogenetic approaches and developing new viral vectors that enable the selective targeting of motoneurons through intramuscular injection. These vectors are a fundamental advance for scientific investigation and bear potential to be applied for human gene therapy.

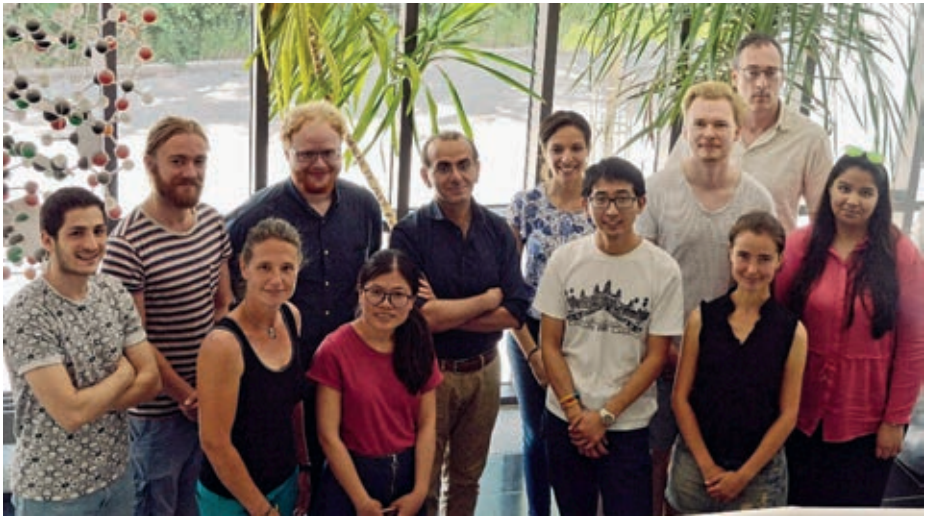
We use viral vectors, light microscopy and artificial intelligence-based software solutions to investigate how the disruption of large-scale neuronal circuits cause clinical manifestations of ALS. We have recently demonstrated that disruption of projections from cor-

ligenz basierende Softwarelösungen, um zu untersuchen, wie die Unterbrechung großer neuronaler Schaltkreise die klinischen Manifestationen der ALS verursacht. Wir haben kürzlich gezeigt, dass die Unterbrechung von Projektionen vom Kortex zum Hypothalamus sowohl in hypermetabolischen ALS-Modellen als auch in menschlichen Patienten. Wir erforschen auch intra-hypothalamische Schaltkreise.

Wir arbeiten auch an traumatischen Hirnverletzungen und untersuchen, wie neuronale Aktivität die neuroimmunologische Aktivierung bei Trauma beeinflusst, an der vaskulären Biologie von Motoneuronerkrankungen und an sensorischen Rückenmarkskreisläufen bei Autismus. Wir sind der DFG und den vielen Stiftungen dankbar, die unsere Arbeit unterstützt haben und derzeit unterstützen.

tex to hypothalamus takes place in hypermetabolic ALS models as well as in human patients. We are also exploring intra-hypothalami circuits.

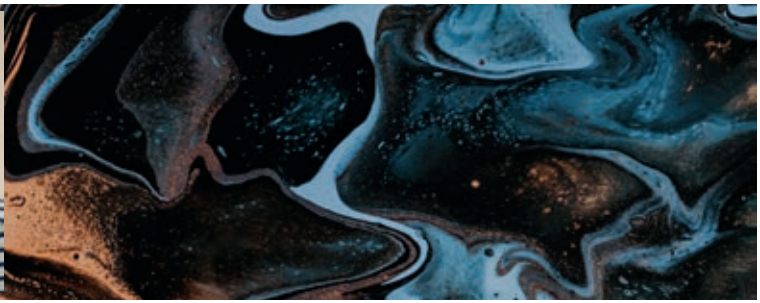
We also work on traumatic brain injury, studying how neuronal activity influences neuroimmunological activation in trauma, on vascular biology of motoneuron disease and on sensory spinal cord circuits in autism. We are grateful to the DFG and the many foundations who supported and currently support our work.



The Synaptic Neurology and Neurological Neuronal Networks Team

5.19 Molekulare und Translationale Neurowissenschaften

Leiterin:
Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou



Team:
Dr. E. Nespoli (Postdoc)
Dr. K. Volbracht (Postdoc)

PhD-Studenten:
J. Eugenin
M. Hakani
A. Miralles

Technische Assistenz:
D. Giesler
S. Köpff

Masterstudenten:
J. Olamide Adeyemi
K. Giannaki
S. Stephenson

NG2 Gliazellen, auch als Oligodendrozytenvorläuferzellen bekannt, machen 5-10% der Zellen des erwachsenen Gehirns aus, sind weitgehend überall im zentralen Nervensystem (ZNS) verteilt und können während der Entwicklung und des erwachsenen Gehirns ausgereifte, myelinisierende Oligo-

5.19 Molecular and Translational Neuroscience; MTN

Head:
Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou

Team:
Dr. E. Nespoli (Postdoc)
Dr. K. Volbracht (Postdoc)

PhD students:
J. Eugenin
M. Hakani
A. Miralles

Technical assistance:
D. Giesler
S. Köpff

Master students:
J. Olamide Adeyemi
K. Giannaki
S. Stephenson

NG2-glia, also known as oligodendrocyte progenitor cells, account for 5-10% of the cells in the adult brain, are widely distributed throughout the central nervous system (CNS), and can generate mature, myelinating oligodendrocytes during development and in the adult brain. They are the

dendrozyten generieren. Sie sind die einzigen Zellen, die sich außerhalb der neurogenen Nischen im erwachsenen Gehirn teilen können, sind stark verzweigt und ihre Fortsätze bilden zumindest im Gehirn ein Netzwerk, das sich homöostatisch reguliert.
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 intakten und geschädigten Gehirn, besser zu verstehen. Außerdem ist es unser Ziel, Kandidatengene 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 Erneuerung des Myelins benötigt wird.

only proliferating cells outside the neurogenic niches in the adult brain, are highly branched, and their processes, at least in the brain, form a network that regulates itself in a homeostatic manner.

The aim of our research is to investigate the role and potential of NG2-glia 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 intact and damaged brain. In addition, our goal is to identify candidate genes 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

In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass NG2 Gliazellen synaptischen Input von Neuronen bekommen können, wobei die Rolle dieser 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 Mäuse, 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 Laufdistanz 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 Modulierung der Synapsen zwischen Neuronen und NG2 Gliazellen, dessen Rolle im Mausmodel zu verstehen. Daher tragen unsere Daten zum Verständnis der Neuron-Glia Interaktionen und deren Plastizität im erwachsenen Gehirn bei, was auch zu einer erfahrungsbasierenden Veränderung der neuronalen Schaltkreise beitragen könnte. Da wir die synaptische Kommunikation zwischen Neurone und NG2 Gliazellen durch Ablation von Molekülen, deren Fehlfunktion zur

NG2-glia can receive synaptic input 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 subproject in the SFB1149 (Danger response, disturbance factors and regenerative potential after acute trauma), we are not only

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 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 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.

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

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 Demyelisierungserkrankungen, 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

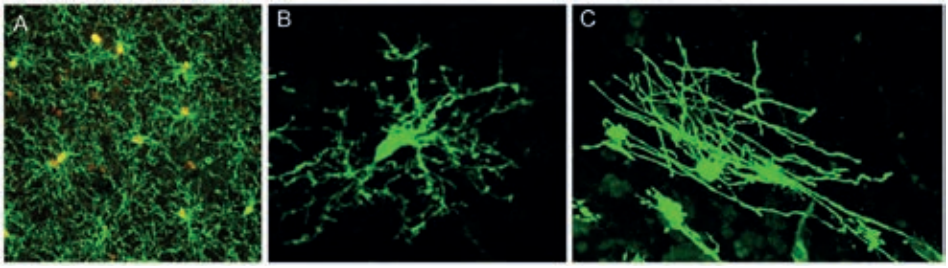
Frau Prof. Dimou leitet und koordiniert den englischsprachigen Masterstudiengang „Molecular and Translational Neuroscience (MTN)“. Im Rahmen des MTN Masterprogramms bietet sie mehrere semesterübergreifende Vorlesungsreihen zu „Introduction to Molecular and Translational Neuroscience“, „Introduction to 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 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

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.

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.

6

Fortbildungen und Veranstaltungen
Lectures

6.
Fortbildungen und Veranstaltungen / Lectures

Januar:

15.01.2020
Wintersemester Neurozentrum
Dr. Christian Simon, Leipzig
„Neuronal death and dysfunction in spinal muscular atrophy“

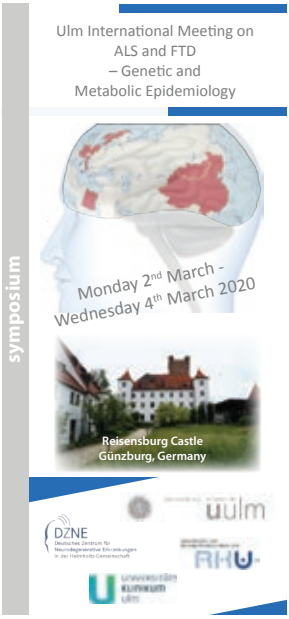
15.01.2020
Discussion group for relatives of patients with FTD

22.01.2020
Wintersemester Neurozentrum
Dr. Romain Marignier, Lyon
„NMO: From Eugene Devic to auto-immune gliopathies”

30.01.2020
Wintersemester Neurozentrum
Dr. András Lakatos, Cambridge
„Astrocyte-Neuron Miscommunication in Stem Cell and Cerebral Organoid Models of Neurodegeneration”

Februar:

05.02.2020
Wintersemester Neurozentrum
PD Dr. Tim Hagenacker, Essen
„SMA - mehr als eine Motoneuronerkrankung?“



05.02.2020
Wintersemester Neurozentrum
Prof. Sadri-Vakili, Ghazaleh, Boston
„Tackling neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis"

19.02.2020
Discussion group for relatives of patients with FTD

21.02.2020
Myopathologische Fallkonferenzen

März:

02.03. – 04.03.2020
Ulm International Meeting on ALS and FTD – Genetic and Metabolic Epidemiology

02.03. - 04.03.2020
Course 1:
Translational Neuroanatomy and Pathology

05.03 – 06.03.2020
Course 2:
Pathoanatomy of the Human CNS, March 5 - March 6, 2020

Juni:

17.06.2020
Discussion group for relatives of patients with FTD

Juli:

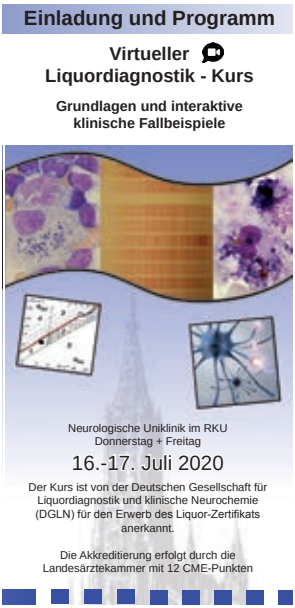
06.07.2020
Zentrenübergreifende interdisziplinäre ZSE-DUO Fallkonferenz

10.07.2020
2. Interdisziplinäre Ulmer ZSE-Duo-Fallkonferenz

15.07.2020
Discussion group for relatives of patients with FTD

16.07. – 17.07.2020
Virtueller Ulmer Liquordiagnostik - Kurs / Grundlagen und interaktive klinische Fallbeispiele

24.07.2020
Myopathologische Fallkonferenz



August:

28.08.2020
Myopathologische Fallkonferenz

September:

16.09.2020
Discussion group for relatives of patients with FTD

24.09. – 26.09.2020
Facharztrepetitorium Juist

Oktober:

02.10.2020
Myopathologische Fallkonferenz

07.10.20
2. interdisziplinäre Fallkonferenz des Zentrums für seltene neurologische Erkrankungen (ZSNE) sowie des Zentrums für seltene neuromuskuläre Erkrankungen (ZSNME)

21.10.2020
Discussion group for relatives of patients with FTD

Dezember:

04.12.2020
Myopathologische Fallkonferenz

Eine Vielzahl an Veranstaltungen und kleinen Workshops fanden dieses Jahr für uns auf einer neuen Ebene, als Videokonferenzen, statt. Durch dieses Hilfsmittel konnten viele geplanten Meeting trotz Pandemie stattfinden.

zoom

lifesize

Cisco webex

Microsoft Teams

skype™

BlueJeans

BigBlueButton

7

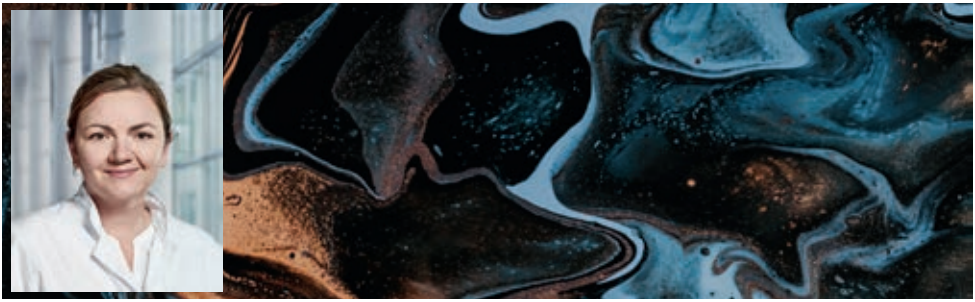
Lehre
Teaching

7.
Lehre

Lehrbeauftragte:
Dr. med. K. Althaus

7.
Teaching

Teaching Officer:
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 trotz der Corona-bedingten Schwierigkeiten erneut zum Gelingen aller Lehrveranstaltungen der Neurologie beigetragen. Ein besonderer Dank gilt unseren Mitarbeiterinnen Frau Fetzer, Frau Hauser und Frau Weber die bei der Organisation mitwirkten und Herrn Ewert und Herrn Kühne die uns von technischer Umsetzung der online-Lehrformate unterstützen.

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 Präsenzvorlesung

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 despite the difficulties caused by Corona. A special thank you goes towards Md. Fetzer, Ms. Hauser and Ms. Weber, who participated in the organization and Mr. Ewert und Mr. Kühne who support us with the technical implementation of the online teaching formats.

The central event for Human Medicine is the main lecture with neurological practical training in the 9th and 10th semester. In times of increasing use of media and information acquisition through scripts and synopses, a face-to-face lecture not only offers direct

nicht nur den unmittelbaren Kontakt mit dem Dozenten, sondern sie bietet mit den klinischen Falldarstellungen in Form von Patientenvorstellungen im Rahmen jeder Vorlesung eine zusätzliche Qualität der Wissensvermittlung. Dieses langjährig bewährte Format, in eine „online"-Variante zu überführen war insbesondere im Sommersemester nicht nur technisch eine große Herausforderung. In den folgenden Wochen und Monate konnten wir durch rasche Anpassungen das neue Format so etablieren, dass wir im Wintersemester kontinuierlich über 100 Studierende als Teilnehmer an der Vorlesung registrieren konnten und die Bewertungen der Studierenden durchwegs positiv waren.

Die Vorlesung stellt traditionell einen direkten Bezug zum Neurologie-Praktikum her. Dieses führten wir weiterhin nach mit großem Einsatz aller Dozenten in Präsenz unter Beachtung strenger Hygienevorgaben durch, sodass auch 2020 alle Studierenden in der Neurologie regelmäßig direkten Patientenkontakt haben konnten. Alle erforderlichen Lehr- und Leistungsinhalte der Scheinkriterien konnten damit erfüllt werden.

Die bisher drei durchgeführten Teilprüfungen mussten zu einer schriftlichen Prüfung am Semesterende zusammengeführt werden, die dann auf Grund der Abstandsregel auch nicht mehr im Hörsaal sondern in der Messe in Ulm stattfand.

Das sehr gut etablierte PJ-Konzept,

contact with the lecturer, but also offers an additional quality of knowledge transfer.
Furthermore, clinical case studies in which patients are presented in the lecture theatre is part of each lecture. Converting this approved format, into an „online" version was not only a technical challenge. However, we were able to establish the new format through quick adjustments. We had continuously over 100 students attending the lectures with consistently positive students' evaluations.

The lecture represents an optimal relationship to the practical training. We practical training continued with great commitment from all lecturers in attendance, observing strict hygiene requirements, so that all neurology students could have regular direct patient contact in 2020. All the teaching content required to pass the neurology training could thus be fulfilled.

The former three partial exams had to be merged into one written exam at the end of the semester. Due to the distance rules, this exam was organized in the exhibition center in Ulm.

The very well-established practical training concept, is based on a fixed rotation plan which is individually prepared for each student. In addition, on working on a ward and insights into the Stroke Unit/Intermediate Care Ward, the various university outpatient clinics and the functional areas, there are regular teaching visits with Professor Dr. Ludolph and case seminars with the

besteht aus einem festen Rotationsplan, der für jeden Studenten individuell gestaltet wird. Neben der Mitarbeit auf einer Station und Einblicken in die Stroke Unit/Intermediate Care-Station 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 durchführt wird
Begleitend zum auch weiterhin in Präsenz durchgeführten neurologischen Untersuchungskurs für das 6./7. Semester bot Herr Prof. Dr. E. Pinkhardt dieses Jahr online eine Begleitvorlesung an, die mit Beiträgen von Frau Prof. Dr. Dr. D. Lulé zu „Patientenverfügungen in der Neurologie“ im Rahmen des Querschnittfachs Palliativmedizin (Q13) ergänzt wurde. Darüber hinaus ist die Neurologie in den Querschnittsfächern „Infektiologie“ (Q4) mit Frau PD. Dr. S. Jesse und Herrn PD Dr. Lewerenz und in „Medizin des Alterns“ (Q7) von Dr. R. Kassubek vertreten.

Die große Akzeptanz des „Neuro-Track“ Programmes hat sich auch 2020 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

consultants of the Department for the students. The program is completed with a neurology practice examination led by our Practical Training Officer, Professor Dr. Kassubek.

Along with the neurology examination course for the 6th/7th semesters, Prof. Dr. E. Pinkhardt offered once more an accompanying summary lecture which was supplemented by contributions from Professor Dr. Dr. D. Lulé on ‘Living wills in neurology’ as part of the interdisciplinary subject Palliative Medicine (Q13). Neurology is also represented in the interdisciplinary subjects of Infectious Diseases (Q4) with PD. Dr. S. Jesse and PD. Dr. J. Lewerenz and Medicine of Ageing (Q7) with contribution of Dr. R. Kassubek.

The high demand for the NeuroTrack program has continued in 2019. NeuroTrack is a teaching program for promoting young talent amongst students in their 5th semester (and above) who have a particular interest in neurology. This program was the first of its kind offered at Ulm University. Based on this model, several track programs in other disciplines have since been introduced. The program was expanded in 2014 to include all students in their 5th semester and above. Candidates are selected based on a letter of recommendation and an essay outlining their personal motivation. In 2020, 11 new students started the program and 15 students finished the final part of NeuroTrack.
Students are introduced to neurology both as a scientific, and clinical disci-

wurde 2014 dieses Angebot auf alle Studierenden ab dem 5. Semester ausgeweitet. Die Auswahl aus den Bewerbern erfolgt über ein Empfehlungsschreiben und ein persönliches Motivationsschreiben. 2020 haben 11 Studenten neu im Teil 1 des Neurotracks begonnen, 15 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. Für 2021 sind bereits wieder alle Plätze belegt.

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“.

pline. The key component of the track program 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. For 2021, all places are already taken again.

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”, “neurorehabilitation” 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 many interested listeners in 2020.
The elective course over 7 double hours „Imaging procedures in neurosciences“ by Prof. Dr. H.-P. Müller and Dipl.-Phys. A. Behler was newly offered. Both these seminars make

Das regelmäßige Seminar „state of the art-MR-Bildgebung in der Neurologie und in den Neurowissenschaften“ von Frau Prof Dr. Dr. D. Lulé, Herrn Prof. Dr. H.-P. Müller und Frau Dr. K. Althaus über 7 Einzeltermine (für Psychologen 14 Termine) fand auch 2020 wieder viele interessierte Zuhörer. Neu wurde das Wahlpflichtfach über 7 Doppelstunden „Bildgebende Verfahren in den Neurowissenschaften“ von Prof. Dr. H.-P. Müller und Dipl.-Phys. A. Behler angeboten. Die Seminare tragen wesentlich dazu bei, das Verständnis für diesen wichtigen Schwerpunkt der Neurowissenschaften zu fördern.
Für die Studierenden der Biologie (Master) wird das Nebenfach „Clinical Neuroscience“ (Praktikum und Seminaren) angeboten, für die Studierenden der Molekularen Medizin gibt es das Wahlmodul „Clinical Neuroscience“ (Vorlesungen und Klausur). Organisation und Durchführung obliegen Fr. Prof. Dr. P. Steinacker, die einzelnen Lehreinheiten werden von den Mitarbeitern der Neurologie bestritten.

Erneut fand im Wintersemester die Kursreihe zur klinischen Neurologie an der Schnittstelle zu wissenschaftlichen Fragestellungen im englischsprachigen Studiengang „Translational and Molecular Neurosciences“ nach einem neu entwickelten Curriculum statt. Bei sehr positiven Rückmeldungen der Studierenden wird dieses neue Curriculum auch 2021 weiter angewendet werden.

Wie auch in den letzten Jahren besteht eine enge Zusammenarbeit mit der

a considerable contribution to increase understanding of this aspect of the neurosciences.

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 feedback from the students, this curriculum will be offered again in 2021.

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 (Organization of the neurological part: Prof. Dr. J. Kassubek).
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.

Akademie für Gesundheitsberufe am Universitätsklinikum Ulm in der Ausbildung der Logopäden und MTAs (Organisation des Neurologischen Teils: Prof. Dr. J. Kassubek).

In der Gremienarbeit ist Herr Prof. Dr. J. Kassubek im Promotionsauschuss 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 Mitglied der Kontrollkommission des IMPP.

Wir danken dieses Semester allen an der Lehre beteiligten Kollegen die sich hoch motiviert und mit großer Flexibilität trotz der Corona bedingten Widrigkeiten für die Lehre eingesetzt zu haben.

We would like to thank all of our lecturers who have been highly motivated and flexible in teaching, despite the adversities caused by the Corona.

8 Promotionen
Theses

8.
Promotionen 2020

Behrendt, Georg
„Nutzen und Verträglichkeit der nichtinvasiven Heimbeatmungstherapie bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose im Kurz- und Langzeitverlauf“

Feirer, Nadine Chantal
„Einfluss von Peroxisom-Proliferator-aktivierenden Rezeptoren auf die M2-Aktivierung von Mikroglia“

Klaus, Richard Carl Philipp
„Charakterisierung der TNF-α vermittelten Hochregulation des Glutamat-Cystin-Antiporters System xc- in Astrozyten und Fibroblasten“

Kunz, Martin
„Korrelation kognitiver Defizite mit MRT- volumetrischen Untersuchungen bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom“

Marin, Andrei Vlad
„Observing the brain through the eye A longitudinal study on amyotrophic lateral sclerosis patients using optical coherence tomography and magnetic resonance imaging“

Römer, Vanessa
„Der Effekt von Epigallocatechingallat auf die Alzheimer - Erkrankung vom frühen bis mittleren Stadium: eine randomisierte Placebo-kontrollierte Pilotstudie“

Schumacher, Jonathan Felix
„Amyotrophe Lateralsklerose - Evaluation prognostischer Faktoren mit Hilfe eines populationsbasierten Registers“

Tasche, Inga-Nicola
„Funktionelle Konnektivität von Resting-State-Netzwerken im fMRT und Kognition im Verlauf der Amyotrophen Lateralsklerose mit Berücksichtigung eines spinalen oder bulbären Krankheitsbeginns“

von Vangerow, Michael Christian
„Die Induktion des Glutamat/Cystin-Antiporters System X-c- durch therapeutische Konzentrationen des Stimmungsstabilisators Lithium“

Vuckovic, Sophia Marie
„Einfluss des engulfment adapter PTB domain containing 1 (GULP1) auf die Morphologie primärer hippocampaler Neurone“

Wessinger, Katja Andrea
„Das Potential von CHIT1 und YKL-40 sowie deren Kombinationen mit klassischen Alzheimer-Biomarkern zur Prädiktion einer Konversion von milder kognitiver Beeinträchtigung zur Alzheimer-Demenz“

Winter, Marc-André Gerd Roland
„Validierung eines diagnostischen Algorithmus zur Identifizierung Malignom-assoziierter ischämischer Schlaganfälle“

Zimmermann, Julia
„Differentialdiagnose der peripheren Fazialisparese“

9

Publikationen
Publications

9. Publikationen / Publications

1. Abdelhak A, Huss A, Brück A, Sebert U, Mayer B, Müller HP, Tumani H, Otto M, Yilmazer-Hanke D, Ludolph AC, Kassubek J, Pinkhardt E, Neugebauer H. Optical coherence tomography-based assessment of retinal vascular pathology in cerebral small vessel disease. Neurol Res Pract 2020;2:13
2. Abdelhak A, Huss A, Stahmann A, Senel M, Krumbholz M, Kowarik MC, Havla J, Kümpfel T, Kleiter I, Wüstinger I, Zettl UK, Schwartz M, Roesler R, Friede T, Ludolph AC, Ziemann U, Tumani H. Explorative study of emerging blood biomarkers in progressive multiple sclerosis (EmBioProMS): Design of a prospective observational multicentre pilot study. Contemp Clin Trials Commun 2020;18:100574
3. Abrahamyan S, Eberspächer B, Hoshi MM, Aly L, Luessi F, Groppa S, Klotz L, Meuth SG, Schroeder C, Grüter T, Tackenberg B, Paul F, Then-Bergh F, Kümpfel T, Weber F, Stangel M, Bayas A, Wildemann B, Heesen C, Zettl U, Warnke C, Antony G, Hessler N, Wiendl H, Bittner S, Hemmer B, Gold R, Salmen A, Ruprecht K; German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS); Other members of the KKNMS that acted as collaborators in this study [incl. Tumani H]. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(7):681-686
4. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. J Neurol 2020;25:1-38
5. Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Ruf W, Fangerau F, Kassubek J, Althaus K, Otto M, Senel M. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19. J Neurol Sci 2020;418:117106 (1-2)
6. Abu-Rumeileh S, Halbgebauer S, Steinacker P, Anderl-Straub S, Polischi B, Ludolph AC, Capellari S, Parchi P, Otto M. CSF SerpinA1 in Creutzfeldt-Jakob disease and frontotemporal lobar degeneration. Ann Clin Transl Neurol 2020;7(2):191-199
7. Abu-Rumeileh S, Oeckl P, Baiardi S, Halbgebauer S, Steinacker P, Capellari S, Otto M, Parchi P. CSF Ubiquitin Levels Are Higher in Alzheimer's Disease than in Frontotemporal Dementia and Reflect the Molecular Subtype in Prion Disease. Biomolecules 2020;10(4):497
8. Aktas O, Renner A, Huss A, Filser M, Baetge S, Stute N, Gasis M, Lepka K, Goebels N, Senel M, Graf J, Enzinger C, Pinter D, Antoch G, Turowski B, Hartung HP, Albrecht P, Otto M, Tumani H, Penner IK. Serum neurofilament light chain: No clear relation to cognition and neuropsychiatric symptoms in stable MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7(6):e885
9. Al Shweiki MR, Oeckl P, Steinacker P, Barschke P, Dorner-Ciossek C, Hengerer B, Schönfeldt-Lecuona C, Otto M. Proteomic analysis reveals a biosignature of decreased synaptic protein in cerebrospinal

fluid of major depressive disorder. Transl Psych 2020;10(1):144
10. Al Shweiki MR, Oeckl P, Steinacker P, Barschke P, Pryce C, Dorner-Ciossek C, Schönfeldt-Lecuona C, Hengerer B, Otto M. S-ketamine induces acute changes in the proteome of the mouse amygdala. J Proteomics 2020;216:103679
11. Altmann A, Cash DM, Bocchetta M, Heller C, Reynolds R, Moore K, Convery RS, Thomas DL, van Swieten JC, Moreno F, Sanchez-Valle R, Borroni B, Laforce R Jr, Masellis M, Tartaglia MC, Graff C, Galimberti D, Rowe JB, Finger E, Synofzik M, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler CR, Gerhard A, Levin J, Danek A, Frisoni G, Ghidoni R, Sorbi S, Otto M, Ryten M, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative, GENFI. Analysis of brain atrophy and local gene expression in genetic frontotemporal dementia. Brain Commun 2020;2(2):fcaa122
12. Bączyk M, Alami NO, Delestrée N, Martinot C, Tang L, Commisso B, Bayer D, Doisne N, Frankel W, Manuel M, Roselli F, Zytnicki D. Synaptic restoration by cAMP/PKA drives activity-dependent neuroprotection to motoneurons in ALS. J Exp Med 2020;217(8):e20191734
13. Ballarini T, Albrecht F, Mueller K, Jech R, Diehl-Schmid J, Fliessbach K, Kassubek J, Lauer M, Fassbender K, Schneider A, Synofzik M, Wiltfang J; FTLD Consortium Germany; 4RTNI, Otto M, Schroeter ML. Disentangling brain functional network remodeling in corticobasal syndrome - A multimodal MRI study. Neuroimage Clin 2020;25:102112
14. Barć K, Weber C, Maksymowicz-Śliwińska A, Ciećwierska K, Helczyk O, Ludolph C A, Kuźma-Kozakiewicz M, Lulé D. Healthcare provision in amyotrophic lateral sclerosis: procedures, queries and pitfalls in Germany and Poland. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2020;21(3-4):193-202
15. Bârlescu LA, Kassubek J. Diagnostik und Therapie von Tremorsyndromen. Fortschr Neurol Psychiatr 2020;88(12):794-814
16. Barschke P, Oeckl P, Steinacker P, Al Shweiki MR, Weishaupt JH, Landwehrmeyer GB, Anderl-Straub S, Weydt P, Diehl-Schmid J, Danek A, Kornhuber J, Schroeter ML, Prudlo J, Jahn H, Fassbender K, Lauer M, van der Ende EL, van Swieten JC, Volk AE, Ludolph AC, Otto M; German FTLD consortium. Different CSF protein profiles in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(5):503-511
17. Bauer T, David B, Ernst L, Becker AJ, Witt JA, Helmstaedter C, Wagner J, Weber B, Elger CE, Surges R, Rüber T. Structural network topology in limbic encephalitis is associated with amygdala enlargement, memory performance and serostatus. Epilepsia 2020;61(10):e140-e145
18. Bauer T, Ernst L, David B, Becker AJ, Wagner J, Witt JA, Helmstaedter C, Weber B, Hattingen E, Elger CE, Surges R, Rüber T. Fixel-based analysis links white matter characteristics, serostatus and clinical features in limbic encephalitis. Neuroimage Clin 2020;27:102289

19. Bendotti C, Bonetto V, Pupillo E, Logroscino G, Al-Chalabi A, Lunetta C, Riva N, Mora G, Lauria G, Weishaupt JH, Agosta F, Malaspina A, Basso M, Greensmith L, Van Den Bosch L, Ratti A, Corbo M, Hardiman O, Chiò A, Silani V, Beghi E. Focus on the heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2020;21(7-8):485-495
20. Berg D, Eggert K, Haslinger B, Kassubek J, Mollenhauer B, Reetz K, Rogge A, Schaeffer E, Tönges L, Zeuner KE. Disease modifying treatment trials in Parkinson's disease: how to balance expectations and interests of patients, physicians and industry partners? Neurol Res Pract 2020;2:31
21. Besse M, Belz M, Folsche T, Vogelgsang J, Methfessel I, Steinacker P, Otto M, Wiltfang J, Zilles D. Serum neurofilament light chain (NFL) remains unchanged during electroconvulsive therapy. World J Biol Psych 2020;21(2):148-154
22. Beyer F, Jadasz J, Samper Agrelo I, Schira-Heinen J, Groh J, Manousi A, Bütermann C, Estrada V, Reiche L, Cantone M, Vera J, Viganò F, Dimou L, Müller HW, Hartung HP, Küry P. Heterogeneous fate choice of genetically modulated adult neural stem cells in gray and white matter of the central nervous system. Glia 2020;68(2):393-406
23. Bittner S, Steffen F, Uphaus T, Muthuraman M, Fleischer V, Salmen A, Luessi F, Berthele A, Klotz L, Meuth SG, Bayas A, Paul F, Hartung HP, Linker R, Heesen C, Stangel M, Wildemann B, Then Bergh F, Tackenberg B, Kuempfel T, Weber F, Zettl UK, Ziemann U, Tumani H, Groppa S, Mühlau M, Lukas C, Hemmer B, Wiendl H, Gold R, Zipp F; KKNMS consortium. Clinical implications of serum neurofilament in newly diagnosed MS patients: A longitudinal multicentre cohort study. EBioMedicine 2020;56:102807
24. Braak H, Del Tredici K. From the Entorhinal Region via the Prosubiculum to the Dentate Fascia: Alzheimer Disease-Related Neurofibrillary Changes in the Temporal Allocortex. J Neuropathol Exp Neurol 2020;79(2):163-175
25. Brenner D, Freischmidt A, Ludolph AC, Weishaupt JH. Genspezifische Therapieansätze bei amyotropher Lateralsklerose in Gegenwart und Zukunft. Nervenarzt 2020;91(4):287-293
26. Brenner D, Ludolph AC, Weishaupt JH. Gene specific therapies - the next therapeutic milestone in neurology. Neurol Res Pract 2020;2:25
27. Brenner D, Ludolph AC. Genspezifische Therapien neurologischer Erkrankungen – aktueller Stand und Perspektiven. Nervenarzt 2020;91(4):285-286
28. Bruno C, Sieverding K, Freischmidt A, Satoh T, Walther P, Mayer B, Ludolph AC, Akira S, Yilmazer-Hanke D, Danzer KM, Lobsiger CS, Brenner D, Weishaupt JH. Haploinsufficiency of TANK-binding kinase 1 prepones age-associated neuroinflammatory changes without causing motor neuron degeneration in aged mice. Brain Commun 2020;2(2):fcaa133
29. Buhmann C, Kassubek J, Jost WH. Management of Pain in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis 2020;10(s1):S37-S48

30. Bulk M, Hegeman-Kleinn I, Kenkhuis B, Suidgeest E, van Roon-Mom W, Lewerenz J, van Duinen S, Ronen I, van der Weerd L. Pathological characterization of T2*-weighted MRI contrast in the striatum of Huntington's disease patients. Neuroimage Clin 2020;28:102498
31. Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H, Trojano M, Spelman T, Chang I, Kasliwal R, Jaitly S, Campbell N, Ho PR, Licata S; Tysabri Observational Program (TOP) Investigators [incl. Tumani H]. Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(6):660-668
32. Chabriat H, Bassetti CL, Marx U, Audoli-Inthavong ML, Sors A, Lambert E, Wattez M, Hermann DM; RESTORE BRAIN study investigators [incl. Althaus K]. Safety and efficacy of GABAA α5 antagonist S44819 in patients with ischaemic stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2020;19(3):226-233
33. Cheng B, Boutitie F, Nickel A, Wouters A, Cho TH, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Fiehler J, Galinovic I, Puig J, Thijs V, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Simonsen CZ, Gerloff C, Thomalla G; WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis inWake-Up Stroke Trial) investigators and administrative staff are as follows [incl. Althaus K, Neugebauer H, Jüttler E, Stösser S]. Quantitative Signal Intensity in Fluid-Attenuated Inversion Recovery and Treatment Effect in the WAKE-UP Trial. Stroke 2020;51(1):209-215
34. Convery RS, Bocchetta M, Greaves CV, Moore KM, Cash DM, Van Swieten J, Moreno F, Sánchez-Valle R, Borroni B, Laforce R Jr, Masellis M, Tartaglia MC, Graff C, Galimberti D, Rowe JB, Finger E, Synofzik M, Vandenberghe R, de Mendonca A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler C, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Warren JD, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative (GENFI). Abnormal pain perception is associated with thalamo-cortico-striatal atrophy in C9orf72 expansion carriers in the GENFI cohort. J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(12):1325-1328
35. Cortese M, Munger KL, Martínez-Lapiscina EH, Barro C, Edan G, Freedman MS, Hartung HP, Montalbán X, Foley FW, Penner IK, Hemmer B, Fox EJ, Schippling S, Wicklein EM, Kappos L, Kuhle J, Ascherio A; BENEFIT Study Group [incl. Tumani H]. Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT. Neurology 2020;94(18):e1950-e1960
36. Cree BAC, Cutter G, Wolinsky JS, Freedman MS, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Arnold D, Kuhle J, Block V, Munschauer FE, Sedel F, Lublin FD; SPI2 investigative teams [incl. Tumani H]. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2020;19(12):988-997
37. Dallmeier D, Braisch U, Rapp K, Klenk J, Rothenbacher D, Denkinger M; ActiFE Study Group Frail-

ty Index and Sex-Specific 6-Year Mortality in Community-Dwelling Older People: The ActiFE Study [incl. Ludolph AC, von Arnim C]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2020;75(2):366-373
38. Davies AJ, Fehmi J, Senel M, Tumani H, Dorst J, Rinaldi S. Immunoadsorption and Plasma Exchange in Seropositive and Seronegative Immune-Mediated Neuropathies. J Clin Med 2020;9(7):2025
39. Dedeene L, Van Schoor E, Ospitalieri S, Ronisz A, Weishaupt JH, Otto M, Ludolph AC, Scheuerle A, Vandenberghe R, Van Damme P, Poesen K, Thal DR. Dipeptide repeat protein and TDP-43 pathology along the hypothalamic-pituitary axis in C9orf72 and non-C9orf72 ALS and FTLD-TDP cases. Acta Neuropathol 2020;140(5):777-781
40. Del Tredici K, Braak H. To stage, or not to stage. Curr Opin Neurobiol 2020;61:10-22
41. Del Tredici K, Ludolph AC, Feldengut S, Jacob C, Reichmann H, Bohl JR, Braak H. Fabry Disease With Concomitant Lewy Body Disease. J Neuropathol Exp Neurol 2020;79(4):378-392
42. Dorst J, Fillies F, Dreyhaupt J, Senel M, Tumani H. Safety and Tolerability of Plasma Exchange and Immunoadsorption in Neuroinflammatory Diseases. J Clin Med 2020;9(9):2874
43. Dorst J, Schuster J, Dreyhaupt J, Witzel S, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U, Petri S, Meyer T, Grehl T, Hermann A, Jordan B, Grosskreutz J, Zeller D, Boentert M, Schrank B, Prudlo J, Winkler AS, Gorbulev S, Roselli F, Dupuis L, Otto M, Ludolph AC. Effect of high-caloric nutrition on serum neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(9):1007-1009
44. Dorst J. Apheresis in Neurological Disorders. J Clin Med 2020;9(10):E3211
45. Ellis N, Tee A, McAllister B, Massey T, McLauchlan D, Stone T, Correia K, Loupe J, Kim KH, Barker D, Hong EP, Chao MJ, Long JD, Lucente D, Vonsattel JPG, Pinto RM, Elneel KA, Ramos EM, Mysore JS, Gillis T, Wheeler VC, Medway C, Hall L, Kwak S, Sampaio C, Ciosi M, Maxwell A, Chatzi A, Monckton DG, Orth M, Landwehrmeyer GB, Paulsen JS, Shoulson I, Myers RH, van Duijn E, Rickards H, MacDonald ME, Lee JM, Gusella JF, Jones L, Holmans P. Genetic Risk Underlying Psychiatric and Cognitive Symptoms in Huntington's Disease. Biol Psych 2020;87(9):857-86
46. Engel S, Graetz C, Salmen A, Muthuraman M, Toenges G, Ambrosius B, Bayas A, Berthele A, Heesen C, Klotz L, Kümpfel T, Linker RA, Meuth SG, Paul F, Stangel M, Tackenberg B, Then Bergh F, Tumani H, Weber F, Wildemann B, Zettl UK, Antony G, Bittner S, Groppa S, Hemmer B, Wiendl H, Gold R, Zipp F, Lill CM, Luessi F; German Competence Network of Multiple Sclerosis. Is APOE ε4 associated with cognitive performance in early MS? Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7(4):e728
47. Engel S, Jolivel V, Kraus SH, Zayoud M, Rosenfeld K, Tumani H, Furlan R, Kurschus FC, Waisman A, Luessi F. Laquinimod dampens IL-1β signaling and Th17-polarizing capacity of monocytes in pati-

ents with MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;8(1):e908
48. Fazio P, Fitzer-Attas CJ, Mrzljak L, Bronzova J, Nag S, Warner JH, Landwehrmeyer B, Al-Tawil N, Halldin C, Forsberg A, Ware J, Dilda V, Wood A, Sampaio C, Varrone A; PEARL-HD and LONGPDE10 study collaborators. PET Molecular Imaging of Phosphodiesterase 10A: An Early Biomarker of Huntington's Disease Progression. Mov Disord 2020;35(4):606-615
49. Feneberg E, Otto M. Genspezifische Therapieansätze bei Alzheimer-Krankheit und anderen Tauopathien. Nervenarzt 2020;91(4):312-317
50. Fischer J, Völzke H, Kassubek J, Müller HP, Kühn JP, Nauck M, Friedrich N, Zylla S. Associations of a Panel of Adipokines with Fat Deposits and Metabolic Phenotypes in a General Population. Obesity (Silver Spring) 2020;28(8):1550-1559
51. Freischmidt A, Brenner D, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH. Commentary: Effects of ALS-associated TANK binding kinase 1 mutations on protein-protein interactions and kinase activity. Front Neurosci 2020;14:551006
52. Frey BM, Boutitie F, Cheng B, Cho TH, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Königsberg A, Puig J, Roy P, Wouters A, Magnus T, Thijs V, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Simonsen CZ, Gerloff C, Thomalla G; WAKE-UP investigators [incl. Althaus K]. Safety and efficacy of intravenous thrombolysis in stroke patients on prior antiplatelet therapy in the WAKE-UP trial. Neurol Res Pract 2020;2:40
53. Gasperi C, Andlauer TFM, Keating A, Knier B, Klein A, Pernpeintner V, Lichtner P, Gold R, Zipp F, Then Bergh F, Stangel M, Tumani H, Wildemann B, Wiendl H, Bayas A, Kümpfel T, Zettl UK, Linker RA, Ziemann U, Knop M, Warnke C, Friese MA, Paul F, Tackenberg B, Berthele A, Hemmer B. Genetic determinants of the humoral immune response in MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7(5):e827
54. Gorges M, Kunz MS, Müller HP, Liepelt-Scarfone I, Storch A, Dodel R, Hilker-Roggendorf R; LANDSCAPE Consortium, Berg D, Kalbe E, Braak H, Del Tredici K, Baudrexel S, Huppertz HJ, Kassubek J. Longitudinal brain atrophy distribution in advanced Parkinson's disease: What makes the difference in „cognitive status" converters? Hum Brain Mapp 2020;41(6):1416-1434
55. Gray E, Oeckl P, Amador MDM, Andreasson U, An J, Blennow K, Bowser R, De Schaepdryver M, Heslegrave A, Kuhle J, Maceski A, Koel-Simmelink M, Lamari F, Lombardi V, Malaspina A, Nilsson I, Poesen K, Salachas F, Steinacker P, Teunissen CE, Van Damme P, Zetterberg H, Ludolph A, Jeromin A, Turner MR, Otto M. A multi-center study of neurofilament assay reliability and inter-laboratory variability. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2020;21(5-6):452-458
56. Gregory S, Lohse KR, Johnson EB, Leavitt BR, Durr A, Roos RAC, Rees G, Tabrizi SJ, Scahill RI, Orth M. Longitudinal Structural MRI in Neurologically Healthy

Adults. J Magn Reson Imaging 2020;52(5):1385-1399
57. Grosset DG, Dhall R, Gurevich T, Kassubek J, Poewe WH, Rascol O, Rudzinska M, Cormier J, Sedkov A, Oh C. Inhaled levodopa in Parkinson's disease patients with OFF periods: A randomized 12-month pulmonary safety study. Parkinsonism Relat Disord 2020;71:4-10
58. Grozdanov V, Danzer KM. Intracellular Alpha-Synuclein and Immune Cell Function. Front Cell Dev Biol 2020;8:562692
59. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Weiler M, Ziegler A, Kuttler J, Koch JC, Schneider I, Wunderlich G, Schloss N, Lehmann HC, Cordts I, Deschauer M, Lingor P, Kamm C, Stolte B, Pietruck L, Totzeck A, Kizina K, Mönninghoff C, von Velsen O, Ose C, Reichmann H, Forsting M, Pechmann A, Kirschner J, Ludolph AC, Hermann A, Kleinschnitz C. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol 2020;19(4):317-325
60. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, de Seze J, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, Kakarieka A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups [incl. Tumani H]. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2020;383(6):546-557
61. Heitmann H, Haller B, Tiemann L, Mühlau M, Berthele A, Tölle TR, Salmen A, Ambrosius B, Bayas A, Asseyer S, Hartung HP, Heesen C, Stangel M, Wildemann B, Haars S, Groppa S, Luessi F, Kümpfel T, Nischwitz S, Meuth SG, Klotz L, Linker RA, Zettl UK, Ziemann U, Tumani H, Tackenberg B, Zipp F, Wiendl H, Gold R, Hemmer B, Ploner M. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. Pai 2020;161(4):787-796
62. Heller C, Foiani MS, Moore K, Convery R, Bocchetta M, Neason M, Cash DM, Thomas D, Greaves CV, Woollacott IO, Shafei R, Van Swieten JC, Moreno F, Sanchez-Valle R, Borroni B, Laforce R Jr, Masellis M, Tartaglia MC, Graff C, Galimberti D, Rowe JB, Finger E, Synofzik M, Vandenberghe R, de Mendonca A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler CR, Gerhard A, Levin J, Danek A, Frisoni G, Sorbi S, Otto M, Heslegrave AJ, Zetterberg H, Rohrer JD; GENFI. Plasma glial fibrillary acidic protein is raised in progranulin-associated frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(3):263-270
63. Huss A, Otto M, Senel M, Ludolph AC, Abdelhak A, Tumani H. A Score Based on NfL and Glial Markers May Differentiate Between Relapsing-Remitting and Progressive MS Course. Front Neurol 2020;11:608
64. Huss A, Senel M, Abdelhak A, Mayer B, Kassubek J, Ludolph AC, Otto M, Tumani H. Longitudinal Serum Neurofilament Levels of Multiple Sclerosis Patients Before

and After Treatment with First-Line Immunomodulatory Therapies. Biomedicines 2020;8(9):312
65. Jennings A, Koch M, Jensen MK, Bang C, Kassubek J, Müller HP, Nöthlings U, Franke A, Lieb W, Cassidy A. The role of the gut microbiome in the association between habitual anthocyanin intake and visceral abdominal fat in population-level analysis. Am J Clin Nutr 2020;111(2):340-350
66. Jesse S, Müller HP, Schoen M, Asoglu H, Bockmann J, Huppertz HJ, Rasche V, Ludolph AC, Boeckers TM, Kassubek J. Severe white matter damage in SHANK3 deficiency: a human and translational study. Ann Clin Transl Neurol 2020;7(1):46-58
67. Jiang Y, Yu M, Chen J, Zhou H, Sun W, Sun Y, Li F, Wei L, Pinkhardt EH, Zhang L, Yuan Y, Wang Z. Parkin is the most common causative gene in a cohort of mainland Chinese patients with sporadic early-onset Parkinson's disease. Brain Behav 2020;10(9):e01765
68. Joilin G, Gray E, Thompson AG, Bobeva Y, Talbot K, Weishaupt J, Ludolph A, Malaspina A, Leigh PN, Newbury SF, Turner MR, Hafezparast M. Identification of a potential non-coding RNA biomarker signature for amyotrophic lateral sclerosis. Brain Commun 2020;2(1):fcaa053
69. Kalra S, Müller HP, Ishaque A, Zinman L, Korngut L, Genge A, Beaulieu C, Frayne R, Graham SJ, Kassubek J. A prospective harmonized multicenter DTI study of cerebral white matter degeneration in ALS. Neurology 2020;95(8):e943-e952
70. Kassubek J, Müller HP. Advanced neuroimaging approaches in amyotrophic lateral sclerosis: refining the clinical diagnosis. Expert Rev Neurother 2020;20(3):237-249
71. Kayser S, Brunner P, Althaus K, Dorst J, Sheriff A. Selective Apheresis of C-Reactive Protein for Treatment of Indications with Elevated CRP Concentrations. J Clin Med 2020;9(9):2947
72. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Abraham A, Althaus K, Becks G, Berrouschot J, Berthel J, Bode FJ, Burghaus L, Cangür H, Daffertshofer M, Edelbusch S, Eggers J, Gerlach R, Gröschel K, Große-Dresselhaus F, Günther A, Haase CG, Haensch CA, Harloff A, Heckmann JG, Held V, Hieber M, Kauert A, Kern R, Kerz T, Köhrmann M, Kraft P, Kühnlein P, Latta J, Leinisch E, Lenz A, Leithner C, Neumann-Haefelin T, Mäurer M, Müllges W, Nolte CH, Obermann M, Partowi S, Patzschke P, Poli S, Pulkowski U, Purrucker J, Rehfeldt T, Ringleb PA, Röther J, Rossi R, El-Sabassy H, Sauer O, Schackert G, Schäfer N, Schellinger PD, Schneider A, Schuppner R, Schwab S, Schwarte O, Seitz RJ, Senger S, Shah YP, Sindern E, Sparenberg P, Steiner T, Szabo K, Urbanek C, Sarnowksi BV, Weissenborn K, Wienecke P, Witt K, Wruck R, Wunderlich S. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases. Int J Stroke 2020;15(6):609-618
73. Kiechle M, Grozdanov V, Danzer KM. The Role of Lipids in the Initiation of α-Synuclein Misfolding. Front Cell Dev Biol 2020;8:562241

74. Kim KH, Hong EP, Shin JW, Chao MJ, Loupe J, Gillis T, Mysore JS, Holmans P, Jones L, Orth M, Monckton DG, Long JD, Kwak S, Lee R, Gusella JF, MacDonald ME, Lee JM. Genetic and Functional Analyses Point to FAN1 as the Source of Multiple Huntington Disease Modifier Effects. Am J Hum Genet 2020;107(1):96-110
75. Kleerekooper I, Herbert MK, Kuiperij HB, Sato DK, Fujihara K, Callegaro D, Marignier R, Saiz A, Senel M, Tumani H, De Jong BA, Trip SA, Nakashima I, Verbeek MM, Petzold A. CSF levels of glutamine synthetase and GFAP to explore astrocytic damage in seronegative NMOSD. J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(6):605-611
76. Kocar TD, Müller HP, Kassubek J. Differential functional connectivity in thalamic and dopaminergic pathways in restless legs syndrome: a meta-analysis. Ther Adv Neurol Disord 2020;13:1-10
77. Konen FF, Wurster U, Witte T, Jendretzky KF, Gingele S, Tumani H, Sühs KW, Stangel M, Schwenkenbecher P, Skripuletz T. The Impact of Immunomodulatory Treatment on Kappa Free Light Chains as Biomarker in Neuroinflammation. Cells 2020;9(4):842
78. Koper MJ, Van Schoor E, Ospitalieri S, Vandenberghe R, Vandenbulcke M, von Arnim CAF, Tousseyn T, Balusu S, De Strooper B, Thal DR. Necrosome complex detected in granulovacuolar degeneration is associated with neuronal loss in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 2020;139(3):463-484
79. Kruse T, Heller R, Wirth B, Glöggler J, Wurster CD, Ludolph AC, Braumann B. Maximum bite force in patients with spinal muscular atrophy during the first year of nusinersen therapy - A pilot study. Acta Myol 2020 1;39(2):83-89
80. Kuehn JC, Scheuerle A, Bauer J, Becker AJ, Wirtz R, Lewerenz J. A 64-Year-Old Patient with a Mesiotemporal Mass and Symptomatic Epilepsy. Brain Pathol 2020;30(2):413-414
81. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, Mizusawa Y, Postema PG, Beekman L, Walsh R, Hasegawa K, Barc J, Ernsting M, Turkowski KL, Mazzanti A, Beckmann BM, Shimamoto K, Diamant UB, Wijeyeratne YD, Kucho Y, Robyns T, Ishikawa T, Arbelo E, Christiansen M, Winbo A, Jabbari R, Lubitz SA, Steinfurt J, Rudic B, Loeys B, Shoemaker MB, Weeke PE, Pfeiffer R, Davies B, Andorin A, Hofman N, Dagradi F, Pedrazzini M, Tester DJ, Bos JM, Sarquella-Brugada G, Campuzano Ó, Platonov PG, Stallmeyer B, Zumhagen S, Nannenberg EA, Veldink JH, van den Berg LH, Al-Chalabi A, Shaw CE, Shaw PJ, Morrison KE, Andersen PM, Müller-Nurasyid M, Cusi D, Barlassina C, Galan P, Lathrop M, Munter M, Werge T, Ribasés M, Aung T, Khor CC, Ozaki M, Lichtner P, Meitinger T, van Tintelen JP, Hoedemaekers Y, Denjoy I, Leenhardt A, Napolitano C, Shimizu W, Schott JJ, Gourraud JB, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Krahn AD, Antzelevitch C, Roden DM, Saenen J, Borggrefe M, Odening KE, Ellinor PT, Tfelt-Hansen J, Skinner JR, van den Berg MP, Olesen MS, Brugada J, Brugada R, Makita N, Breckpot J, Yoshinaga M, Behr ER, Rydberg A, Aiba T, Kääb S, Priori SG, Guicheney P, Tan

HL, Newton-Cheh C, Ackerman MJ, Schwartz PJ, Schulze-Bahr E, Probst V, Horie M, Wilde AA, Tanck MWT, Bezzina CR. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. Circulation 2020;142(4):324-338
82. 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 2020;57(4):e13515
83. Le Blanc G, Jetté Pomerleau V, McCarthy J, Borroni B, van Swieten J, Galimberti D, Sanchez-Valle R, LaForce R Jr, Moreno F, Synofzik M, Graff C, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Vandenberghe R, Finger E, Tagliavini F, de Mendonça A, Santana I, Butler C, Gerhard A, Danek A, Levin J, Otto M, Frisoni G, Sorbi S, Rohrer JD, Ducharme S; Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI). Faster Cortical Thinning and Surface Area Loss in Presymptomatic and Symptomatic C9orf72 Repeat Expansion Adult Carriers. Ann Neurol 2020;88(1):113-122
84. Lehmann Urban D, Lehmann E, Motlagh Scholle L, Kraya T. Myalgia in 30 Patients with Suspected Myopathy. Int J Environ Res Public Health 2020;17(7)
85. Lehmann Urban D, Motlagh Scholle L, Alt K, Ludolph AC, Rosenbohm A. Camptocormia as a Novel Phenotype in a Heterozygous POLG2 Mutation. Diagnostics (Basel) 2020;10(2):68
86. Lehmann Urban D, Schneider I. Genspezifische Therapieansätze bei Muskelerkrankungen. Nervenarzt 2020;91(4):318-323
87. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U, Meyer T, Petri S, Hermann A, Emmer A, Grosskreutz J, Grehl T, Zeller D, Boentert M, Schrank B, Prudlo J, Winkler AS, Gorbulev S, Roselli F, Schuster J, Dupuis L; LIPCAL-ALS Study Group. Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Ann Neurol 2020;87(2):206-216
88. Ludolph AC, Emilian S, Dreyhaupt J, Rosenbohm A, Kraskov A, Lemon RN, Del Tredici K, Braak H. Pattern of paresis in ALS is consistent with the physiology of the corticomotoneuronal projections to different muscle groups. J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(9):991-998
89. Lulé D, Kuzma-Kozakiewicz M. Author response: An observational study on quality of life and preferences to sustain life in locked-in state. Neurology 2020;95(6):276
90. Lulé DE, Ludolph AC. In vivo tracking of TDP43 in ALS: cognition as a new biomarker for brain pathology. J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(2):125
91. Lulé DE, Müller HP, Finsel J, Weydt P, Knehr A, Winroth I, Andersen P, Weishaupt J, Uttner I, Kassubek J, Ludolph AC. Deficits in verbal fluency in presymptomatic C9orf72 mutation gene carriers-a developmental disorder. J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(11):1195-1200
92. Lutz AK, Pfaender S, Incearap B, Ioannidis V, Ottonelli I, Föhr KJ, Cammerer J, Zoller M, Higelin J, Giona F, Stetter M, Stoecker N, Ala-

mi NO, Schön M, Orth M, Liebau S, Barbi G, Grabrucker AM, Delorme R, Fauler M, Mayer B, Jesse S, Roselli F, Ludolph AC, Bourgeron T, Verpelli C, Demestre M, Boeckers TM. Autism-associated SHANK3 mutations impair maturation of neuromuscular junctions and striated muscles. Sci Transl Med 2020;12(547):eaaz3267

93. Maier F, Spottke A, Bach JP, Bartels C, Buerger K, Dodel R, Fellgiebel A, Fliessbach K, Frölich L, Hausner L, Hellmich M, Klöppel S, Klostermann A, Kornhuber J, Laske C, Peters O, Priller J, Richter-Schmidinger T, Schneider A, Shah-Hosseini K, Teipel S, von Arnim CAF, Wiltfang J, Jessen F. Bupropion for the Treatment of Apathy in Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2020;3(5):e20602
94. Mason MA, Gomez-Paredes C, Sathasivam K, Neueder A, Papadopoulou AS, Bates GP. Silencing Srsf6 does not modulate incomplete splicing of the huntingtin gene in Huntington's disease models. Sci Rep 2020;10(1):14057
95. Meyer T, Kettemann D, Maier A, Grehl T, Weyen U, Grosskreutz J, Steinbach R, Norden J, George A, Hermann A, Guenther R, Petri S, Schreiber-Katz O, Dorst J, Ludolph AC, Walter B, Münch C, Spittel S. Symptomatic pharmacotherapy in ALS: data analysis from a platform-based medication management programme. J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(7):783-785
96. Michel D, Danzer KM, Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Freischmidt A, Weishaupt JH, Heller S, Münch J, Michel M, Stamminger T, Kleger A, Otto M. Rapid, convenient and efficient kit-independent detection of SARS-CoV-2 RNA. J Virol Methods 2020;286:113965
97. Michels S, Zizer E, Barth TF, Wassner A, Fangerau T, Taranu D, Bachhuber F, Tumani H, Senel M. Drug-induced liver injury associated with the biosimilar glatiramer acetate (Clift®). Mult Scler Relat Disord 2020;40:101948
98. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Bucelli RC, Genge A, Glass J, Ladha S, Ludolph AL, Maragakis NJ, McDermott CJ, Pestronk A, Ravits J, Salachas F, Trudell R, Van Damme P, Zinman L, Bennett CF, Lane R, Sandrock A, Runz H, Graham D, Houshyar H, McCampbell A, Nestorov I, Chang I, McNeill M, Fanning L, Fradette S, Ferguson TA. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med 2020;383(2):109-119
99. Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, Van Deerlin VM, Warren JD, Fox NC, Rossor MN, Mead S, Bocchetta M, Boeve BF, Knopman DS, Graff-Radford NR, Forsberg LK, Rademakers R, Wszolek ZK, van Swieten JC, Jiskoot LC, Meeter LH, Dopper EG, Papma JM, Snowden JS, Saxon J, Jones M, Pickering-Brown S, Le Ber I, Camuzat A, Brice A, Caroppo P, Ghidoni R, Pievani M, Benussi L, Binetti G, Dickerson BC, Lucente D, Krivensky S, Graff C, Öijerstedt L, Fallström M, Thonberg H, Ghoshal N, Morris JC, Borroni B, Benussi A, Padovani A, Galimberti D, Scarpini E, Fumagalli GG, Mackenzie IR, Hsiung GR, Sengdy P, Boxer AL, Rosen H, Taylor JB, Synof-

zik M, Wilke C, Sulzer P, Hodges JR, Halliday G, Kwok J, Sanchez-Valle R, Lladó A, Borrego-Ecija S, Santana I, Almeida MR, Tábuas-Pereira M, Moreno F, Barandiaran M, Indakoetxea B, Levin J, Danek A, Rowe JB, Cope TE, Otto M, Anderl-Straub S, de Mendonça A, Maruta C, Masellis M, Black SE, Couratier P, Lautrette G, Huey ED, Sorbi S, Nacmias B, Laforce R Jr, Tremblay ML, Vandenberghe R, Damme PV, Rogalski EJ, Weintraub S, Gerhard A, Onyike CU, Ducharme S, Papageorgiou SG, Ng ASL, Brodtmann A, Finger E, Guerreiro R, Bras J, Rohrer JD; FTD Prevention Initiative. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. Lancet Neurol 2020;19(2):145-156 Erratum in: Lancet Neurol 2020;19(2):e2.

100. Motlagh Scholle L, Schieffers H, Al-Robaiy S, Thaele A, Dehghani F, Lehmann Urban D, Zierz S. The Effect of Resveratrol on Mitochondrial Function in Myoblasts of Patients with the Common m.3243A>G Mutation. Biomolecules 2020;10(8):1103

101. Motlagh Scholle L, Schieffers H, Al-Robaiy S, Thaele A, Lehmann Urban D, Zierz S. Palmitate but Not Oleate Exerts a Negative Effect on Oxygen Utilization in Myoblasts of Patients with the m.3243A>G Mutation: A Pilot Study. Life (Basel) 2020;10(9):204

102. Mühlbäck A, Lindenberg KS, Saft C, Priller J, Landwehrmeyer GB. Genselektive Therapieansätze bei Huntington-Krankheit. Nervenarzt 2020;91(4):303-311

103. Müller HP, Del Tredici K, Lulé D, Müller K, Weishaupt JH, Ludolph AC, Kassubek J. In vivo histopathological staging in C9orf72-associated ALS: A tract of interest DTI study. Neuroimage Clin 2020;27:102298

104. Müller HP, Dreyhaupt J, Roselli F, Schlecht M, Ludolph AC, Huppertz HJ, Kassubek J. Focal alterations of the callosal area III in primary lateral sclerosis: An MRI planimetry and texture analysis. Neuroimage Clin 2020;26:102223

105. Müller HP, Roselli F, Rasche V, Kassubek J. Diffusion Tensor Imaging-Based Studies at the Group-Level Applied to Animal Models of Neurodegenerative Diseases. Front Neurosci 2020;14:734

106. Nagel G, Peter RS, Rosenbohm A, Koenig W, Dupuis L, Rothenbacher D, Ludolph AC. Association of Insulin-like Growth Factor 1 Concentrations with Risk for and Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis - Results from the ALS Registry Swabia. Sci Rep 2020;10(1):736

107. Neueder A, Orth M. Mitochondrial biology and the identification of biomarkers of Huntington‘s disease. Neurodegener Dis Manag 2020;10(4):243-255

108. Oeckl P, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, von Arnim CAF, Diehl-Schmid J, Froelich L, Grimmer T, Hausner L, Denk J, Jahn H, Steinacker P, Weishaupt JH, Ludolph AC, Otto M. Targeted Mass Spectrometry Suggests Beta-Synuclein as Synaptic Blood Marker in Alzheimer‘s Disease. J Proteome Res 2020;19(3):1310-1318

109. Oeckl P, Weydt P, Thal DR, Weishaupt JH, Ludolph AC, Otto

M. Proteomics in cerebrospinal fluid and spinal cord suggests UCHL1, MAP2 and GPNMB as biomarkers and underpins importance of transcriptional pathways in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol 2020;139(1):119-134

110. OsmanovicA,WieselmannG,Mix L, Siegler HA, Kumpe M, Ranxha G, Wurster CD, Steinke A, Ludolph AC, Kopp B, Lulé D, Petri S, Schreiber-Katz O. Cognitive Performance of Patients with Adult 5q-Spinal Muscular Atrophy and with Amyotrophic Lateral Sclerosis. Brain Sci 2020 23;11(1):E8

111. Ouali Alami N, Tang L, Wiesner D, Commisso B, Bayer D, Weishaupt J, Dupuis L, Wong P, Baumann B, Wirth T, Boeckers TM, Yilmazer-Hanke D, Ludolph A, Roselli F. Multiplexed chemogenetics in astrocytes and motoneurons restore blood-spinal cord barrier in ALS. Life Sci Alliance 2020;3(11):e201900571

112. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Abu-Rumeileh S, Piscaglia MG, Querzani P, Callegarini C, Foschi M. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? J Neurol 2020;267(7):1877-1879

113. Pinkhardt EH, Ding Y, Slotnick S, Kassubek J, Ludolph AC, Glazman S, Selesnick I, Bodis-Wollner I. The intrinsically restructured fovea is correlated with contrast sensitivity loss in Parkinson‘s disease. J Neural Transm (Vienna) 2020;127(9):1275-1283

114. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, Tebartz van Elst L, Klein H, Steiner J, Frodl T, Bogerts B, Tian L, Groc L, Hasan A, Baune BT, Endres D, Haroon E, Yolken R, Benedetti F, Halaris A, Meyer JH, Stassen H, Leboyer M, Fuchs D, Otto M, Brown DA, Vincent A, Najjar S, Bechter K. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. Lancet Psych 2020;7(1):93-108. Erratum in: Lancet Psychiatry 2019 Dec;6(12):e31

115. Raber FP, Reinking K, Schmitz-Valckenberg S, Althaus K, Kaut O, Witry M, Lang GE. [Successful Systemic Lysis Therapy in Acute Retinal Arterial Occlusions]. Klin Monbl Augenheilkd 2020;237(6):772-779

116. Rahman AA, Soto-Avellaneda A, Yong Jin H, Stojkovska I, Lai NK, Albright JE, Webb AR, Oe E, Valarde JP, Oxford AE, Urquhart PE, Wagner B, Brown C, Amado I, Vasquez P, Lehning N, Grozdanov V, Pu X, Danzer KM, Morrison BE. Enhanced Hyaluronan Signaling and Autophagy Dysfunction by VPS35 D620N. Neuroscience 2020;441:33-45

117. Rapp D, Keßler M, Pinkhardt E, Otto M, Tumani H, Senel M. Stress cardiomyopathy associated with the first manifestation of multiple sclerosis: a case report. BMC Neurol 2020;20(1):227

118. Ratjen I, Morze J, Enderle J, Both M, Borggrefe J, Müller HP, Kassubek J, Koch M, Lieb W. Adherence to a plant-based diet in relation to adipose tissue volumes and liver fat content. Am J Clin Nutr 2020;112(2):354-363

119. Respondek G, Grimm MJ, Piot I, Arzberger T, Compta Y, Englund

E, Ferguson LW, Gelpi E, Roeber S, Giese A, Grossman M, Irwin DJ, Meissner WG, Nilsson C, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Höglinger GU; Movement Disorder Society-Endorsed Progressive Supranuclear Palsy Study Group [incl. Kassubek J]. Validation of the movement disorder society criteria for the diagnosis of 4-repeat tauopathies. Mov Disord 2020;35(1):171-176

120. Ringelstein M, Harmel J, Zimmermann H, Brandt AU, Paul F, Haarmann A, Buttmann M, Hümmert MW, Trebst C, Schroeder C, Ayzenberg I, Kleiter I, Hellwig K, Havla J, Kümpfel T, Jarius S, Wildemann B, Rommer P, Weber MS, Pellkofer H, Röpke L, Geis C, Retzlaff N, Zettl U, Deppe M, Klotz L, Young K, Stellmann JP, Kaste M, Kermer P, Marouf W, Lauda F, Tumani H, Graf J, Klistorner A, Hartung HP, Aktas O, Albrecht P; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Longitudinal optic neuritis-unrelated visual evoked potential changes in NMO spectrum disorders. Neurology 2020;94(4):e407-e418

121. Ringelstein M, Harmel J, Zimmermann H, Brandt AU, Paul F, Haarmann A, Buttmann M, Hümmert MW, Trebst C, Schroeder C, Ayzenberg I, Kleiter I, Hellwig K, Havla J, Kümpfel T, Jarius S, Wildemann B, Rommer P, Weber M, Pellkofer H, Röpke L, Geis C, Retzlaff N, Zettl U, Deppe M, Klotz L, Young K, Stellmann JP, Kaste M, Kermer P, Marouf W, Lauda F, Tumani H, Graf J, Klistorner S, Hartung HP, Aktas O, Albrecht P. Author response: Longitudinal optic neuritis-unrelated visual evoked potential changes in NMO spectrum disorders. Neurology 2020;95(13):610

122. Robinson T, Abdelhak A, Bose T, Meinl E, Otto M, Zettl UK, Dersch R, Tumani H, Rauer S, Huss A. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Relation to MRZ Reaction Status in Primary Progressive Multiple Sclerosis. Cells 2020;9(12):2543

123. Rosenbohm A, Buckert D, Kassubek J, Rottbauer W, Ludolph AC, Bernhardt P. Sporadic inclusion body myositis: no specific cardiac involvement in cardiac magnetic resonance tomography. J Neurol 2020;267(5):1407-1413

124. Russell LL, Greaves CV, Bocchetta M, Nicholas J, Convery RS, Moore K, Cash DM, van Swieten J, Jiskoot L, Moreno F, Sanchez-Valle R, Borroni B, Laforce R Jr, Masellis M, Tartaglia MC, Graff C, Rotondo E, Galimberti D, Rowe JB, Finger E, Synofzik M, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler C, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Warren JD, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative, GENFI. Social cognition impairment in genetic frontotemporal dementia within the GENFI cohort. Cortex 2020;133:384-398

125. Schijven D, Stevelink R, McCormack M, van Rheenen W, Luykx JJ, Koeleman BPC, Veldink JH; Project MinE ALS GWAS Consortium; International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies [incl. Ludolph AC, Weishaupt J]. Analysis of shared common genetic risk between amyotrophic lateral sclerosis and epilepsy. Neurobiol Aging 2020;92:153.e1-153.e5

126. Schönfeldt-Lecuona C, Kregel T, Schmidt A, Kassubek J, Dreyhaupt J, Freudenmann RW, Connemann BJ, Gahr M, Pinkhardt EH. Retinal single-layer analysis with optical coherence tomography (OCT) in schizophrenia spectrum disorder. Schizophr Res 2020;219:5-12
127. Schumacher J, Peter RS, Nagel G, Rothenbacher D, Rosenbohm A, Ludolph AC, Dorst J; ALS Registry Swabia Study Group. Statins, diabetes mellitus and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: data from 501 patients of a population-based registry in southwest Germany. Eur J Neurol 2020;27(8):1405-1414
128. Senderek J, Lassuthova P, Kabzińska D, Abreu L, Baets J, Beetz C, Braathen GJ, Brenner D, Dalton J, Dankwa L, Deconinck T, De Jonghe P, Dräger B, Eggermann K, Ellis M, Fischer C, Stojkovic T, Herrmann DN, Horvath R, Høyer H, Iglseder S, Kennerson M, Kinslechner K, Kohler JN, Kurth I, Laing NG, Lamont PJ, Wolfgang N L, Ludolph A, Marques W Jr, Nicholson G, Ong R, Petri S, Ravenscroft G, Rebelo A, Ricci G, Rudnik-Schöneborn S, Schirmacher A, Schlotter-Weigel B, Schoels L, Schüle R, Synofzik M, Francou B, Strom TM, Wagner J, Walk D, Wanschitz J, Weinmann D, Weishaupt J, Wiessner M, Windhager R, Young P, Züchner S, Toegel S, Seeman P, Kochański A, Auer-Grumbach M. The genetic landscape of axonal neuropathies in the middle-aged and elderly: Focus on MME. Neurology 2020;95(24):e3163-e3179
129. Senel M, Abu-Rumeileh S, Michel D, Garibashvili T, Althaus K, Kassubek J, Otto M. Miller-Fisher syndrome after COVID-19: neurochemical markers as an early sign of nervous system involvement. Eur J Neurol 2020;27(11):2378-2380
130. Senel M, Rapp D, Mayer B, Jesse S, Süssmuth SD, Otto M, Lewerenz J, Tumani H. Tick-Borne Encephalitis: A Differential Pattern of Intrathecal Humoral Immune Response and Inflammatory Cell Composition Compared with Other Viral CNS Infections. Cells 2020;9(10):2169
131. Stösser S, Ullrich L, Kassubek J, Ludolph AC, Schocke M, Neugebauer H. Recent silent infarcts do not increase the risk of haemorrhage after intravenous thrombolysis. Eur J Neurol 2020; 27 (12): 2483–2490
132. Stürner KH, Werz O, Koeberle A, Otto M, Pless O, Leypoldt F, Paul F, Heesen C. Lipid Mediator Profiles Predict Response to Therapy with an Oral Frankincense Extract in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Sci Rep 2020;10(1):8776
133. Tavares TP, Mitchell DGV, Coleman KK, Coleman BL, Shoesmith CL, Butler CR, Santana I, Danek A, Gerhard A, de Mendonca A, Borroni B, Tartaglia MC, Graff C, Galimberti D, Tagliavini F, Moreno F, Frisoni G, Rowe JB, Levin J, Van Swieten JC, Otto M, Synofzik M, Sanchez-Valle R, Vandenberghe R, Laforce RJ, Ghidoni R, Sorbi S, Ducharme S, Masellis M, Rohrer J, Finger E. Early symptoms in symptomatic and preclinical genetic frontotemporal lobar degeneration. J Neurol Neurosurg Psych

2020;91(9):975-984
134. Tetreault AM, Phan T, Petersen KJ, Claassen DO, Neth BJ, Graff-Radford J, Albrecht F, Fliessbach K, Schneider A, Synofzik M, Diehl-Schmid J, Otto M, Schroeter ML, Darby RR; 4 Repeat Tau Neuroimaging Initiative. Network Localization of Alien Limb in Patients with Corticobasal Syndrome. Ann Neurol 2020;88(6):1118-1131
135. Teuber-Hanselmann S, Rekowski J, Vogelgsang J, von Arnim C, Reetz K, Stang A, Jöckel KH, Wiltfang J, Esselmann H, Otto M, Tumani H, Herring A, Keyvani K. CSF and blood Kallikrein-8: a promising early biomarker for Alzheimer‘s disease. J Neurol Neurosurg Psych 2020:91(1):40-48
136. Teunissen C, Parnetti L, Blennow K, Otto M. Special Issue CCA for the proceedings of the 2nd symposium of the Society of CSF analysis and Clinical Neurochemistry. Clin Chim Acta 2020;502:199-200
137. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, Wu O, Bendszus M, Bladin CF, Campbell BCV, Cheng B, Churilov L, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Fukuda-Doi M, Inoue M, Kleinig TJ, Latour LL, Lemmens R, Levi CR, Leys D, Miwa K, Molina CA, Muir KW, Nighoghossian N, Parsons MW, Pedraza S, Schellinger PD, Schwab S, Simonsen CZ, Song SS, Thijs V, Toni D, Hsu CY, Wahlgren N, Yamamoto H, Yassi N, Yoshimura S, Warach S, Hacke W, Toyoda K, Donnan GA, Davis SM, Gerloff C; Evaluation of unknown Onset Stroke thrombolysis trials (EOS) investigators [incl. Althaus K]. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet 2020;396(10262):1574-1584
138. Tomé SO, Vandenberghe R, Ospitalieri S, Van Schoor E, Tousseyn T, Otto M, von Arnim CAF, Thal DR. Distinct molecular patterns of TDP-43 pathology in Alzheimer‘s disease: relationship with clinical phenotypes. Acta Neuropathol Commun 2020;8(1):61
139. Tumani H, Petereit HF, Gerritzen A, Gross CC, Huss A, Isenmann S, Jesse S, Khalil M, Lewczuk P, Lewerenz J, Leypoldt F, Melzer N, Meuth SG, Otto M, Ruprecht K, Sindern E, Spreer A, Stangel M, Strik H, Uhr M, Vogelgsang J, Wandinger KP, Weber T, Wick M, Wildemann B, Wiltfang J, Woitalla D, Zerr I, Zimmermann T. S1 guidelines „lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis“ (abridged and translated version). Neurol Res Pract 2020;2:8
140. Urban DL, Scholle LM, Wagner M, Ludolph AC, Rosenbohm A. The m.9143T>C Variant: Recurrent Infections and Immunodeficiency as an Extension of the Phenotypic Spectrum in MT-ATP6 Mutations? Diseases 2020;8(2):19
141. van der Ende EL, Xiao M, Xu D, Poos JM, Panman JL, Jiskoot LC, Meeter LH, Dopper EG, Papma JM, Heller C, Convery R, Moore K, Bocchetta M, Neason M, Peakman G, Cash DM, Teunissen CE, Graff C, Synofzik M, Moreno F, Finger E, Sánchez-Valle R, Vandenberghe R, Laforce R Jr, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Butler CR, Ducharme S, Gerhard A, Danek A, Levin J, Pijnenburg YA,

Otto M, Borroni B, Tagliavini F, de Mendonca A, Santana I, Galimberti D, Seelaar H, Rohrer JD, Worley PF, van Swieten JC; Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI). Neuronal pentraxin 2: a synapse-derived CSF biomarker in genetic frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psych 2020;91(6):612-621

142. van Steenoven I, Koel-Simmelink MJA, Vergouw LJM, Tijms BM, Piersma SR, Pham TV, Bridel C, Ferri GL, Cocco C, Noli B, Worley PF, Xiao MF, Xu D, Oeckl P, Otto M, van der Flier WM, de Jong FJ, Jimenez CR, Lemstra AW, Teunissen CE. Identification of novel cerebrospinal fluid biomarker candidates for dementia with Lewy bodies: a proteomic approach. Mol Neurodegener 2020;15(1):36

143. Vázquez Medrano CR, Aho-Özhan HEA, Weiland U, Uttner I, Ludolph AC, Lulé D. Disease progression but not physical state per se determines mental wellbeing in ALS. J Neurol 2020;267(12):3593-3601

144. Vollmuth C, Stoesser S, Neugebauer H, Hansel A, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Kassubek J, Althaus K. Correction to: MR-imaging pattern is not a predictor of occult atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. J Neurol 2020;267(10):3117

145. Weinmayr G, Schulz H, Klenk J, Denkinger M, Duran-Tauleria E, Koenig W, Dallmeier D, Rothenbacher D; ActiFE Study Group [incl. Ludolph AC, von Arnim C]. Association of lung function with overall mortality is independent of inflammatory, cardiac, and functional biomarkers in older adults: the ActiFE-study. Sci Rep 2020;10(1):11862

146. Wickramasekara RN, Bockman C, Hanke J, Schwegler H, McGee J, Walsh E, Yilmazer-Hanke D. Alpha2-adrenergic dysregulation in congenic DxH recombinant inbred mice selectively bred for a high fear-sensitized (H-FSS) startle response. Pharmacol Biochem Behav 2020;188:172835

147. Wurster CD, Günther R. Neue Therapien der spinalen Muskelatrophie. Nervenarzt 2020;91(4):294-302

148. Wurster CD, Steinacker P, Günther R, Koch JC, Lingor P, Uzelac Z, Witzel S, Wollinsky K, Winter B, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Al Shweiki R, Ludolph AC, Petri S, Hermann A, Otto M; MND-Net. Neurofilament light chain in serum of adolescent and adult SMA patients under treatment with nusinersen. J Neurol 2020;267(1):36-44

149. Xu B, Chandrasekar A, Olde Heuvel F, Powerski M, Nowak A, Noack L, Omari J, Huber-Lang M, Roselli F, Relja B. Ethanol Intoxication Alleviates the Inflammatory Response of Remote Organs to Experimental Traumatic Brain Injury. Int J Mol Sci 2020;21(21):8181

150. Yilmaz R, Müller K, Brenner D, Volk AE, Borck G, Hermann A, Meitinger T, Strom TM, Danzer KM, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH; German ALS Network MND-NET. SQSTM1/p62 variants in 486 patients with familial ALS from Germany and Sweden. Neurobiol Aging 2020;87:139.e9-139

151. Yilmazer-Hanke D, Mayer T, Müller HP, Neugebauer H, Abaei

A, Scheuerle A, Weis J, Forsberg KME, Althaus K, Meier J, Ludolph AC, Del Tredici K, Braak H, Kassubek J, Rasche V. Histological correlates of postmortem ultra-high-resolution single-section MRI in cortical cerebral microinfarcts. Acta Neuropathol Commun 2020;8(1):33

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

UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
ulm

UNIVERSITÄTS- UND
REHABILITATIONSKLINIKEN ULM
RKU