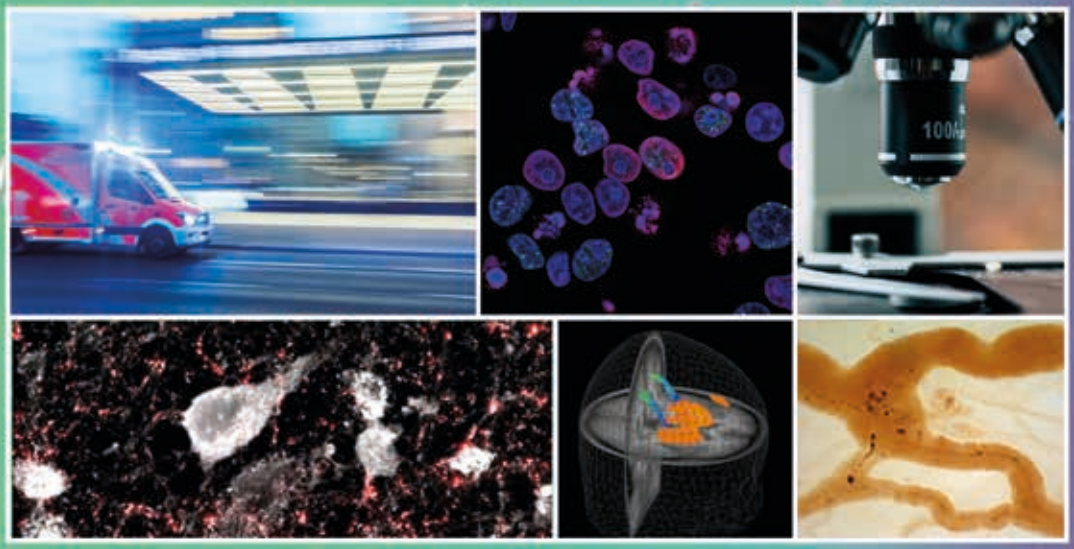
KLINIKBERICHT

Universitätsklinik für Neurologie Ulm

2021

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 2021 / Staff 2021	12
3.0 Preise 2021 / Awards 2021	18
4.0 Spezialsprechstunden und Klinische Schwerpunkte **Inpatient and outpatient clinic**	20
4.1 Motoneuronerkrankungen / Motor Neuron Disease	21
4.2 Botulinumtoxin Therapie und Dystonie Botulinum Toxin and Dystonia Treatment	28
4.3 Demenzerkrankungen / Dementia Diseases	31
4.4 Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und - Therapie Dysphagia-, Aphasia- and Dysarthria-Diagnostic and - Therapy	35
4.5 Entzündliche ZNS- Erkrankungen mit Schwerpunkt MS und andere demyelinisierende Erkrankungen Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis	39
4.6 Epilepsie & Schlafmedizin / Epilepsy & sleep medicine	44
4.7 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen / Bewegungsstörungen Extrapyramidal Movement Disorders	52
4.8 Huntington-Zentrum / Huntington‘s Disease Center	58
4.9 Neuromuskuläre Erkrankungen / Neuromuscular Outpatient Clinic	67
4.10 Neuroonkologie / Neuro-oncology	72
4.11 Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation Neurological and Neuropsychological Rehabilitation	80
4.12 Kopfschmerzerkrankungen und neuropathische Schmerzsyndrome Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes	82
4.13 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen Dizziness and balance disorders	86
4.14 Neurourologie / Neuro-urology	89
4.15 Schlaganfallambulanz / Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe Cerebrovascular policlinic / Cerebrovascular Working Group	92
4.16 Zerebrale Mikroangiopathie / Cerebral microangiopathy	96
4.17 Stroke Unit / Stroke Unit	98
4.18 Notaufnahme / Emergency Unit	102
4.19 Intensivstation / Intensive Care Unit	105
4.20 Geriatrie in der Neurologie / Geriatrics in Neurology	108

5.0 Forschungsbereiche, Laboratorien / Research areas, Laboratories 116

5.1 Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen 117
Amyotrophic Lateral Sclerosis / Models of Motor System Disorders

5.2 Epidemiologisches ALS-FTD-Register Schwaben 120
Epidemiological ALS FTD Registry Swabia

5.3 Neurologisches Aphereseund Therapiezentrum (NATZ) 126
Neurological Center for Apheresis and Therapies (NATZ)

5.4 Klinische Neuroanatomie: Pathoanatomie neurodegenerativer Erkrankungen (AG Braak & Del Tredici-Braak) 130
Clinical Neuroanatomy: Pathoanatomy of neurodegenerative diseases (WG Braak & Del Tredici-Braak)

5.5 Anatomie und Pathologie zerebrovaskulärer Erkrankungen (AG Yilmazer-Hanke) 133
Clinical Neuroanatomy: Anatomy and Pathology of Cerebrovascular Disorders (WG Yilmazer-Hanke)

5.6 Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie 138
Laboratory for CSF diagnostics and clinical neurochemistry

5.7 Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS 144
Molecular Genetics and Epigenetics of ALS

5.8 Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration 149
Molecular mechanisms of neurodegeneration

5.9 Muskellabor / Muscle laboratory 154

5.10 Neurochemie und Neurodegeneration 157
Neurochemistry and Neurodegeneration

5.11 Neuropsychologie / Neuropsychology 168

5.12 a. Computational NeuroImaging / Computational NeuroImaging 183
b. Sektion Neurophysiologie / Section Neurophysiology 196

5.13 Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington 202
Molecular and cellular changes in Huntington‘s disease

5.14 Interdisziplinäre Spezialsprechstunde für Betroffene mit Phelan McDermid-Syndrom (Deletionssyndrom 22q13) 210
Interdisciplinary consultation hours – Phelan McDermid Syndrome 22q13

5.15 Ultraschalllabor / Ultrasound laboratory 213

5.16 (Klinisches) Studienzentrum / Center for Clinical Research 216

5.17 Systemische Neurowissenschaften / Systemic neurosciences 219

5.18 Molekulare und Translationale Neurowissenschaften 224
Molecular and Translational Neuroscience; MTN

6.0 Fortbildungen und Veranstaltungen / Lectures 230

7.1 Lehre / Teaching 238

8.0 Habilitationen / Promotionen / Theses 246

9.0 Publikationen / Publications 250

1

Vorwort
Foreword

1. Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
das Jahr 2021 war ein gutes Jahr! Dies mag manche überraschen, insbesondere, wenn man meine optimistischen Worte im letzten Jahr nachliest, mit denen ich ankündigte, dass wir ein Fest zum 25 jährigen Jubiläum mit allen denen feiern wollten, die sich um diese Abteilung besonders vierdient gemacht haben. Dazu ist es nicht gekommen. Was verleitet mich dann zu dem Wort, dass es ein gutes Jahr war? Wir haben ein Ziel erreicht, dass mir im Jahre 1995 kaum erreichbar schien. Damals habe ich, in meinen Berufungsverhandlungen, mit dem kaufmännischen Direktor Albert Schira und dem leitenden Ministerialrat Helmut Meinhold (Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg) begonnen darüber nachzudenken, dass das Land Baden-Württemberg gänzlich verantwortlich für das Rehabilitationskrankenhaus Ulm wird. Diese Überlegungen wurden damals in einem dreiseitigen Brief auch niedergelegt und beinhalteten, dass einerseits zwar die damalige Trägerschaft für den Standort Ulm nicht vom Nachteil war, allerdings auf lange

1. Foreword

Dear Colleagues:
The year 2021 was a good year! This may surprise some of you, especially when rereading my optimistic remarks from last year, when I announced that we planned to celebrate the 25th anniversary of the new Clinic for Neurology in Ulm with all of those who had served this department in an especially outstanding manner. That did not happen. What leads me then to say that it was a good year? We reached a goal that hardly seemed achievable to me back in 1995. At that time, while negotiating my appointment, I began together with the business director Albert Schira and the leading ministerial councilor Helmut Meinhold (Ministry for Science, Research, and Culture Baden-Württemberg) to think about how the State of Baden-Württemberg could assume responsibility for the Rehabilitation Hospital in Ulm (RKU). These considerations were also contained in a three-page letter from Mr. Meinhold at the time and included, on the one hand, that the sponsorship at that time was not disadvantageous for the location Ulm, but that, in the long run, it would become apparent that the

Sicht sichtbar werden würde, dass Interessen des Ministeriums und des damaligen Trägers divergieren könnten. Das Ziel war also, das RKU den aus meiner Sicht näher an eine wissenschaftliche Denkweise zu führen. Die Voraussetzungen dafür sind jetzt geschaffen; wir sind an der Umsetzung. Es ist natürlich vorauszusehen, dass dies in der Praxis nicht ohne Hürden bleiben wird. Wir müssen die damit verbundenen Ängste und Befürchtungen gemeinsam angehen, es muss das Arbeitsrecht beachtet werden. Die Zusammenführung der beiden Kliniken funktioniert nur dann, wenn der gute Wille aller gewährleistet ist.

PD Dr. Senel

PD Dr. Urban

Das Corona Management im RKU war auch im Jahr 2021 beispielhaft; ich möchte ausdrücklich der Hygienekommission des RKU, aber auch den Mitarbeitern der Neurologie, hier in erster Linie Herrn Prof. Kassubek und Frau Dr. Gastl, danken, dass sie sich unermüdlich dafür eingesetzt haben, dass bei uns in der Klinik die Corona Patienten versorgt wurden, andererseits Patienten mit anderen Erkrankungen nicht in den Hintergrund gerieten. Es ist keine Übertreibung zu sagen, dass beide Ziele optimal umgesetzt wurden.

interests of the Ministry and the former sponsor could diverge. My goal for the RKU was that it develop a more scientific mindset. The conditions for this development have now been created, and we are presently in the process of implementing them. Of course, it is foreseeable that this implementation process will not remain without practical hurdles. Together, we need to tackle the fears and concerns associated with these changes; the labor laws have to be observed. The merger of the two clinics can only function when the good will of all the parties involved is guaranteed.

The Corona management in the RKU was again exemplary in 2021. I particularly wish to thank the Hygiene Commission of the RKU but also my neurological colleagues, first and foremost Prof. Jan Kassubek and Dr. Regina Gastl, who tirelessly worked on behalf of the Corona patients in our clinic without losing sight of caring for the patients with other disorders. It is not exaggerated to say that both of these goals were optimally fulfilled. As a side note, the RKU is one of the few hospitals in Germany that managed to be profitable during this epidemic. The number of patients admitted increased by approximately 15% after the slight decrease in the year 2020. It is important for the future of Neurology that new buildings are in progress – this includes the expansion of NATZ, Phase B, but also the relocation of the section for Epileptology. There are also good reasons for hoping that the building, in which the German Center for

Am Rande sei erwähnt, dass das RKU zu den wenigen Krankenhäusern in Deutschland gehört, das während dieser Epidemie sogar noch etwas Gewinn gemacht hat. Die Zahl der aufgenommenen Patienten ist nach einem geringen Rückgang im Jahr 2020 wieder um ca. 15% gestiegen. Es ist wichtig für die Zukunft der Neurologie, dass in vielen Bereichen gebaut wird, ich nenne nur den Ausbau der NATZ, der Phase B, aber auch die Verlegung der Epileptologie. Es besteht die begründete Hoffnung, dass auch das Gebäude, in dem das DZNE untergebracht wird, im Jahr 2022 Realität wird. Ein kleiner Wermutstropfen ist es, dass wir immer noch mit dem MRT arbeiten, dass 1998 angeschafft wurde (natürlich ist es zwischendurch runderneuert worden), aber es wäre sehr wichtig, dass wir auf diesem Gebiet möglichst mit Hilfe eines Hoch-Tesla-MRTs konkurrenzfähiger werden. Es ist erwähnenswert, dass auch in schwierigen Zeiten unsere wissenschaftliche Leistungsfähigkeit in der Fakultät wieder herausragend war.

Die individuelle Leistungskraft der Mitarbeiter wurde durch die Habilitationen von Frau Dr. Urban, Frau Dr. Senel, Herrn Dr. Öckl, Herrn Dr. Freischmidt und Herrn Dr. Neueder dokumentiert.

Auch der Karrieresprung von Prof. Otto hin auf den Lehrstuhl für Neurologie in Halle ist ein großer Erfolg für die Abteilung; der Wechsel von Frau PD Urban zu Boehringer Ingelheim wird die Brücken zwischen beiden Institutionen, die ja bereits tragfähig sind, wei-

Neurodegenerative Disease (DZNE) will be housed, will become a reality this year. Somewhat on the downside, we are still working with the MRI that was purchased in 1998 (of course, it has been completely renovated in meantime), but it would be very important that we become more competitive in this area with the acquisition of a high-Tesla MRI. It should also be mentioned that, despite the difficult times we are experiencing, our scientific achievements within the medical faculty were again outstanding.

The performance of individual colleagues included the habilitations of Dr. Diana Urban, Dr. Makbule Senel, Dr. Patrick Öckl, Dr. Axel Freischmidt, and Dr. Andreas Neueder.

PD Dr. Öckl

PD Dr. Freischmidt

The career leap of Prof. Markus Otto to the Chair of Neurology at the University of Halle an der Saale is also a great success for the department. The transfer of PD Diana Urban to Boehringer Ingelheim will further strengthen the existing bridges between the two institutions, which are already viable. Dr. Kathrin Lindenberg, Dr. Wolfgang Ruf, and Dr. Mona Laible were all appointed to the rank of senior physicians.

ter stärken. Frau Dr. Lindenberg, Herrn Dr. Ruf und Frau Dr. Laible wurden zu Funktionsoberärzten bzw. Oberärzten ernannt.

PD Dr. Neueder

Prof. Otto

Frau Prof. Danzer wurde auf eine Helmholtz Professur für „Mechanismen der Propagation“ berufen, alte Freunde und Mitarbeiter wie Prof. Logroscino (Bari) und Prof. Luc Dupuis (Straßburg) sind noch näher an das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankung am Standort Ulm gerückt.

Allen wird das Jahressymposium am 13.11.2021 in Erinnerung bleiben. Prof. Thomas Mertens der Vorsitzende der Ständigen Impfkommission der Bundesregierung hat uns allen gezeigt, warum es eine solche Institution gibt, wie ehrenamtliches Arbeiten zu objektiven Urteilen führt und warum wir uns nach den Empfehlungen dieser Kommission richten sollten. Ich möchte im Namen von allen Thomas Mertens für seinen – nicht selbstverständlichen – Beitrag danken, der uns allen imponiert hat.

Ein anderer Höhepunkt des Jahres war das erste Treffen der jungen Neu-

Prof. Karin Danzer was appointed to a Helmholtz Professorship for ‘Mechanisms of Propagation’, and old friends and collaborators, such as Prof. Giancarlo Logroscino (University of Bari) and Prof. Luc Dupuis (University of Strasbourg), moved even closer to the DZNE at the Ulm site.

Dr. Lindenberg

Dr. Ruf

Everyone will remember the annual symposium on November 13, 2021. Prof. Thomas Mertens, who chairs the federal government’s Standing Committee on Vaccination, showed all of us why such institutions exist, how independent activity leads to objective judgements, and why we should follow the Commission’s recommendations. On behalf of all us, I would like to thank Thomas Mertens here for his valuable contribution – by no means to be taken for granted – that impressed each one of us.

Another highlight in 2021 was the initial meeting of the young neuroscientists on the Reisensburg at the beginning of November. Perhaps less noticed by the ‘hospital public’, the junior neuroscientist members of the Neuroscience Society convened there for the first time to organize, but, in particular, to discuss their professional and political

rowissenschaftler auf der Reisensburg Anfang November. Vielleicht von der „Kliniköffentlichkeit“ weniger bemerkt, haben sich dort die jungen Neurowissenschaftler der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft das erste Mal getroffen, um sich zu organisieren, aber insbesondere auch fachliche und politische Zielsetzungen zu diskutieren. Die Ulmer Neurologie freut sich darüber, dass es eine solche Entwicklung gibt und empfindet es als Ehre, dass sie Gastgeber sein durfte.

Dr. Laible

Prof. Danzer

Was ist im Jahr 2022 zu erwarten? Wir hoffen, dass es zu einem weiteren Ausbau des Standorts Ulm des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen kommt. Hier spielt vor allem auch der erwartete Fortschritt beim Bau des Institutsgebäudes eine wesentliche Rolle. Wir freuen uns darauf, dass Prof. Tumani als Geschäftsführender Oberarzt in Ulm seine Arbeit, insbesondere im Liquorlabor und bei der MS intensiviert; seine Leitende Oberärztin aus Dietenbronn Frau Dr. Lutz-Schuhbauer wird die ideale Person sein, die die Neurogeriatrie oberärztlich leitet. Frau PD Senel und Herr Prof. Tumani haben sich das Ziel gesetzt, der AMSEL, de-

goals. Neurology at the University of Ulm is pleased that such a development is in the making and is honored to have hosted the meeting.

What awaits us in 2022? We hope there will be a further expansion of the German Center for Neurodegenerative Diseases in Ulm. Above all, the anticipated progress in the construction of the DZNE building plays an essential role in this effort. We are looking forward to Prof. Hayrettin Tumani intensifying his work as managing senior physician in Ulm, especially in the cerebrospinal fluid laboratory and multiple sclerosis section. His senior physician, Dr. Susanne Lutz-Schuhbauer is the perfect choice to head the section for Neurogeriatrics; PD Dr. Makbule Senel and Prof. Tumani have set themselves the goal of giving AMSEL, previously located in Dietenbronn, a new venue in the RKU. We are also pleased that PD Dr. David Brenner, familiar to us as an ambitious and creative scientist, will be taking up a senior physician position with us on April 1.

Prof. Logrosino

Prof. Dupuis

We hope that we can fill the W3 position for Neurodegenerative Diseases / Motor Neuron Diseases successfully

ren Heimat bisher Dietenbronn war, im RKU einen neuen Anlaufpunkt zu geben. Wir freuen uns auch, dass Herr PD Brenner am 01.04. eine Oberarztstelle bei uns antritt, er ist uns als ehrgeiziger und ideenreicher Wissenschaftler sehr gut in Erinnerung geblieben. Wir hoffen, dass die W3-Position für neurodegenerative Erkrankungen / Motoneuronerkrankungen erfolgreich besetzt wird und in gleichem Maße die W3 Helmholtz Professur für Innovative Therapien dem Standort Ulm weitere wesentliche internationale Bedeutung gibt.

Sie werden sich vielleicht fragen, warum ich nicht mehr über die Stürme, denen wir auch ausgesetzt waren, gesprochen habe. Ich glaube, dass die derzeitigen Stürme überschätzt werden. Wir sollten versuchen die Probleme, die eine dynamische Entwicklung mit sich bringen, gemeinsam zu meistern – so wie wir es in mehr als 25 Jahren gemeinsam gemacht haben.

and that the W3 Helmholtz Professorship for Innovative Therapies will lend Ulm additional importance internationally.

You may be wondering why I have made so little mention of the turbulent times that we have experienced. I believe that the current storms are overestimated. We should try to master the problems that accompany a dynamic phase of development by standing together – just as we have done together for more than 25 years.

Neurocon 2021 all participants, Reisensburg Günzburg

2

Mitarbeiter
Staff

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

Leitender Oberarzt
Vice Chairman
Prof. Dr. Kassubek, Jan

Geschäftsführender Oberarzt/Oberärztin
Managing Senior physician
Prof. Dr. med. Pinkhardt, Elmar (bis 30.04.21)
Dr. Althaus, Katharina

Leiter der Neurol. Ambulanz
Head of Neurology Outpatient Clinic
Prof. Dr. Otto, Markus (bis 30.06.21)

Oberärzte / Senior physicians
Prof. Dr. Dorst, Johannes
Dr. Fathinia, Panteha
Dr. Gastl, Regina
PD Dr. Jesse, Sarah
Dr. Kassubek, Rebecca
Prof. Dr. Landwehrmeyer, G. Bernhard
Dr. Laible, Mona
Prof. Dr. Lewerenz, Jan
Dr. Lindenberg, Katrin
Dr. Müller, Susanne
Dr. Ruf, Wolfgang
PD Dr. Senel, Makbule
Prof. Dr. Tumani, Hayrettin
PD Dr. Wagner, Jan

Neurogeriatrie und Neurologische Rehabilitation, RKU*

Oberärztin / Senior physician*
Dr. Lutz-Schuhbauer (seit 01.01.22)
PD Dr. Rosenbohm, Angela

Ärztliche Mitarbeiter / Medical staff
Alexiou, Panagiotis
Alkhatib, Mahmoud
Alt, Laura
Doctor-medic Barlescu, Lavinia
Baysal, Leyla
Becker, Felicitas
Beutel, Tatjana
Chadraabal, Khandmaa
Dodier, Dagmar
Elmas, Zeynep
Dr. Engelhardt, Kristina
Dr. Erhart, Deborah
Dr. Fangerau, Tanja
Dr. Fromm, Andrea
Dr. Graf, Karin
Greiner, Franziska
Herrera, Francisco
Herrmann, Christine
Dr. Holbroock, Jill

Ileva, Silvia
Jung, Stefanie
Kramer, Kathrin
Dr. Keller, Johannes
Dr. Kunz, Martin (bis 30.04.21)
Kremling, Florian
Dr. Lang, Christina
Madejska, Joanna
Mahmoud, Assem
Mahmoud, Osman
Dr. Mayer, Kristina
Meier, Julia
Michel, Uliana
Dr. Michels, Sebastian
Mojib Yezdani, Fatma
Med. Univ. Dr. Mühlbäck, Alzbeta
Novikova, Liubov
Dr. Kandler, Katharina
Parlak, Ozlem
Dr. Polivka, Dörte
Dr. Rapp, Daniel
Rumeleih, Abu
Ritzik, Natji
Dr. Römer, Vanessa
Schaller, Jonas
Sorger, Lydia
Still, Veronika
Taranu, Daniela
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

PD Dr. Kreiser, Kornelia (Chefärztin Radiologie)
Schneider, Ralf (Leitender Oberarzt Radiologie)
Stahlhut, Martin (Oberarzt Radiologie)
Bode, Sigrid (Fachärztin)
Capatana, Cristian
Dr. Goicea, Radu-George (Facharzt)

Assistenzärzte/innen:
Jauss Alina, Kunik Piotr, Kürschner Anja, Dr. Mujas Silvia, Scheurer Michaela, Tok Deniz, Zuza Adam

Wissenschaftliche Gruppenleiter / Senior Scientists

Prof. Dr.-Ing. Becker, Wolfgang
(Senior Professor, Oculomotor System)
Prof. Dr. Braak, Heiko
(Senior Professor, Clinical Neuroanatomy)
apl. Prof. Dr. rer. nat. Danzer, Karin
(Protein propagation)
Dr. Dr. Del Tredici-Braak, Kelly
(Clinical Neuroanatomy)
Prof. Dr. Dimou, Leda
(Glial Biology)
PD Dr. rer. nat. Freischmidt, Axel
(Genetics and Epigenetics of neurodegeneration)
Prof. Dr. rer. nat. Lulé, Dorothée, PhD
(Neuropsychology)
Prof. Dr. rer. nat. Müller, Hans-Peter
(MRI Physics)
PD Dr. biol. hum. Öckl, Patrick
(Neuroproteomics Biomarker)
apl. Prof. Roselli, Francesco
(Chemogenetics, Optogenetics)
apl. Prof. Dr. rer. nat. Steinacker, Petra
(Neurochemistry) (bis 31.12.21)
Prof. Dr. rer. biol. hum. Uttner, Ingo
(Neuropsychology)
Prof. Dr. Yilmazer-Hanke, Deniz
(Clinical Neuroanatomy)
PD Dr. rer. nat. Neueder, Andreas
RNA Biology in Neurodegenerative Diseases

Naturwissenschaftler / Scientists
Dr. rer. nat. Buck, Eva
PhD student Finsel, Julia
M. Sc. Student Helczyk, Olga
Dr. rer. nat. Grozdanov, Veselin
Kalepu, Rajakiran, PhD
PhD student Lombardi, Jolina
Leibinger, Marco
Dr. rer. nat. Lehmensiek, Vera
Dr. rer. nat. Müller, Kathrin
Dipl. Psych. Spohn, Stephanie
M. Sc. Tanevski, Uros
Dr. rer. nat. Halbgebauer, Steffen
Dr. rer. nat. Huss, André
Dr. rer. nat. Peggy Barschke (bis 15.04.21)
PhD student Nerea Gomez de San Jose
Dr. biol. hum. Anderl-Straub, Sarah
MSc. Lombardi, Jolina
MSc. Töpler, Stephanie
MSc.Vazquez, Cynthia
PhD stud. Vercruysse, Pauline
Dr. rer. nat. von Einem, Björn
Dr. rer. nat. Wiesner, Diana
Dr. rer. nat. Tripke, Sarah
PhD stud. Bopp, Verena
PhD stud. Kühlwein, Julia
PhD stud. Streit, Lisa
Dr. rer. nat. Kiechle, Martin (bis 31.05.20)
PhD student Bhatia, Divisha (bis 31.12.20)
PhD student Ramachandran, Swetha (bis 31.05.20)
PhD student Meier, Laura (seit 01.02.22)
PhD student Müller, Sarah
PhD student Menge, Sonja
PhD student Decker, Lorena
Dr. Nespoli, Ester
Dr. Volbracht, Katrin
Dr. von Bernhardi, Jaime (bis 31.12.21)
PhD stud. Hakani, Marsela
PhD stud. Miralles, Antonio
Dr. med. stud. Kaas, Anne-Mieke
PhD stud. Jänger, Lea
PhD stud. Skaf, Aladdin

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
Steck, Franziska
Projektmanagement, Administration
Kovacevic, Nana
Projektmanagement EU Projects (bis 31.03.21)

Sekretärinnen / Secretaries
Aßfalg, Carolin
Berginski, Ute
Engin-Sarialtin, Olca (bis 31.12.21)
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
Alkis, Fatma (16.05.21 – 31.12.21)
Barth, Katrin
Fetzer, Ulrike
Gül, Halime (bis 31.03.21)
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) (bis 30.09.21)
Baumann, Siegried
Beer, Alice
Bück, Ramona
Demirtas, Elif
Ehmke, Gabriele
Esmaili A.
Fauß, Renate
Fuchs, Sonja
Feldengut, Simone
Frank, Wiebke
Giesler, Diana
Gutierrez-Canales, Julian
Hübsch, Sandra
Jäger, Heidrun
Kemerci, Hatun
Kuwarzina, Olga (seit 20.11.21)
Köpff, Simon
Leis, Martina
Leistner, Claudia
Löpke, Sylke
Meier, Stephen
Milde, Susanna
Mojib-Yezdani, Fatameh
Ondratschek, Christa
Reichl, Caritt
Reitsam, Nic (MD student)
Schattauer, Dagmar
Seltenheim, Sabine
Siegloch, Gabriele
Sonnenfroh, Elke (Sozialarbeiterin) (ab 01.10.21)
Ströbele, Julia
Todt, Nadine
Christ, Tanja

Study Nurses
Fränkle, Heike
Fröhlich, Elke
Furtwängler, Helga
Grözinger, Therese
Hecht, Christina
Hepp, Bettina
Igbineweka, Moreen
Jerbi, Hela
Knehr, Antje Monja
König, Iris
Kraft-Oberbeck, Ilonka
Lämmle, Nicola
Leichtle, Sarah
Luckert, Kerstin
Dobias, Ines-Maria
Konrad, Melanie
Raubold, Sabine (Ltd.)

Ruschitzka, Tanja (Ernährungsberaterin)
Seibel, Lena
Seifert, Julia
Schäfer, Carmen
Schirmer, Andrea
Schneider, Ariane
Schüle, Sandra
Trautmann, Sonja
Uhl, Stefanie (bis 15.02.21)

Logopädie / Speech therapy
Lindner-Pfleghar, Beate (Leiterin) (von 4/22 bis 4/24 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der HNU)
Friedrich, Margit
Fluck, Jessika
Gruener, Victoria (bis 30.09.21)
Lehnert, Alvara (bis 30.09.21)
Meyer-Täuber, Bruni
Schradt, Falk (ab 01.02.22 Leitung)
Schroeder, Ulrike
Weber, Antonia (bis 30.09.21)

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

Krankengymnastik / Physiotherapy
Derner, Hanne (Leiterin)
Barth, Katrin
Beck, Kathrin
Freudenberger, Isabella
Gritsch, Petra
Haas-Jobelius, Hiltrud
Haggenmüller, Andrea
Huber, Anna
Jenuwein, Johanna
Junginger, Anita
Löhle, Christof
Moser, Nina
Nikitin, Melanie
Plangl, Monika
Rupp, Chrisin
Schäfer-Buschow, Eike
Schiller, Christoph
Schwäble, Beate
Steinbreier, Janna
Oberhoffner, Nicolai
Wesel, Tina

Pflegedirektorinnen / Nursing management
Maucher, Helene

Pflegeleitung Stroke Unit & Intensivstation
Bothner, Catharina, B.A.

Pflegeleitung Notaufnahme
Weber, Martina (bis 31.12.21)
Matheja, Angela
Müller, Kristina
Schuller, Nathalie

Pflegepersonal / Nursing staff
Der Pflegedienst der Neurologie im RKU umfasst 151 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter (VK), einschließlich Personal der Intensivstation und der Neurogeriatrie / Neurologische Rehabilitation. The neurology nursing service at the RKU comprises 151 employees, including staff from the intensive care unit and neurogeriatrics / neurological rehabilitation.

3

Preise 2021
Awards 2021

3.
Preise 2021 / Awards 2021

Forschungspreis der DGM 2021
(Felix-Jerusalem-Forschungspreis**)**

DGM
Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.

Dr. Claudia Wurster

Dr. Claudia Wurster, Fachärztin an der Neurologischen Universitätsklinik am RKU, hat den Felix-Jerusalem-Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) erhalten.

Die Auszeichnung teilt sie sich mit zwei Kollegen Dr. René Günther, Universitätsklinikum Dresden und Professor Dr. Tim Hagenacker, Universitätsklinikum Essen für ihre wissenschaftlichen Leistungen, die sich mit der Untersuchung neuer Therapieoptionen bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA) beschäftigen. Die Verleihung des mit 7500 Euro dotierten Preises erfolgte im Rahmen des DGM-Online-Kongresses.

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

4

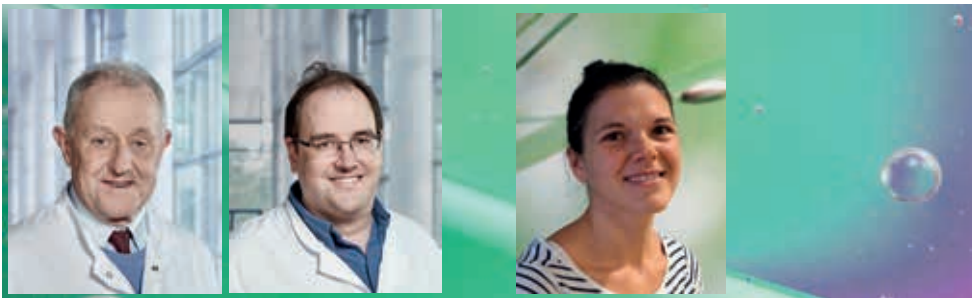
Spezialsprech-stunden und Klinische Schwerpunkte
Inpatient and outpatient clinic

4.1 Ambulanz für Motoneuronerkrankungen / motorische Systemerkrankungen

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

4.1 Motor Neuron Disease / Motor System Disorders Outpatients

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



Ärzte:
Dr. A. Fromm
Dr. F. Greiner
Dr. C. Herrmann
Dr. K. Kandler
Dr. F. Kremling
Dr. K. Mayer
Dr. S. Michels
Dr. U. Weiland
Dr. M. Wiesenfarth
Dr. S. Witzel

Physicians:
Dr. A. Fromm
Dr. F. Greiner
Dr. C. Herrmann
Dr. K. Kandler
Dr. F. Kremling
Dr. K. Mayer
Dr. S. Michels
Dr. U. Weiland
Dr. M. Wiesenfarth
Dr. S. Witzel

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

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

Study nurses:
S. Raubold
S. Baumeister
E. Fröhlich
K. Günther
C. Hecht
A. Knehr
M. Konrad

Study nurses:
S. Raubold
S. Baumeister
E. Fröhlich
K. Günther
C. Hecht
A. Knehr
M. Konrad

Das Ziel der Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen ist die optimale individuelle Betreuung von Patienten mit ALS und anderen Motoneuronerkrankungen. Dies betrifft die diagnostische Einschätzung als Referenzzentrum, die symptomatische Therapie zum Erhalt der größtmöglichen Lebensqualität sowie die Möglichkeit des Einschlusses von Patienten in medikamentöse Therapiestudien und andere wissenschaftliche Projekte. Die Neurologische Universitätsklinik in Ulm koordiniert darüber hinaus auch das deutsche ALS/MND-Netzwerk.

2021 wurden im Rahmen der Ulmer ALS-Ambulanz zusammen mit dem klinischen Studienzentrum mehrere Therapiestudien begonnen, weitergeführt oder abgeschlossen:

Die Open-Label-Extension der Phase II/III-Studie zur Behandlung von ALS-Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen (VALOR-Studie) wurde weitergeführt. Grundlage für die Studie sind sogenannte Antisense-Oligonukleotide (ASO), welche intrathekal verabreicht werden und die Expression des mutierten Proteins supprimieren. Kürzlich wurden die ersten Ergebnisse zur Placebo-kontrollierten Studienphase veröffentlicht. Obwohl der primäre Endpunkt knapp verfehlt wurde, sind die Ergebnisse vielversprechend und deuten auf einen möglichen positiven therapeutischen Effekt des Medikaments hin.

Die Nachfolgestudie der vielversprechenden LIPCAL-ALS-Studie, welche

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

In 2021, the ALS outpatient clinic in Ulm conducted various interventional trials in cooperation with our Clinical Study Center:

The open-label extension of a phase II/III trial for the treatment of ALS patients with SOD1 gene mutations (VALOR study) continued. The study is based on the intrathecal application of antisense oligonucleotides (ASO) which suppress the expression of the mutant protein. Results of the placebo-controlled study phase were published in 2021. Although the primary endpoint was missed by a narrow margin, the results are promising and suggest a potential beneficial disease-modifying effect of the drug.

We are currently planning the follow-up study of the promising LIPCAL-ALS trial, which showed beneficial effects of a high-caloric, fat-rich nutritional supplement on survival, motor function, and neurofilaments as a prognostic biomarker. The study is anticipated to start in 2022 and will feature a higher

positive Effekte einer Behandlung mit einer hochkalorischen, fettreichen Nahrungsergänzung auf Überleben, motorische Funktion und Neurofilamente als prognostischer Biomarker zeigte, befindet sich aktuell in Planung und soll 2022 beginnen. In der LIPCAL-ALS II-Studie wird dasselbe Produkt in einer höheren Dosierung und in einer größeren Patientenzahl getestet. Zur Vorbereitung der LIPCAL-ALS II-Studie führten wir die monozentrische TOLCAL-Studie mit 64 Patienten durch, in welcher wir verschiedene Zusammensetzungen hochkalorischer Nahrungsergänzungen hinsichtlich Verträglichkeit und Gewichtsstabilisierung miteinander verglichen. Dabei zeigten sich sowohl bei fettreichen als auch bei kohlenhydratreichen, hochkalorischen Nahrungsergänzungen überzeugende gewichtssteigernde Effekte (Abb.1). Allerdings zeigte sich auch, dass zu hohe Dosierungen keinen zusätzlichen Nutzen erbringen und darüber hinaus die Verträglichkeit beeinträchtigen. Die Ergebnisse werden Anfang 2022 im Journal JNNP publiziert.

Ebenfalls 2022 startet eine weitere monozentrische IIT mit einer Ernährungsintervention in Form von Ketonkörpern (KETO-ALS).
Ketonkörper sind hochenergetische Substrate, die sich möglicherweise positiv auf das bei ALS-Patienten vorliegende Energiedefizit auswirken könnten. Die Studie wird als Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt, wobei ein positiver Effekt

dosage of the same intervention as the precursor study in a larger number of subjects. As a preparational study, we conducted the monocentric TOLCAL trial in 64 patients. In TOLCAL, we tested the effect of various compositions of high-caloric food supplements with regard to tolerability and weight stabilization (figure 1). We found convincing weight-gaining effects for carbohydrate-rich as well as fat-rich supplements, but we also found that extreme dosages yielded no additional benefits while causing tolerability issues. The results of this trial will be published in the journal JNNP in 2022.

Also in 2022, we will start another monocentric IIT featuring a nutritional intervention with ketone bodies (KETO-ALS). Ketone bodies are high-energetic substrates, which might compensate for the energy deficit in patients with ALS. The study will be conducted as a placebo-controlled, randomised study in patients with ALS over a time period of 6 months, aiming at demonstrating a positive effect on neurofilaments.

We are also planning another IIT as a follow-up trial with the drug rasagiline as the results of our initial study suggested potential beneficial effects for this therapy.

In cooperation with our colleagues from the Charité Berlin and other German ALS/MND network centers, we finished a joint observational study evaluating the effectiveness of edaravone in patients with ALS; the results will be

auf die Neurofilamente als Biomarker für den Untergang von Nervenzellen nachgewiesen werden soll.

published in the journal JAMA Neurology in January 2022. Edaravone is approved for the treatment of ALS in the US and some other countries.

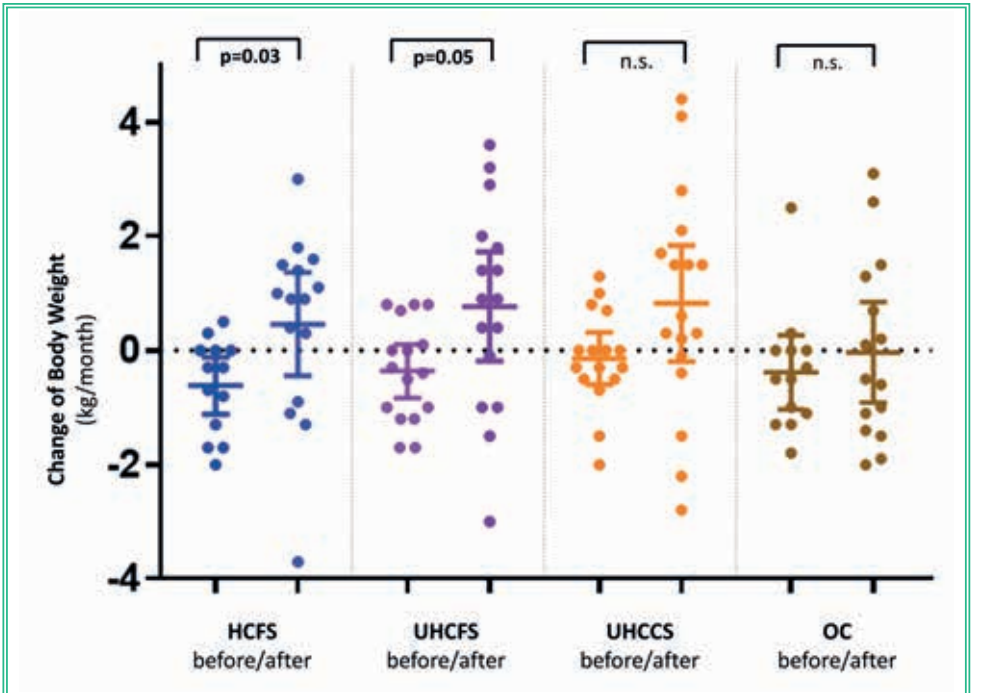


Abbildung 1: *Gewichtssteigernde Effekte verschiedener hochkalorischer Nahrungsergänzungen. Nach 4 Wochen zeigten Patienten in der Gruppe HCFS (fettreich, +405 kcal/Tag) und UHCFS (fettreich, +810 kcal/Tag) eine mediane Gewichtszunahme von +0.9 kg und in der Gruppe UHCCS (kohlenhydratreich, +900 kcal/Tag) von +0.6 kg, während Patienten in der offenen Kontrollgruppe (OC) im Median -0.5 kg an Gewicht verloren.*

Figure 1: *Weight gaining effects of various high-caloric food supplements. After 4 weeks, patients in the HCFS group (fat-rich, +405 kcal/day) and in the UHCFS group (fat-rich, +810 kcal/day) showed a median weight gain of +0.9 kg and in the UHCCS group (carbohydrate-rich, +900 kcal) of +0.6 kg, while patients in the open control group (OC) showed a median weight loss of -0.5 kg.*

Darüber hinaus streben wir eine weitere IIT in Form einer Nachfolgestudie zum Wirkstoff Rasagilin an, für welchen sich in einer ersten Studie ebenfalls vielversprechende Hinweise für eine mögliche Wirksamkeit ergaben.

Including 200 patients receiving edaravone and a matched control group, we generated previously lacking robust long-term data and observed that edaravone in its current dosage might not yield any benefits with regard to survival and disease progression (figure 2).

In Kooperation mit Kollegen der Berliner Charité und weiteren Zentren des Deutschen ALS/MND-Netzwerks schlossen wir eine gemeinsame Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit des in den USA und einigen anderen Ländern zur Behandlung der ALS zugelassenen Wirkstoffs Edaravone ab; die Ergebnisse erscheinen im Januar 2022 im Journal JAMA Neurology. Mit Hilfe einer großen gemeinsamen Kohorte von knapp 200 Patienten und einer gematchten Kontrollgruppe konnten wir erstmals Langzeitdaten sammeln, die zeigen, dass Edaravone in der derzeitigen Verabreichungsform wahrscheinlich keinen Nutzen auf Überleben und Krankheitsprogression hat (Abb. 2).

Our exploratory, monocentric, randomized study investigating potential beneficial effects after 3 days of pharyngeal electrical stimulation in 20 patients with severe dysphagia did not suggest any positive effects of this method on swallowing function. However, in the same study, we were able to demonstrate positive effects of our ALS-specific, logopedic therapy on swallowing function (figure 3). The results will be published in the journal TAND in 2022.

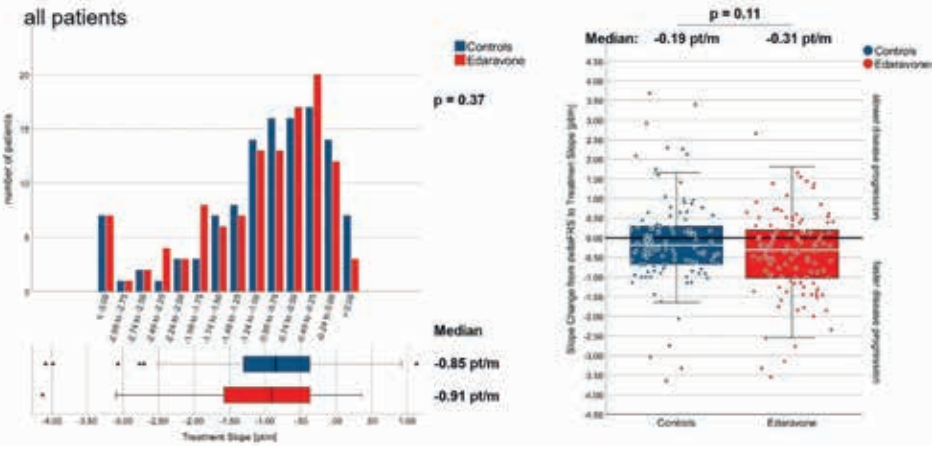


Abbildung 2: Krankheitsprogression von ALS-Patienten unter Therapie mit Edaravone und Kontrollen. Links: Krankheitsprogression (Verlust von ALSFRS-R Score Punkten pro Monat) während des Beobachtungszeitraums. Rechts: Individuelle Veränderungen der ALSFRS-R Verläufe im Vergleich zum Verlauf pre-baseline (negative Werte kennzeichnen eine schnellere Krankheitsprogression während des Beobachtungszeitraums).

Figure 2: Disease progression in ALS patients treated with edaravone and controls. Left: Treatment Slopes (points of ALSFRS-R score lost per month) during follow-up. Right: Individual changes of ALSFRS-R slopes compared to pre-baseline slopes (negative values signify faster disease progression during follow-up).

Eine explorative, monozentrische, randomisierte Studie zum möglichen Nutzen einer 3-tägigen Behandlung mit einer pharyngealen elektrischen Stimulation auf die Schluckfunktion bei 20 Patienten mit hochgradiger Dysphagie erbrachte keine Hinweise auf positive Effekte dieses Verfahrens. Allerdings konnten wir in derselben Studie positive Effekte der in unserem Haus durchgeführten, ALS-spezifischen logopädischen Therapie auf die Schluckfunktion nachweisen (Abb. 3). Die Ergebnisse werden Anfang 2022 im Journal TAND publiziert.

Besides aforementioned IITs, patients were treated in the context of various multicenter, pharmacological, industry-sponsored trials in 2021, including ROCK-ALS (fasudil), TUDCA (tauroursodeoxycholic acid), ravulizumab, pegcetacoplan and oral edaravone. In 2022, the start of numerous further industry-sponsored studies, especially personalized studies with ASOs, is planned.

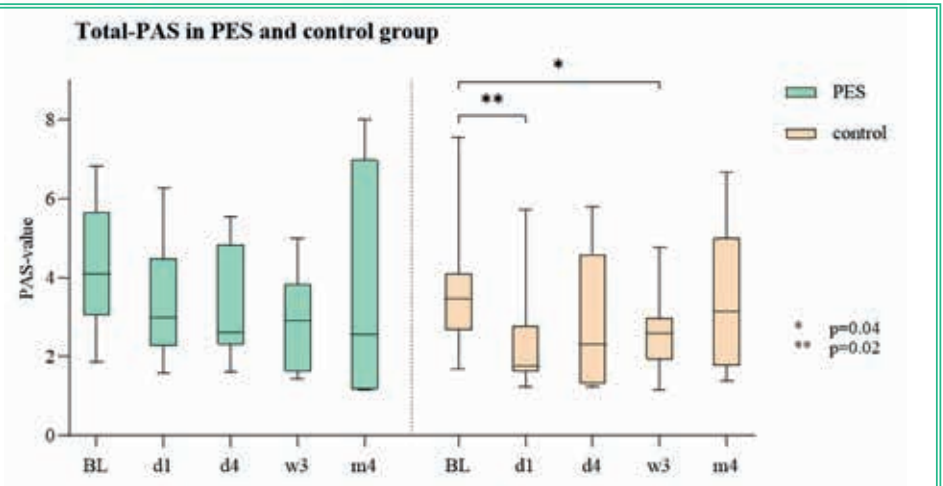


Abbildung 3: Schluckfunktion von Patienten nach 3-tägiger Behandlung mit Pharyngealer Elektrischer Stimulation (PES) und Kontrollen zu den Zeitpunkten Baseline (BL), nach 1 (d1) und 4 Tagen (d4), nach 3 Wochen (w3) und 4 Monaten (m4). Dargestellt ist der mediane Wert auf der Penetrations-Aspirations-Skala (PAS), wobei höhere Werte einem höheren Aspirationsrisiko entsprechen. Es zeigten sich kurzfristige positive Effekte auf die Schluckfunktion in beiden Gruppen, die dementsprechend a.e. der begleitend durchgeführten, ALS-spezifischen logopädischen Therapie zuzuschreiben sind.

Figure 3: Swallowing function in patients after 3 days of treatment with Pharyngeal Electrical Stimulation (PES) vs. controls at baseline, after 1 (d1) and 4 (d4) days, after 3 weeks (w3), and after 4 months (m4). Boxplots show the median value on the penetration aspiration scale (PAS) with higher values corresponding to a higher risk of aspiration. As we found positive short-term effects on swallowing function in both groups, these effects can probably be attributed to the accompanying ALS-specific logopedic therapy.

Neben den genannten IITs wurden in 2021 auch Patienten im Rahmen multizentrischer, pharmakologischer Industrie-Studien behandelt, darunter ROCK-ALS (Fasudil), TUDCA (Tauroursodeoxycholsäure), Ravulizumab, Pegcetacoplan und orales Edaravone. Für 2022 ist der Start zahlreicher weitere Industriestudien, insbesondere personalisierte Studien mit ASOs, geplant.

Auch die Kohortenstudie zur präklinischen Charakterisierung von ALS-Mutationsträgern wurde 2021 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 sowie die Prävetion. 2021 wurde die präsymptomatische ALS-Kohorte um präsymptomatische FTD- und ALS/FTD-Genträger erweitert.

The Ulm cohort for the preclinical characterization of ALS mutation carriers further grew in 2021. 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 biomarkers of presymptomatic ALS might aid the design and implementation of early therapeutic interventions for affected individuals and/or disease prevention trials for individuals at short-term risk of developing ALS. In 2021, the presymptomatic ALS cohort was extended by FTD and ALS/FTD gene carriers.

4.2 Botulinumtoxin und Dystonie Therapie

Leiter:
Dr. P. Fathinia
Prof Dr. E.H. Pinkhardt (bis 30.04.21)

Ärzte:
Dr. A. Wassner

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. Dystonien können als eigene Krankheitsentität idiopathisch oder im Rahmen eines Syndroms wie zB. bei M. Parkinson als Krankheitssymptom auftreten. Sie bezeichnen eine Bewegungsstörung mit unwillkürlichen Kontraktionen der Muskulatur, die zu unnatürlichen Bewegungen, abnormen Haltungen oder bizarren Fehlstellungen von Körperteilen führen.
Die Therapie stützt sich daher in vielen Fällen auf die symptomatische Behandlung mit lokalen Injektionen von Botulinumtoxin oder in besonders schweren Fällen einer tiefen Hirnstimulation (DBS). Die Behandlung

4.2 Botulinum Toxin and Dystonia Treatment

Head:
Dr. P. Fathinia
Prof. Dr. E.H. Pinkhardt (until 30.04.21)

Team:
Dr. A. Wassner

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 particularly severe cases. Treatment with

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	

In einer engen Zusammenarbeit mit den Spezialambulanzen für neurodegenerative Erkrankungen (Motoneuro-

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 pain, we use the opportunity to coor-

nerkrankungen, 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 mit der Anbindung an die jeweiligen Spezialambulanzen abzustimmen.

Im Rahmen eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes bestehen etablierte Kooperationen mit dem Querschnittgelähmten-Zentrum der Orthopädischen Universitätsklinik und mit dem Zentralbereich Physiotherapie im Hause. 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.

dinate 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.

4.3 Demenzerkrankungen: Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

Leiter:
PD Dr. S. Jesse (ab 01.07.21)
Prof. M. Otto (bis 30.06.21)

4.3 Dementia Diseases: Clinical care (memory clinic)

Head:
PD Dr. S. Jesse (since 01.07.21)
Prof. M. Otto (until 30.06.21)

Ärzte:
Dr. D. Polivka
D. Taranu
Dr. J. Holbrook
Dr. Z. Uzelac
Dr. V. Römer
Dr. Z. Elmas
Dr. F. Herrera
Dr. K. Graf

Team:
Dr. D. Polivka
D. Taranu
Dr. J. Holbrook
Dr. Z. Uzelac
Dr. V. Römer
Dr. Z. Elmas
Dr. F. Herrera
Dr. K. Graf

Psychologen:
Prof. Dr. I. Uttner
Prof. Dr. D. Lulé
Dr. Dipl.Psych. S. Anderl-Straub
L. Werner
S. Töpler

Psychologists:
Prof. Dr. I. Uttner
Prof. Dr. D. Lulé
Dr. Dipl.Psych. S. Anderl-Straub
L. Werner
S. Töpler

Study Nurses:
C. Schäfer
I. König
T. Grözinger
Stefanie Amann

Study nurses:
C. Schäfer
I. König
T. Grözinger
Stefanie Amann

Die Gedächtnissprechstunde ist eine

The memory clinic is a nationwide con-

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 Weiteren ist die differentialdiagnostische Abgrenzung verschiedener, seltener Demenzformen ein Schwerpunkt der Ambulanz. Dies umfasst eine multimodale Diagnostik, die neben sorgfältiger neuropsychologischer Diagnostik, bildgebender und Laborausschlussdiagnostik auch die Liquordiagnostik mit Bestimmung der Demenzmarker beinhaltet. Eine enge Zusammenarbeit mit der Nuklearmedizin (Prof. Dr. A. Beer) bei besonderen Fragestellungen (FDG-PET, Amyloid-PET) besteht. Bei Verdacht auf frontotemporale Demenz können wir unseren Patienten nun die Betreuung in einer spezialisierten Sprechstunde anbieten, welche neben der Diagnostik und regelmäßigen Verlaufskontrollen auch eine engmaschige psychosoziale Begleitung der Familien sowie regelmäßige Gesprächsgruppen für Angehörige beinhaltet (in Kooperation mit dem ProjektDEMENZ der diakonischen Bezirksstelle Ulm).

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

tact point for people with memory disorders. In the outpatient department, we offer the complete diagnostic spectrum for early diagnosis of subjective memory disorders or mild cognitive impairment. Furthermore, the differential diagnostic delimitation of different, rare forms of dementia is a focus of the outpatient clinic. This includes multimodal diagnostics, which, in addition to careful neuropsychological diagnostics, imaging and laboratory exclusion diagnostics, also includes CSF diagnostics with determination of dementia markers. There is close cooperation with nuclear medicine (Prof. Dr. A. Beer) for special issues (FDG-PET, amyloid-PET).

If frontotemporal dementia is suspected, we can now offer our patients care in a specialized consultation, which, in addition to diagnostics and regular follow-up checks, also includes close psychosocial support for families and regular discussion groups for relatives (in cooperation with the DEMENZ project of the diaconal district office in Ulm).

We cared for almost 1,000 patients again last year, which also reflects the increasing importance of this clinical picture. We accompany the affected families from the diagnosis through all stages of the disease with individually tailored drug therapies and socio-medical advice, whereby we work closely with the relevant contact points in Ulm in order to be able to offer additional care and assistance outside of the hospital. In principle, the Diakonie

den entsprechenden Anlaufstellen in Ulm eng zusammenarbeiten, um eine außerklinische weitere Betreuung und Hilfestellung anbieten zu können. Über ein Förderprojekt der lokalen Allianz für Menschen mit Demenz besteht prinzipiell die Möglichkeit der Beratung in den Räumen unserer Klinik durch die Diakonie Ulm (www.lokale-allianzen.de/projekte/projektuebersicht/projekt/practex/show/477.html), allerdings fand dieses Angebot aufgrund der Pandemie 2021 digital statt. Die Hoffnung ist, dass für das kommende Jahr wieder eine Präsenzveranstaltung angeboten werden kann. 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 dementieller Erkrankungen ist ein zentraler wissenschaftlicher Schwerpunkt der Gedächtnissprechstunde, u.a. in bewährter Kooperation mit dem Neurochemischen Labor der Neurologischen Abteilung des RKU. Neben den Liquor-Biomarkern evaluieren wir auch bildgebende Biomarker wie Amyloid-PET und Tau-PET-Imaging. Besonderes Augenmerk gilt der Betreuung von Patienten mit seltenen Demenzerkrankungen, neben der familiären Alzheimer Demenz insbesondere die verschiedenen Formen der frontotemporalen Lobärdegeneration. Gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) be-

Ulm (www.lokale-allianzen.de/projekte/projektuebersicht/projekt/practex/show/477.html)offers advice on the premises of our clinic via a project funded by the local alliance for people with dementia this offer took place digitally due to the 2021 pandemic. The hope is that a face-to-face event can be offered again next year.

Early and comprehensive treatment can delay the onset of serious dysfunction. This results in a substantial improvement in the quality of life for those affected and their families. The further development of methods for the early diagnosis of dementia diseases is a central scientific focus of the memory clinic, among other things in proven cooperation with the neurochemical laboratory of the neurological department of the RKU. In addition to CSF biomarkers, we also evaluate imaging biomarkers such as amyloid PET and tau PET imaging. Particular attention is paid to the care of patients with rare dementia diseases, in addition to familial Alzheimer‘s dementia, in particular the various forms of frontotemporal lobar degeneration. Funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), the Competence Network for Degenerative Dementia (KNDD) has its own consortium for research into frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de).

In the outpatient department, we carry out clinical trials with promising, innovative approaches to the development of new therapy strategies. This includes various drug approaches, including passive immunization with tau or amyloid antibodies, reduction of ß-

steht 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, u.a. passive Immunisierung mit Tau- oder Amyloidantikörpern, Senkung der ß-Amyloid-Produktion und den Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden zur Tau-Reduktion. Im Bereich der klinischen Studien richtet sich das Augenmerk schwerpunktmäßig auf Patienten mit Vor- und Frühstadien der Demenz, wodurch Informations- und Öffentlichkeitsarbeit zunehmend an Bedeutung gewinnen. Wir nehmen regelmäßig an den Seniorentagen Ulm/Neu-Ulm teil und informieren bei öffentlichen Veranstaltungen über Diagnostik, Verlauf und Therapie von Demenzerkrankungen.

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

amyloid production and the use of antisense oligonucleotides to reduce tau. In the field of clinical studies, the main focus is on patients with pre- and early stages of dementia, which means that information and public relations work are becoming increasingly important. We regularly take part in the Ulm/Neu-Ulm Senior Citizens Days and provide information at public events about the diagnosis, course and treatment of dementia. The memory clinic is closely linked to clinical and basic scientific working groups within the university hospital and is integrated into national research networks. Current subsidies include: by the BMBF, Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter, BMFSFJ and industry.

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

Leiterin:
Dr. R. Kassubek

Ärzte:
Dr. O. Vintonyak
Dr. Z. Uzelac

Leiterin Logopädie:
B. Lindner-Pfleghar, MSc

Logopädinnen und Logopäden:
F. Schradt, MSc
M. Friedrich
B. Meyer-Täuber
U. Schröder B.A.
J. Fluck (seit 01.10.21)
A. Weber (bis 30.09.21)
A. Lehnert (bis 30.09.21)
V. Grüner (bis 30.09.21)

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

Haed of logopaedics:
B. Lindner-Pfleghar, MSc

Logopaedics:
F. Schradt, MSc
M. Friedrich
B. Meyer-Täuber
U. Schröder B.A.
J. Fluck (since 01.10.21)
A. Weber (until 30.09.21)
A. Lehnert (until 30.09.21)
V. Grüner (until 30.09.21)

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 apparativen Schluckuntersuchungen

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

We also offer a certified FEES-Basic-Seminars for neurologists and logopaedics from Germany, Austria, and Switzerland. The seminars and workshops follow the defined curriculum of the DGN (German Society for Neurology)/DSG (German Stroke society) and impart theoretical and practical knowledge for performing FEES and obtaining the certificate of competence. In addition, we provide direct supervision of FEES, which is essential for obtaining the certificate of competence and

und der damit verbundenen Expertise bieten wir regelmäßig zertifizierte FEES Basisseminare nach dem Ausbildungscurriculum der DGN, DSG und DGG 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. Darüber hinaus bieten wir eine Ambulanz für Dysohagien an. 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 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 wurde 2021 ein Kooperationsprojekt

conduct practical exams.

In total numbers, about 50 to 60 FEES examinations were conducted per month in 2021 in our hospital and 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.

mit der Universität in Joannina, Griechenland durchgeführt, 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 untersuchte. Erste Ergebnisse wurden zunächst im Rahmen einer Bachelorarbeit (A. Weber) evaluiert. Die weiterführende Datenanalyse eines größeren Kollektivs ist gemeinsam mit den griechischen Kollegen in Arbeit und wird zur Publikation vorbereitet. Zur weiteren Aufarbeitung von Schluckstörungen bei Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen beteiligen wir uns an einer internationalen multizentrischen Studie (FEEMSA), 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:
PD Dr. M. Senel
Prof. Dr. H. Tumani

4.5 Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis

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

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

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

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

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

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

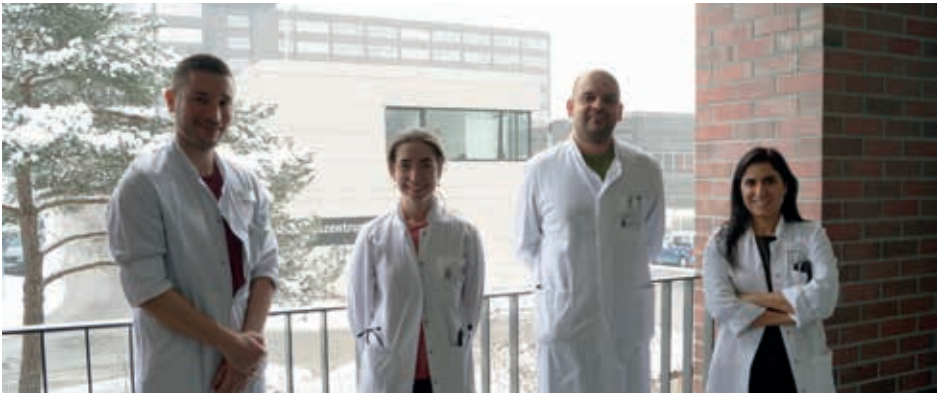
Research staff:
Dr. A. Huss (PhD, Post-Doc)
F. Bachhuber (MSc, PhD candidate)

Doktoranden :
E. Werdin
R. Mojib-Yezdani
S. Raffler

MD candidates:
E. Werdin
R. Mojib-Yezdani
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 Prof. Dr. Lewerenz werden auch **Autoimmunenzephalitiden (z.B. Anti-NMDAR Enzephalitis)** behandelt.

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 Prof. Dr. Lewerenz, **autoimmune encephalitis (e.g., anti-NMDA)** is also being treated.



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

Im klinischen Bereich (sowohl ambulant als auch stationär) werden Differenzialdiagnose und Differentialtherapie der MS in Abhängigkeit von Krankheitsstadium und Behandlungsstatus durchgeführt.

Differential diagnosis and differential therapy of MS are performed depending on the disease stage and treatment status of the patients (both outpatient and inpatient).

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 Kohärenztomographie (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, Satralizumab) führen wir bei

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.

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, satralizumab) in the outpatient setting when indicated.

gegebener Indikation auch im ambulanten Setting durch.
Unsere Klinik ist seit 2007 durch die Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V. (www.dmsg.de) als „MS-Zentrum“ zertifiziert und im Rahmen des Klinischen Kompetenznetzwerkes für Multiple Sklerose (KKNMS) als Referenzzentrum anerkannt. Unsere Einrichtung ist aktives Zentrum der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS-Netzwerk). 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 Microbiom.
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, Glatirameracetat, monoklonale Antikörper (Natalizumab, Rituximab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Ofatumumab), orale Therapien (Cladribin, Fingolimod, Teriflunomid, 3,4-Aminopyridin, Dimethylfumarat, Siponimod, Ozanimod, Ponesimod)) als auch sich in Entwicklung befindliche Medikamente eingesetzt. Ziel dieser Studien ist die

Since 2007, our clinic has been certified by the German Multiple Sclerosis Association (www.dmsg.de) as a „ 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 the DIFUTURE (Data Integration for Future Medicine) project.

The scientific priorities include the identification and evaluation of candidate biomarkers for disease activity and disease progression using imaging (MRI, OCT), cognitive tests as well as biosamples including CSF, serum, tears, or microbiom.

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 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

Untersuchung der Verträglichkeit sowie der Wirksamkeit neuerer einzelner oder kombinierter Präparate, die aufgrund ihrer günstigen Anwendbarkeit oder anderem Wirkmechanismus eine Alternative oder Ergänzung zu den etablierten Immuntherapien darstellen können. Auch im Jahr 2021 wurden neue Phase III Studien in der Indikation Multiple Sklerose intiiert, u.a. ARTIOS (Ofatumumab), STHENOS (Ofatumumab versus first-line DMT), FENhance (BTKi, Fenebrutinib), GAVOTTE (Ocrelizumab high dose bei PPMS), MSETTE (Ocrelizumab high dose bei RRMS), HERCULES (BTKi, Tolebrutinib bei SPMS) und PERSEUS (BTKi, Tolebrutinib bei PPMS).
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.

more favorable applicability or other mechanisms of action. In 2021, new phase III trials in the indication multiple sclerosis were also initiated, including ARTIOS (ofatumumab), STHENOS (ofatumumab versus first-line DMT), FENhance (BTKi, fenebrutinib), GAVOTTE (ocrelizumab high dose in PPMS), MSETTE (ocrelizumab high dose in RRMS), HERCULES (BTKi, tolebrutinib in SPMS), PERSEUS (BTKi, tolebrutinib in PPMS).

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.

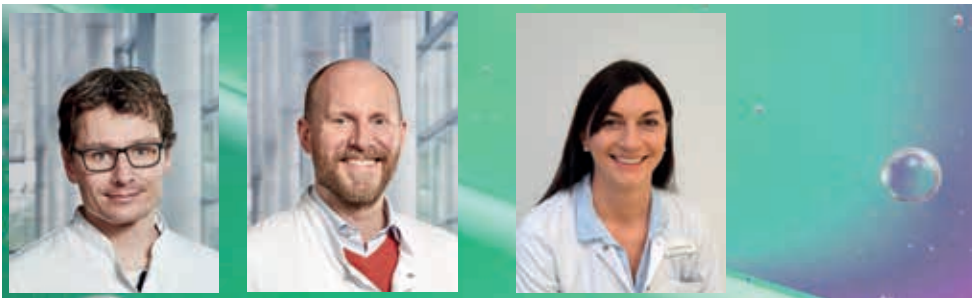
The Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis team (from left to right): Dr. med. A. Wassner, Dr. med. T. Fangerau, H. Fränkle, H. Ruhland-Furtwängler, Dr. D. Taranu, PD Dr. med. M. Senel, Prof. Dr. med. H. Tumani

4.6 Epilepsie & Schlafmedizin

Leiter:
PD Dr. J. Wagner
Prof. Dr. J. Lewerenz
Dr. C. Lang (Schlafmedizin)

4.6 Epilepsy & sleep medicine

Head:
PD Dr. J. Wagner
Prof. Dr. J. Lewerenz
Dr. C. Lang (sleep medicine)



Ärzte:
F. Becker
T. Wildermann
O. Vintonyak
Stationsärzte der Epilepsiestation

Team:
F. Becker
T. Wildermann
O. Vintonyak
Interns of the epilepsy ward

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

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

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 2021 laufenden Studien beinhalteten eine Phase 4-Studie zur frühen Add-on Therapie von Perampanel bei fokalen und generalisierten Epilepsien (E2007-Studie) und eine Phase 2-Studie zum Proteasom-Inhibitor Bortezomib bei refraktären Autoimmunenzephalitiden (GENERATE-BOOST). Ferner nehmen wir an einer Studie zur Therapie des Status epilepticus bei älteren Patienten teil (ToSEE). Für das kommende Jahr ist die Initiierung einer weiteren Phase 4-Studie zu einem frühen Add-on von 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 behinderter Menschen mit Epilepsie bis hin

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 2021 ongoing studies comprised a phase IV observational study on perampanel as early add-on in focal and generalized epilepsies (E2007 study) and a phase II study on the proteasome-inhibitor bortezomib in refractory autoimmune encephalitis (GENERATE-BOOST). Furthermore, our department also participates in a study on the treatment of status epilepticus in elderly patients (ToSEE). For the upcoming year, another phase IV study on brivaracetam (BRITOBA) used as early add-on in focal epilepsies is 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

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 „Bildgebende Verfahren in der Neurologie“. 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 das kommende Jahr geplant, die entsprechenden Voraussetzungen wurden diesbezüglich bereits geschaffen.

includes routine EEG, mobile long-term EEG and video-EEG monitoring for differential diagnostic and presurgical epilepsy evaluation. Also available is thin-slice 1.5 Tesla MRI imaging with a protocol specifically tailored to clinical issues of epileptology. In 1.5 Tesla MRI-negative patients undergoing presurgical evaluation, a state-of-the-art 3 Tesla scientific MRI is additionally performed to facilitate the detection of subtle epileptogenic lesions. Beside the visual inspection of the structural scans by the treating physicians and neuroradiologists with substantial expertise in epilepsy, we also perform various computer-based MRI analyses such as volumetry, DTI, and morphometric analyses for enhancing FCD detection. Concerning this issue, there is a close cooperation with the working group “Imaging Techniques in Neurology”. We also investigate structural MRI changes in patients with multiple sclerosis, 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 2022.

In addition to presurgical and differential diagnostic evaluations, the inpatient sector also carried out “complex treat-

Weiterhin stehen 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 Kooperation mit der Klinik für Nuklearmedizin. Im stationären Bereich finden 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. Mittlerweile haben wir die ketogene Diät fest in unser therapeutisches Angebot integriert. Für September 2022 ist der Umzug auf eine eigene epileptologisch/somnologische Station geplant, die speziell auf die diagnostischen und therapeutischen Bedürfnisse unserer Patienten ausgelegt ist. In diesem Rahmen werden wir unsere Bettenkapazitäten nicht nur im Hinblick auf das Video-EEG-Monitoring erweitern.
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 bements of hard-to-treat epilepsies”. As part of this program, patients receive - in addition to a new oral medication regimen - intensive occupational and physical therapy, speech therapy as well as neuropsychological tests and treatment. Beside conventional pharmacotherapy, we expanded our therapeutic spectrum by establishing the ketogenic diet in 2020.

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

stimmter neuronaler Schädigungsmarker im Blut und im Liquor mit dem Ziel eines besseren pathophysiologischen Krankheitsverständnisses und ggf. zukünftig besseren Therapieplanung.
Für das Video-EEG-Monitoring stehen 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

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.

After a COVID19-associated break in 2020, we again organized our meanwhile 11th Patient Epilepsy Information Evening in the fabulous Stadthaus in Ulm in October 2021. We appreciated a great attendance, interesting talks, and inspiring discussions. We are grateful to all participants and we are planning the next meeting in fall 2022.

Sleep medicine
Since 2018, we are operating two sleep medicine measuring sites connected to the EEG video monitoring unit, led by Dr Lang, who has a qualification in sleep medicine. Since the start, we have been able to record a continuously increasing number of sleep medicine examinations per year and rincreasing patient numbers during the last 3 years. Since associations between epileptology and sleep medicine diseases as well as other neurological diseases and sleep disorders are very frequent, it proved to be synergistic and an advantage for patients that our diagnostic spectrum combines these two qualifications in one place. Since 2021, we are interdisciplinarily con-

Herrn Prof. Knöll vom Institut für physiologische Chemie der Universität Ulm erfolgen zudem wissenschaftliche Untersuchungen der epilepsiechirurgischen Resektate vor allem im Hinblick auf Synapsendichte und auf Veränderung im Bereich der Gen- und Proteinexpression.
Nach der Pandemie-bedingten Pause im Jahr 2020 fand im Oktober vergangenen Jahres wieder unser Informationsabend zum Thema Epilepsie zum insgesamt 11. Mal im Stadthaus in Ulm statt. Trotz der weiterhin schwierigen Umstände im Hinblick auf COVID 19 erfreuten wir uns einer sehr zahlreichen Teilnahme und ganz überwiegend positiver Resonanz. Eine erneute Veranstaltung ist für kommendes Jahr geplant.

Schlafmedizin
Seit dem Jahr 2018 betreiben wir angeschlossen an die EEG-Videomonitoring-Einheit zwei schlafmedizinische Messplätze, geleitet von Frau Dr. Lang mit der Zusatzqualifikation Schlafmedizin. Seit dem Start konnten wir eine kontinuierlich steigende Zahl an schlafmedizinischen Untersuchungen pro Jahr und ansteigende Patientenzahlen verzeichnen. Da sich sehr häufig Assoziationen zwischen der Epileptologie und schlafmedizinischen Erkrankungen sowie auch anderen neurologischen Erkrankungen und Schlafstörungen zeigen, erwies es sich als synergistisch und als Vorteil für die Patienten, dass unser diagnostisches Spektrum diese beiden Qualifikationen an einem Ort vereint. Seit 2021 sind wir in der Schlafmedizin in Ulm und Umgenected in sleep medicine in the region through the establishment of a quality circle, which includes both colleagues in medical practices (Lungenzentrum Ulm/Schlaf- und Beatmungszentrum Blaubeuren, ENT practice Schuster/Köbele Ulm) and colleagues from clinics (sleep laboratories from the Bundeswehrkrankenhaus Ulm and University Hospital Ulm, Stiftungsklinik Weißenhorn). The meetings of the quality circle take place quarterly and are used for the discussion of interdisciplinary cases and new developments in sleep medicine.
The main diagnostic instrument in the sleep laboratory is polysomnography, which serves as the basis for confirming the diagnosis of numerous sleep-related diseases. It also serves as an important instrument for therapy control. As a special feature, it is possible to perform a complete 10-20 EEG during a polysomnography for questions with the differential diagnosis of epilepsy. In addition, the multiple sleep latency test (MSLT) and the maintenance of wakefulness test (MWT) are part of our standard examinations.
The diagnosis and therapy of parasomnias and hypersomnias is one of the frequent questions in our sleep laboratory. Furthermore, movement disorders during sleep, but also patients with insomnia or sleep-related breathing disorders belong to the treatment spectrum of our sleep medicine examination unit. Another focus is on the treatment of patients who need sleep medicine care for pre-existing neurological diseases. For example, we care for patients with neuromuscular disea-

bung interdisziplinär vernetzt durch die Gründung eines Qualitätszirkels, dem sowohl niedergelassene schlafmedizinische Kollegen (Lungenzentrum Ulm/ Schlaf- und Beatmungszentrum Blaubeuren, HNO-Praxis Schuster/Köbele Ulm) als auch Kollegen aus Kliniken (HNO-ärztlich geführte Schlaflabore vom Bundeswehrkrankenhaus Ulm und Universitätsklinikum Ulm, Schlaflabor der Stiftungsklinik Weißenhorn) angehören. Die Treffen des Qualitätszirkels finden quartalsweise statt und werden genutzt für Fortbildungen, zudem werden interdisziplinäre Fälle sowie neue Entwicklungen in der Schlafmedizin besprochen.

Hauptsächliches diagnostisches Instrument im Schlaflabor ist die Polysomnographie, die als Grundlage für die Diagnosesicherung zahlreicher schlafmedizinischer Erkrankungen dient. Sie dient zudem als wichtiges Instrument der Therapiekontrolle. Als Besonderheit gibt es die Möglichkeit, bei Fragestellungen mit der Differentialdiagnose Epilepsie ein komplettes 10-20-EEG während einer Polysomnographie durchzuführen. Zudem gehören der Multiple Schlaflatenz-Test (MSLT) sowie der multiple Wachbleibetest (MWT) zu unseren Standard-Untersuchungen.

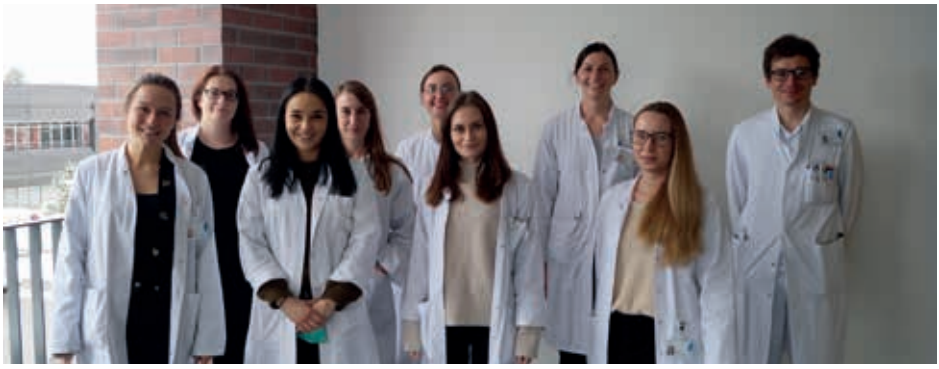
Die Diagnostik und Therapie von Parasomnien und Hypersomnien gehört zu den häufigen Fragestellungen. Weiterhin gehören Bewegungsstörungen im Schlaf, aber auch Patienten mit insomnischen Beschwerden oder schlafbezogenen Atmungsstörungen zum Behandlungsspektrum unserer schlafmedizinischen Untersuchungseinheit.

ses and nocturnal hypoventilation in cooperation with the respiratory therapists of the RKU.

Patients are usually seen for the first time in our sleep medicine outpatient consultation hours. After a stay in the sleep laboratory, when starting a drug therapy or a form of ventilation, patients are usually followed up on an outpatient basis in the sleep medicine consultation.

As part of an international research project funded by the German Research Society DFG and the French Research Society ANR, we are investigating the sleep EEG characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis as a potential biomarker in the sleep laboratory and relating these to the investigations of our cooperation partners from Strasbourg, Paris and Munich.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Behandlung von Patienten, die bei bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen schlafmedizinische Betreuung brauchen. Beispielsweise betreuen wir Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und nächtlicher Hypoventilation in Kooperation mit den Atmungstherapeuten des RKU.
Erstvorstellungen von Patienten finden meist in unserer schlafmedizinischen Sprechstunde statt. Nach einem Aufenthalt im Schlaflabor, bei Beginn einer medikamentösen Therapie oder einer Beatmungsform werden Patienten ambulant in der schlafmedizinischen Sprechstunde weiterbetreut.
Im Rahmen eines internationalen, von der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) und der französischen Forschungsgesellschaft ANR geförderten Forschungsprojektes untersuchen wir im Schlaflabor die Schlaf-EEG-Charakteristika von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose und setzen diese in Zusammenhang mit den Untersuchungen unserer Kooperationspartner aus Straßburg, Paris und München.



The Team of Epilepsy & sleep medicine

4.7 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen / Bewegungsstörungen

Leiter:
Prof. Dr. J. Kassubek

Ärzte:
Dr. L. A. Barlescu (Studienärztin)
Dr. W. Ruf (seit 01.09.21)
Dr. O. Vintonyak
Dr. K. Engelhardt (seit 01.05.21)
Prof. Dr. E. H. Pinkhardt (bis 30.04.21)
Dr. M. Kunz (bis 30.04.21)

Study Nurses:
S. M. Schüle
J. Seifert

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

4.7 Extrapyramidal Movement Disorders

Head:
Prof. Dr. J. Kassubek

Team:
Dr. L. A. Barlescu (Studienärztin)
Dr. W. Ruf (since 01.09.21)
Dr. O. Vintonyak
Dr. K. Engelhardt (since 01.05.21)
Prof. Dr. E. H. Pinkhardt (unitl 30.04.21)
Dr. M. Kunz (since 30.04.21)

Study Nurses:
S. M. Schüle
J. Seifert

In the outpatient clinic for movement disorders, our focus is the care for patients with Parkinson's disease and other neurodegenerative parkinsonian syndromes, tremor diseases, and restless legs syndrome, together with orphan movement disorders. There is an independent outpatient clinic for Huntington's disease / chorea diseases headed by Prof. G. B. Landwehrmeyer.
The aim of the outpatient clinic for movement disorders is to provide indivi-

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 2021 erneut deutlich über 1000 Patienten- bzw. Studienpatienten-Visiten durchgeführt. Dieses sehr hohe Niveau der letzten Jahre konnte weiter ausgebaut werden auch nach Veränderungen des ärztlichen Teams: nachdem Prof. Pinkhardt (Chefarzt, Neurologie, Klinikum Kempten) und Dr. Kunz (Oberarzt, Klinik für Neurologie, Bezirkskrankenhaus Günzburg) die Klinik verlassen hatten, übernahmen Oberarzt Dr. Wolfgang Ruf und Frau Dr. Kristina Engelhardt wesentliche Rollen bei der Betreuung der ambulanten Patienten; ab dem 01.01.2022 wird zudem Frau

dual 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 2021, we have performed more than 1000 patient visits, including the visits patients in clinical trials. The team has undergone some changes, with the new team members Dr. Wolfgang Ruf and Dr. Kristina Engelhardt and, starting January 2022, Dr. Susanne Lutz-Schuhbauer, after Prof. Pinkhardt and Dr. Kunz had left our clinic for new positions. There is a close cooperation with the regional groups of the German Parkinson's Association (DPV), and during 2021, lectures for patients / lay groups have been given by members of the working group, as long as possible in the pandemics situation.

Parkinson's disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes

The outpatient clinic for movement

Dr. Susanne Lutz-Schuhbauer, die bislang den Parkinsonbereich in der Fachklinik für Neurologie Dietenbronn geleitet hatte, das Team verstärken.
Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit den Regionalgruppen der Deutschen Parkinson-Vereinigung; in diesem Rahmen wurden erneut – soweit unter Pandemie-Bedingungen möglich – Fortbildungsvorträge für unterschiedliche regionale DPV-Gruppen von Mitgliedern der Arbeitsgruppe gehalten. J. Kassubek ist an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft der Neurologie zum Thema „Parkinson“ beteiligt sowie seit 2017 Mitglied des wissenschaftlich-medizinischen Beirats 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 Study Nurses-Team Sandra M. Schüle und Julia Seifert sowie Frau Dr. Barlescu als Studienärztin fortgeführt.
Die Ziele der insgesamt 16 laufenden bzw. neu initiierten klinischen Studien zu Morbus Parkinson (12) 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

disorders continued to be involved as a top level study centre in clinical trials of new therapeutic procedures for Parkinson’s disease and other neurodegenerative parkinsonian disorders like PSP and MSA, with Dr. L. A. Barlescu and the study nurses team Sandra M. Schüle and Julia Seifert.

Dr. W. Ruf

Dr. S. Lutz-Schuhbauer

The aims of the in total 16 novel or ongoing clinical trials for neurodegenerative parkinsonian syndromes (12 in Parkinson´s Disease) 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 as a causal therapy approach. 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 (J. Kassubek) in two trials. In addition, Ulm is included as a centre of the German multicentric registry ProPSP 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

dem Spektrum der nicht-motorischen Symptome zu verbessern, sondern auch kausal orientierte Studien zu Antikörpern gegen das pathologische Agens 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 multizentrischen 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 und seit 2021 LECIG) bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung an einem wachsenden Patientenkol-

„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 or LECIG) by a pump via PEJ in a high number of patients with advanced Parkinson's Disease.
Our longstanding successful 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 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 computerized advanced MRI analyses for neurodegenerative par-

lektiv 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 mit dem oben genannten neuen Team 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 Parkinson-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 wird auf entsprechende Abschnitte im Beitrag der Arbeitsgruppe für Bildgebung verwiesen.

Für Patienten mit M. Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen erfolgt eine Erfassung in der Biobank der Klinik einschließlich

kinsonism conducted in 2021, please cf. the chapter by the Computational NeuroImaging Working Group.

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

Restless legs syndrome

In the outpatient clinic for restless legs syndrome (RLS), we collaborate very closely with both the regional patient groups for RLS and the German Restless Legs Association RLS e. V.. The clinical focus of the outpatient clinic includes differential diagnostics and differential therapy in advanced patients.

zusätzlicher spezifischer Projekte im Rahmen der erfolgreichen Kooperation mit Prof. K. Danzer.

Restless-Legs-Syndrom

Für die weiterhin sehr gut angenommene Spezialsprechstunde für das Restless-Legs-Syndrom (RLS) besteht eine sehr enge Kooperation sowohl mit den regionalen Selbsthilfegruppen für RLS als auch mit der übergeordneten deutschen Restless Legs Vereinigung RLS e. V.. Die 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): Prof. Dr. J. Kassubek, S. Schüle, Dr. O. Vintonyak, J. Seifert, Doctor-medic L. Barlescu, Dr. K. Engelhardt

4.8 Huntington-Zentrum

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

Ärzte:
Dr. rer. nat. K. Lindenberg
Med. Univ. Dr. (MUDr) A. Mühlbäck
Dr. med. Daniel Rapp (ab 01.12.21)
Olga Kuwarzina (ab 20.11.21)

Sekretariat:
O. Engin-Sarialtin (bis 31.12.21)

Study Nurses:
A. Schneider
S. Trautmann
S. Uhl (bis 15.02.21)

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

Psychotherapie:
M. Sc.-Psych. S. Spohn (seit 01.01. 21)

Doktoranden:
cand. med. P. Bausewein
cand. med. C. Gries
cand. med. M. Heyd
cand. med. A. Pachollek

4.8 Huntington's Disease Center

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

Physicians:
Dr. rer. nat. K. Lindenberg
Med. Univ. Dr. (MUDr) A. Mühlbäck
Dr. med. Daniel Rapp (since 01.12.21)
Olga Kuwarzina (since 20.11.21)

Administration:
O. Engin-Sarialtin (until 31.12.21)

Study Coordinators/Nurses:
A. Schneider
S. Trautmann
S. Uhl (until 15.02.21)

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

Psychotherapist:
M. Sc.-Psych. S. Spohn (since 01.01.21)

Doctoral Students:
cand. med. P. Bausewein
cand. med. C. Gries
cand. med. M. Heyd
cand. med. A. Pachollek

cand. med. J. Swoboda
cand. med. L. Stahuber (seit 01.02.21)
M. Wagner, Msc (PhD Student)

Med. Fachangestellte:
M. Igbineweka
H. Jerbi

MTA:
A. Beer
H. Jäger

Ernährungsberatung:
T. Ruschitzka

Sozialberatung:
Y. Ayas (bis 30.09.21)
E. Sonnenfroh (seit 01.11.21)

Europäisches Huntington-Netzwerk (EHDN)

Projektmanagement:
K. Berndt (geb. Feihle)
F. Steck (seit 01.04.21)

Event Management:
S. Bartosch

Projektmanagement Huntington-Zentrum:
N. Kovacevic (bis 31.03.21)

IT und zentrale Koordination:
K. Barth

Med. Dokumentation und Sprachbereichskoordination:
F. Alkis (von 16.05.21 bis 31.12.21)
H. Gül (bis 31.03.21)
T. Kelm
F. Tita

cand. med. J. Swoboda
cand. Med. L. Stahuber (since 01.02.21)
M. Wagner, Msc (PhD Student)

Medical Support Staff:
H. Jerbi
M. Igbineweka

Technicians:
A. Beer
H. Jäger

Dietician:
T. Ruschitzka

Social Workers:
Y. Ayas (until 30.09.21)
E. Sonnenfroh (since 01.10.21)

European Huntington's Disease Network (EHDN)

Project Manager:
K. Berndt (b. Feihle)
F. Steck (since 01.04.21)

Event Management:
S. Bartosch

Project Management Huntington Center:
N. Kovacevic (until 31.03.21)

IT and Central Coordination:
K. Barth

Monitoring and Language Area Coordination/Medical Documentation:
F. Alkis (16.05.21 to 31.12.21)
H. Gül (until 31.03.21)
T. Kelm
F. Tita

K. Vitkin
L. Walter
A. Zanotti
A. Zeller

Die zentrale Aufgabe der Huntington-Spezialsprechstunde des Huntington-Zentrums Ulm ist die Beratung, Behandlung und umfassende Betreuung von Patienten mit der Huntington-Krankheit (HK) und deren Familien. Dazu gehört auch die Beratung potentieller Träger der Huntington-Mutation, 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 Fachärzte der Sprechstunde haben ferner die Qualifikation „Fachgebundene genetische Beratung". Ferner bieten wir die Abklärung von hyperkinetischen Bewegungsstörungen noch ungeklärter Ätiologie an. Psychotherapie, Sozialberatung und Ernährungsberatung ergänzen das Angebot.

Im Kontext der Huntington-Ambulanz bietet das Huntington-Zentrum zudem Patienten und Mitgliedern von HK-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 wie ENROLL-HD und deren Substudie HDClarity zu nennen, aber auch an kleineren monozentrischen Untersuchungen. Das Studienzentrum beteiligt sich ebenfalls

K. Vitkin
L. Walter
A. Zanotti
A. Zeller

The central task of the specialized outpatient clinic at the Huntington Centre Ulm includes consultation, treatment, and comprehensive care of patients with Huntington's disease (HD) and their families. This also includes the consultation of people at risk for 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). In addition, all consulting board-certified physicians have the qualification for specialized genetic counselling for neurological diseases. In addition to our focus on HD, we offer medical assessment of patients with unexplained hyperkinetic movement disorders. Psychotherapy social work, and nutritional counselling complement the HD centre's comprehensive services.

The Huntington Centre also offers patients and members of families affected by HD the opportunity to actively contribute to improving diagnosis 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 most current drug trials, which are investigating new potential thera-

an der Mehrzahl der aktuell durchgeführten Medikamentenprüfungen, bei denen neue potentielle Therapien der HK untersucht werden.

Den anderen Teil des Huntington-Zentrums stellt die Zentrale Koordination des Europäischen Huntington-Netzwerkes (Central Coordination, EHDN, www.ehdn.org) dar. Von hier aus werden viele Aktivitäten dieses Netzwerkes gesteuert, inklusive der Kongressorganisation, der medizinische Dokumentation, sowie der Sprachkoordination im deutschsprachigen Raum. Hierdurch bestehen national und international enge Verbindungen zu anderen Huntington-Zentren.

Studienaktivitäten im Jahr 2021

Die weltweite Beobachtungsstudie ENROLL-HD steht HK-Patienten, präsymptomatischen Mutationsträgern, Risikopersonen für die Trägerschaft der Huntington-Mutation als auch deren Familienangehörigen offen. Sie dient der Beobachtung und Erfassung des natürlichen Verlaufs der HK. Die Studie ist darauf ausgelegt, den wachsenden Anforderungen an die Datenerhebung gerecht zu werden. Neben dem besseren Verständnis des natürlichen Verlaufs der HK, soll ENROLL-HD auch dazu beitragen, die Rekrutierung von Patienten mit HK für große klinische Studien zu vereinfachen.
Im Jahre 2021 erreichte die Rekrutierung weltweit 26.957 Teilnehmer (20.716 davon aktiv) in über 190 Enroll-HD-Zentren in 22 Ländern eingeschlossen, davon über 3906 Teilpies for HD.

In addition, the Central Coordination of the European Huntington's Disease Network (EHDN, www.ehdn.org) is located at the Huntington Centre in Ulm. The different tasks of the EDHN network include congress organisation, medical documentation and also language coordination for the participating German-speaking countries. The EHDN network enables close and efficient interaction and exchange among HD research centres and clinics nationally and worldwide.

Study activities in 2021

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. It serves to observe and record the natural course of HD and to identify possible influencing variables for disease onset and progression. In addition, it aims to identify and characterize HD patients interested in participating in drug trials to facilitate recruitment. Prof. G. B. Landwehrmeyer is the Global Principal Investigator of this study. Dr. Katrin Lindenberg serves as the local PI in Ulm.
In 2021, the recruitment of ENROLL-HD reached 26,957 participants distributed over 190 Enroll-HD centres in 22 countries, including over 3,906 participants in Germany alone. All these study participants have annual follow-up study visits. The Huntington Centre Ulm, the first European ENROLL-HD study site starting Enroll-HD

nehmer allein in Deutschland. Ulm war das erste Enroll-HD-Zentrum in Europa und hat mittlerweile 630 Studienteilnehmer eingeschlossen, womit es aktuell hinsichtlich der Rekrutierung an 5. Stelle weltweit und an 3. Stelle in Deutschland steht. Im Jahr 2021 konnten in Ulm 49 zusätzliche Teilnehmer in die Enroll-HD aufgenommen werden. Damit bleibt ENROLL-HD weiterhin Rückgrat der wissenschaftlichen Projekte des Huntington-Zentrums. Prof. G. B. Landwehrmeyer ist der weltweit hauptverantwortliche Leiter (Global Principal Investigator) von ENROLL-HD. Dr. Katrin Lindenberg fungiert als lokaler PI in Ulm.

Die im Rahmen von Enroll-HD und der Vorläufer-Studie REGISTRY von den Teilnehmern zur Verfügung gestellten Blutproben haben zur Identifizierung genetischer Veränderungen, die den Verlauf der HK beeinflussen, beigetragen. In dieser vom Genetic Modifiers of Huntington's Disease Konsortium (GeM-HD) mit Beteiligung des Ulmer Huntington-Teams durchgeführten Forschungsarbeiten konnte gezeigt werden, dass eine ununterbrochene CAG-Basentriplettwiederholung im Huntingtin-Gen zu einem früheren Beginn und schnelleren Verlauf der HK beiträgt. Zusätzlich wurden verschiedene Gene, die für Enzyme der DNA-Reparatur kodieren, als Modifikatoren der HK bestätigt. Diese Gene tragen zur somatischen Instabilität der Basentriplett-Expansion im mutanten Huntingtin-Gen bei (siehe auch Bericht zu Forschungsgruppe „Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus

recruitment, has now included 630 study participants, making it the third largest ENROLL-HD site in Germany and the fifth largest worldwide. In 2021, 49 participants were newly enrolled in Enroll-HD in Ulm. Therefore, Enroll-HD continues to be the backbone of both clinical and scientific projects of the Huntington Centre Ulm.

Blood samples provided by participants as part of Enroll-HD and the preceding REGISTRY study have helped identify modifiers of HD. In this research conducted by the research Genetic Modifiers of Huntington's Disease Consortium (GeM-HD) with participation of the Ulm Huntington team, it could be demonstrated that an uninterrupted CAG base triplet repeat in the huntingtin gene contributes to an earlier onset and faster progression of HD. In addition, several genes encoding DNA repair enzymes were confirmed as important modifiers of HD. These enzymes contribute to somatic instability of the htt gene triplet repeat expansion representing the Huntington mutation (see also report on Research Group „Molecular and Cellular Alterations in Huntington's Disease). Furthermore, the Enroll-HD periodic dataset, which is edited on biannual basis with participation of K. Barth from Ulm (https://enroll-hd.org/for-researchers/enroll-hd/), is used for local projects, e.g., to investigate factors that play a role in motor lateralization in HD (doctoral thesis P. Bausewein). Another project based on the Enroll-HD periodic data set is the doctoral thesis of Moritz Heyd, who analyzes the mutual interactions bet-

Huntington). Anhand des unter Einbindung von K. Barth aus Ulm alle zwei Jahre herausgegebenen Periodic Data Set von Enroll-HD (https://enroll-hd.org/for-researchers/enroll-hd/) wird lokal ferner untersucht, was die Einflussfaktoren einer motorischen Lateralisierung bei der HK sind (Doktorarbeit P. Bausewein). Ein weiteres auf den Enroll-HD Periodic Data Set 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 2021 HDClarity (NCT02855476) fortgesetzt. Diese 2017 initiierte Beobachtungsstudie mit Prof. Dr. Jan Lewerenz als lokalem PI ist ein multinationales Projekt, bei dem vorerst bis zu 1200 Liquor- und Plasmaproben von klinisch in Enroll-HD-Studie charakterisierten HK-Patienten, Genträgern und Kontrollprobanden in jährlichen Abständen gewonnen werden sollen. Dieses Repositorium soll die Entwicklung und Validierung effizienter Biomarkern für die Krankheitsprogression und eventuelles Therapieansprechen für die Anwendung in zukünftigen Medikamentenstudien ermöglichen. Im Jahr 2021 konnten für diese Studie in Ulm 7 der weltweit 115 weiteren Teilnehmer rekrutiert werden. Damit erreichte in Ulm die Rekrutierung für HDClarity in 2021 54 Teilnehmer.

Zu Beginn des Jahres 2021 waren 25 HK-Patienten in Ulm Teilnehmende in der GenExtend-Studie. Dies ist

ween different autoimmune diseases and the HD mutation and phenotype.

As a sub-study of ENROLL-HD, the HDClarity study (NCT02855476) continued in 2021 after initiation in 2017. This observational study led by Prof. Dr. Jan Lewerenz as local PI is a multinational project in which up to 1200 CSF and plasma samples will be collected on a yearly basis from patients in various stages of HD and from control subjects characterised within ENROLL-HD. This repository is intended to facilitate development and validation of efficacious biomarkers for disease progression to monitor potential treatment responses in future drug trials. In 2021, recruitment for HDClarity in Ulm reached 54 participants by enrolling 7 of 115 new participants worldwide.

In the beginning of 2021, 25 HK patients in Ulm participated in the GenExtend Trial. This is an open-label extension trial following previous trials with the antisense oligonucleotide RG6092 (Tominersen) developed by IONIS and further investigated by Roche. In addition, 22 HK patients participated in the Roche Phase III trial Generation HD1 (Eudra-CT No: 2018-002987-14). The latter was a multicenter, placebo-controlled, double-blind drug trial (NCT No: 03761849) to investigate the safety, efficacy, and tolerability of Tominersen in HD patients. In March 2021, dosing with Tominersen was discontinued in both studies due to an interim analysis that indicated that the clinical endpoint had become impossible to be met. However, post-hoc analyses of the Ge-

die offene Nachbehandlungsstudie zu vorherigen Studien mit dem initial von IONIS entwickelten und dann von der Firma Roche übernommenen Antisense-Oligonukleotids RG6042 (Tominersen), das intrathekal zu applizieren ist, um das Huntingtin im Gehirn herabzuregulieren. Zusätzlich waren 22 Patienten in der 2019 von der Firma Roche initiierten Phase III-Studie Generation HD1 (Eudra-CT Nr: 2018-002987-14). Dies ist eine multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Medikamentenstudie (NCT-Nr. 03761849), die die Sicherheit, klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von intrathekalem Tominersen bei Patienten mit der Huntington-Krankheit beweisen sollte. Im März 2021 wurde bei weiterlaufender klinischer Beobachtung die Gabe von Tominersen in beiden Studien gestoppt, da in einer Zwischenauswertung das Medikament in den applizierten Dosen keine Ergebnisse erbracht hatte, die den primären Endpunkt der Studie, eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufes um 33%, erreichbar erscheinen ließen. Inzwischen haben durch Nachauswertungen von Generation HD1-Daten deutliche Hinweise ergeben, dass jüngere HK-Patienten in sehr frühem Stadium dennoch von der Gabe von Tominersen profitieren könnten. Weitere Studien mit Tominersen sind deshalb aktuell in Planung.

In 2021 wurde dann die Studie PRidopidine‘s Outcome On Function in Huntington Disease (PROOF-HD) begonnen (NCT-Nr.: 04556656). Hierbei handelt es sich um eine multizentri-

neration HD1 data set now have indicated that young patients in very early stages of HD may benefit from Tominersen. Therefore, further studies with Tominersen are in preparation.

In 2021, the Pridopidine’s Outcome On Function in Huntington Disease (PROOF-HD) study (NCT No: 04556656) started recruitment in Ulm. This is a multicenter, placebo-controlled, double-blind phase III drug trial by Prilenia Therapeutics to investigate the safety, efficacy, and tolerability of the sigma receptor agonist pridopidine in HD. In Ulm, 18 patients were recruited for this trial.

In addition, the monocentric pilot data of the “keyboard” study were published in 2021 (Lang et al., J Huntington Dis 2021). The “keyboard” study is a collaborative project with NeuraMetrix Inc. that studies the regularity of keyboard tapping at the patient’s home computer using a special software developed for this purpose. Tapping regularity may represent a valuable biomarker for motor impairment and its progression in HD (doctoral thesis C. Gries). Following this cross-sectional analysis, the results of the longitudinal testing will follow.

The Voice-HD study was also launched in 2021. This is a prospective, longitudinal study in collaboration with Prof. Jan Rusz of the Technical University Prague. In this project, we intend to identify changes in speech recordings of HD patients using quantitative acoustic analysis that may represent

sche, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Medikamentenstudie der Firma Prilenia zur Prüfung der Sicherheit, klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit des Sigma-Rezeptor-Agonisten Pridopidin bei HK-Patienten. In diese Studie konnten 18 Patienten im Jahre 2021 in Ulm eingeschlossen werden.

Im Jahre 2021 wurden monozentrische Pilotdaten der „Tastaturstudie“ publiziert (Lang et al., J Huntington Dis 2021). Dies ist ein in Kooperation mit der Firma NeuraMetrix durchgeführtes Projekt, bei dem mittels einer Software die Regelmäßigkeit des Tastenanschlages beim Schreibem auf dem heimischen Computer registriert wird. Die Veränderungen des Tippens könnten eine wertvoller digitaler Biomarker für die motorischen Einschränkungen bei der HK sein (Doktorarbeit C. Gries). Nach der Publikation der ersten Querschnittsanalyse ist aktuell die die Auswertung der Längsschnittdaten im Gange.

Die Voice-HD-Studie wurde ebenfalls im Jahre 2021 begonnen. Dies ist eine prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie, die in Kooperation mit Prof. Jan Rusz von der Technischen Universität Prag durchgeführt wird. In diesem Projekt sollen aus Sprachaufnahmen von HK-Patienten mittels quantitativer akustischer Analyse Veränderungen identifiziert werden, die Biomarker für den Krankheitsbeginn und -progress darstellen könnten.

Als multizentrisches Projekt wurde das

a biomarker for disease onset or progression.

As a multicenter project within the Joint Programme - Neurodegenerative Diseases (JNPD), DOMINO-HD (Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving ProgNOsis) was continued. The aim of this project is to assess quality of life (QoL) in patients with HD and evaluate measures for QoL improvement. Also, by using digital biomarkers, aspects such as sleep, nutrition and physical activity, which have not been in the main focus of scientific studies so far, will be examined for their impact on QoL in HD.

The other JNPD-funded project of the Huntington Center Ulm, HEALTHE-RND (European eHealth care model for rare neurodegenerative diseases), consists of a multinational and multidisciplinary consortium that uses the power of e-health models to develop demand-oriented patient value assessments for their use in HD as a representative disease for other rare neurodegenerative diseases. The HEALTHE-RND study protocol as an integral of this project was published in 2021 (van Lonkhuizen et al., Front Neurol 2021).

im Rahmen des Joint Programme – Neurodegenerative Diseases (JNPD) geförderte Konsortium DOMINO-HD (Multi-Domain Lifestyle Targets for Improving ProgNOsis) weitergeführt. Im Rahmen dieses Projektes soll die Lebensqualität von HK-Patienten erhoben und Interventionen, die diese verbessern könnten, evaluiert werden. Auch unter Verwendung digitaler Biomarker sollen Aspekte wie Schlaf, Ernährung und körperliche Aktivität, die bisher nicht im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen standen, auf ihre Auswirkung hinsichtlich der Lebensqualität bei HK überprüft werden.

Das weitere, unter anderem in Ulm 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 nutzen will, um bedarfsorientierte Parameter zu entwickeln und diese als E-Health-Maßnahmen für seltene neurodegenerative Erkrankungen am Beispiel der HK zu validieren. Das Protokoll für die in diesem Projekt geplante Studie wurde 2021 publiziert (van Lonkhuizen et al., Front Neurol 2021).

4.9 Neuromuskuläre Erkrankungen

Leiter/in:
PD Dr. A. Rosenbohm

4.9 Neuromuscular Outpatient Clinic

Head:
PD Dr. A. Rosenbohm

Ärzte:
Dr. A. Wassner
Dr. T. Fangerau
Dr. D. Urban
Dr. K. Lindenberg
Dr. S. Michels
Dr. M. Wiesenfahrt
Dr. F. Herrera
Dr. K. Mayer

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

Team:
Dr. A. Wassner
Dr. T. Fangerau
Dr. D. Urban
Dr. K. Lindenberg
Dr. S. Michels
Dr. M. Wiesenfahrt
Dr. F. Herrera
Dr. K. Mayer

The outpatient clinic for neuromuscular diseases is responsible for the diagnosis, therapy control, follow-up and consultation of patients with neuromuscular diseases in close cooperation with the primary treating physicians. In this context, hereditary neuropathies, congenital, degenerative, inflammatory and metabolic myopathies as well as disorders of the neuromuscular end plate and rare canal diseases are treated. In the case of minor patients with the same spectrum of diseases, there is a consultative cooperation with the Social Pediatric Center Ulm (SPZ). Patients with muscular diseases and

Erkrankungsspektrum mit dem Sozialpädiatrischen 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. Neu etabliert wurde eine interdisziplinäre kardiologisch-neurologische Muskelsprechstunde, in der Patienten mit einer Herzmuskelbeteiligung vom Neurologen und Kardiologen im Hause gemeinsam gesehen werden (Kardiologe: Dr. Radermacher).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 2021 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

cardiac involvement are cared for separately in a cardiac insufficiency consultation together with colleagues from the Cardiolo-gical University Clinic Ulm (Medical Director: Prof. W. Rottbauer). A new interdisciplinary cardiological-neurological muscle consultation has been established, in which patients with cardiac muscle involvement are seen jointly by neurologists and cardiologists (cardiologist: Dr. Radermacher).

.

Infusion therapies can be administered in the day clinic and are also established for Pompe disease (enzyme replacement therapy). For M. Pompe we have also established the possibility and care in home replacement therapy.
In 2021, about 800 patients were treated, in each case in close cooperation with the resident colleague. The now established panel diagnostics for hereditary neuromuscular diseases is offered in close cooperation with the Institute of Human Genetics of the University of Ulm and the Genetikum Neu-Ulm.

Particularly in the case of special diagnostic questions such as biochemical analyses or rare genetic defects, the examinations are carried out in close consultation with the muscle laboratory at the RKU. Of the medical staff at the outpatient clinic, PD Dr. Rosenbohm is a member of the German Muscular Dystrophy Society (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.) and since 2011 has been a member of the Muscular Dystrophy Network (MD-

vom BMBF geförderten Exzellenznetzwerk. Das Muskeldystrophie Netzwerk (MD-NET) ist eine deutschlandweite vom BMBF geförderte Arbeitsgemeinschaft zur Verbesserung der medizinischen Versorgung von Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen (Förderkennzeichen 01GM0887). Das MD-NET bündelt Kompetenzen aus ganz Deutschland zur Erforschung von Muskeldystrophien und anderen neuromuskulären Erkrankungen, 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 (ZSE) etabliert. Das Neuromuskuläre Zentrum Ulm ist dem 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 und ist inzwischen als Verein organisiert. 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

NET), a network of excellence funded by the BMBF. The Muscular Dystrophy Network (MD-NET) is a Germany-wide working group funded by the BMBF to improve medical care for people with neuromuscular diseases (funding code 01GM0887). The MD-NET bundles competences from all over Germany for the research of muscular dystrophies and other neuromuscular diseases, the hereditary sensorimotor neuropathies (HMSN/CMT) and other rare hereditary neuromuscular diseases. In addition, a cooperation with the Center for Rare Diseases of the University Hospital Ulm (ZSE) has been established for neuromuscular issues. The Neuromuscular Center Ulm has 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 region and is now organized as an association. Among others, teams from: Berlin, Bochum, Erlangen, Essen, Göttingen, Innsbruck, Munich, Münster and Ulm, consisting of neuropathologists, neurologists, pediatricians and biologists. The association of different locations and research institutions unites different disciplines and serves the better research of basics in the development of various rare muscle diseases. New is a separate consultation hour for mitochondriopathies (Dr. Urban, Dr. Lindenberg, PD Dr. Rosenbohm), after Ulm has also become the location of the Mito-NET.

Scientific projects of the working group

(Dr. Urban, Dr. Lindenberg, PD Dr. Rosenbohm), nachdem Ulm auch Standort des Mito-NETs geworden ist.
Wissenschaftliche Projekte der Arbeitsgruppe für neuromuskuläre Erkrankungen (PD Dr. A. Rosenbohm)
Parallel zu den klinischen Fragestellungen werden über die Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen Patienten für verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen rekrutiert. Im MITO-NET werden wissenschaftliche Fragen (Phänotyp, Therapieoptionen) bei 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. In 2021 gelang es, eine Kohorte von SBMA Patienten mit EKG und Kardio-MRT zu charakterisieren. 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 kern-

for neuromuscular diseases (PD Dr. A. Rosenbohm):

Parallel to the clinical questions, patients are recruited for various scientific questions via the Outpatient Clinic for Neuromuscular Diseases. In the MITO-NET scientific questions (phenotype, therapy options) in mitochondriopathies are worked on (MELAS syndrome, MERRF syndrome, chronic progressive external ophthalmoplegia, Kearns-Sayre syndrome). In parallel, we also examine patients with muscular dystrophies for cardiac involvement (cardio-MRI, event recorder, heart failure therapy).

There is a cooperation with Prof. Rottbauer/PD Dr. Buckert from the Department of Internal Medicine II (Cardiology). Here, patients with myositis and with Kennedy syndrome are examined for myocardial involvement by means of magnetic resonance imaging of the heart and are also observed in the course. In 2021, we succeeded in characterizing a cohort of SBMA patients with ECG and cardio-MRI.

There is close scientific and clinical cooperation with the imaging group headed by Prof. Dr. Kassubek with regard to the standardized use of magnetic resonance imaging of the musculature in patients with neuromuscular diseases. Here, magnetic resonance imaging examinations of patients with neuromuscular diseases are performed according to a standardized protocol in both outpatient and inpatient settings. The evaluation of the examinations is

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.
Eine vergleichende Studie zur qualitativen Evaluation von Muskel-MRT konnte zeigen, dass Muskel-MRT nicht zwischen den einzelnen histologischen Diagnosen unterscheiden kann und auch zwischen Denervierung und Myopathie bzw. Myositis eine Differenzierung nur bioptisch möglich ist:

Referenz:
Lehmann Urban D, Mohamed M, Ludolph AC, Kassubek J, Rosenbohm A. The value of qualitative muscle MRI in the diagnostic procedures of myopathies: a biopsy-controlled study in 191 patients.
Ther Adv Neurol Disord. 2021 Feb 26;14:1756286420985256. doi: 10.1177/1756286420985256.

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.

performed on the one hand under clinical differential diagnostic aspects, furthermore the image morphological characteristics of different myopathies are to be correlated with the results of skeletal muscle biopsies and electromyographic examinations.
A comparative study on the qualitative evaluation of muscle MRI was able to show that muscle MRI cannot differentiate between the individual histological diagnoses and differentiation between denervation and myopathy or myositis is only possible by biopsy:

Reference:
Lehmann Urban D, Mohamed M, Ludolph AC, Kassubek J, Rosen-bohm A. The value of qualitative muscle MRI in the diagnostic proce-dures of myopathies: a biopsy-controlled study in 191 patients.
Ther Adv Neurol Disord. 2021 Feb 26;14:1756286420985256. doi: 10.1177/1756286420985256.

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

4.10 Neuroonkologie

Leiter:
Dr. R. Kassubek
(Koordinatorin des Neuroonkologischen Zentrums Ulm)
Prof. Dr. J. Lewerenz
(Sprechstunde für paraneoplastische Syndrome und Autoimmunencephalitiden, interdisziplinäre Neurofibromatose-Sprechstunde)

4.10 Neuro-oncology

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

Team:
Dr. M. Laible
Dr. D. Rapp (seit 01.12.21)

Onkologische Fachpflegekräfte:
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,

Team:
Dr. M. Laible
Dr. D. Rapp (since 01.12.21)

Specialised oncology nurses:
B. Völskow

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

hauptsächlich Temozolomid, Lomustin (CCNU), PC(V) (Procarbazin, CCNU, Vincristin) und Bevacizumab sowie individualisierte Therapien bei bestehenden molekularen Veränderungen der Tumorzellen, für die eine zielgerichtete Therapie möglich ist, 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 ggf. in einer Registerstudie (TIGER-Studie) untersucht. Diese Studie untersuchte 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 deutlich 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

and vincristine), bevacizumab, or personalised options with molecular and targeted therapies, either as outpatient 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 2021, 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

Medizin III unter der Leitung von Frau Dr. Regine Mayer-Steinacker.
Als weiterer Fokus wird während jedem Ambulanzkontakt die Notwendigkeit einer psychoonkologischen sowie sozialmedizinischen Mitbehandlung 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 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-

with finding a place in a special care facility.

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-asso-

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 2021 wurde das seit Oktober 2017 bestehende Neuroonkologische Zentrum Ulm von OnkoZert im Rahmen eines Überwachungsaudits eine erneute Zertifizierung empfohlen. 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 Angehörigengespräche sowie Evaluation der Indikation für eine weitere psychoonkologische und sozial-

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

Scientific focus

Beyond clinical care, in 2021, 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 initiated 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 Prof. Dr. H. Nießen. Boehringer Ingelheim as well as the Department of Neurosurgery and Neuroradiology, Bezirkskrankenhaus Günzburg. 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

medizinische 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 Professor 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). Es erfolgt bei der Patientenrekrutierung und Datenerhebung eine enge Zusammenarbeit mit den Kollegen der Neurochirurgie am Bezirkskrankenhaus Günzburg sowie den Kollegen der Neuroradiologie am Bezirkskrankenhaus Günzburg.

Assoziiert mit der Neuroonkologischen Sprechstunde werden Patienten mit paraneoplastischen neurologischen

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 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 44 German centers of the GErman NEtwork for Research on AuToimmune Encephalitis (GENERATE), we also recruit patients with paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitides for the GENERATE registry and organize the follow-up examinations. The network has been granted financial support by the Bundesministerium für Bildung und Forschung in 2018.

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

Syndromen (PNS) und, hier z.T. in Kooperation mit der Sprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen, Leiter Prof. Hayrettin Tumani, Patienten mit fakultativ paraneoplastischen Autoimmunencephalitiden in der Sprechstunde für paraneoplastische Syndrome und Autoimmunencephalitiden (Prof. 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 Prof. 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 PNS 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. Hier-

für besteht ab Mai 2019 eine 3-jährige Förderung durch das BMBF. Zusätzlich konnte für den Bereich der PNS im Jahre 2021 Förderung über das Boehringer-Ingelheim University Bio-Center eingeworben werden. In dem Projekt sollen die immunologischen und molekularen Grundlagen der fehlenden Tumor-mediierten Immunsuppression bei Patienten mit PNS als auch deren Auswirkung auf der Tumorwachstum untersucht werden.
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), PNS (Cand med. Britta Greshake, Cand. med. Christian Hofmann), 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

Erfassung und Behandlung kognitiver und verhaltensbezogener Funktionsstörungen wie z. B. Störungen der Raumwahrnehmung, des problemlösenden Denkens oder der Handlungssteuerung, sind wesentliche Aufgabenfelder der klinischen Neuropsychologie. Ihren zentralen Stellenwert in der Versorgung neurologischer Patienten unterstreicht zum Einen die Häufigkeit, mit der neuropsychologische Störungen im Kontext neurologischer Erkrankungen auftreten – so leiden in den ersten Wochen über 70 Prozent der Schlaganfall-Patienten unter Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefiziten, zum Anderen die hohe Alltagsrelevanz dieser Funktionen, die dazu führen kann, dass selbst subtile Einschränkungen zu erheblichen Beeinträchtigungen im privaten und beruflichen Lebensvollzug führen können.

Unsere seit dem Jahr 2004 angebotene Sprechstunde für neurologische

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.

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

Die für unsere Klinik spezifische Kombination von Akutversorgung und medizinischer und beruflicher Rehabilitation, die komplettiert wird durch das Leistungsangebot der 2016 eröffneten Klinik für Neurogeriatrie, erlaubt im Bedarfsfall eine Behandlung im stationären Setting, die von der stationären Frührehabilitation (Phase B und C) über die Anschlussheilbehandlung (Phase D) bis hin zur teilstationären Rehabilitation nahezu alle wesentlichen Rehabilitationsstufen und -angebote (PC-gestütztes Funktionstraining; alltagspraktische Hilfen Therapie von Sprach-, Sprech-, Schluck- und Stimmstörungen) umfasst. Die enge Vernetzung mit den anderen an unserer Klinik angesiedelten Ambulanzen gestattet, wenn dies erforderlich erscheint, eine unkomplizierte und zügige Weiterverweisung.

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. MCA-Ischämie links im Bereich der Capsula interna

Visual neglect to the right in status post MCA ischemia on the left in the area of the internal capsule

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

Schwerpunkte unserer ambulanten Versorgung liegen in der differenzialdiagnostischen Aufarbeitung komplexer und chronischer Schmerzsyndrome einschließlich der medikamentösen Neueinstellung, gemäß aktueller Leitlinien der deutschen Schmerzgesellschaft. Als Teil des überregionalen Schmerzzentrums Ulms widmen wir uns insbesondere Patienten mit Kopf- und Gesichtsschmerzen und Patienten mit neuropathischen Schmerzen.
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 zur Optimierung der Analgesie. Un-

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

ter 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). Auch für Patienten mit sekundärem Kopfschmerz wie beispielsweise nach einem Schlaganfall oder einer Hirnblutung besteht eine konsiliarische Mitbehandlung. Neben Patienten mit neurodegenerativen Krankheitsbildern wurden auch Patienten mit Tumorkrankheiten schmerztherapeutisch betreut und behandelt.
Abseits medikamentöser Therapiepläne erfolgen im Rahmen eines multimodalen Konzeptes auch nicht-invasive Verfahren wie Physiotherapie, TENS-Gerät-Einsatz, sozialtherapeutische und Arbeitsplatzberatung, psychosomatische Mitbetreuung und Initiierung von schmerztherapeutischen Rehabilitationen.
Bei komplexen Schmerzsyndromen mit jeweiliger Indikationsprüfung kommt es regelmäßig auch zum Einsatz von invasiveren Verfahren wie Occipitalisblockaden, Quaddelungen und Applikation von Botulinumtoxin. Über mögliche Neuromodulationsverfahren werden Patienten individuell beraten.
Eine inhaltlich synergistische Zusammenarbeit besteht mit der Botulinumtoxin-Ambulanz, hier werden regelmäßig über die chronische Migräne hinaus gehend Patienten mit Schmerzsyndromen bei Dystonien und Spastik mit be-

selected for admission in our clinic, primarily in order to improve their condition by involvement of pharmacological options, but also to be able to offer physiotherapy and advise for rehabilitation facilities. Additional therapeutic standards such as transcutaneous electrical stimulation, nerve blocks or relaxation therapies are part of our treatment options. We also provide information and advice for neurostimulation therapy for patients with difficult pain syndromes.

Since Mai 2018 we closely cooperate with the orthopaedic department at our clinic (under the leadership of Dr. T. Zippelius) 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 for performing 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.

urteilt und behandelt.
Hausintern besteht im Rahmen eines multimodalen Settings seit 05/ 2018 eine enge Kooperation mit der orthopädischen Abteilung unter Leitung des Sektionsleiters Wirbelsäule Herrn Dr. T. Zippelius, insbesondere in der Betreuung von Schmerzpatienten mit chronischen Rückenschmerzen und Radikulopathien. Hier werden kontinuierlich 16 Patienten engmaschig multimodal schmerztherapeutisch in einem interdisziplinären Rahmen betreut und Therapiepläne erstellt. Darüber hinaus wird hausintern eine konsiliarische Mitbetreuung von Schmerzpatienten im Querschnittsgelähmtenzentrum (unter Leitung von Herrn Dr. Yorck-Bernhard Kalke) gewährleistet.
Enge klinische Kooperationen bestehen auch mit der Sektion Schmerztherapie, Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Ulm (unter Leitung von PD Dr. P. Steffen und Dr. H. Hofbauer).
Aufgrund der COVID-Pandemie erfolgten auch in dem Jahr regelmäßig virtuelle Treffen, 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, welches die quantitative sensorische Testung (QST) ermöglicht. 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

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.

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.

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 gegenwärtig virtuell 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. J. Kassubek
Dr. E. Goldberg-Bockhorn*

Ärzte:
S. Ileva
Prof Dr. E.H. Pinkhardt (bis 30.04.21)
Dr. I. Scheithauer*

(*Universitätsklinik Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde)

Etwa jeder fünfte bis sechste Patient, der einen niedergelassenen Neurologen oder eine neurologische Abteilung eines Krankenhauses aufsucht, klagt über Schwindel als Haupt- oder Begleitsymptom. 17% der Allgemeinbevölkerung und fast die Hälfte aller über 80jährigen Menschen haben in einer groß angelegten Befragung angegeben, bereits an Schwindel gelitten zu haben. Dabei sind die Symptome, die von Patienten unter dem Begriff „Schwindel“ zusammengefasst werden, vielgestaltig und erlauben ein breites Spektrum an möglichen Differenzialdiagnosen.

Seit 2012 besteht daher die interdisziplinäre Sprechstunde für „Schwin-

4.13
Vertigo and Balance Disorders Outpatient Clinic

Head:
Prof. Dr. J. Kassubek
Dr. E. Goldberg-Bockhorn*

Team:
S. Ileva
Prof Dr. E.H. Pinkhardt (unitl 30.04.21)
Dr. I. Scheithauer*

(*Universitätsklinik Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde)

Approximately one in five to six patients who are admitted to a neurologist complains of vertigo or dizziness as one symptom. About 17% of the general population and nearly half of the aged population over 80 years report that they already had suffered from vertigo or dizziness. However, the symptoms summarized by patients under these terms are heterogeneous and allow for a wide range of possible differential diagnoses. Immediate access to all diagnostic procedures, especially to diagnose a possible stroke, is mandatory for emergency patients with vertigo, thus a dedicated expertise also helps emergency patients in both departments.

del und Gleichgewichtsstörungen“ als Kooperation der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm und der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm, mit dem Ziel der interdisziplinären Integration der Synergien in der ärztlichen Expertise der Fachrichtungen Neurologie und HNO bei Schwindelerkrankungen. Die große Nachfrage mit überregionalen Zuweisungen in die Ambulanz bestätigt die Notwendigkeit einer solchen Einrichtung am Universitätsklinikum Ulm. Nachdem Prof. Pinkhardt (Chefarzt, Neurologie, Klinikum Kempten) die Neurologische Klinik verlassen hatte, übernahm Prof. Jan Kassubek zum 01.05.2021 die Leitung der Sprechstunde von neurologischer Seite. Erfreulicherweise konnte im Jahr 2021 die Anzahl der Ambulanzkontakte der interdisziplinären Sprechstunde um etwa 25% gegenüber der Zahl 2020 gesteigert werden.

Die Hochschulambulanz für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen findet im wöchentlichen Wechsel in den Räumen der Neurologischen Klinik oder der HNO-Klinik statt. 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“

The Interdisciplinary Vertigo and Balance Disorders Outpatient Clinic has, thus, been established at Ulm University Hospital in 2012 as a cooperation between the Department of Neurology and the ENT Department. The interdisciplinary approach with the synergistic integration of the clinical expertise from the fields of Neurology and ENT has successfully yielded the improvements in vertigo/dizziness patients´ diagnostic and therapeutic management. For the Neurology Department, Prof. Jan Kassubek heads the Vertigo and balance disorders outpatient clinic since May 2021. In 2021, the number of patients in the interdisciplinary outpatient clinic could be increased by about one quarter as compared to 2020.

The interdisciplinary Dizziness and Balance Disorders Outpatient Clinic is held in the outpatient clinics of the Department of Neurology and the ENT Department (alternating weekly). Patients are examined jointly by a board-certified neurologist and ENT doctor and, after taking into account the differential diagnostic considerations of both disciplines, referred to the appropriate diagnostic procedures.

The Vertigo 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, somato-

genutzt werden kann.

Die PatientInnen werden von FachärztInnen beider Fachrichtungen gemeinsam untersucht und entsprechend der differenzialdiagnostischen Abwägungen beider Fachrichtungen der indizierten weiterführenden Diagnostik zugeführt. Neben der üblichen HNO-ärztlichen und neurologischen klinischen Untersuchung erfolgt eine ausführliche apparative Diagnostik, die individuell ausgewählt und durchgeführt wird.

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
- VEMP (vestibulär evozierte myogene Potentiale)
- Drehstuhluntersuchung
- Elektromyographie, Elektroneurographie, evozierte Potentiale
- Magnetresonanztomographie des Kopfes.

sensory evoked potentials

- c/oVEMP (vestibular-evoked myogenic potentials)
- Video-oculography assisted positioning tests
- Video-oculography assisted nystagmus detection
- Subjective visual vertical testing
- Pure tone audiometry
- Speech audiometry
- Tympanometry
- Tinnitus analysis
- Magnetic resonance imaging of the head.

4.14 Neurourologie

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

F. Mangold*
Dr. med. T. Fangerau

(*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 2021 das Leistungsspektrum wegweisend erweitern. Um dem hohen Versorgungsbedarf der Patienten mit neurogener Funktionsstörung des Harntraktes gerecht zu werden, wurde das neuro-urologische Portfolio

4.14 Neuro-urology

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

F. Mangold*
Dr. med. T. Fangerau

(*Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie)

Dysfunctions in the urogenital tract usually have a significant impact on the quality of life. Urinary incontinence, pain and recurring urinary tract infections are often symptoms of a serious dysregulation of the urinary bladder and sphincter apparatus / pelvic floor and are part of the symptom complex of numerous neurological diseases. Contemporary care of neuro-urological patients includes highly individualised counselling on current treatment options.
In 2021, the interdisciplinary neuro-urology unit was able to substantially expand its range of services. In order to meet the high demands for care of patients with neurogenic dysfunction of the urinary tract, the neuro-urological portfolio was augmented. Now, complex neuro-urological services can also be offered within the RKU clinics.

erweitert. Seitdem können auch komplexe neuro-urologische Leistungen innerhalb der RKU-Kliniken angeboten werden. Neben der Uro-Sonographie, der Harnblasenspiegelung, der intravesikalen Botulinumtoxininjektion und der urodynamischen Evaluation des unteren Harntrakts besteht nun auch die Möglichkeit, endoskopische sowie offen-chirurgische Eingriffe durchzuführen. Die Entfernung von Harnblasensteinen und auch Biopsien der Harnblase stehen damit den teils multimorbiden Patient*innen zur Verfügung.
Die mittlerweile etablierte neuro-urologische Rotation wird aktuell durch Frau Fabia Mangold besetzt. Sie hat unser Team seit Dezember 2021 verstärkt.

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. Im Jahr 2021 wurden über 200 PatientInnen ambulant gesehen, entsprechend einer erheblichen Steigerung der Fallzahl um etwa 40%.

Wir sind Mitglied des interdisziplinären Kontinenz- und Beckenbodenzentrums der Universitätsklinik Ulm und

In addition to uro-sonography, urinary bladderoscopy, the intravesical injection of botulinum toxin, and urodynamic evaluation of the lower urinary tract, it is now also possible to perform endoscopic as well as open surgical procedures. The removal of urinary bladder stones and biopsies of the urinary bladder are thus available to patients who are sometimes multimorbid. The now established neuro-urological rotation is currently staffed by Ms Fabia Mangold since December 2021.

*Fabia Mangold**

The consultation, jointly conducted by specialists in neurology and urology, has been offered within the RKU clinics since summer 2019. Here, in particular, people with bladder dysfunction in multiple sclerosis, neurodegenerative Parkinsonian syndromes, stroke and paraplegia have access to neuro-urological services. Neuro-urological expertise can therefore be offered in the Department of Urology and Paediatric Urology as well as in the Department of Neurology. In 2021, over 200 patients received outpatient treatment, i.e., a significant increase in the number of cases by about 40%.

We are a member of the interdisciplinary continence and pelvic floor centre

können dank der engen Zusammenarbeit mit unseren Kooperationspartnern eine fächerübergreifende Perspektive bieten. Zudem steht uns ein überregionales Netzwerk aus Urotherapeuten, Physiotherapeuten und ambulanten Pflegediensten zur Verfügung.
Unser Ziel für 2022 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 neuro-urologische Feld in Ulm weiterentwickeln.

of Ulm University Hospital and can offer a broad interdisciplinary perspective thanks to the close cooperation with our cooperation partners. In addition, we receive support by a supra-regional network of urotherapists, physiotherapists, and outpatient nursing services.
Our goal for 2022 is to create a uro-radiology workplace in order to further strengthen neuro-urological care in Ulm, both in the outpatient and inpatient areas. Thanks to the excellent cooperation between the Urological and the Neurological University Hospital, we want to jointly further develop the scientific basis for the neuro-urological field in Ulm.

The interdisciplinary neuro-urology Team (from left to right): N. Bronnhuber, S. Tichelmann, Dr. med. T. Fangerau, Dr. med. O. Schindler, F. Mangold, Prof. Dr.med J. Kassubek, M. Sinn

4.15
Schlaganfallambulanz / Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe

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

Ärztliche Mitarbeiter:
F. Tavares (Studienarzt, bis 30.09.21)
K. Kirchmeier (Studienarzt)
S. Tribic

Study Nurse:
A. Schirmer

Die cerebrovaskuläre Arbeitsgruppe nahm auch 2021 an 10 verschiedenen klinischen Studien teil. Neben Register-Studien und nicht-interventionellen Beobachtungsstudien wurden überwiegend Interventionsstudien im Bereich der Akuttherapie aber auch Sekundärprophylaxe durchgeführt.
Auch 2022 werden zu den bestehenden Studien neue Studien der Phasen III im Bereich der Primär- als auch Sekundärtherapie geplant. Seit Ende 2021 wird das Team durch Herrn K. Kirchmeier als Studienarzt verstärkt.
Ein besonderer Dank gilt erneut unserer Study Nurse Frau Schirmer für ihre

4.15
Cerebrovascular outpatient / Cerebrovascular Working Group

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

Physicians:
F. Tavares (study investigator, uniti 30.09.21)
K. Kirchmeier (study investigator)
S. Tribic

Study Nurse:
A. Schirmer

In 2021 the cerebrovascular working group took part in 10 different ongoing clinical trials, of which, besides the register and non-interventional observational studies, were predominantly interventional studies. In addition to the existing studies, new phase III studies in the area of acute stroke therapy and secondary stroke prevention are planned for 2022. From 2022, the team will be strengthened by Mr. K. Kirchmeier as study investigator.
Special thanks again to our Study Nurse Ms. Schirmer for her excellent work. Scientifically, the members of the working group published publications in

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 gehalten. Neben den laufenden Projekten wurden weitere Projekte gestartet, sodass aktuell 11 Doktoranden durch die Arbeitsgruppe betreut werden. Zwei Doktorarbeiten konnten 2021 mit Erfolg abgeschlossen werden.

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

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 11 MD students are supervised by the working group. Two doctoral theses were successfully completed in 2021.

To 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.
We have regularly joint network meeting and a morbidity and mortality conference in one of the participating clinics. After the corona break in 2020, a very well-attended stroke symposium took place again in autumn 2021 (Fig. 1).

The in 2017 established weekly in-

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. Nach der Corona-Pause 2020 konnten wir 2021 im Herbst erneut ein sehr gut besuchtes Sychlaganfallsymposium durchführen (Abb. 1).

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. Dr. T. Kapapa aus der Neurochirurgie, dem Team von Prof. Dr. B.Mühling 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. Mit einem deutlichen Zuwachs haben wir hier fast 400 Patienten mit komplexen cerebrovaskulären Fragestellungen und Patienten für cerebrovaskuläre, sonographische Untersuchungen gesehen. Seit Mitte 2021 wird eine zusätzliche Spezialambulanz für cerebrale Mikroangiopathien angeboten.

terdisciplinary 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 2021.

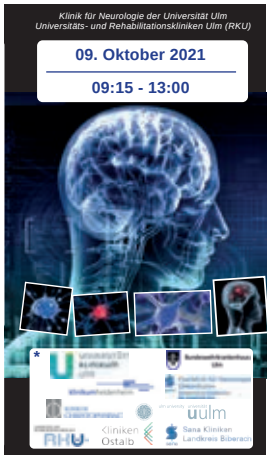


Fig. 1: *Stroke Symposium, autumn 2021*

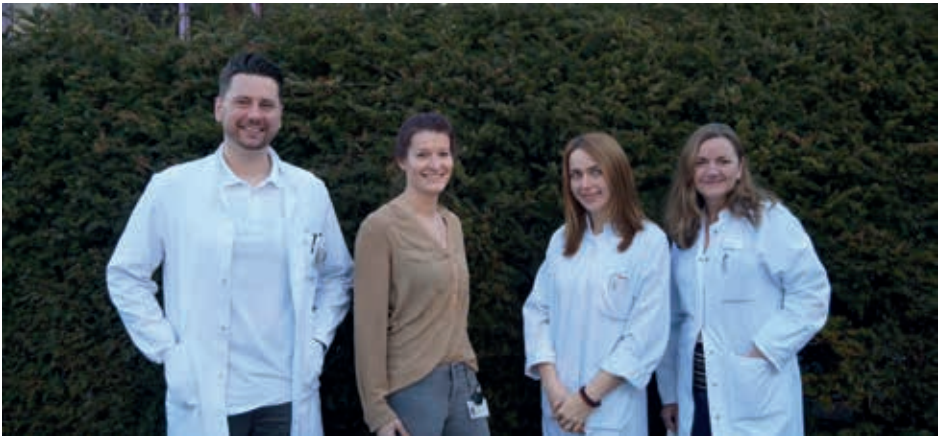
For the excellent cooperation we would like to thank Prof. Dr. T. Kapapa from the neurosurgical department, the team of Prof. Dr. B. Mühling from the vascular-surgery department and in addition the neuroradiological colleagues from the RKU.
In the post stroke care or in the case of special questions, it was possible to treat the patients in the neurovascular outpatient clinic. With a significant increase, we have seen almost 400 patients with complex cerebrovascular issues and patients for cerebrovascular, sonographic examinations. An additional outpatient clinic for cerebral

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“ findet jeden ersten Montag im Monat statt. 2022 planen diese Gruppen nach Ihrer corona-bedingten Zwangspause erneute Gruppenaktivitäten.

Unsere reguläre Aufklärungsaktion der regionalen Bevölkerung konnten auch 2021 pandemiebedingt noch nicht durchgeführt werden. Wir hoffen aber 2022 erneut auf dem Münsterplatz eine Informationsveranstaltung mit dem roten „London-Bus“ in Kooperation zur Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (SDSH) durchführen zu können.

microangiopathies is available since mid-2021.

For many years, there is a well-established and well-organized stroke support 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 place every first Monday of the month in Ulm or Blaustein. For 2022, these groups are planning new group activities after the corona break.
Our regular educational campaign for the regional population could not be carried out in 2021 due to the pandemic. Even though, we hope that, in 2022, we once more are able to conduct an information event with the red “London Bus” on the Münsterplatz, in cooperation with the Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe (SDSH).



Cerebrovascular outpatient / Cerebrovascular Working Group (from left zu right): K. Kirchmeier, A Schirmer, S. Tribic, Dr. K. Althaus

4.16
Zerebrale Mikroangiopathie

Leiterin:
Dr. M. Laible

4.16
Cerebral microangiopathy

Head:
Dr. med. M. Laible

Zerebrale Mikroangiopathien sind Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz durch Schädigung der kleinsten hirnversorgenden Gefäße. Sie treten altersabhängig in zunehmender Häufigkeit auf und stellen eine der Hauptursachen von Schlaganfällen dar. Als Risikofaktoren für ihre Entstehung konnten Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie identifiziert werden. Auch andere Faktoren, etwa Nierenfunktionsstörungen, scheinen das Erkrankungsrisiko zu erhöhen. Dennoch sind die pathophysiologischen Mechanismen der zerebralen Mikroangiopathie noch unzureichend verstanden. Trotz ihrer Häufigkeit und Bedeutung sind sie bislang in der öffentlichen Wahrnehmung und Diskussion wenig präsent. Meist wird die chronisch fortschreitende Erkrankung erst in einem späteren Stadium diagnostiziert. Dabei können Symptome manigfaltig sein und für die Erkrankung nicht spezifisch. Häufiger treten mnestische Störungen, Harninkontinenz und auch Gangstörungen auf. Insofern kommt

Cerebral microangiopathies predominantely affect the smallest vessels of the cerebral white matter. Their incidence increases by age, and they are recognized as a major cause of stroke. Arterial hypertension and diabetes have been identified as risk factors for their development. However, further possible risk factors as renal function impairment are being discussed. To date, the pathophysiology of cerebral microangiopathies is insufficiently understood. Despite their high incidence and meaning in a general health plan, public awareness for this condition is only about to develop. In the majority of cases, diagnosis is not made until an advanced stage of disease. A number of different, however unspecific symptoms may be present, e.g. mnestic deficits, bladder dysfunction or gait disturbance. As a consequence, preventive approaches are of high interest. Ceberal microangiopathies need to be distinguished from other structural affections of the cerebral white matter as inflammatory proces-

präventiven Therapieansätzen eine hohe Bedeutung zu. Abzugrenzen sind zerebrale Mikroangiopathien von anderen, nicht mikroangiopathischen Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz wie entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, als Folge von Stoffwechseldefekten oder genetisch determinierten Erkrankungen, s.g. Leukodystrophien. Die genaue Einordnung des Krankheitsursprunges ist von hoher therapeutischer und prognostischer Relevanz.

Es ist daher wichtig, solche Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie oder ätiologisch noch unklarer Erkrankung der weißen Substanz in einer Spezialambulanz zu betreuen. Neben einer optimierten Versorgung mit individuellen Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung profitieren unsere Patienten von der engen Zusammenarbeit mit unseren Kollegen der Stroke Unit und neurovaskulären Ambulanz, der Neurogeriatrie, Neuropsychologie und Epileptologie. Ferner steht unsere Ambulanz in enger Kooperation mit der Sektion Klinische Neuroanatomie (Leitung: Professorin Dr. med. D. Yilmazer-Hanke). Auf diese Weise können neueste grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse direkt an unsere Patienten weitergegeben werden. Durch die engmaschige Betreuung unserer Patienten möchten wir ein tiefergreifendes Verständnis für die Pathogenese und Therapie der zerebralen Mikroangiopathie gewinnen. Diese Spezialambulanz wird seit Herbst 2021 einmal wöchentlich angeboten.

ses, secondary to metabolic deficiencies or genetically determined diseases, so-called leucodystrophies. An exact differential diagnosis of cerebral white matter disease is of utmost therapeutic and prognostic importance.

As a consequence, treating such patients with suspected cerebral microangiopathy in a specialized outpatient clinical is crucial. We offer such patients an optimized work-up with individual recommendations for medical and non-medical treatment and a close collaboration within the neurovascular section of our hospital, neurogeriatrics, neuropsychology and epileptology. Importantly, our outpatient clinic is cooperating closely with the Clinical Neuroanatomy Section (Head: Professor D. Yilmazer-Hanke). This will allow a translation of newest findings in basic science into clinical practice. Through the close medical care for our patients, we are dedicated to develop a deeper understanding of pathogenesis and therapy of cerebral microangiopathies. Since autumn 2021, this specialized outpatient clinic is been offered on a weekly basis.

4.17 Stroke Unit

Leitung:
Dr. K. Althaus

Vertretung:
Dr. S. Müller

Ärzte:
der Stroke Unit Rotation

Mit einem Anstieg der Patientenzahlen haben wir 2021 mehr als 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 4600 Notfallvorstellungen in unserer Notaufnahme.

Von den allen Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis wurde bei 3,5% eine retinale Ischämie, bei 19% eine TIA, bei 71,3% ein ischämischer Schlaganfall und bei 6,2% eine intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung oder subdurales Hämatom diag-

4.17 Stroke Unit

Head:
Dr. K. Althaus

Deputy head:
Dr. S. Müller

Physicians:
Of the Stroke Unit rotation

With a growing number of patients, we treated more than 1,200 patients with a cerebrovascular event at the RKU in 2021, 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 more than 4600 emergency presentations in our emergency room.

Considering all patients who had a cerebrovascular event, 3.5% were diagnosed with retinal ischemia, 19 % with a TIA, 71.3 % with an ischemic stroke and 6.2 % with intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage or subdural hematoma. The majority of these patients were treated in the stroke unit, which was re-certified as a a compre-

nostiziert. Diese Patienten wurden zum überwiegenden Anteil auf der Stroke Unit behandelt, welche als überregionale Versorgungseinheit durch die Deutschen Schlaganfall Gesellschaft (DSG) 2021 erneut zertifiziert wurde. Besonders schwer erkrankte und intubierte Patienten können zudem auf unserer Neurologischen Intensivstation behandelt werden. Ebenso stieg die Zuweisungsrate externer Kliniken durch das Neurovaskuläre Netzwerk Ost-Württemberg von Patienten mit überwiegend großen Gefäßverschlüssen weiter an.

Die vor rund 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, konnte unser seit Jahren bestehender Behandlungsstandard der MRT-basierten Schlaganfall-Akutdiagnostik bestätigt werden. Hierdurch können wir auch ohne Wissen um den Zeitpunkt des Symptombeginns individualisiert eine intravenöse Lysetherapie durchführen.

hensive stroke center by the German Stroke Society (DSG) in 2021. 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 increased in 2021.

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, our treatment standard for MRI-based acute stroke diagnostic had been confirmed. This enables us to carry-out individual intravenous lysis therapy even without a certain symptom onset time.
In 2021, as in previous years, the intravenous thrombolysis rate was exceedingly high in national as well as in international comparison, with 27% of all patients with ischemic stroke with a regular door-to-needle time of less than 30 minutes.

2021 lag bei uns die intravenöse Lyserate erneut wie in den Vorjahren sowohl im nationalen wie im internationalen Vergleich äußerst hoch bei 27 % 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 Angiographieanlage konnten akut durch Frau PD Dr. Kreiser und ihr Team 140 Schlaganfallpatienten mit proximalen Gefäßverschüssen schnell und effektiv interventionell mittels Thrombektomie behandeln werden. Von den über 850 Patienten mit der Aufnahmediagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls wurden damit über 16% der Patienten einer akuten Thrombektomie zugeführt. Durch die enge und hervorragende Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neuroradiologie konnten den Patienten eine breite Palette an neuroradiologischen diagnostischen (cerebrale und spinale Angiographien) und therapeutischen Behandlungen (extrakranielle und intrakranielle Stentanlagen, Embolisationen, Aneurysmabehandlungen) angeboten werden.

Diese hohe Lyse- und Thrombektomierate basiert zum einen auf einer engen Zusammenarbeit mit dem Rettungsdienst welche die Akutpatienten

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.

PD Dr. Kreiser and her team treated about 140 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 16% of the patients underwent an acute thrombectomy. Due to the close and excellent cooperation with the Department of Neuroradiology, patients could be offered a wide range of neuroradiological diagnostic (cerebral and spinal angiographies) and therapeutic treatments (extracranial and intracranial stenting, embolizations, aneurysm treatments).

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

mit dem Ziel einer möglichst kurzen prähospitalen Zeitspanne zuweist. Zum anderen hat sich die 24/7-bereitstehende Kernspintomographie auch schon in den letzten Jahren als entscheidendes Kriterium für die 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 2021 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.

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.

The developments in 2021 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.

4.18 Notaufnahme

Leitung:
Prof. Dr. J. Kassubek

4.18 Emergency Unit

Head:
Prof. Dr. J. Kassubek

Ärzte der Notaufnahme:
Dr. K. Althaus (Oberärztliche Vertretung)
Dr. M. Kunz (1. Januar bis 30. April)
Dr. S. Michels (1. Januar bis 30. Juni)
Dr. D. Rapp (1. Januar bis 30. September)
Dr. K. Kandler (1. Mai bis 30. Juni)
Dr. D. Dodier (1. Juli bis 31. Dezember)
Dr. K. Engelhardt (1. Juli bis 31. August)
F. Herrera (1. Oktober bis 31. Dezember)
F. Greiner (Vertretung September bis Dezember)

Aufgrund der stetig wachsenden Zahl an notfällig vorgestellten neurologischen Patienten besteht seit 2016 die Notaufnahmestation im RKU. Im Jahr 2021 kam die Notaufnahme, mit einem umfangreichen Hygienekonzept bei fortbestehender Pandemie-Situation, ihrer Aufgabe in der Versorgung neurologischer Patientinnen/Patienten der Region nach, die Zahl der Notfall-Aufnahmen stieg mit über 4600 gegenüber dem Vorjahr um mehr als 300 an. So konnte die Notaufnahmestation den bei ihrer Einrichtung formulierten Anspruch einer optimierten Patienten-Akutbehandlung nach neuesten Er-

Physicians:
Dr. K. Althaus (Senior physician representation)
Dr. M. Kunz (January 1st to April 30th)
Dr. S. Michels (January 1st to June 30th)
Dr. D. Rapp (January 1st to September 30th)
Dr. K. Kandler (May 1st to June 30th)
Dr. D. Dodier (July 1st to December 31st)
Dr. K. Engelhardt (July 1st to August 31st)
F. Herrera (October 1st to December 31st)
F. Greiner (representation September bis December)

Due to a constantly growing number of emergency patient admissions to the Department of Neurology, University Hospital Ulm at RKU, the emergency unit has been established in 2016. In 2021, the emergency unit, with a strict hygiene concept for the ongoing COVID-19 pandemic situation, could care for more than 4,600 emergency patient admissions which is an increase of more than 300 patients in comparison to 2020. Thus, the emergency unit could fulfill its priority task of the optimisation of the acute medical care for neurological emergency patients, with optimised SOPs following up-to-date

kenntnissen der evidenzbasierten Medizin und Pflege erfüllen.
Die Notaufnahme ist eine eigene Organisationseinheit mit einem multiprofessionellen Team und gehört der Stufe der Maximalversorgung an. Sie ist die Eintrittspforte für alle ungeplanten Akutpatienten in unserer Klinik; ein Schwerpunkt liegt natürlich in der Schlaganfallversorgung, bei der der MRT-Standard sich nachhaltig als wesentlich bei der Behandlung erweist (Althaus et al., Ther Adv Neurol Disord 2021). Darüber hinaus zeigte sich erneut, dass Patienten aus dem gesamten Spektrum neurologischer Erkrankungen von der Struktur der Notaufnahmestation profitieren.

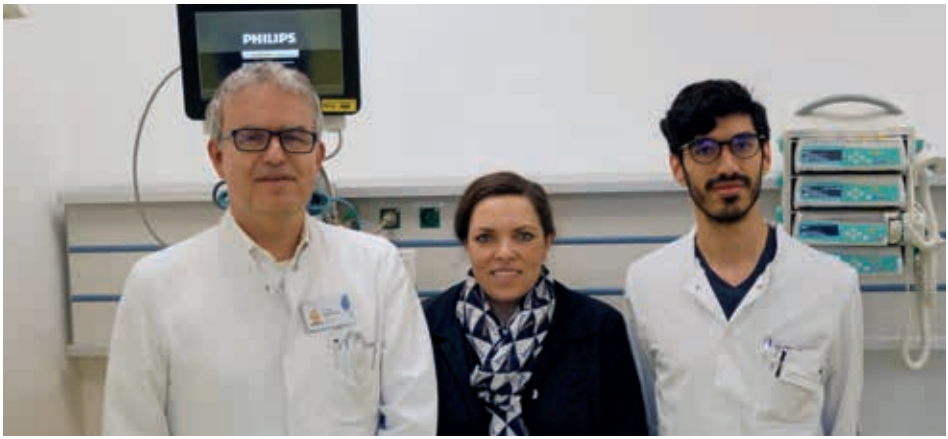
standards of evidence-based medicine.

The emergency unit has a multiprofessional team and constitutes the highest level of maximum care, for all emergency patients in our clinic. One focus is the diagnostic and acute therapeutic care for strokes, with an advantageous and sustainable MRI-based acute treatment concept (Althaus et al., Ther Adv Neurol Disord 2021). Beyond stroke care, it could be shown that all neurological emergency patients benefit from the emergency unit´s infrastructure.

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 2021 wurden 140 Angiographien zur Revaskularisierung durchgeführt.

Weitere elementare Bestandteile der Infrastruktur sind neben der Notfallversorgung auch die Differenzialdiagnostik, wozu Untersuchungsmethoden wie EEG und Liquoranalytik 24/7/365 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.

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 2021, 140 patients could be referred to catheter angiography / revascularisation. In addition, diagnostic procedures like EEG and CSF diagnostics are available 24/7/365. 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 (oberärztlicher Leiter Notaufnahme), C. Bothner (Pflegedirektorin), F. Herrera (Arzt Notaufnahme)

4.19 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.

4.19 Intensive Care Unit

Head:
PD Dr. med. Sarah Jesse

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

Approximately 1,300 patients are treated annually in the interdisciplinary intensive care unit with 9 ventilation positions, which is run by neurological and anesthesiological methods; 90% of them are recruited from the neurological patient population, the remaining 10% are orthopedic or paraplegic patients requiring intensive treatment, and around 60% of all patients require ventilation.
The following neurological diseases are particularly represented: cerebrovascular diseases, brain edema or increased intracranial pressure, acute bacterial and viral CNS inflammations, myasthenic and cholinergic crises, Guillain-Barré polyradiculitis and severe exacerbations of neurodegenerative diseases, various forms of delirium, neuroleptic malignant syndrome and intoxications. Further emphases are the therapy of the convulsive and non-

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 der Jahre 2020 und 2021 sind 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

convulsive status epilepticus as well as the indications for neurosurgical interventions for space-occupying cerebral infarctions, intracranial bleeding and CSF circulation disorders. In addition, diagnostic measures are carried out to determine brain death.

The equipment of the intensive care unit of the RKU allows all procedures of modern intensive medicine such as cardiovascular therapies, differentiated ventilation techniques, kidney replacement procedures, extended hemodynamic and neuroinvasive monitoring, which are used, among other things, in the therapy of multiple organ failure in the context of sepsis.

A particular challenge in 2020 and 2021 is the additional care of intensive care patients suffering from COVID-19 in the RKU, which was a new experience for the intensive care team. Thanks to the concepts drawn up by Hygiene and the extraordinary commitment of intensive care, these patients were able to receive excellent care in addition to the usual patient population in our intensive care unit.

In addition to intensive medical training for neurological colleagues as part of specialist training and further education, the goals for the next few years are the expansion of our patient spectrum in cooperation with the neuroradiology department, which has been newly occupied since 2021. In addition, close cooperation with the operative intensive care unit of the university hospital is planned, so that the

seit 2021 neu besetzten Neuroradiologie dar. Zudem ist eine enge Kooperation mit der operativen Intensivstation des Uniklinikums geplant, so dass die Möglichkeit der Rotation für Auszubildende angeboten werden kann.

possibility of a rotation can be offered for trainees.

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

4.20 Geriatrie in der Neurologie

Leiter:
Prof. Dr. A.C. Ludolph

Team:
Prof Dr. E.H. Pinkhardt (bis 30.04.21)
Prof. Dr. J. Kassubek
PD Dr. A. Rosenbohm
Prof. Dr. I. Uttner
Dr. M.J. Hartmann
H. Mohamed Amine
B. Nour
I. Larbaa
S. Sanjay

Psychologen:
S. Spohn, M.Sc.
C. Vazquez, M.Sc.
J. Finsel M.Sc.
O. Helczyk M.Sc.
Dipl. Psych. U. Tanevski

Stationäre Betreuung geriatrischer Patienten in der Neurologischen Klinik

In den letzten Jahren hat sich aufgrund des demographischen Wandels eine zunehmende Verschiebung des Alterspektrums der behandelten Patienten ins höhere Lebensalter ergeben. In der

4.20 Geriatrics in Neurology

Head:
Prof. Dr. A.C. Ludolph

Team:
Prof Dr. E.H. Pinkhardt (unitl 30.04.21)
Prof. Dr. J. Kassubek
PD Dr. A. Rosenbohm
Prof. Dr. I. Uttner
Dr. M.J. Hartmann
H. Mohamed Amine
B. Nour
I. Larbaa
S. Sanjay

Psychologists:
S. Spohn, M.Sc.
C. Vazquez, M.Sc.
J. Finsel M.Sc.
O. Helczyk M.Sc.
Dipl. Psych. U. Tanevski

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

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

Im gesamten RKU wurden 2021 rund 3.200 Patienten mit einem Alter über 65 Jahre stationär behandelt, davon etliche mit geriatrischem Kontext. In der Neurologie waren insgesamt knapp 51 % der stationär behandelten Patienten über 65 Jahre, davon 20 % 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

older people increases, the professional 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 2021, around 3.200 patients over the age of 65 were hospitalized in the entire, several of them with a geriatric context. Almost 51 % of all patients were over 65 years old, and 20 % 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 everyday life.

zusammenarbeiten. Nach Abschluss 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

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

entwickelt, dem der Ansatz der Selbsterhaltungstherapie (SET) zugrunde 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

patient's treatment. Planning of further care and social participation of our patients after the end of their stay is an important part of our treatment task. This is intended to make stationary stay an opportunity to improve the life of people with dementia and their relatives in the best possible way. In this way, the inpatient stay should also be seen as a "window of opportunity".
As part of the construction of the station, extensive training measures were employed for the occupational groups involved, and these continue to be regularly offered as part of a comprehensive advanced training program open to all members of the GZU.

In cooperation with Diakonie Ulm, we can offer now a low-threshold social counseling service for people with dementia and their caregivers funded by the BMSFSJ. 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, Blaubeuren and Langenau (Alb-Donau

offensteht, weiterhin regelhaft angeboten 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. 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 Denkinger, ist gemäß Geschäftsordnung

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. 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 neurodegenerative diseases (see the respective research groups). Over the past year,

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. 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.

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 and the Department of Neurology.

Teaching Geriatrics

In 2021, 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 (Dr. Althaus, Dr. Wurster, PD Dr. Jesse, PD Dr. Rosenbohm) Web seminar
- Integrated seminar - Module 9 “At the age of 66” (Prof. Dr. Uttner)

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.

Lehre Geriatrie

Auch im Jahr 2021 wurde die Lehre wieder exzellent evaluiert.
Die Aspekte der Besonderheiten der Betreuung neurogeriatrischer Patienten wurden in folgenden Lehrveranstaltungen hervorgehoben:

- Q7, Medizin des Alterns (Dr. Althaus, Dr. Wurster, PD Dr. Jesse, PD Dr. Rosenbohm) als Web-Seminar
- Integriertes Seminar-Modul 9 „Mit 66 Jahren“ (Prof. Dr. Uttner)

Die Patienten werden in der Musik und Kunsttherapie noch richtig gefördert und werden noch zu echten Künstlern.

The patients are still properly encouraged in music and art therapy and become real artists.

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. rer. Nat. J. Scekic-Zahirovic
G. Yartas

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

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. rer. Nat. J. Scekic-Zahirovic
G. Yartas

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

Modelle auf der Grundlage von Mutationen in der Superoxid-Dismutase 1, ein Knock-in-Modell auf der Grundlage von Mutationen im FUS-Gen (ursprünglich von Luc Dupuis entwickelt), ein transgenes Modell von TDP-43 (ursprünglich von Philip Wong entwickelt); wir untersuchen auch zwei Modelle der SMA im Rahmen nationaler Kooperationen und wir untersuchen auch doppelt-transgene Mausmodelle, um neue Modifikatoren der Motoneuronenanfälligkeit zu identifizieren.

the FUS gene (originally developed by 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.

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

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

Wir sind dabei, neue Modelle durch internationale Kooperationen zu erwerben. 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 Einzelebenenbeleuchtung), um mehrere Skalen der anatomischen Auflösung abzude-

We also provide an AAV production platform to enable virus-based ALS models, including local injection and global expression of mutant proteins. 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

cken; wir setzen eine Reihe etablierter und neu entwickelter motorischer 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 gemeinsam genutzt werden. Wir arbeiten eng mit anderen Gruppen in der Abteilung zusammen, um den Einsatz von Kleintier-MRT für strukturelle Bildgebung, Diffusions-Tensor-Bildgebung und Magnetresonanzspektroskopie in ALS-Modellen zu ermöglichen (und wir freuen uns darauf, die multimodalen Bildgebungsansätze durch die Zusammenarbeit mit mehreren Gruppen auf dem Campus weiter auszubauen).
Unsere Forschung wird in enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Luc Dupuis (INSERM, Straßburg, Frankreich), Dr. Francesco Roselli (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Ulm) und Prof. Dr. P. Wong, Johns Hopkins University, Baltimore, durchgeführt. Wir arbeiten eng mit dem Bildgebungszentrum „Molecules to Man“ der Universität Ulm zusammen.

mediators of disease shared by multiple disease models. We enact strong collaborations with other groups in the department to enable the use of small-animals MRI for structural imaging, diffusion-tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy in ALS 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), 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 (Epidemiology)
Prof. Dr. D. Rothenbacher (Epidemiology)

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 2600 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 2021 ist es gelungen, einige Biomarker aus Daten des Registers zu gewinnen und interessante Hinweise zum Verlauf der Erkrankung zu erhalten.

Aktivitätsniveau als Einflussgröße und Frühsymptom identifiziert

Wer im Beruf schwere körperliche Arbeit verrichtet, erkrankt offenbar häufiger an Amyotropher Lateralsklerose (ALS) als zum Beispiel Büroangestellte. Insgesamt scheint das Aktivitätsniveau Einfluss auf Krankheitsentstehung und -verlauf zu haben: Die Forschenden aus Neurologie und Epidemiologie haben einen plötzlichen Abfall der körperlichen Betätigung erstmals als ALS-Frühsymptom

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.

Activity level identified as influencing factor and early symptom
People who perform heavy physical work at work apparently develop amyotrophic lateral sclerosis (ALS) more frequently than office workers, for example. Overall, the level of activity seems to have an influence on the development and progression of the disease: Neurology and epidemiology researchers first identified a sudden drop in physical activity as an early symptom of ALS and showed that moderate exercise after disease onset increases average survival. Now the study, based on the extensive ALS Registry Swabia, has appeared in „Neurology.“
Do physically hard-working stonema-

identifiziert und gezeigt, dass moderate Bewegung nach Krankheitsbeginn die durchschnittliche Überlebensdauer erhöht. Nun ist die Studie, die auf dem umfangreichen ALS-Register Schwaben basiert in „Neurology“ erschienen. Haben körperlich schwer arbeitende Steinmetze, Holzfäller oder Spitzensportler ein erhöhtes Risiko an Amyotropher Lateralsklerose zu erkranken? Und kann physische Aktivität den Krankheitsverlauf beeinflussen? Diese Forschungsfragen waren Ausgangspunkt einer umfangreichen Studie der Ulmer Universitätsmedizin, in der die gesamte Lebensspanne der Teilnehmer betrachtet wird. „Bereits seit den 1960-er Jahren wird schwere körperliche Arbeit oder ungewöhnliche körperliche Aktivität als ALS-Risikofaktor diskutiert. Auslöser waren die Erkrankungen des prominenten US-Baseballspielers Lou Gehrig und einiger italienischer Fußballspieler an Amyotropher Lateralsklerose“, erklärt Professor Albert Ludolph, Ärztlicher Direktor der Universitätsklinik für Neurologie (RKU).
Die Studienlage, ob körperlich schwere Arbeit Krankheitsentstehung und -verlauf beeinflusst, ist bisher uneindeutig.

Aktivitätsniveau in verschiedenen Lebensphasen

Die Basis bildet das ALS-Register Schwaben, in dem seit 2010 alle neu diagnostizierten Fälle der Region erfasst sind. Für die aktuelle Studie haben 393 ALS-Erkrankte sowie 791 gesunde Kontrollpersonen in stan-

sons, lumberjacks or top athletes have an increased risk of developing amyotrophic lateral sclerosis? And can physical activity influence the course of the disease? These research questions were the starting point for an extensive study at Ulm University Medical Center, which looked at the entire lifespan of the participants. „Heavy physical work or unusual physical activity has been discussed as an ALS risk factor since as early as the 1960s. This was triggered by the illnesses of the prominent U.S. baseball player Lou Gehrig and several Italian soccer players with amyotrophic lateral sclerosis,“ explains Professor Albert Ludolph, Medical Director of the University Department of Neurology (RKU).
Studies on whether physically demanding work influences the development and progression of the disease have so far been inconclusive.

Activity level in different phases of life

The ALS Registry Swabia, which has recorded all newly diagnosed cases in the region since 2010, forms the basis. For the current study, 393 ALS sufferers and 791 healthy control subjects gave information in standardized interviews about the duration and type of their activities in different phases of life (at 20, 30, 40, 50 and 60 years of age). They were asked to classify physical stress at work and during leisure time: First, into „sweaty activities“ such as intense sports or the work of a farmer, construction worker or stonemason. And secondly, into „light exertion“ such as office work or cycling. From these

dardisierten Interviews Auskunft über Dauer und Art ihrer Aktivitäten in verschiedenen Lebensphasen gegeben (mit 20, 30, 40, 50 und 60 Jahren). Dabei wurden sie gebeten, physische Belastungen bei der Arbeit und in der Freizeit einzuteilen: Zum einen in „schweißtreibende Aktivitäten“ wie intensiven Sport oder die Arbeit eines Landwirts, Bauarbeiters oder Steinmetzes. Und zum anderen in „leichte Anstrengungen wie Bürotätigkeiten oder Radfahren. Aus diesen Angaben berechneten die Forschenden den „MET-Wert“, also die Energie-Aufwendung bezogen auf Stunden pro Woche (1 MET= Sauerstoffverbrauch von 3,5 ml/kg/min).

Offenbar hängt die körperliche Gesamtaktivität der Studienteilnehmenden nicht mit einem erhöhten ALS-Risiko zusammen. Erkrankte und Kontrollgruppe gaben auf die Lebensspanne bezogen ein vergleichbares Belastungsniveau an. Bei den ALS-Patientinnen und -Patienten zeigte sich allerdings, dass bereits vor Symptombeginn subklinische Verschlechterungen oder krankheitsbezogene Veränderungen des Stoffwechsels sowie des Lebensstils eintreten, die zu einem Abfall der körperlichen Aktivität führen. Weiterhin hängt die mittlere Überlebensdauer nach der Diagnose offenbar mit dem Aktivitätsniveau zusammen: Die kürzeste Überlebensspanne mit 15,4 Monaten hatten inaktive ALS-Erkrankte. Aber auch die körperlich agilste Gruppe verstarb bereits nach durchschnittlich 19,3 Monaten. Bei einem moderaten Betätigungslevel

data, the researchers calculated the „MET value“, i.e. the energy expenditure related to hours per week (1 MET= oxygen consumption of 3.5 ml/kg/min). Apparently, the overall physical activity of the study participants was not related to an increased risk of ALS. Sufferers and control group reported comparable levels of exertion over the lifespan. However, ALS patients showed that subclinical deterioration or disease-related changes in metabolism and lifestyle already occur before symptom onset, leading to a decrease in physical activity. Furthermore, mean survival after diagnosis appears to be related to activity levels: ALS sufferers who were inactive had the shortest survival span at 15.4 months. However, even the most physically active group died after an average of 19.3 months. At a moderate activity level of 10.5 MET/h per week - corresponding to about two hours of cycling per week during this period - the mean survival time was highest at 29.8 months. With the drop in activity about 5 years before diagnosis, we primarily discovered another metabolism-associated early symptom of ALS. We also demonstrated that physical activity influences survival even after symptom onset. The possible effects of disease-related metabolic or lifestyle changes on activity levels need to be investigated in more detail in future research projects. But already the study shows ALS patients opportunities to influence the course of the disease themselves without medication: Even after symptom onset, we would advise moderate exercise.
The current study has several advan-

von 10,5 MET/h pro Woche – das entspricht etwa zwei Stunden Fahrrad fahren pro Woche in diesem Zeitraum – war die mittlere Überlebensdauer mit 29,8 Monaten am höchsten. Mit dem Aktivitäts-Abfall etwa 5 Jahre vor der Diagnose haben wir vor allem ein weiteres stoffwechselassoziiertes Frühsymptom der ALS entdeckt. Außerdem konnten wir zeigen, dass körperliche Aktivität auch nach Symptombeginn die Überlebensdauer beeinflusst. Die möglichen Auswirkungen krankheitsbedingter Veränderungen des Stoffwechsels oder des Lebensstils auf das Aktivitätsniveau müssen in künftigen Forschungsvorhaben genauer untersucht werden. Aber schon jetzt zeigt die Studie ALS-Patientinnen und -Patienten Chancen auf, wie sie den Krankheitsverlauf ohne Medikamente selbst beeinflussen können: Auch nach Symptombeginn würden wir zu moderater Bewegung raten.

Die aktuelle Studie hat mehrere Vorteile: Zum einen bietet das umfangreiche ALS-Register Schwaben eine einmalige Datengrundlage und zum anderen sorgt die Umrechnung der körperlichen Gesamtaktivitäten in METs für eine größere Vergleichbarkeit. Die Erinnerung der Studienteilnehmer an teilweise weit zurückliegende Aktivitäten könnte hingegen eine Einschränkung sein.

Das ALS-Register Schwaben und die nun veröffentlichte Studie werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt.

tages: First, the extensive ALS Registry Swabia provides a unique data basis and second, the conversion of total physical activities into METs ensures greater comparability. On the other hand, the recollection of the study participants of activities partly in the distant past could be a limitation.

The ALS-Register Schwaben and the now published study are supported by the German Research Foundation (DFG).

Reference:
Life Course of Physical Activity and Risk and Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis in a German ALS Registry. Angela Rosenbohm, Raphael Peter, Johannes Dorst, Jan Kassubek, Dietrich Rothebacher, Gabriele Nagel, Albert C Ludolph, The ALS Registry Swabia Study Group. Neurology 2021; 97 (19): e1955-1963.

Literaturhinweis:
Life Course of Physical Activity and Risk and Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis in a German ALS Registry. Angela Rosenbohm, Raphael Peter, Johannes Dorst, Jan Kassubek, Dietrich Rothebacher, Gabriele Nagel, Albert C Ludolph, The ALS Registry Swabia Study Group. Neurology 2021; 97 (19): e1955-1963.

5.3 Neurologisches Apherese - und Therapiezentrum (NATZ)

Leiter:
Prof. Dr. J. Dorst
Prof. Dr. H. Tumani
PD Dr. M. Senel

Team:
Dr. Z. Elmas
Dr. T. Fangerau
Dr. A. Wassner

Pflegerische Leitung:
H. Lehner

Pflegeteam:
L. Neumann
M. Furch
L. Wawrowitsch
S. Linder
G. Gierlich
T. Koch
J. Fischer

Das Neurologische Apherese- und Therapiezentrum (NATZ; Abb.1) ist eine moderne Therapie- und Überwachungseinheit in der Neurologischen Klinik, in der innovative neurologische Therapien durchgeführt werden. Ein Teil dieser Therapien wird im Rahmen

5.3 Neurological Center for Apheresis and Therapies (NATZ)

Head:
Prof. Dr. J. Dorst
Prof. Dr. H. Tumani
PD Dr. M. Senel

Team:
Dr. Z. Elmas
Dr. T. Fangerau
Dr. A. Wassner

Pflegerische Leitung:
H. Lehner

Pflegeteam:
L. Neumann
M. Furch
L. Wawrowitsch
S. Linder
G. Gierlich
T. Koch
J. Fischer

The Neurological Center for Apheresis and Therapies (Neurologisches Apherese- und Therapiezentrum, NATZ; figure 1) is a modern unit for therapy and monitoring within the Department of Neurology, which focuses on innovative neurological therapies. Some

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 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. Im NATZ werden jährlich über 600 Apheresetherapien (davon um die 500 Immunadsorptionen) durchgeführt bei weiter steigender Tendenz (Abb.2).

Den therapeutischen Effekt von Immunadsorption und Plasmapherese auf die einzelnen Krankheitsbilder sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Apheresetherapien untersuchen wir systematisch im Rahmen von IITs. So konnten wir in den vergangenen Jahren bereits den positiven Effekt der Immunadsorption bei Patienten mit steroid-refraktärem MS-Schub und im Langzeitverlauf von Patienten mit therapie-refraktärer CIDP belegen. In 2021 initiierten wir eine weitere klinische Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Immunadsorption beim GBS. Es handelt sich hierbei um eine

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 include the well-known plasma exchange (PE) in which the patient`s plasma is partially exchanged by a replacement solution, and immunoadsorption (IA) in 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. Over 600 therapies (thereof about 500 immunoadsorptions) are conducted yearly with an increasing trend in the NATZ.

We are continuously and systematically investigating the therapeutic efficacy as well as safety and tolerability of immunoadsorption and plasma exchange in various indications in the context of IITs. During the last years, we were able to demonstrate the beneficial effect of immunoadsorption in patients with steroid-refractory MS relapse as well as beneficial long-term effects in therapy-refractory patients with CIDP. In 2021, we initiated another clinical trial investigating efficacy and tolerability of immunoadsorption in patients with GBS. This study is a prospective observational trial in 30 patients which compares all available therapies in GBS (IA, PE, and intravenous immunoglobulins (IVIg)). Moreover, we

prospektive Beobachtungsstudie mit 30 Patienten, bei der alle drei beim GBS zur Verfügung stehenden Therapien (IA, PE und intravenöse Immunglobuline (IVIg)) miteinander verglichen werden. Darüber hinaus planen wir eine randomisierte Therapiestudie zur Wirksamkeit der Immunadsorption vs. IVIg bei 20 Patienten mit CIDP.

are planning a randomized controlled study investigating the efficacy of immunoadsorption vs. IVIg in CIDP.

Our randomized controlled trial investigating the efficacy of CRP apheresis in ischemic stroke was continued in 2021.

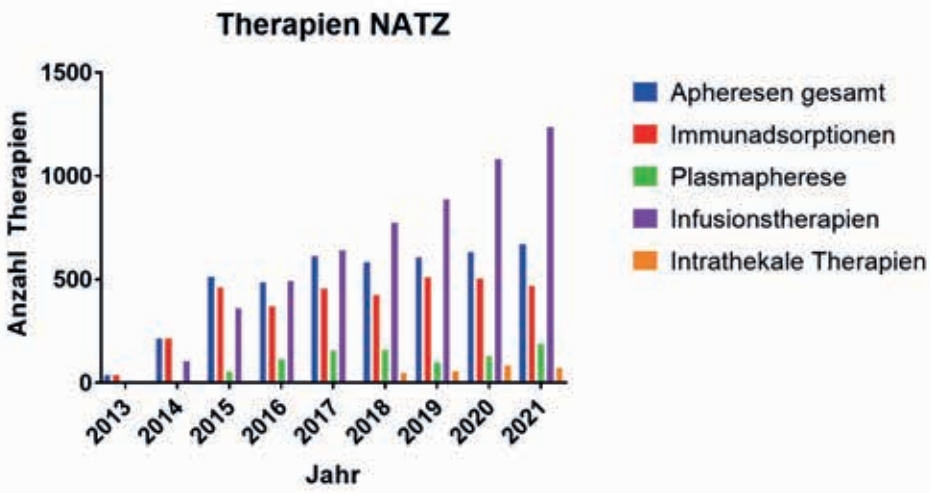


Abbildung 2: Behandlungszahlen des Neurologischen Apherese- und Therapiezentrums (NATZ) zwischen 2013 und 2021.

Figure 2: Numbers of therapies conducted in the Neurological Center for Apheresis and Therapies (NATZ) between 2013 and 2021.

Unsere randomisierte klinische Studie, die den Effekt einer selektiven CRP-Apherese auf den Krankheitsverlauf beim ischämischen Schlaganfall untersucht, wurde in 2021 fortgeführt. Das Verfahren basiert auf Untersuchungen, die belegen, dass nicht durch Infektionen bedingte CRP-Erhöhungen immunologische Effekte triggern, die zur Phagozytose geschädigter, aber potentiell noch zu rettender Nervenzellen führen und das Outcome mög-

The procedure is based on research which shows that CRP elevations after ischemic stroke trigger immunological effects which ultimately lead to phagocytosis of damaged, but still salvageable neurons, potentially worsening the clinical outcome.

Apart from apheresis, we conduct the intrathecal application of antisense oligonucleotides in patients with spinal muscular atrophy (SMA), M. Hunting-

licherweise verschlechtern.
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. Ein stetiger, starker Anstieg zeigt sich auch bei der Zahl der jährlich durchgeführten intravenösen Infusionstherapien (Abb.2).
Um den steigenden Behandlungszahlen Rechnung zu tragen, wird das Areal des NATZ derzeit baulich vergrößert, die neuen Behandlungsräume werden voraussichtlich Mitte 2022 fertig gestellt.

ton, and amyotrophic lateral sclerosis (SOD1 mutation) as well as multiple other clinical studies for various neuromuscular disorders in the NATZ. We also registered a steady, strong increase of intravenous infusion therapies conducted each year (figure 2).

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, PD Dr. M. Senel, Prof. Dr. H. Tumani

5.4 Klinische Neuroanatomie: Pathoanatomie neurodegenerativer Erkrankungen (AG Braak & Del Tredici-Braak)

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

Technische Assistentin:
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', Pathologie der neuritischen Plaques
- Morbus Parkinson: Alpha-Synuklein-Protein 'seeding' und 'strains'
- im zentralen und enterischen Nervensystem
- Silberkorn Krankheit: Morphologie einer relativ unbekannten Tauopathie

5.4 Clinical Neuroanatomy: Pathoanatomy of neurodegenerative diseases (WG Braak & Del Tredici-Braak)

Group Leaders:
Prof. Dr. H. Braak
Dr. Dr. K. Del Tredici-Braak

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, pathology of neuritic plaques
- 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.

- Amyotrophe Lateralsclerose: Ausbreitungswege des phosphorylierten Proteins TDP-43 im Zytoplasma.

Morbus Alzheimer:
Derzeit liegt der Schwerpunkt in der Analyse der verschiedenen Konformationen des Tau-Proteins in allen 6 Stadien der Erkrankung. Kooperationen mit Prof. Marc I. Diamond (University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA) und Prof. Amy F.T. Arnsten (Yale University, New Haven, CT, USA).

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).

Amyotrophe Lateralsklerose:
Die 2013 veröffentlichte neuropathologische Stadiengliederung dient als Grundlage zur Interpretation von Befunden mit bildgebenden Verfahren mit dem Ziel, Stadien der Erkrankung auch an Patienten zu diagnostizieren. Diese Studien erfolgen in Zusammenarbeit mit Prof. J. Kassubek, Prof. A.C. Ludolph, Prof. D. Lulé und Prof. D. Yilmazer-Hanke (Abteilung Neurologie, Universität Ulm). Hinzu kommt eine Studie des Rückenmarks bei ALS mit den Antikörpern Synaptophysin,

- Amyotrophic Lateral Sclerosis: Possible spreading patterns of the protein TDP-43 based on neuroimaging studies.

Alzheimer's disease:
In focus was on the analysis of tau seeding and different tau protein conformations in the brain. Cooperations with Prof. Marc I. Diamond (University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA) and with Prof. Amy F. T. Arnsten (Yale University, New Haven, CT, USA).

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 and spreading throughout the nervous system. Cooperation with Dr. Ronald Melki and Dr. Alexis Fenyi (Institut Francois Jacob (MIRCen), CEA and Laboratory of Neurodegenerative Diseases, France).

Amyotrophic Lateral Sclerosis:
The neuropathological staging concept proposed in 2013 continues to serve as a basis for interpreting the findings by means of in vivo neuroimaging with the goal of diagnosing the disease and disease progression. Cooperation with Prof. J. Kassubek, Prof. A.C. Ludolph, Prof. D. Lulé, and Prof. D. Yilmazer-Hanke (Department of Neurology, University of Ulm). In addition, a study of the ALS spinal cord using synaptophysin, gephyrin, and VGLUT1 antibodies

Gephyrin und VGLUT1 in Zusammenarbeit mit Prof. F. Roselli (Abteilung Neurologie, Universität Ulm).

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

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

is in progress in cooperation with Prof. F. Roselli (Department of Neurology, University of Ulm).

Expertise:
Immunohistochemistry, light microscopy, anatomically-based analysis of the lesional distribution patterns of various neurodegenerative diseases of the human nervous system.

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

Heiko Braak bei der Verleihung des Großen Bundesverdienstkreuzes (2018)
Heiko Braak at the award of the Grand Cross of Merit of the Federal Republic of Germany (2018)

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 Molecular 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 mar-

unseren Untersuchungen die pathologischen 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

kers of cortical cerebral microinfarcts, which allowed us a better characterization 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

von humanen zerebralen Mikroangiopathien zu erforschen, arbeitet unsere 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 und bei M. Alzheimer analysiert.

Im Berichtjahr war der Fokus der Arbeiten die Analyse der Expression von Biomarkern im Gehirn bei zerebrovaskulären Störungen. Da Gefäßpathologien, die für die VaD typisch sind, auch häufig bei neurodegenerativen Erkrankungen vorkommen, gibt es eine Überlappung veränderter „Biomarker" im Liquor cerebrospinalis oder im Blut. Neuere vielversprechend Biomarker für die Frühdiagnose bzw. Differenzierung der Alzheimer-Pathologie von zerebrovaskulären Veränderungen sind Chitinase-3-like 1 (CHI3L1; alias YKL-40) und Chitinase 1 (CHIT1). Obwohl es viele Studien über die Konzentration dieser Biomarker im Liquor und Blut bei demenziellen Erkrankungen gibt, ist bisher erstaunlich wenig über deren Expression in einzelnen Arealen im Gehirn, Veränderungen der Expression im zeitlichen Verlauf und die Unterschiede zu M. Alzheimer bekannt. CHI3L1 kommt zwar vermehrt im Liquor bei M. Alzheimer vor, wobei die bisherigen Ergebnisse bei der VaD eher unschlüssig sind. Die Rolle des in phagozytotischen Makrophagen exprimierten CHIT1 ist bei VaD ebenfalls unklar. In einem ersten Schritt haben wir deswegen die Expression dieser Marker bei VaD im Gehirn histologisch untersucht. Als nächstes ha-

Ulm University on the establishment of animal models. The aim of the latter investigations is to study the role of astrocytic NF-κB activation in VaD and Alzheimer's disease.

In the current year, the focus of our work was the analysis of the expression of biomarkers in the brain in cerebrovascular diseases. Since vascular pathologies typically found in VaD are often also observed in Alzheimer's disease, there is overlap in a number of „dysregulated biomarkers" in the cerebrospinal fluid and in blood. Novel biomarkers that are promising for the early diagnosis neurodegenerative diseases and the differentiation of Alzheimer-related pathology from cerebrovascular changes are Chitinase-3-like 1 (CHI3L1; alias YKL-40) and Chitinase 1 (CHIT1). Despite numerous clinical studies on the concentration of these biomarkers in CSF and blood in dementia disorders, little is known on the distribution pattern of these markers in specific brain areas, the time course of changes in expression levels and differential expression between Alzheimer's disease and VaD. Although CHI3L1 seems to be elevated in CSF in Alzheimer's disease, the data in VaD are rather inconclusive. Similarly, the role of CHIT1 known to be expressed in phagocytic macrophages is unclear in VaD. In a first step, we therefore investigated the expression of these markers in the brain in VaD with histological methods. Since CHI3L1 is elevated in blood following acute ischemic stroke, we further analyzed CHI3L1 the expression of this

ben wir CHI3L1 und CHIT1 in hypoxischen Hirnarealen analysiert, da eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von CHI3L1 bei akuten ischämischen Schlaganfällen bekannt ist. Auch war bereits in Kooperation mit unserer Arbeitsgruppe gezeigt worden, dass die CHI3L1-Spiegel im Liquor mit mikroangiopathischen vaskulären Veränderungen in der Netzhaut korrelieren, was auch auf eine Rolle von CHI3L1 bei VaD hinweist.

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.

marker in hypoxic brain areas. In a cooperation with the microangiopathy group, we were also able to show that CHI3L1 levels in CSF correlate with microangiopathy in the retina, supporting the importance of this biomarker 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.

5.6 Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie

Leiter:
Prof. Dr. H. Tumani

5.6 Laboratory for CSF diagnostics and clinical neurochemistry

Head:
Prof. Dr. H. Tumani

Ärzte:
PD Dr. S. Jesse
Prof. Dr. J. Lewerenz
Prof. Dr. M. Otto (bis 30.06.21)
PD Dr. M. Senel

Physicians:
PD Dr. S. Jesse
Prof. Dr. J. Lewerenz
Prof. Dr. M. Otto (until 30.06.21)
Dr. M. Senel

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

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

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

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

Das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie hat im Jahr 2021 einen Probenumsatz von 3438 (2020:

The laboratory for cerebrospinal fluid diagnostics and clinical neurochemistry achieved in 2021 a CSF and

3408) Liquor-Untersuchungen erzielt. Dies entspricht einer Steigerung von 1% zum Vorjahr. Der Anteil der untersuchten Proben von externen Einsendern betrug 48% und entspricht damit einer Steigerung von 2% zu 2020.

serum sample turnover of 3438 (2020: 3408). This represents an increase of 1% compared to 2020. The proportion of examined samples from external senders was 48% and represents an increase of 2% compared to 2020

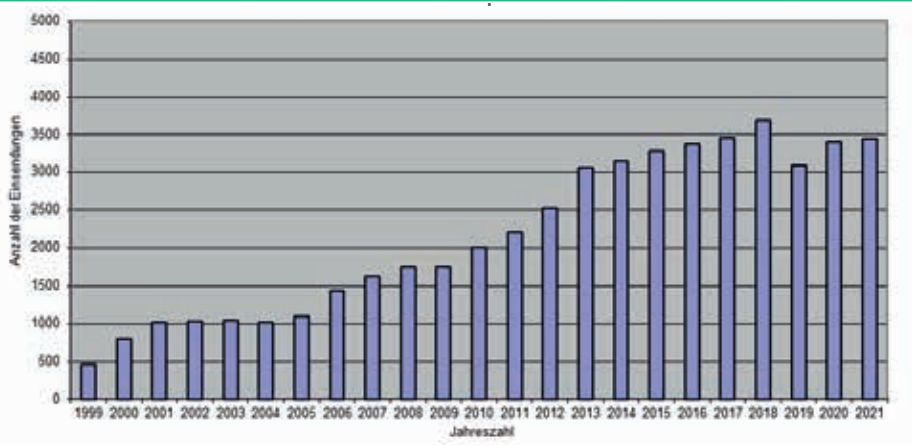


Abbildung 1. Anzahl analysierter Liquor-Blut-Probenpaare im Liquorlabor seit 1999.

Figure 1. Number of analyzed CSF-serum sample pairs in the CSF laboratory since 1999.

In der Neuro-Biobank mit Schwerpunkt für neurodegenerative (ALS, Demenz, Parkinson) und entzündliche (Multiple Sklerose, Neuroborreliose, akute Meningoenzephalitis, Autoimmunencephalitiden) Erkrankungen werden mit Genehmigung der Ethikkommission und Einwilligung durch die Patienten klinisch charakterisierte Liquor-Serum-Probenpaare asserviert, um die Evaluierung neuer diagnostische Tests hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu ermöglichen. Die Proben werden im Rahmen von Biomarker-Projekten und wissenschaftlichen Kooperationen verwendet.

Neben der Liquordiagnostik im eigentlichen Sinne bietet das Labor für Liquor-

In the Neuro-Biobank with a focus on neurodegenerative (ALS, dementia, Parkinson‘s) and inflammatory (multiple sclerosis, neuroborreliosis, acute meningoencephalitis) diseases, clinically characterized CSF-serum sample pairs are asserved with the approval of the ethics committee and the patients’ consent in order to evaluate new diagnostic tests with regard to their clinical relevance. The samples are used in biomarker projects and scientific collaborations.

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

diagnostik und klinische Neurochemie die Bestimmung eines umfassenden Spektrums antineuronaler Antikörper in Liquor und Serum an. Dieser Bereich wurde seit 2012 von Prof. Dr. Jan Lewerenz aufgebaut (Abbildung 2).

onconeuronal and antineuronal antibodies in CSF and serum. This area was established by Prof. Dr. Jan Lewerenz in 2012 (Figure 2).

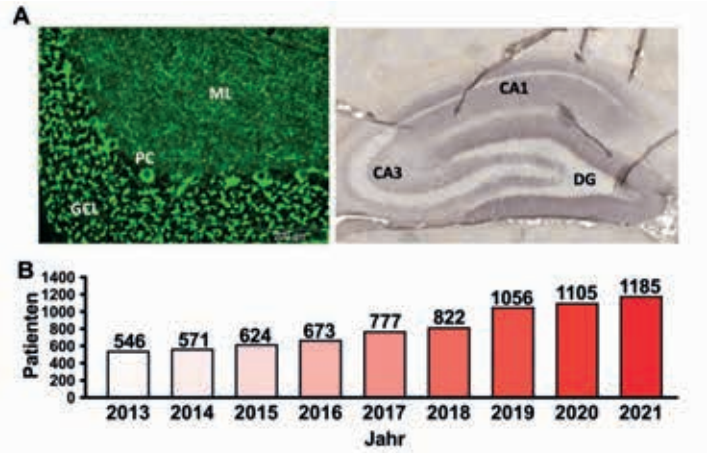


Abbildung 2: A) Nachweis von antineuronalen Antikörpern, links: Immunfluoreszenz mit Patientenserum positiv für GAD-Antikörper. Gezeigt ist ein Gewebsschnitt vom Primatenkleinhirn, SM: Stratum moleculare, PZ: Purkinje-Zellen, SG: Stratum granulosum, rechts: Immunhistochemie mit Patientenliquor positiv für NMDAR-Antikörper. Gezeigt sid eine Ratten-Hippokampus, DG: Gyrus dentatus B) Anzahl der in den letzten 9 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 9 years.

Im Jahre 2021 wurden Proben von 1185 (2020: 1105) Patienten (zumeist Liquor-Serum-Paare) untersucht. Dies entspricht einer Steigerung um 7% zu 2020, davon waren 54% aus externen Kliniken (im Jahr 2020 waren es 49%). Eine Erweiterung des Methodenspektrums in den letzten Jahren beinhalten simultane Bestimmung von Amyloid-Beta1-42 und Amyloid-Beta1-40 zur Berechnung eines Amyloid-Beta-Quo-

In 2021 samples from 1185 (in 2020: 1105) patients (mostly CSF/serum pairs) were examined. This represents an increase of 7% compared to 2020, 54% of which were from external clinics (in 2020 49%).

An expansion of the spectrum of methods in recent years included autoantibody diagnostics for paraneoplastic syndromes, autoimmune encephalitis and neuromyelitis optica, axon-speci-

tienten zusätzlich zu Gesamt-Tau und Phospho-Tau für die Liquoranalytik zur Abklärung dementieller Syndrome.
Aufgrund des angebotenen Methodenspektrums und der nachgewiesenen Qualitätsstandards gehört das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie zu den Ausbildungslabors in Deutschland. Es ist durch die Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN) zertifiziert. Somit bietet das Liquorlabor die für den Erwerb des Fachzertifikates Liquordiagnostik erforderliche Ausbildung an. Im Rahmen der Akkreditierung des Liquorlabors durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS) nach DIN EN ISO 15189 finden regelmäßige Überwachungsaudits statt. Die Teilnahme an nationalen Ringversuchen für fast alle angebotenen Liquorparameter erfolgen über INSTAND e.V. und RfB (Referenzinstitut für Bioanalytik).
Im Juli 2021 fand der jährliche Liquordiagnostik-Kurs pandemiebedingt erneut in einem virtuellen Format statt. In dem Kurs wurden Grundlagen, Methodik und klinische Befundbeispiele interaktiv vermittelt. Die Kursinhalte wurden von den zahlreichen Teilnehmern positiv aufgenommen. Die Zielgruppen dieses Kurses sind Ärzte (AssistenzärztInnen und niedergelassene KollegInnen aus den Fachbereichen Neurologie, Psychiatrie, Labormedizin, Innere Medizin, Neurochirurgie, Pädiatrie), Laborpersonal (CTA, MTA, BTA), wissenschaftliche MitarbeiterInnen und Studierende. Im Rahmen des Liquorkurses wurde auch der Zytologie-Ringversuch vor Ort in Kooperati-

fic neurofilaments (NfL and NfH) and dementia markers (pTau, Amyloid-Beta ratio) for 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 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, regular surveillance audits take place within the scope of the accreditation of the CSF laboratory 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 July 2021, an online teaching course on cerebrospinal fluid diagnostics 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

on mit INSTAND (Dr. M. Roskos, Prof. Dr. B. Wildemann) mit virtuellem Zuordnungstraining angeboten.

Wissenschaftliche Aktivitäten:

- Standardisierte Bio-Probenbank für Liquor, Serum, Plasma, Urin, Tränen, Haut und DNA, Microbiom.
- 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, Boehringer-Ingelheim University Biocenter und Universität Ulm.

assistants and students. As part of the CSF teaching course, an online cytology training was offered in cooperation with INSTAND (Dr. M. Roskos, Prof. Dr. B. Wildemann).

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,Boehringer-Ingelheim University Biocenter and University of Ulm.

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

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), , oligoklonale IgG-Banden mit isoelektrischer Fokussierung. Total protein, lactate, albumin, immunoglobulins (IgG, IgA and IgM), 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) beta-trace (prostaglandin D synthase*), beta-2 microglobulin. Tau protein (total, phospho-tau), beta-amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3 protein*, RT-Quick* (in the differential diagnosis of CJD) *: external investigation
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) *: external investigation Neurofilaments (NfL and pNfH) (ALS and other neuroaxonopathies)

*: externe Untersuchung / *: external investigation

5.7 Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS

Leiter:
PD Dr. A. Freischmidt

5.7 Molecular Genetics and Epigenetics of ALS

Head of Working Group:
PD Dr. A. Freischmidt

Team:
Dr. K. Müller
S. Müller, M.Sc.
S. Menge, M.Sc.
L. Decker, M.Sc.
N. Todt
A. Jesionek

Die Hauptziele unserer Arbeit sind die Aufklärung der Genetik und molekularer Mechanismen der amyotrophen Lateralsklerose (ALS).
In den letzten Jahren konnten wir, durch Beitrag der ALS Patienten unserer Ambulanz und in Zusammenarbeit mit dem Münchner Helmholtz-Institut, eine genetische Datenbank aufbauen, die die Exome (Sequenzen des Protein-kodierenden Teil des Genoms) von über 500 familiären und 160 sporadischen ALS Patienten beinhaltet. Die Auswertung dieser Daten führte bereits zur Entdeckung gleich drei neuer ALS Gene (TBK1, NEK1 und KIF5A). Auch 2021 wurde diese Datenbank weiter ausgebaut und genutzt, was

Team:
Dr. K. Müller
S. Müller, M.Sc.
S. Menge, M.Sc.
L. Decker, M.Sc.
N. Todt
A. Jesionek

Our work aims at elucidating the genetics and molecular mechanisms of amyotrophic lateral sclerosis (ALS).
In recent years, facilitated by the contribution of ALS patients of our outpatient clinic and in collaboration with the Helmholtz institute in Munich, we were able to set up a genetic database comprising the exomes (sequences of the protein coding part of the genome) of more than 500 familial and 160 sporadic ALS patients. Evaluation of these data already led to the identification of three novel ALS genes (TBK1, NEK1 and KIF5A). In 2021, this database was further expanded and employed, contributing to the discovery of a novel genetic risk factor (NUP50) for ALS

einen Beitrag zur Entdeckung eines neuen genetischen Risikofaktors der ALS (NUP50) leisten konnte (Megat et al., medRxiv, 2021, preprint).
In Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der Universität Ulm und maßgeblich angetrieben von Dr. Kathrin Müller konnten wir zudem die genetische Diagnostik der ALS weiter ausbauen. Wir können nun die Analyse fast aller ALS-assoziierter Gene (ca. 40) für alle ALS Patienten anbieten, was zuvor familiären ALS Patienten vorbehalten war. Hintergrund hier ist, dass Familiengeschichten der ALS oft verschleiert sind und pathogene Mutationen auch in sporadischen Patienten gefunden werden. Passend hierzu konnten wir zeigen, dass beispielsweise Mutationen in SOD1 nicht unbedingt vererbt werden müssen, sondern auch spontan auftreten können (Müller et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021). Darüber hinaus leistet die erweiterte Diagnostik einen Beitrag zur Identifizierung von Patienten für klinische Studien, für die meist Patienten mit Mutationen in bestimmten Genen gesucht werden. Ein weiterer Ausbau der genetischen Diagnostik, bei dem die Exome aller ALS Patienten analysiert werden, ist geplant.
Zusätzlich zu der Genetik der ALS in Deutschland sind wir auch sehr an genetischen Ursachen der ALS in anderen Ländern interessiert, besonders dort, wo bislang keine oder nur sehr wenige Daten zur Verfügung stehen. Es ist bereits bekannt, dass die Genetik der ALS in verschiedenen ethnischen Gruppen und geographischen Regionen sehr unterschiedlich sein

(Megat et al., medRxiv, 2021, preprint). In collaboration with the Institute of Human Genetics (Ulm University) and significantly driven by Dr. Kathrin Müller, genetic diagnostics of ALS patients was further expanded. We are now able to offer analyses of almost all ALS-associated genes (roughly 40) to all ALS patients. Before, these analyses were restricted to familial ALS patients. This is due to the fact that family histories of ALS are often unclear, and that pathogenic mutations are frequently found also in sporadic patients. Suitable for this, we were able to show exemplary for SOD1 that pathogenic mutations are not necessarily inherited, but may also occur spontaneously (Müller et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021). Moreover, expanded genetic diagnostics contribute to the identification of patients for clinical trials that are frequently restricted to patients carrying mutations in specific genes. Further expansion of genetic diagnostics including analyses of whole exomes of all ALS patients is planned for the near future.

In addition to the genetics of German ALS patients, we are also highly interested in genetic causes of the disease in other countries, especially where very little or no data are available. It is already known that ALS genetics may vary greatly between different ethnic groups or geographical regions. By analyzing understudied populations, we hope to identify novel ALS genes and pathogenic mechanisms that may be absent in the German population, or are too rare to be recognized as the

kann und wir hoffen auf diesem Wege neue ALS Gene und pathogene Mechanismen zu finden, die eventuell in Deutschland nicht vorkommen oder zu selten sind, um als Ursache der ALS erkannt zu werden. Hierfür arbeiten wir eng mit Kollegen aus Ägypten und der Mongolei zusammen.

cause of the disease. For this purpose, we work closely together with colleagues in Egypt and Mongolia.
Besides genetics, we also continued working on molecular mechanisms of ALS. For example, we study a post-translational modification of TDP-43 (a protein central in ALS pathogenesis) with unknown functions.

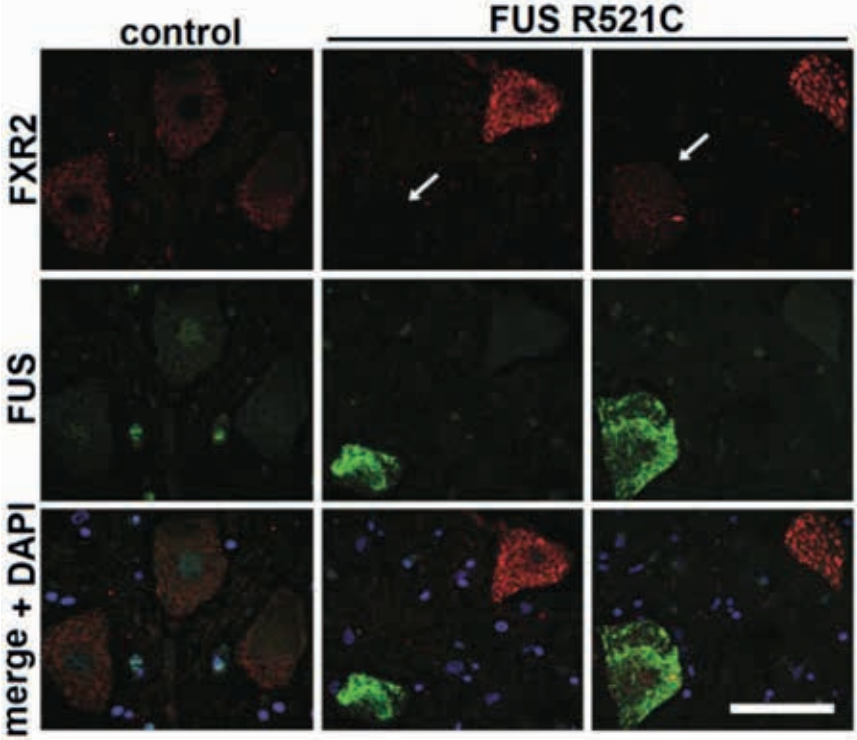


Abbildung: Die Proteine FUS (grün) und FXR2 (rot) wurden in post-mortem Gewebe des Rückenmarks von einer gesunden Kontrolle und eines ALS Patienten mit ursächlicher FUS R521C Mutation angefärbt. Typische FUS Aggregate sind nur in Motoneuronen zu finden, die kein FXR2 mehr exprimieren (Pfeile).

Figure: FUS (green) and FXR2 (red) were stained in post-mortem spinal cord tissue of a healthy control and of an ALS patient carrying a pathogenic FUS R521C mutation. Typical FUS aggregates are restricted to motoneurons that virtually lost FXR2 expression (arrows).

Neben der Genetik haben wir auch unsere Arbeit an molekularen Mecha-

So far, we were able to show that this modification regulates an important

nismen der ALS weiter fortgesetzt. Beispielsweise untersuchen wir eine bislang unerforschte post-translationale Modifikation des Proteins TDP-43, welches in der ALS von zentraler Bedeutung ist. Wir konnten bereits zeigen, dass diese Modifikation eine wichtige Funktion von TDP-43 in der Protein Translation reguliert und von ALS-assoziierten Mutationen beeinflusst wird.

Darüber hinaus konzentrieren wir uns auf konvergierende Krankheitsmechanismen der ALS, also Mechanismen die in allen ALS Patienten unabhängig von der Krankheitsursache vorkommen. Hier konzentrieren wir uns auf die Fragile-X Proteinfamilie (FMR1, FXR1 und FXR2). Über eine bestimmte Gruppe von microRNAs, die im Serum praktisch aller ALS Patienten, sowie bereits in präsymptomatischen Trägern kausaler ALS Mutationen, fehlreguliert war, konnten wir diese Proteinfamilie mit der ALS Pathogenese in Verbindung bringen. Färbungen in post-mortem Gewebe des Rückenmarks von ALS Patienten zeigte eine aberrante Expression und Aggregation dieser Proteinfamilie in Motoneuronen. Passend zu unseren microRNA-Daten waren diese Veränderungen unabhängig von der Ursache der Erkrankung und sowohl in sporadischen als auch in familiären ALS Patienten mit kausalen Mutationen in unterschiedlichen Genen zu finden. Besonders auffällig war, dass die für die ALS typischen Proteinaggregate ausschließlich in Motoneuronen zu finden waren, die praktisch kein FXR2 mehr exprimierten

function of TDP-43 in protein translation, and is affected by mutations causative for ALS.

Furthermore, we are interested in converging disease mechanisms in ALS that are independent of the cause of the disease and evident in all patients. Here, we focus on the Fragile-X protein family (FMR1, FXR1 and FXR2). Starting with a specific subset of microRNAs that was deregulated in serum of all ALS patients as well as in presymptomatic carriers of causative ALS mutations, we could implicate this protein family in ALS pathogenesis. Staining of post-mortem spinal cord tissue of ALS patients revealed aberrant expression and aggregation of the Fragile-X proteins in motoneurons. In line with our microRNA data, these changes were independent of the cause of the disease and evident in sporadic patients as well as familial patients with causative mutations in different genes. Strikingly, typical ALS associated protein aggregates were restricted to motoneurons that virtually lost FXR2 expression (Figure). Therefore, it is plausible to hypothesize that the Fragile-X protein family may play an important role in the pathogenic aggregation of proteins that represents a hallmark of the disease (Freischmidt et al., Brain, 2021). Hence, our ongoing projects focus on the causes and consequences of deregulation of the Fragile-X protein family in ALS.

(Abbildung). Dies legt die Vermutung nahe, dass die Fragile-X Proteinfamilie bei der pathogenen Proteinaggregation, einem Kennzeichen der ALS, eine wichtige Rolle spielt (Freischmidt et al., Brain, 2021). Unsere laufenden Projekte konzentrieren sich daher auf die Ursachen und Konsequenzen der Fehlregulation der Fragile-X Proteinfamilie in der ALS.

The Molecular Genetics and Epigenetics of ALS Team

5.8 Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration

Gruppenleitung:
Prof. Dr. K. Danzer

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

Clinician Scientists:
Dr. med. W. Ruf

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

Technische Assistenz:
R. Bück

Medizinische Doktoranden:
O. Mauss
B. Leins

DZNE-Mechanisms of Propagation

Sekretariat:
F. Hegenauer

5.8 Molecular mechanisms of neurodegeneration

Group management:
Prof. Dr. K. Danzer

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

Clinician Scientists:
Dr. med. W. Ruf

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

Technical assistance:
R. Bück

Doctoral students in medicine:
O. Mauss
B. Leins

DZNE-Mechanisms of Propagation

Secretary:
F. Hegenauer

Postdocs:
Dr. E. Buck
Dr. V. Yazar

PhD Studenten:
D. Rombach

Technische Assistenz:
A. Erk
J. Mireilles

Wissenschaftliche Hilfskräfte:
I. Hagmann

Die Pathogenese der Parkinson-Erkrankung (PD) ist durch Oligomerisierung, Aggregation und Propagation der alpha Synuclein (aSyn) Pathologie gekennzeichnet.
Das übergeordnete Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es, die zugrunde liegenden Mechanismen der Ausbreitung der aSyn Pathologie zu erforschen. Dabei verfolgen wir unterschiedliche 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.

Postdocs:
Dr. E. Buck
Dr. V. Yazar

PhD Students:
D.l Rombach

Technical assistance:
A. Erk
J. Mireilles

Research Assistants:
I. Hagmann

The pathogenesis of Parkinson‘s disease (PD) is characterized by oligomerization, aggregation and propagation of alpha synuclein (aSyn) pathology. The overall goal of our group is to investigate the underlying mechanisms of propagation of aSyn pathology. To this end, we are pursuing different 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 innovative 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

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. Im Rahmen des neu geförderten SfB 1506 „Alterung an Schnittstellen“ versuche wir im Teilprojekt A03 zu verstehen, ob es kritischen Alterszeitpunkt für die Akkumulation der Oligomere gibt, oder ob die Expositionsdauer zu missgefalteten Proteinen ausschlaggebend ist.

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 es uns gelungen, einige pathophysiologischen Trigger, die zu so einer massiven Immunantwort führen, zu identifizieren. Wir konnten einen konformationsabhängigen Einfluss von aSyn Oligomeren auf die Monozytenaktivierung zeigen (Grozdanov et al. Annals of Neurology 2019). Es zeigte sich, dass pathologische freie oder exosomal-assoziierte aSyn-Spezies effektive Auslöser einer Aktivierung oder einer Vorkonditionierung von Monozyten im Blut von PD-Patienten sein können. Derzeit untersuchen wir eine Übertragung der aSyn Oligomeren auf Mikroglia, Astrozyten und Oligodendoligomers in the brains of old animals. As part of the newly funded SfB 1506 „Aging at Interfaces“, we are trying to understand in subproject A03 whether there is critical age point for oligomer accumulation, or whether the duration of exposure to misfolded proteins is crucial.

In our second strategy 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 enhanced immune response (Bliederhäuser et al., 2016, Acta Neuropathologica,). Recently, we succeeded in identifying some pathophysiological triggers leading to such a massive immune response. We demonstrated a conformation-dependent influence of aSyn oligomers on monocyte activation (Grozdanov et al. Annals of Neurology 2019). It was shown that pathological free or exosomal-associated aSyn species can be effective triggers 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.

Furthermore, we could show for different immune cells in the blood of Parkinson‘s patients that predominantly the disease severity is decisive for a deregulation of immune cells and less the age of the patients (Bhatia et al. J. Neuroinflamm. 2021).

roglia und deren pathophysiologischer Konsequenz auch im Tiermodell.
Weiterhin konnten wir für verschiedene Immunzellen im Blut von Parkinson Patienten zeigen, dass vorwiegend die Erkrankungsstärke ausschlaggebend für eine Deregulation von Immunzellen ist und weniger das Alter der Patienten (Bhatia et al. J. Neuroinflamm. 2021).
Wir interessieren uns auch für epigenetische Veränderungen und analysieren Histonmodifikationen im PD und 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. 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. 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.
Seit 06/21 bekleidet Fr. Danzer die

We are also interested in epigenetic changes and are analyzing histone modifications in PD and ALS patient blood. In addition, we are currently building a pipeline for single cell epigenetics and transcriptome analyses. For this purpose, we use human patient tissues from CNS or peripheral structures.
Regarding propagation strategies, we are performing similar approaches as for aSyn also for TDP43 transmission. Here, we are trying to understand how the formation of stress granules is related to the aggregation us secretion of TDP43. In collaboration with the Department of Biophysics (Prof. Michaelis), we are also pursuing these investigative strategies at the single molecule level.
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.

Since 06/21 Fr. Danzer holds the professorship „Mechanisms of Propagation at DZNE Ulm. A new group was established in 2021 to investigate these topics.
Our research is supported by the German Research Foundation (GRK 1789-2; Emmy Noether Program) and SfB „Aging at Interfaces 1506.

Teaching: For students of Molecular Medicine (Master), Ms. Danzer offered

Professur „Mechanisms of Propagation am DZNE Ulm. Es wurde hierzu 2021 eine neue Gruppe aufgebaut, um diese Themen zu beforschen.
Unsere Forschung wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (GRK 1789-2; Emmy Noether Programm) und SfB „Aging at Interfaces 1506 unterstützt.

Lehre: Für Studierende der Molekularen Medizin (Master) bot Frau Danzer innerhalb des Blocks „Signalling Pathways in Stem Cells, Development and Aging“ an. Im Rahmen 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. Weiterhin wurden in der Arbeitsgruppe Danzer zwei Bachelorarbeiten, sowie zwei Masterarbeiten und eine medizinische Doktorarbeit angefertigt.

within the block „Signalling Pathways in Stem Cells, Development and Aging“. Within the module „Clinical Neuroscience“ for students of the program „Molecular and Translational Neuroscience (MTN) the lectures „ALS/PD“ could be offered again. In addition, numerous laboratory practicals were carried out by MTN students as well as students of molecular medicine in the Danzer working group. Furthermore, two bachelor theses, two master theses and one medical doctoral thesis were written in the Danzer group.

The Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration Team

5.9 Muskellabor

Leiter:
PD Dr. A. Rosenbohm

5.9 Muscle laboratory

Head:
PD Dr. A. Rosenbohm

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

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

Technische Assistentin:
M. Leis

Technical assistants:
M. Leis

Im Jahr 2021 wurden insgesamt 73 Muskelbiopsien histologisch begutachtet. Die seit 2018 ebenfalls angebotenen Myositis-AK Line Blots (Euroimmun) nehmen jährlich stetig zu. 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

In 2021, a total of 73 muscle biopsies were examined histologically. The myositis-AK line blots (Euroimmun), which have also been offered since 2018, are steadily increasing each year. In addition to routine histology (structural myopathies, inflammatory myopathies, i.e. poly/dermatomyositis, inclusion body myositis, mitochondrial myopathies, fiber disproportions, MAD deficiency, toxic myopathies, dyslipidemia, neurogenic muscle atrophies), immunohistochemical staining is performed in the muscle laboratory for all limb-girdle dystrophies, congenital myopathies, as well as dystrophinopathies currently amenable to diagnosis. Immunohistochemical methods further include lymphocyte and surface markers for inflammatory myopathies. Re-

Oberflächenmarker für entzündliche Myopathien. Hinsichtlich der elektronenmikroskopischen Analyse der Muskulatur 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. Otto).

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.

Aus dem Muskellabor gingen 191 Muskelbiopsien in eine vergleichende Studie zur qualitativen Evaluation von Muskel-MRT Untersuchungen ein. Es konnte gezeigt werden, dass Muskel-MRT nicht zwischen den einzelnen histologischen Diagnosen unterscheiden kann und auch zwischen Denervierung und Myopathie bzw Myositis eine Differenzierung mit dieser Methode nicht möglich ist:

Referenz:
Lehmann Urban D, Mohamed M, Ludolph AC, Kassubek J, Rosenbohm A. The value of qualitative muscle MRI in

garding electron microscopic analysis of the musculature, there is a cooperation with the neuropathological department of the University of Giessen (Dr. D. Schaenzer) and with the reference center in Aachen (Prof. Weis), as well as with the muscle laboratory of the Dept. of Neurology in Halle (Prof. Otto).

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

From the muscle laboratory, 191 muscle biopsies were included in a comparative study for qualitative evaluation of muscle MRI examinations. It was shown that muscle MRI cannot differentiate between the individual histologic diagnoses, nor can it differentiate between denervation and myopathy or myositis.

Reference:
Lehmann Urban D, Mohamed M, Ludolph AC, Kassubek J, Rosenbohm A. The value of qualitative muscle MRI in the diagnostic procedures of myopathies: a biopsy-controlled study in 191 patients.
Ther Adv Neurol Disord. 2021 Feb 26;14:1756286420985256. doi:

the diagnostic procedures of myopathies: a biopsy-controlled study in 191 patients.
Ther Adv Neurol Disord. 2021 Feb 26;14:1756286420985256. doi: 10.1177/1756286420985256.

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 (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 2021 wurden 140 Untersuchungen durchgeführt.

10.1177/1756286420985256.

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

Mi-2a, Mi-2ß, TIFly, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100 (100kDa), PM-Scl75 (75kDa), SRP (54kDa, signal recognition particle), PL-7 (threonyl-tRNA synthetase), PL-12 (alanyl- tRNA synthetase), EJ (glycyl-tRNA synthetase), OJ (isoleucyl-tRNA synthetase), Ro-52 (52kDa), Jo-1. This is an established adjunct in the diagnosis of myositis and may provide clues to subtypes with severe lung involvement or skin involvement. In 2021, 140 examinations were performed.

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

5.10 Neurochemie und Neurodegeneration – Biomarkerentwicklung von Discovery bis Translation

Leiter:
Prof. Dr. M. Otto (bis 30.06.21)
PD Dr. hum.biol. P. Öckl (ab 01.07.21)
Prof. Dr. H. Tumani (ab 01.07.21)

5.10 Neurochemistry and Neurodegeneration – Biomarker Development from Discovery to Translation

Head:
Prof. Dr. M. Otto (until 30.06.21)
PD Dr. hum.biol. P. Öckl (since 01.07.21)
Prof. Dr. H. Tumani (since 01.07.21)

Naturwissenschaftler und Ärzte:
Prof. Dr. rer. nat. P. Steinacker
(bis 31.12.21)
Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub
(klinische Leitung FTLD Kohorte, ab 01.07.21)
Dr. rer.nat. S. Halbgebauer
Dr. rer. nat. A. Huss
Dr. med. K. Graf
Dr. S. Abu Rumeileh (bis 30.06.21)
Dr. L. Barba (Gastwissenschaftler)
Dr. F. Massa (Gastwissenschaftler)
Dr. B. Muqaku (DZNE Kooperationsgruppe)

Doktoranden:
J. Lombardi, MSc
P. Barschke, MSc
N. Gómez de San José, MSc
A. Mahmoud Ameen Selim, MSc
(Gastwissenschaftlerin)
D. Riedel, cand.med.
S. Hengge, cand.med
F. Norys, cand.med.
S. Sckell cand. med.

Scientists and doctors:
Prof. Dr. rer. nat. P. Steinacker
(until 31.12.21)
Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub
(klinische Leitung FTLD Kohorte, since 01.07.21)
Dr. rer.nat. S. Halbgebauer
Dr. rer. nat. A. Huss
Dr. med. K. Graf
Dr. S. Abu Rumeileh (bis 30.06.21)
Dr. L. Barba (guest scientist)
Dr. F. Massa (guest scientist)
Dr. B. Muqaku (DZNE Kooperationsgruppe)

PhD students:
J. Lombardi, MSc
P. Barschke, MSc
N. Gómez de San José, MSc
A. Mahmoud Ameen Selim, MSc
(guest scientist)
D. Riedel, cand.med.
S. Hengge, cand.med
F. Norys, cand.med.
S. Sckell cand. med.

S. Raffler cand. med.
P. Klassen, MSc

Technische Assisten:
Med. Dok. M. Bulut-Karac
A. Pabst
S. Meier
S. Hübsch
J. Gutierrez
C. Alexudis
M. Hospes (Sekretariat)

Prof. Dr. Markus Otto leitet seit dem 1.7. den neurologischen Lehrstuhl an der Uniklinik Halle. Zu dieser Errungenschaft gratulieren wir ihm ganz herzlich. Für den Aufbau der Arbeitsgruppe und die in Ulm initiierten national und international anerkannten erfolgreichen Projekte sind wir ihm und seinem gesamten Team, insbesondere auch Prof. Petra Steinacker, die ebenfalls an die Uniklinik Halle gewechselt ist, sehr dankbar. Ein großer Teil der Arbeitsgruppe von Prof. Markus Otto ist weiterhin in Ulm, so dass im Rahmen einer auch längerfristig intendierten Kooperation zwischen Halle und Ulm, die begonnenen Projekte weiterverfolgt werden können.

Ab 1.7.2021 wird die Arbeitsgruppe im Sinne einer Teamleitung geführt. PD Dr. Patrick Öckl leitet die Discovery-Projekte mit Massenspektrometrie und Antikörper-basierten Verfahren, und Prof. Dr. Hayrettin Tumani ist für die klinische Translation der Biomarkerentwicklung verantwortlich.
Über die Kooperationsgruppe „Translationale Massenspektrometrie und Biomarker Forschung“ ist die Arbeits-

S. Raffler cand. med.
P. Klassen, MSc

Technical Assistants:
Med. Dok. M. Bulut-Karac
A. Pabst
S. Meier
S. Hübsch
J. Gutierrez
C. Alexudis
M. Hospes (office)

Prof. Dr. Markus Otto has held the chair of the Neurology Department at the University Hospital Halle since July 1st, 2021. We congratulate him warmly on this achievement. We are very grateful to him and his entire team, especially to Prof. Petra Steinacker, who has also moved to the University Hospital Halle, for the establishment of the working group and the nationally and internationally recognized successful projects initiated in Ulm. A large part of the working group of Prof. Markus Otto is still in Ulm, so that the projects started can be pursued in the context of a long-term cooperation between Halle and Ulm.

As of July 1, 2021, the research group will be managed as a team. PD Dr. Patrick Öckl leads the discovery projects with mass spectrometry and antibody-based methods, and Prof. Dr. Hayrettin Tumani is responsible for the clinical translation of biomarker development.
Through the cooperation group „Translational Mass Spectrometry and Biomarker Research“, the research group is also affiliated with the Ulm site of the German Center for Neurodegene-

gruppe seit Februar 2021 zudem an den Ulmer Standort des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE) angegliedert. Die DZNE-Kooperationsgruppe wird von PD Dr. Patrick Öckl geleitet und ergänzt die Forschungsschwerpunkte mit einem zusätzlichen Fokus auf Peptidbiomarker. Außerdem soll dadurch die Biomarkertranslation in die klinische Verwendung gestärkt werden insbesondere durch die Anwendung in Short-Clinical-Trials.

Neue Biomarkerkandidaten, identifiziert in Discovery-Projekten, müssen für die Translation in die Klinik validiert werden. Für die Validierung und die anschließende Translation werden Hochdurchsatzmethoden benötigt, die in der Klinik leicht anzuwenden sind. Hier setzt der translationale Teil der Arbeitsgruppe an. Neue Methoden und Assays werden unter anderem mithilfe modernster Technicken wie single-molecule-array (Simoa) und mikrofluider Verfahren entwickelt und damit potentielle neue Biomarker in großen Kohortenstudien validiert. Zusätzlich werden serielle oder multiplex Methoden zur Messung von Biomarker-Panel etabliert und für den klinischen Einsatz vorbereitet.

Ein Fokus liegt auf der Biomarkerentwicklung bei der Multipler Skerlose (MS), um sowohl den Verlauf wie auch das Therapieansprechen bei Patienten besser beurteilen zu können. Unter der Leitung von Prof. Hayrettin Tumani und Dr. André Huss konnte hierbei gezeigt werden, dass ein Nachweis der

rative Diseases e.V. since February 2021. (DZNE). The DZNE cooperation group is led by PD Dr. Patrick Öckl and complements the research focus with an additional focus on peptide biomarkers. In addition, the biomarker translation into clinical use will be strengthened, in particular by the application in short-clinical-trials.
New biomarker candidates, identified in discovery projects, need to be validated for translation into the clinic. For validation and subsequent translation, high-throughput methods are needed that are easy to apply in the clinic. This is where the translational part of the research group comes in. New methods and assays are developed using state-of-the-art techniques such as single-molecule-array (Simoa) and microfluidic methods to validate potential new biomarkers in large cohort studies. In addition, serial or multiplex methods for biomarker panel measurement are established and prepared for clinical use.

One focus is on biomarker development in multiple sclerosis (MS) in order to better assess both the course and the response of patients to therapy. Under the leadership of Prof. Hayrettin Tumani and Dr. André Huss, it could be shown that a detection of the so-called oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid is associated with a faster conversion to definite MS (Huss et al., Journal of Neurology 2016). The results of this work were an important contribution regarding the prognostic role of CSF diagnostics in the 2017 revision of MS diagnostic criteria. Another biomar-

sogenannten oligoklonalen Banden im Liquor cerebospinalis mit einer rascheren Konversion zu einer definitiven MS einhergehen (Huss et al., Journal of Neurology 2016). Die Ergebnisse dieser Arbeit waren ein wichtiger Beitrag bzgl. der prognostischen Rolle der Liquordiagnostik bei der 2017er Revision der Diagnosekriterien der MS. Ein weiterer Biomarker hierfür ist das intrathekal produzierte IgM (Huss et al., Annals of Neurology 2018). Zudem konnten wir zeigen, dass gliale Prozesse bei primär und sekundär progredienten MS Patienten eine wichtige Rolle spielen könnten (Huss et al., Frontiers in Neurology 2020). Eine wertvolle Verulaufsberurteilung könnte zudem die Bestimmung von GFAP im Serum sein (Abdelhak und Huss et al., Scientific Reports 2018, Abdelhak und Hottenrott et al., Frontiers in Neurology 2019). Diese Hypothese wird nun in einem DMSG geförderten Projekt genauer untersucht (EmBioProMS, Abdelhak et al., ConCTC 2020).

Die von Prof. Markus Otto aufgebaute Arbeitsgruppe verfolgte das Ziel, pathophysiologische Zusammenhänge bei neurodegenerativen und neuroinflammatorischen Erkrankungen besser zu verstehen und diese Erkrankungen früher zu diagnostizieren. Von neurochemischer Seite werden zum einen die Proteine untersucht, die bei den verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in den neuropathologischen Untersuchungen als Aggregate vorliegen (Tau, TDP43, FUS, alpha-Synuclein, Prionprotein). Zum anderen untersuchen wir Proteine, die

ker for this is intrathecally produced IgM (Huss et al., Annals of Neurology 2018). In addition, we demonstrated that glial processes may play an important role in primary and secondary progressive MS patients (Huss et al., Frontiers in Neurology 2020). Furthermore, a valuable verification assessment could be the determination of GFAP in serum (Abdelhak and Huss et al., Scientific Reports 2018, Abdelhak and Hottenrott et al., Frontiers in Neurology 2019). This hypothesis is now being investigated in more detail in a DMSG-funded project (EmBioProMS, Abdelhak et al., ConCTC 2020).

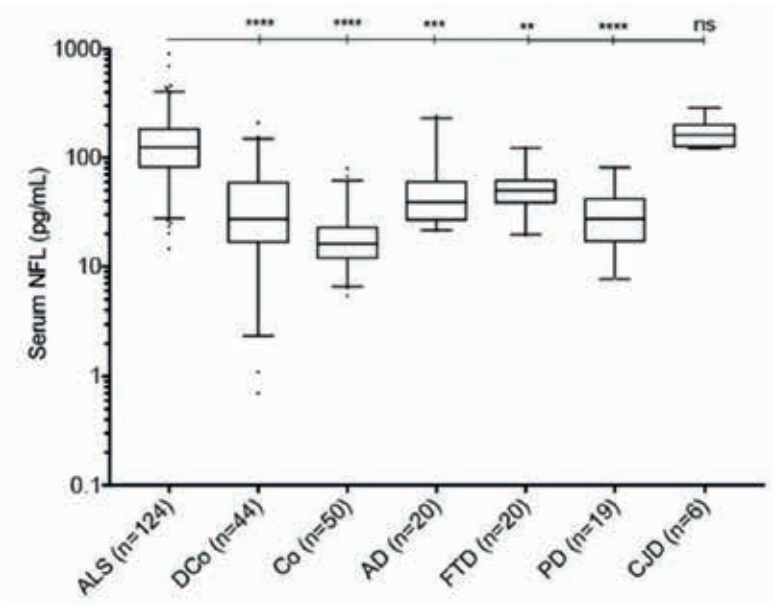
The working group established by Prof. Markus Otto pursued the goal of better understanding pathophysiological relationships in neurodegenerative and neuroinflammatory diseases and diagnosing these diseases earlier. From the neurochemical side, on the one hand, we are investigating proteins that are present as aggregates in the neuropathological studies of the various neurodegenerative diseases (tau, TDP43, FUS, alpha-synuclein, prion protein). On the other hand, we investigate proteins involved in known pathophysiological mechanisms and also try to uncover novel mechanisms and protein alterations. For these investigations we use antibody-based measurement techniques and proteomic methods (mass spectrometry), with the aim of achieving a better early and differential diagnosis of, among others, Alzheimer‘s dementia, frontotemporal lobar degenerations, Parkinson‘s dementia and Creutzfeldt-Jakob disease.

an bekannten pathophysiologischen Mechanismen beteiligt sind, und versuchen zudem, neue Mechanismen und Proteinveränderungen aufzudecken. Für diese Untersuchungen verwenden wir Antikörper-basierte Messverfahren undproteomische Methoden (Massenspektrometrie), 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 hochmoderne Messgeräte zur Verfügung wie verschiedene Massenspektrometer (Orbitrap Q-Exactive; ABSciex QTRAP6500, Thermo Exploris 480), ein Digital ELISA (Simoa) und ein microfluidic Immunoassay (Ella). Vorraussetzung für die Etablierung solcher Verfahren ist allerdings, dass Laborstandards eingehalten werden und zur neurochemischen Charakterisierung ein Routineprogramm (s.a. Bericht „Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie“) durchgeführt wird. Hierzu halten wir in regelmäßigen Abständen workshops ab und führen internationale Ringversuche durch. Im Rahmen von zwei EU/JPND-Projekten konnte unsere Arbeitsgruppe federführend die Ausbildung in der Neuro-

These markers will then also be studied in other diseases to assess differential diagnostic value. In order to develop a high-throughput method here, these markers are being brought onto a nano-platform following a proof-of-principle phase as part of various EU projects. For these investigations, we have state-of-the-art measuring instruments at our disposal, such as various mass spectrometers (Orbitrap Q-Exactive; ABSciex QTRAP6500, Thermo Exploris 480), a digital ELISA (Simoa) and a microfluidic immunoassay (Ella). However, a prerequisite for the establishment of such procedures is that laboratory standards are adhered to and that a routine program is carried out for neurochemical characterization (see also report „Laboratory for CSF Diagnostics and Clinical Neurochemistry“). For this purpose, we hold workshops at regular intervals and perform international interlaboratory comparisons. Within the framework of two EU/JPND projects, our working group was able to take the lead in training in neurochemical diagnostics. Based on these ring trials, we were able to establish neurofilaments for diagnostic support of sporadic and genetic forms of amyotrophic lateral sclerosis and Creutzfeldt-Jakob disease in CSF and serum and offer neurofilament determination as a routine parameter (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, Grey, Oeckl et al. ALSFTD 2020, Witzel et al. Transl Neurodeg 2021, Halbgebauer et al. JNNP 2021).

chemischen 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 und die Neurofilament-Bestimmung als Routine-Parameter anbieten (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, Grey, Oeckl et al. ALSFTD 2020, Witzel et al. Transl Neurodeg 2021, Halbgebauer et al. JNNP 2021).

In addition to neurofilaments, we have shown that inflammatory processes are present to varying degrees in different diseases. Chitotriosidase (CHIT-1) appears to be useful for differential diagnostic issues in ALS. CHIT-1 is significantly elevated in the CSF of ALS patients. This elevation is due to glia/microglia activation, which is almost exclusively along the corticospinal tract (Steinacker et al. JNNP 2018, Oeckl et al. JNNP 2019, Steinacker et al. ALSFTD 2021). The astrocyte marker GFAP is markedly elevated in the blood of AD patients and could find application in differential diagnosis to differentiate from frontotemporal dementia (Oeckl et al. JAD 2019).



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

Boxplots of neurofilaments in serum in different neurological diseases. Significant increase in ALS patients.

Neben den Neurofilamenten konnten wir zeigen, dass inflammatorische Prozesse bei den unterschiedlichen Erkrankungen in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen. Die Chitotriosidase (CHIT-1) scheint sich für differentialdiagnostische Fragestellungen bei der ALS 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, Steinacker et al. ALSFTD 2021). Der Astrozytenmarker GFAP ist im Blut bei Alzheimerpatienten deutlich erhöht und könnte in der Differentialdiagnostik zur Abgrenzung gegenüber einer frontotemporalen Demenz Anwendung finden (Oeckl et al. JAD 2019). Zudem konnten wir zeigen, dass die GFAP-Messung im Blut auch in der Differentialdiagnose von psychiatrischen Erkrankungen wie der Depression geeignet sein könnte (Steinacker at al. J Psych Res 2021).
Mittels proteomischer Untersuchungen aus Liquor und Gehirngewebe konnten wir verschiedene neue Biomarkerkandidaten und Veränderungen bei neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen entdecken, die derzeit weiter untersucht und mit Antikörperbasierten Verfahren und in größeren Patientenkohorten bestätigt werden. Dazu zählen die Proteine UCHL1, MAP2 und GPNMB als weitere Biomarker zur Verlaufsbeobachtung bei der ALS (Oeckl et al. Acta Neuropath. 2020, Barschke et al. JNNP 2020). Für die Proteinfamilie der neuronalen Pen-

In addition, we could show that GFAP measurement in blood could also be suitable in the differential diagnosis of psychiatric disorders such as depression (Steinacker at al. J Psych Res 2021).

Using proteomic studies from CSF and brain tissue, we have discovered several novel biomarker candidates and alterations in neurodegenerative and psychiatric diseases that are currently being further investigated and confirmed using antibody-based methods and in larger patient cohorts. These include the UCHL1, MAP2, and GPNMB proteins as additional biomarkers for monitoring progression in ALS (Oeckl et al. Acta Neuropath. 2020, Barschke et al. JNNP 2020). For the protein family of neuronal pentraxins we could show alterations in frontotemporal dementia, which could find application in differential diagnosis or for assessment of disease progression (Barschke et al. JNNP 2020, Gómez de San José et al. J Neural Transm 2021). By means of proteomic investigations in the cerebrospinal fluid of patients with depression, in collaboration with the Department of Psychiatry and Psychotherapy III (Prof. C. Schönfeldt-Lecuona), we were able to find changes in synaptic proteins, which, in the form of a biomarker panel, could also contribute to improving diagnostics (Al Shweiki et al. Transl Psych 2020, Al Shweiki et al. J Prot 2020). Using a mass spectrometry technique, we have discovered peptide fragments of prodynorphin that are reduced in CSF in Huntington‘s disease and provide a much more speci-

traxine konnten wir Veränderungen bei der frontotemporalen Demenz zeigen, die in der Differentialdiagnostik oder zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs Anwendung finden könnten (Barschke et al. JNNP 2020, Gómez de San José et al. J Neural Transm 2021). Mittels proteomischen Untersuchungen im Liquor von Patienten mit Depression konnten wir in Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III (Prof. C. Schönfeldt-Lecuona) insbesondere Veränderungen von synaptischen Proteinen finden, die in Form eines Biomarker-Panels ebenfalls zu einer Verbesserung der Diagnostik beitragen können (Al Shweiki et al. Transl Psych 2020, Al Shweiki et al. J Prot 2020). Mit Hilfe eines massenspektrometrischen Verfahrens haben wir Peptidfragmente des Prodynorphins entdeckt, die im Liquor bei der Huntington-Erkrankung reduziert sind und eine deutlich spezifischere Abgrenzung ermöglichen als die Neurofilamente (Al Shweiki et al. Mov Dis 2021).

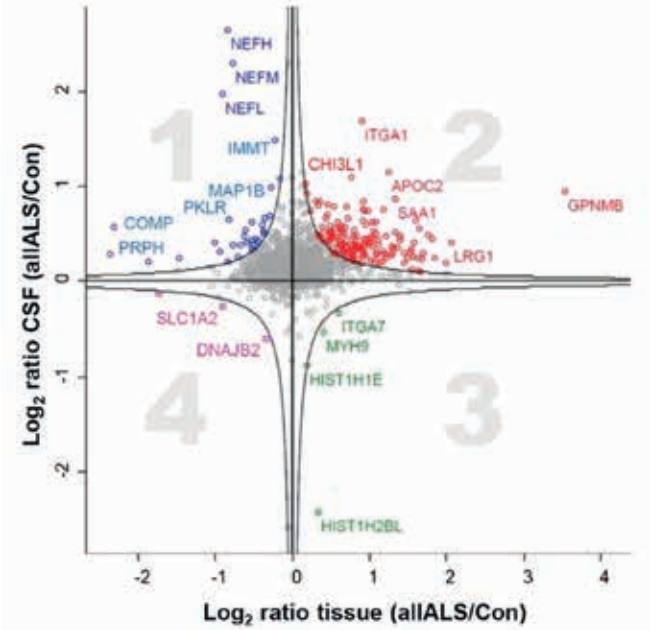
Die Arbeiten zur Frühdiagnose der Parkinsondemenz werden von der Landesstiftung Baden-Württemberg unterstützt. Hier konnten wir mittels massenspektrometischer Analyse zeigen, dass die Messung von alpha-Synuclein im Liquor keinen zusätzlichen Nutzen in der Diagnose der Parkinson-Erkrankung hat. Überraschend zeigte sich, dass beta-Synuclein ein ähnlich guter Marker für die Diagnose der Alzheimer Erkrankung zu sein scheint, wie das bereits etablierte Tau-Protein (Oeckl et al. MCP 2016). Diesem Befic delineation than neurofilaments (Al Shweiki et al. Mov Dis 2021).

The work on the early diagnosis of Parkinson‘s dementia is supported by the Landesstiftung Baden-Württemberg foundation. Here we were able to show by mass spectrometric analysis that the measurement of alpha-synuclein in CSF has no additional benefit in the diagnosis of Parkinson‘s disease. Surprisingly, beta-synuclein was shown to be a similarly good marker for the diagnosis of AD as the already established tau protein (Oeckl et al. MCP 2016). This finding is being further investigated in the Landesstiftung project and we were able to confirm this in a larger cohort (Oeckl et al. J. Prot. Res. 2020, Halbgebauer at al. JNNP 2020, Halbgebauer et al. Neurology 2022 (accepted)).

Within the framework of the BMBF call for proposals for a competence network „Neurodegenerative Dementias“, a network for research into frontotemporal dementias has been initiated by our research group (www.ftld.de). Currently, the University Hospitals of Hamburg, Göttingen, Würzburg, Erlangen, TU Munich, LMU Munich, Homburg/Saar, Ulm and the MPI in Leipzig are collaborating in this network. The university hospitals in Bonn, Tübingen, Rostock and Münster were included as associated centers. In the meantime, more than 1800 patients have been included in this network and some of them have already been examined during the course of the disease. In addition to work on neurochemical, genetic

fund wird im Rahmen des Projektes der Landesstiftung weiter nachgegangen und wir konnten dies an einer größeren Kohorte bestätigen (Oeckl et al. J. Prot. Res. 2020, Halbgebauer at al. JNNP 2020, Halbgebauer et al. Neurology 2022 (akzeptiert)).

and imaging markers, we were able to initiate an immunization study in patients with non-fluent aphasia through this network (Study title: „AIDA: A 24-month randomised parallel group single-blinded multi-centre phase 1 pilot study of AADvac1 in patients with



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)

Proteomic data from CSF and brain material of patients overlaid. Group 1 contains proteins that are downregulated in the brain and upregulated in the CSF. Group 2 shows proteins that are upregulated in both brain and CSF. Group 3 shows proteins that are upregulated in the brain but downregulated in the CSF, and group 4 shows proteins that are downregulated in both the brain and the CSF (extract from Oeckl et al. Acta Neuropath 2020).

Im Rahmen der BMBF-Ausschreibung Kompentenznetz „Neurodegenerative Demenzen“ ist von unserer Arbeitsgruppe ein Netzwerk zur Erforschung der Frontotemporalen Demenzen initi-

non-fluent primary progressive aphasia“).

Following projects of the group are funded by:

iert 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 Immunisierungsstudie 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 – FAIR-PARK 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: Investigation of neurofilament turnover in ALS patients using stable isotope labeling kinetics (SILK); BMBF/JNPD: Searching for therapeutic interventions in frontotemporal dementia with C9ORF72 repeat expansions in the

BMBF: Establishment of a national network for patients with frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de);
EU: Conservative iron chelation as a disease-modifying strategy in Parkinson's disease;
FAIR-PARK EU: Multi-omics Interdisciplinary Research Integration to Address DEmentia diagnosis;
(MIRIADE) Stiftung Baden-Württenberg: Validation of biomarkers in Parkinson´s disease dementia;
Thierry Latran Foundation: Investigation of neurofilament turnover in ALS patients using stable isotope labeling kinetics (SILK);
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;
Alzheimer Forschung Initiative e.V.: VGF and contactins in CSF/blood as novel synaptic marker candidates in dementias;
Michael J. Fox Foundation: Mass spectrometric analysis of glucocerebrosidase protein levels and activity in CSF of Parkinson´s disease patients.

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; Alzheimer Forschung Initiative e.V.: VGF and contactins in CSF/blood as novel synaptic marker candidates in dementias; Michael J. Fox Foundation: Mass spectrometric analysis of glucocerebrosidase protein levels and activity in CSF of Parkinson´s disease patients.

Zentren im FTLD Konsortium
Centers in the FTLD Consortium

5.11 Neuropsychologie

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

5.11 Neuropsychology

Head:
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.
L. Werner, MSc.

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.
L. Werner, 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 Neuropsy-

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

chologie (GNP) im April 2012 besteht die Möglichkeit, im Rahmen der klinischen Tätigkeit die Weiterbildung zum Klinischen Neuropsychologen nach den GNP-Richtlinien zu absolvieren.

Klinische Versorgung
Prof. Dr. I. Uttner; J. Finsel, MSc; Olga Helczyk, B.A.; Dr. O. Küster; 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 (Leiterin); Jolina Lombardi, MSc; Leonie Werner, MSc; Dr. K. Graf, Dr. med. univ. Zeljko Uzelac, Prof. Dr. I. Uttner

Frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) bezeichnet ein Spektrum neurodegenerativer Erkrankungen, die den Frontal- und Temporallappen des Gehirns betreffen. FTLD wird unterteilt in die behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz (bvFTD), die primär progressive

chologist according to GNP guidelines.

Clinical care
Prof. Dr. I. Uttner; J. Finsel, MSc; Olga Helczyk, B.A.; Dr. O. Küster; Prof. Dr. D. Lulé, PhD; 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 (Leiterin); Jolina Lombardi, MSc; Leonie Werner, MSc; Dr. K. Graf, Dr. med. univ. Zeljko Uzelac, Prof. Dr. I. Uttner

Frontotemporal lobe degeneration (FTLD) refers to a spectrum of neurodegenerative diseases, which affect the frontal and temporal lobes of the brain. FTLD is subclassified into behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) and primary progressive

ac, Prof. Dr. I. Uttner

Der Begriff der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD) bezeichnet ein Spektrum von neurodegenerativen Erkrankungen, die vorwiegend den Frontal- und Temporallappen des Gehirns betreffen. Hierzu zählen die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (bvFTD), die primär progredienten Aphasien (PPA) mit den Unterformen nicht-flüssige Variante (nfvPPA), semantische Variante (svPPA) und logopenische Variante (lvPPA), aber auch die amyotrophe Lateralsklerose mit frontotemporaler Demenz (ALS+FTD), das corticobasale Syndrom (CBS) sowie die progrediente supranukleäre Blickparese (PSP).
Die frontotemporale Demenz ist die zweithäufigste Demenzerkrankung unter 65 Jahren. Neuropathologisch können unterschiedliche Proteinveränderungen vorliegen, speziell Tau-Aggregate, TDP43-Ablagerungen und FUS-Ablagerungen konnten identifiziert werden. Weiterhin wurden von genetischer Seite einige Risikogene beschrieben.
2011 wurde das Konsortium zur Erforschung der Frontotemporalen Lobärdegeneration ins Leben gerufen (www.ftld.de), im Rahmen dessen wir seitdem Patienten mit V.a. FTLD diagnostisch beurteilen und weiterbetreuen. Dieses Netzwerk bündelt die Expertise von Spezialisten aus 15 deutschen Kliniken sowie weiteren assoziierten Partnern in Österreich und Italien und definiert als wesentliches wissenschaftliches Ziel, Parameter zu entwickeln und zu evaluieren, die so-

aphasia (PPA) with the subforms of non-fluent variant (nfvPPA), semantic variant (svPPA) and logopenic variant (lvPPA); further variants are amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS+FTD), corticobasal syndrom (CBS) and progressive supranuclear palsy (PSP).
Frontotemporal dementia is the second most frequent form of dementia below 65 years. Neuropathological alterations may be seen as tau, TDP-43 or FUS aggregates. Furthermore, some genetic risk factors have been described.
In 2011, the consortium to investigate FTLD was initiated (www.ftld.de), within which we provide diagnosis and support for patients with FTLD and their families. This network includes the expertise of 15 german clinics and their associated partners in Austria and Italy. Their primary goal is to develop and define parameters for early diagnosis and the course of FTLD. This will provide effective and objective biomarkers for future therapeutic approaches.
In a study published in Alzheimer´s & Dementia in March 2021, we provided longitudinal imaging data of N=269 PPA patients. There was evidence for subtype specific patterns of atrophy which may serve for power calculations for future clinical trials.
In another study published in December 2021 on the behavioural variant FTD in cooperation with the Institute for medical system biology at the University of Ulm (head: Prof. Dr. Hans Kestler), we intended to predict the disease course of one years at the time of diagnosis. Using multivariate classi-

wohl eine Frühdiagnose als auch eine Verlaufsbeobachtung von Patienten mit frontotemporaler Lobärdegeneration erlauben. Letztendlich sollen so effektive und objektive Zielgrößen für therapeutische Strategien entwickeln werden.
In einer im März 2021 in Alzheimer´s & Dementia veröffentlichten Studie untersuchten wir die Bildgebungsdaten von 269 unserer PPA-Patienten im Verlauf der Erkrankung und konnten subtyp-spezifische Atrophiemuster zeigen. Diese können als Grundlage zur Berechnung von Stichprobengrößen für zukünftige klinische Studien dienen.
In einer anderen, im Dezember 2021 publizierten Studie zur Verhaltensvariante der FTD, welche wir in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Systembiologie an der Universität Ulm (Leitung: Prof. Dr. Hans Kestler) durchführten, suchten wir nach Möglichkeiten, anhand von Bildgebungsdaten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung den Verlauf der Erkrankung bzw. die Zunahme der Erkrankungsschwere innerhalb eines Jahres vorherzusagen. Mithilfe von multivariaten Klassifikationsmodellen konnten verschiedene Hirnregionen mit prädiktivem Wert definiert werden.
Daneben stellen wir unseren Patienten regelmäßig innovative neue Therapieansätze vor, welche wir im Rahmen klinischer Studien anbieten. Aktuell laufen zwei Studien für genetisch gesicherte FTD-Patienten (Progranulin- und C9ORF72-Mutation), welche mit einem monoklonalen Antikörper behandelt werden.

fication models, different brain regions and their respective predicitive values were defined.

Furthermore, we introduce new and innovative therapeutic approaches in the context of clinical trials. Currently there are two studies for genetic FTD cases (Progranulin and C9ORF72 mutations), which are treated with monocloncal antibodies.

Research topic: amyotrophic lateral sclerosis

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

The research topic of the Neuropsychology in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) working group focuses on cerebral alterations 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, FTD and other neurodegenerative diseases

An important milestone of the working group is the characterization of cognitive abnormalities in different neurodegenerative diseases. Standardised assessment of cognitive impairment in clinical routine, within the MND-Net and in the ALS-FTD Registry Swabia are performed.
To investigate cognitive abnormalities

Forschungsschwerpunkt: Amyotrophe Lateralsklerose und andere neurodegenerative Erkrankungen

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

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe Neuropsychologie bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS), liegt auf den cerebralen Veränderungen bei dieser Erkrankung, die über das motorische System hinausreichen und der Frage, wie sich diese Veränderungen auf kognitive Verarbeitungsprozesse, Emotionalität, Entscheidungen und Lebensqualität auswirken. Ziel ist es, zum Einen das Verständnis der klinischen Subtypen der ALS zu ergänzen und zum Anderen 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-, FTD und anderen neurodegenerativen 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 das speziell auf die ALS zugeschnitt- of ALS patients, the ALS-specific neuropsychological Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen with its parallel versions (B and C) have been used in more than N=2800 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 from ALS and FTD families in their pre-symptomatic stage was neuropsychologically tracked to get a better idea of the evolution of cognitive impairment in the preclinical stages of the disease. We provided evidence that specific gene mutations, namely C9ORF72, probably cause developmental deficits, which finally express in neurocognitive deficits, decades before clinical manifestation of the disease. This finding may fundamentally change our understanding of the etiology of the disease. It thus provides new therapeutic approaches for e.g. gene therapies using antisense oligonucleotides (ASOs). We currently investigate further evidence for neurodevelopmental deficits in larger cohorts.
In another study, we determined socially relevant cognitive impairment in emotional processing and social behaviour. We showed 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 recog-

tene 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=2800 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 und der FTD zu erhalten. Hierbei konnte gezeigt werden, dass kognitive Veränderungen bereits Dekaden vor der klinischen Manifestation der Erkrankung bei der Subgruppe mit einer C9ORF72-Genmutation, die sowohl eine ALS, als auch eine FTD bedingen kann, nachweisbar sind. Unsere Daten geben erste Hinweise, dass diese Veränderungen eventuell mit Entwicklungsdefiziten im Zusammenhang stehen könnten, für die die C9ORF72-Mutation ursächlich angenommen werden kann. Solche Hinweise auf frühkindliche neuronale Veränderungen verändern unser grundlegendes Verständnis von der Ätiologie der Erkrankungen. Dies fordert völlig neue Ansätze einer frühzeitigen kurativen Intervention, welche gerade vor dem Hintergrund der mittlerweile vorhandenen Gentherapien (z. B. Antisense Oligonukleotide, ASOs) von großem Interesse sind. Aktuell wird die Hypothese

nize and name socially inappropriate behaviour but they did not emotionally participate in different situations. These changes were associated with reduced activity in areas, which contain von Economo neurons known to be involved in social information processing. These areas encompassed the anterior cingulate and the anterior insular cortex. Von Economo 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. Data was published in the journal CORTEX in 2021 (figure 1).

Another focus of our group is in the 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 syndrome. We measured the fixation patterns of ALS patients during visual scanning of faces in comparison to houses, which

von Entwicklungsdefiziten an größeren Stichproben näher untersucht und nach Markern für mögliche Kompensationsprozesse gesucht.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass bei einer Subgruppe von ALS-Patienten gesellschaftlich relevante Veränderungen der Emotionsverarbeitung und des Sozialverhaltens auftreten, welche mit neuroanatomischen Veränderungen in den Arealen, die von-Economo-Neurone enthalten, welche in der Evolution eine Schlüsselrolle in der Entwicklung höherer sozialer Kognition einnehmen und für die Verarbeitung von sozialen Informationen essenziell sind, im Zusammenhang stehen. ALS-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Braak-Stadien 3-4) zeigten dabei ein eher selbstbezogenes und weniger empathisches Verhalten, obwohl sie sehr wohl in der Lage waren, sozial unangemessenes Verhalten zu benennen. Diese Veränderung waren mit einer reduzierten Aktivität in Arealen, wie dem anterioren Cingulum und der vorderen Insel assoziiert, in denen sich die von Economo-Neurone befinden. Der Neuroanatom Prof. Dr. Heiko Braak und seine Frau Dr. Kelly Del Tredici-Braak konnten zuvor bereits zeigen, dass diese von Economo-Neurone erst ab Stadium 3 der ALS neuropathologische Veränderungen zeigen. Nicht alle Patienten erreichen 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

share similar structural patterns. ALS patients fixated significantly longer on face areas, which are non-coding for emotional information. This altered fixation pattern may explain the known deficits in emotion recognition of ALS patients.
Further, social processing in faces according to the emotional intensity was investigated in a cooperation project with Switzerland.

Psychosocial 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. Our data 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 both our group, and many research groups worldwide and 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 and medical staff do not experience the patient’s inner transitions, it

ihr Umfeld einzugehen. Dies sollte in der Beratung von Patienten und deren Familien berücksichtigt werden. Die Arbeit wurde 2021 im Fachblatt Cortex publiziert (Abbildung 1).

is 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.

Abbildung 1: Cover zu Artikel, der im November 2021 publiziert wurde und gezeigt hat, dass Patienten in weit fortgeschrittenen neuropathologischen Stadien der ALS selbstzentriertes Verhalten sowie eine reduzierte PET-Aktivität in Arealen zeigen, in denen von Economo-Zellen zu finden sind, die für soziale Interaktion essentiell sind. Erschienen in Lulé D, Michels S, Finsel J, Braak H, Del Tredici K, Strobel J, Beer AJ, Uttner I, Müller HP, Kassubek J, Juengling FD, Ludolph AC. Clinicoanatomical substrates of selfish behaviour in amyotrophic lateral sclerosis - An observational cohort study. Cortex. 2021 Nov 27;146:261-270. doi: 10.1016/j.cortex.2021.11.009. Epub ahead of print. PMID: 34923303.

Figure 1: Cover for the article which was published in November 2021 showing that ALS patients in advanced neuropathological stages of ALS show selfish behaviour and reduced PET activity in areas which contain von Economo cells, which are essential for social interaction. Published in Lulé D, Michels S, Finsel J, Braak H, Del Tredici K, Strobel J, Beer AJ, Uttner I, Müller HP, Kassubek J, Juengling FD, Ludolph AC. Clinicoanatomical substrates of selfish behaviour in amyotrophic lateral sclerosis - An observational cohort study. Cortex. 2021 Nov 27;146:261-270. doi: 10.1016/j.cortex.2021.11.009. Epub ahead of print. PMID: 34923303.

Ein weiterer Fokus der Arbeitsgruppe liegt auf der Verarbeitung von Emotionen in Gesichtern. Zur näheren Untersuchung der Frage, ob die zuvor

Precondition for a good psychosocial adaptation are internal (resilience, successful coping) and external (social support, medical support) factors.

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 Beispiel für Patienten mit Autismus zuvor beschrieben wurde, im Zusammenhang steht, wurde das Fixationsmuster von ALS-Patienten bei der Betrachtung von Gesichtern untersucht. Es zeigte sich, dass ALS-Patienten signifikant länger auf nicht emotionsrelevante Areale der Gesichter schauen, wenn negative Emotionen wie Angst im Gesicht zum Ausdruck kommen. Dieses veränderte Blickmuster könnte erklären, warum ALS-Patienten, wie in früheren Studien gezeigt, gerade für diese Emotionen eine reduzierte Erkennungsleistung zeigen.
Außerdem wurde soziale Informationsverarbeitung in Gesichtern bei der ALS in Abhängigkeit von der dargebotenen Emotionsintensität im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der Schweiz näher untersucht.

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. Die Arbeitsgruppe konnte bereits in mehreren Studien zeigen, dass vor allem eine schnelle Progressionsrate mit einer erhöhten Depressionsrate und reduzierten Lebensqualität assoziiert ist. Im Verlauf der Erkrankung ändert

We currently determine the interaction of internal and external factors in the context of psychosocial adaptation and cortisol levels in the saliva, the latter as a subjective biomarker of perceived stress. This is also investigated in M. Parkinson and M. Huntington. Both pathologies have different etiology compared to ALS but show similar features such as impaired motor performance, possibly cognitive impairment and reduced life expectancy. This will allow to distinguish disease specific from clinically associated factors. Further, cortisol levels of primary caregivers are measured to provide evidence for the close association of patient's and caregiver's wellbeing.

In another study we provided evidence for a lacking association of (mild) cognitive deficits and wellbeing. In other patient groups such as FTD and Parkinson's disease (PD), it is somewhat different: wellbeing is heavily determined by (per definition) severe behavioural deficits in FTD, and in PD, physical impairment have major impact on patient's wellbeing.

It's been known from several studies that caregivers of neurological patients are severely burdened. In a current study we provided evidence that caregiver's wellbeing is determined by sociocultural and demographic factors: Polish caregivers were more depressed than German and Swedich caregivers. Women and those caregivers with sleep disorder had the lowest wellbeing. The more severe the physical burden of daily care, the lower the

sich dies häufig und viele ALS-Patienten finden Wege, mit der Diagnose zu leben, zumindest dann, wenn die Patienten ausreichend Zeit zur Anpassung haben und ausreichend Unterstützung erfahren. Demnach ist das Wohlergehen nicht per se mit den körperlichen Einschränkungen assoziiert ("well-being-paradox"). Da Außenstehende wie Angehörige und Fachpersonal diese inneren Prozesse der Anpassung des Patienten nicht selbst miterleben und damit nur schwer nachvollziehen können, wird die Lebensqualität der Patienten von außen oft als unzureichend und die Depressivität als erhöht eingeschätzt.
Voraussetzung für den Nachweis des Paradoxons ist eine psychosoziale Anpassung, die durch innere (Resilienz, erfolgreiches Coping etc.) und äußere Faktoren (soziale Unterstützung, medizinische Versorgung) bestimmt wird. Diese Anpassung kann aktiv durch ein interdisziplinäres Team, wie es in der Neurologie zur Verfügung steht, maßgeblich durch patientenzentrierte medizinische Versorgung unterstützt werden. Die Interaktion von inneren und äußeren Faktoren, der psychosozialen Anpassung und dem individuellen Cortisol-level im Speichel als physiologischer Marker von subjektivem Stress wird in einem aktuellen Ansatz untersucht. Die Untersuchung wird außerdem bei Patienten mit M. Parkinson und M. Huntington durchgeführt. Beide Erkrankungen haben im Vergleich zur ALS eine völlig andere Ätiologie, jedoch sind die Auswirkungen der Erkrankungen (stark eingeschränkte Motorik, ggf. kognitive Beeinträchti-

caregiver's wellbeing. Since patient's and caregiver's wellbeing is closely related, it's important to also keep the caregivers in mind when providing care for the patient.

Cognition and psychosocial adaptation in spinal muscular atrophy (SMA)

We proceeded with our study on cognition and psychosocial adaptation in SMA patients in the course of the Nusinersen trial. 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 showed a satisfactory quality of life and a low depression rate, despite that SMA patients had been severely physically impaired since early childhood. Similar to ALS, the primary caregivers of the children significantly underestimated the patient's well-being.

Motor free interviews in patients

We further developed motor independent techniques using eye-tracking and brain machine interface (BMI) based methods including the ECAS to determine cognitive function in severely physically restricted patients.

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

Decisions concerning life-relevant interventions and factors of these decisions (social surrounding, wellbeing,

gung, fatale Prognose) in mancherlei Hinsicht vergleichbar, sodass eine Unterscheidung von krankheitsspezifischen Faktoren und klinischen Einschränkungen möglich ist. Außerdem werden Angehörige der Patienten inklusive des Cortisol-Levels untersucht, um den engen Zusammenhang des Wohlergehens von Angehörigen und Patienten zu zeigen.

In einer weiteren Studie konnten wir zeigen, dass die bei der ALS bereits beschriebenen kognitiven und Verhaltensdefizite, wenn sie nur mild bis mäßig ausgeprägt sind, keinen Einfluss auf das Wohlergehen der Patienten haben. Vergleicht man diesen Zusammenhang von Wohlergehen und kognitiven Einschränkungen bei anderen Patientengruppen, wie FTD und PD-Patienten, so zeigt sich bei FTD-Patienten ein Zusammenhang der Lebensqualität mit Verhaltensauffälligkeiten, die per definitionem bei diesen stärker als bei der ALS ausgeprägt sind. Bei PD-Patienten zeigt sich, anders als bei der ALS, ein enger Zusammenhang von körperlichen Symptomen und Lebensqualität.

Dass Angehörige von neurologischen Patienten stark psychosozial belastet sind, ist bereits aus verschiedenen Studien bekannt. Wir konnten zeigen, dass das Wohlergehen der Angehörigen eine klare soziokulturelle und demografische Varianz zeigt: So waren in Polen deutlich mehr Angehörige von ALS-Patienten von einer Depression betroffen als in Schweden oder Deutschland. Frauen und Personen mit

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. We were able to show that caregivers had severe difficulties anticipating patient's will. Caregivers were rather concluding from their own perspective. Discrepancy was most prominent regarding the preference to terminate life supporting measures such as noninvasive and invasive ventilation (NIV, IV) and percutaneous nutrition (PEG). This caregiver bias needs to be yielded since decisions on these measures are mostly taken in an emergency by caregivers.

The work is performed in cooperation with Prof. Dr. B. Ladwehrmeyer, PD Dr. A. Rosenbohm, Prof. Dr. J. Kassubek,, Prof. Dr. H.-P. Müller, Prof. Dr. H. Braak, Dr. K. Del Tredici-Braak, Prof. Dr. J. Dorst, Dr. T. Schrempf, Dr. C. Wurster, Dr. L. Mix, Dr. S. Trapp, Dr. A. Amann (all Department of Neurology, University of Ulm), Prof. Dr. A. Kübler (Interventional Psychology, University of Würzburg), Prof. Dr. N. Birbaumer

Schlafschwierigkeiten zeigten dabei ein besonders schlechtes Wohlergehen. Je höher die physische Belastung durch die Pflege war, desto schlechter ging es den Angehörigen. Da ein enger Zusammenhang zwischen dem Wohlergehen der Angehörigen und der Patienten besteht, sollte demnach bei der medizinischen Beratung der ALS-Patienten auch ein Augenmerk auf die Entlastung und Unterstützung der Angehörigen gelegt werden.

Kognition und psychosoziale Anpassung bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA)

Des Weiteren wurden die Untersuchungen zu Kognition und psychosozialen Anpassung im Rahmen der Nusinersentherapie bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA) fortgeführt. 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. Analog zur ALS zeigte sich, dass die Eltern der Kinder das Wohlbefinden der Kinder signifikant unterschätzen.

Motorik-unabhängige Untersuchung von Patienten

Des Weiteren fand die Weiterentwicklung von Motorik-unabhängigen Techniken inklusive des ECAS zur Erfassung von kognitiven Funktionen bei

(Medical Psychology, University of Tübingen), Prof. Dr. H. Fangerau (Medical Ethics, University of Düsseldorf), ALS and FTD registry in Swabia in cooperation with Prof. Dr. D. Rothenbacher and Prof. Dr. G. Nagel (Epidemiology Ulm) 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, Nicola Lämmle, Carmen Schäfer, Ilonka Kraft-Oberbeck, Ines Dobias, Ralph Kühne and Sonja Fuchs.

stark motorisch eingeschränkten neurologischen Patienten mittels digitalisierter neuropsychologischer Methoden statt. Hierbei kamen als Methoden die Eyetracking-basierte Version sowie die mittels brain machine interface (BMI) gesteuerte Version zum Einsatz.

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

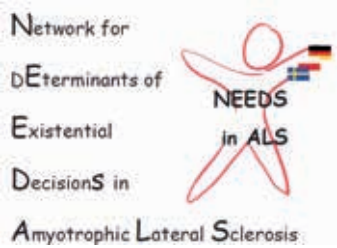
Entscheidungen bezüglich lebensrelevanter Maßnahmen und Faktoren dieser Entscheidungen (soziales Umfeld, Wohlbefinden, autonomes Selbstverständnis, Kognition) wird bereits seit mehreren Jahren im Rahmen eines Subprojektes des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten MND-Netzwerkes (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 geförderten Anschlussprojekt PaCeMed in einem Ländervergleich von kulturellen, ethischen und religiösen Faktoren zwischen Deutschland, Polen und Schweden weitergeführt. So konnten wir unter anderem zeigen, dass Angehörige zum Teil den Wunsch der Patienten nur sehr ungenügend wiedergeben und weitgehend von ihrem eigenen Standpunkt ausgehen. Gerade in Bezug auf die Beendigung von

Maßnahmen wie nicht-invasive und invasive Beatmung (NIV und NIV) sowie künstliche Ernährung (PEG) zeigte sich eine große Diskrepanz zwischen dem tatsächlichen Patientenwillen und dem, was die Angehörigen als diesen annahmen. Die fehlende Präzision der Wiedergabe des Patientenwillens durch Angehörige ist besonders deshalb relevant, da bezüglich solcher Maßnahmen oft in Notfallsituation durch Angehörige entschieden werden muss.

Die Arbeit erfolgt in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. J. Kassubek, Prof. Dr. H.-P. Müller, Dr. C. Wurster, Prof. Dr. B. Ladwehrmeyer, Prof. Dr. H. Braak, Dr. K. Del Tredici-Braak, Dr. A. Rosenbohm, Prof. Dr. J. Dorst, Dr. T. Schrempf, Dr. L. Mix, Dr. S. Trapp, Dr. A. Amann (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),den Mitgliedern des ALS und FTD-Registers Schwaben in Zusammenarbeit mit Prof. D. Rothenbacher und Prof. Dr. Nagel (Epidemiologie Ulm) und 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. Dr. Jambal Serengel (Ulaanbaatar, Mongolei) sowie

Dr. Y. Shan und Prof. Dr. D. Fan (beide Neurologie, 3. Hospital, Peking). Technische Umsetzung: Caritt Reichl, Nicola Lämmle, Carmen Schäfer, Ilonka Kraft-Oberbeck, Ines Dobias, Ralph Kühne, Sonja Fuchs.

Acknowledgement



Die Arbeit der Gruppe wird unterstützt vom EU Joint Programm – Neurodegenerative Disease Research (JPND) Projekt, unterstützt durch die folgenden Organisationen – z.B. BMBF(FKZ; BMBF #01GQ0831, BMBF #01GM1103A, MND-Net) in Deutschland, Vetenskaprådet 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).

Acknowledgement

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

5.12a Computational NeuroImaging

Leiter:
Prof. Dr. med. J. Kassubek
Prof. Dr. rer. nat. H.-P. Müller

5.12a Computational NeuroImaging

Head:
Prof. Dr. med. J. Kassubek
Prof. Dr. rer. nat. H.-P. Müller

Arbeitsgruppe:
Dipl.-Phys. A. Behler
S. Fuchs (Studien-RMTA)
R. Kühne
cand. med. N. Wimmer
cand. med. M. Münch
Medizindoktoranden

Team:
Dipl. Phys. A. Behler
S. Fuchs (study RMTA)
R. Kühne
cand. med. N. Wimmer
cand. med. M. Münch
Medical PhD students

Die wissenschaftlichen Projekte unserer Arbeitsgruppe im Jahr 2021 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 mono- und multizentrisch akquirierte Datenkollektive (Plattform TIFT – Tensor Imaging and Fiber Tra-

The scientific projects in 2021 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 Neurolo-

cking) und der Weiterentwicklung des translationalen Ansatzes im Tiermodell bei der mikrostrukturellen und funktionellen Kleintier-MRT, insbesondere in enger Zusammenarbeit mit der AG Neural Networks in Neurology (Prof. Dr. F. Roselli). Prof. Kassubek und Prof. Müller sind unter den weltweiten Top 30 der Experten für Diffusionstensorbildgebung gelistet (expertscape.com).

Multizentrische Studien national und international

Parkinsonsyndrome

In der laufenden DZNE-Multicenter-Initiative zur progressiven supranukleären Blickparese (DESCRIBE) wird die mikrostrukturelle MRT-Bildgebung von der AG Computational NeuroImaging analysiert werden. Longitudinale Analysen morphologischer struktureller und mikrostruktureller Veränderungen mittels Atlas-basierter Volumetrie und DTI werden hier der Hauptfokus sein.

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 unter wesentlicher Beteiligung unserer Arbeitsgruppe weiter ausgewertet (Publikation: Charissé D et al., Neurobiol Aging 2022;109:31-42).

Die AG Computational NeuroImaging war auch beteiligt an einer multizentrischen Meta-Analyse zu Veränderungen der resting-state-Netzwerke bei M. Parkinson (Jia X-Z et al., Sci Bull 2021;60:2148-2152).

gy (Prof. Dr. F. Roselli). Prof. Kassubek and Prof. Müller are listed under the world-wide top 30 experts in diffusion tensor imaging (expertscape.com).

National and international multicenter studies

Parkinsonian syndromes

In a DZNE multicenter initiative in progressive supranuclear palsy (DESCRIBE), the acquired microstructural MRI will be analyzed by the WG Computational NeuroImaging. Herein, the main focus will be the longitudinal analysis of structural and microstructural alterations by atlas-based volumetry and DTI.

In the longitudinal multicenter-initiative (recruitment closed) on “Parkinson‘s disease and dementia: a longitudinal study” (LANDSCAPE study), the MRI data sets have been and will further be analyzed with substantial contributions from Ulm (Charissé D et al., Neurobiol Aging 2022;109:31-42.).

The WG Computational NeuroImaging was also involved in a multicentric meta-analysis in alterations of resting-state-networks in Parkinson‘s disease (Jia X-Z et al., Sci Bull 2021;60:2148-2152).

Motor neuron diseases

Within the activities of the international NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS), further longitudinal analyses of multicenter data (CALSNIC2) for (micro-)structural alterations in ALS by structural T1-weighted and DTI are ongoing, based on the expertise of the WG Computational NeuroImaging as the analysis

Motoneuronerkrankungen

Im Rahmen der Kollaboration der internationalen NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) wurden weitere multizentrische longitudinale Analysen (CALSNIC2) zu (mikro-)strukturellen Veränderungen bei der ALS mittels struktureller T1-gewichteter und mikrostruktureller DTI-Methoden basierend auf der Expertise der AG Computational NeuroImaging der Universität Ulm als Analysezentrum in Zusammenarbeit mit Prof. Kalra, University of Alberta, Kanada und den Bildgebungszentren des Canadian ALS Neuroimaging Consortium (CALSNIC) geplant. Unter anderem sollen hier die wesentlichen Ergebnisse der voran gegangenen Studie CALSNIC1 (Kalra S et al., Neurology 2020;95:e943-e952) validiert werden.

Morbus Huntington

Im Rahmen des Europäischen M. Huntington-Netzwerkes, in das die AG Computational NeuroImaging im Bildgebungsbereich eng involviert ist, werden derzeit verschiedene Projekte mit Beteiligung von Bildgebungstechniken durchgeführt, u.a. ein Projekt zur Flüssigkeit der Sprache als Biomarker für den Verlauf bei M. Huntington. In diesem Projekt wird die Sprachaufzeichnung digitalisiert, um als Surrogatmarker bei M. Huntington -Patienten zu dienen; die Ergebnisse werden mit T1-gewichteten und DTI Analysen (Auswertung durch die AG Computational NeuroImaging) supplementär korreliert.

center, in cooperation with Prof. S. Kalra, University of Alberta, Canada and the imaging centres of the Canadian ALS Neuroimaging Consortium (CALSNIC). The focus here is to validate recent results of the primary study CALSNIC1 (Kalra S et al., Neurology. 2020;95:e943-e952).

Huntington‘s Disease

Within the framework of the European Huntington‘s Disease Network (EHDN), several imaging projects have been initiated, e.g. a project for verbal fluency as biomarker in the course of Huntington‘s disease. In this project, quantitative digital speech analysis should be established as a biomarker and surrogate endpoint in prodromal HD; the results will be correlated to T1-weighted and diffusion-weighted MRI data (analysis by the WG Computational NeuroImaging).

Fronto-temporal lobar degeneration

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

Analysis of the Infarct volumen before hemicraniectomy

In a cooperation with the Clinic for Neurology, University of Würzburg (PD Dr. H. Neugebauer), infarct volumes of the DESTINY-registry (Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery Registry) were retrospectively analyzed by the TIFT-Software (150 MRI

Fronto-temporale Lobärdegeneration
Die AG Computational NeuroImaging ist ein Koordinationszentrum hinsichtlich der MRT-Akquisition und Datenauswertung des Netzwerks für fronto-temporale Lobärdegenerationen, gemeinsam mit Prof. Dr. M. L. Schroeter (Leipzig).

Analyse des Infarktvolumens vor einer Hemikraniektomie
In einer Kooperation mit der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg (PD Dr. H. Neugebauer) wurden mittels TIFT-Software die Infarktvolumina des DESTINY-Registers (Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery Registry) vermessen im Rahmen einer retrospektiven Analyse (150 MRT-Datensätze) (Lehrieder D et al., Neurology. 2021;96:e2704-e2713). Weitere Analysen sind in Vorbereitung.

MRT-Monitoring
Die Neurologische Klinik nahm auch im Jahr 2021 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-data sets) (Lehrieder D et al., Neurology. 2021;96:e2704-e2713). Further projects are in progress.

MRI-monitoring
In 2021, the Dept. of Neurology again participated in multiple international pharmacological clinical trials with MRI monitoring, especially in the treatment 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. Here, the WG Computational NeuroImaging is a core partner of the planned German-Russian research project „Clinical tools for cortical dysplasia detection in structural brain MRI data based on artificial intelligence“.

Monocentric studies
Microstructural MRI 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 2021, the in vivo-staging concepts were applied to the restricted ALS-phenotype flail arm syndrome and in vivo an alteration pattern of the corticoefferent tracts according to the ALS-propagation-model could

Screening-Untersuchung auf kortikale Malformationen/fokale kortikale Dysplasien bei Epilepsie-Syndromen. Die Arbeitsgruppe Computational NeuroImaging ist hier zentraler Partner des geplanten deutsch-russischen Forschungsprojekts „Clinical tools for cortical dysplasia detection in structural brain MRI data based on artificial intelligence“.

Monozentrische Studien

Mikrostrukturelle MR-Bildgebung als Biomarker

Es wurde bei ALS basierend auf dem neuropathologischen Konzeptes zum Staging die klinisch basierte Einzelfallcharakterisierung mittels traktspezifischer MRT-Biomarker weiter etabliert. Hierbei werden mittels eines spezifischen Algorithmus für die ALS-Stadien 1-4 mit TOI-basiertem Ansatz Trakte definiert, für die dann z-Scores DTI-basierter Metriken auf Individualniveau analysiert werden können. Im Jahr 2021 wurden die in vivo-Staging-Prinzipien auf den restringierten ALS-Phänotyp Flail-Arm-Syndrom angewendet, und es konnte in vivo ein Schädigungsmuster der kortikoefferenten Trakte entsprechend dem ALS-Propagations-Modell gezeigt werden (Rosenbohm A et al., J Neurol Epub 2021).

Mittels des o.g. spezifischen TOI-basierten Algorithmus wurden zudem callosale Trakte definiert und auf die familiäre Form der C9orf72-ALS im Kontrast zur sporadischen ALS angewendet; es zeigte sich ein signifikantes Schädigungsmuster in den Trakten der Areae II und III des Corpus callosum (Rosenbohm A et al., J Neurol Epub 2021).

Furthermore, callosal tracts were defined by the specific TOI-based algorithm and applied to C9orf72-associated ALS vs sporadic ALS; a significant alteration pattern could be shown in tracts of callosal areas II and III , correlating to clinical parameters (Müller HP et al., Ther Adv Chronic Dis. 2021;12:20406223211002969.).

With respect to neurodegenerative Parkinsonian syndromes, this multiparametric MRI texture and DTI analysis of callosal tracts was applied to progressive supranuclear palsy (PSP) in comparison to Parkinson´s disease and healthy controls and demonstrated extensive alterations of the frontal CC in neurodegenerative parkinsonism, with significant alterations in callosal area II in the comparison PSP vs. PD (Bârlescu LA et al., Front Aging Neurosci 2021;13:720634).

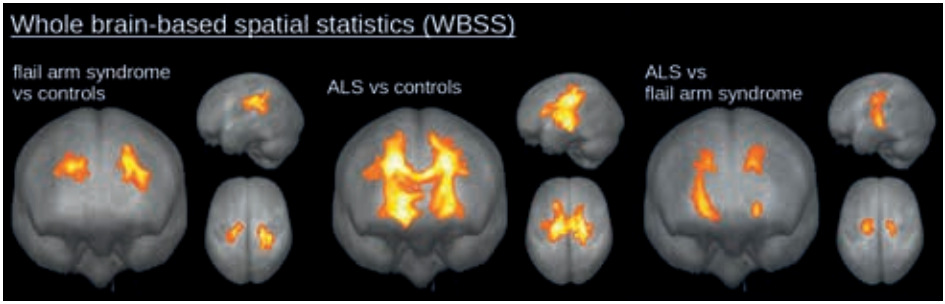
Additionally, the TOI-based analysis according to the ALS staging pattern was applied to the growing Ulm cohort of presymptomatic ALS mutation carriers. The staging-approach was applied to DTI-maps of presymptomatic gene carriers longitudinally and is currently under analysis.

Propagation pattern in ALS ny whole-body MRi

In cooperation with the WG Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) of the University Clinic Ulm (Head, Prof. Dr. V. Rasche), a study was ini-

pus callosum, welche mit klinischen Parametern korreliert waren (Müller HP et al., Ther Adv Chronic Dis. 2021;12:20406223211002969).

tiated that combines whole body MRI and high resolution Dixon-MRI of body and limbs in order to investigate the propagation pattern in ALS (MD thesis project, cand. med. N. Wimmer).



Mikrostrukturelle Veränderungen beim ALS-Phänotyp des Flail-Arm-Syndroms, detektiert mittels DTI: Der ganzhirnbasierte voxelweise Vergleich (Whole brain-based spatial statistics – WBSS) von FA maps von Flail-Arm-Syndrom-Patienten vs Kontrollen (p < 0.05, False-discovery-rate (FDR) korrigiert).

Microstructural alterations in the ALS-phenotype flail arm syndrome, assessed by DTI: the whole brain-based spatial statistics (WBSS) approach of FA maps of flail arm syndrome patients vs controls (p < 0.05, false-discovery-rate (FDR) corrected).

Diese multiparametrische Textur- und DTI-Analyse der callosalen Strukturen wurde auch hinsichtlich ihres Biomarker-Potentials bei neurodegenerativen Parkinsonsyndromen untersucht (PSP versus M. Parkinson versus Kontrollen) und zeigte hier jeweils hochsignifikante Veränderungen des frontalen Corpus callosum im Vergleich zu Kontrollen, wobei die callosale Area II sich signifikant bei PSP gegenüber M. Parkinson unterschied (Bârlescu LA et al., Front Aging Neurosci 2021;13:720634).

Zudem wurde das TOI-basierte Analyseverfahren entsprechend dem neuropathologischen ALS-Staging für die MRT-Analyse der weiter wachsenden Ulm-Kohorte von präsymptomatischen ALS-Genträgern genutzt. Das Staging-

23NaR-based MRI in ALS

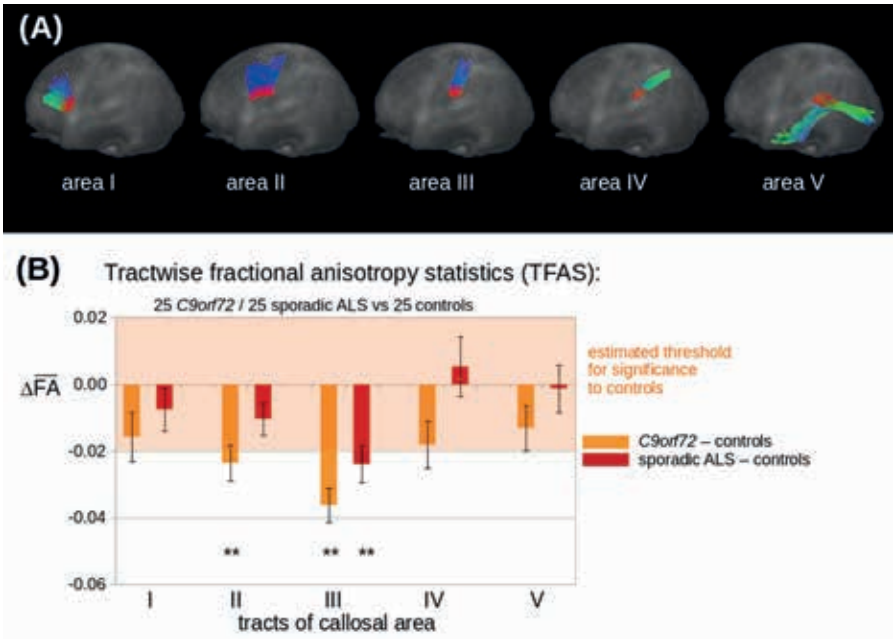
In a close cooperation project with the Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Clinic Ulm (Prof. M. Beer), relaxation-weighted 23Na MRI was recorded in ALS patients and controls. A ROI-based analysis demonstrated an increased sodium concentration in the upper corticospinal tracts as well as in frontal areas corresponding to the in vivo propagation pattern of ALS. The publication is under review.

(Micro-)structural MRI in ALS and its variants

A project for the systematic analysis of (micro-)structural alterations of the corpus callosum in ALS and its variants has been initiated, differentiating

Verfahren wurde auf die DTI-Maps bei den präsymptomatischen Genträgern longitudinal angewendet und befindet sich in der Analyse.

sporadic ALS and subtypes, i.e., progressive bulbar paralysis (PBP), lower motor neuron disease (LMND), flail arm syndrome (FAS), and primary lateral sclerosis (PLS).



(A) Definition callosaler Trakte mittels des TOI-basiertem Algorithmus. (B) Schädigungsmuster für die callosalen Trakte der Areae I – V.

(A) Definition of callosal tracts by the TOI-based algorithm. (B) Alteration pattern for the callosal tracts of areas I – V.

Ausbreitungsmuster bei der ALS mittels Ganzkörper-MRT

Eine Studie in Kooperation mit der AG Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) des Universitätsklinikums Ulm (Leiter Prof. Dr. V. Rasche), welche mittels Ganzkörper-MRT kombiniert mit hochaufgelösten Dixon-MRT der Extremitäten das Ausbreitungsmuster der ALS untersucht, wird derzeit durchgeführt (Dissertationsprojekt cand. med. N. Wimmer).

In previous studies, the corpus callosum was identified as a region with ALS-associated changes in the MRI. For this purpose, T1-weighted and DTI data sets of > 500 ALS patients and control subjects are currently being analyzed with dedicated multiparametric analysis methods.

23NaR-basierte MRT in der Anwendung bei der ALS

In enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Ulm (Prof. M. Beer) wurde relaxationsgewichtete 23Na MRT bei ALS-Patienten und Kontrollen durchgeführt. Eine ROI-basierte Analyse zeigte eine erhöhte Natrium-Konzentration im oberen kortikospinalen Trakt und in frontalen Arealen passend zum in vivo Propagationsmuster (DTI-basiert) der ALS. Die Publikation befindet sich im Reviewprozess.

(Mikro-)strukturelle MRT-Bildgebung bei der ALS und deren Varianten

Ein Projekt zur systematischen Analyse (mikro-)struktureller Veränderungen des Corpus callosum bei der ALS und deren Varianten wurde initiiert. Dabei wird unterschieden nach sporadischer ALS und ihren Subtypen progressive Bulbärparalyse (PBP), progressive Muskelatrophie (PMA), Flail-Arm-Syndrom (FAS) und primäre Lateralsklerose (PLS). In früheren Studien, initial mit visueller Beurteilung klinischer Scans, wurde das Corpus callosum (CC) als eine Region identifiziert, welche im MRT sichtbare Veränderungen aufweist. Hierzu wurden T1-gewichtete und DTI-Datensätze von > 500 Datensätzen von Patienten und Kontrollpersonen herangezogen und werden derzeit mit spezifischen multiparametrischen Analysemethoden ausgewertet (Dissertationsprojekt cand. med. M. Münch).

Pattern recognition and machine learning

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 to be applied on big data sets. First studies have been published (Kocar TD et al., Ther Adv Chronic Dis 2021;12:20406223211051002 and Kocar TD et al., Front Neurol 2021;12:745475).

Tract-based DTI analysis of the physiological aging process.

In a study of age-related changes in diffusion metrics, >200 healthy control subjects aged 19 to 81 years were examined. Fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), and axial and radial diffusivity (AD and RD, respectively) were analyzed in 21 specific tract systems covering different functional areas and diffusion directions. Our data show that physiological age-related changes in diffusion metrics vary regionally. Frontal tracts undergo the most pronounced changes, while the diffusion properties of most tract systems remain relatively stable up to a tract-specific age, whereas a decrease (of FA) or increase (of MD, AD, and RD) starts thereafter. A uniform change in diffusion properties over time was only observed in few tract systems. In the tracts of the cerebellum, diffusion

Mustererkennung und maschinelles Lernen

Die 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 große Analysekollektive angewendet zu werden. Erste Arbeiten hierzu wurden publiziert (Kocar TD et al., Ther Adv Chronic Dis 2021;12:20406223211051002 und Kocar TD et al., Front Neurol 2021;12:745475).

Traktbasierte DTI-Analyse des physiologischen Alterungsprozesses

In einer Studie über altersbedingte Veränderungen der Diffusionsmetriken wurden >200 gesunde Kontrollpersonen im Alter von 19 bis 81 Jahren untersucht. In 21 spezifischen Traktsystemen, die verschiedene Funktionsbereiche und Diffusionsrichtungen abdecken, wurden die fraktionelle Anisotropie (FA), die mittlere Diffusivität (MD) sowie die axiale und radiale Diffusivität (AD bzw. RD) analysiert. Unsere Daten zeigen, dass physiologische altersabhängige Veränderungen in den Diffusionsmetriken regional unterschiedlich ablaufen. Frontale Bereiche unterliegen dabei den stärksten Veränderungen. Die Diffusionseigenschaften metrics remained almost unchanged over the age span considered. For age correction of diffusion properties when conducting DTI group studies, these spatial and age-associated differences should be taken into account in a consistent manner. Therefore, we propose three different approaches for age correction based on fibre tracking, i.e., no correction for areas that do not undergo age-related changes (e.g. cerebellar tracts) and two variants of age correction depending on the age range of the study cohort and the tract systems considered (Behler A, et al., Front Aging Neurosci 2021;13:682109).

Body fat quantification

The Automated Tissue Labeling Analysis Software (ATLAS) which has already been validated in numerous studies for the determination of body fat volumes with regard to the differentiation between subcutaneous and visceral fat, is used for epidemiological studies for more than 1000 MRI data sets within the framework of a long-term cooperation with the Institute of Epidemiology at the University of Kiel (Prof. Dr. W. Lieb). Several papers on this have already been published.

Based on the analysis possibilities of this work, an automated procedure was developed using methods of artificial intelligence and machine learning which automatically carries out the body fat segmentation from whole-body MRI or high-resolution Dixon MRI. This study is performed in cooperation with the Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) group of the University Hospital Ulm (Head, Prof. Dr. V.

der meisten Traktsysteme blieben bis zu einem Trakt-spezifischen Alter relativ stabil, während danach eine Abnahme (von FA) bzw. Zunahme (von MD, AD und RD) einsetzte. Eine zeitlich gleichmäßige Veränderung der Diffusionseigenschaften wurde nur in einigen wenigen Traktsystemen beobachtet. In den Trakten des Kleinhirns blieben die Diffusionsmetriken über die betrachteten Altersspanne nahezu unverändert. Für die Alterskorrektur der Diffusionseigenschaften bei der Durchführung von DTI-Gruppenstudien sollten diese räumlichen und altersassoziierten Unterschiede konsequenter Weise berücksichtigt werden. Daher schlagen wir drei verschiedene Ansätze für die Alterskorrektur auf der Grundlage von Fibertracking vor: keine Korrektur für Bereiche, die keine altersbedingten Veränderungen erfahren (z.B. Kleinhirn-Trakte), und zwei Varianten einer Alterskorrektur in Abhängigkeit von der Altersspanne der Studienkohorte und den betrachteten Traktsystemen (Behler A et al., Front Aging Neurosci 2021;13:682109).

Körperfettquantifizierung

Die bereits in zahlreichen Arbeiten validierte Software zur Bestimmung des Körperfettvolumens bzgl. der Unterscheidung in subkutanes und viszerales Fett Automated Tissue Labeling Analysis Software (ATLAS) wird im Rahmen einer langjährigen Kooperation mit dem Institut für Epidemiologie der Universität Kiel (Prof. Dr. W. Lieb) für epidemiologische Studien für mehr als 1000 MRT-Datensätze verwendet im Rahmen einer engen wissenschaftRasche); the corresponding publication has been submitted.

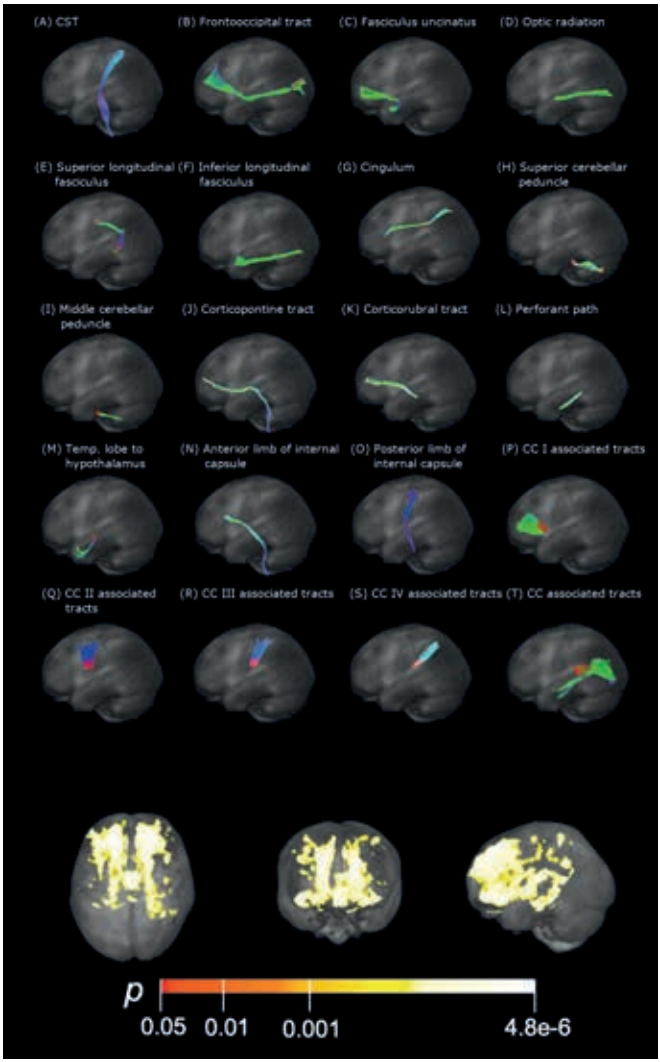
Translational analysis approaches in motor neuron diseases

The studies in cooperation with the WG Neural Networks in Neurology (Prof. Dr. F. Roselli) with a translational approach to analyse the structural networks in the human and small animal ALS model´s brains aim to develop a pathophysiological understanding of the underlying network pathology at a presymptomatic stage (Bayer D et al., Transl Neurodegener 2021;10:17).

Animal MRI

The working group meeting of a „Workgroup Translational Neuroimaging on Animal MRI“, which has been regularly organised by the Computational NeuroImaging WG since 2011 together with the group of Prof. V. Rasche, Core Facility Small Animal MRI, with the participation of various other working groups, is very well integrated into the From Molecule to Man (MoMAN) Centre for Translational Imaging (https://www.uni-ulm.de/einrichtungen/moman/) which is now in its second funding period. The main focus here is the methodological establishment of translational MRI-based applications of multiparametric imaging in combination of DTI with ifc MRI.

lichen Kooperation. Mehrere Arbeiten hierzu wurden bereits publiziert.



Altersbedingte mikrostrukturelle Veränderungen: (A) Darstellung der untersuchten Trakte, die mittels des TOI-basierten Algorithmus definiert wurden. (B) Das menschliche Gehirn zeigt altersbedingte Veränderungen „in grosso modo" v.a. in frontalen Bereichen, wohingegen okzipitale Strukturen weitestgehend unbeeinflusst bleiben.

Age-related microstructural changes: (A) Representation of the examined tracts defined by the TOI-based algorithm. (B) The human brain shows age-related changes „in grosso modo" mainly in frontal areas, whereas dorsal structures remain largely unaffected.

Basierend auf den Analysemöglichkeiten dieser Arbeiten wurde mittels Methoden der künstlichen Intelligenz und des maschinellen Lernens ein automatisiertes Verfahren entwickelt, welches aus Ganzkörper-MRT oder hochaufgelösten Dixon-MRT die Körperfettsegmentierung automatisiert durchführt. Diese Studie findet in Kooperation mit der AG Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) des Universitätsklinikums Ulm (Leiter Prof. Dr. V. Rasche) statt; die entsprechende Publikation ist zur Veröffentlichung eingereicht.

Translationale Analyseansätze bei 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-ALS-Modell dezidiert zu analysieren, haben das Ziel, ein pathophysiologisches Verständnis der zugrundeliegenden Netzwerkpathologie in einem präsymptomatischen Stadium zu entwickeln (Bayer D et al., Transl Neurodegener 2021;10:17).

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 weiterer Arbeitsgruppen ist in das (nun in der zweiten Förderperiode befindli-

che) From Molecule to Man (MoMAN)-Center for Translational Imaging (https://www.uni-ulm.de/einrichtungen/moman/) sehr gut integriert. Hauptfokus ist hierbei die methodische Etablierung der translationalen MRT-basierten Anwendungen der multiparametrischen Bildgebung in Kombination von DTI mit ifc-MRT.

5.12b
Sektion Neurophysiologie

Leiter:
Prof. Dr. J. Kassubek

5.12b
Section Neurophysiology

Head:
Prof. Dr. J. Kassubek

Akademische Mitarbeiter:
Dipl.-Phys. A. Behler
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 Videookulographielabor mit dem EyeSeeCam®-System zur Messung der Augenbewegungen, das nach §12 des Medizinproduktegesetzes entsprechend der DIN EN ISO 14971 zertifiziert ist (Abbildung 1). Wir sind weiterhin deutschlandweit das einzige zertifizierte Labor zur video-okulographischen Messung der Augenbewegungen.

Academic team:
Dipl.-Phys. A. Behler
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. The technology was again used for clinical measurements on a regular basis in 2021, and the number of clinical measurements was again very high in 2021 with 365 video-oculographic examinations.

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 2021 regelhaft eingesetzt. Die Zahl der klinischen Messungen lag 2021 mit 365 video-okulographischen Untersuchungen erneut sehr hoch.

Eine langjährige und international sichtbare Expertise besteht in der zur Differenzialdiagnostik genutzten VOG-Analyse bei Patienten mit unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen; diesen spezifischen Datensatz nutzten wir für eine der bislang weltweit größten VOG-Untersuchungen (an 100 Patienten) bei PSP. In den Movement Disorder Society (MDS)-PSP-Diagnosekriterien von 2017 bildet die Okulomotorik eine der relevanten Säulen zur Diagnosestellung (O-Kriterium). Das Ziel unserer Studie war es, durch die Analyse der videookulographischen Untersuchungen von 100 PSP-Patienten und

A long-standing and internationally recognized expertise exists in the VOG analysis used for differential diagnosis in patients with Parkinsonian syndromes; we used this specific data set for one of the worldwide largest VOG studies (on 100 patients) in PSP to date.

In the Movement Disorder Society (MDS)-PSP-diagnostic criteria of 2017, oculomotor function is one of the core clinical domains for diagnosis (O-criterion). Our study aimed to assess the value of individual oculomotor parameters for diagnosis by analyzing the video-oculographic examinations of 100 PSP patients and 49 control subjects.

Latencies and maximum velocities of reactive saccades and the rate of saccadic intrusions (SI) in fixation periods were significantly altered in PSP compared to the control group. Ap-

49 Kontrollpersonen die Wertigkeit einzelner Okulomotorikparameter für die Diagnosestellung zu beurteilen. Die Reaktionszeiten und Maximalgeschwindigkeiten reaktiver Sakkaden und die Rate sakkadischer Intrusionen (SI) in Fixationsperioden war bei PSP im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verändert. Ca. 70% der Patienten hatten pathologisch verlangsamte vertikale Sakkadengeschwindigkeiten. Bei den SI erreichten ca. 56% der Patienten auffällige Werte. Durch die Kombination beider Parameter wurden knapp 80% der Patienten erfasst. Die Kombination der vertikalen Sakkadengeschwindigkeit und der Rate der SI imponierte mit einer hohen Spezifität von über 95%. Die Sensitivität lag bei maximal 60% bei den Geschwindigkeitskomponenten und 54,2% bei den SI. Die hohe Wertigkeit der vertikalen Sakkadengeschwindigkeit und der SI stellt deren Eignung als Teil der MDS-PSP-Diagnosekriterien deutlich heraus (Wunderlich J et al. Diagnostic value of video-oculography in progressive supranuclear palsy: a controlled study in 100 patients. J Neurol 268, 3467–3475 (2021)).

Multimodale Integration der VOG / okulomotorischer Veränderungen

Wissenschaftlich befasst sich unsere Arbeitsgruppe (Sektion Neurophysiologie und AG Computational Neuroimaging) mit der multimodalen Analyse des okulomotorischen Phänotyps und dessen bildgebenden Korrelaten.

In diesem Rahmen wurde für ALS eine multimodale Studie, unter Einbezug der VOG, zur Identifikation neuropa-

proximately 70% of patients had pathologically slowed vertical saccade velocities. For SI, approximately 56% of patients had abnormal values. The combination of vertical saccade velocity and rate of SI resulted in a high specificity of more than 95%. The sensitivity was a maximum of 60% for the velocity components and 54.2% for the SI. The high value of vertical saccade velocity and SI supports their use in the MDS-PSP diagnostic criteria (Wunderlich J et al. Diagnostic value of video-oculography in progressive supranuclear palsy: a controlled study in 100 patients. J Neurol 268, 3467-3475 (2021)).

Multimodal integration of VOG / eye movement control

Scientifically, our group (Neurophysiology Section and Computational Neuroimaging Group) works on the multimodal analysis of the oculomotor phenotype and its imaging correlates. In this framework, a multimodal study, including VOG, was performed in ALS to identify neuropathological stages using AI and machine learning.

In vivo mapping of neuropathological propagation in ALS is possible by different staging schemes corresponding to the stages of pTDP-43 pathology, using microstructure analysis of diffusion-weighted MRI (Kassubek et al., 2014 and 2018), video-oculography (Gorges et al., 2015), or cognitive testing (Lulé et al., 2018). To integrate all three modality-specific concepts within an AI-based approach, we analyzed tract-specific DTI metrics, performance in executive oculomotor tasks and sac-

thologischer Stadien mittels maschinellen Lernens durchgeführt. Die in-vivo-Abbildung der neuropathologischen Propagation bei ALS ist durch unterschiedliche Stadienschemata analog zu den Stadien der pTDP-43-Pathologie mittels Mikrostruktur-Analyse diffusionsgewichteter MRT (Kassubek et al., 2014 und 2018), Okulomotorik (Gorges et al., 2015) oder Kognition (Lulé et al., 2018) möglich. Um alle drei modalitätsspezifischen Schemata im Rahmen eines KI-gestützten Konzeptes zu integrieren, analysierten wir von 245 ALS-Patienten traktspezifische DTI-Metriken, die Ergebnisse exekutiver okulomotorischer Aufgaben und Sakkadenmetriken sowie Ergebnisse kognitiver Tests (ECAS). Nach der Dimensionsreduktion aller Parameter auf vier Hauptkomponenten wurden die Patienten mittels hierarchischem Clustering auf der Grundlage ihrer Ähnlichkeiten zueinander zusammengefasst. Diese Methode aus dem Bereich des maschinellen Lernens ermöglichte die Identifizierung von vier Patientenclustern mit einer hohen Kongruenz der Modalitäten, d. h. Patienten mit einer niedrigen fraktionellen Anisotropie (FA) in den bei ALS involvierten Traktsystemen erzielten bei exekutiven okulomotorischen Aufgaben und kognitiven Tests schlechte Ergebnisse und umgekehrt schnitten Patienten mit einer hohen FA gut bei exekutiven okulomotorischen Aufgaben und kognitiven Tests ab. Unsere Ergebnisse belegen das enorme wissenschaftliche und klinische Potenzial der Nutzung von Modellen des maschinellen Lernens bei Neurodegeneration und könnten die

cade metrics, and cognitive test scores (ECAS) from 245 ALS patients. After dimensional reduction of all parameters to four principal components, patients were grouped using hierarchical clustering. This machine learning method allowed the identification of four clusters of patients with a high congruence of modalities, i.e., patients with low fractional anisotropy (FA) in the tract systems involved in ALS performed poorly on executive oculomotor tasks and cognitive tests and, vice versa, patients with a high FA performed well on executive oculomotor tasks and cognitive tests. Our results demonstrate the enormous scientific and clinical potential of machine learning models in neurodegeneration and might form the basis for future classification of ALS patients using a multimodal extension of the in vivo staging scheme. The corresponding publication is under review.

Since oculomotor changes occur in manifest ALS patients, the question arises whether they already occur in presymptomatic subjects with a known ALS-associated gene mutation. To this end, we evaluated the video-oculographic data of the presymptomatic subjects in our Ulm cohort compared to healthy controls and investigated possible associations to neuropsychological domains. Compared with healthy controls, presymptomatic subjects showed alterations in the performance of executive oculomotor tasks (e.g., performing correct anti-saccades). These are significantly more pronounced in C9orf72 gene carriers than in SOD1 gene carriers. The anti-

Grundlage für eine zukünftige Klassifizierung von ALS-Patienten anhand einer multimodalen Erweiterung des in vivo Stadien-Schemas bilden. Die entsprechende Publikation befindet sich im Reviewverfahren.

Da okulomotorische Veränderungen bei manifesten ALS Patienten auftreten, stellt sich die Frage, ob diese bereits in präsymptomatischen Probanden mit bekannter ALS-assoziierter Genmutation auftreten. Dazu werteten wir die videookulographischen Daten der präsymptomatischen Probanden unserer Kohorte im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aus und untersuchten 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). Diese sind bei C9orf72-Genträgern deutlich ausgeprägter als bei SOD1-Genträgern. Die Fehlerrate bei Anti-Sakkaden war dabei assoziiert mit kognitiven Veränderungen. Die okulomotorischen Defizite blieben im Verlauf unverändert. Insgesamt stützen unsere Ergebnisse die Hypothese einer verzögerten Entwicklung, besonders in präfrontalen Bereichen bei C9orf72 Genträgern (Behler A et al. Eye movement alterations in presymptomatic C9orf72 expansion gene carriers. J Neurol 268, 3390–3399 (2021)).

saccade error rate was associated with cognitive changes. Oculomotor deficits remained unchanged over time. Overall, our results support the hypothesis of delayed development, especially in prefrontal areas, in C9orf72 gene carriers (Behler A et al. Eye movement alterations in presymptomatic C9orf72 expansion gene carriers. J Neurol 268, 3390-3399 (2021)).

Cooperation with the Neuropsychology Working Group

The cooperation between the Neurophysiology Section and the Neuropsychology Working Group was successfully continued in 2021 (for details, see the report of the Neuropsychology Working Group).

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“.)

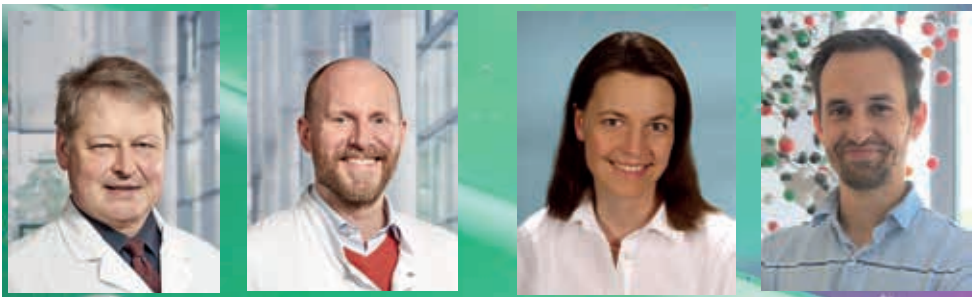
The Section Neurophysiology Team (from left zu right): Dr. med. O. Vintonyak, R. Kühne, A. Behler, Prof. Dr. med. J. Kassubek, Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker

5.13 Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington

Projektleiter
Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer
Prof. 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
Prof. 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)
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
Cand. med. L. Saitta

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

Team:
Dr. B. von Einem
Dr. A. Abdelmoez
Dr. N. Iram-Mühlinghaus
Dr. S. Becker
F. Hoschek, Msc (PhD Student)
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
Cand. med. L. Saitta

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

Prof. Dr. T. Böckers
Dr. M. Schön
Dr. E. Buck

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.
Zudem ist bekannt, dass es bei der HK aus nicht näher bekannten Gründen zu einer Dysregulation der Glutamathomöostase im Gehirn kommt. So ist dort bei der HK wie bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen der Glutamattransporter EAAT2 herabreguliert.

Prof. Dr. T. Böckers
Dr. M. Schön
Dr. E. Buck

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.
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 disturbance of the transsulphuration pathway is associated with oxidative stress, whereby a downregulation of the amino acid transport system xc-,

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 2021 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 Interventionen sein. Zur weiteren Erforschung der Relevanz dieser Pathomechanismen sind Untersuchungen an gereinigten, homogenen Zellpopulationen und

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 2021 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.

Projects Jan Lewerenz

The main focus of the investigations is the mechanisms that lead to the downregulation of the glutamate trans-

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 proteosomalen Abbau von EAAT3 vermittelt. Ferner wurden in 2021 weiter die Signalwege, über die die Expression des Glutamat/Cystin/Cystationin-Antiporters System xc- im Gehirn, insbesondere bei Neuroinflammation, wie sie sich bei der HK auch findet, 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 EAAT2 in die Glutamathomöostase eingegriffen werden kann, entwickelt.

Ein weiter Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Untersuchung immunporter 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. 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 2021 (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.

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.

Projects Katrin Lindenberg

In cooperation with the group of Prof. Dr. Stefan Kochanek, Dr. Huang Bin, Manuel Seefelder, Dr. Fabrice Klein and Dr. Eva Buck (AG Danzer), work was carried out on the expression

nologischer Mechanismen bei der Huntington-Krankheit. Yu Gao untersucht im Rahmen ihrer medizinischen Doktorarbeit, ob es bei der Huntington-Krankheit zu einer spezifischen Immunreaktion gegenüber Huntingtin kommt und sich somit Huntington-spezifische Antikörper bei diesen Patienten im Serum oder Liquor nachweisen lassen.

Projekte Katrin Lindenberg
In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Stefan Kochanek, Dr. Huang Bin, Manuel Seefelder. Dr. Fabrice Klein und Frau Dr. Eva Buck (AG Danzer) wurden Arbeiten zur Expressionsregulation des Huntingtin-associated proteins 40 (HAP40) abgeschlossen und publiziert. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass die Menge an HAP40-Protein mit dem Huntingtin-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.

2021 wurde die Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. Sebastian Iben (Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie) fortgesetzt. Es geht bei diesem Forschungsprojekt um die möglichen Veränderungen der ribosomalen Biogenese durch das mutierte Huntingtin Protein und

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. This work was published in 2021.
In addition, 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 continued with the group of Dr. Michael Schön (Anatomy) and Ms. Friederike Lutz, (cand. med.), 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 were first established on human brain tissue, in order to determine the neuron density and synapse distribution within subcortical areas affected in Huntington‘s disease, including the caudate nucleus, putamen, globus pallidus, subthalamic nucleus and nucleus accumbens.

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. Diese Arbeit wurde im Jahr 2021 fortgesetzt.

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 Intron zwischen Exon 1 und 2, so dass eine neue verkürzte RNA gebildet wird. Aktuell werden die genaueren moleku-

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 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 iso-

laren 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. Diese Arbeiten werden über einen EHDN seed fund (871) und eine Förderung der Deutschen Huntington Hilfe finanziert.

lated from HD patients are apparent. This work is funded by an EHDN seed fund (871) and a grant from the Deutsche Huntington Hilfe.

Publikationen und laufende Förderungen / Publications and current funding

- Alzheimers Dement (Amst). 2021 Dec 31;13(1):e12262. doi: 10.1002/dad2.12262.
- Mov Disord. 2021 Nov 29. doi: 10.1002/mds.28855. Nervenarzt. 2021 Nov 11. doi: 10.1007/s00115-021-01224-8.
- Front Neurol. 2021 Sep 21;12:712555. doi: 10.3389/fneur.2021.712555.
- Front Neurol. 2021 Sep 13;12:719460. doi: 10.3389/fneur.2021.719460.
- Mol Psychiatry. 2021 Sep 24. doi: 10.1038/s41380-021-01271-2.
- Front Neurol. 2021 Aug 18;12:667420. doi: 10.3389/fneur.2021.667420.
- Neurobiol Dis. 2021 Oct;158:105476. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105476.
- Front Neurosci. 2021 Jul 15;15:682812. doi: 10.3389/fnins.2021.682812.
- Neurol Genet. 2021 Jul 6;7(4):e603. doi: 10.1212/NXG.0000000000000603.
- Brain Behav. 2021 Jul;11(7):e02184. doi: 10.1002/brb3.2184.
- Front Neurol. 2021 Apr 14;12:616272. doi: 10.3389/fneur.2021.616272.
- Cortex. 2021 Jul;140:66-79. doi: 10.1016/j.cortex.2021.03.017.
- Alzheimers Dement. 2021 Oct;17(10):1595-1609. doi: 10.1002/alz.12323.
- Neurology. 2021 May 11;96(19):e2395-e2406. doi: 10.1212/WNL.0000000000011893.
- Orphanet J Rare Dis. 2021 Mar 18;16(1):135. doi: 10.1186/s13023-020-01641-z.
- Front Neurol. 2021 Jan 14;11:616569. doi: 10.3389/fneur.2020.616569.
- J Huntingtons Dis. 2021;10(2):259-268. doi: 10.3233/JHD-200451.
- J Neurochem. 2021 May;157(4):1284-1299. doi: 10.1111/jnc.15237.
- Arch Clin Neuropsychol. 2021 Jan 15;36(1):74-86. doi: 10.1093/arclin/acaa038.
- Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Oct 25;8(6):e1086. doi: 10.1212/NXI.0000000000001086.
- Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Oct 1;8(6):e1088. doi: 10.1212/NXI.0000000000001088.
- Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Sep 28;8(6):e1085. doi: 10.1212/NXI.0000000000001085.
- Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Aug 24;8(6):e1062. doi: 10.1212/NXI.0000000000001062.
- Neurology. 2021 Aug 11;97(14):e1367-81. doi: 10.1212/WNL.0000000000012639.
- Cell Death Dis. 2021 Dec 8;12(12):1139. doi: 10.1038/s41419-021-04432-x.
- Mol Neurobiol. 2021 Nov 10. doi: 10.1007/s12035-021-02557-w.
- Int J Mol Sci. 2021 Jun 11;22(12):6307. doi: 10.3390/ijms22126307.

- E-RARE Repetomics (Landwehrmeyer); EHDN seed fund 871 (Neueder); BioDATEN - BW Science Data Center (Neueder); DFG NE 2372/1-1 (Neueder); Deutsche Huntington Hilfe (Neueder); Triplet Therapeutics, Inc., US (Neueder).

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

In the European Union, a disease is considered rare if it affects no more than 5 in 10,000 people in the EU.
The Phelan McDermid Syndrome (PMDS) is one of these orphan diseases with over 4000 diagnosed sufferers worldwide, whereby a large number of unreported cases can still be assumed due to the clinically very heterogeneous picture.
Genetically and pathophysiologically, the syndrome is characterized by an aberration of chromosome 22q13 with the development of a synaptopathy. In the majority of cases, this disease is a new mutation; unbalanced translocations as the cause of familial accumulation in children of clinically normal parents are exceptions. Due to the lack of a characteristic phenotype, diagnosis is carried out in the clinical presence of a global developmental delay on the basis of genetic examinations, which are carried out using array-CGH

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 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 ergeben sich immer wieder interessante und klinisch-bezogene wissenschaftliche Fragestellungen, die in gemeinsamen Projekten aufgearbeitet werden. Erste Daten zeigen, dass bei dieser eigentlich als rein genetisch charakterisierten Erkrankung offensichtlich zumindest bei einem Teil der Patienten durchaus auch neurodegenerativ bedingte Veränderungen stattfinden, was sich aus

diagnosed in just a few weeks.
In addition to a global developmental delay, the syndrome occasionally shows involvement of internal organs; special neuropsychiatric abnormalities can often be found in the sense of epileptic syndromes, autism spectrum disorders, regression, bipolar disorders and the development of dementia syndrome in adults.

The only special consultation hour for the syndrome in Germany and the headquarters of the Phelan McDermid Association are stationed in Ulm. The advantage is the close cooperation of the interdisciplinary consultation hours with different departments of the university as well as the scientific reference to the anatomy and cell biology section as a motor for in vitro and in vivo basic research to understand the disease.

In particular, this close collaboration with the Anatomy and Cell Biology Section repeatedly gives rise to interesting and clinically-related scientific questions that are dealt with in joint projects. Initial data show that in this disease, which is actually characterized as a purely genetic disease, obviously neurodegenerative changes also take place in at least some of the patients, which can be assumed from CSF data with pathological tau and amyloid-ß protein as well as in the mouse model.

Another cooperation was won in 2021 with colleagues from the Radiation Clinic of the University of Erlangen, here too there are initial indications that the

Liquordaten mit pathologischem Tau- und Amyloid-ß Protein sowie im Mausmodell vermuten lässt.
Eine weitere Kooperation konnte 2021 mit Kollegen aus der Strahlenklinik der Universität Erlangen gewonnen werden, auch hier ergeben sich erste Hinweise, dass die Strahlenempfindlichkeit bei den Patienten erhöht sein kann. Dies ist nicht nur klinisch-diagnostisch relevant, sondern wirft auch die Frage auf, ob ein potenzieller degenerativer Prozess als „Alterungskomponte“ bei dieser Erkrankung möglicherweise durch DNA-Schäden bedingt sein könnte. Um dieser Theorie nachzugehen, sind weitere Projekte in Zusammenarbeit mit den genannten Kooperationen geplant.

patient‘s sensitivity to radiation may be increased. This is not only clinically and diagnostically relevant, but also raises the question of whether a potential degenerative process as an “aging component” in this disease could possibly be caused by DNA damage. In order to pursue this theory, further projects are planned in collaboration with the above-mentioned partnerships.

5.15 Ultraschalllabor

Leitung:
Dr. S. Müller

Vertretung:
Dr. K. Althaus

Ärzte:
Stroke Rotationsärzte

MTA:
S. Schwarz

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 hierbei weiterhin 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 Weise - mittels sich in unterschiedlichen Gewebemedien verschiedentlich

5.15 Ultrasound laboratory

Head:
Dr. S. Müller

Deputy head:
Dr. K. Althaus

Team:
Doctors of the Stroke Unit

Ultrasound MTA:
S. Schwarz

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 still 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 few side effects,- using sound waves, which propagate differently in diverse

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 2021 wurden bei den stationären sowie ambulanten Patienten des RKUs insgesamt jeweils 1570 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.
Die sonographische Untersuchung der gehirnversorgenden Arterien einschließlich der A. Temporalis superfic. sowie der A. axillaris ist als wichtiger nicht invasiver Baustein bei der Diagnose vasculitischer Erkrankungen bspw. der Riesenzellarteriitis etabliert. So wurden im vergangenen Jahr 128 Ultraschalluntersuchungen mit dieser Fragestellung durchgeführt.

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 2021 again almost 1570 extra- and transcranial Doppler/Duplex Sonographic examinations have been carried out on in- and out patients. In addition nearly 60 bubble tests were conducted to evaluate the presence of a Right to Left-Shunt. 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 cerebrovascular reserve capacity.

In addition ultrasound of the temporalis superfic. artery as well as the axillary artery is established as an important non-invasive tool in the diagnosis of vasculitis as for example giant cell arteritis. 128 coloured duplex ultrasound examinations have therefore been carried out in 2021.

Mrs S. Schwarz works as a senior MTA-F in our ultrasound laboratory,-and is very supportive with her profound knowledge in the ultrasound education of stroke unit’s Resident physicians, that are trained by rotation furthermore. In 2021 Dr. Althaus and Dr. Müller were DEGUM/DGKN certified.

Frau S. Schwarz ist als leitende MTA-F im Ultraschalllabor tätig, und unterstützt mit ihren profunden Ultraschallkenntnissen auch die Ausbildung der jeweiligen Assistenzärzte der SU, die im Rotationsverfahren zum Einsatz kommen. Aktuell waren im Jahr 2021 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 2021 neu angeschafftes mobiles Ultraschallgerät DC-70 Expert with X-Insight von Mindray,- welches auch im EMG-Labor und in der Notaufnahme als point of care Gerät zur Anwendung kommt. Darüber hinaus ist seit 2019 eine neue-Version des bewährten Multi-Dopgerät als Doppleruntersuchungsgerät im Einsatz. Alle sonographischen Untersuchungen 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 2022 ist die Einführung der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie zur Lokalisation der hemisphärischen Dominanz für Sprache beispielsweise vor epilepsiechirurgischen Eingriffen geplant. Die entsprechenden Untersuchungsgeräte bzw. Untersuchungsprogramme sind hierfür bereits bestellt.

Device-related we currently have an upgraded stationary ultrasound system (Siemens Acuson 2000) and a mobile touch screen ultrasound system DC-70Expert with X-Insight ultrasound system of Mindray, newly purchased in 2021,- that comes into use as well in the EMG laboratory and the emergency room. Furthermore since 2019 a new version of the approved Multi-Dop Doppler sonography system is established. All examinations including their reports can be viewed from all ward‘s PCs as well as getting demonstrated in the corresponding case conferences (Neurovascular interdisciplinary case conference, morning conference etc.).

In 2022 the introduction of functional transcranial Doppler Ultrasound for Hemispheric speech Lateralization prior to planned epilepsy surgery is ongoing. Meanwhile the corresponding examination devices for this have been ordered.

5.16 (Klinisches) Studienzentrum

Leiter:
Dr. J. Schuster

5.16 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 conduct of the most demanding study

(Neuropsychologie, Biomaterialbank, Poliklinik, Neurologisches Apherese -und Therapiezentrum (NATZ), sowie der stationäre Bereich) die erfolgreiche Durchführung anspruchsvollster Studienkonzepte.
Ein besonderes Augenmerk besteht auf der nationalen und internationalen Vernetzung des Zentrums. So werden Projekte der folgenden Netzwerke durchgeführt, die alle von Ulm aus initiiert sind: das Deutsche Netzwerk für Motoneuronerkrankungen (MND-NET), das Register zur Epidemiologie von ALS und FTLD in Schwaben, das Kompetenznetz Demenzen – FTLD, das Europäische Huntington Netzwerk und die Zusammenarbeit mit dem Peking University Health Science Center. Weiterhin ist das Studienzentrum an Projekten des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS), der German Parkinson Study Group (GPS) und der lokalen Allianz für Menschen mit Demenz beteiligt. Im Rahmen der Netzwerkinitiativen finden u.a. auch zahlreiche lokale Projekte zur Genetik und Biomarker-Identifizierung statt, bei denen die Erhebung von Biomaterial und klinischen Daten über das Studienzentrum erfolgt. Nicht zuletzt stellen diese Netzwerke auch eine Möglichkeit zur Identifizierung und Rekrutierung spezieller Patientenpopulationen für klinische Studien dar. Darüber hinaus gibt es immer mehr Studien mit Fragestellungen zur Versorgungsforschung.

Aktuell werden über 55 klinische Studien (Pharmastudien und IITs) und 10 Registerstudien in den verschiedenen neurologischen Indikationen durchgedesigns.
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 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 55 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 13 specialised study doctors (10 FTE), 23 study nurses (18 FTE), 10 medical documentation specialists (8.5 FTE), 3 neuropsychologists (2.5 FTE), and 2 project managers (2 FTE) are respon-

führt. Hierfür zeichnet sich ein Team aus 13 spezialisierten Studienärzten (10 FTE), 23 Study Nurses (18 FTE), 10 medizinischen Dokumentaren (8,5 FTE), 3 Neuropsychologinnen (2,5 FTE) und 2 Projektmanagern (2 FTE) verantwortlich.

sible for the clinical studies.

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

The Center for Clinical Research Team

5.17 Systemische Neurowissenschaften

Leiter:
Prof. Dr. F. Roselli

5.17 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)
Gizem Yartas (Technischer Assistent)

Team:
D. Bayer (PhD student)
S. Antonucci (PhD student)
A. Froehlich (PhD student)
R. Rehman (PhD student)
O. Asouji (PhD student)
K. Halablab(PhD student)
N. Dikwella (PhD student)
S.S. Krishnamurthy (PhD student)
L. Zhenghui (PhD student)
L. Shun (PhD student)
J. Zhang (PhD student)
A. Olivieri (PhD student)
D. Wiesner (postdoc)
J. Scekic-Zahirovic (postdoc)
R. Saad (visiting scientist)
F. olde Heuvel (Technical assistant)
T. Lenk (Technical assistant)
Gizem Yartas (Technical assistant)

Die AG Roselli widmet sich der Untersuchung der Struktur und der (Dys-) Funktion neuronaler Schaltkreise und Netzwerke bei akuter (traumatischer Hirnverletzung) und chronischer (Motoneuronenerkrankung) Neurodege-

The AG Roselli is devoted to the investigation of the structure and the (dys)function of neuronal circuits and networks in acute (traumatic brain injury) and chronic (motoneuron disease) neurodegeneration, from large scale

neration, von großräumigen Netzwerkstrukturen bis hin zur synaptischen Architektur, und wie diese Faktoren mit dem Ausbruch der Krankheit, der Anfälligkeit der Neuronen und andererseits mit den klinischen Manifestationen zusammenhängen.

Wir haben mit multiplexen chemogenetischen Ansätzen (Abbildung 1 und 2) gezeigt, dass die PKA-Aktivierung in anfälligen Motoneuronen die Integrität der postsynaptischen Strukturen wiederherstellt und durch die Normalisierung des Feuerungsmusters und der Erregbarkeit der Motoneuronen wiederum die Belastung durch Krankheitsmarker verringert.

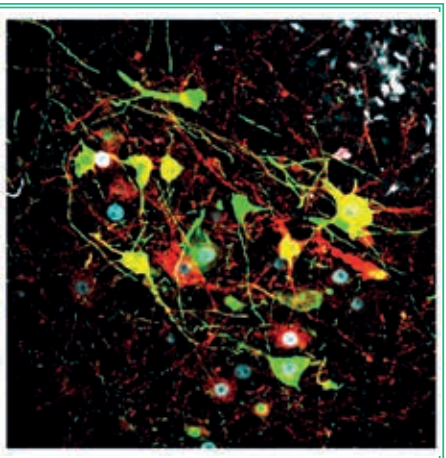


Abb. 1: Multiplexe Chemogenetik (grün, rot und gelb) von motoneuronalen Subpopulationen treiben die Fos-Expression (cyan) an.

Fig. 1: Multiplexed chemogenetics (green, red and yellow) of motoneuronal subpopulations drive Fos (cyan) expression.

Mit Hilfe der Multiplex-Multizell-Chemogenetik (Abbildung 3) haben wir außerdem festgestellt, dass die abnorme neuronale Erregung der Motoneuron frameworks to synaptic architecture, and how these factors are related to the onset of disease, to the vulnerability of neurons and, on the other side, to the clinical manifestations.

We have used multiplexed chemogenetic approaches (Figure 1 and 2) to demonstrate that PKA activation in vulnerable motoneurons restores the integrity of post-synaptic structures and, by normalizing the firing pattern and the excitability of the motoneurons, in turn reduces the burden of disease markers.

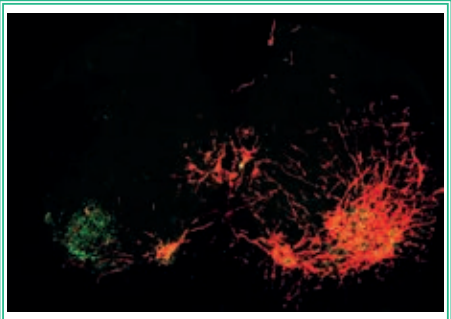


Abb 2: Mit AAV9 infizierte Motoneuronen, die den chemogenetischen Rezeptor DREADd(Gs) (rot) exprimieren. Alle Motoneuronen sind positiv für VAChT (grün).

Figure 2. Motoneurons infected with AAV9 to express the chemogenetic receptor DREADd(Gs) (red). All motoneurons are positive for VAChT (green).

We have also determined, using multiplexed-multicellular chemogenetics (Figure 3), that abnormal neuronal firing in motoneurons is linked to the disruption of blood-spinal cord-barrier through Gi signaling in astrocytes. We have then applied our in-situ transcriptomics platform based on single-mole-

neuronen mit der Unterbrechung der Blut-Rückenmark-Schranke durch Gi-Signale in Astrozyten verbunden ist. Wir haben dann unsere In-situ-Transkriptomik-Plattform auf der Grundlage von Single-Molekül-in-situ-mRNA-Hybridisierung (Abbildung 4) eingesetzt, um nach endogenen Rezeptoren zu suchen, die PKA in Motoneuronen aktivieren könnten. Wir haben mehrere Kandidaten identifiziert, deren niedermolekularer Agonist mit der Aussicht auf klinische Versuche untersucht wird.

Wir weiten nun unsere Untersuchung der synaptischen Störungen bei ALS auf menschliche Rückenmarksproben aus, die wir von der Braak Brain Bank erhalten haben (Abbildung 5). In verschiedenen Stadien der Krankheit treten unterschiedliche Muster des Synapsenverlusts auf.

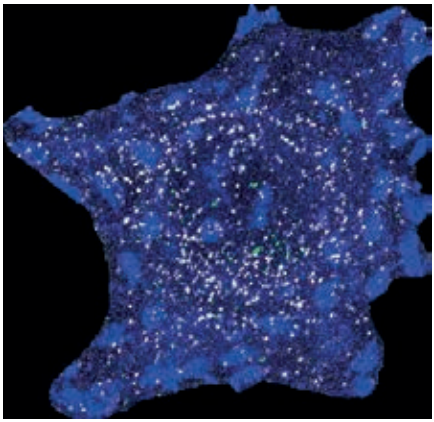


Abb. 4: Einzelnes Motoneuron (Vacht, blau), in dem Einzelmolekül-mRNA für Adenosin-b2-Rezeptor (weiß) und MMP9 (grün) durch In-situ-Hybridisierung hervorgehoben sind.

Fig. 4: Single motoneuron (Vacht, blue) in which single-molcule mRNA for adenosine b2 receptor (white) and MMP9 (green) are highlighted by in situ hybridization.

cue in situ mRNA hybridization (Figure 4)to look for endogeneous receptors which may activate PKA in motoneurons. We have identified several candidates whose small-molecule agonist will be studied with the perspective to go toward clinical trials.

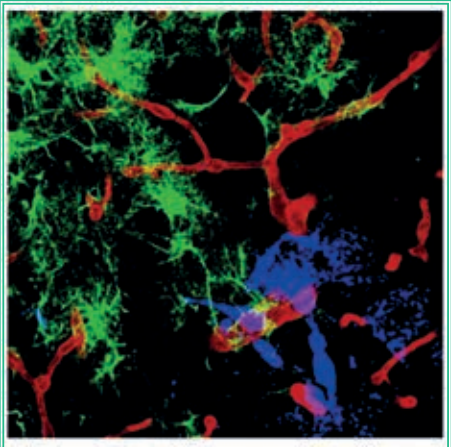


Abb. 3:Multiplexe Chemogenetik mit Kontrolle mehrerer Zelltypen (grün, Astrozyten, blau, Motoneuronen) mit Überwachung des vaskulären Phänotyps (rot).

Fig. 3:Multiplexed chemogenetics with multiple cell type control (green, astrocytes, blue, motoneurons) with vascular phenotype monitoring (red).

We are now extending our investigation of synaptic disruption occurring in ALS into human spinal cord samples obtained from the Braak Brain Bank (Figure 5). Distinctive patterns of synaptic loss appear in different stages of the disease.

We have recently expanded our investigation of synaptic mechanisms of ALS into the study of circular RNAs. We show that this class of non-coding RNA accumulate in the cytoplasm of vulnerable MN in ALS (figure 6).

Vor kurzem haben wir unsere Untersuchung der synaptischen Mechanismen der ALS auf die Untersuchung zirkulärer RNAs ausgeweitet. Wir konnten zeigen, dass sich diese Klasse nichtkodierender RNA im Zytoplasma anfälliger MN bei ALS anreichert (Abbildung 6).

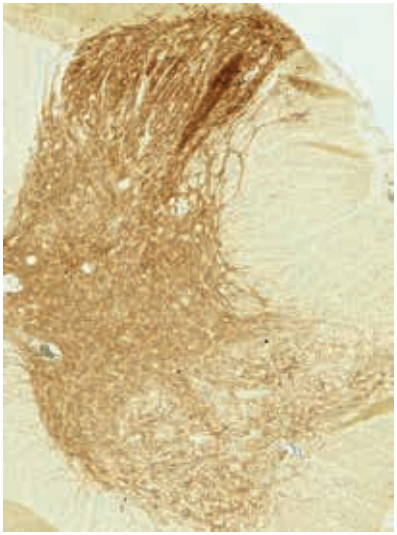


Abb. 5: Synaptischer Verlust im ventralen Horn des Rückenmarks von ALS-Patienten.

Figure 5. Synaptic loss in the ventral horn of spinal cord from human ALS patient.

Um die Forschung an Motoneuronen weiter voranzutreiben, hat unsere Gruppe kürzlich eine neue AAV-Variante identifiziert, die eine retrograde Infektion ausgewählter Motoneuronenpopulationen bei Erwachsenen ermöglicht (Abbildung 7).

Wir erweitern unsere Fähigkeiten durch eine Vielzahl von Kooperationen; kürzlich haben wir die Verwendung von fluoreszierenden Nanodiamanten als

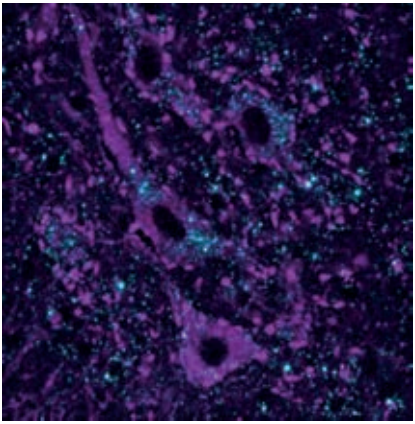


Abb. 6: Einzelne zirkuläre mRNA-Moleküle (blau) akkumulieren in ALS-Motoneuronen (VAChT, lila).

Fig. 6: Single circular mRNA molecules (blue) accumulate in ALS motoneurons (VAChT, purple).

In order to support more cutting edge research on motoneurons, our group has recently identified a new variant of AAV that enable the retrograde infection of selected motoneuron population in the adult (figure 7).

We are expanding our capabilities through a wide range of collaborations; we have recently introduced the use of fluorescent nanodiamonds as cellular sensors in neuronal cultures (figure 8). Furthermore, we have established an holographic tomography platform to obtain label-free, high-resolution movies of living cells (figure 9).

We are grateful to the DFG and to the Ulm University for the continuing support.

zelluläre Sensoren in neuronalen Kulturen eingeführt (Abbildung 8).

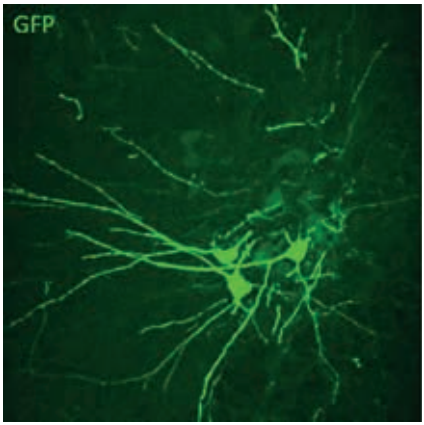


Abb. 7: Motoneuronen, die durch intramuskuläre Injektion einer neuen AAV-Variante bei einem Erwachsenen infiziert wurden.

Fig. 7: Motoneurons infected by intramuscular injection of new AAV variant in the adult.

Darüber hinaus haben wir eine holographische Tomographie-Plattform eingerichtet, um markierungsfreie, hochauflösende Filme von lebenden Zellen zu erhalten (Abbildung 9).

Wir bedanken uns bei der DFG und der Universität Ulm für die kontinuierliche Unterstützung

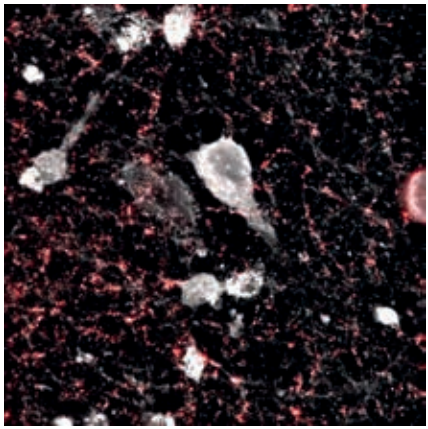


Abb. 8: Fluoreszierende Nanodiamanten (rot), internalisiert in Synapsen in neuronalen Kulturen.

Fig. 8: Fluorescent nanodiamonds (red) internalized in synapses in neuronal cultures.

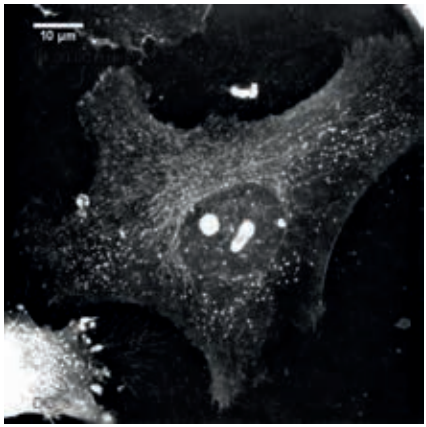


Abb. 9: Markierungsfreie holotomographische Aufnahme einer kultivierten Zelle. Mitochondrien, Endosomen, Lipidvesikel, Kernmembran und Membrankräuselungen sind neben anderen Strukturen deutlich sichtbar.

Fig. 9: Label-free holotomographic imaging of a cultured cell. Mitochondria, endosomes, lipid vesicles, nuclear membrane and membrane ruffles are, among other structures, clearly visible.

5.18 Molekulare und Translationale Neurowissenschaften

Leiterin:
Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou

Team:
Dr. E. Nespoli (Postdoc)
Dr. K. Volbracht (Postdoc)
Dr. J. Eugenin von Bernhardi (Postdoc)

PhD-Studenten:
M. Hakani
A. Miralles

MD-PhD-Studierende
A.-M. Kaas

Technische Assistenz:
D. Giesler
S. Köpff

Masterstudenten:
L. Jäger
A. Skaf

NG2 Gliazellen, auch als Oligodendrozytenvorläuferzellen bekannt, ist ein stark abundanter Zelltyp im erwachsenen Gehirn, der während der Entwicklung und im erwachsenen Gehirn permanent ausgereifte, myelinisieren-

5.18 Molecular and Translational Neuroscience; MTN

Head:
Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou

Team:
Dr. E. Nespoli (Postdoc)
Dr. K. Volbracht (Postdoc)
Dr. J. Eugenin von Bernhardi (Postdoc)

PhD students:
M. Hakani
A. Miralles

MD-PhD-Studierende
A.-M. Kaas

Technical assistance:
D. Giesler
S. Köpff

Master students:
L. Jäger
A. Skaf

NG2-glia, also known as oligodendrocyte progenitor cells, is a highly abundant cell type in the adult brain that can permanently generate mature, myelinating oligodendrocytes during development and in the adult brain. These

de Oligodendrozyten generieren kann. Diese Gliazellen 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.

glial cells are the only cells that can divide outside of neurogenic niches in the adult brain, are highly branched, and their projections form a network that is homeostatically regulated, at least in the brain.

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 (Eugenin von Bernhardi and Dimou, 2022). These results demonstrated for the first time that axon function is not only controlled by the reliable organization of myelin, but also requires a dynamic and continuous generation of new oligodendrocytes in the adult brain.

In recent years, it has been shown that NG2-glia can receive synaptic input from neurons, although the role of the-

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 Mäusen, denen der Zugang zu Laufrädern gewährt wurde, mit erhöhter Proliferation sowie gesteigerter und vorzeitiger Differenzierung zu Oligodendrozyten, reagieren. Interessanterweise scheint diese Erhöhung in der Differenzierung von der 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 (Eugenin von Bernhardi and Dimou, 2022). Weiterhin versuchen wir durch genetische Modulierung der Synapsen zwischen Neuronen und NG2 Gliazellen, dessen Rolle im Mausmodel zu verstehen. Da wir die synaptische Kommunikation zwischen Neurone und NG2 Gliazellen durch Ablation von Molekülen, deren Fehlfunktion zum Autismus führt, stören, erhoffen wir uns auch neue Erkenntnisse über die Rolle von NG2 Gliazellen und Oligodendrozyten im Autismus zu erhalten. Wir konnten vor Kurzem zum Beise 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. For example, in a recent collaboration project with the group of Tobias Böckers (Institute of Anatomy and Cell Biology, University of Ulm and DZNE), we were able to show that in a genetic mouse model for autism, myelination is disturbed and reduced.

We further continue to study the res-

spiel in einem Kollaborationsprojekt mit der Gruppe von Tobias Böckers (Institut für Anatomie und Zellbiologie, Universität Ulm und DZNE), dass in einem genetischen Mausmodel für Autismus, die Myelinisierung gestört und vermindert ist.

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, untersuchen wir nicht nur die Reaktion und Funktion von NG2 Gliazellen und allgemein Gliazellen nach verschiedenen Verletzungsarten, sondern auch die Änderungen im Gehirn (Gliose und Neurogenese) nach einer peripheren Verletzung wie zum Beispiel, Sepsis oder Thorax-Trauma. Weiterhin gucken wir uns Moleküle und Signalwege an, 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 (von Streitberg et al., 2021).
Erfreulicherweise ist unsere AG auch Teil des neu-genehmigten SFB1506

ponse of NG2-glia to brain injury. By funding of our subproject in SFB1149 (Danger response, disturbance factors and regenerative potential after acute trauma) with two PhD students, we will investigate not only the response and function of NG2-glia and generally glial cells after different types of brain injury, but also the changes in the brain (gliosis and neurogenesis) after peripheral injury such as sepsis or thoracic trauma. Furthermore, 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 (von Streiberg et al., 2021).

We are very happy that our group is also part of the newly-approved SFB1506 (Aging at Interfaces). In this subproject, we aim to unravel the effects of aging on myelination and the potential of therapeutic approaches to overcome the age-related decline in oligodendrogenesis to improve cognitive decline in aged animals.

In conclusion, our work demonstrates that NG2-glia in the adult brain represent a promising therapeutic cellular target. This is of particular interest

(Aging at Interfaces). In diesem Teilprojekt zielen wir darauf ab, die Auswirkungen des Alterns auf die Myelinisierung und das Potenzial therapeutischer Ansätze zur Überwindung der altersabhängigen Abnahme der Oligodendrogenese zu entschlüsseln, um den kognitiven Abbau bei gealterten Tieren zu verbessern.

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 ist seit Oktober 2021 Studiendekanin für Molekulare Medizin und MTN. Das beinhaltet die deutschsprachigen Bachelor- und englischsprachigen Masterstudiengängen Molekulare Medizin sowie den englischsprachigen Masterstudiengang „Molecular and Translational Neuroscience (MTN)“. Zusätzlich leitet und

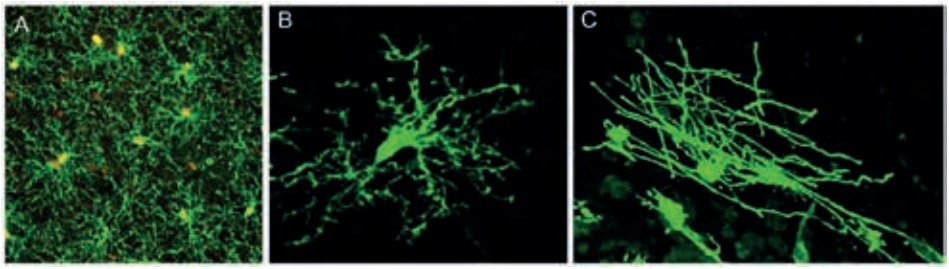
because myelin defects and loss are not only involved in demyelinating diseases such as multiple sclerosis, but also underlie a variety of traumatic and neurodegenerative diseases associated with behavioral and cognitive disorders, although the causes widely vary. Therefore, therapeutic interventions that either prevent demyelination or increase repair and regeneration efficiency in early stages of a disease are of great importance.

Teaching

Prof. Dimou is Dean of Studies for Molecular Medicine and MTN since October 2021. This includes the German-language Bachelor‘s and English-language Master‘s programs in Molecular Medicine as well as the English-language Master‘s program „Molecular and Translational Neuroscience (MTN)“. In addition, Prof. Dimou leads and coordinates the latter program. 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

koordiniert Frau Prof. Dimou letzteren Studiengang. 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 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.

leads project works in the context of the bachelor studies „Molecular Medicine“ in the topic of neurobiology and brain injury.



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:

20.01.2021
Discussion group for relatives of patients with FTD

29.01.2021
Myopathologische Fallkonferenzen

Februar:

17.02.2021
Discussion group for relatives of patients with FTD

März:

17.03.2021
Discussion group for relatives of patients with FTD

April:

21.04.2021
Discussion group for relatives of patients with FTD

28.04.2021
ALS-FTLD-Register Schwaben
Kooperationspartnertreffen

Mai:

07.05. - 08.05.2021
Jahrestagung der DGLN

19.05.2021
Discussion group for relatives of patients with FTD

Juni:

04.06.2021
Myopathologische Fallkonferenzen

16.06.2021
Discussion group for relatives of patients with FTD

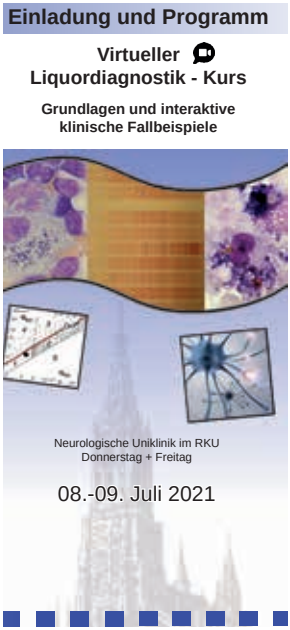
30.06.2021
„Virtueller Fachvortrag“Was gibt es Neues bei fortgeschrittenem M. Parkinson?

Juli:

08.07. - 09.07.2021
Virtueller Liquordiagnostik - Kurs

13.07.2021
DZNE „Progress Report Meeting“ (Mini Symposium)

21.07.2021
Discussion group for relatives of patients with FTD



27.07.2021
3. interdisziplinäre Fallkonferenz des Zentrums für seltene neurologische Erkrankungen (ZSNE) sowie des Zentrums für seltene neuromuskuläre Erkrankungen (ZSNME)

30.07.2021
Myopathologische Fallkonferenz

August:

03.08.2021
DZNE „Progress Report Meeting“ (Mini Symposium)

18.08.2021
Discussion group for relatives of patients with FTD

28.08.2020
Myopathologische Fallkonferenz

September:

14.09.2021
DZNE „Progress Report Meeting“ (Mini Symposium)

16.09.2020
Discussion group for relatives of patients with FTD

23.09. – 25.09.2021
Neurologisches Facharztrepetitorium Juist

24.09.2021
Myopathologische Fallkonferenz

Oktober:

09.10.2021
4. Symposium des neurovaskulären Netzwerkes Ost-Württemberg* im RKU

13.10. – 14.10.2021
Facharztrepetitorium Ulm

20.10.2021
Discussion group for relatives of patients with FTD

30.10.2021
DGM ALS Informationstag

November:

05.11. – 07.11.2021
jNWG – Schloss Reisensburg

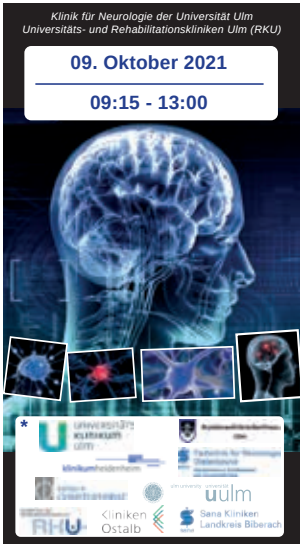
13.11.2021
24. Ulmer Neurologie Symposium*
*(komplettes Programm auf S. 236-237)

17.11.2021
ALS-FTLD-Register Schwaben Kooperationspartnertreffen

17.11.2021
Discussion group for relatives of patients with FTD

26.11.2021
Myopathologische Fallkonferenz

4. Symposium des neurovaskulären Netzwerkes Ost-Württemberg* im RKU



Dezember:

07.12.2021
DZNE „Progress Report Meeting“
(Mini Symposium)

15.12.2021
Discussion group for relatives of patients with FTD

Eine Vielzahl an Veranstaltungen und kleinen Workshops fanden dieses Jahr pandemiebedingt wieder als Videokonferenzen statt. Durch dieses Hilfsmittel konnten viele geplanten Meeting stattfinden.

Informationen

24. Ulmer Neurologie Symposium

Adresse:
RKU
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm

Anfahrtsbeschreibung (via Google):
(QR Code mit dem Smartphone scannen)

Verbindliche Anmeldung*:
Monika Weber
E-Mail: monika.weber@rku.de
Tel.: 0731 177 1206

Das Symposium findet als **2G-Präsenzveranstaltung** mit einem entsprechenden Hygienekonzept statt.
*Aus organisatorischen Gründen bitten wir um eine verbindliche Anmeldung bis zum 8.11.2021, da vor dem Hintergrund der Pandemiesituation die Teilnehmerzahl begrenzt ist.

Die Veranstaltung ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg mit **vier CME-Punkten** zertifiziert.

Universitätsklinikum Ulm

Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm

Neurologische Klinik
Prof. Dr. A. C. Ludolph

Neues zu Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen

Samstag, 13. November 2021
9.00 - 13.00 Uhr

Wir bedanken uns für die Unterstützung folgender Firmen:

Eine aktuelle Sponsorenliste finden Sie unter:
https://www.uniklinik-ulm.de/neurologie/aktuelles-veranstaltungen/veranstaltungen.html

PROGRAMM ZUM 24. ULMER NEUROLOGIE SYMPOSIUM

SAMSTAG, 13. November 2021

9:00 - 9:15 **Begrüßung / Einführung**
(Prof. Dr. Albert C. Ludolph)

9:15 - 9:45 **Was muss bei der COVID-19-Impfung bedacht werden?**
(Prof. Dr. Thomas Mertens, Vorsitzender der STIKO)

09:45 - 10:05 **COVID-19 und MS, Immunsuppression und Impfen**
(Prof. Dr. Hayrettin Tumani)

10:05 - 10:25 **Therapieoptionen bei Tagesschläfrigkeit**
(Dr. Christina Lang)

10:25 - 10:45 **Endovaskuläre Thrombektomie - Indikation und Technik nach aktueller Studienlage**
(PD Dr. Kornelia Kreiser, Chefärztin Neuroradiologie)

10:45 - 11:05 **Ernährung bei ALS - aktuelle Studien und Empfehlungen für die Praxis**
(Prof. Dr. Johannes Dorst)

11:05 - 11:15 **Polyneuropathie im Rahmen einer seltenen Erkrankung - eine Falldiskussion**
(Dr. Kristina Mayer)

11:15 - 11:45 **Pause**

11:45 - 11:55 **Eine 21-jährige Patientin mit unklaren rezidivierenden Bewusstseinsstörungen, Schwäche und Atemnot - „die Welle"**
(Maximilian Wiesenfarth)

11:55 - 12:15 **Wo stehen die ASO-Studien in Ulm?**
(Prof. Dr. Albert C. Ludolph)

12:15 - 12:35 **Aducanumab - Pro und Contra**
(PD Dr. Sarah Jesse)

12:35 - 12:55 **Ulmer Fälle und Übersicht: Astrazeneca und Sinusvenenthrombosen**
(Prof. Dr. Jan Lewerenz)

12:55 - 13:00 **Aufklärung der Kasuistiken Schlusswort**

7

Lehre
Teaching

7. Lehre

Lehrbeauftragte:
PD Dr. M. Senel

stellvertr. Lehrbeauftragter:
Frau Dr. K. Althaus (seit 01.06.21)
Herr Prof. Dr. E. Pinkhardt (bis 30.04.21)

PJ-Beauftragter:
Herr Prof. Dr. 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 bei der technischen Umsetzung der neuen online-Lehrformate unterstützen.

Eine 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 Syn-

7. Teaching

Teaching:
PD Dr. M. Senel

Deputy Teaching:
Frau Dr. K. Althaus (since 01.06.21)
Herr Prof. Dr. E. Pinkhardt (until 30.04.21)

Practical Training:
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 thanks go to Md. Fetzer, Ms. Hauser, and Ms. Weber, who participated in the organization, and Mr. Ewert and Mr. Kühne, who support us with the technical implementation of the online teaching formats.

The lecture with practical neurological training in the 9th and 10th semesters is the main event. In times of increasing use of media and information acquisition through scripts and synopses, a face-to-face lecture offers direct contact with the lecturer and offers a

opsen bietet eine Präsenzvorlesung nicht nur den unmittelbaren Kontakt mit den 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 zu Beginn der Pandemie nicht nur technisch eine Herausforderung. Im SS 21 konnten wir durch rasche Anpassungen neue Formate so etablieren, dass wir kontinuierlich über 100 Studierende als Teilnehmer an der Vorlesung registrieren konnten. Im WS 21/22 fand die Neurologie-Hauptvorlesung im sogenannten Hybrid-Format statt, so dass unter Berücksichtigung wechselnder Hygienevorschriften sowohl eine Teilnahme in Präsenz als auch digital ermöglicht war.

Die Vorlesung stellt traditionell einen direkten Bezug zum Neurologie-Praktikum her. Dieses führten wir weiterhin mit großem Einsatz aller Dozenten in Präsenz unter Beachtung strenger Hygienevorgaben durch, sodass auch im Jahr 2021 alle Studierenden in der Neurologie regelmäßig direkten Patientenkontakt haben konnten. Alle erforderlichen Lehr- und Leistungsinhalte der Scheinkriterien konnten damit erfüllt werden. Das Neurologie-Praktikum wurde von den Studierenden wie bereits schon in den vergangenen Jahren sehr gut evaluiert.

Die bisher drei durchgeführten Teilprüfungen mussten zu einer schriftlichen Prüfung am Semesterende zu-

different quality of knowledge transfer. Furthermore, clinical case studies in which patients are presented in the lecture theatre are 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. As a result, we continuously had over 100 students attending the lectures with consistently positive evaluations. Last semester, the neurology main lecture was held in the so-called hybrid format so that, taking into account changing hygiene regulations, participation was possible both in the presence and digitally.

The lecture represents an optimal relationship to the practical neurology 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 2021. All the teaching content required to pass the neurology training could thus be fulfilled. All required teaching and performance contents could thus be fulfilled. As in previous years, the students evaluated the practical neurology training very well.

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

sammengeführt werden, die dann auf Grund der Abstandsregel auch nicht mehr im Hörsaal sondern in der Messe in Ulm stattfand.

Unser gut etabliertes PJ-Konzept besteht aus einem festen Rotationsplan, der für jeden Studierenden 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 Herrn 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 neurologischen Untersuchungskurs für das 6./7. Semester bot Herr Prof. Dr. E. Pinkhardt 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 Herrn Prof Dr. Lewerenz, Frau PD Dr. S. Jesse, Frau Dr. Gastl, „spezielle Pharmakologie“ (Q9) mit Herrn PD Dr. J. Wagner und in „Medizin des Alterns“ (Q7) mit Frau Dr. C. Wurster und Frau PD Dr. A. Rosenbohm vertreten.

Die große Akzeptanz des „Neuro-Track“ Programmes hat sich auch 2021 fortgesetzt. Der „Neuro-Track“

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 consultants of the Department for the students. Finally, 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 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 Prof. Dr. J. Lewerenz, PD. Dr. S. Jesse and Dr. R. Gastl, Special Pharmacology (Q9) with PD Dr. J. Wagner, and Medicine of Ageing (Q7) with contribution of Dr. C. Wurster and PD Dr. A. Rosenbohm.

The high demand for the NeuroTrack program continued in 2021. 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

ist ein Lehrangebot zur Nachwuchsförderung für Studierende ab dem 5. Semester mit besonderem Interesse an der Neurologie. Dieses Angebot war das erste seiner Art an der Universität Ulm. Mittlerweile wurden mehrere Tracks in anderen Fachrichtungen in Anlehnung an dieses Modell eingeführt. Erstmals wurde 2014 dieses Angebot auf alle Studierenden ab dem 5. Semester ausgeweitet. Die Auswahl aus den Bewerbern erfolgt über ein Empfehlungsschreiben und ein persönliches Motivationsschreiben. 2021 haben 21 Studierende neu im Teil 1 des Neurotracks begonnen, 14 Studierende 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 PD Dr. Senel die Studierenden womit sie einen wichtigen Beitrag für die Nachwuchsförderung in der Neurologie leisten. Für 2022 sind bereits wieder alle Plätze belegt.

https://www.uni-ulm.de/medizinische-fakultaet/

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 ange-

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 2021, 21 new students started the program and 14 students finished the final part of NeuroTrack. Students are introduced to neurology both as a scientific and clinical discipline. The key component of the track program is the combination of doctoral studies in neurosciences along with intensive clinical training. PD Dr. M. Senel and Prof. Dr. E. Pinkhardt support students on the neurology side, thus promoting up-and-coming talent. For 2022, all places are already retaken.

https://www.uni-ulm.de/medizinische-fakultaet/

In the field of neuro-rehabilitation and neuro-geriatrics the integrated seminar “with 66 years” was held again by Professor Dr. I. Uttner with the participation of staff from the Neuropsychology group. Professor Dr. Uttner participated in the Q12 lectures “rehabilitation”, “neuro-rehabilitation” and conducted the lecture series “Introduction to clinical neuropsychology”.

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 2021.
The elective course over 7 double

boten. Herr Prof. Uttner beteiligt sich an der Q12-Vorlesung Rehabilitation mit dem Thema „Neurologische Rehabilitation“ und veranstaltet die Vorlesungsreihe „Einführung in die klinische Neuropsychologie“.

Das regelmäßige Seminar „state of the art-MR-Bildgebung in der Neurologie und in den Neurowissenschaften“ von Frau 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 2021 wieder viele interessierte Zuhörer. Erneut 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 Molecular and Translational Neurosciences gibt es das Wahlmodul „Clinical Neuroscience“ (Vorlesungen und Seminar). Organisation und Durchführung obliegen Fr. Prof. Dr. P. Steinacker und Fr. PD Dr. Senel, 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 „Molecular and

hours „Imaging procedures in neurosciences“ by Prof. Dr. H.-P. Müller and Dipl.-Phys. A. Behler was offered again. Both these seminars make 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 and Translational Neurosciences can study the elective module “Clinical Neuroscience” (lectures and examinations). Prof. Dr. P. Steinacker and PD Dr. M. Senel were 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 “Molecular and Translational 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 2022.

As in the last years, there is a close cooperation between the Academy of Health Professions at the University Hospital Ulm in the training of speech therapists and MTAs.

In the committee work, Prof. Dr. J. Kassubek is a member in the doctoral thesis committee and PD Dr. S. Jesse in the habilitation commission. Furthermore, Prof. Dr. J. Kassubek is a mem-

Translational Neurosciences“ nach einem neu entwickelten Curriculum statt. Bei sehr positiven Rückmeldungen der Studierenden wird dieses neue Curriculum auch 2022 weiter angewendet werden.

Wie auch in den letzten Jahren besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Akademie für Gesundheitsberufe am Universitätsklinikum Ulm in der Ausbildung der Logopäden und MTAs.

In der Gremienarbeit ist Herr Prof. Dr. J. Kassubek im Promotionsausschuss und Frau PD Dr. S. Jesse in der Habilitations-Kommission aktiv. Weiterhin ist Herr Prof. Dr. J. Kassubek Mitglied der Studienkommission Humanmedizin. Prof. Dr. L. Dimou ist Studiendekanin Molekulare Medizin und Molecular and Translational Neuroscience, leitet die gleichnamige Studienkommission und ist weiterhin Mitglied der Studienkommission Humanmedizin.

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 haben.

ber of the study committee for human medicine. Prof. Dr. L. Dimou is Dean of Studies for Molecular Medicine and Molecular and Translational Neuroscience and is member of the study committee for human medicine.

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.

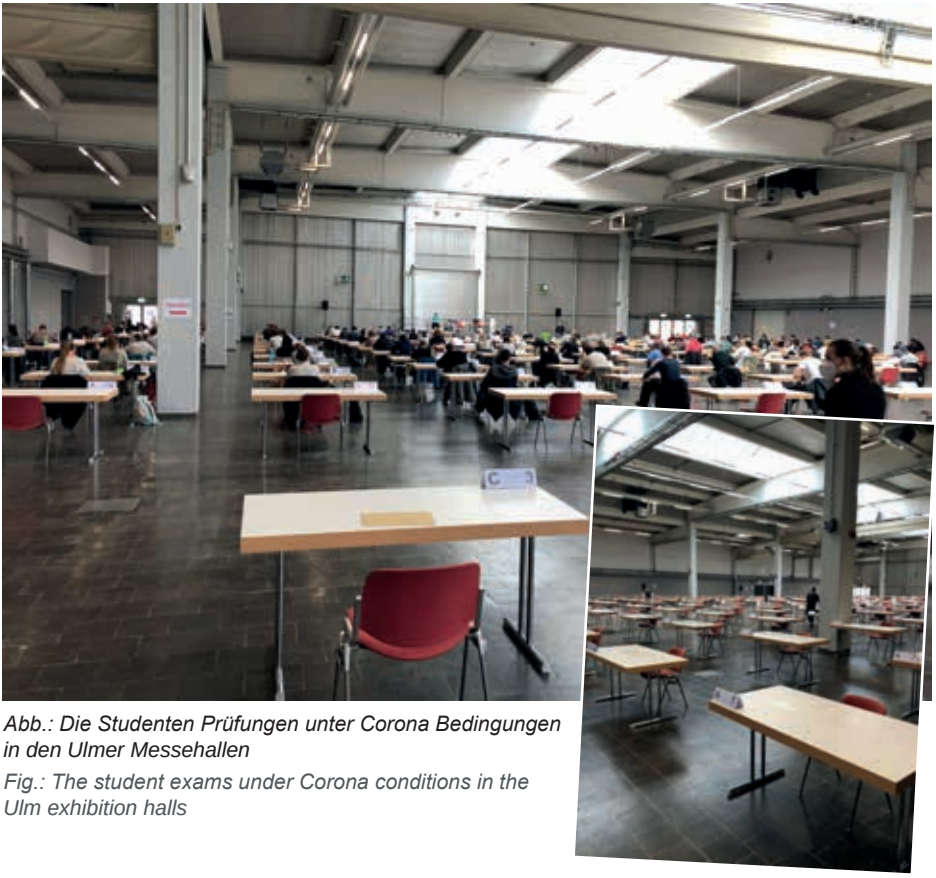


Abb.: Die Studenten Prüfungen unter Corona Bedingungen in den Ulmer Messehallen

Fig.: The student exams under Corona conditions in the Ulm exhibition halls

8

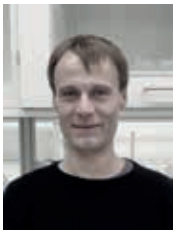
Promotionen/ Habilitationen
Theses

8.
Habilitationen/Promotionen 2021

Habilitationen:

PD Dr. med. Emeily Feneberg
„Diagnostic and prognostic biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia“

PD Dr. rer. nat. Axel Freischmidt
„Genetics and Epigenetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis“



PD Dr. biol.hum. Patrick Öckl
„Protein-based approaches for diagnosis and development of pathophysiological concepts in neurodegenerative diseases“

PD Dr.rer.nat. Andreas Neueder
„RNA biology and HTT fragment generation by incomplete splicing in Huntington‘s disease“

PD Dr. med. Dinna Urban
„Genotyp-Phänotyp Untersuchungen bei mitochondrialen Myopathien“

PD Dr. med. Makbule Senel
„Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems: Stellenwert der B-Zell-Antwort in Diagnostik und Therapie“

Promotionen:

Abu Rumeileh, Samir
„Cerebrospinal fluid ubiquitin as a biomarker in neurological diseases“

Adis, Carolin Isabel
„Das intestinale Mikrobiom bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose“

Ammann, Alicia Anna
„Entscheidungen von Patienten und deren Proxy bezüglich existentieller Fragestellungen und Shared Decision Making im Rahmen der Amyotrophen Lateralsklerose“

Ander, Martina Maria (Dr.med.dent)
„Aktivierung von Mikrogliazellen bei subkortikaler zerebraler Mikroangiopathie“

Appelt, Frederic Daniel
„Charakterisierung der Regulation des Glutamat/Cystin-Antiporters System xc- durch inflammatorische Signalwege in Astrozyten“

Baumgartner, Monika Elisabeth (Dr. med.dent)
„Pilotstudie zur parodontalen Gesundheit bei Patienten mit frontotemporaler Demenz“

Brück, Ariane (Dr.med.dent)
Korrelation retinaler Gefäßparameter mit bildmorphologischen Charakteristika der Subkortikalen Vaskulären Enzephalopathie (SVE)

Eder, Konstantin Lucca
„Subtypen und Propagationsmuster der thorakalen Form der Amyotrophen Lateralsklerose“

Eichele, Pia Patricia
„Immunadsorption versus Plasmapherese in der Eskalationstherapie des Schubes bei Multipler Sklerose und klinisch isoliertem Syndrom“

Gipperich, Christina-Sofia Brigitta
„Einfluss von medizinischer Versorgung und körperlicher Aktivität auf die psychosoziale Anpassung bei der ALS“

Halder, Mona Hannelore (Dr.med.dent)
„Differentialdiagnose der Trigeminusneuralgie und des anhaltenden idiopathischen Gesichtsschmerzes unter besonderer Beachtung zahnmedizinischer Gesichtspunkte“

Horlacher, Jana
„Pathological relevance of phosphorylation in the loop region of Presenilin 1 in Alzheimer´s disease“

Layer, Katharina
„Bedeutung des Schlaganfallvolumens in der Prädiktion der Behandlungsergebnisse nach malignem Mediainfarkt“

Lombardi, Jolina Malou (Dr.biol.hum.)
„Quantifying disease progression in primary progressive aphasia“

Mix, Lucas Phillip
„Observations on Spinal Muscular Atrophy in context of treatment with Nusinersen- a neuropsychological approach“

Norys, Franziska
„Nutzen der Positronenemissionstomographie in der Diagnose der frontotemporalen Lobärdegeneration“

Semler, Elisa Sophie (Dr.biol.hum.)
„Verlaufsparameter und Moralkompetenz bei Patienten mit Frontotemporaler Demenz“

Steinmetz, Karoline Bettina
„Untersuchungen zum Brugada Syndrom bei Spinbulbärer Muskelatrophie Typ Kennedy“

Trapp, Selina Denise
„Subjective disease burden due to cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and Parkinson´s disease - a comparison“

Vollmuth, Christoph Michael
„Läsionsmuster in der cerebralen Bildgebung bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall“

9

Publikationen
Publications

9. Publikationen / Publications

1. Al Shweiki MR, Oeckl P, Pachollek A, Steinacker P, Barschke P, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, Lewerenz J, Ludolph AC, Bernhard Landwehrmeyer G, Otto M. Cerebrospinal Fluid Levels of Prodynorphin-Derived Peptides are Decreased in Huntington's Disease.Mov Disord 2021;36(2):492-497
2. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barre syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. J Neurol 2021;268(4):1133-1170
3. Abu-Rumeileh S, Mayer B, Still V, Tumani H, Otto M, Senel M. Varicella zoster virus-induced neurological disease after COVID-19 vaccination: a retrospective monocentric study. J Neurol 2021 Nov 1:1-7. doi: 10.1007/s00415-021-10849-3. Online ahead of print.
4. Althaus K, Dreyhaupt J, Hyrenbach S, Pinkhardt EH, Kassubek J, Ludolph AC. MRI as a first-line imaging modality in acute ischemic stroke: a sustainable concept. Ther Adv Neurol Disord 2021;14:17562864211030363
5. Anderl-Straub S, Schuster J, Dorst J, Ludolph AC. [Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia-On the way to common gene-specific treatment approaches]. Nervenarzt 2021;92(12):1219-1226
6. Anderl-Straub S, Lausser L, Lombardi J, Uttner I, Fassbender K, Fliessbach K, Huppertz HJ, Jahn H, Kornhuber J, Obrig H, Schneider A, Semler E, Synofzik M, Danek A, Prudlo J, Kassubek J, Landwehrmeyer B, Lauer M, Volk AE, Wiltfang J, Diehl-Schmid J, Ludolph AC, Schroeter ML, Kestler HA, Otto M; FTLD consortium. Predicting disease progression in behavioral variant frontotemporal dementia. Alzheimers Dement (Amst). 2021;13(1):e12262
7. Andersen PM, Kuźma-Kozakiewicz M, Keller J, Maksymowicz-Śliwińska A, Barć K, Nieporęcki K, Finsel J, Vazquez C, Helczyk O, Linse K, Häggström AC, Stenberg E, Semb O, Ciećwierska K, Szejko N, Uttner I, Herrmann A, Petri S, Meyer T, Ludolph AC, Lulé D. Caregivers' divergent perspectives on patients' well-being and attitudes towards hastened death in Germany, Poland and Sweden. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021 Jun 30:1-11. doi:10.1080/21678421.2021.1936064. Online ahead of print.
8. Aragão Gomes L, Uytterhoeven V, Lopez-Sanmartin D, Tomé SO, Tousseyn T, Vandenberghe R, Vandenbulcke M, von Arnim CAF, Verstreken P, Thal DR. Maturation of neuronal AD-tau pathology involves site-specific phosphorylation of cytoplasmic and synaptic tau preceding conformational change and fibril formation. Acta Neuropathol 2021;141(2):173-192
9. Arnsten AFT, Datta D, Tredici KD, Braak H. Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2021;17(1):115-124
10. Ayzenberg I, Richter D, Henke E, Asseyer S, Paul F, Trebst C, Hümmert MW, Havla J, Kümpfel T, Ringelstein M, Aktas O, Wildemann

B, Jarius S, Häußler V, Stellmann JP, Senel M, Klotz L, Pellkofer HL, Weber MS, Pawlitzki M, Rommer PS, Berthele A, Wernecke KD, Hellwig K, Gold R, Kleiter I; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group).Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Study of 166 AQP4 Antibody-Seropositive Patients. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8(3):e985

11. Bachhuber F, Huss A, Senel M, Tumani H. Diagnostic biomarkers in tear fluid: from sampling to preanalytical processing. Sci Rep 2021;11(1):10064
12. Bârlescu LA, Müller HP, Uttner I, Ludolph AC, Pinkhardt EH, Huppertz HJ, Kassubek J. Segmental Alterations of the Corpus Callosum in Progressive Supranuclear Palsy: A Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Study. Front Aging Neurosci 2021;13:720634
13. Bayer D, Antonucci S, Müller HP, Saad R, Dupuis L, Rasche V, Böckers TM, Ludolph AC, Kassubek J, Roselli F. Disruption of orbitofrontal-hypothalamic projections in a murine ALS model and in human patients. Transl Neurodegener 2021;10(1):17
14. Behler A, Kassubek J, Müller HP. Age-Related Alterations in DTI Metrics in the Human Brain-Consequences for Age Correction. Front Aging Neurosci 2021;13:682109
15. Behler A, Knehr A, Finsel J, Kunz MS, Lang C, Müller K, Müller HP, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Lulé D, Kassubek J. Eye movement alterations in presymptomatic C9orf72 expansion gene carriers. J Neurol 2021;268(9):3390-3399
16. Benussi A, Premi E, Gazzina S, Brattini C, Bonomi E, Alberici A, Jiskoot L, van Swieten JC, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R, Graff C, Synofzik M, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia C, Rowe JB, Finger E, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler CR, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Frisoni G, Ghidoni R, Sorbi S, Le Ber I, Pasquier F, Peakman G, Todd E, Bocchetta M, Rohrer JD, Borroni B; Genetic FTD Initiative (GENFI). Progression of Behavioral Disturbances and Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Genetic Frontotemporal Dementia. JAMA Netw Open 2021;4(1):e2030194
17. Bhatia D, Grozdanov V, Ruf WP, Kassubek J, Ludolph AC, Weishaupt JH, Danzer KM. T-cell dysregulation is associated with disease severity in Parkinson‘s Disease. J Neuroinflammation 2021 30;18(1):250
18. Bielmeier CB, Roth S, Schmitt SI, Boneva SK, Schlecht A, Vallon M, Tamm ER, Ergün S, Neueder A, Braunger BM. Transcriptional Profiling Identifies Upregulation of Neuroprotective Pathways in Retinitis Pigmentosa. Int J Mol Sci 2021;22(12):6307
19. Birkemeyer R, Maisch L, Dahme T, Spieß J, Althaus K, Schneider S, Ravens U, Haase D, Schotten U. Feasibility of digital atrial fibrillation screening in an elderly population: The Ulm heart rhythm weeks. Herzschrittmacherther Elektrophysiol 2021;32(3):346-352
20. Bocchetta M, Todd EG, Peakman G, Cash DM, Convery RS, Russell LL, Thomas DL, Eugenio Iglesias

J, van Swieten JC, Jiskoot LC, Seelaar H, Borroni B, Galimberti D, Sanchez-Valle R, Laforce R, Moreno F, Synofzik M, Graff C, Masellis M, Carmela Tartaglia M, Rowe JB, Vandenberghe R, Finger E, Tagliavini F, de Mendonça A, Santana I, Butler CR, Ducharme S, Gerhard A, Danek A, Levin J, Otto M, Sorbi S, Le Ber I, Pasquier F, Rohrer JD; Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). Differential early subcortical involvement in genetic FTD within the GENFI cohort. Neuroimage Clin 2021;30:102646

21. Borrego-Écija S, Sala-Llonch R, van Swieten J, Borroni B, Moreno F, Masellis M, Tartaglia C, Graff C, Galimberti D, Laforce R Jr, Rowe JB, Finger E, Vandenberghe R, Tagliavini F, de Mendonça A, Santana I, Synofzik M, Ducharme S, Levin J, Danek A, Gerhard A, Otto M, Butler C, Frisoni G, Sorbi S, Heller C, Bocchetta M, Cash DM, Convery RS, Moore KM, Rohrer JD, Sanchez-Valle R; Genetic FTD Initiative GENFI. Disease-related cortical thinning in presymptomatic granulin mutation carriers. Neuroimage Clin 2021;29:102540
22. Borroni B, Graff C, Hardiman O, Ludolph AC, Moreno F, Otto M, Piccininni M, Remes AM, Rowe JB, Seelaar H, Stefanova E, Traykov L, Logroscino G; FRONTIERS. FRONTotemporal dementia Incidence European Research Study-FRONTIERS: Rationale and design. Alzheimers Dement. 2021 Aug 2. doi: 10.1002/alz.12414. Online ahead of print.
23. Boström G, Freyhult E, Virhammar J, Alcolea D, Tumani H, Otto M, Brundin RM, Kilander L, Löwenmark M, Giedraitis V, Lleó A, von Arnim CAF, Kultima K, Ingelsson M. Different Inflammatory Signatures in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia Cerebrospinal Fluid. J Alzheimers Dis 2021;81(2):629-640
24. Catanese A, Rajkumar S, Sommer D, Freisem D, Wirth A, Aly A, Massa-López D, Olivieri A, Torelli F, Ioannidis V, Lipecka J, Guerrera IC, Zytnicki D, Ludolph A, Kabashi E, Mulaw MA, Roselli F, Böckers TM. Synaptic disruption and CREB-regulated transcription are restored by K+ channel blockers in ALS. EMBO Mol Med 2021;13(7):e13131
25. Chaudhary U, Chander BS, Ohry A, Jaramillo-Gonzalez A, Lulé D, Birbaumer N. Brain Computer Interfaces for Assisted Communication in Paralysis and Quality of Life. Int J Neural Syst 2021;31(11):2130003
26. Cursano S, Battaglia CR, Urrutia-Ruiz C, Grabrucker S, Schön M, Bockmann J, Braumüller S, Radermacher P, Roselli F, Huber-Lang M, Boeckers TM. A CRHR1 antagonist prevents synaptic loss and memory deficits in a trauma-induced delirium-like syndrome. Mol Psychiatry 2021;26(8):3778-3794
27. David B, Eberle J, Delev D, Gaubatz J, Prillwitz CC, Wagner J, Schoene-Bake JC, Luechters G, Radbruch A, Wabbels B, Schramm J, Weber B, Surges R, Elger CE, Rüber T. Multi-scale image analysis and prediction of visual field defects after selective amygdalohippocampectomy. Sci Rep 2021;11(1):1444
28. David B, Kröll-Seger J, Schuch F, Wagner J, Wellmer J, Woermann

F, Oehl B, Van Paesschen W, Breyer T, Becker A, Vatter H, Hattingen E, Urbach H, Weber B, Surges R, Elger CE, Huppertz HJ, Rüber T. External validation of automated focal cortical dysplasia detection using morphometric analysis. Epilepsia 2021;62(4):1005-1021

29. de Boer SCM, Riedl L, van der Lee SJ, Otto M, Anderl-Straub S, Landin-Romero R, Sorrentino F, Fieldhouse JLP, Reus LM, Vacaflor B, Halliday G, Galimberti D, Diehl-Schmid J, Ducharme S, Piguet O, Pijnenburg YAL. Differences in Sex Distribution Between Genetic and Sporadic Frontotemporal Dementia. J Alzheimers Dis 2021;84(3):1153-1161
30. Delaby C, Teunissen CE, Blennow K, Alcolea D, Arisi I, Amar EB, Beaume A, Bedel A, Bellomo G, Bigot-Corbel E, Bjerke M, Blanc-Quintin MC, Boada M, Bousiges O, Chapman MD, DeMarco ML, D'Onofrio M, Dumurgier J, Dufour-Rainfray D, Engelborghs S, Esselmann H, Fogli A, Gabelle A, Galloni E, Gondolf C, Grandhomme F, Grau-Rivera O, Hart M, Ikeuchi T, Jeromin A, Kasuga K, Keshavan A, Khalil M, Körtvelyessy P, Kulczynska-Przybik A, Laplanche JL, Lewczuk P, Li QX, Lleó A, Malaplate C, Marquié M, Masters CL, Mroczko B, Nogueira L, Orellana A, Otto M, Oudart JB, Paquet C, Paoletti FP, Parnetti L, Perret-Liaudet A, Peoc'h K, Poesen K, Puig-Pijoan A, Quadrio I, Quillard-Muraine M, Rucheton B, Schraen S, Schott JM, Shaw LM, Suárez-Calvet M, Tsolaki M, Tumani H, Udeh-Momoh CT, Vaudran L, Verbeek MM, Verde F, Vermunt L, Vogelgsang J, Wiltfang J, Zetterberg H, Lehmann S. Clinical reporting following the quantification of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: An international overview. Alzheimers Dement. 2021 Dec 22. doi: 10.1002/alz.12545. Online ahead of print.
31. Dik A, Widman G, Schulte-Mecklenbeck A, Witt JA, Pitsch J, Golombeck KS, Wagner J, Gallus M, Strippel C, Hansen N, Mönig C, Räuber S, Wiendl H, Elger CE, Surges R, Meuth SG, Helmstaedter C, Gross CC, Becker AJ, Melzer N. Impact of T cells on neurodegeneration in anti-GAD65 limbic encephalitis. Ann Clin Transl Neuro 2021;8(12):2289-2301
32. Dürr M, Nissen G, Sühs KW, Schwenkenbecher P, Geis C, Ringelstein M, Hartung HP, Friese MA, Kaufmann M, Malter MP, Madlener M, Thaler FS, Kümpfel T, Senel M, Häusler MG, Schneider H, Bergh FT, Kellinghaus C, Zettl UK, Wandinger KP, Melzer N, Gross CC, Lange P, Dreyhaupt J, Tumani H, Leypoldt F, Lewerenz J; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis. CSF Findings in Acute NMDAR and LGI1 Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8(6):e1086
33. 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 patients with MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8(1):e908
34. Ezer S, Daana M, Park JH, Yanovsky-Dagan S, Nordström U, Basal A, Edvardson S, Saada A, Otto M, Meiner V, Marklund SL, Ander-

sen PM, Harel T. Infantile SOD1 deficiency syndrome caused by a homozygous SOD1 variant with absence of enzyme activity. Brain 2021 Nov 11:awab416. doi: 10.1093/brain/awab416. Online ahead of print.
35. Fenyi A, Duyckaerts C, Bousset L, Braak H, Del Tredici K, Melki R, On Behalf Of The Brainbank Neuro-Ceb Neuropathology Network. Seeding Propensity and Characteristics of Pathogenic αSyn Assemblies in Formalin-Fixed Human Tissue from the Enteric Nervous System, Olfactory Bulb, and Brainstem in Cases Staged for Parkinson's Disease. Cells 2021;10(1):139
36. Fleischer V, Ciolac D, Gonzalez-Escamilla G, Grothe M, Strauss S, Molina Galindo LS, Radetz A, Salmen A, Lukas C, Klotz L, Meuth SG, Bayas A, Paul F, Hartung HP, Heesen C, Stangel M, Wildemann B, Bergh FT, Tackenberg B, Kümpfel T, Zettl UK, Knop M, Tumani H, Wiendl H, Gold R, Bittner S, Zipp F, Groppa S, Muthuraman M; German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS). Subcortical volumes as early predictors of fatigue in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2021 Dec 30. doi: 10.1002/ana.26290. Online ahead of print.
37. Foschi M, D'Anna L, Abdelhak A, Mayer B, Tumani H, Otto M, Abu-Rumeileh S. Ongoing challenges in unravelling the association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. Brain 2021;144(5):e44
38. Frank W, Lindenberg KS, Mühlbäck A, Lewerenz J, Landwehrmeyer GB. [Disease-modifying treatment approaches in Huntington disease : Past and future]. Nervenarzt. 2021 Nov 11. doi: 10.1007/s00115-021-01224-8. Online ahead of print.
39. Franklin HD, Russell LL, Peakman G, Greaves CV, Bocchetta M, Nicholas J, Poos J, Convery RS, Cash DM, van Swieten J, Jiskoot L, 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 C, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Sorbi S, Le Ber I, Pasquier F, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative, GENFI. The Revised Self-Monitoring Scale detects early impairment of social cognition in genetic frontotemporal dementia within the GENFI cohort. Alzheimers Res Ther 2021;13(1):127
40. Freigang M, Steinacker P, Wurster CD, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Koch JC, Rostásy K, Falkenburger B, Ludolph AC, Otto M, Hermann A, Günther R. Increased chitotriosidase 1 concentration following nusinersen treatment in spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):330
41. Freigang M, Wurster CD, Hagenacker T, Stolte B, Weiler M, Kamm C, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Kowski A, Meyer T, Koch JC, Cordts I, Deschauer M, Lingor P, Aust E, Petzold D, Ludolph AC, Falkenburger B, Hermann A, Günther R. Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment. Ann Clin Transl Neurol 2021;8(5):1049-1063
42. Increased chitotriosidase 1 con-

centration following nusinersen treatment in spinal muscular atrophy. Freigang M, Steinacker P, Wurster CD, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Koch JC, Rostásy K, Falkenburger B, Ludolph AC, Otto M, Hermann A, Günther R. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):330

43. Freischmidt A, Goswami A, Limm K, Zimyanin VL, Demestre M, Glaß H, Holzmann K, Helferich AM, Brockmann SJ, Tripathi P, Yamoah A, Poser I, Oefner PJ, Böckers TM, Aronica E, Ludolph AC, Andersen PM, Hermann A, Weis J, Reinders J, Danzer KM, Weishaupt JH. A serum microRNA sequence reveals fragile X protein pathology in amyotrophic lateral sclerosis. Brain 2021;144(4):1214-1229
44. Gaig C, Compta Y, Heidbreder A, Marti MJ, Titulaer MJ, Crijnen Y, Högl B, Lewerenz J, Erro ME, Garcia-Monco JC, Nigro P, Tambasco N, Patalong-Ogiewa M, Erdler M, Macher S, Berger-Sieczkowski E, Höftberger R, Geis C, Hutterer M, Milán-Tomás A, Martin-Bastida A, Manzanares LL, Quintas S, Höglinger GU, Möhn N, Schoeberl F, Thaler FS, Asioli GM, Provini F, Plazzi G, Berganzo K, Blaabjerg M, Brüggemann N, Farias T, Ng CF, Giordana C, Herrero-San Martín A, Huebra L, Kotschet K, Liendl H, Montojo T, Morata C, Perez JP, Puertas I, Seifert-Held T, Seitz C, Simabukuro MM, Tellez N, Villacieros-Álvarez J, Willekens B, Sabater L, Iranzo A, Cano JS, Dalmau J, Graus F. Frequency and Characterization of Movement Disorders in Anti-IgLON5 Disease. Neurology 2021;97(14):e1367-81
45. Geser F, Jellinger KA, Fellner L, Wenning GK, Yilmazer-Hanke D, Haybaeck J. Emergent creativity in frontotemporal dementia. J Neural Transm (Vienna) 2021;128(3):279-293
46. Geser F, Mitrovics TCG, Haybaeck J, Yilmazer-Hanke D. Premorbid de novo artistic creativity in frontotemporal dementia (FTD) syndromes. J Neural Transm (Vienna) 2021;128(12):1813-1833
47. Gómez de San José N, Massa F, Halbgebauer S, Oeckl P, Steinacker P, Otto M. Neuronal pentraxins as biomarkers of synaptic activity: from physiological functions to pathological changes in neurodegeneration. J Neural Transm (Vienna) 2021ug 30. doi: 10.1007/s00702-021-02411-2. Online ahead of print
48. Halbgebauer S, Oeckl P, Steinacker P, Yilmazer-Hanke D, Anderl-Straub S, von Arnim C, Froelich L, Gomes LA, Hausner L, Huss A, Jahn H, Weishaupt J, Ludolph AC, Thal DR, Otto M. Beta-synuclein in cerebrospinal fluid as an early diagnostic marker of Alzheimer‘s disease. J Neurol Neurosurg Psych 2020 Dec 30:jnnp-2020-324306. doi: 10.1136/jnnp-2020-324306. Online ahead of print.
49. Halder T, Schenk T, Wlasich E, Vollmar C, Uttner I, Danek A. Living with global amnesia: self-established compensation strategies of a patient with severe memory impairment - a narrative report. Neurocase 2021;27(3):287-296
50. Hausner L, Frölich L, von Arnim CAF, Bohlken J, Dodel R, Otto M, Rapp M, Schulz J, Supprian T, Wollmer MA, Jessen F; Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulan-

zen. [Memory clinics in Germany-structural requirements and areas of responsibility]. Nervenarzt 2021;92(7):708-715
51. Hörner R, Kassubek J, Dreyhaupt J, Ludolph AC. The spectrum and differential diagnosis of acquired ocular motor nerve palsies: a clinical study of 502 patients. J Neurol. 2021 Sep 19. doi: 10.1007/s00415-021-10761-w. Online ahead of print.
52. Hong EP, MacDonald ME, Wheeler VC, Jones L, Holmans P, Orth M, Monckton DG, Long JD, Kwak S, Gusella JF, Lee JM. Huntington's Disease Pathogenesis: Two Sequential Components. J Huntingtons Dis 2021;10(1):35-51
53. Huang B, Seefelder M, Buck E, Engler T, Lindenberg KS, Klein F, Landwehrmeyer GB, Kochanek S. HAP40 protein levels are huntingtin-dependent and decrease in Huntington disease. Neurobiol Dis 2021;158:105476
54. 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. Functional and structural impairment of transcallosal motor fibres in ALS: a study using transcranial magnetic stimulation, diffusion tensor imaging, and diffusion weighted spectroscopy. Brain Imaging Behav 2021;15(2):748-757
55. Hübers A, Kassubek J, Müller HP, Broc N, Dreyhaupt J, Ludolph AC. The ipsilateral silent period: an early diagnostic marker of callosal disconnection in ALS. Ther Adv Chronic Dis 2021;12:20406223211044072
56. Inwald EC, Albring C, Baum E, Beckermann M, Bühling KJ, Emons G, Gudermann T, Hadji P, Imthurn B, Kiesel L, Klemperer D, Klose P, König K, Krüger S, Langhorst J, Leitzmann M, Ludolph A, Lüftner D, Müller D, Neulen J, Nothacker M; Eckhard Petri †, Prautzsch H, Regitz-Zagrosek V, Schaudig K, Schütz F, Schwenkhagen A, Strowitzki T, Stute P, Taute BM, Tempfer C, Arnim CV, Wildt L, Windler E, Ortmann O. Perimenopause and Postmenopause - Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF Registry Number 015-062, September 2020). Geburtshilfe Frauenheilkd 2021;81(6):612-636
57. Jesse S, Huppertz HJ, Ludolph AC, Kassubek J. Focal Cortical Dysplasia: Relevant for Seizures in Phelan-McDermid Syndrome? Pediatr Neurol 2021;115:7-9
58. Jesse S, Delling JP, Schön M, Boeckers TM, Ludolph A, Senel M. Phelan McDermid Syndrome: Multiple Sclerosis as a Rare but Treatable Cause for Regression-A Case Report. Int J Mol Sci 2021;22(5):2311
59. Jost WH, Ebersbach G, Kassubek J, Klebe S, Tönges L. [New Therapeutic Options for the Individualised Titration of Levodopa]. Fortschr Neurol Psychiatr 2021;89(1-02):23-28
60. Kalinina S, Freymueller C, Naskar N, von Einem B, Reess K, Sroka R, Rueck A. Bioenergetic Alterations of Metabolic Redox Coenzymes as NADH, FAD and FMN by Means of Fluorescence Lifetime Imaging Techniques. Int J Mol Sci 2021;22(11):5952
61. Kandler K, Witzel S, Eder K, Rothenbacher D, Nagel G, Peter RS,

Schuster J, Dorst J, Rosenbohm A, Ludolph AC; ALS Registry Study Group. Phenotyping of the thoracic-onset variant of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Oct 19:jnnp-2021-326712. doi: 10.1136/jnnp-2021-326712. Online ahead of print.
62. Kassubek J. Probiotika bessern Parkinson-Obstipation. MMW Fortschr Med 2021;163(12):26
63. Kassubek R, Müller HP, Thiele A, Kassubek J, Niessen HG. Advanced magnetic resonance imaging to support clinical drug development for malignant glioma. Drug Discov Today 2021;26(2):429-441
64. Kattner P, Zeiler K, Herbener VJ, Ferla-Brühl K, Kassubek R, Grunert M, Burster T, Brühl O, Weber AS, Strobel H, Karpel-Massler G, Ott S, Hagedorn A, Tews D, Schulz A, Prasad V, Siegelin MD, Nonnenmacher L, Fischer-Posovszky P, Halatsch ME, Debatin KM, Westhoff MA. What Animal Cancers teach us about Human Biology. Theranostics 2021;11(14):6682-6702
65. Kersten J, Güleroglu AM, Rosenbohm A, Buckert D, Ludolph AC, Hackenbroch C, Beer M, Bernhardt P. Myocardial involvement and deformation abnormalities in idiopathic inflammatory myopathy assessed by CMR feature tracking. Int J Cardiovasc Imaging 2021;37(2):597-603
66. Kocar TD, Behler A, Ludolph AC, Müller HP, Kassubek J. Multiparametric Microstructural MRI and Machine Learning Classification Yields High Diagnostic Accuracy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Proof of Concept. Front Neurol 2021;12:745475
67. Kocar TD, Müller HP, Ludolph AC, Kassubek J. Feature selection from magnetic resonance imaging data in ALS: a systematic review. Ther Adv Chronic Dis 2021;12:20406223211051002
68. Konen FF, Schwenkenbecher P, Jendretzky KF, Gingele S, Sühs KW, Tumani H, Süße M, Skripuletz T. The Increasing Role of Kappa Free Light Chains in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Cells 2021;10(11):3056
69. Lang C, Gries C, Lindenberg KS, Lewerenz J, Uhl S, Olsson C, Samzelius J, Landwehrmeyer GB. Monitoring the Motor Phenotype in Huntington‘s Disease by Analysis of Keyboard Typing During Real Life Computer Use. J Huntingtons Dis 2021;10(2):259-268
70. Lehmann Urban D, Mohamed M, Ludolph AC, Kassubek J, Rosenbohm A. The value of qualitative muscle MRI in the diagnostic procedures of myopathies: a biopsy-controlled study in 191 patients. Ther Adv Neurol Disord 2021;14:1756286420985256
71. Lehrieder D, Layer K, Müller HP, Rücker V, Kassubek J, Juettler E, Neugebauer H; DESTINY-R (DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral arterY - Registry) Study Group and IGNITE (Initiative of German NeuroIntensive Trial Engagement) Study Group. Association of Infarct Volume Before Hemicraniectomy and Outcome After Malignant Infarction. Neurology 2021 96 (22): e2704-e2713
72. Li X, Tsolis KC, Koper MJ, Ronisz A, Ospitalieri S, von Arnim CAF, Vandenberghe R, Tousseyn

T, Scheuerle A, Economou A, Carpentier S, Otto M, Thal DR. Sequence of proteome profiles in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2021;17(6):946-958
73. Li Z, Zhang J, Halbgebauer S, Chandrasekar A, Rehman R, Ludolph A, Boeckers T, Huber-Lang M, Otto M, Roselli F, Olde Heuvel F. Differential effect of ethanol intoxication on peripheral markers of cerebral injury in murine blunt traumatic brain injury. Burns & Trauma 2021;9:tkab027
74. Lillig R, Ophey A, Schulz JB, Reetz K, Wojtala J, Storch A, Liepelt-Scarfone I, Becker S, Berg D, Balzer-Geldsetzer M, Kassubek J, Hilker-Roggendorf R, Witt K, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Roeske S, Wittchen HU, Riedel O, Dodel R, Kalbe E. A new CERAD total score with equally weighted z-scores and additional executive and non-amnestic „CERAD-Plus" tests enhances cognitive diagnosis in patients with Parkinson's disease: Evidence from the LANDSCAPE study. Parkinsonism Relat Disord 2021;90:90-97
75. Lingor P, Koch JC, Statland JM, Hussain S, Hennecke C, Wuu J, Langbein T, Ahmed R, Günther R, Ilse B, Kassubek J, Kollewe K, Kuttler J, Leha A, Lengenfeld T, Meyer T, Neuwirth C, Tostmann R, Benatar M. Challenges and opportunities for Multi-National Investigator-Initiated clinical trials for ALS: European and United States collaborations. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2021;22(5-6):419-425
76. Lohmann L, Lammerskitten A, Korsen M, Dodel R, Gaul C, Hamer HM, Kleineberg NN, Ludolph AC, Mayer G, Poli S, Saur D, Steinhoff BJ, Timmermann L, Klotz L, Meuth SG. Status of clinical research in neurology in Germany-A national survey. Eur J Neurol 2021;28(5):1446-1452
77. Lombardi J, Mayer B, Semler E, Anderl-Straub S, Uttner I, Kassubek J, Diehl-Schmid J, Danek A, Levin J, Fassbender K, Fliessbach K, Schneider A, Huppertz HJ, Jahn H, Volk A, Kornhuber J, Landwehrmeyer B, Lauer M, Prudlo J, Wiltfang J, Schroeter ML, Ludolph A, Otto M; FTLD consortium. Quantifying progression in primary progressive aphasia with structural neuroimaging. Alzheimers Dement 2021;17(10):1595-1609
78. Lulé D, Müller S, Fladung AK, Uttner I, Schulze UME. Neural substrates of anorexia nervosa patient's deficits to decode emotional information. Eat Weight Disord 2021;26(2):723-728
79. Lulé D, Michels S, Finsel J, Braak H, Del Tredici K, Strobel J, Beer AJ, Uttner I, Müller HP, Kassubek J, Juengling FD, Ludolph AC. Clinicoanatomical substrates of selfish behaviour in amyotrophic lateral sclerosis - An observational cohort study. Cortex 2022;146:261-270
80. Luo Y, Möhn N, Skripuletz T, Senel M, Tumani H, Peßler F, Sühs KW, Stangel M. Differentiation of viral and autoimmune central nervous system inflammation by kynurenine pathway. Ann Clin Transl Neurol 2021;8(12):2228-2234
81. Malpetti M, Jones PS, Tsvetanov KA, Rittman T, van Swieten JC, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R, Graff C, Synofzik M, Galimberti D, Masellis M, Tarta-

glia MC, Finger E, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler CR, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Frisoni GB, Ghidoni R, Sorbi S, Heller C, Todd EG, Bocchetta M, Cash DM, Convery RS, Peakman G, Moore KM, Rohrer JD, Kievit RA, Rowe JB, Genfi GFI. Apathy in presymptomatic genetic frontotemporal dementia predicts cognitive decline and is driven by structural brain changes. Alzheimers Dement 2021;17(6):969-983

82. Månberg A, Skene N, Sanders F, Trusohamn M, Remnestål J, Szczepińska A, Aksoylu IS, Lönnerberg P, Ebarasi L, Wouters S, Lehmann M, Olofsson J, von Gohren Antequera I, Domaniku A, De Schaepdryver M, De Vocht J, Poesen K, Uhlén M, Anink J, Mijnsbergen C, Vergunst-Bosch H, Hübers A, Kläppe U, Rodriguez-Vieitez E, Gilthorpe JD, Hedlund E, Harris RA, Aronica E, Van Damme P, Ludolph A, Veldink J, Ingre C, Nilsson P, Lewandowski SA. Altered perivascular fibroblast activity precedes ALS disease onset. Nature Med 2021;27(4):640-646
83. Månberg A, Skene N, Sanders F, Trusohamn M, Remnestål J, Szczepińska A, Aksoylu IS, Lönnerberg P, Ebarasi L, Wouters S, Lehmann M, Olofsson J, von Gohren Antequera I, Domaniku A, De Schaepdryver M, De Vocht J, Poesen K, Uhlén M, Anink J, Mijnsbergen C, Vergunst-Bosch H, Hübers A, Kläppe U, Rodriguez-Vieitez E, Gilthorpe JD, Hedlund E, Harris RA, Aronica E, Van Damme P, Ludolph A, Veldink J, Ingre C, Nilsson P, Lewandowski SA. Publisher Correction: Altered perivascular fibroblast activity precedes ALS disease onset. Nature Med. 2021 Jul;27(7):1308
84. Manera AL, Dadar M, Van Swieten JC, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R Jr, Graff C, Synofzik M, Galimberti D, Rowe JB, Masellis M, Tartaglia MC, Finger E, Vandenberghe R, de Mendonca A, Tagliavini F, Santana I, Butler CR, Gerhard A, Danek A, Levin J, Otto M, Frisoni G, Ghidoni R, Sorbi S, Rohrer JD, Ducharme S, Collins DL; FTLDNI investigators; GENFI Consortium. MRI data-driven algorithm for the diagnosis of behavioural variant frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Mar 15:jnnp-2020-324106. doi: 10.1136/jnnp-2020-324106. Online ahead of print.
85. Mansoor NM, Vanniyasingam T, Malone I, Hobbs NZ, Rees E, Durr A, Roos RAC, Landwehrmeyer B, Tabrizi SJ, Johnson EB, Scahill RI. Validating Automated Segmentation Tools in the Assessment of Caudate Atrophy in Huntington‘s Disease. Front Neurol 2021;12:616272
86. McAllister B, Gusella JF, Landwehrmeyer GB, Lee JM, MacDonald ME, Orth M, Rosser AE, Williams NM, Holmans P, Jones L, Massey TH; REGISTRY Investigators of the European Huntington‘s Disease Network. Timing and Impact of Psychiatric, Cognitive, and Motor Abnormalities in Huntington Disease. Neurology 2021;96(19):e2395-e2406
87. Meyer T, Maier A, Uzelac Z, Hagenacker T, Günther R, Schreiber-Katz O, Weiler M, Steinbach R, Weyen U, Koch JC, Kettemann

D, Norden J, Dorst J, Wurster C, Ludolph AC, Stolte B, Freigang M, Osmanovic A, Petri S, Grosskreutz J, Rödiger A, Griep R, Gaudlitz M, Walter B, Münch C, Spittel S. Treatment expectations and perception of therapy in adult patients with spinal muscular atrophy receiving nusinersen. Eur J Neurol 2021;28(8):2582-2595

88. Mix L, Schreiber-Katz O, Wurster CD, Uzelac Z, Platen S, Gipperich C, Ranxha G, Wieselmann G, Osmanovic A, Ludolph AC, Petri S, Lulé D. Executive function is inversely correlated with physical function: the cognitive profile of adult Spinal Muscular Atrophy (SMA). Orphanet J Rare Dis 2021 6;16(1):10
89. Mix L, Winter B, Wurster CD, Platen S, Witzel S, Uzelac Z, Graf H, Ludolph AC, Lulé D. Quality of Life in SMA Patients Under Treatment With Nusinersen. Front Neurol 2021;12:626787
90. Mora JS, Bradley WG, Chaverri D, Hernández-Barral M, Mascias J, Gamez J, Gargiulo-Monachelli GM, Moussy A, Mansfield CD, Hermine O, Ludolph AC. Long-term survival analysis of masitinib in amyotrophic lateral sclerosis. Ther Adv Neurol Disord 2021;14:17562864211030365
91. Mühlbäck A, Frank W, Klempířová O, Bezdíček O, Schmitt L, Hofstetter N, Landwehrmeyer GB, Klempíř J. Validation Study of a German Cognitive Battery for Huntington's Disease: Relationship Between Cognitive Performance, Functional Decline, and Disease Burden. Arch Clin Neuropsychol 2021;36(1):74-86
92. Müller HP, Behler A, Landwehrmeyer GB, Huppertz HJ, Kassubek J. How to Arrange Follow-Up Time-Intervals for Longitudinal Brain MRI Studies in Neurodegenerative Diseases. Front Neurosci 2021;15:682812
93. Müller HP, Lulé D, Roselli F, Behler A, Ludolph AC, Kassubek J. Segmental involvement of the corpus callosum in C9orf72-associated ALS: a tract of interest-based DTI study. Ther Adv Chronic Dis 2021;12:20406223211002969
94. Niederschweiberer MA, Schaefer PM, Singh LN, Lausser L, Bhosale D, Hesse R, Calzia E, Kestler HA, Rueck A, Wallace DC, von Einem B, von Arnim CAF. NADH Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy Reveals Selective Mitochondrial Dysfunction in Neurons Overexpressing Alzheimer's Disease-Related Proteins. Front Mol Biosci 2021;8:671274
95. Öijerstedt L, Andersson C, Jelic V, van Swieten JC, Jiskoot LC, Seelaar H, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R Jr, Synofzik M, Galimberti D, Rowe JB, Masellis M, Tartaglia MC, Finger E, Vandenberghe R, de Mendonca A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler CR, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Frisoni G, Ghidoni R, Sorbi S, Rohrer JD, Graff C; Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI). Practice effects in genetic frontotemporal dementia and at-risk individuals: a GENFI study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Aug 18:jnnp-2021-327005. doi: 10.1136/jnnp-2021-327005. Online ahead of print.
96. Ophey A, Wolfsgruber S, Roeske S, Polcher A, Spottke A, Frölich L, Hüll M, Jessen F, Kornhuber

J, Maier W, Peters O, Ramirez A, Wiltfang J, Liepelt-Scarfone I, Becker S, Berg D, Schulz JB, Reetz K, Wojtala J, Kassubek J, Storch A, Balzer-Geldsetzer M, Hilker-Roggendorf R, Witt K, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Wittchen HU, Riedel O, Dodel R, Wagner M, Kalbe E. Cognitive profiles of patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's versus Parkinson's disease defined using a base rate approach: Implications for neuropsychological assessments. Alzheimers Dement (Amst)2021;13(1):e12223

97. Osmanovic A, Ranxha G, Kumpe M, Wurster CD, Stolte B, Cordts I, Günther R, Freigang M, Müschen LH, Binz C, Hermann A, Deschauer M, Lingor P, Ludolph AC, Hagenacker T, Schreiber-Katz O, Petri S. Treatment satisfaction in 5q-spinal muscular atrophy under nusinersen therapy. Ther Adv Neurol Disord 2021;14:1756286421998902
98. Ostkamp P, Salmen A, Pignolet B, Görlich D, Andlauer TFM, Schulte-Mecklenbeck A, Gonzalez-Escamilla G, Bucciarelli F, Gennero I, Breuer J, Antony G, Schneider-Hohendorf T, Mykicki N, Bayas A, Then Bergh F, Bittner S, Hartung HP, Friese MA, Linker RA, Luessi F, Lehmann-Horn K, Mühlau M, Paul F, Stangel M, Tackenberg B, Tumani H, Warnke C, Weber F, Wildemann B, Zettl UK, Ziemann U, Müller-Myhsok B, Kümpfel T, Klotz L, Meuth SG, Zipp F, Hemmer B, Hohlfeld R, Brassat D, Gold R, Gross CC, Lukas C, Groppa S, Loser K, Wiendl H, Schwab N; German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS) and the BIONAT Network. Sunlight exposure exerts immunomodulatory effects to reduce multiple sclerosis severity. PNAS USA 2021;118(1):e2018457118
99. Peseschkian T, Cordts I, Günther R, Stolte B, Zeller D, Schröter C, Weyen U, Regensburger M, Wolf J, Schneider I, Hermann A, Metelmann M, Kohl Z, Linker RA, Koch JC, Büchner B, Weiland U, Schönfelder E, Heinrich F, Osmanovic A, Klopstock T, Dorst J, Ludolph AC, Boentert M, Hagenacker T, Deschauer M, Lingor P, Petri S, Schreiber-Katz O. A Nation-Wide, Multi-Center Study on the Quality of Life of ALS Patients in Germany. Brain Sci 2021;11(3):372
100. 100. Peter J, Mayer I, Kammer T, Minkova L, Lahr J, Klöppel S, Grothe MJ, Orth M. The relationship between cholinergic system brain structure and function in healthy adults and patients with mild cognitive impairment. Sci Rep 2021;11(1):16080
101. Petereit HF, Tumani H, Zettl UK. Correspondence: Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. Ther Adv Neurol Disord 2021;14:17562864211022581
102. Peters S, Kuespert S, Wirkert E, Heydn R, Jurek B, Johannesen S, Hsam O, Korte S, Ludwig FT, Mecklenburg L, Mrowetz H, Altendorfer B, Poupardin R, Petri S, Thal DR, Hermann A, Weishaupt JH, Weis J, Aksoylu IS, Lewandowski SA, Aigner L, Bruun TH, Bogdahn U. Reconditioning the Neurogenic Niche of Adult Nonhuman Primates by Antisense Oligonucleotide-Mediated Attenu-

ation of TGFβ Signaling. Neurotherapeutics 2021;18(3):1963-197
103. Petrozziello T, Bordt EA, Mills AN, Kim SE, Sapp E, Devlin BA, Obeng-Marnu AA, Farhan SMK, Amaral AC, Dujardin S, Dooley PM, Henstridge C, Oakley DH, Neueder A, Hyman BT, Spires-Jones TL, Bilbo SD, Vakili K, Cudkowicz ME, Berry JD, DiFiglia M, Silva MC, Haggarty SJ, Sadri-Vakili G. Targeting Tau Mitigates Mitochondrial Fragmentation and Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Mol Neurobiol. 2021 Nov 10. doi: 10.1007/s12035-021-02557-w. Online ahead of print.
104. Poos JM, Russell LL, Peakman G, Bocchetta M, Greaves CV, Jiskoot LC, van der Ende EL, Seelaar H, Papma JM, van den Berg E, Pijnenburg YAL, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R, Graff C, Synofzik M, Galimberti D, Rowe JB, Masellis M, Tartaglia C, Finger E, Vandenberghe R, de Medonça A, Tagliavini F, Butler CR, Santana I, Ber IL, Gerhard A, Ducharme S, Levin J, Danek A, Otto M, Sorbi S, Pasquier F, van Swieten JC, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative, GENF. Impairment of episodic memory in genetic frontotemporal dementia: A GENFI study. Alzheimers Dement (Amst) 2021;13(1):e12185
105. Post AEM, Klockgether T, Landwehrmeyer GB, Pandolfo M, Arnesen A, Reinhard C, Graessner H. Research priorities for rare neurological diseases: a representative view of patient representatives and healthcare professionals from the European Reference Network for Rare Neurological Diseases. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):135
106. Povedano Panades M, Couratier P, Sidle K, Sorarù G, Tsivgoulis G, Ludolph AC. Administration of Riluzole Oral Suspension During the Different Stages of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Front Neurol 2021;12:633854
107. Premi E, Giunta M, Iraji A, Rachakonda S, Calhoun VD, Gazzina S, Benussi A, Gasparotti R, Archetti S, Bocchetta M, Cash D, Todd E, Peakman G, Convery R, van Swieten JC, Jiskoot L, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R, Graff C, Synofzik M, Galimberti D, Rowe JB, Masellis M, Tartaglia C, Finger E, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tagliavini F, Butler CR, Santana I, Gerhard A, Le Ber I, Pasquier F, Ducharme S, Levin J, Danek A, Sorbi S, Otto M, Rohrer JD, Borroni B; Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). Dissemination in time and space in presymptomatic granulin mutation carriers: a GENFI spatial chronnectome study. Neurobiol Aging 2021;108:155-167
108. Rada A, Birnbacher R, Gobbi C, Kurthen M, Ludolph A, Naumann M, Neirich U, von Oertzen TJ, Ransmayr G, Riepe M, Schimmel M, Schwartz O, Surges R, Bien CG. Seizures associated with antibodies against cell surface antigens are acute symptomatic and not indicative of epilepsy: insights from long-term data. J Neurol 2021;268(3):1059-1069
109. Rados M, Mouthaan B, Barsi P, Carmichael D, Heckemann RA, Kelemen A, Kobulashvili T, Kuchukhidze G, Marusic P, Minkin K, Tisdall M, Trinka E, Veersema T, Vos SB, Wagner J, Braun K,

van Eijsden P. Diagnostic value of MRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: influence of field strength and sequence selection: a systematic review and meta-analysis from the E-PILEPSY Consortium. Epileptic Disord 2021c 27. doi: 10.1684/epd.2021.1399. Online ahead of print.

110. Rapp D, Michels S, Schöpe J, Schwingshackl L, Tumani H, Senel M. Associations between multiple sclerosis and incidence of heart diseases: Systematic review and meta-analysis of observational studies. Mult Scler Relat Disord 2021;56:103279

111. Rehman R, Tar L, Olamide AJ, Li Z, Kassubek J, Böckers T, Weishaupt J, Ludolph A, Wiesner D, Roselli F. Acute TBK1/IKK-ε Inhibition Enhances the Generation of Disease-Associated Microglia-Like Phenotype Upon Cortical Stab-Wound Injury. Front Aging Neurosci 2021;13:684171

112. Reinhard C, Bachoud-Lévi AC, Bäumer T, Bertini E, Brunelle A, Buizer AI, Federico A, Gasser T, Groeschel S, Hermanns S, Klockgether T, Krägeloh-Mann I, Landwehrmeyer GB, Leber I, Macaya A, Mariotti C, Meissner WG, Molnar MJ, Nonnekes J, Ortigoza Escobar JD, Pérez Dueñas B, Renna Linton L, Schöls L, Schuele R, Tijssen MAJ, Vandenberghe R, Volkmer A, Wolf NI, Graessner H. The European Reference Network for Rare Neurological Diseases. Front Neurol 2021;11:616569

113. Rojas JC, Wang P, Staffaroni AM, Heller C, Cobigo Y, Wolf A, Goh SM, Ljubenkov PA, Heuer HW, Fong JC, Taylor JB, Veras E, Song L, Jeromin A, Hanlon D, Yu L, Khinikar A, Sivasankaran R, Kieloch A, Valentin MA, Karydas AM, Mitic LL, Pearlman R, Kornak J, Kramer JH, Miller BL, Kantarci K, Knopman DS, Graff-Radford N, Petrucelli L, Rademakers R, Irwin DJ, Grossman M, Ramos EM, Coppola G, Mendez MF, Bordelon Y, Dickerson BC, Ghoshal N, Huey ED, Mackenzie IR, Appleby BS, Domoto-Reilly K, Hsiung GR, Toga AW, Weintraub S, Kaufer DI, Kerwin D, Litvan I, Onyike CU, Pantelyat A, Roberson ED, Tartaglia MC, Foroud T, Chen W, Czerkowicz J, Graham DL, van Swieten JC, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R, Graff C, Synofzik M, Galimberti D, Rowe JB, Masellis M, Finger E, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler CR, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Sorbi S, Cash DM, Convery RS, Bocchetta M, Foiani M, Greaves CV, Peakman G, Russell L, Swift I, Todd E, Rohrer JD, Boeve BF, Rosen HJ, Boxer AL; ALLFTD and GENFI consortia. Plasma Neurofilament Light for Prediction of Disease Progression in Familial Frontotemporal Lobar Degeneration. Neurology 2021;96(18):e2296-e2312

114. Rosenbohm A, Del Tredici K, Braak H, Huppertz HJ, Ludolph AC, Müller HP, Kassubek J. Involvement of cortico-efferent tracts in flail arm syndrome: a tract-of-interest-based DTI study. J Neurol. 2021 Oct 21. doi: 10.1007/s00415-021-10854-6. Online ahead of print.

115. Rosenbohm A, Peter R, Dorst J, Kassubek J, Rothenbacher D,

Nagel G, Ludolph AC; ALS Registry Swabia Study Group. Life Course of Physical Activity and Risk and Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis in a German ALS Registry. Neurology 2021;97(19):e1955-e1963

116. Ruf WP, Freischmidt A, Grozdanov V, Roth V, Brockmann SJ, Mollenhauer B, Martin D, Haslinger B, Fundel-Clemens K, Otto M, Arnim CV, Holzmann K, Ludolph AC, Weishaupt JH, Danzer KM. Protein Binding Partners of Dysregulated miRNAs in Parkinson's Disease Serum. Cells 2021;10(4):791

117. Sánchez van Kammen M, Aguiar de Sousa D, Poli S, Cordonnier C, Heldner MR, van de Munckhof A, Krzywicka K, van Haaps T, Ciccone A, Middeldorp S, Levi MM, Kremer Hovinga JA, Silvis S, Hiltunen S, Mansour M, Arauz A, Barboza MA, Field TS, Tsivgoulis G, Nagel S, Lindgren E, Tatlisumak T, Jood K, Putaala J, Ferro JM, Arnold M, Coutinho JM; Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome Study Group, Sharma AR, Elkady A, Negro A, Günther A, Gutschalk A, Schönenberger S, Buture A, Murphy S, Paiva Nunes A, Tiede A, Puthuppallil Philip A, Mengel A, Medina A, Hellström Vogel Å, Tawa A, Aujayeb A, Casolla B, Buck B, Zanferrari C, Garcia-Esperon C, Vayne C, Legault C, Pfrepper C, Tracol C, Soriano C, Guisado-Alonso D, Bougon D, Zimatore DS, Michalski D, Blacquiere D, Johansson E, Cuadrado-Godia E, De Maistre E, Carrera E, Vuillier F, Bonneville F, Giammello F, Bode FJ, Zimmerman J, d'Onofrio F, Grillo F, Cotton F, Caparros F, Puy L, Maier F, Gulli G, Frisullo G, Polkinghorne G, Franchineau G, Cangür H, Katzberg H, Sibon I, Baharoglu I, Brar J, Payen JF, Burrow J, Fernandes J, Schouten J, Althaus K, Garambois K, Derex L, Humbertjean L, Lebrato Hernandez L, Kellermair L, Morin Martin M, Petruzzellis M, Cotelli M, Dubois MC, Carvalho M, Wittstock M, Miranda M, Skjelland M, Bandettini di Poggio M, Scholz MJ, Raposo N, Kahnis R, Kruyt N, Huet O, Sharma P, Candelaresi P, Reiner P, Vieira R, Acampora R, Kern R, Leker R, Coutts S, Bal S, Sharma SS, Susen S, Cox T, Geeraerts T, Gattringer T, Bartsch T, Kleinig TJ, Dizonno V, Arslan Y. Characteristics and Outcomes of Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis in SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. JAMA Neurol 2021;78(11):1314-1323

118. Sathe S, Ware J, Levey J, Neacy E, Blumenstein R, Noble S, Mühlbäck A, Rosser A, Landwehrmeyer GB, Sampaio C. Enroll-HD: An Integrated Clinical Research Platform and Worldwide Observational Study for Huntington's Disease. Front Neurol 2021;12:667420

119. Scekic-Zahirovic J, Sanjuan-Ruiz I, Kan V, Megat S, De Rossi P, Dieterlé S, Cassel R, Jamet M, Kessler P, Wiesner D, Tzeplaeff L, Demais V, Sahadevan S, Hembach KM, Muller HP, Picchiarelli G, Mishra N, Antonucci S, Dirrig-Grosch S, Kassubek J, Rasche V, Ludolph A, Boutillier AL, Roselli F, Polymenidou M, Lagier-Tourenne C, Liebscher S, Dupuis L. Cytoplasmic FUS triggers early beha-

vioral alterations linked to cortical neuronal hyperactivity and inhibitory synaptic defects. Nat Commun 2021;12(1):3028

120. Schischlevskij P, Cordts I, Günther R, Stolte B, Zeller D, Schröter C, Weyen U, Regensburger M, Wolf J, Schneider I, Hermann A, Metelmann M, Kohl Z, Linker RA, Koch JC, Stendel C, Müschen LH, Osmanovic A, Binz C, Klopstock T, Dorst J, Ludolph AC, Boentert M, Hagenacker T, Deschauer M, Lingor P, Petri S, Schreiber-Katz O. Informal Caregiving in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A High Caregiver Burden and Drastic Consequences on Caregivers' Lives. Brain Sci 2021;11(6):748

121. Schrempf T, Finsel J, Uttner I, Ludolph AC, Lulé D. Neuropsychological deficits have only limited impact on psychological well-being in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 2021 Jul 2. doi: 10.1007/s00415-021-10690-8. Online ahead of print.

122. Schwenkenbecher P, Skripuletz T, Lange P, Dürr M, Konen FF, Möhn N, Ringelstein M, Menge T, Friese MA, Melzer N, Malter MP, Häusler M, Thaler FS, Stangel M, Lewerenz J, Sühs KW; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis. Intrathecal Antibody Production Against Epstein-Barr, Herpes Simplex, and Other Neurotropic Viruses in Autoimmune Encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8(6):e106

123. 123. Seibert M, Mühlbauer V, Holbrook J, Voigt-Radloff S, Brefka S, Dallmeier D, Denkinger M, Schönfeldt-Lecuona C, Klöppel S, von Arnim CAF. Efficacy and safety of pharmacotherapy for Alzheimer's disease and for behavioural and psychological symptoms of dementia in older patients with moderate and severe functional impairments: a systematic review of controlled trials. Alzheimers Res Ther 2021;13(1):131

124. Sieverding K, Ulmer J, Bruno C, Satoh T, Tsao W, Freischmidt A, Akira S, Wong PC, Ludolph AC, Danzer KM, Lobsiger CS, Brenner D, Weishaupt JH. Hemizygous deletion of Tbk1 worsens neuromuscular junction pathology in TDP-43G298S transgenic mice. Exp Neuro 2021;335:113496

125. Sönmez A, Mustafa R, Ryll ST, Tuorto F, Wacheul L, Ponti D, Litke C, Hering T, Kojer K, Koch J, Pitzer C, Kirsch J, Neueder A, Kreiner G, Lafontaine DLJ, Orth M, Liss B, Parlato R. Nucleolar stress controls mutant Huntington toxicity and monitors Huntington's disease progression. Cell Death Dis 2021;12(12):1139

126. Staiger A, Schroeter ML, Ziegler W, Schölderle T, Anderl-Straub S, Danek A, Duning T, Fassbender K, Fliessbach K, Jahn H, Kasper E, Kornhuber J, Landwehrmeyer B, Lauer M, Lombardi J, Ludolph A, Müller-Sarnowski F, Polyakova M, Prix C, Prudlo J, Regenbrecht F, Roßmeier C, Schneider A, Wiltfang J, Otto M; German FTLD Consortium, Diehl-Schmid J. Motor speech disorders in the nonfluent, semantic and logopenic variants of primary progressive aphasia. Cortex 2021;140:66-79

127. Steinacker P, Al Shweiki MR, Oeckl P, Graf H, Ludolph AC, Schönfeldt-Lecuona C, Otto M. Glial fibrillary acidic protein as

blood biomarker for differential diagnosis and severity of major depressive disorder. J Psychiatr Res 2021;144:54-58
128. Steinacker P, Feneberg E, Halbgebauer S, Witzel S, Verde F, Oeckl P, Van Damme P, Gaur N, Gray E, Grosskreutz J, Jardel CG, Kachanov M, Kuhle J, Lamari F, Maceski A, Del Mar Amador M, Mayer B, Morelli C, Petri S, Poesen K, Raaphorst J, Salachas F, Silani V, Turner MR, Verbeek MM, Volk AE, Weishaupt JH, Weydt P, Ludolph AC, Otto M. Chitotriosidase as biomarker for early stage amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2021;22(3-4):276-286
129. Stösser S, Gotthardt M, Lindner-Pfleghar B, Jüttler E, Kassubek R, Neugebauer H. Severe Dysphagia Predicts Poststroke Fever. Stroke 2021;52(7):2284-2291
130. Stopschinski BE, Del Tredici K, Estill-Terpack SJ, Ghebremdehin E, Yu FF, Braak H, Diamond MI. Anatomic survey of seeding in Alzheimer‘s disease brains reveals unexpected patterns. Acta Neuropathol Commun 2021;9(1):164
131. Swift IJ, Sogorb-Esteve A, Heller C, Synofzik M, Otto M, Graff C, Galimberti D, Todd E, Heslegrave AJ, van der Ende EL, Van Swieten JC, Zetterberg H, Rohrer JD. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. J Neurol Neurosurg Psych 2021;92(2):204-215
132. Tang L, Dorst J, Chen L, Liu X, Ma Y, Günther K, Michels S, Müller K, Freischmidt A, Weishaupt JH, Fan D, Ludolph AC. A natural history comparison of SOD1-mutant patients with amyotrophic lateral sclerosis between Chinese and German populations. Transl Neurodegener 2021;10(1):42
133. Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, Strippel C, Ringelstein M, Kraft A, Sühs KW, Wickel J, Geis C, Markewitz R, Urbanek C, Sommer C, Doppler K, Penner L, Lewerenz J, Rößling R, Finke C, Prüss H, Melzer N, Wandinger KP, Leypoldt F, Kümpfel T; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE). Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis: Real-world Evidence From the GENERATE Registry. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8(6):e1088
134. Thompson AG, Oeckl P, Feneberg E, Bowser R, Otto M, Fischer R, Kessler B, Turner MR. Advancing mechanistic understanding and biomarker development in amyotrophic lateral sclerosis. Expert Rev Proteomics 2021;18(11):977-994
135. Tietz AK, Angstwurm K, Baumgartner T, Doppler K, Eisenhut K, Elisak M, Franke A, Golombeck KS, Handreka R, Kaufmann M, Kraemer M, Kraft A, Lewerenz J, Lieb W, Madlener M, Melzer N, Mojzisova H, Möller P, Pfefferkorn T, Prüss H, Rostásy K, Schnegelsberg M, Schröder I, Siebenbrodt K, Sühs KW, Wickel J, Wandinger KP, Leypoldt F, Kuhlenbäumer G; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE). Genome-wide Association Study Identifies 2 New Loci Associated With Anti-NMDAR Encephalitis. Neurol Neuroimmunol

Neuroinflamm 2021;8(6):e1085
136. Tsvetanov KA, Gazzina S, Jones PS, van Swieten J, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R Jr, Graff C, Synofzik M, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Finger E, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler C, Gerhard A, Danek A, Levin J, Otto M, Frisoni G, Ghidoni R, Sorbi S, Rohrer JD, Rowe JB; Genetic FTD Initiative, GENFI. Brain functional network integrity sustains cognitive function despite atrophy in presymptomatic genetic frontotemporal dementia. Alzheimers Dement 2021;17(3):500-514
137. van der Burg JMM, Weydt P, Landwehrmeyer GB, Aziz NA. Effect of Body Weight on Age at Onset in Huntington Disease: A Mendelian Randomization Study. Neurol Genet 2021;7(4):e603
138. van der Ende EL, Bron EE, Poos JM, Jiskoot LC, Panman JL, Papma JM, Meeter LH, Dopper EGP, Wilke C, Synofzik M, Heller C, Swift IJ, Sogorb-Esteve A, Bouzigues A, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Graff C, Laforce R, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia MC, Finger E, Vandenberghe R, Rowe JB, de Mendonça A, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler CR, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Pijnenburg YAL, Sorbi S, Zetterberg H, Niessen WJ, Rohrer JD, Klein S, van Swieten JC, Venkatraghavan V, Seelaar H; GENFI consortium. A data-driven disease progression model of fluid biomarkers in genetic frontotemporal dementia. Brain. 2021 Oct 11:awab382. doi: 10.1093/brain/awab382. Online ahead of print.
139. van Lonkhuizen PJC, Vegt NJH, Meijer E, van Duijn E, de Bot ST, Klempíř J, Frank W, Landwehrmeyer GB, Mühlbäck A, Hoblyn J, Squitieri F, Foley P, Chavannes NH, Heemskerk AW. Study Protocol for the Development of a European eHealth Platform to Improve Quality of Life in Individuals With Huntington's Disease and Their Partners (HD-eHelp Study): A User-Centered Design Approach. Front Neurol 2021;12:719460
140. van Rheenen W, van der Spek RAA, Bakker MK, van Vugt JJFA, Hop PJ, Zwamborn RAJ, de Klein N, Westra HJ, Bakker OB, Deelen P, Shireby G, Hannon E, Moisse M, Baird D, Restuadi R, Dolzhenko E, Dekker AM, Gawor K, Westeneng HJ, Tazelaar GHP, van Eijk KR, Kooyman M, Byrne RP, Doherty M, Heverin M, Al Khleifat A, Iacoangeli A, Shatunov A, Ticozzi N, Cooper-Knock J, Smith BN, Gromicho M, Chandran S, Pal S, Morrison KE, Shaw PJ, Hardy J, Orrell RW, Sendtner M, Meyer T, Başak N, van der Kooi AJ, Ratti A, Fogh I, Gellera C, Lauria G, Corti S, Cereda C, Sproviero D, D'Alfonso S, Sorarù G, Siciliano G, Filosto M, Padovani A, Chiò A, Calvo A, Moglia C, Brunetti M, Canosa A, Grassano M, Beghi E, Pupillo E, Logroscino G, Nefussy B, Osmanovic A, Nordin A, Lerner Y, Zabari M, Gotkine M, Baloh RH, Bell S, Vourc'h P, Corcia P, Couratier P, Millecamps S, Meininger V, Salachas F, Mora Pardina JS, Assialioui A, Rojas-García R, Dion PA, Ross JP, Ludolph AC, Weishaupt JH, Brenner D, Freischmidt A, Bensimon G, Brice A, Durr A, Payan CAM, Saker-Delye S, Wood

NW, Topp S, Rademakers R, Tittmann L, Lieb W, Franke A, Ripke S, Braun A, Kraft J, Whiteman DC, Olsen CM, Uitterlinden AG, Hofman A, Rietschel M, Cichon S, Nöthen MM, Amouyel P; SLALOM Consortium; PARALS Consortium; SLAGEN Consortium; SLAP Consortium, Traynor BJ, Singleton AB, Mitne Neto M, Cauchi RJ, Ophoff RA, Wiedau-Pazos M, Lomen-Hoerth C, van Deerlin VM, Grosskreutz J, Roediger A, Gaur N, Jörk A, Barthel T, Theele E, Ilse B, Stubendorff B, Witte OW, Steinbach R, Hübner CA, Graff C, Brylev L, Fominykh V, Demeshonok V, Ataulina A, Rogelj B, Koritnik B, Zidar J, Ravnik-Glavač M, Glavač D, Stević Z, Drory V, Povedano M, Blair IP, Kiernan MC, Benyamin B, Henderson RD, Furlong S, Mathers S, McCombe PA, Needham M, Ngo ST, Nicholson GA, Pamphlett R, Rowe DB, Steyn FJ, Williams KL, Mather KA, Sachdev PS, Henders AK, Wallace L, de Carvalho M, Pinto S, Petri S, Weber M, Rouleau GA, Silani V, Curtis CJ, Breen G, Glass JD, Brown RH Jr, Landers JE, Shaw CE, Andersen PM, Groen EJN, van Es MA, Pasterkamp RJ, Fan D, Garton FC, McRae AF, Davey Smith G, Gaunt TR, Eberle MA, Mill J, McLaughlin RL, Hardiman O, Kenna KP, Wray NR, Tsai E, Runz H, Franke L, Al-Chalabi A, Van Damme P, van den Berg LH, Veldink JH. Common and rare variant association analyses in amyotrophic lateral sclerosis identify 15 risk loci with distinct genetic architectures and neuron-specific biology. Nature Genet 2021;53(12):1636-1648

141. 141. Van Schoor E, Koper MJ, Ospitalieri S, Dedeene L, Tomé SO, Vandenberghe R, Brenner D, Otto M, Weishaupt J, Ludolph AC, Van Damme P, Van Den Bosch L, Thal DR. Necrosome-positive granulovacuolar degeneration is associated with TDP-43 pathological lesions in the hippocampus of ALS/FTLD cases. Neuropathol Appl Neurobiol 2021;47(2):328-345

142. Veenhuis SJG, Gupta AS, de Gusmão CM, Thornton J, Margus B, Rothblum-Oviatt C, Otto M, Halbgebauer S, van Os NJH, van de Warrenburg BPC, Verbeek MM, Willemsen MAAP. Neurofilament light chain: A novel blood biomarker in patients with ataxia telangiectasia. Eur J Paediatr Neurol 2021;32:93-97

143. Verde F, Otto M, Silani V. Neurofilament Light Chain as Biomarker for Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. Front Neurosci 2021;15:679199

144. Voss TD, Gerget M, Linkus B, von Einem B, Landwehrmeyer GB, Lewerenz J. Ubiquitination and the proteasome rather than caspase-3-mediated C-terminal cleavage are involved in the EAAT2 degradation by staurosporine-induced cellular stress. J Neurochem 2021;157(4):1284-1299

145. Wagner M, Lorenz G, Volk AE, Brunet T, Edbauer D, Berutti R, Zhao C, Anderl-Straub S, Bertram L, Danek A, Deschauer M, Dill V, Fassbender K, Fliessbach K, Götze KS, Jahn H, Kornhuber J, Landwehrmeyer B, Lauer M, Obrig H, Prudlo J, Schneider A, Schroeter ML, Uttner I, Vukovich R, Wiltfang J, Winkler AS, Zhou Q, Ludolph AC; German FTLD consortium,

Oexle K, Otto M, Diehl-Schmid J, Winkelmann J. Clinico-genetic findings in 509 frontotemporal dementia patients. Mol Psychiatry 2021;26(10):5824-5832

146. Wang Y, Guo X, Ye K, Orth M, Gu Z. Accelerated expansion of pathogenic mitochondrial DNA heteroplasmies in Huntington's disease. PNAS USA 2021;118(30):e2014610118

147. Wick M, Gross CC, Tumani H, Wildemann B, Stangel M, On Behalf Of The German Society Of Csf Diagnostics And Clinical Neurochemistry Dgln E V. Automated Analysis of Cerebrospinal Fluid Cells Using Commercially Available Blood Cell Analysis Devices-A Critical Appraisal. Cells 2021;10(5):1232

148. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, Aktas O, Baum K, Berghoff M, Bittner S, Chan A, Czaplinski A, Deisenhammer F, Di Pauli F, Du Pasquier R, Enzinger C, Fertl E, Gass A, Gehring K, Gobbi C, Goebels N, Guger M, Haghikia A, Hartung HP, Heidenreich F, Hoffmann O, Kallmann B, Kleinschnitz C, Klotz L, Leussink VI, Leutmezer F, Limmroth V, Lünemann JD, Lutterotti A, Meuth SG, Meyding-Lamadé U, Platten M, Rieckmann P, Schmidt S, Tumani H, Weber F, Weber MS, Zettl UK, Ziemssen T, Zipp F; 'Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group' (MSTCG). Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). Ther Adv Neurol Disord 2021;14:17562864211039648

149. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, Stangel M, Aktas O, Baum K, Berghoff M, Bittner S, Chan A, Czaplinski A, Deisenhammer F, Di Pauli F, Du Pasquier R, Enzinger C, Fertl E, Gass A, Gehring K, Gobbi C, Goebels N, Guger M, Haghikia A, Hartung HP, Heidenreich F, Hoffmann O, Hunter ZR, Kallmann B, Kleinschnitz C, Klotz L, Leussink V, Leutmezer F, Limmroth V, Lünemann JD, Lutterotti A, Meuth SG, Meyding-Lamadé U, Platten M, Rieckmann P, Schmidt S, Tumani H, Weber MS, Weber F, Zettl UK, Ziemssen T, Zipp F; die Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). [Multiple sclerosis treatment consensus group (MSTCG): position paper on disease-modifying treatment of multiple sclerosis 2021 (white paper)]. Nervenarzt 2021;92(8):773-801

150. Witzel S, Frauhammer F, Steinacker P, Devos D, Pradat PF, Meininger V, Halbgebauer S, Oeckl P, Schuster J, Anders S, Dorst J, Otto M, Ludolph AC. Neurofilament light and heterogeneity of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a prediction model to improve interventional trials. Transl Neurodegener 2021;10(1):31

151. Wunderlich J, Behler A, Dreyhaupt J, Ludolph AC, H Pinkhardt E, Kassubek J. Diagnostic value of video-oculography in progressive supranuclear palsy: a controlled study in 100 patients. J Neurol 2021;268(9):3467-3475

152. Jia XZ, Zhao N, Dong HM, Sun JW, Barton M, Burciu R, Carrière N, Cerasa A, Chen BY, Chen J,

Coombes S, Defebvre L, Delmaire C, Dujardin K, Esposito F, Fan GG, Di Nardo F, Feng YX, Fling BW, Garg S, Gilat M, Gorges M, Ho SL, Horak FB, Hu X, Hu XF, Huang B, Huang PY, Jia ZJ, Jones C, Kassubek J, Krajcovicova L, Kurani A, Li J, Li Q, Liu AP, Liu B, Liu H, Liu WG, Lopes R, Lou YT, Luo W, Madhyastha, Mao NN, McAlonan G, McKeown MJ, Pang SYY, Quattrone A, Rektorova I, Sarica A, Shang HF, Shine JM, Shukla P, Slavicek T, Song XP, Tedeschi G, Tessitore A, Vaillancourt D, Wang J, Wang J, Wang ZJ, Wei LQ, Wu X, Xu XJ, Yan L, Yang J, Yang WQ, Yao NL, Zhang DL, Zhang JQ, Zhang MM, Zhang YL, Zhou CH, Yan CG, Zuo XN, Hallett M, Wu T, Zang. Small P values may not yield robust findings: an example using REST-meta-PD. Science Bulletin 2021;66:2148-2152

153. Yang S, Magnutzki A, Alami NO, Lattke M, Hein TM, Scheller JS, Kröger C, Oswald F, Yilmazer-Hanke D, Wirth T, Baumann B. IKK2/NF-κB Activation in Astrocytes Reduces amyloid β Deposition: A Process Associated with Specific Microglia Polarization. Cells 2021;10(10):2669

154. Young AL, Bocchetta M, Russell LL, Convery RS, Peakman G, Todd E, Cash DM, Greaves CV, van Swieten J, Jiskoot L, Seelaar H, 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 C, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Sorbi S, Williams SCR, Alexander DC, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative (GENFI).Characterizing the Clinical Features and Atrophy Patterns of MAPT-Related Frontotemporal Dementia With Disease Progression Modeling. Neurology 2021;97(9):e941-e952

155. Yousefzadeh-Nowshahr E, Winter G, Bohn P, Kneer K, von Arnim CAF, Otto M, Solbach C, Anderl-Straub S, Polivka D, Fissler P, Prasad V, Kletting P, Riepe MW, Higuchi M, Ludolph A, Beer AJ, Glatting G. Comparison of MRI-based and PET-based image pre-processing for quantification of 11C-PBB3 uptake in human brain. Z Med Phys 2021;31(1):37-47

156. Zhou H, Wang X, Ma D, Jiang Y, Li F, Sun Y, Chen J, Sun W, Pinkhardt EH, Landwehrmeyer B, Ludolph A, Zhang L, Zhao G, Wang Z. The differential diagnostic value of a battery of oculomotor evaluation in Parkinson‘s Disease and Multiple System Atrophy. Brain Behav 2021;11(7):e02184

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