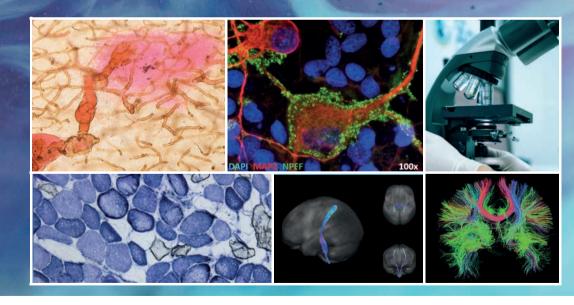
# KLINIKBERICHT

Universitätsklinik für Neurologie Ulm

2022

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







#### **Impressum**

#### Herausgeber:

Klinik für Neurologie Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm

#### Ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph

#### Adresse:

Oberer Eselsberg 45 89081 Ulm

Tel: + 49 731 177 1201 Fax: + 49 731 177 1202

#### Organisation:

Prof. Dr. med. Jan Kassubek

#### **Grafische Gestaltung, Layout, Fotos:**

David Ewert

#### Auflage:

450

Wir bedanken uns ganz herzlich bei allen Mitarbeitern, die uns tatkräftig unterstützt haben und ohne die es nicht möglich gewesen wäre, einen solch umfassenden Klinikbericht zu gestalten.

Inhaltsverzeichnis / Index			
Impressum	1		
1.0 Vorwort / Foreword	4		
2.0 Mitarbeiter 2022 / Staff 202	12		
3.0 Preise 2022 / Awards 2022	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		
<ul> <li>4.3 Demenzerkrankungen / Dementia Diseases</li> <li>a. Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde) / Clinical care (memory consultation)</li> <li>b. Frontotemporale Demenzen / Frontotemporal dementias</li> <li>c. Zerebrale Mikroangiopathie / Cerebral microangiopathy</li> </ul>	31 35 39		
4.4 Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und - Therapie Dysphagia-, Aphasia- and Dysarthria-Diagnostic and - Therapy	41		
4.5 Entzündliche ZNS- Erkrankungen mit Schwerpunkt MS und andere demyelinisierende Erkrankungen Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis	45		
4.6 Epilepsie & Schlafmedizin / Epilepsy & sleep medicine	51		
4.7 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen / Bewegungsstörungen Extrapyramidal Movement Disorders	60		
4.8 Huntington-Zentrum / Huntington's Disease Center	66		
4.9 Neuromuskuläre Erkrankungen / Neuromuscular Outpatient Clinic	74		
4.10 Neuroonkologie / Neuro-oncology	79		
4.11 Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation Neurological and Neuropsychological Rehabilitation	87		
4.12 Kopfschmerzerkrankungen und neuropathische Schmerzsyndrome Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes	90		
4.13 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen Vertigo and Balance Disorders Outpatient Clinic	94		
4.14 Neurourologie / Neuro-urology	97		
4.15 Schlaganfallambulanz / Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe Cerebrovascular policlinic / Cerebrovascular Working Group	100		
4.16 Stroke Unit / Stroke Unit	104		
4.17 Notaufnahme / Emergency Unit	108		
4.18 Intensivstation / Intensive Care Unit	111		
4.19 Geriatrie in der Neurologie / Geriatrics in Neurology	113		

5.0	For	schungsbereiche, Laboratorien / Research areas, Laboratories	120
	5.1	Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen Amyotrophic Lateral Sclerosis / Models of Motor System Disorders	121
	5.2	Epidemiologisches ALS-FTD-Register Schwaben Epidemiological ALS FTD Registry Swabia	124
	5.3	Neurologisches Aphereseund Therapiezentrum (NATZ) Neurological Center for Apheresis and Therapies (NATZ)	129
		Klinische Neuroanatomie: Pathoanatomie neurodegenerativer Erkrankungen (AG Braak & Del Tredici-Braak) Clinical Neuroanatomy: Pathoanatomy of neurodegenerative diseases (WG Braak & Del Tredici-Braak)	133
	5.5	Anatomie und Pathologie zerebrovaskulärer Erkrankungen (AG Yilmazer-Hanke) Clinical Neuroanatomy: Anatomy and Pathology of Cerebrovascular Disorders (WG Yilmazer-Hanke)	136
	5.6	Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie Laboratory for CSF diagnostics and clinical neurochemistry	141
	5.7	Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS Molecular Genetics and Epigenetics of ALS	148
	5.8	Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration Molecular mechanisms of neurodegeneration	152
	5.9	Muskellabor / Muscle laboratory	158
	5.10	Neurochemie und Neurodegeneration Neurochemistry and Neurodegeneration	161
	5.11	Neuropsychologie / Neuropsychology	172
	5.12	<ul><li>a. Computational NeuroImaging / Computational NeuroImaging</li><li>b. Sektion Neurophysiologie / Section Neurophysiology</li></ul>	186 201
	5.13	Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington Molecular and cellular changes in Huntington's disease	206
	5.14	Interdisziplinäre Spezialsprechstunde für Betroffene mit Phelan McDermid-Syndrom (Deletionssyndrom 22q13) Interdisciplinary consultation hours – Phelan McDermid Syndrome 22q13	214
	5.15	Ultraschalllabor / Ultrasound laboratory	217
	5.16	Klinisches Studienzentrum / Center for Clinical Research	220
	5.17	Systemische Neurowissenschaften / Systemic neurosciences	223
	5.18	Molekulare und Translationale Neurowissenschaften Molecular and Translational Neuroscience; MTN	228
6.0	For	tbildungen und Veranstaltungen / Lectures	234
7.1	Leh	re / Teaching	242
8.0	Hab	vilitationen / Promotionen / Theses	250
9.0	Pub	likationen / Publications	252



## 1. 1. Vorwort Foreword



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

das Jahr 2022 war in vieler Hinsicht bemerkenswert. Für die Klinik für Neurologie an der Universität Ulm war es von hoher Bedeutung, dass das Land die Trägerschaft der stationären neurologischen Versorgung, des Universitäts- und Rehabilitationskrankenhauses Ulm. RKU. übernommen hat. In der Vergangenheit besaß es ja bereits 50 % dieses sehr erfolgreichen Krankenhauses, jetzt liegt die Möglichkeit, über Schwerpunkte, Entwicklung und Einbindung in das universitäre Umfeld zu entscheiden, zu 100 % beim Land Baden-Württemberg. Ich persönlich unterstütze diese Entwicklung voll und ganz, sie entspricht meinen Intentionen und Wünschen, die ich bereits bei meiner Berufungsverhandlung hatte.

Ob dies aber bedeuten muss, dass man die Neurologie in zwei Kliniken aufteilt, wie es einige planen, steht auf einem anderen Blatt. Wenn man sich die deutsche Universitätslandschaft ansieht, so wird man in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle Misserfolge, nicht Erfolge einer solchen

Dear Colleagues and Readers,

The year 2022 was a remarkable one in many respects. It was of great importance for the Department of Neurology at the University of Ulm that the State Baden-Württemberg took on the operation of inpatient neurological care at the University and Rehabilitation Hospital Ulm (RKU, Universitätsund Rehabilitationskliniken Ulm). In the past, Baden-Württemberg owned 50% of this extremely successful hospital; presently, the opportunity to decide on priorities, development, and integration into the university environment is 100% with the State Baden-Württemberg.

But, whether this necessarily means that Neurology will be divided into two departments, as some are planning, is another matter. When considering the university landscape in Germany, the vast majority of cases where there was such a division in neurology were marked by failure rather than success. In some spectacular instances, the concept had tob e abandoned. With respect to a possible division, I see the

Aufteilung der Neurologie sehen. In einigen spektakulären Fällen musste man das Konzept wieder aufgeben. Ich sehe die größten Probleme in der Organisation der Weiterbildung, auch die fachliche Abstimmung zwischen den Abteilungen - dies schließt die Vermeidung von kosten- und personalintensiven Doppelstrukturen mit ein - ist eine Aufgabe, die keineswegs leicht ist.

Die Coronapandemie ist im Jahr 2022 in den Hintergrund getreten; wie überall in Deutschland hatten wir auch in unserer Klinik Patienten, die infiziert waren. Dies führte aber in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht zu medizinischen Problemen: die Häufung von Virusinfektionen führte dagegen immer wieder zu Personalausfällen, die aber in der Zusammenarbeit aller Beteiligten gut kompensiert werden konnten. Unsere Bilanz der Coronapandemie ist, dass der gute Zusammenhalt aller die schwierige Situation beherrschbar gemacht hat; mein besonderer Dank gilt Frau Moldaschel, unserer Personalleiterin. Herrn Gruber, dem ietzt scheidenden Geschäftsführer, und aus meiner Klinik dem Leitenden Oberarzt Prof. Kassubek und der Oberärztin Frau Dr. Gastl. Alle haben unaufgeregt, umsichtig und verantwortungsvoll Schäden vermieden; man wagt es kaum zu sagen, dass wir auch in den Coronajahren Gewinn gemacht haben.

Wir haben auch im Juli endlich wieder unsere Fortbildungsveranstaltungen aufnehmen können, wenngleich der eine oder andere Eingeladene doch um greatest problems in the organization of professional ongoing education but also in the professional coordination between the two departments – this includes avoiding cost- and personnel-intensive duplicate structures – a task that is by no means easy.

In 2022, the COVID-19 pandemic receded into the background; as elsewhere in Germany, our clinic had patients who were infected. Nonetheless. in the overwhelming majority of individuals, this did not result in medical problems for patients, but the accumulation of viral infections led repeatedly to staff shortages, which could be compensated for effectively thanks to the cooperation of all parties involved. My own assessment of the Corona pandemic is that the good cohesiveness of all participants made the difficult situation manageable. I would especially like to express my thanks to Mrs. Ulrike Moldaschel, our Director of Human Resources, Mr. Matthias Gruber, our departing Managing Director, and, from my own clinic, our chief senior physician. Prof. Jan Kassubek, and our senior physician Dr. Regina Gastl. Everyone reacted in a calm, prudent. and responsibe manner to prevent damage, and I daresay that our clinic also operated profitably during the Corona vears.

We were also finally able to resume our ongoing training events in July, although one or the other invitee requested the option of a virtual lecture, and we again successfully held our clinic symposium in November as a face-to-

einen virtuellen Vortrag bat, und erneut unser Kliniksymposium im November erfolgreich als Präsenzveranstaltung durchgeführt. Wir haben zudem unsere Zusammenarbeit mit unseren französischen Kolleginnen und Kollegen wieder intensiviert; drei gemeinsame wissenschaftliche Symposien vor dem Hintergrund von gemeinsamen Fremdmittelprojekten zeugen davon. Das erste fand in Strassburg (INSERM) "1st FrequALS consortium meeting" im Juni 2022 statt, das zweite Ende September in Ulm ("Novel models, targets and therapeutic strategies for ALS") und das dritte in Paris im November 2022 ("FG-CoALS project launch meeting").

Auch die Zusammenarbeit mit unseren italienischen Kollegen wurde im Rahmen von persönlichen Treffen wieder intensiviert: zusammen mit Prof. GianCarlo Logroscino arbeiteten wir am Aufbau eines Registers in Ägypten, das das Register Schwaben spiegelt, und wir hatten die Freude unsere Kollegen/Kolleginnen aus Tricase/ Bari am 12./13.12. in Ulm begrüßen zu dürfen. Wir nahmen dieses Treffen zum Anlass auf vielen Gebieten - mit dem Fokus auf der ALS und FTD - die Zusammenarbeit projektorientiert zu etablieren oder zu vertiefen. Auch die Verbindungen in die Mongolei wurden anlässlich eines 3-tägigen Treffens in Ulanbataar am 25. und 26.8. 2022 wieder aufgefrischt. Ein wesentlicher Punkt der Vereinbarungen war unsere Arbeit im Bereich der vergleichenden Genetik und der Neuroinfektiologie zu intensivieren. Für die ersteren Ziele face event. In addition, we intensified our cooperation with our French colleagues. Three joint scientific symposia against the backdrop of shared projects funded from outside the university bear testimony to this. The first symposium took place in June of 2022 in Strassburg (INSERM) "1st FrequALS Consortium Meeting," the second at the end of September in Ulm ("Novel Models, Targets and Therapeutic Strategies for ALS"), and the third in November in Paris ("FG-CoALS Project Launch Meeting").

We also intensified further our cooperation with our Italian colleagues during a face-to-face meeting: Together with Prof. Giancarlo Logroscino, we worked on the creation of a registry in Egypt that mirror the Swabian Registry, and we were happy to welcome our colleagues from Tricase/Bari on 12-13 December here in Ulm. We took the opportunity during this meeting to establish or deepen our cooperation in numerous areas - focusing on ALS und FTD - in a project-oriented manner. In addition, the contacts with Mongolia were renewed again on the occasion of a three-day meeting in Ulanbataar on 25-26 August 2022. An essential point of our agreements was to step up our work in comparative genetics and neuroinfectiology. In the meantime, external funding was obtained for the former goal. In the latter instance, neuroinfectiology will be the focus of a conference planned for the current year, and this includes the construction of a neuroinfectiological laboratory in Ulanbataar modelled on wurden inzwischen externe Mittel akquiriert, die Neuroinfektiologie steht im Mittelpunkt einer Tagung im Jahr 2023; dies schließt den Aufbau eines neuroinfektiologischen Labors nach Ulmer Vorbild in Ulanbataar mit ein.

Unsere Zusammenarbeit mit der AinShams Universität und der German University of Cairo (GUC) litt unter der Coronapandemie - fast - nicht; Beleg davor sind eine Vielzahl gegenseitiger Besuche im Jahr 2022, davon zwei in Ägypten im September 2022 ("Third International School and Conference of Neuromuscular Disorders") und Dezember 2022 ("Research and Therapeutic Advances in Neuromuscular Diseases in the MENA Region"). Wir konnten Herrn Kareem Oman, Frau Omnia Diaa Ocab und Frau Reem begrüßen, die als Austauschpartner in Ulm gemeinsame vom BMBF und DAAD kofinanzierte Projekte abschlossen. Die erfolgreiche Arbeit führte zu akademischen Abschlüssen und ersten Publikationen – weitere werden im Jahre 2023 folgen.

Unsere klinische Arbeit in der vaskulären Medizin wurden durch die fachlich und menschlich überzeugenden Beiträge von Frau PD Dr. Kreiser wesentlich gestärkt; Frau PD Kreiser leitet die Radiologie und Neuroradiologie im RKU seit dem 1.1.2021.

Am 10. Dezember wurde die Einweihung der NATZ (Neurologisches Apharese- und Therapiezentrum) mit einem Symposium gefeiert. Besonders haben wir uns über die unterstützen-

the one in Ulm.

Our collaboration with the AinShams University and the German University of Cairo (GUC) barely suffered during the COVID-19 pandemic - proof is the multitude of reciprocal visits during 2022, two of them in Egypt in September ("Third International School and Conference of Neuromuscular Disorders") and December ("Research and Therapeutic Advances in Neuromuscular Diseases in the MENA Region"). We were able to welcome Mr. Kareem Oman, Mrs. Omnia Diaa Ocab, and Mrs. Reem, who as exchange partners in Ulm completed joint projects co-funded by the BMBF and DAAD. The successful effort resulted in Arbeit academic degrees and the first üublications - more will follow in 2023.

Our clinical work in vascular medicine was considerably strengthened through the professional and personally convincing contributions of PD Dr. Kornelia Kreiser, who has been the head of Radiology and Neuroradiology in the RKU since 1 January 2021.

On 10 December 2022, the inauguration of the NATZ (Neurological Apharesis- and Therapy Center) was celebrated with a symposium. I was especially delighted over the supportive greeting from Dr. Adam Michel (AMSEL, Aktion Multiple Sklerose Erkrankter Landesverband Baden-Württemberg). In line with the increasing significance of plasmapheresis and immunadsorption but also of chemotherapies and genetically-based therapeutic interventions

den Grußworte von Herrn Dr. Michel (AMSEL) gefreut. Entsprechend der zunehmenden Bedeutung der Plasmapherese und der Immunadsorption, aber auch der Chemotherapien und genetisch basierten therapeutischen Interventionen (Antisense Oligonukleotide) kam die Verdreifachung der Fläche und die Modernisierung dieser richtungweisenden Einrichtung zur rechten Zeit.

(antisense oligonucleotides), the tripling of the square footage and modernization of this pathbreaking facility came at the right time.





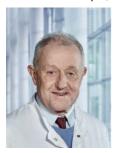
The new plasmapheresis and immunadsorption center, the tripling of the square footage and modernization of this pathbreaking facility came at the right time.

Ich glaube es ist wichtig herauszustellen, dass die Abteilung für Neurologie mit Zuversicht in das Jahr 2023 geht - und gehen kann. Einige entscheidende Schritte werden unternommen werden: so wird die bauliche und personelle Infrastruktur für die Phase B Rehabilitation Anfang 2023 zur Verfügung stehen, der Abschluss des Ausbaus der Epileptologie und Schlafmedizin wird zum gleichen Zeitpunkt erwartet, nicht zuletzt ist der Beginn des Baus des DZNE Forschungsgebäudes Mitte 2023 vorgesehen, der weitere personelle Aufbau des DZNE wird vorangehen, seine internationale Vernetzung nach Italien und Frankreich wurde vertraglich gesichert und kann umgesetzt werden - und nicht zuletzt stehen mindestens 3 Habilitationen im Bereich Neurologie an.

I believe it is important to point out that the Department of Neurology is entering, and can enter, the year 2023 confidently. Several decisive steps will have to be undertaken: Thus, the structural and personnel infrastructure for Phase B Rehabilitation will be available at the beginning of 2023, and the expansion of Epileptology and Sleep Medicine is expected to be completed at the same time. Finally, the start of construction of the DZNE research building is scheduled for mid-2023, and the further personnel expansion of the DZNE will make progress, its international network to Italy and France having been contractually secured and can be implemented. Last but not least. at least three habilitations in neurology are pending in 2023.



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



#### Leitender Oberarzt Vice Chairman Prof. Dr. Kassubek, Jan

#### Geschäftsführender Oberarzt/Oberärztin Dr. med. Susanne Lutz-Schuhbauer

Managing Senior physician Dr. Althaus, Katharina Prof. Dr. Tumani, Hayrettin

#### Oberärzte / Senior physicians

PD Dr. David Brenner

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

PD Dr. Wagner, Jan

### Neurogeriatrie und Neurologische Rehabilitation, RKU\*

#### Oberärztin / Senior physician\*

PD Dr. med. 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. Holbrook, Jill

Ileva, Silvia

Jung, Stefanie

Kramer, Kathrin

Dr. Keller, Johannes

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

Ritzik, Natji

Dr. Römer, Vanessa

Schaller-Nagengast, Jonas

Sorger, Lydia

Still, Veronika

Dr. 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. Kornelia Kreiser

Schneider, Ralf

Dr. Stahlhut, Martin

#### Wissenschaftliche Gruppenleiter /

**Senior Scientists** 

Prof. Dr.-Ing. Becker, Wolfgang

(Senior Professor, Oculomotor System)

Prof. Dr. Braak, Heiko

(Senior Professor, Clinical Neuroanatomy)

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

Dr. Dr. Del Tredici-Braak, Kelly

(Clinical Neuroanatomy)

Prof. Dr. Dimou, Leda

(Glial Biology)

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. rer. nat. Neueder, Andreas

RNA Biology in Neurodegenerative Diseases

PD Dr. biol. hum. Öckl, Patrick

(Neuroproteomics Biomarker)

Prof. Roselli, Francesco

(Chemogenetics, Optogenetics)

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

Prof. Dr. Yilmazer-Hanke, Deniz

(Clinical Neuroanatomy)

#### Naturwissenschaftler / Scientists

Dr. rer. nat. Buck, Eva

PhD student Finsel, Julia

M. Sc. Helczyk, Olga

Dr. rer. nat. Grozdanov. Veselin

Kalepu, Rajakiran, PhD

Leibinger, Marco

Dr. rer. nat. Lehmensiek. Vera

Dr. rer. nat. Müller. Kathrin

M Sc. Spohn Stephanie, Psychologische

Psychotherapeutin

Dip. Psych. Taneyski, Uros

Dr. rer. nat. Halbgebauer, Steffen

Dr. rer. nat. Huss, André

PhD student Nerea Gomez de San Jose

Dr. biol. hum. Anderl-Straub, Sarah

MSc. Töpler, Stephanie

MSc.Vazquez, Cynthia

Dr. rer. nat. Olivia Küster

PhD student Luisa Balz

PhD stud. Vercruysse, Pauline

Dr. rer. nat. von Einem, Björn

Dr. rer. nat. Wiesner, Diana

Dr. rer. nat. Sarah Tripke

PhD stud. Verena Bopp

PhD stud. Julia Kühlwein

PhD student Laura Meier

PhD student Müller, Sarah

PhD student Menge, Sonja

PhD student Decker, Lorena

Dr. Ester Nespoli

Dr. Katrin Volbracht

PhD stud. Marsela Hakani

PhD stud. Antonio Miralles

Dr. med. stud. Anne-Mieke Kaas

PhD stud. Lea Jänger

PhD stud. Aladdin Skaf

Dr. Alshaimaa Abdelmoez

PhD stud. Franziska Hoschek

PhD stud. Maximilian Wagner

#### 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

Bernsdorff, Franziska

Eventmanagement, Administration

#### Steck, Franziska

Projektmanagement, Administration

#### Sekretärinnen / Secretaries

Aßfalg, Carolin

Berginski, Ute

Hospes, Martina

König, Doris

Ringeis, Patricia

Weber, Monika

#### Sekretärin Neurogeriatrie

Hauser, Kornelia

#### Stationssekretärinnen

Arndt, Sonja

Mauser, Jutta

Margarido, Daniela

Schneider, Susanne

Thanner-Schmid, Alexandra

Toth. Silvia

#### EDV, Mediengestaltung / IT

Ewert, David

#### EDV, Software Entwicklung / IT

Kühne, Ralph

#### **Medizinische Dokumentare**

**Medical documentation** 

Barth, Katrin

Fetzer, Ulrike

Günther, Kornelia

Kelm, Theresia

Tita, Felix

Türedi, Mehtap

Vitkin, Katja

Walter, Lisanne

Zanotti. Anita

Zeller, Annika

#### **Technische Assistenten**

**Technical Assistants** 

Aksamija, Refika

Appel, Carmen

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

Köpff, Simon

Leis. Martina

Leistner, Claudia

Löpke, Sylke

Meier, Stephen

Milde, Susanna

Mojib-Yezdani, Fatameh

Niyazoy, Ravil

Ondratschek, Christa

Reichl, Caritt

Reitsam, Nic (MD student)

Schattauer, Dagmar

Seliverstoy, Yury

Seltenheim, Sabine

Siegloch, Gabriele

Sonnenfroh, Elke (Sozialarbeiterin)

Todt. Nadine

Christ, Tanja

#### **Study Nurses**

Amann Stephanie

Fränkle. Heike

Fröhlich, Elke

Furtwängler, Helga

Grözinger, Therese

Günnel, Josefine

Hecht. Christina

Hepp, Bettina

Igbineweka, Moreen

Jagodzinski, Luisa

Jerbi. Hela

Knehr, Antje Monja

König, Iris

Kraft-Oberbeck, Ilonka

Lämmle, Nicola

Leichtle, Sarah

Luckert, Kerstin

Dobias, Ines-Maria

Konrad, Melanie

Rafler, Heidi

Raubold, Sabine (Ltd.)

Ruschitzka, Tanja (Ernährungsberaterin)

Seibel. Lena

Seifert, Julia

Schäfer, Carmen

Schirmer, Andrea

Schneider, Ariane

Schüle, Sandra

Trautmann, Sonja

Urban, Marc

#### Logopädie / Speech therapy

Lindner-Pfleghar, Beate (Leiterin) (von 4/2022

bis 4/2024 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der HNU)

Friedrich, Margit

Fluck, Jessika

Fundel, Anna

Meyer, Bruni

Schradt, Falk (Leitung)

Tietje, Tabea (seit 01.11.23)

Zbil, Melina (ab 01.02.23)

Pfitzer, Cornelius (an 15.02.23)

Schutzbach, Anja (ab 01.07.23)

#### Ergotherapie / Occupational therapy

Bailer, Heike

Bulla, Angela

Burrer-Knetsch, Rebekka

Hüfner. Jeannette

Jädicke, Regina

Kunz, Bernhard

Schmied, Anna

Sevbold. Dorothea

Sterk, Martina

Weiss. Elena

#### Krankengymnastik / Physiotherapy

Derner, Hanne (Leiterin)

Barth, Katrin

Beck. Kathrin

Deißler, Johanna

Frei. Niklas

Freudenberger, Isabella

Göbel, Victoria

Grimminger, Benno

Gritsch, Petra

Haas-Jobelius, Hiltrud

Haggenmüller, Andrea

Huber, Anna

Hupfauer, Yasko

Junginger, Anita

Löhle, Christof

Moser, Nina

Nikitin, Melanie

Pangerl, Eileen

Plangl, Monika

Schiller, Christoph

Schwäble, Beate

Steinbreier, Janna

Wessel, Tina

#### Pflegedirektorinnen /

Nursing management

Maucher, Helene

#### Pflegeleitung

Stroke Unit & Intensivstation

Bothner, Catharina, B.A.

#### Pflegeleitung Notaufnahme

Matheja, Angela

Müller, Kristina

Schuller, Nathalie

#### Pflegepersonal / Nursing staff

Der Pflegedienst der Neurologie im RKU umfasst 150 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter (VK), einschließlich Personal der Intensivstation und der Neurogeriatrie / Neurologische Rehabilitation. The neurology nursing service at the RKU comprises 150 employees, including staff from the intensive care unit and neurogeriatrics / neurological rehabilitation.



### 3. Preise 2022 / Awards 2022

#### Forschungspreis der DGM 2022

(Felix-Jerusalem-Preis der DGM gestiftet von der Firma Sanofi)



#### PD Dr. med. Angela Rosenbohm



2022 erhielt den 1. Preis (7.500,00 €): PD Dr. Angela Rosenbohm, Universitätsklinikum Ulm Life Course of Physical Activity and Risk and Prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis in a German ALS Registry

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

4

Spezialsprechstunden 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:

Prof. Dr. J. Kassubek PD Dr. D. Brenner

Dr. Z. Elmas

Dr. A. Fromm

Dr. F. Greiner

Dr. C. Herrmann

Dr. F. Kremling

Dr. S. Michels

Dr. Ö. Parlak

Dr. U. Weiland

Dr. M. Wiesenfarth

Dr. S. Witzel

#### Physicians:

Prof. Dr. J. Kassubek

Dr. Z. Elmas

Dr. A. Fromm

Dr. F. Greiner

Dr. C. Herrmann

Dr. F. Kremling

Dr. S. Michels

Dr. Ö. Parlak

DI. O. Fallak

Dr. U. Weiland

Dr. M. Wiesenfarth

#### Neuropsychologen:

Prof. Dr. rer. nat. D. Lulé

#### Studienzentrum:

Dr. J. Schuster

S. Raubold

E. Fröhlich

K. Günther

L. Jagodzinski

#### Dr. S. Witzel

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

#### **Study Center:**

Dr. J. Schuster

S. Raubold

E. Fröhlich

K. Günther

L. Jagodzinski

A. Knehr

M. Konrad

S. Leichtle

C. Remmele

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 Proiekte. In der ALS-Ambulanz werden jährlich über 400 Patienten betreut, in etwa die gleiche Anzahl im stationären Bereich. Die Neurologische Universitätsklinik in Ulm koordiniert darüber hinaus auch das deutsche ALS/MND-Netzwerk. ein nationales Konsortium mit über 20 spezialisierten Zentren.

Die Anzahl klinischer Studien wurde 2022 erheblich ausgebaut und umfasst aktuell insgesamt 23 Industriestudien und Investigator-Initiated Trials, in die entweder bereits aktiv Patienten eingeschlossen werden, oder deren Initierung in Kürze bevorsteht. Bei den Industriestudien sind insbesondere zwei Studien mit oralen Darreichungsformen von Edaravone und eine Studie mit dem Wirkstoff Sodium Phenylbutyrat-Taurursodiol zu erwähnen, da es sich hierbei um Substanzen handelt, die auf der Basis vorhergehender Stu-

A. Knehr

M. Konrad

S. Leichtle

C. Remmele

A. Knehr

M. Konrad

The goal of the Outpatient Clinic for Motor Neuron Diseases is the optimal, individual care of patients with ALS and other motor neuron diseases, including diagnosis as a reference center, the symptomatic therapy to preserve quality of life, and the possibility to include patients in clinical studies and other scientific projects. In the ALS outpatient clinic we see over 400 patients each year, about the same amount are treated in hospital. Our department coordinates the German ALS/MND network, a nationwide consortium consisting of 20 specialized centers.

The number of clinical studies has grown substantially in 2022 and comprises 23 industry and investigator-initiated trials, which are either actively recruiting or anticipated to start shortly. Among the industry-sponsored trials, there are two trials investigating the effect of oral edaravone, and one trial with sodium phenylbutyrate-taurursodiol. These studies are of special interest as both substances have already been approved in the U.S. based on previous trials, although their efficacy has not been proven beyond doubt.

Moreover, several trials deal with drugs targeting specific genetic forms of ALS; of these, antisense-oligonucleotides (ASOs) are generally regarded

dien in den USA bereits zugelassen wurden, deren Wirksamkeit allerdings keinesfalls gesichert ist.

Darüber hinaus befassen sich mehrere Studien mit Therapien für spezielle genetische Formen der ALS, wobei insbesondere die Gentherapie mittels Antisense-Oligonukleotiden (ASOs) aussichtsreich erscheint, so dass die entsprechenden Studien mit Spannung erwartet werden. Die kürzlich publizierten Ergebnisse der Open-Label-Extension-Phase zur Wirksamkeit des ASO Tofersen für ALS-Patienten mit einer Mutation im SOD1-Gen (VALOR-Studie)1 zeigten sehr vielversprechende Ergebnisse und legen eine deutliche Verlangsamung des Krankheitsprozesses durch das Präparat nahe. Mit insgesamt 10 eingeschlossenen Patienten trug das Ulmer Zentrum maßgeblich zum Erfolg der Studie bei. Das Neurologische Apherese- und Therapiezentrum (NATZ) bietet dabei eine optimale Infrastruktur für die intrathekale Applikation und Überwachung der Patienten. Für 2023 erwarten wir die Initiierung von weiteren Studien mit ASOs für Patienten mit C9orf72- und FUS-Mutationen.

Die neu initiierte ATLAS-Studie soll evaluieren, ob die Gabe von Tofersen bei präsymptomatischen SOD1-Mutationsträgern einen positiven Effekt hat. Ulm nimmt als eines von lediglich zwei deutschen Zentren an dieser Studie teil. In diesem Zusammenhang ist die Ulmer Kohortenstudie zur Charakterisierung präsymptomatischer ALS-Mutationsträger besonders erwähnens-

as the most promising, and respective trials are highly anticipated. The recently published results based on the open label extension phase of a trial investigating the efficacy of the ASO tofersen in patients with SOD1 mutations (VALOR study)1 provided very promising results and suggest that tofersen slows down disease progression significantly. The study center of Ulm recruited 10 patients for this study and therefore significantly contributed to its success. The Neurological Center for Apheresis and Therapy (NATZ) offers the optimal infrastructure for the intrathecal application and monitoring of patients in such trials. For 2023, we anticipate the initiation of further studies investigating the efficacy of ASOs in patients with C9orf72 and FUS mutations.

The goal of the recently initiated AT-LAS study is to evaluate, whether the application of tofersen in presymptomatic SOD1 mutation carriers yields a beneficial effect. Ulm is one of only two German centers in this trial. In this context, the Ulm cohort study dealing with the characterization of presymptomatic ALS mutation carriers is of special importance. This cohort comprises over 150 mutation carriers and their non-carrier relatives as optimal controls, and represents one of the largest presymptomatic mutation carrier cohorts worldwide. The cohort allows to study presymptomatic alterations, new biomarkers, and, potentially, the preventive effect of new therapies.

In collaboration with our befriended

wert. Mit über 150 eingeschlossen Mutationsträgern und nicht mutationstragenden Verwandten als optimalen Kontrollen stellt die Ulmer Kohorte eine der größten existierenden Populationen weltweit dar.

work group from Beijing, we were able to show that presymptomatic ALS mutation carriers feature specific metabolic profiles, dependent on the affected gene (see figure 1)<sup>2</sup>.

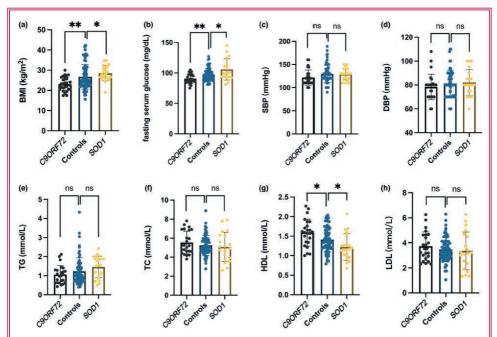


Abbildung 1: Metabolische Faktoren nach spezifischen Mutationen. Dargestellt sind Median, 95% Konfidenzintervall und individuelle Werte aller analysierten kardiovaskulären Risikofaktoren für C9orf72-Mutationsträger, SOD1-Mutationsträger und Kontrollen. Asterisken markieren signifikante (\*p<0.01) und hoch-signifikante (\*\*p<0.01) Unterschiede. ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; BMI, Body Mass Index; C9ORF72, chromosome 9 open reading frame 72; DBP, Diastolischer Blutdruck; HDL, High-Density Lipoprotein; LDL, Low-Density Lipoprotein; SBP, Systolischer Blutdruck; SOD1, superoxide dismutase 1; TC, Gesamtcholesterin; TG, Triglyceride.

**Figure 1:** Metabolic factors in specific mutations. Plots show median, 95% confidence interval and individual values of all analyzed cardiovascular risk factors for C9ORF72 gene mutation carriers, SOD1 gene mutation carriers and controls. Asterisks mark significant (\*p < 0.05) and highly significant (\*p < 0.01) differences. ALS, amyotrophic lateral sclerosis; BMI, body mass index; C9ORF72 gene, chromosome 9 open reading frame 72; DBP, diastolic blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; SOD1 gene, superoxide dismutase 1; TC, total cholesterol; TG, triglycerides.

Anhand dieser Kohorte lassen sich präsymptomatische Veränderungen der Erkrankung untersuchen, neue Biomarker identifizieren und potentiell der präventive Effekt von Substanzen überprüfen.

In Zusammenarbeit mit unserer befreundeten chinesischen Arbeitsgruppe aus Peking konnten wir zeigen, dass präsymptomatische ALS-Mutationsträger, abhängig von dem zugrundeliegenden Gen, sehr unterschiedliche metabolische Profile aufweisen (siehe Abbildung 1)2. So zeigen SOD1-Mutationsträger im Vergleich zu C9orf72-Mutationsträgern zumeist ein stärker ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil mit erhöhten Blutzucker- und Blutdruckwerten, einem höheren Body Mass Index sowie erhöhten Triglycerid- und Cholesterinspiegeln. Angesichts der großen prognostischen Bedeutung metabolischer Veränderungen ist anzunehmen, dass diese Beobachtungen möglicherweise auch für den späteren Krankheitsverlauf eine Rolle spielen und therapeutisch beeinflussbar sind. Darauf aufbauen konnten wir zeigen, dass präsymptomatische ALS-Mutationsträger bereits einen verminderten Anteil metabolisch aktiven Gewebes und hiermit einhergehend einen Hypometabolismus aufweisen (Abbildung 2; Publikation in Vorbereitung). Bei all diesen metabolischen Veränderungen handelt es sich um Biomarker, die nach weiterer Validierung potentiell auch zur Initiierung eines früheren Therapiebeginns mit ASOs oder Substanzen, die den Metabolismus beeinflussen, herangezogen

SOD1 mutation carriers, as opposed to C9orf72 mutation carriers, predominantly exhibit a more pronounced cardiovascular risk profile, including higher blood glucose and blood pressure values, higher body mass index, and higher triglyceride and cholesterol values. Considering the prognostic sianificance of metabolic alterations, we assume that these observations might influence the later course of disease and might represent therapeutic targets. Expanding on those findings, we were able to show that presymptomatic ALS mutation carriers already display a reduced share of metabolically active tissue and, accordingly, a hypometabolic state (figure 2: publication submitted). These alterations constitute biomarkers, which might potentially allow earlier treatment with ASOs or substances which target metabolism. We currently investigate the pathophysiology of these metabolic alterations. including hypothalamic markers.

Furthermore, we currently follow the metabolic approach by conducting clinical studies. Our monocentric IIT investigating a high-energetic nutritional intervention with ketone bodies (KETO-ALS) was successfully continued in 2022. Currently, more than 20 patients have already been recruited. This therapy aims at counteracting the energy deficit in ALS, which constitutes a negative prognostic factor. Moreover. the successor of the LIPCAL-ALS study3.4. LIPCAL-ALS II. featuring a high-caloric, fatty diet, is planned for 2023. Compared to the precursor study, the amount of fat and calories has

werden können. Die Ätiologie dieser metabolischen Veränderungen untersuchen wir aktuell, unter anderem mit Hilfe hypothalamischer Marker.

been increased further, with the goal of stabilizing body weight and prolonging survival.

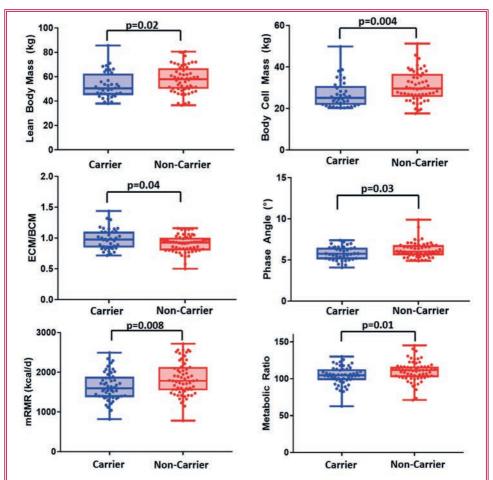


Abbildung 2: Körperzusammensetzung und Ruheenergieumsatz in ALS-Mutationsträgern (blau) und Nicht-Mutationsträgern (rot). Die Boxplots zeigen Magermasse (oben links), Körperzellmasse (BCM; oben rechts), das Verhältnis von extrazellulärer Masse (ECM) und BCM (Mitte links), Phasenwinkel (Mitte rechts), den gemessenen Ruheenergieumsatz (mRMR, unten links) und die Metabolic Ratio (unten rechts).

**Figure 2:** Body Composition and Resting Energy Expenditure in ALS Mutation Carriers (blue) vs. Non-Carriers (red). Boxplots show Lean Body Mass (upper left), Body Cell Mass (BCM; upper right), ratio between Extracellular Mass (ECM) and BCM (center left), Phase Angle (center right), measured Resting Metabolic Rate (mRMR; bottom left), and Metabolic Ratio (bottom right).

Den metabolischen Therapieansatz verfolgen wir weiterhin auch in klinischen Interventionsstudien. Die 2022 initiierte monozentrische IIT mit einer hochenergetischen Ernährungsintervention in Form von Ketonkörpern (KETO-ALS) wurde erfolgreich fortgeführt, so dass mittlerweile bereits über 20 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Mit Hilfe der Therapie soll dem prognostisch ungünstigen Energiedefizit bei ALS-Patienten entgegengewirkt werden. Die Nachfolgestudie zur LIPCAL-ALS-Studie3.4 mit einer hochkalorischen. fettreichen Ernährungsintervention soll 2023 beginnen. Dabei soll im Vergleich zur Vorgängerstudie die Fett- und Kalorienmenge der Intervention noch weiter erhöht werden, wovon wir uns eine Gewichtsstabilisierung und damit einhergehend eine Überlebensverlängerung der Patienten erhoffen.

#### Referenzen / References

- Miller T, Cudkowicz M. Results from the Phase 3 VALOR study and its open-label extension: evaluating the clinical efficacy and safety of tofersen in adults with ALS and confirmed SOD1 mutation. American Neurological Association Annual Meeting 2021.
- 2. Xia K, Witzel S, Witzel C, et al. Mutation-specific metabolic profiles in presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis. European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies 2022; 28(10): 15584.
- 3. Dorst J, Schuster J, Dreyhaupt J, et al. Effect of high-caloric nutrition on serum neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2020; 91(9): 1007-9.
- 4. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, et al. Effect of high-caloric nutrition on survival in amyotrophic lateral sclerosis. Annals of neurology 2019; 17(10): 25661.

#### 4.2 Botulinumtoxin und Dystonie Therapie

Leiter:

Dr. P. Fathinia-Grafl Dr. M. Laible

#### 4.2 Botulinum Toxin and Dystonia Treatment

Head:

Dr. P. Fathinia-Grafl Dr. M. Laible



#### Ärzte:

Dr. A. Wassner

Dystonien sind Bewegungsstörungen mit unwillkürlichen Kontraktionen der Muskulatur, die zu unnatürlichen Bewegungen, abnormen Haltungen und oder Fehlstellungen von Körperteilen führen. Sie können als eigene Krankheitsentität idiopathisch oder im Rahmen eines Syndroms wie zB. bei M. Parkinson als Krankheitssymptom auftreten.

Die Therapie von Dystonien stellt eine besondere Herausforderung dar, da orale medikamentöse Therapie meist unzureichend wirken und/oder bereits in niedrigen Dosierungen oft nicht tolerierbare Nebenwirkungen zeigen.

Die Behandlung 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 mit DBS

#### 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

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. 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	<ul> <li>Torticollis spasmodicus</li> <li>Blepharospasmus</li> <li>Spasmus hemifacialis</li> <li>andere fokale, segmentale und multifokale Dystonien</li> </ul>
Spastische Lähmungen	<ul> <li>bei Multipler Sklerose</li> <li>nach Schlaganfall oder Hirnblutung</li> <li>bei Querschnittslähmung</li> <li>bei Hereditärer Spastischer Paraplegie und anderen neurodegenerativen Er- krankungen mit spastischer Lähmung</li> <li>bei Infantiler Zerebralparese</li> </ul>
Sialorrhoe	bei Motoneuronerkrankungen (Amyotrophe Lateralsklerose)     bei Parkinson-Syndromen (M. Parkinson, Multisystematrophie, Progressive Supranukleäre Paralyse)     Huntington-Erkrankung
Hyperhidrosis	
Chronische Migräne	

In einer engen Zusammenarbeit mit den Spezialambulanzen für neurodegenerative Erkrankungen (Motoneuronerkrankungen, Parkinson-Syndrome, 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	
Chronic 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-

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.



# 4.3a Demenzerkrankungen: Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

Leiter:

PD Dr. S. Jesse

# 4.3a Dementia Diseases: Clinical care (memory consultation)

Head:

PD Dr. S. Jesse



#### Ärzte:

Dr. D. Polivka

Dr. D. Taranu

Dr. J. Holbrook

Dr. Z. Uzelac

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

#### **Study Nurses:**

C. Schäfer

I. König

T. Grözinger

S. Amann

Die Gedächtnissprechstunde ist eine überregionale Anlaufstelle für Menschen mit Gedächtnisstörungen. Wir

#### Team:

Dr. D. Polivka

Dr. D. Taranu

Dr. J. Holbrook

Dr. Z. Uzelac

Dr. Z. Elmas

Dr. F. Herrera

Dr. K. Graf

#### **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

S. Amann

The memory clinic is a nationwide contact point for people with memory disorders. In the outpatient department,

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 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 ProiektDEMENZ der diakonischen Bezirksstelle Ulm).

Im letzten Jahr wurden knapp 900 Patienten von uns betreut, was die Bedeutung dieses Krankheitsbildes in der Bevölkerung widerspiegelt. Dabei begleiten wir die betroffenen Familien von der Diagnosestellung über alle Krankheitsstadien hinweg mit individuell zugeschnittenen medikamentösen Therapien und sozial-medizinischer Beratung, wobei wir mit den entsprechenden Anlaufstellen in Ulm eng zusammenarbeiten, um eine außer-

we offer the complete diagnostic spectrum for early diagnosis of subjective memory disorders or mild coanitive 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 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).

Almost 900 patients were cared for by us last year, which reflects the importance of this clinical picture in the population. 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 Ulm (www.lokale-allianzen.de/projekte/projektuebersicht/projekt/practex/ show/477.html) offers advice on the premises of our clinic via a project

klinische 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 2022 digital statt. Erfreulicherweise besteht seit Anfang 2023 wieder die Möglichkeit einer Betreuung der Familien in Präsenz in unserer Klinik. 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, zudem, gefördert durch die Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., einen neuartigen, demnächst auch als App für iOS und Android-Geräte verfügbaren psychometrischen Demenzfrüherkennungstest zur Messung der kognitiven Reserve. Besonderes Augenmerk gilt der Betreuung von Patienten mit seltenen Demenzerkrankungen, neben der familiären Alzheimer Demenz insfunded by the local alliance for people with dementia this offer took place digitally due to the 2022 pandemic. Fortunately, since the beginning of 2023, we have been able to look after families in our clinic again. 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 are also evaluating imaging biomarkers such as amyloid PET and tau PET imaging, as well as a new psychometric dementia early detection test, funded by the Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., which will soon also be available as an app for iOS and Android devices cognitive reserve. 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

besondere die verschiedenen Formen der frontotemporalen Lobärdegeneration. Gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) besteht weiterhin innerhalb des Kompetenznetzes degenerative Demenzen (KNDD) ein eigenes Konsortium zur Erforschung frontotemporaler Lobärdegeneration (www.ftld.de). Wir führen in der Ambulanz klinische Prüfungen mit vielversprechenden, innovativen Ansätzen zur Entwicklung neuer Therapiestrategien durch. Dies umfasst verschiedene medikamentöse Ansätze, u.a. passive Immunisierung mit Tau- oder Amyloidantikörpern, Senkung der ß-Amvloid-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 Informationsund 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.

of new therapy strategies. This includes various drug approaches, including passive immunization with tau or amyloid antibodies, reduction of ßamyloid 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 Davs 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.

#### 4.3b Demenzerkrankungen: Frontotemporale Demenzen

#### Leiter:

PD Dr. D. Brenner
Prof. Dr. Dr. D. Lulé
Dr. Diol. Beyeh, S. Andorl-St.

Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub

## 4.3b Dementia Diseases: Frontotemporal dementias

#### Head:

PD Dr. D. Brenner Prof. Dr. Dr. D. Lulé

Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub







#### Ärzte:

Dr. Z. Uzelac Dr. K. Graf

#### Neuropsychologen:

L. Werner

Prof. Dr. I. Uttner

#### Study Nurse:

N. Lämmle

#### Frontotemporale Demenz

Der Begriff der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD) umfasst ein Spektrum von neurodegenerativen Erkrankungen, die den Frontal- und Temporallappen des Gehirns betreffen. Diese Hirnregionen sind maßgeblich verantwortlich für die Verhaltens- und Affektsteuerung, spielen aber auch eine bedeutsame Rolle in der Gedächtnis- und Sprachverarbeitung. Zu den Erkrankungen des FTLD-Spektrums zählen nach aktuellen Vorstellun-

#### Physicians:

Dr. Z. Uzelac Dr. K. Graf

#### **Psychologists:**

L. Werner

Prof. Dr. I. Uttner

#### Study Nurse:

N. Lämmle

#### Frontotemporal dementia

The term frontotemporal lobar degeneration (FTLD) encompasses a spectrum of neurodegenerative disorders that predominantly affect the frontal and temporal lobes of the brain. These brain regions are responsible for behavior and affect control, but also play an important role in memory and language processing. According to current ideas, the disorders of the FTLD spectrum in the stricter sense include the behavioral variant (bvFTD),

gen im engeren Sinne: die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (bvFTD), die FTD mit amyotropher Lateralsklerose (FTD-ALS), und die primär progredienten Aphasien (PPA) mit der nicht-flüssigen Variante (nfvP-PA), der semantischen Variante (svP-PA), sowie der logopenischen Variante (IvPPA). Die frontotemporale Demenz beginnt oft im Alter zwischen 40 und 65 Jahren und ist damit die zweithäufigste Demenzerkrankung bei unter 65-Jährigen. Bis zu 20% der Fälle sind genetisch-bedingt, wobei ursächliche Veränderungen in mehr als 20 verschiedenen Genen beschrieben wurden. Die in Patienten mit europäischer Herkunft am häufigsten veränderten Gene sind C9orf72, GRN (Progranulin), MAPT und TBK1. Für die häufigsten genetischen Subtypen befunden sich spezifische Therapien in der fortgeschrittenen Entwicklung.

# Ambulantes und stationäres Angebot

Im Anfangsstadium sind die Symptome der frontotemporalen Demenz isoliert klinisch nicht immer ausreichend sicher von denen anderer Erkrankungen zu unterscheiden. Zum Ausschluss alternativer Ursachen ist daher eine umfassende Differentialdiagnostik erforderlich. Hierfür greifen wir neben der neuropsychologischen Untersuchung auf kraniale Magnetresonanztomographie 18F-FDG-PET des Kopfes (in Zusammenarbeit mit der Nuklearmedie Elektroenzephalographie (EEG) sowie laborchemische Untersuchungen von Liquor und Blut zurück. Da aktuell genspezifische Therapien FTD with amyotrophic lateral sclerosis (FTD-ALS), and the primary progressive aphasias (PPA) with the non-fluent variant (nfvPPA), the semantic variant (svPPA), and the logopenic variant (lv-PPA). Frontotemporal dementia often begins between the ages of 40 and 65, making it the second most common form of dementia in those under 65 vears of age. Up to 20% of cases are genetic, with causative changes in more than 20 different genes described. The most frequently altered genes in patients of European descent are C9orf72. GRN (Progranulin), MAPT and TBK1. For the most common genetic subtypes gene specific therapies are currently in development or in clinical testing.

## **Outpatient and inpatient services**

In the early stages, the symptoms of frontotemporal dementia cannot alwavs be reliably differentiated clinically from those of other diseases. A comprehensive differential diagnosis is therefore required to rule out alternative causes. In addition to clinical and neuropsychological examinations. we use cranial magnetic resonance imaging <sup>18</sup>F-FDG-PET of the head (in cooperation with the dpt. of nuclear electroencephalography medicine), (EEG) and laboratory tests of CSF and blood. Since gene-specific therapies are being developed or are already being tested in clinical studies, we offer all FTD patients genetic testing (cooperation with the dpt. of human genetics). Our outpatient and inpatient services cover the full diagnostic spectrum with regard to dementia. As part

entwickelt bzw. bereits in klinischen Studien getestet werden, bieten wir angesichts der häufigen genetischen Verursachung allen FTD-Patienten eine humangenetische Diagnostik (Zusammenarbeit mit der Humangenetik) an. Unser ambulantes und stationäres Angebot deckt das volle diagnostische Spektrum hinsichtlich Demenzen ab. Im Rahmen unserer Arbeit begleiten wir die betroffenen Familien von der Diagnosestellung über alle Krankheitsstadien hinweg mit individuell zugeschnittenen medikamentösen Therapien und sozial-medizinischer Beratung. wobei wir mit den entsprechenden Anlaufstellen in Ulm eng zusammenarbeiten, um auch außerklinische eine Betreuung und Hilfestellung zu gewährleisten. In 2022 haben wir 170 Patienten behandelt.

### **Studienaktivität**

Für zwei genetische Formen der FTD (C9orf72 und GRN) werden derzeit genspezifische Therapien in klinischen Studien evaluiert. Nach vielversprechenden Daten der Phase 2-Studie wird das Studienmedikament AL001. ein Antikörper, der den Abbau von Proganulin hemmt, nun in der INFRONT-3 Phase 3-Studie untersucht, an der auch unser Zentrum teilnimmt. Unser Zentrum nimmt darüber hinaus an folgenden Beobachtungsstudien bei FTLD teil: das FTLD-Register Schwaben, die Registerstudie FTLD-NET und die präsymptomatische Risikogen-Träger-Studie bei FTD.

# Klinische Forschung

In der präsymptomatischen Risikogen-

of our work, we accompany the affected families from the time of diagnosis through all stages of the disease with individually tailored drug therapies and socio-medical advice. We work closely together with the relevant contact points in Ulm in order to be able to guarantee care and assistance outside of the hospital. In 2022 we have treated 170 patients.

#### Study activity

Specific therapies are being evaluated in clinical studies for two genetic forms of FTD (C9orf72 and GRN). Following promising data from the phase 2 study, the study drug AL001, an antibody that inhibits the degradation of proganulin, is now being evaluated in the INFRONT-3 phase 3 study in which our center participates. Our center also takes part in the following observational studies/registries in FTLD: the ALS/FTD registry Swabia, the German FTLD-NET study and the presymptomatic risk gene carrier study in FTD.

#### **Clinical Research**

In the pre-symptomatic risk gene carrier study, the premorbid phase of FTD in carriers of pathogenic mutations in FTD genes is examined longitudinally in a multimodal manner in comparison to non-mutant family members. For this purpose, neuropsychological, imaging and other technical functional examinations as well as biosampling are carried out every two years. So far, the study has included N=34 subjects. Probands with expansion in the C9orf72 gene and mutation in the GRN gene form the two largest subgroups.

Träger-Studie wird die prämorbide Phase der FTD bei Trägern pathogener Mutationen in FTD-Genen im Vergleich zu nicht-mutanten Familienangehörigen multimodal longitudinal untersucht. Hierzu erfolgen zweijährlich neuropsychologische, bildgebende und weitere apparative funktionale Untersuchungen sowie die Abnahme von Bioproben. Bisher hat die Studie N=34 Probanden eingeschlossen. Dabei bilden Probanden mit Expansion im C9orf72-Gen sowie Mutation im GRN-Gen die beiden größten Subgruppen.

Durch molekulargenetische Panel-Testung von FTD-assoziierten Genen wurde das Genotyp-Spektrum bei rund 250 Patienten im Schwaben-Register untersucht. Erwartungsgemäß machen pathogene Mutationen in den Genen C9orf72, GRN und TBK1 die größten Anteile aus.

Die deutsche FTLD-Registerstudie schließt deutschlandweit Patienten mit FTLD ein. Ein wesentliches Ziel dieses Konsortiums ist es, Parameter zu entwickeln und zu evaluieren, die sowohl eine Frühdiagnose als auch eine Verlaufsbeobachtung von Patienten mit FTLD erlauben, um effektive und objektive Zielgrößen für therapeutische Strategien zu entwickeln.

# 4.3c Demenzerkrankungen: Zerebrale Mikroangiopathie

**Leiterin:** Dr. M. Laible

# 4.3c Dementia Diseases: Cerebral microangiopathy

**Head:** Dr. M. Laible



Mikroangiopathien Zerebrale 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 modifizierbare Risikofaktoren für ihre Entstehung sind Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie bekannt. Auch Nierenfunktionsstörungen scheinen Erkrankungsrisiko und deren Schweregrad zu erhöhen. Dennoch sind die pathophysiologischen Mechanismen der zerebralen Mikroangiopathie noch unzureichend verstanden. 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 präventiven Therapieansätzen eine hohe Bedeutung zu. Abzugrenzen sind zerebrale MiCerebral 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 are known modifiable risk factors for their development. However, other factors as chronic renal dysfunction have been shown to enhance disease progression. To date, the pathophysiology of cerebral microangiopathies is insufficiently understood. 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. Cerebral microangiopathies need to be distinguished from other structural affections of the cerebral white matter as inflammatory processes, secondary to metabolic deficiencies or genetically determined diseases,

kroangiopathien 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. Dabei wird der Anteil der genetisch bedingten cerebralen Mikroangiopathien wahrscheinlich noch unterschätzt. Hier sind zukünftig erhebliche diagnostische Fortschritte zu erwarten. Die genaue Einordnung des Krankheitsursprunges ist essentiell für die Behandlungsempfehlung.

Neben einer optimierten Versorgung mit individuellen Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung profitieren unsere Patienten von der engen Zusammenarbeit innerhalb des neurovaskulären Behandlungsteams, der Neuropsychologie, Epileptologie, Neurogeriatrie sowie Humangenetik. Ferner steht unsere Ambulanz in enger Kooperation mit der Sektion Klinische Neuroanatomie (Leitung: Professorin Dr. med. D. Yilmazer-Hanke). Wissenschaftlich werden wir uns in den kommenden Jahre mit der Bedeutung von Blutbiomarkern zur Abbildung des Krankheitsverlauf cerebraler Mikroangiopathien beschäftigen. Das Ziel ist, neueste grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse direkt an unsere Patienten weiterzugeben. Diese Spezialambulanz wird einmal wöchentlich angeboten

so-called leucodystrophies. Although there is awareness of genetic forms of cerebral microangiopathy, they may remain unrecognized and escape conventional panel testing. An exact determination of the origin of cerebral white matter disease is of utmost therapeutic importance.

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, neuropsychology, epileptology, neurogeriatrics as well as with the Institute of Human Genetics. Our outpatient clinic is cooperating closely with the Clinical Neuroanatomy Section (Head: Professor D. Yilmazer-Hanke). In the near future, we aim to explore the value of blood biomarkers to monitor disease activity. Our aim is to translate newest findings in basic science into clinical practice. This specialized outpatient clinic is been offered on a weekly basis.

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

#### Leiterin:

Dr. R. Kassubek

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

#### Head:

Dr. R. Kassubek



#### Ärzte:

Dr. P. Alexiou

# Leiter\*in Logopädie:

B. Lindner-Pfleghar, MSc bis 03/2022

F. Schradt, MSc ab 04/2022

# Logopädinnen und Logopäden:

M. Friedrich

B. Meyer-Täuber

U. Schröder B.A. bis 07/2022

J. Fluck

A. Fundel seit 03/2022

T. Tietie seit 11/2022

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 besonders häufig an Sprach-, Sprechund Schluckstörungen. Eine neuroge-

# Physicians::

Dr. P. Alexiou

# Haed of logopaedics:

B. Lindner-Pfleghar, MSc unitil 03/2022

F. Schradt, MSc since 04/2022

### Logopaedics:

M. Friedrich

B. Meyer-Täuber

U. Schröder B.A. since 07/2022

J. Fluck

A. Fundel since 03/2022

T. Tietie seit 11/2022

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 University Hospital Ulm at the RKU. In neurodegenerative disorders, nearly every

ne Schluckstörung (Dysphagie) tritt bei neurodegenerativen Erkrankungen in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums bei nahezu iedem 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 und der damit verbundenen Expertisingle 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 conduct practical exams.

In total numbers, about 50 FEES exa-

se 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 50 Untersuchungen auf den neurologischen Akutstationen, der neurogeriatrischen Frührehabilitation und dem Zentrum für integrierte Rehabilitation durchgeführt. Darüber hinaus bieten wir eine Ambulanz für Dysphagien 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 wissenschaftliche Aktivität der Gruppe spiegelt sich in Projekten zu Schluckstörungen bei spezifischen Krankheitsentitäten wieder. In Hinblick auf die Versorgung von Schlaganfallpatienten wurde 2021 und 2022 ein Kooperationsprojekt mit der Universität in Joannina, Griechenland durchgeführt, das die Anwendbarkeit eines dort entwickelten Screeningprotokolls

minations were conducted per month in 2022 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. We are conducting several multi-centre studies. In November 2022 a collaboration project with the University of Joannina, Greece to evaluate different screening protocols to detect dysphagia in patients with acute ischemic stroke has been published (R. Kassubek et al, J Clin Med 2022). With regard to neurodegenerative diseases we are participating in an international study evaluating the characteristics of the different atypical Parkinson diseases, especially MSA.

zur frühen Detektion klinisch relevanter Dysphagien bei akutem Schlaganfall an unserem großen Schlaganfallkollektiv und unter direkter Validierung durch apparative Diagnostik untersuchte. Die Studie mit über 100 eingeschlossenen Patienten mit akutem Schlaganfall wurde im November 2022 publiziert (R. Kassubek et al. J Clin Med 2022). Zur weiteren Aufarbeitung von Schluckstörungen bei Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen beteiligen wir uns an einer internationalen multizentrischen Studie (FEEM-SA), die zunächst die Charakteristika von Schluckstörungen bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) untersucht und im Verlauf auf Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese (PSP) und ggf. Kortikobasalem Syndrom (CBS) erweitert werden soll.



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

# 4.5 Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS und andere demyelinisierende Erkrankungen

# 4.5 Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis

#### Leiter:

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



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







#### Ärzte:

Dr. T. Fangerau I. Vardakas Dr. D. Taranu V. Still

J. Schaller-Nagengast Dr. S. Hengstebeck

# Physicians:

Dr. T. Fangerau I. Vardakas Dr. D. Taranu V. Still

J. Schaller-Nagengast Dr. S. Hengstebeck

# Neuropsychologin:

L. Balz

# Neuropsychologist:

L. Balz

# Studienassistenz/Nurses:

H. Fränkle M. Urban

H. Ruhland-Furtwängler

K. Luckert

T. Bockstaller (Tagesklinik)

# Study nurses:

H. Fränkle M. Urban

H. Ruhland-Furtwängler

K. Luckert

T. Bockstaller (Tagesklinik)

Study-coordinator:

# Studien-koordinator:

Dr. J. Schuster

# Dr. J. Schuster

December of off

Research staff:

Dr. A. Huss (PhD. Post-Doc)

# or. J. Schuster

Wissenschaftliche MA: Dr. A. Huss (PhD. Post-Doc)

## Dr. F. Bachhuber (PhD, Post-Doc)

#### Doktoranden:

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-demvelinisierende Erkrankungen wie ADEM, Neuromyelitis optica (NMO) und NMO-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), MOG-Antikörper assoziierte Erkran-(MOGAD), kungen Neurosarkoidose. Neuroborreliose und andere erregerbedingte ZNS-Infektionen. ZNS-Vaskulitiden und svstemische Vaskulitiden mit ZNS Affektion stellen den Schwerpunkt dar. In Kooperation mit PD Dr. Lewerenz werden auch Autoimmunenzephalitiden (z.B. Anti-NMDAR Enzephalitis) behandelt.

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

Sämtliche diagnostischen Methoden zur differentialdiagnostischen Einordnung und Verlaufskontrolle einer MS stehen zur Verfügung. Im Rahmen der Diagnostik kommen neben der standardisierten klinischen Untersuchung auch aktuelle neurochemische Untersuchungen im Liquor (s. Neurochemisches Labor) und moderne

Dr. F. Bachhuber (PhD. Post-Doc)

#### MD candidates:

E. Werdin

R. Mojib-Yezdani

S. Raffler

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

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

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

bilddiagnostische Methoden (standardisierte Messung des Hirnparenchyms mittels MRT, optische Kohärenztomographie (OCT)) zur Anwendung. Ende 2022 wurde die tagesklinische Versorgungsform für MS-Patienten mit dem Angebot der multimodalen Diagnostik und Therapie eingeführt.

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

At the end of 2022, the day-clinic form of care for MS patients was introduced with the offer of multimodal diagnostics and therapy.

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



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

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

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

Neuropathien und Autoimmunenzephalitiden. Hierfür wurde 2013 ein abteilungseigenes Neurologisches Apherese- und Therapie-Zentrum aufgebaut und 2022 erweitert (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. zumab. Satralizumab. Inebilizumab) führen wir bei 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

encephalitis. For this purpose, in 2013, a department-owned apheresis center was set up (see NATZ) and expanded 2022, where apheresis treatments and apheresis trials using various immuno-adsorbent columns are performed. We also perform all intravenous therapies approved for MS and NMOSD (natalizumab, rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab, eculizumab, satralizumab, inebilizumab) in the outpatient setting when indicated.

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., EmBioPro) monoor multicentric clinical trials (phase I-IV). Controlled therapeutic trials are conducted using both known drugs

in unserem Studienzentrum neben Investigator Initiated Trials (IITs, bspw. EmBioProMS) regelmäßig klinische Prüfungen (Phase I bis IV) mono- oder multizentrisch durchgeführt. Im Rahmen kontrollierter Therapiestudien werden sowohl bereits bekannte (Beta-Interferone, Glatiramonoklonale Antikörper meracetat. (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 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 2022 wurden neue Phase III Studien in der Indikation Multiple Sklerose durchgeführt, u.a. ARTIOS (Ofatumumab), STHENOS (Ofatumumab versus first-line DMT). FENhance (BTKi, Fenebrutinib), GA-VOTTE (Ocrelizumab high dose bei PPMS), MUSETTE (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 Ge-

(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 more favorable applicability or other mechanisms of action. Participation in new phase 3 trials was also offered in 2022, including ARTI-OS (ofatumumab), STHENOS (ofatumumab versus first-line DMT). FENhance (BTKi, fenebrutinib), GAVOTTE (ocrelizumab high dose in PPMS). MUSETTE (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 symposia for physicians on current medical developments in the field of MS.

The research projects are supported by BMBF, DMSG, **AMSEL**, industrial partners, and the University of Ulm. biet der Multiplen Sklerose durch. Die wissenschaftlichen Arbeiten werden unterstützt durch BMBF, DMSG, DMS-Stiftung, AMSEL-Stiftung Ursula Späth, Bayerische DMSG-Stiftung, Industriepartner und Uni 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 und Schlafmedizin

#### Leiter:

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

Dr. C. Lang (Schlafmedizin)

# 4.6 Epilepsy and sleep medicine

#### Head:

PD Dr. J. Wagner Prof. Dr. J. Lewerenz

Dr. C. Lang (sleep medicine)



#### Ärzte:

F. Becker

T Wildermann

L. Baysal

# MTAs und Study Nurses:

S. Baur

A. Türk

A. Halbmeyer

J. Lichtblau

J. Günnel

C. Appel

D. König

S. Loepke

S. Milde

M. Schmidt

C. Leistner

T. Esmaili

L. Remmele

P. Fritz

# **Epilepsie**

Im RKU werden jährlich etwa 700 Patienten ambulant (Spezialsprechstunde für Epilepsie) und etwa 1000 Patienten

#### Team:

F. Becker

T. Wildermann

L. Baysal

## MTA and study nurses:

S. Baur

A. Türk

A. Halbmeyer

J. Lichtblau

J. Günnel

C. Appel

D. König

S. Loepke

S. Milde

M. Schmidt

C. Leistner

T. Esmaili

L. Remmele

P Fritz

# **Epilepsy**

The RKU examines and treats annually approx. 700 outpatients (Specialist Epilepsy Outpatient Clinic) and ap-

stationär mit Epilepsien oder unter differentialdiagnostischen 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 2022 laufenden Studien beinhalteten zwei Phase 4-Studien zur frühen Add-on Therapie von einerseits Perampanel bei fokalen und generalisierten Epilepsien (E2007-Studie) und andererseits von Brivaracetam bei fokalen Epilepsien (BRITOBA) 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 Phase 3-Studie zu einem neuen Wirkstoff bei fokalen Epilepsien (XEN1101) geplant.

Seit 2002 besteht eine Kooperation mit dem Epilepsiezentrum Bodensee mit dem Ziel eines umfassenden Angebots für Epilepsiepatienten im geprox. 1000 inpatients with epilepsies or 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 2022 ongoing studies comprised two phase IV observational studies on perampanel as early add-on in focal and generalized epilepsies (E2007 study) and brivaracetam as early add-on in in focal epilepsies (BRITOBA study). Furthermore, a phase II study on the proteasome-inhibitor bortezomib in refractory autoimmune encephalitis (GE-NERATE-BOOST) and a phase IV trial on the treatment of status epilepticus in elderly patients (ToSEE) are ongoing at our center. For the upcoming year, a phase III study on a novel antiseizure drug (XEN1101) is planned.

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.

samten Raum Ulm-Bodensee. Diese reicht von der allgemeinen Versorgung Epilepsiekranker über die Betreuung schwer geistig und körperlich behinderter Menschen mit Epilepsie bis hin zur Epilepsiechirurgie.

Das stationäre Diagnostikangebot umfasst das Routine-EEG, das mobile Langzeit-EEG und das Video-EEG-Monitoring zur differentialdiagnostischen und prächirurgischen Epilepsieabklärung. Eine dünngeschichtete 1,5 Tesla MRT-Bildgebung mit einem auf epileptologische Fragestellungen abgestimmten speziell 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

The range of inpatient diagnostic tests includes routine EEG, mobile longterm 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-theart 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-PFT and MRI-PFT for focus localization.

In addition to presurgical and differential diagnostic evaluations, the inpatient sector also carried out "complex treatments of hard-to-treat epilepsies". As part of this program, patients receive

Sprach-fMRT zur Sprachlateralisation an. Eine Ergänzung mittels der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie (fTCD) steht unmittelbar bevor. Weiterhin stehen nuklearmedizinische Verfahren wie das FDG-PET und ein PET-MRT zur Verfügung.

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 sowohl im elektiven Bereich bei pharmakoresistenten Epilepsien wie auch im Akutbereich beim refraktären Status epilepticus.

Für das Frühjahr 2023 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,

- 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. Meanwhile, the ketogenic diet is an integral part of our therapy in both the acute (refractory status epilepticus) and elective setting (pharmacoresistant epilepsy). In early spring 2023, we are planning to move to a novel and specialized epilepsy and sleep medicine ward, which specifically addresses the diagnostic and therapeutic challenges of our patients.

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 di-

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

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 päd-

video-EEG-monitoring agnostic 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 adolescents are operated on at the Department of Pediatric Neurosurgery at the Ulm University Hospital. In cooperation with Prof. Böckers from the Department of Anatomy and Cell Biology and Prof. Knöll from the Department of Physiological Chemistry of the Ulm University, we investigate tissue samples from epilepsy surgery candidates with regard to synapse density and changes in protein and gene expression.

In July 2022, we organized a DGKN-and DGfE-certified EEG-course for the first time at the RKU. The course was fully booked and we were delighted by very positive evaluations. Furthermore, we again organized our meanwhile 12th Patient Epilepsy Information Evening in the fabulous Stadthaus in Ulm in October 2022. 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 2023.

# Sleep medicine

Since 2018, we are operating two polysomnographic measuring facilities connected to the EEG video monitoring unit, headed by Dr. Lang who has achieved an additional qualification in sleep medicine. In the recent years, we have been able to conduct a con-

iatrischen Neurochirurgie der Uniklinik Ulm zusammen. Sämtliche epilepsiechirurgische Operationstechniken stehen durch die Kollegen in Günzburg und Ulm zur Verfügung. In Kooperation mit Herrn Prof. Böckers vom Institut für Anatomie und Zellbiologie und Herrn Prof. Knöll vom Institut für physiologische Chemie der Universität Ulm erfolgen zudem wissenschaftliche Untersuchungen der epilepsiechirurgischen Resektate vor allem im Hinblick auf Synapsendichte und auf Veränderung im Bereich der Gen- und Proteinexpression.

Im Juli 2022 veranstalteten wir erstmalig einen DGKN- wie auch DGfE-zertifizierten EEG-Kurs hier im RKU und freuten uns über eine rege Teilnahme wie auch sehr positive Resonanz. Zudem fand im Oktober 2022 der insgesamt 12. Informationsabend zum Thema Epilepsie mit erneut über 100 Teilnehmern im Ulmer Stadthaus statt. Beide Veranstaltungen sind auch für das Jahr 2023 wieder 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. Seitdem konnten wir eine kontinuierlich steigende Zahl an schlafmedizinischen Untersuchungen pro Jahr und ansteigende Patientenzahlen verzeichnen. Im Jahr 2022 wurden insgesamt 170 Patienten im Schlaflabor stationär behandelt. Aufgrund des wachsenden Bedarfs an neurologisch-

tinuously increasing number of examinations per year and were recording continuously increasing numbers of patients. In 2022, a total of 170 patients were treated as inpatients in the sleep laboratory. Due to the growing need for neurological sleep medical care, the sleep laboratory will be expanded to 4 measuring facilities in 2023.

Since correlations between neurological diseases and sleep disorders are found very often, it proved to be synergistic and a great advantage for patients that our diagnostic spectrum combines these two qualifications in one place. Since 2021, we are additionally connected interdisciplinarily in sleep medicine in the region through the "Ulmer Netzwerk Schlaf" (Ulm Sleep Network). We have founded a quality circle, which includes both colleagues in private practice in sleep medicine (Lungenzentrum Ulm/Schlaf- und Beatmungszentrum Blaubeuren, HNO Zentrum Ulm) and colleagues from clinics (ENT-led sleep laboratories from the Bundeswehrkrankenhaus Ulm and Universitätsklinikum Ulm, sleep laboratory of the Stiftungsklinik Weißenhorn). The meetings of the quality circle take place quarterly. There, interdisciplinary cases as well as new developments in sleep medicine are discussed.

The main diagnostic instrument in the sleep laboratory is polysomnography, which serves as the basis for diagnosing numerous sleep medical disorders. It also serves as an important tool for therapy control. A special feature of our sleep laboratory is the possibility to

schlafmedizinischer Betreuung wird das Schlaflabor im Jahr 2023 auf 4 Messplätze erweitert werden.

Da sich sehr häufig Zusammenhänge zwischen neurologischen Erkrankungen und Schlafstörungen zeigen, erwies es sich als synergistisch und als großer Vorteil für die Patienten, dass unser diagnostisches Spektrum diese beiden Qualifikationen an einem Ort vereint. Seit 2021 sind wir zudem in der Schlafmedizin in Ulm und Umgebung durch das "Ulmer Netzwerk Schlaf" interdisziplinär vernetzt durch die Gründung eines Qualitätszirkels. dem sowohl niedergelassene schlafmedizinische Kollegen (Lungenzentrum Ulm/Schlaf- und Beatmungszentrum Blaubeuren, HNO Zentrum Ulm) als auch Kollegen aus Kliniken (HNOärztlich geführte Schlaflabore vom Bundeswehrkrankenhaus Ullm 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 in unserem Schlaflabor die Möglichkeit, bei Fragestellungen mit der Differentialdiagnose Epilepsie ein

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 most frequent cases in our sleep laboratory are patients for diagnosis and therapy of parasomnias and hypersomnias. Furthermore, movement disorders during sleep, but also patients with insomniac complaints or sleep-related breathing disorders are part of the treatment spectrum of our sleep medicine examination unit. Another focus is on the treatment of patients who require sleep medicine care for pre-existing neurological disorders. For example, we care for patients with neuromuscular diseases and nocturnal hypoventilation in cooperation with our respiratory therapists.

Initial presentations of patients usually take place in our sleep medical outpatient clinic. There, depending on the symptoms, it is determined whether and which medical examinations are necessary. After a stay in the sleep laboratory, at the start of a drug therapy or a form of nocturnal ventilation, patients are usually followed up on an outpatient basis.

As part of an international research project funded by the German Research Foundation (DFG) and the French research association ANR, we are investigating the sleep EEG characteristics of patients with amyotrophic lateral sc-

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. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Behandlung von Patienten, die bei bereits bestehenden neurologischen schlafmedizinische Erkrankungen Betreuung brauchen. Beispielsweise betreuen wir Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und nächtlicher Hypoventilation in Kooperation mit unseren Atmungstherapeuten.

Erstvorstellungen von Patienten finden meist in unserer schlafmedizinischen Sprechstunde über die neurologische Hochschulambulanz statt. Dort wird je nach Beschwerdebild festgelegt, ob und welche apparative Diagnostik nötig ist. 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 lerosis in the sleep laboratory and relating these to the investigations of our cooperation partners from Strasbourg, Paris and Munich.

Forschungsgesellschaft ANR geförderten Forschungsprojektes untersuchen wir im Schlaflabor die Schlaf-EEG-Charakteristika von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) 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

# 4.7 Extrapyramidal Movement Disorders

#### Head:

Prof. Dr. J. Kassubek



#### Ärzte:

Dr. W. Ruf (Oberarzt)

Dr. S. Lutz-Schuhbauer (Oberärztin)

Dr. L. A. Bârlescu (Studienärztin)

Dr. O. Vintonyak

Dr. K. Engelhardt

# **Study Nurses:**

J. Seifert

S. M. Schüle

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

Das Ziel der Spezialsprechstunde

#### Team:

Dr. W. Ruf

Dr. S. Lutz-Schuhbauer

Dr. L. A. Bârlescu

Dr. O. Vintonvak

Dr. K. Engelhardt

#### **Study Nurses:**

J. Seifert

S. M. Schüle

In the Outpatient Clinic for Movement Disorders, the focus is the care for patients with Parkinson's disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes, tremor disorders and restless legs syndrome; in addition, rare movement disorders are also treated. There is a dedicated Outpatient Clinic for Huntington's disease/Chorea disorders headed by Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer (cf. the corresponding chapter).

The clinical focus of the Outpatient Clinic for Movement Disorders is the

für Bewegungsstörungen ist die individuelle Betreuung der Patienten mit Erkrankungen aus dem weiten Bewegungsstörungs-Spektrum, besondere zur Second Opinion bei diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen. Der klinische Schwerpunkt der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt Differenzialdiagnosowohl in der se 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. Die Neuroloaische Klinik ist Mitalied des Kompetenznetz Parkinson und der German Parkinson Study Group, und die Neurologische Hochschulambulanz dient als Referenzzentrum für die Region. J. Kassubek ist an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft der Neurologie zum Thema "Parkinson" beteiligt und wurde 2022 als Schatzmeister in den Vorstand des Kompetenznetzwerkes Parkinson e.V. gewählt.

Insgesamt wurden im Jahr 2022 erneut deutlich über 1000 Patienten- bzw. Studienpatienten-Visiten durchgeführt. Dieses sehr hohe Niveau der letzten Jahre konnte weiter ausgebaut werden auch durch die Veränderungen des ärztlichen Teams: nachdem Oberarzt Dr. Wolfgang Ruf seit dem Jahr 2021 mit Schwerpunkt DBS das Team der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen verstärkt, hat zusätzlich

treatment including initial/differential diagnosis and differential therapy for patients with Parkinsonian syndromes at all clinical stages. The Outpatient Clinic for Movement Disorders has a longstanding expertise in clinical trials for new types of therapies for these diseases.

The aim of the Outpatient Clinic for Movement Disorders is to provide individual care for patients with diseases in the wide spectrum of movement dis-orders, in particular to provide a second opinion for diagnostic and therapeu-tic challenges. The Dept. of Neurology is a center of the German Parkinson Study Group, and the outpatient clinic serves as a regional reference centre. J. Kassubek is involved in the German Society of Neurology (DGN) guidelines on Parkinson's disease.

In 2022, we have again performed more than 1000 patient visits, including the patients in clinical trials. There were some changes to the medical team: after OA Dr. Wolfgang Ruf has joined the team with emphasis on DBS in 2021, OÄ Dr. Susanne Lutz-Schuhbauer has joined in 2022.

There is a close cooperation with the regional lay groups of the German Parkinson's Association DPV; within this framework, lectures were given for various regional DPV groups.

# Parkinson's disease and other neurodegenerative parkinsonian syndromes

The Outpatient Clinic for Movement Disorders continued to be involved as

Oberärztin Dr. Susanne Lutz-Schuhbauer im Jahr 2022 eine wesentliche Rolle bei der Betreuung der ambulanten Patienten übernommen.

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.

# M. Parkinson und andere neurodegenerative Parkinson-Syndrome

Die Teilnahme der Ambulanz für Bewegungsstörungen als Studienzentrum an klinischen Prüfungen neuer Therapieverfahren bei M. Parkinson wurde 2022 auf hohem Niveau mit Frau Dr. L. Bârlescu als Studienärztin sowie dem Study Nurses-Team J. Seifert und S. M. Schüle fortgeführt. Die Ziele der insgesamt 11 laufenden bzw. neu initiierten klinischen Studien zu Morbus Parkinson und anderen neurodegenerativen Parkinsonsvndromen waren es. Substanzen zu identifizieren, die den klinischen Verlauf dieser progredienten Erkrankung günstig beeinflussen können und die symptomatische Therapie insbesondere bei motorischen Fluktuationen und dem Spektrum der nichtmotorischen Symptome zu verbessern helfen. Das Studienzentrum Ulm gehörte hierbei in mehreren Studien zu den Top-Rekrutierern. Ulm war zudem Zentrum der nun abgeschlossenen multizentrischen Patientenregister- und Beobachtungsstudie ProPSP

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. Bârlescu and the study nurses team Sandra M. Schüle and Julia Seifert. The aim of the total 11 novel or ongoing clinical trials for neurodegenerative Parkinsonian syndromes was to identify drugs which have a positive effect on the clinical course of these progressive diseases, including trials with antibodies against the pathological substrate as a causal therapy approach. In addition, the focus was to improve the symptomatic therapy for motor fluctuations and the spectrum of nonmotor symptoms. The Ulm clinical trial centre is amongst the top recruiters in many of these studies, and Ulm was also the center of the (now completed) multicenter patient registry and observational study ProPSP on PSP and the FEEMSA study on "systematic recording of examination findings of the larynx in patients with atypical Parkinson's syndrome" in MSA.

The Outpatient Clinic for Movement Disorders recruited patients in the DESCRIBE-PD registry study within its participation in the DZNE site Ulm and was also the center of the registry study "Longitudinal cohort study of patients with Parkinson's disease (LOC-PD) in early and late disease stages" as part of the DIFUTURE consortium.

All state-of-the-art therapeutic options are offered for the treatment of neurodegenerative Parkinsonian disorders. (Semi-)Invasive procedures are avai-

zur PSP und der FEEMSA-Studie zur "systematischen Erfassung der Untersuchungsbefunde des Kehlkopfes bei Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom" bei MSA.

Die Arbeitsgruppe schloss im Rahmen ihrer Beteiligung am DZNE-Zentrum Ulm die vorgesehene Anzahl an Patienten in die Registerstudie DESCRIBE-PD ein und war zudem 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.

In der Therapie des Morbus Parkinson werden alle modernen therapeutischen Optionen angeboten. Neben dem Einsatz von intermittierender/kontinuierlicher subkutaner Applikation von Apomorphin wird insbesondere die kontinuierliche Gabe von L-DOPA als Suspension über Pumpe via PEJ (LCIG und seit 2021 LECIG) bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung an einem wachsenden Patientenkollektiv eingesetzt.

Die Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm (Dr. U. Baezner) zur Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation (DBS) mit Zielpunkt Nucleus subthalamicus wurde durch Oberarzt Dr. Ruf 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 Pa-

la-ble; in particular, we use continuous administration of L-DOPA as an intestinal gel (LCIG or LECIG, respectively) 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 Parkinson's syndromes, in addition to the clinical examination including the standardized collection of scores of motor or non-motor symptoms and the video-oculographic examination (see 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 parkinsonism conducted in 2022, please cf. the chapter by the Computational Neurolmaging Working Group.

Patients with neurodegenerative parkinsonian syndromes are registered in the Department's biobank, including specific projects within the successful col-laboration with Prof. K. Danzer.

# Restless legs syndrome

In the outpatient clinic for restless legs syndrome (RLS), we collaborate very tienten 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 Parkinsonsvndrome sowie die nuklearmedizinische Bildgebung. Hinsichtlich der zahlreichen wissenschaftlichen Studien zum Advanced Neuroimaging wird auf entsprechende Abschnitte im Beitrag der Arbeitsgruppe für Computational Neuroimaging verwiesen.

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

# **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

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.

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, Dr. W. Ruf, Doctor-medic L. Barlescu, Dr. K. Engelhardt, Dr. S. Lutz-Schuhbauer

# 4.8 Huntington-Zentrum

# Huntington-Ambulanz Leiter:

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

# 4.8 Huntington's Disease Center

# Head of HD Outpatient Service:

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



## Ärzte:

Dr. rer. nat. K. Lindenberg Med. Univ. Dr. (MUDr) A. Mühlbäck Dr. med. Daniel Rapp (bis 30.11.2022) Olga Kuwarzina

# **Study Nurses:**

A. Schneider S. Trautmann

H. Rafler (01.04.2022 bis 31.12. 2022)

# Neuropsychologie:

M. Sc.-Psych. W. Frank

# Psychotherapie:

M. Sc.-Psych. S. Spohn

#### **Doktoranden:**

cand. med. P. Bausewein cand. med. C. Gries cand. med. M. Heyd cand. med. A. Pachollek cand. med. L. Stahuber

### Physicians:

Dr. rer. nat. K. Lindenberg Med. Univ. Dr. (MUDr) A. Mühlbäck Dr. med. Daniel Rapp (until 30.11.2022) Olga Kuwarzina

# **Study Coordinators/Nurses:**

A. Schneider

S. Trautmann

H. Rafler (from 01.04.2022 until 31.12. 2022)

# 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. L. Stahuber

## Med. Fachangestellte:

M. Igbineweka (bis 01.06.2022)

H. Jerbi (bis 01.07.2022)

#### MTA:

A. Beer

H. Jäger

# Ernährungsberatung:

T. Ruschitzka

# Sozialberatung:

E. Sonnenfroh

# <u>Europäisches Huntington-Netzwerk</u> (EHDN)

## Projektmanagement:

F. Steck

### **Event Management:**

S. Bartosch (bis 31.12.2022)

F. Bernsdorff (ab 16.08.2022)

# IT und zentrale Koordination:

K. Barth

# Med. Dokumentation und Sprachbereichskoordination:

T Kelm

F. Tita

K. Vitkin

L. Walter

A. Zanotti

A. Zeller

E. Singer-Mikosch (seit 01.11.2022)

#### Wissenschaftliche Mitarbeiter

Y. Seliverstov (seit 11.08.2022)

R. Niyazov (seit 11.08.2022)

# **Medical Support Staff:**

M. Igbineweka (unitl 01.06.2022)

H. Jerbi (until 01.07.2022)

#### Technicians:

A. Beer

H. Jäger

#### Dietician:

T. Ruschitzka

#### Social Workers:

E. Sonnenfroh

## <u>European Huntington's Disease</u> Network (EHDN)

# **Project Manager:**

F. Steck

#### **Event Management:**

S. Bartosch (until 31.12.2022)

F. Bernsdorff (since 16.08.2022)

#### IT and Central Coordination:

K. Barth

#### Monitoring and Language Area Coordination/Medical Documentation:

T Kelm

F. Tita

K. Vitkin

L. Walter

A. Zanotti

A. Zeller

E. Singer-Mikosch (since 01.11.2022)

#### **Scientists**

Y. Seliverstov (since 11.08.2022)

R. Niyazov (since 11.08.2022)

Die zentrale Aufgabe der Huntington-Spezialsprechstunde des Huntington-Zentrums Ulm ist die Beratung, Behandlung und umfassende Betreuung von PatientInnen mit der Huntington-Krankheit (HK) und deren Familien. Dazu gehört auch die Beratung potentieller TrägerInnen der Huntingtontypischen Genveränderung, 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 PatientInnen und Mitaliedern von HK-Familien die Möglichkeit, aktiv zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung beizutragen. Hier ist zunächst die Teilnahme an großen multizentrischen Beobachtungsund Biomarker-Studien wie ENROLL-HD und deren Substudie HDClarity zu nennen, aber auch an kleineren monozentrischen Untersuchungen. Das Studienzentrum beteiligt sich ebenfalls an der Mehrzahl der aktuell durchgeführten Medikamentenprüfungen, bei denen neue potentielle Therapien der HK untersucht werden

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 therapies for HD.

In addition, the Central Coordination of the European Huntington's Disease Network (EHDN, www.ehdn.org) is

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 2022

Die weltweite Beobachtungsstudie ENROLL-HD steht HK-PatientInnen. präsymptomatischen TrägerInnen der HK-typischen Genveränderung, Risikopersonen für die Trägerschaft 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 PatientInnen mit HK für große klinische Studien zu vereinfachen.

Im Jahre 2022 erreichte die Rekrutierung weltweit 28.934 Teilnehmer (21.194 davon aktiv) in über 150 Enroll-HD-Zentren in 23 Ländern eingeschlossen, davon über 4322 Teilnehmer allein in Deutschland. Ulm war das erste Enroll-HD-Zentrum in Europa und hat mittlerweile 668 Studienteilnehmer eingeschlossen, womit

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 2022

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 2022, the recruitment of ENROLL-HD reached 28,934 participants distributed over 150 Enroll-HD centres in 23 countries, including over 4322 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 recruitment, has now included 668 study participants, making it the third largest ENROLL-HD site in Germany and the sixth largest worldwide. In 2022, 38 participants were newly enrolled in

es aktuell hinsichtlich der Rekrutierung an 6. Stelle weltweit und an 3. Stelle in Deutschland steht. Im Jahr 2022 konnten in Ulm 38 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 Pl in Ulm.

Die im Rahmen von Enroll-HD und der Vorläufer-Studie REGISTRY von den Teilnehmenden 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 Huntington). Anhand des unter Einbindung von K. Barth aus Ulm alle zwei Jahre herausgegebenen Periodic Data Set von Enroll-HD (https://enroll-hd.

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 between different autoimmune diseases and the HD mutation and phenotype.

As a sub-study of ENROLL-HD, the HDClarity study (NCT02855476) con-

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 2022 HDClarity (NCT02855476) fortgesetzt. Diese 2017 initiierte Beobachtungsstudie mit Prof. Dr. Jan Lewerenz als lokalem PI ist ein multinationales Proiekt, bei dem vorerst bis zu 1200 Liquor- und Plasmaproben von klinisch in Enroll-HD-Studie charakterisierten HK-PatientInnen, die HKtypische Genveränderung tragenden und KontrollprobandInnen 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 2022 konnten für diese Studie in Ulm 10 der weltweit 94 weiteren Teilnehmenden rekrutiert werden. Damit erreichte in Ulm die Rekrutierung für HDClarity in 2022 64 Teilnehmende.

In 2022 wurde dann die Studie PRidopidine's Outcome On Function in Huntington Disease (PROOF-HD) begonnen (NCT-Nr.: 04556656). Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, placebokontrollierte, doppelblin-

tinued in 2022 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 EN-ROLL-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 2022, recruitment for HDClarity in Ulm reached 64 participants by enrolling 10 of 94 new participants worldwide.

In 2022, the Pridopidine's Outcome On Function in Huntington Disease (PROOF-HD) study (NCT No: 04556656) was continued in Ulm. This is a multicenter, placebo-controlled, double-blind phase II 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, we started recruitment for the Vibrant-HD study (A Dose Range Finding Study With Open-Label Extension to Evaluate the Safety of Oral LMI070/Branaplam in Early Manifest Huntington's Disease, NCT-Nr.: 05111249) in 2022. Vibrant-HD is a multicenter, placebo-controlled, double-blind phase II safety and dosefinding study by Novartis that investigates the splice modulator branaplam in HD. Splice modulators represent a new class of molecules that by indu-

de Phase II-Medikamentenstudie der Firma Prilenia zur Prüfung der Sicherheit, klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit des Sigma-Rezeptor-Agonisten Pridopidin bei HK-PatientInnen. In diese Studie wurde mit 18 Teilnehmenden im Jahre 2022 in Ulm weitergeführt.

Im Jahre 2022 wurde die Stude Vibrant-HD (A Dose Range Finding Study With Open-Label Extension to Evaluate the Safety of Oral LMI070/Branaplam in Early Manifest Huntington's Disease, NCT-Nr.: 05111249) begonnen. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Phase II-Medikamentenstudie der Firma Norvartis zur Prüfung der Sicherheit und Findung einer verträglichen Dosis des Spleißmodulators Branaplam bei HK-PatientInnen. Spleißmodulatoren sind eine neue Klasse von Molekülen, die durch sie induziertes aberrantes Spleißen der Huntingtin-mRNA zu einer verkürzten Form dieser mRNA führen, die dann abgebaut wird. Hierdurch sollen die Spiegel an Huntingtin-Protein in den Zellen, insbesondere im Gehirn, reduziert werden. In diese Studie wurden in Ulm zwei PatientInnen eingeschlossen. Es stellte sich jedoch heraus, dass dieser Wirkstoff schon bei der niedrigsten Dosis zu neuropathischen Nebenwirkungen führen kann, so dass die Rekrutierung und die Dosierung noch in 2022 wieder ausgesetzt wurde. Die Teilnehmenden werden im Rahmen der Studie weiter beobachtet. um die Rückbildung der Symptome zu erfassen

cing aberrant splicing of Huntingtin mRNA leads to shortened forms of this mRNA, which in turn is rapidly degraded. The intention is to reduce Huntingtin-protein levels, especially in the brain, via this mechanism. In Ulm two patients were enrolled in this studv. However, safety data indicated that branaplam, even in the lowest dose tested, induced neuropathic changes. Thus, recruitment and drug administration were stopped. Still, already enrolled participants are still being monitored closely regarding the remission of probable side effects after drug discontinuation.

The Voice-HD study was continued in 2022. 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 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.

Die Voice-HD-Studie wurde ebenfalls im Jahre 2022 weitergeführt. 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-PatientInnen mittels quantitativer akustischer Analyse Veränderungen identifiziert werden, die Biomarker für den Krankheitsbeginn und -progress darstellen könnten.

Als multizentrisches Proiekt wurde das 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.

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.

## 4.9 Neuromuskuläre Erkrankungen

## Leiter/in: PD Dr. A. Rosenbohm

## 4.9 Neuromuscular Outpatient Clinic

#### Head:

PD Dr. A. Rosenbohm



### Ärzte:

Prof. J. Kassubek (OA-Vertretung)

Dr. A. Wassner

Dr. T. Fangerau

Dr. K. Lindenberg

Dr. D. Dodier

Dr. W. Thier-Messner

Dr. J. Madeiska

K. Chadraabal

Dr. F. Herrera

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 minder-

#### Team:

Prof. J. Kassubek (CS Deputy Head)

Dr. A. Wassner

Dr. T. Fangerau

Dr. K. Lindenberg

Dr. D. Dodier

Dr. W. Thier-Messner

Dr. J. Madeiska

K. Chadraabal

Dr. F. Herrera

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

jährigen Patienten aus demselben Erkrankungsspektrum mit dem Sozialpädiatrischen Zentrum Ulm (SPZ, Leiter Prof. S. Cirak). 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 (Myositiden, Myasthenie) und sind auch für M. Pompe (Enzymersatztherapie mit Alglucosidase alfa und Avalglucosidase alfa) etabliert. Bei M. Pompe haben wir auch die Möglichkeit und Betreuung in der Heimersatztherapie etabliert.

Im Jahr 2022 wurde etwa 700 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

(SPZ, Head: Prof. S. Cirak). Patients with muscular diseases and cardiac involvement are cared for separately in a cardiac insufficiency consultation together with colleagues from the Cardiological 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 (for myositis and myasthenia) and are also established for Pompe disease (enzyme replacement therapy with Alglucosidase alfa and Avalglucosidase alfa). For Pompe disease, we have also established the possibility and care in home replacement therapy.

In 2020, about 700 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

enger Absprache mit dem Muskellabor am RKU. Von den ärztlichen Mitarbeitern der Ambulanz ist Frau PD Dr. Rosenbohm Mitalied der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. und seit 2011 Mitglied im Muskeldystrophie-Netzwerk (MD-NET), einem vom BMBF geförderten Exzellenznetzwerk. Das Muskeldystrophie Netzwerk (MD-NET) ist eine deutschlandweite vom BMBF geförderte Arbeitsgemeinschaft zur Verbesserung der medizinischen Versorgung von Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen (Förderkennzeichen 01GM0887). Das MD-NET bündelt Kompetenzen aus ganz Deutschland zur Erforschung von Muskeldvstrophien 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 unterschied-

Gesellschaft für Muskelkranke e.V.) and since 2011 has been a member of the Muscular Dystrophy Network (MD-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 outpatient clinic for mitochondriopathies (Dr. Lindenberg, PD Dr. Rosenbohm), after Ulm has also become the location of the Mito-NET

licher Standorte und Forschungseinrichtungen vereint unterschiedliche Disziplinen und dient der besseren Erforschung von Grundlagen in der Entstehung verschiedener seltenen Muskelerkrankungen. Neu ist eine eigene Sprechstunde für Mitochondriopathien (Dr. Lindenberg, PD Dr. Rosenbohm), nachdem Ulm auch Standort des MitoNETs 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) Mitochondriopatien bearbeitet bei (MELAS-Syndrom, MERRF-Syndrom, chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie. Kearns-Sayre-Syndrom). Parallel untersuchen wir auch Patienten mit Muskeldystrophien auf Beteiliauna (Kardio-MRT. kardiale Eventrecorder, Therapie der Herzinsuffizienz).

Es besteht eine Kooperation mit Prof. Rottbauer/Prof. Dr. Buckert/Prof. Imhof aus der Abteilung Innere Medizin II (Kardiologie) sowie Prof. Beer (Radiologie) und Prof. Kassubek. In 2022 gelang es, Forschungsgelder der DGM für SBMA Patienten einzuwerben, um den Zusammenhang von Laborwerten, kardiovaskulären Risikofaktoren und Atheromatose zu charakterisieren. Die Studie wurde Ende 2022 gestartet,

Scientific projects of the working group 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. Rott-bauer/Prof. Dr. Buckert/Prof. Imhof from the Department of Internal Medicine II (Cardiology) as well as Prof. Beer (Radiology) and Prof. Kassubek. In 2022, we succeeded in attracting DGM research funding for SBMA patients to characterize the association of laboratory values, cardiovascular risk factors and atheromatosis. The study was initiated in late 2022 and recruitment will occur over 1 year.

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 die Rekrutierung wird über 1 Jahr stattfinden

Eine enge sowohl wissenschaftliche als auch klinische Zusammenarbeit besteht mit der von Herrn Prof. Dr. Kassubek geleiteten Arbeitsgruppe für Bildgebung hinsichtlich des standardisierten Einsatzes der Kernspintomographie der Muskulatur bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Hier werden sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich kernspintomographische Untersuchungen bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Die Auswertung der Untersuchungen erfolgt einerseits unter klinisch differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten, weiterhin sollen die bildmorphologischen Charakteristika von verschiedenen Myopathien mit den Ergebnissen von Skelettmuskelbiopsien und elektromyographischen Untersuchungen korreliert werden.

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

both outpatient and inpatient settings. The evaluation of the examinations is 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.

For advanced diagnosis in patients with cardiac involvement and suspected hereditary amyloid neuropathy (TRAMM), genetic diagnosis for TTRFAP mutation is offered (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

## Onkologische Fachpflegekraft:

S. Hinze

Schwerpunkt der Neuroonkologischen Sprechstunde ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren des ZNS, aber auch Patientlnnen 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

## Specialised oncology nurse:

S. Hinze

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.

Entsprechend der deutlich verbesserten interdisziplinären Betreuung von PatientInnen mit neuroonkologischen Krankheitsbildern konnte die Zahl der Ambulanzkontakte 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 PatientInnen mit Hirntumoren an einer strukturellen Epilepsie leiden, steht auch die Optimierung der antikonvulsiven Medikation im Mittelpunkt. Um eine optimale Versorgung der PatientInnen sowohl hinsichtlich der fachneurologischen als auch fachonkologischen Aspekte zu gewährleisten, besteht seit September 2016 eine interdisziplinäre Kooperation mit der ZNS-Ambulanz der Klinik für Innere Medizin III unter der Leitung von Frau Dr. Regine Mayer-Steinacker und seit deren Verabschiedung in den Ruhestand 2022 unter der Leitung von Dr. Alexander Grunenberg.

Als weiterer Fokus wird während jedem Ambulanzkontakt die Notwendigkeit einer psychoonkologischen sowie 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 2022, 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 and after her retirement in 2022 Dr. Alexander Grunenberg.

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

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 PatientInnen mit Tumoren des zentralen Nervensystems zur Verfügung und unterstützen PatientInnen 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 PatientInnen in unserer Klinik befinden sich im Aufhau

Die interdisziplinäre Betreuung von PatientInnen mit Neuroonkologischen Tumoren in der Neuroonkologischen Sprechstunde ist ein Teilbereich der Versorgung dieser PatientInnen innerhalb des Comprehensive Cancer Centers Ulm (CCCU), das als onkologisches Spitzenzentrum durch die Deutsche Krebshilfe gefördert wird. Die anderen Behandlungspartner sind neben der Klinik für Innere Medizin III, die Klinik für Neurochirurgie der

the patients and their families to find the best possible care by organising appropriate professional nursing care (e.g., community health care centre) or with finding a place in a special care facility.

The outpatient clinic for patients with neuro-oncological tumours as well as 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 neurooncological diseases. The NOZ is coordinated by Dr. R. Kassubek and headed by Dr. J. Engelke, Dept. of Neurosurgery.

In addition, we were able to recruit

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 PatientInnen mit Tumoren des zentralen Nervensystems in der Neuroonkologischen Tumorkonferenz vorgestellt, um im interdisziplinären Austausch die bestmögliche Therapie zu gewährleisten. Auch im Jahr 2022 wurde das seit Oktober 2017 bestehende Neuroonkoloaische Zentrum Ulm von OnkoZert im Rahmen eines Überwachungsaudits erneut für eine 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 PatientInnen mit Tumorerkrankungen weiter zu optimieren, werden seit 2017 alle PatientInnen 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 sozialmedizinische Betreuung in einem interdisziplinären Setting zum Spektrum der wöchentlispecialised oncology nurses to our team in order to establish an additional care system for patients with CNS tumours and disease- or therapy-associated symptoms, including support of the family and other caregivers and the evaluation of the need further psychooncological care in an inter-disciplinary setting.

#### Scientific focus

Beyond clinical care, in 2022, the infrastructure at the scientific level was further developed in the field of neurooncology 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

chen Visiten.

#### Wissenschaftlicher Fokus

Neben der klinischen Versorgung von neuroonkologischen PatientInnen 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 computerbasierten Imaging-Methoden, 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 PatientInnenrekrutierung 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 PatientInnen mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen (PNS) und, hier z.T.

known cancer. Important diagnostic markers are onconeural and anti-neuronal antibodies in the blood and / or cerebrospinal fluid (CSF), which are analysed at the RKU's CSF Laboratory by J. Lewerenz, MD and Prof. Hayrettin Tumani, MD. Patient care focusses on the immune suppressive medication and the coordination of long-term follow-up care with regular check-ups for cancer in patients suffering from a paraneoplastic neurological syndrome without previously detected tumour. As the forth largest of the >60 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 again granted financial support by the Bundesministerium für Bildung und Forschung for a 3-yearperiod starting in 2022.

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.

in Kooperation mit der Sprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen, Leiter Prof. Hayrettin Tumani, PatientInnen mit fakultativ paraneoplastischen Autoimmunencephalitiden in der Sprechstunde für paraneoplastische Syndrome und Autoimmunencephalitiden (Prof. Dr. Jan Lewerenz) betreut oder PatientInnen 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 PatientInnenbetreuung sind hier die Steuerung der Immunsuppression und die Koordination der längerfristigen wiederholten Tumorsuche bei PatientInnen hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines PNS ohne bisher entdeckten Tumor

Als viertgrößtes der >60 aktiven Zentren des German Network for REsearch on Autoimmune Encephalitis (GENERATE) werden im Rahmen dieser Sprechstunde PatientInnen mit paraneoplastischen Syndromen und Autoimmunencephalitiden in die deutschlandweite GENERATE-Registerstudie eingeschlossen und nachverfolgt. Ziel dieses Registers ist die Verbesserung der Diagnose und Therapie der Erkran-

kungen. Hierfür besteht ab November 2022 eine erneute 3-jährige Förderung durch das BMBF.

Themen, die vor Ort analysiert werden, sind die typischen Liquorbefunde bei PatientInnen 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), 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). Zusätzlich lief für den Bereich der PNS im Jahre 2022 die 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 PatientInnen mit PNS als auch deren Auswirkung auf der Tumorwachstum untersucht werden.

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



Während motorische Funktionseinschränkungen selbst für Laien in den meisten Fällen sofort erkennbar sind. werden Beeinträchtigungen der sogenannten "höheren zerebralen Funktionen" nicht selten übersehen. Dies ist fatal, da selbst subtile Defizite in diesem Bereich, wie z. B. Einschränkungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Sprache oder der Handlungs- und Verhaltenssteuerung, die Alltagsfunktionalität deutlich beeinträchtigen und ihre Wiederherstellung massiv erschweren, z. T. sogar verunmöglichen können. Da zahlreiche Erkrankungen des Zentralnervensystems mit kognitiven Störungen einhergehen und diese auch unter differentialdiagnostischen Gesichtspunkten große Bedeutung haben, da sie oft der erste Hinweis auf die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung sind, ist ihre frühzeitige Erfassung und Behandlung von herausragender Bedeutung.

While motor deficits are immediately recognizable in most cases, impairments of the so-called "higher cerebral functions" are often overlooked. This is fatal because even subtle deficits in this area, such as deficits of memory, attention, language or action and behavior control, can significantly impair everyday functionality. Since numerous diseases of the central nervous system can cause cognitive impairment and cognitive deterioration may be often the first indication of the development of a neurodegenerative disease, it's early detection and treatment is of outstanding importance.

Our outpatient clinic for neurological and neuropsychological rehabilitation, which has existed since 2004, offers people with primarily non-dementia neurological diseases the possibility of comprehensive neuropsychological diagnostics as well, if necessary, a recommendation about rehabilitation

Mit unserer seit dem Jahr 2004 bestehenden Spezialambulanz für neurologische und neuropsychologische Rehabilitation eröffnen wir Personen mit primär nicht-dementiellen neurologischen Erkrankungen sowie Behandelnden ohne eigene neuropsychologische Abteilung die Möglichkeit einer umfassenden neuropsychologischen Diagnostik einschließlich einer Beratung hinsichtlich evtl. erforderlicher Therapiemaßnahmen.

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.).

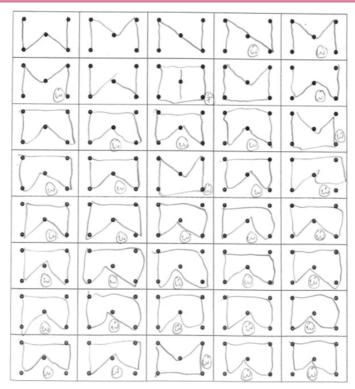


Abbildung: Ausgeprägte Perseverationstendenz im 5-Punkte-Test mit be-ständiger Wiederholung einiger weniger Verbindungsmuster anstatt, wie gefordert, möglichst viele unterschiedliche Designs zu generieren

Figure: Pronounced perseveration tendency in the 5-point test with constant repetition of a few connection patterns instead of generating as many different designs as possible, as required.

Zur Anwendung kommen auf die individuelle Fragestellung abgestimmte psychometrische Testverfahren, zudem erfolgen ein detailliertes Anamnesegespräch sowie eine sorgfältige klinische Beurteilung, die im Bedarfsfall durch weitere diagnostische Maßnahmen (MRT, EEG etc.) ergänzt werden kann.

Das breite Versorgungsangebot unserer Klinik, das neben der Akutbehandlung auch die medizinisch-berufliche Rehabilitation einschließlich einer neurogeriatrischen Station umfasst. eröffnet dabei grundsätzlich auch die Möglichkeit einer Weiterbehandlung vor Ort, die von der stationären Frührehabilitation (Phase B und C) über die Anschlussheilbehandlung (Phase D) bis hin zur teilstationären Rehabilitation alle wesentlichen Rehabilitationsstufen und -angebote (PC-gestütztes Funktionstraining: alltagspraktische Hilfen Therapie von Sprach-, Sprech-, Schluck- und Stimmstörungen) abdeckt. Erscheint dies erforderlich, gestattet die enge Vernetzung mit den anderen an unserer Klinik angesiedelten Ambulanzen zudem eine unkomplizierte und zügige Weiterverweisung.

The structural combination of acute care and medical and occupational rehabilitation as well as the clinic for neurogeriatry under one roof basically opens up the possibility of further treatment on site, from inpatient early rehabilitation (phases B and C) to followup 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-Graft

Zusatzbezeichnungen: Spezielle Schmerztherapie, Palliativmedizin

## 4.12 Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes

#### Head:

Dr. P. Fathinia-Grafl

Additional designation: Special pain therapy, Palliative medicine



Der Schwerpunkt in der ambulanten Betreuung von neurologischen Schmerzpatienten liegt 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

The neurological pain outpatient clinic, which is part of the interdisciplinary UIm 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 selected for admission in our clinic, primarily in order to improve their con-

zur Optimierung der Analgesie. Unter anderem befinden sich hierunter Patienten mit einer Exazerbation eines primären Kopfschmerzsvndroms. 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 dition 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.

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 UIm Pain Centre for continuing medical education are awarded continuing education points by the Baden-Württemberg Sta-

über die chronische Migräne hinaus gehend Patienten mit Schmerzsyndromen bei Dystonien und Spastik mit beurteilt 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 sowohl initial nur virtuelle und im Anschluss auch Treffen an der Universitätsklinik Ulm, um komplexe Kasuistiken und multimodal geführte Patienten zu besprechen. Im gemeinsamen Austausch erfolgen regelmäßige neurologisch konsiliarische Stellungnahmen bei neurologischen Schmerzpatienten der Universitätsklinik Ulm.

te Medical Association to obtain the professional development certificate. Colleagues experienced in pain therapy from all disciplines regularly come together to exchange experiences and to discuss cases that are proving difficult to treat.

## Weiterbildungen und Fortbildungen:

Als Teil des interdisziplinären Schmerzzentrums in Ulm beteiligten wir uns mit mehreren Vorträgen erneut am diesjährigen 80-stündigen Schmerzkurs mit Vorträgen für die Weiterbildung zur "Speziellen Schmerztherapie", mit Fokus auf schmerzassoziierte Krankheiten in der Neurologie wie Muskelschmerz und neuropathischer Schmerz.

Zudem fand erstmals das Curriculum zur Weiterbildung "Algesiologische Fachassistenz" im RKU statt, welches von uns mit zahlreichen Vorträgen intensiv mitgestaltet wurde. Hieran nahmen Pflegefachkräfte sowohl aus dem RKU als auch aus externen Krankenhäusern mit Erfolg teil.

Einmal monatlich finden 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.

## 4.13 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek Dr. E. Goldberg-Bockhorn\*



## 4.13 Vertigo and Balance Disorders Outpatient Clinic

#### Head:

Prof. Dr. J. Kassubek Dr. E. Goldberg-Bockhorn\*



## Ärzte:

S. Ileva

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. Nahezu 20% der Allgemeinbevölkerung und fast die Hälfte aller über 80jährigen Menschen berichten in Studien, 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 "Schwindel und Gleichgewichtsstörungen" als Kooperation der Klinik für Neurologie

#### Team:

S. Ileva

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. Nearly one fifth of the general population and nearly half of the aged population over 80 years report that they already have suffered from vertigo or dizziness. It is of note that the symptoms summarized under these terms by patients are heterogeneous and allow for a wide range of possible differential diagnoses. Immediate access to all diagnostic procedures, especially to diagnose acute etiologies like stroke, is mandatory for emergency patients with vertigo, thus a dedicated expertise also helps emergency patients in both departments.

The Interdisciplinary Vertigo and Ba-

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 interdisziplinären Sprechstunde am Universitätsklinikum Ulm. und die Anzahl der Ambulanzkontakte der interdisziplinären Sprechstunde bestand im Jahr 2022 auf hohem Niveau fort.

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 umfassenden Diagnostik von Patienten mit dem Symptom "Schwindel" 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 HNO-ärztlichen

lance 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. In 2022, a high number of patients were diagnosed and treated in the Interdisciplinary Vertigo and Balance Disorders Outpatient Clinic.

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 a board-certified ENT specialist 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, somatosensory evoked potentials
- c/oVEMP (vestibular-evoked myogenic potentials)

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.

- 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

## 4.14 Neuro-urology

#### Team:

Dr. med. O. Schindler\*
Prof. Dr. med. J. Kassubek



J. Giesche\* Dr. med. T. Fangerau

(\*Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie)

J. Giesche\* Dr. med. T. Fangerau

(\*Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie)

Funktionsstörungen im Urogenitaltrakt haben in der Regel eine erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität. Harninkontinenz. Schmerzen 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 2022 das Leistungsspektrum wegweisend erweitern. Um dem hohen Versorgungsbedarf der Patienten mit neurogener Funktionsstörung des Harntraktes gerecht zu werden, wurde das neuro-urologische Port-

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 2022, the interdisciplinary neurourology unit could 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 further optimised so that complex neuro-urological services can also be offered within the RKU clinics. folio ergänzt. Immer mehr komplexe neuro-urologische Leistungen können innerhalb der RKU-Kliniken angeboten werden. Neben der Uro-Sonographie, der Harnblasenspiegelung, der intravesikalen Botulinumtoxininiektion 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 PatientInnen zur Verfügung. Mit der neu geschaffenen Möglichkeit zur röntgenologischen Darstellung des unteren Harntraktes über eine Kooperation mit der Abteilung für Radiologie und Neuroradiologie, RKU (Chefärztin PD Dr. K. Kreiser) wurde ein weiterer Meilenstein erreicht.

Die mittlerweile etablierte neuro-urologische Rotation wird aktuell durch Herrn Julian Giesche besetzt. Er hat unser Team seit Januar 2022 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 ZuIn 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 also for multimorbid patients. In addition, we have the opportunity for uro-radiological services thanks to a cooperation with the Dept. of Radiology and Neuroradiology, RKU (head, PD Dr. K. Kreiser). The now established neuro-urological rotation is currently staffed by Mr Julian Giesche since December 2022.



Bild: Miktionszysturethrographie mit Darstellung Harnblase und vesikoureterorenalem Reflux

Image: Micturition cysturethrography showing urinary bladder and vesicoureterorenal reflux.

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-

gang 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 2022 wurden über 250 PatientInnen ambulant gesehen, entsprechend einer erneuten deutlichen Steigerung der Fallzahl um etwa 30%.

Wir sind Mitglied des interdisziplinären Kontinenz- und Beckenbodenzentrums der Universitätsklinik Ulm und 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. Dank der exzellenten Zusammenarbeit der Urologischen und der Neurologischen Universitätsklinik wollen wir gemeinsam die wissenschaftlichen Grundlagen für das neuro-urologische Feld in Ulm weiter entwickeln.

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 2022, over 250 patients received outpatient treatment, i.e., a further increase in the number of cases by about 30%.

We are a member of the interdisciplinary continence and pelvic floor centre 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. Thanks to the excellent cooperation between the Urological and the Neurological University Hospital, we aim to jointly further develop the scientific basis for the neuro-urological field in Ulm University Hospital.



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

# 4.15 Cerebrovascular outpatient / Cerebrovascular Working Group

#### Head:

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



#### Ärztliche Mitarbeiter:

K. Kirchmeier (Studienarzt)

L. Novikova (Studienärztin)

S. Tribic

## **Study Nurse:**

A. Schirmer

Die cerebrovaskuläre Arbeitsgruppe nahm 2022 an 12 verschiedenen klinischen Studien teil. Neben Register-Studien und nicht-interventionellen Beobachtungsstudien wurden überwiegend Interventionsstudien im Bereich der Akuttherapie aber auch Sekundärprophylaxe durchgeführt.

Auch 2023 werden zu den bestehenden Studien neue Studien der Phasen III im Bereich der Sekundärtherapie geplant. Seit Ende 2021 wurde das Team durch Herrn K. Kirchmeier als Studienarzt verstärkt und Ende 2022 von Frau L. Novikova ergänzt.

Ein besonderer Dank gilt erneut unse-

## Physicians:

K. Kirchmeier (study investigator)

L. Novikova (study investigator)

S Tribic

## **Study Nurse:**

A. Schirmer

In 2022 the cerebrovascular working group took part in 12 different ongoing clinical trials, which were predominantly interventional studies, besides the register and non-interventional observational studies. In addition to the existing studies, new phase III studies in the area of secondary stroke prevention are planned for 2023. From 2022, the team will be strengthened by Mrs. L. Novikova 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

rer Study Nurse Frau Schirmer für ihre exzellente Arbeit.

Wissenschaftlich wurden durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe Publikationen in internationalen Journalen veröffentlich und wissenschaftliche Vorträge und Präsentationen auf nationalen und internationalen Kongressen gehalten. Neben den laufenden Projekten wurden weitere 3 Projekte gestartet, sodass aktuell 11 Doktoranden durch die Arbeitsgruppe betreut werden. Zwei Doktorarbeiten konnten 2022 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 8 Kliniken: RKU Ulm. Uniklinik Ulm Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinikum Heidenheim, Klinikum Biberach, Klinikum Aalen, Klinikum Schwäbisch Gmünd und Klinikum Christophsbad Göppingen 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 Möglichkeiinternational journals, hold scientific lectures and gave presentations at national and international congresses. In addition to the current projects, three further projects have been started so that currently 11 MD students are supervised by the working group. Two doctoral theses were successfully completed in 2022.

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 8 institutions (RKU Ulm, Uniklinik Ulm Bundeswehrkrankenhaus Ulm. Klinikum Heidenheim, Klinikum Biberach, Klinikum Aalen, Klinikum Schwäbisch Gmünd, and Klinikum Christophsbad Göppingen) 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.

There are regular network meetings and morbidity and mortality conferences as well as a joint stroke symposium.

The in 2017 established weekly interdisciplinary case conference with neurologists, neuroradiologists and the participation of colleagues of neurosurgery and vascular surgery, also became a well-established board for

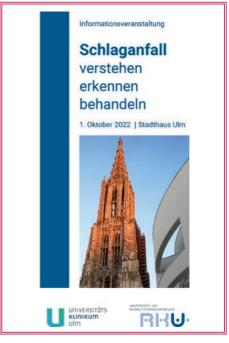
ten für gemeinsame wissenschaftliche Projekte. Es finden regelmäßig Netzwerktreffen und Morbiditäts- und Mortalitätskonferenz sowie ein gemeinsames Schlaganfallsymposium statt.

Auch die 2017 initiierte interdisziplinäre wöchentliche Fallkonferenz mit Neurologen, Neuroradiologen und Beteiligung der Kollegen der Neurochirurgie und Gefäßchirurgie wurde 2022 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 450 Patienten mit komplexen cerebrovaskulären Fragestellungen und Patienten für cerebrovaskuläre, sonographische Untersuchungen gesehen. Seit Mitte 2021 wird eine zusätzliche Spezialambulanz für cerebrale Mikroangiopathien angeboten.

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 gegründediscussing complex neurovascular patients in 2022.

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 450 patients with complex cerebrovascular issues and patients for cerebrovascular, sonographic examinations. An additional outpatient clinic for cerebral microangiopathies is available since mid-2021.

te Schlaganfall-Selbsthilfegruppe speziell für junge Betroffene und ihre Angehörigen. Dieser "Schlaganfall-Stammtisch" findet jeden ersten Montag im Monat statt. 2022 planten diese Gruppen nach Ihrer corona-bedingten Zwangspause erneute Gruppenaktivitäten

Unsere jährliche Aufklärungsaktion der regionalen Bevölkerung mussten bis 2021 pandemiebedingt pausiert werden. Erfreulicher Weise konnten wir diese regionale Aufklärungskampagne wieder anbieten. Am 1. Oktober 2022 fand im Stadthaus eine gut besuchte Informationsveranstaltung mit offener Fragerunde zum Thema: "Schlaganfall verstehen, erkennen, behandeln" statt, in der neben ärztlichen Vorträgen aus der Neurologie, Neuroradiologie und Augenheilkunde vor allem auch unsere Therapiegruppen referierten.

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 plened new group activities after the corona break.

Our annual educational campaign for the regional population had to be paused until 2021 due to the pandemic. Fortunately, we were able to offer this regional awareness campaign again. On October 1, 2022, a well-attended information event with an open question and answer session on the topic: "Understanding, recognizing, treating a stroke" took place in the town hall, in which, in addition to medical lectures from neurologists, neuroradiologists and ophthalmologist, our therapy groups gave lectures.



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

## 4.16 Stroke Unit

**Leitung:** Dr. K. Althaus

## 4.16 Stroke Unit

Head:

Dr. K. Althaus



## Vertretung:

Dr. S. Laible Dr. S. Müller

## Ärzte:

der Stroke Unit Rotation

Wie auch im letzten Jahr haben wir 2022 rund 1200 Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis im RKU behandelt, womit die Abteilung die zentrale Versorgungseinrichtung für Patienten mit frischem Schlaganfall im Großraum Ulm/Neu-Ulm ist. Dabei sind die cerebrovaskulären Ereignisse erneut mit den epileptischen Anfällen der häufigste Zuweisungsgrund der über 4600 Notfallvorstellungen in unserer Notaufnahme.

Von den allen Patienten mit einem cerebrovaskulären Ereignis wurde bei 3% eine retinale Ischämie, bei 21% eine TIA, bei 69,5% ein ischämischer Schlaganfall und bei 6,5% eine intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung oder subdurales Hämatom diag-

## Senior physician representation:

Dr. S. Laible Dr. S. Müller

## Physicians:

of the Stroke Unit rotation

As in the previous year, we treated around 1,200 patients with a cerebrovascular event at the RKU in 2022, 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 % were diagnosed with retinal ischemia, 21 % with a TIA, 69.5 % with an ischemic stroke and 6.5 % with intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage or subdural hematoma. The majority of these patients were treated in the stroke unit,

nostiziert. Diese Patienten wurden zum überwiegenden Anteil auf der Stroke Unit behandelt, welche als überregionale Versorgungseinheit durch die Deutschen Schlaganfall Gesellschaft (DSG) 2021 zuletzt 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.

which was last certified as a comprehensive 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 2022, as in previous years, the intravenous thrombolysis rate was exceedingly high in national as well as in international comparison, with 25% of all patients with ischemic stroke with a regular door-to-needle time of less than 30 minutes

2022 lag bei uns die intravenöse Lyserate erneut wie in den Voriahren sowohl im nationalen wie im internationalen Vergleich äußerst hoch bei 25 % 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 über 180 Schlaganfallpatienten mit proximalen Gefäßverschüssen schnell und effektiv interventionell mittels Thrombektomie behandeln werden. Von den 840 Patienten mit der Aufnahmediagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls wurden damit über 21 % 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 mit dem Ziel einer möglichst kurzen 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 180 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 840 patients diagnosed with ischemic stroke, over 21% 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

Zeitspanne prähospitalen 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 2022 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.

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.

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 2022 are once again evidence of the excellent work from the multi-professional stroke team of nurses, therapists and doctors. It reflects their enormous motivation and commitment to patient care at the highest level.

### 4.17 Notaufnahme

#### Leitung:

Prof. Dr. J. Kassubek

## 4.17 Emergency Unit

#### Head:

Prof. Dr. J. Kassubek



#### Ärzte der Notaufnahme:

Dr. K. Althaus (Oberärztliche Vertretung)

F. Herrera (01. Januar bis 11. März)

Dr. D. Dodier (01. Januar bis 30. April)

F. Greiner (01. Januar bis 31. Mai)

H. Seklawi (01, März bis 30, September)

Dr. D. Erhart (01. Mai bis 31. Dezember)

T. Wildermann (01. Juni bis 30. September)

J. Meier (01. Oktober bis 31. Dezember)

V. Still (01. November bis 31. Dezember)

Aufgrund der stetig wachsenden Zahl an notfällig vorgestellten neurologischen Patienten besteht seit 2016 die Notaufnahmestation im RKU, Im Jahr 2022 kam die Notaufnahme, weiterhin mit einem umfangreichen Hygienekonzept, ihrer Aufgabe in der Versorgung neurologischer Patientinnen/Patienten der Region nach: die Zahl der Notfall-Aufnahmen stieg mit über 4600 weiter gegenüber dem Voriahr an. So konnte die Notaufnahmestation den bei ihrer Einrichtung formulierten Anspruch einer optimierten Patienten-Akutbehandlung nach neuesten Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin und

#### Physicians:

Dr. K. Althaus (Senior physician representation)

F. Herrera (1st January until 11th March)

Dr. D. Dodier (1st January until 30th April)

F. Greiner (1st January until 31th Mai)

H. Seklawi (1st March until 30th September)

Dr. D. Erhart (1st Mai until 31th December)

T. Wildermann (1st June until 30th September)

J. Meier (1st October until 31th December)

V. Still (1st November bis 31th 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 2022, the emergency unit, with a strict hygiene concept, could care for more than 4,600 emergency patient admissions, with a further increase in comparison to 2021. 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-todate standards of evidence-based medicine

#### 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 wesentlicher Diagnostikbestandteil bei der Behandlung erweist.

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. Beyond stroke care, it could be shown that all neurological emergency patients benefit from the emergency unit's infrastructure.



Auch über die vaskulären Erkrankungen hinaus zeigte sich weiterhin, dass Patienten aus dem gesamten Spektrum neurologischer Erkrankungen von der Struktur der Notaufnahmestation profitieren. Durch die extrem enge räumliche Anbindung an die

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 angiogra-

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 2022 wurden durch das Team der Abteilung für Radiologie und Neuroradiologie, RKU (Chefärztin PD Dr. K. Kreiser) 183 Angiographien zur Revaskularisierung durchgeführt, entsprechend einer Steigerung um etwa 30% gegenüber dem Voriahr.

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.

phy unit. In 2022, 183 patients could be referred to catheter angiography / revascularization (by the Radiology/ Neuroradiology team; head, PD Dr. K. Kreiser). Important diagnostic procedures like EEG and CSF diagnostics are available 24/7/365. This infrastructure concept is the prerequisite for optimised and maximally fast diagnostic and therapeutic procedures in neurological emergency patients, their continuous monitoring, and the initiation of the follow-up therapy for the potential further in-patient treatment. Our department, thus, constitutes continuous care for these patients with emergencv treatment first and then follow-up therapy, targeting the re-integration to their environment as soon as possible.



Dr. D. Erhardt (Ärztin Notaufnahme), A. Matheja (Teamleitung Pflege Notaufnahme), Prof. Dr. J. Kassubek (oberärztlicher Leiter Notaufnahme)

## 4.18 Intensivstation

#### Leiterin:

PD Dr. med. Sarah Jesse

## 4.18 Intensive Care Unit

#### Head:

PD Dr. med. Sarah Jesse



#### Team:

Dr. P. Fathinia-Grafl Dr. med. F. Lauda

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.

#### Team:

Dr. P. Fathinia-Grafl Dr. med. F. Lauda

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.

Ziele stellen neben der intensivmedizinischen Ausbildung neurologischer Kollegen im Rahmen der Facharztaus- und Weiterbildung die Erweiterung unseres Patientenspektrums in Zusammenarbeit mit der seit 2021 neu besetzten Neuroradiologie dar. Zudem ist eine enge Kooperation mit den umliegenden Kliniken möglich, so dass die Option der Rotation für Auszubildende angeboten werden kann.

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.

In addition to the intensive medical training of neurological colleagues as part of specialist training and further education, the goals are the expansion of our patient spectrum in cooperation with the neuroradiology department, which has been staffed since 2021. Close cooperation with the surrounding clinics is also possible, so that the option of rotation can be offered for trainees.



PD Dr. med. Sarah Jesse, Dr. P. Fathinia-Grafl, Dr. med. I. Hübner, Dr. med. F. Lauda

## 4.19 Geriatrie in der Neurologie

#### Leiter:

Prof. Dr. A.C. Ludolph

## 4.19 Geriatrics in Neurology

#### Head:

Prof. Dr. A.C. Ludolph



#### Team:

Prof. Dr. A.C. Ludolph Prof. Dr. J. Kassubek PD Dr. A. Rosenbohm Prof. Dr. I. Uttner Dr. S. Lutz-Schuhbauer

S. Ileva J. Meier A. Herrera J. Keller

#### Psychologen:

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

# Stationäre Betreuung geriatrischer Patienten in der Neurologischen Klinik

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

#### Team:

Prof. Dr. A.C. Ludolph
Prof. Dr. J. Kassubek
PD Dr. A. Rosenbohm
Prof. Dr. I. Uttner
Dr. S. Lutz-Schuhbauer
S. Ileva
J. Meier
A. Herrera

#### **Psychologists:**

J. Keller

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

## Inpatient care of geriatric patients in the Neurological Clinic

The last years have seen an increasing shift in the age spectrum into the older age group because of the democrafic change. In geriatric medicine, two-thirds of the diagnoses are neurological-psychiatric. As the proportion of

Altersmedizin sind zwei Drittel der Dineurologisch-psychiatrisch. agnosen 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. In der Neurologie des RKU wurden im Jahr 2022 rund 2.300 Patienten mit einem Alter über 65 Jahre stationär behandelt, davon etliche mit geriatrischem Kontext. Von diesen rund 2.300 Patienten waren rund 900 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 geriatriespezifische eine 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 Rehabilitation, geriatrische Fallkonferenz, etc.) gezielt geplant werden, wobei wir in bewährter Weise eng mit der Klinik für Kardiologie (Innere Medizin I) und anderen Abteilungen des Universitätsklinikums zusammenarbeiten Nach

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 2022, around 2.300 patients over the age of 65 were hospitalized in the Neurological Clinic, several of them with a geriatric context. Around 900 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 Ulm / Alb-Donau (GZU), in order to promote participation in everyday life.

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 Ulm / Alb Donau (GZU) 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 Demenzerkrankungen. Blutungen. 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.

Im Jahr 2022 wurden in der Neurogeriatrie insgesamt 320 Patienten stationär behandelt, wovon rund 280 Patienten von einer multimodalen frührehabilitativen Komplexbehandlung profitierten.

#### **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.

In 2022, around 320 patients were hospitalized in the Neurogeriatrics, around 280 patients participated in the 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. 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

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

endures beyond the hospital stay.

This sustainability includes, in particular, early integration of relatives and professional caregivers into the patient's treatment. Planning of further 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 Geriatric Center Ulm / Alb-Donau (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 Geriatric Center Ulm / Alb-Donau (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

fanden umfangreiche Schulungsmaßnahmen für die beteiligten Berufsgruppen statt, die als Bestandteil eines umfangreichen Fortbildungsprogrammes, welches allen Mitgliedern des Geriatrischen Zentrums Ulm / Alb Donau (GZU) 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 Demenz-Betroffene und ihre Angehörige 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 KLI-NIK ULM
- Universität Ulm (Universitätsklinikum Ulm)
- Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU)

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 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 AGAPLE-SION 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

- Krankenhaus GmbH Alb-Donau-Kreis (Geriatrie Ehingen)
- Stadt Ulm (Sozialbürgermeisterin)
- Landkreis Alb-Donau (Sozialdezernent und Vorsitzender der Kreisärzteschaft)

Der Chefarzt der AGAPLESION Bethesda Klinik Ulm, Prof. Michael Denkinger, ist gemäß Geschäftsordnung seit 2015 Vorsitzender des GZU-Lenkungsausschusses, stellvertretender Vorsitzender ist Prof. A.C. Ludolph. Die ärztliche Leitung der Geschäftsstelle wechselt jährlich zwischen dem Universitätsklinikum und dem RKU. 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 research activities of the Department. Here the main focus, both in terms of clinical and basic research, is on causes, mechanisms, diagnostic tests and treatment options for neurodegenerative diseases (see the respective research groups). Over the past year, BioBank, which supports the search for new biomarkers, has been further expanded and professionalised.

#### **Teaching Geriatrics**

In 2022, 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)

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.

#### Lehre Geriatrie

Auch im Jahr 2022 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.

O

Forschungsbereiche / Laboratorien Research areas



#### 5.1 Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen

#### Leiter:

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

Prof. Dr. F. Roselli

#### 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

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

#### 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.

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 histologischer Techniken (von der STED-Mikroskopie über die konfokale Mikroskopie bis hin zur Mikroskopie mit Beleuchtung in einer Ebene). um mehrere Skalen der anatomischen Auflösung abzudecken; 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 geteilt werden. Vor kurzem haben wir anatomisches Tracing auf der Grundlage von anterograden und retrograden AAV-Systemen sowie monosynaptisches retrogrades Tracing auf der Grundlage von modifizierter Tollwut eingeführt.

Wir arbeiten eng mit anderen Gruppen

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. 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 mediators of disease shared by multiple disease models. We have recently introduced anatomical tracing based on anterograde and retrograde AAV systems and monosynaptic retrograde tracing based on modified rabies. 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

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.

(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)

#### 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

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

#### **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 casecontrol 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 2800 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 2022 ist es gelungen, einige Biomarker aus Daten des Registers zu gewinnen und interessante Hinweise zum Verlauf der Erkrankung zu erhalten.

Neurofilamente sind bei ALS ein vielversprechender Surrogatmarker für den klinischen Verlauf und könnten in Zukunft dazu genutzt werden, ein Ansprechen neuer Therapieansätze früher und sensitiver nachzuweisen als das derzeit mit klinischen Verlaufsdaten möglich ist (Witzel et al., Current Opinion in Neurology, 2022). Die ALS Arbeitsgruppe (Prof. Ludolph, Prof. Dorst, Dr. Schuster, Dr. Witzel) und die Biomarkergruppe (Prof. Tumani, Dr. Huss-Malejko) arbeiten aktuell systematisch an einer weiteren Validie-

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 2800 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 2022, several biomarkers were obtained from data from the registry and new information on the course of disease in ALS patients was obtained.

Neurofilaments are a promising surrogate marker for clinical progression in ALS and could be used in the future to detect response of new therapeutic approaches earlier and more sensitively than is currently possible with clinical progression data (Witzel et al., Current Opinion in Neurology, 2022). The ALS research group (Prof. Ludolph, Prof. Dorst, Dr. Schuster, Dr. Witzel) and the biomarker group (Prof. Tumani, Dr. Huss-Malejko) are currently working systematically on further validation and translation into practical application, including samples from the ALS Registry Swabia.

In addition, a project with lipid values in the blood is currently being evaluated, where the level of cholesterol and rung und Translation in die praktische Anwendung, unter anderem auch mit Proben aus dem ALS-Register Schwaben.

Außerdem wird derzeit ein Projekt mit Lipidwerten im Blut ausgewertet, wo die Höhe von Cholesterin- und Triglyzeridwerten mit dem Überleben bzw. den Verlaufsparametern der ALS untersucht wird, um mehr über den veränderten Stoffwechsel von ALS-Patienten zu erfahren.

Angesichts der absehbarer Zukunft aller Voraussicht nach verfügbaren genspezifischen Therapien für die drei häufigsten genetischen ALS-Subtypen lag ein Fokus der diesjährigen Forschung zu ALS-Genetik auf der genetischen Untersuchung von sporadischen ALS-Patienten und der Genotyp-Phänotyp-Korrelation von ALS-Subtypen.

Bei folgenden Projekten wurde auch Patienten aus dem ALS-Register Schwaben eingeschlossen:

Mit der wichtigen Frage, ob de novo-Mutationen im SOD1-Gen eine Ursache von ALS sein können, führten Dr. Kathrin Müller und Kollegen eine genetische Untersuchung von 4000 ALS-Patienten aus Deutschland, Südkorea und Schweden durch. Tatsächlichen wiesen vier sporadische ALS-Patienten aus dieser Kohorte, nicht jedoch deren Eltern, pathogene Mutationen im SOD1-Gen auf.

In einem kooperativen Projekt zwischen der Neurologischen Klinik, dem Institut für Humangenetik und dem Deutschen Netzwerks für Motoneuronerkrankungen (MND-NET)

triglyceride values are being investigated with survival and progression parameters of ALS, respectively, in order to learn more about the altered metabolism of ALS patients.

Given the foreseeable future availability of gene-specific therapies for the three most common genetic ALS subtypes, one focus of this year's ALS genetics research was on the genetic investigation of sporadic ALS patients and the genotype-phenotype correlation of ALS subtypes.

The following projects also included patients from the ALS Registry Swabia:

With the important question of whether de novo mutations in the SOD1 gene can be a cause of ALS, Dr. Kathrin Müller and colleagues conducted a genetic study of 4000 ALS patients from Germany, South Korea and Sweden. In fact, four sporadic ALS patients from this cohort, but not their parents, had pathogenic mutations in the SOD1 gene.

In a cooperative project between the Neurological Clinic, the Institute of Human Genetics and the German Network for Motor Neurone Diseases (MND-NET), the genetic spectrum of sporadic ALS in Germany was investigated and described under the leadership of Dr. Kathrin Müller and Dr. Wolfgang Ruf. For this purpose, 2340 ALS patients of the German Network for Motor Neuron Diseases (MND-NET) with negative family history for ALS and frontotemporal dementia were screened for variants in 36 genes

erfolgte unter Federführung von Dr. Kathrin Müller und Dr. Wolfgang Ruf die Untersuchung und Beschreibung des genetischen Spektrums der sporadischen ALS in Deutschland, Hierzu wurden 2340 ALS-Patienten des Deutschen Netzwerks für Motoneuronerkrankungen (MND-NET) mit negativer Familienanamnese für ALS und frontotemporale Demenz wurden mittels Next-Generation-Sequencing auf Varianten in 36 Genen und auf die C9orf72-Hexanukleotid-Repeat-Expansion gescreent. Erwartungsgemäß waren die drei Gene C9orf72, SOD1 und FUS die am häufigsten mutierten Gene und betrafen 10 % aller Patienten dieser Kohorte. Die Arbeit wurde zur Veröffentlichung eingereicht.

In einem weiteren Projekt der Neurologischen Klinik und des Deutschen Netzwerks für Motoneuronerkrankungen (MND-NET) untersuchten Dr. Maximilian Wiesenfarth und Kollegen klinische und genetische Merkmale von 248 im MND-NET eingeschlossenen Patienten mit ALS mit C9orf72-Hexanukleotid-Expansion (HRE) und verglichen diese mit 84 ALS-Patienten mit SOD1-Mutationen und 2178 sporadischen Patienten. Dabei unterschieden sich die klinischen Merkmale von Patienten mit C9orf72-Mutationen signifikant von SOD1- und sporadischen Patienten, C9-ALS Patienten wiesen insbesondere einen häufigeren bulbären Beginn und ein kürzeres Überleben auf

In Zusammenschau all dieser Arbeiten zur ALS-Genetik sollte angesichts

and for the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion by next-generation sequencing. As expected, the three genes C9orf72, SOD1, and FUS were the most frequently mutated genes and affected 10% of all patients in this cohort. The work has been submitted for publication.

In another project of the Department of Neurology and the German Motor Neuron Disease Network (MND-NET). Maximilian Wiesenfarth, MD, and colleagues studied clinical and genetic features of 248 patients with ALS with C9orf72 hexanucleotide expansion (HRE) included in the MND-NET and compared them with 84 ALS patients with SOD1 mutations and 2178 sporadic patients. Here, the clinical features of patients with C9orf72 mutations differed significantly from SOD1 and sporadic patients. In particular, C9-ALS patients had more frequent bulbar onset and shorter survival.

In summary of all this work on ALS genetics, in view of the gene-specific therapies that will in all likelihood be available in the foreseeable future, genetic testing should also be offered to ALS patients without a positive family history after careful genetic counseling.

der in absehbarer Zukunft aller Voraussicht nach verfügbaren genspezifischen Therapien auch ALS-Patienten ohne positive Familienanamnese nach sorgfältiger Beratung eine genetische Testung angeboten werden.



#### 5.3 Neurologisches Apherese - und Therapiezentrum (NATZ)

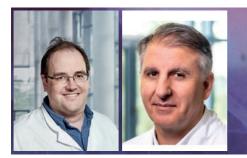
#### Leiter:

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



#### 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 L. Neumann

#### Pflegeteam:

C. Löffler

E. Rrustemi

J. Schmolz

J. Rochau

G. Gierlich

Das Neurologische Apherese- und Therapiezentrum (NATZ; Abbildung 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 von klinischen Studien er-

#### Team:

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

#### **Head of Nurses:**

H. Lehner L. Neumann

#### Staff:

C. Löffler

E. Rrustemi

J. Schmolz

J. Rochau

G. Gierlich

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 of the therapies are performed within

probt.

Schwerpunkt des NATZ ist die Apheresetherapie, dabei handelt es sich um extrakorporale Therapieverfahren zur Entfernung von Blutbestandteilen. wie beispielsweise Autoantikörpern. 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 (MS), Guillain-Barré-Syndrom (GBS), Chronisch Inflammatorische Demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), Myasthenia gravis und Autoimmun-Enzephalitiden. NATZ werden jährlich über 600 Apheresetherapien (davon um die 500 Immunadsorptionen) durchgeführt.

Den therapeutischen Effekt von Immunadsorption und Plasmapherese auf die einzelnen Krankheitsbilder sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Apheresetherapien untersuchen wir systematisch im Rahmen von Studien (Mono- und Multicenterstudien). So konnten wir in den vergangenen Jahren bereits den positiven Effekt der Immunadsorption bei Patienten mit steroid-refraktärem MS-Schub1 und im Langzeitverlauf von Patienten mit therapie-refraktärer CIDP2 belegen. Unsere observationelle IIT (Beobachtungsstudie) zur Wirksamkeit der IA

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 immunoalobulins are removed selectively bei specific adsorbers. PE and IA are applied in a variety of autoimmune disorders, such as multiple sclerosis (MS), Guillain-Barré-Syndrome (GBS), Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP), myasthenia gravis, and autoimmune encephalitis. Over 600 therapies (thereof about 500 immunoadsorptions) are conducted yearly with an increasing trend in the NAT7

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 investigator initiated trials (IITs). During the last years, we were able to demonstrate the beneficial effect of immunoadsorption in patients with steroid-refractory MS1 relapse as well as beneficial long-term effects in therapy-refractory patients with CIDP2. Our observational IIT investigating the efficacy of IA compared to PE and intravenous immunoglobulins(IVIGs) in 30 patients with GBS, supported by Diamed, was continued in 2022. In early 2023, two more studies will be

im Vergleich zu PE und Immunglobulinen (IVIG) bei 30 Patienten mit GBS, unterstützt von der Firma Diamed, wurde 2022 weitergeführt. Darüber hinaus werden Anfang 2023 zwei weitere Studien initiiert: Dabei handelt es sich zum einen um eine randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von IA und IVIGs bei CIDP, die von der Firma Miltenyi Biotec unterstützt wird, zum anderen um eine multizentrische Registerstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der IA bei verschiedenen neurologischen Indikationen.

initiated: The first is a randomized controlled IIT comparing the efficacy of IA and IVIGs in CIDP, supported by Miltenyi Biotec. The second is a multicenter registry study investigating efficacy and tolerability of IA in various neurological indications.



Abbildung 2: Das neue Apherese-Areal des NATZ, eingeweiht 12/2022.

Figure 2: The new area for apheresis in NATZ, opened in 12/2022.

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

Apart from apheresis, we conduct the intrathecal application of antisense oligonucleotides in patients with spinal muscular atrophy (SMA), M. Huntington, and amyotrophic lateral sclerosis (SOD1 mutation) as well as multiple

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.

Besonders erfreulich ist, dass der Ausbau des NATZ in 2022 abgeschlossen werden konnte. Das neue Areal bietet 10 Behandlungsplätze mit modernster Ausstattung, Monitoring-Überwachung und großzügige, komfortable räumliche Verhältnisse (siehe Abbildung 2). Das neue Zentrum wurde gemeinsam mit der neuen MS-Tagesklinik im Dezember feierlich eingeweiht und hat seinen Betrieb bereits aufgenommen.

other clinical studies for various neuromuscular disorders in the NATZ. We also registered a steady, strong increase of intravenous infusion therapies conducted each year.

We are very happy that the expansion of NATZ was successfully completed in 2022. The new area offers 10 treatment places with modern equipment, monitoring, and comfortable space (see figure 2). The new center was officially opened in December 2022 and is already fully operational.



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

#### 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



**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 unterschätzen Tauopathie.

#### 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 (M. Braak): Morphology and 'strain'

Amyotrophe Lateralsklerose: 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. Amy F.T. Arnsten (Yale University, New Haven, CT, USA) und Prof. Wolfgang J. Streit (Department of Neuroscience, McKnight Brain Institute, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, 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. Kooperationen mit Dr. Ronald Melki (Institut Francois Jacob (MIR-Cen), CEA and Laboratory of Neurodegenerative Diseases, Frankreich) und Prof. Karl-Herbert Schäfer (Arbeitsgruppe Enterisches Nervensystem AGENS, Hochschule Kaiserslautern, Campus Zweibrücken).

#### **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.

- analysis of an underestimated tauopathy.
- Amyotrophic Lateral Sclerosis: Possible spreading patterns of the protein TDP-43.

#### Alzheimer's disease:

In focus was on the analysis of tau seeding and different tau protein conformations in the brain. Cooperations with Prof. Amy F. T. Arnsten (Yale University, New Haven, CT, USA) and Prof. Wolfgang J. Streit (Department of Neuroscience, McKnight Brain Institute, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA).

#### Parkinson's disease:

Our primary focus is on the pathology in the central and enteric nervous systems, the analysis of  $\alpha$ -synuclein amplification and conformations there, and the question whether the disorder can be triggered by pathological entities entering and spreading throughout the nervous system. Cooperations with Dr. Ronald Melki (Institut Francois Jacob (MIRCen), CEA and Laboratory of Neurodegenerative Diseases, France) and Prof. Karl-Herbert Schäfer (The Enteric Nervous System Research Group AGENS, Hochschule Kaiserslautern, Zweibrücken Campus).

#### **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,

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, 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).

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 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).

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

#### Leitung:

Prof. Dr. D. Yilmazer-Hanke

# 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)

Weltweit tragen zerebrovaskuläre Erkrankungen erheblich zur stetigen Zunahme der Prävalenz von Demenzpatienten bei, was eine große sozioökonomische Herausforderung darstellt. Pathologische Hirnveränderungen, die zu einer kognitiven Einbuße und zu demenziellen Störungen führen, können sowohl durch den Verschluss großer Hirngefäße mit nachfolgenden, großflächigen Infarkten als auch durch zerebrale Mikroangiopathien hervorgerufen werden. Dabei führen zerebrale Mikroangiopathien zu einer Vielfalt von vaskulären Pathologien. Sie sind z.B. in der Lage, große lobäre Blutungen zu induzieren. Hinzu kommen oft auch ischämische oder hämorrhagische Mikroinfarkte im ze-

#### Mitarbeiter:

Dr. N. Ouali Alami (Postdoc)

G. Ehmke (MTA)

P. Häring (MTA)

Cerebrovascular diseases contribute significantly to the steady increase in the prevalence of dementia patients worldwide, which poses a major socioeconomic challenge. Pathological brain changes that lead to cognitive impairment and dementia disorders can be caused by the occlusion of large cerebral vessels with subsequent. large-scale infarcts or by cerebral microangiopathies. Nevertheless, it should be emphasized here that cerebral microangiopathies can cause a whole plethora of vascular pathologies. On one hand, they can induce large lobar hemorrhages, and on the other hand they can lead to ischemic or hemorrhagic microinfarcts in brain areas such as the cerebral cortex, subcortical nuclei,

rebralen Kortex und in subkortikalen Kerngebieten oder im Marklager sowie Marklagerläsionen (White Matter Lesions, WML).

Aufgrund ihrer geringen Größe werzerebrokortikale 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. Dies läßt vermuten, dass diese Mikroinfarkte weitaus häufiger sind, als bisher angenommen wurde. In unseren Untersuchungen konnten wir in dicken Hirnschnitten die pathologischen Veränderungen bei ischämischen zerebrokortikalen Mikroinfarkten charakterisieren. Dadurch soll in Zukunft die Analyse dieser Mikroinfarkte im menschlichen Gehirn verbessert werden, um ihren Beitrag zu kognitiven Defiziten und zur Neurodegeneration mit nachfolgender Demenzentwicklung besser zur verstehen. Da Mikroinfarkte auch bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen gehäuft auftreten und zur "gemischten" Demenz führen, ist eine systematische Untersuchung dieser Veränderungen für eine optimierte Demenztherapie bei Patienten essentiell. Eine besonders häufige Ursache von kortikalen zerebralen Mikroinfarkten und Mikroblutungen ist die zerebrale Amyloidangiopathie (Engl. cerebral amyloid angiopathy, CAA), bei der es zur Ablagerung des Amyloid-beta (Aβ) Peptids in Gefäßwänden kommt. Deswegen hat sich unsere Arbeitsgruppe besonand the white matter or to so-called white matter lesions (WML).

Because of their small size, cerebral cortical microinfarcts are often overlooked in in vivo imaging studies. Also, the enormous size of the human brain makes it difficult to reliably detect cerebral cortical microinfarcts in routine neuropathological studies. Therefore, these microinfarcts may be far more common than previously thought. In our investigations, we were able to characterize the pathological changes in ischemic cerebral cortical microinfarctions in thick brain sections in the human brain. This is the first step for understanding pathological changes in these microinfarcts underlying cognitive deficits and neurodegeneration. which can eventually result in the development of a full-blown dementia. Since microinfarctions also occur frequently in patients with neurodegenerative diseases and lead to "mixed" dementia, a systematic investigation of these changes is essential for an optimized therapy of dementia in these patients. A particularly frequent cause of cortical cerebral microinfarcts and microbleeds is cerebral amyloid angiopathy (CAA), in which the amyloid-beta (Aβ) peptide is deposited in the vessel walls. Therefore, our group has paid particular attention to the relationship between CAA and the development of cortical cerebral microinfarcts. Hereby, the aggregation of amyloidogenic proteins in the microvasculature and the distribution pattern of the affected vessels in the brain were of particular interest

ders mit der Beziehung zwischen der CAA und zerebralen Mikroinfarkten befasst. Hierbei war die Aggregation von amyloidogenen Proteinen in der Mikrovaskulatur und die Verteilung der betroffenen Gefäße im Gehirn von besonderem Interesse.

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Untersuchungen waren Veränderungen in Marklagerläsionen (White Matter Lesions. WML). Diese Form der subkortikalen Mikroangiopathie führt häufig zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke (BHS). Dadurch kann es zur Endothelzelldvsfunktion und Extravasation von Serumproteinen mit nachfolgenden Gewebeschäden im Nervensvstem kommen. Weiterhin wird angenommen, dass die Störung der BHS durch Veränderungen in der zerebralen Perfusion verursacht wird, die mit Marklagerhypoxie, Demyelinisierung von Axonen, und Aktivierung von Astro- und Mikrogliazellen verbunden ist. In Zusammenarbeit mit der Biomarkergruppe von Dr. Huss konnten wir dieses Jahr zeigen, dass die WML mit einer ausgeprägten fibrillären Astrogliose einhergehen, was insbesondere mit einer starken Expression des astroglialen Markers Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) einhergeht. Interessanterweise konnte bei Patienten mit Mikroangiopathien auch ein erhöhter Serumspiegel von GFAP festgestellt werden, was mit einer Verschlechterung von kognitiven Parametern korrelierte. Da GFAP vorwiegend in Astrozyten im Gehirn exprimiert wird, ist eine zentralnervöse Quelle für die erhöhte GFAP-Konzentration im Se-

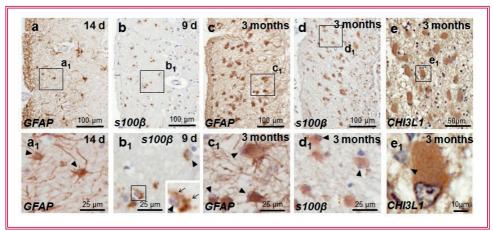
Another focus of our endeavors was the investigation of changes in white matter lesions (WML). This form of subcortical microangiopathy often leads to disturbances in the blood-brain barrier (BBB, which is often associated with endothelial cell dysfunction and extravasation of serum proteins with subsequent tissue damage in the nervous system. It has been suggested that the disruption of the BBB changes is caused by a reduction in cerebral perfusion inducing hypoxia, demyelination of axons, and activation of astroglial and microglial cells in the cerebral white matter. In collaboration with the biomarker group of Dr. Huss, this year we were able to show that WML are associated with a pronounced fibrillary astrogliosis, which is associated with a particularly strong expression of the astroglial marker Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP). Interestingly, an increased serum level of GFAP was found in patients with microangiopathies. which correlated with a deterioration in cognitive parameters. Since GFAP is predominantly expressed in astrocvtes in the brain, the central nervous system is the likely source for the increased serum GFAP concentration in these patients. The second astroglial marker investigated by our group was the chitinase 3 like 1 (CHI3L1, alias YKL-40) protein, which is often elevated in the serum after acute stroke but did not show increased expression in white matter astrocytes localized within the WMI

We further analyzed the role of the

rum sehr wahrscheinlich. Der zweite untersuchte astrogliale Marker chitinase 3 like 1 (CHI3L1, Alias YKL-40), der oft nach einem akuten Schlaganfall im Serum erhöht ist, zeigte jedoch keine vermehrte Expression in Marklagerastrozyten, die in WML lokalisiert waren.

Die Rolle des astrozytären Markers CHI3L1 haben wir auch nach globaler zerebraler Hypoxie-Ischämie analvsiert. Unsere Untersuchungen ergaben, dass CHI3L1 mit einer gewissen Latenz nach globaler zerebraler Hypoxie-Ischämie in Astrozyten exprimiert wird, die sich im zerebralen Kortex allmählich zu bemerkenswert vergrößerten Gemistozyten differenzieren (siehe Abbildung). Darüber hinaus konnten wir in Multi-immunfluoreszentstudien zeigen, dass CHI3L1 in diesen Gemistozyten häufig zusammen mit GFAP und dem S100 calcium binding protein B (S100β) exprimiert.

astrocytic marker CHI3L1 at different stages after global cerebral hypoxiaischemia. Our investigations in the cerebral cortex revealed that after a global cerebral hypoxic-ischemic event CHI3L1 becomes expressed with some latency by astrocytes that gradually differentiate into remarkably enlarged gemistocytes. Gemistocytes are a special type of glial cell that had been poorly characterized after global cerebral hypoxia-ischemia in the human brain so far. Using multi-label immunofluorescence, we could further show that CHI3L1 was frequently coexpressed with GFAP and the S100 calcium binding protein B (S100B) by the peculiar gemistocytes observed, which emerged in long-term survivors after global cerebral hypoxia-ischemia.



Bei den Gemistozyten handelt es sich um eine astrogliale Zellform, die nach globaler zerebraler Hypoxie-Ischämie However, such CHI3L1-positive gemistocytes were not observed in the cerebellar cortex, while the GFAP-pobisher kaum näher charakterisiert worden war. Solche CHI3L1-positiven Gemistozyten wurden jedoch nicht im zerebellären Kortex nachgewiesen, während die GFAP-positive Bergman Glia dort nach globaler zerebraler Hypoxie-Ischämie nachweisbar blieb, was auf ein unterschiedliches gliales Milieu im Zerebellum im Vergleich zum zerebralen Kortex nach globaler zerebraler Hypoxie-Ischämie hinweist.

Da eine Früherkennung von Neurodegeneration und mikroangiopathischen Störungen für eine erfolgreiche Behandlung der Demenz essentiell ist, haben wir auch in diesem Jahr weiter an der Charakterisierung von neuen Markern und der Entwicklung von neuen diagnostischen Verfahren gearbeitet. Dabei handelt es sich um Kooperationen insbesondere auf dem Gebiet der Liquordiagnostik und mit bildgebenden Verfahren. Um dieses Ziel zu erreichen, arbeiten wir mit Kollegen aus den klinischen zerebrovaskulären Arbeitsgruppen und der Schlaganfallambulanz (Leitung Althaus und Laible), der neurologischen Imaging-Gruppe (Leitung Kassubek) und den Neurochemie und Biomarker Arbeitsgruppen zusammen (Leitung Huss und Öckl). Neben Anstrengungen zur frühzeitigen Detektion werden gleichzeitig Pathomechanismen von Mikroangiopathien erforscht, um neue therapeutische Ansätze zu entwickeln, die einer Manifestation und Progression von neurovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen entgegenwirken.

sitive Bergman glia remained detectable, indicating the development of a different glial milieu in the cerebellum compared to the cerebral cortex after global cerebral hypoxia-ischemia.

Since the early detection of neurodegeneration and cerebral microangiopathies is essential for the successful treatment of dementia, we also continued our work aimed at the characterization of new diagnostic markers and tools. These investigations were conducted in a cooperative effort, particularly in the fields of fluid biomarker detection and neuroimaging. To achieve these goals, we have continued our collaboration with colleagues from the clinical cerebrovascular study groups and the stroke outpatient clinic (headed by K. Althaus and M. Laible), the neurological imaging group (headed by J. Kassubek) and the neurochemistry and biomarker groups (headed by A. Huss and P. Öckl). In addition, we have researched pathomechanisms of microangiopathies, the outcome of which may aid in the development of new therapeutic approaches that counteract the manifestation and progression of neurovascular and neurodegenerative diseases.

# 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 PD Dr. M. Senel

#### Naturwissenschaftler:

Dr. S. Becker (PhD, Autoimmundiagnostik/Liquor)

Dr. V. Lehmensiek (PhD, QM-Beauftragte, Liquor/Autoimmundiagnostik)

Liquoi/Autoiminunaiagnostik,

Dr. A. Huss (PhD, Biomarker-Forschung)

Dr. F. Bachhuber (PhD, Biomarker-Forschung)

P. Klassen (MSc, Biomarker-Forschung)

Daniel Rapp (Studienarzt, BIU-Projekt)

#### **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. Beer (Biobank)

S. Hübsch (Biobank)

M. Türedi (Biobanknetzwerk, GENERATE)

#### Physicians:

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

#### Scientists:

Dr. S. Becker (Autoimmune diagnostics)

Dr. V. Lehmensiek (QM-delegate, CSF/A)

Dr. A. Huss (PhD. Biomarker Research)

Dr. F. Bachhuber (PhD, Biomarker Research)

P. Klassen (MSc. Biomarker-Research)

Daniel Rapp (Study physician, BIU-Project)

#### 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. Beer (Biobank)

S. Hübsch (Biobank)

M. Türedi (Biobank-Network, GENERATE)

#### Doktoranden (cand. med.):

C. Alexudis

L. Gmelch

F. Brauchle

M. Dürr

T. Blinde

C. Hofmann

B. Greshake

Das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie hat im Jahr 2022 einen Probenumsatz (Liquor und Serum) von 3844 (2021: 3438) Liquor-Untersuchungen erzielt. Dies entspricht einer Steigerung von 12% zum Vorjahr. Der Anteil der untersuchten Proben von externen Einsendern betrug 52% und entspricht damit einer Steigerung von 4% zu 2021.

#### **Doctoral MD Students:**

C. Alexudis

L. Gmelch

F. Brauchle

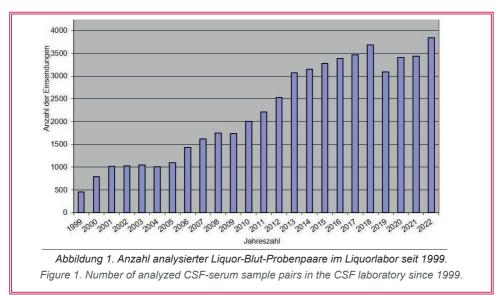
M. Dürr

T. Blinde

C. Hofmann

B. Greshake

The CSF Diagnostics and Clinical Neurochemistry Laboratory had a sample (CSF and serum) turnover of 3844 (2021: 3438) CSF examinations in 2022. This represents an increase of 12% over the previous year. The proportion of samples examined from external senders was 52%, representing an increase of 4% over 2021 (Figure 1).



In der Neuro-Biobank mit Schwerpunkt für neurodegenerative (ALS, Demenz, Parkinson) und entzündliche (Multiple Sklerose, Neuroborreliose, akute Me-

In the Neuro-Biobank with a focus on neurodegenerative (ALS, dementia, Parkinson's) and inflammatory (multiple sclerosis, neuroborreliosis, acute

ningoenzephalitis, Autoimmunencephalitiden) Erkrankungen werden mit Genehmigung der Ethikkommission und Einwilligung der Patienten klinisch charakterisierte Liquor-Serum-Probenpaare asserviert, um die Evaluierung neuer diagnostischer Tests hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu ermöglichen. Die Proben werden im Rahmen von Biomarker-Projekten und wissenschaftlichen Kooperationen verwendet. 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.

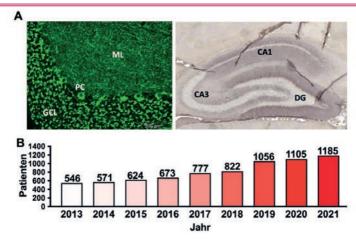


Abbildung 2: A) Nachweis von antineuronalen Antikörpern, links: Immunfluoreszenz mit Patientenserum positiv für GAD-Antikörper. Gezeigt ist ein Gewebsschnitt vom Primatenkleinhirn, SM: Stratum moleculare, PZ: Purkinje-Zellen, SG: Stratum granulosum, rechts: Immunhistochemie mit Patientenliquor positiv 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.

Neben der Liquordiagnostik im eigentlichen Sinne bietet das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie die Bestimmung eines umfassenden Spektrums antineuronaler Antikörper 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

in Liquor und Serum an. Dieser Bereich wurde seit 2012 von Prof. Dr. Jan Lewerenz aufgebaut (Abbildung 2) und in 2022 ebenfalls akkreditiert. Im Jahre 2022 wurden Proben von 1369 (2021: 1185) Patienten (zumeist Liquor-Serum-Paare) untersucht. Dies entspricht einer Steigerung um 16% zu 2021, davon waren 49% aus externen Kliniken (im Jahr 2021 waren es 54%). Erweiterungen des Methodenspektrums in den letzten Jahren beinhalten simultane Bestimmung von Amvloid-Beta1-42 und Amyloid-Beta1-40 zur Berechnung eines Amyloid-Beta-Quotienten zusätzlich zu Gesamt-Tau und Phospho-Tau zur Abklärung dementieller Syndrome und quantitative Bestimmung von kappa Immunglobulin freien Leichtketten (kFLC) zum sensitiven Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-Synthese.

Aufgrund des angebotenen Methodenspektrums und der nachgewiesenen Qualitätsstandards ist das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie durch die Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN) als Ausbildungslabor zertifiziert. Es bietet für MitarbeiterInnen und Gäste aus anderen Kliniken die für den Erwerb des Fachzertifikats "Liquordiagnostik" der DGLN die erforderliche Möglichkeit eines Praktikums.

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

onconeuronal and antineuronal antibodies in CSF and serum. This area has been established since 2012 by Prof. Dr. Jan Lewerenz (Figure 2) and was also accredited in 2022. In 2022, samples from 1369 (2021: 1185) patients (mostly CSF-serum pairs) were examined. This represents an increase of 16% compared to 2021, of which 49% were from external clinics (in 2021 it was 54%).

An expansion of the spectrum of methods in recent years included autoantibody diagnostics for paraneoplastic syndromes, autoimmune encephalitis and neuromyelitis optica, axon-specific neurofilaments (NfL and NfH) 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

alle angebotenen Liquorparameter erfolgen über INSTAND e.V. und RfB (Referenzinstitut für Bioanalytik).

Im August 2022 fand der jährliche Liquordiagnostikkurs pandemiebedingt erstmals in einem Hybridformat statt. und wurde erfreulicherweise positiv aufgenommen. In dem Kurs wurden Grundlagen, Methodik und klinische Befundbeispiele interaktiv vermittelt. Die Kursinhalte wurden von den zahlreichen Teilnehmenden positiv aufgenommen. Die Zielgruppen dieses Kurses sind ÄrztInnen (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 Kooperation 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

tests (round-robin) for almost all CSF parameters offered is carried out by INSTAND e.V. and RfB (Reference Institute for Bioanalytics).

In August 2022, due to pandemic conditions, the annual CSF diagnostics course was held in a hybrid format for the first time, and was gratifyingly well received. The target groups are physicians (residents and practicing colleagues from the fields of neurology, psychiatry, laboratory medicine, internal medicine, neurosurgery, pediatrics), laboratory personnel (CTA, MTA. BTA), research assistants and students. As part of the CSF 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, Chemische Fabrik Karl Bucher, BMBF, DMSG, DMS-StifBildgebungsmethoden

 Betreuung von medizinischen und naturwissenschaftlichen Doktorarbeiten

Die wissenschaftlichen Arbeiten werden unterstützt durch Industriepartner, Spenden, Chemische Fabrik Karl Bucher, BMBF, DMSG, DMS-Stiftung, AMSEL-Stiftung, Bayerische MS-Stiftung, MWK Land-BW, Boehringer-Ingelheim University Biocenter und Universität Ulm.

tung, AMSEL-Stiftung Ursula Späth, Bayerische MS-Stiftung, Ministry Fed. State of BW, 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:	Liquor-Zellzahl, Differentialzytologie, Gramfärbung
Cytology:	CSF cell count, CSF cell image, Gram staining
Proteine:	Gesamtprotein, Laktat, Albumin, Immunglobuline (IgG, IgA und IgM), , oligoklonale IgG- Banden mit isoelektrischer Fokussierung.
Proteins:	Total protein, lactate, albumin, immunoglobulins (IgG, IgA and IgM), oligoclonal IgG bands with isoelectric focusing.
Erregerspezifische Antikörper-Indices:	Borrelien (IgG, IgM), FSME (IgG, IgM), Masern, Röteln, Herpes-simplex, Herpes- zoster, CMV; EBV
Pathogen-specific antibody indices:	Borrelia (IgG, IgM), TBE (IgG, IgM), measles, rubella, herpes simplex, herpes zoster, CMV; EBV
ZNS-spezifische Proteine:	Beta-Trace (Prostaglandin-D-Synthase*), Beta-2-Mikroglobulin
CNS-specific proteins:	beta-trace (prostaglandin D synthase*), transthyretin, neopterin, beta-2 microglobulin.
Degenerationsmarker:	Tau-Protein (Gesamt-, Phospho-Tau), Beta-Amyloid (1-42, 1-40), 14-3-3-Protein*, RT-Quick* (in der Differentialdiagnose einer CJD)
Degeneration markers:	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 on- koneuronale Antikörper in Liquor und Serum:	Hu, Ri, Yo, Ma/Ta, CV2/CRMP5, Amphiphysin, Tr, Recoverin, SOX1, Zic-4, GAD, NMDAR, LGI1, CASPR2, AMPAR, GABABR, DPPX, IgLON5, GlyR, AQ4
Antineuronal and onco- neuronal 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
Weitere Spezialpara- meter  Other special para-	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)
otner special para- meters	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)
	I .

### 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

Dr. K. Müller

Team:

S. Müller, M.Sc.

S. Menge, M.Sc.

L. Decker, M.Sc.

N Todt

A. Jesionek

In unserer Arbeit konzentrieren wir uns auf die komplexe Genetik und die Aufklärung molekularer Mechanismen der amvotrophen Lateralsklerose (ALS). Auch im Jahr 2022 haben wir unsere genetische Datenbank, durch Beitrag der ALS Patienten unserer Ambulanz und in Zusammenarbeit mit dem Münchner Helmholtz-Institut, weiter ausgebaut. Die Exome (Sequenzen des Protein-kodierenden Teils des Genoms) von über 500 familiären und 160 sporadischen ALS Patienten wurden genutzt, um die Pathogenität zahlreicher Varianten in verschiedenen Kandidaten-Genen zu überprüfen. Mögliche neue ALS Gene werden momentan weiter nachverfolgt und aufgeOur work focuses on the complex genetics and molecular mechanisms of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In 2022, facilitated by the contribution of ALS patients of our outpatient clinic and in collaboration with the Helmholtz institute in Munich, we continued expansion of our genetic database. Exomes (sequences of the protein coding part of the genome) of more than 500 familial and 160 sporadic ALS patients were used to check pathogenicity of numerous variants in different candidate genes. Potential novel ALS genes are currently further followed-up and investigated in more detail.

In collaboration with the Institute of Human Genetics (Ulm University) and

arbeitet.

Die genetische Diagnostik der ALS, in Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der Universität Ulm und maßgeblich angetrieben von Dr. Kathrin Müller, konnte 2022 ebenfalls weiter ausgebaut werden. Anstatt der Analyse von ca. 40 ALS assoziierten Genen können wir nun allen ALS Patienten die Untersuchung ganzer Exome anbieten. Dies bietet die Möglichkeit, neueste genetische Erkenntnisse in bereits vorhandenen Daten der ieweiligen Patienten zu untersuchen, was zur Verbesserung von genetischen Beratungen beitragen wird. Auch erleichtert die Exom-Diagnostik die Identifikation von Patienten für klinische Studien, für die meist Patienten mit Mutationen in bestimmten Genen gesucht werden. Zudem werden die Daten der Diagnostik, nach Einverständnis der Patienten, genutzt, um unsere genetische Datenbank weiter auszubauen und die komplexe Genetik der ALS besser zu verstehen. Eine Auswertung der bisherigen genetischen Diagnostik von über 2.000 ALS Patienten, durchgeführt von Dr. Wolfgang Ruf. gibt einen Überblick über die Genetik der ALS in Deutschland (Ruf et al, eingereicht bei Brain Commun).

Zusätzlich zu der Genetik und Pathogenese der ALS in Deutschland sind wir auch sehr an Ursachen und Verlauf der ALS in anderen Ländern interessiert, da beides in verschiedenen ethnischen Gruppen und geographischen Regionen sehr unterschiedlich sein kann. Hierfür arbeiten wir eng mit Kollegen aus Ägypten und der Mongolei zusammen. Beispielsweise konnten

significantly driven by Dr. Kathrin Müller, genetic diagnostics of ALS patients was further expanded in 2022. Instead of analyzing ≈40 ALS-associated genes, we are now able to offer investigation of whole exomes to all ALS patients. This provides the possibility to analyze the most recent genetic findings in existing data of the respective patients, and will surely improve genetic counselling. Additionally, exome diagnostics will facilitate the identification of patients for clinical trials that are frequently restricted to patients carrying mutations in specific genes. Moreover, after approval by the patients, data from diagnostics will be used to further expand our genetic database and help to better understand the complex genetics of ALS. Evaluation of genetic diagnostics from more than 2,000 ALS patients obtained so far was performed by Dr. Wolfgang Ruf, and provides an overview of ALS genetics in Germany (Ruf et al, submitted to Brain Commun).

In addition to the genetics and pathogenesis of ALS in Germany, we are highly interested in causes and courses of the disease in other countries, because both may strongly differ in diverse ethnic groups and geographical regions. Here, we closely collaborate with colleagues from Egypt and Mongolia. For example, by analyzing microRNAs in plasma of Egyptian ALS patients, we found that age-related changes of these microRNAs are lost in ALS (Figure). Comparison of results to German patients verified this finding (publication in preparation).

In 2022, we also continued our work

wir durch Analyse von microRNAs im Plasma von ägyptischen ALS Patienten zeigen, dass altersabhängige Veränderungen dieser microRNAs in der ALS verloren gehen (Abbildung). Ein Vergleich mit deutschen Patienten bestätigte dieses Ergebnis (Publikation in Vorbereitung).

on molecular mechanisms of ALS. Here, we focus on converging disease mechanisms, i.e. mechanisms that are evident in all patients independent of the underlying cause of the disease.

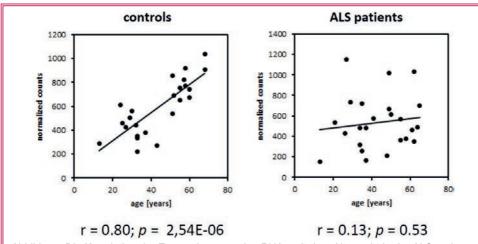


Abbildung: Die Korrelation der Expression von microRNAs mit dem Alter geht in der ALS verloren. Beispiel einer microRNA (hsa-miR-423-3p), deren Expression im Plasma bei gesunden Kontroll-Personen positiv mit dem Alter korreliert (links). Im Plasma von ALS Patienten ist diese Korrelation nicht mehr nachweisbar (rechts).

Figure: Age-correlation of microRNA expression is lost in ALS. Example of a microRNA (hsa-miR-423-3p) whose expression in plasma positively correlates with age in healthy control individuals (left). In plasma of ALS patients, this correlation is no more detectable (right).

Unsere Arbeit an molekularen Mechanismen der ALS haben wir 2022 ebenfalls weiter fortgesetzt. Hier konzentrieren wir uns auf konvergierende Krankheitsmechanismen, also Mechanismen die in allen ALS Patienten unabhängig von der Krankheitsursache nachweisbar sind. Insbesondere beschäftigen wir uns mit TDP-43, einem Protein das in der ALS von zentraler Bedeutung ist, und mit der Rolle der Fragile-X Proteinfamilie, die die RNA-

Particularly, we are working on TDP-43 (a protein central in ALS pathogenesis) and on the role of the fragile-X protein family comprising the RNA-binding proteins FMR1, FXR1 and FXR2.

Currently, we investigate a post-translational modification of TDP-43 that is impaired in ALS, and our results showed that this modification regulates the function of TDP-43 in translation. Exact consequences of this impairment in ALS are presently under investigation.

bindenden Proteine FMR1, FXR1 und FXR2 umfasst.

Derzeitige Untersuchungen einer post-translationalen Modifikation von TDP-43, welche in der ALS gestört ist, haben ergeben, dass diese die Funktion von TDP-43 in der Translation reguliert. Die exakten Konsequenzen dieser Störung werden gerade untersucht.

Bezüglich der Fragile-X Proteinfamilie konnten wir in einer früheren Studie zeigen, dass, unabhängig von der genetischen Ursache der ALS, diejenigen Motoneurone degenerieren, die sehr niedrige Level dieser Proteine exprimieren (Freischmidt et al. Brain. 2021). Daher konzentrieren wir uns nun sowohl auf die Ursachen. als auch auf die Konsequenzen einer Fehlregulation dieser Proteine in ALS. In Zusammenarbeit mit PD Dr. Patrick Öckl konnten wir bereits zeigen, dass besonders der Verlust von FXR2 mit der ALS in Verbindung steht, was gerade näher untersucht wird. Zusätzlich konnten wir das RNA-bindende Protein hnRNP Q, sowie spezifische zelluläre Stressoren identifizieren, die Einfluss auf die Expression der Fragile-X Proteinfamilie nehmen, und bereits mit der ALS in Verbindung stehen. Diese Projekte werden auch im Jahr 2023 weiter fortgeführt werden.

Regarding the fragile-X protein family, we could show in previous studies that independently of the underlying cause of the disease only motoneurons expressing very low level of these proteins degenerate in ALS (Freischmidt et al, Brain, 2021). Therefore, we now focus on the causes and consequences of impaired regulation of these proteins in ALS. In collaboration with PD Dr. Patrick Öckl we could already show that especially loss of FXR2 is associated with ALS, and this finding is currently investigated in more detail. Additionally, we identified the RNA-binding hnRNP Q as well as specific cellular stressors to affect expression of the fragile-X protein family. Both have previously been linked to ALS pathogenesis. These projects will be continued in 2023.



The Molecular Genetics and Epigenetics of ALS Team

### 5.8 Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration

### **Gruppenleitung:** Prof. Dr. K. Danzer

# 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 Studenten:

J. Kühlwein V. Bopp L. Meier

### Technische Assistenz:

R. Bück

### Medizinische Doktoranden:

B. Leins

### **DZNE-Mechanisms of Propagation**

### Sekretariat:

F. Hegenauer

### Postdocs: Dr. E. Buck

Dr. E. Buck Dr. V. Yazar

### Postdocs:

Dr. V. Grozdanov Dr. S. Tripke

### **Clinician Scientists:**

Dr. med. W. Ruf

#### PhD students:

J. Kühlwein V. Bopp L. Meier

### Technical assistance:

R. Bück

### **Doctoral students in medicine:**

B. Leins

### **DZNE-Mechanisms of Propagation**

### Secretary:

F. Hegenauer

### Postdocs:

Dr. E. Buck Dr. V. Yazar

### PhD Studenten:

D. Rombach

A. Goreth

### **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 aSvn-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 aSvn-Mäuse isoliert wurden, zu finden sind. Das Alter der Tiere scheint hier einen entscheidenden Einfluss auf die aSyn Oligomerbildung bzw. Homöostase zu

### PhD Students:

D. Rombach

A. Goreth

### 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 aSvn 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 aSvn 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 aSvn oligomers in the brains of old animals. As part of the SfB 1506 "Aging at Interfaces", we are trying to understand in

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" versuchen 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.

Welche Auswirkungen Traumata auf die Entstehung oder den Verlauf der PD haben, untersuchen wir im Rahmen des SfBs 1449 in kollaborativer Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dimou. Diese Strategie baut auf bisherige Befunde auf, dass auch periphere Traumata einen starken Einfluss auf die Bildung von aSyn Oligomeren hat (Ruf et al. Neurobiol Dis.2022).

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.

subproject A03 whether there is critical age point for oligomer accumulation, or whether the duration of exposure to misfolded proteins is crucial.

We are investigating the impact of trauma on the development or progression of PD as part of SfB 1449 in a collaborative effort with Prof. Dimou's group. This strategy builds on previous findings that peripheral trauma also has a strong impact on the formation of aSyn oligomers (Ruf et al. Neurobiol Dis.2022).

In our second strategy of investigation, we focus on the transmission of aSvn 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 transfer of aSyn oligomers to microglia, astrocytes and oligodendroglia and their pathophysiological consequence also in animal models

Annals of Neurology 2019). Es zeigte sich, dass pathologische freie oder exosomal-assoziierte aSyn-Spezies effektive Auslöser einer Aktivierung oder einer Vorkonditionierung von Monozyten im Blut von PD-Patienten sein können. Derzeit untersuchen wir eine Übertragung der aSyn Oligomeren auf Mikroglia, Astrozyten und Oligodendroglia und deren pathophysiologischer Konsequenz auch im Tiermodell.

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). Im Rahmen der DZNE geführten DESCRIBE PD Studie, beteiligen wir uns mit der Charakterisierung von aSyn Aggregaten im Liquor mittels RT-QuIC Assays.

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

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).

Within the DZNE-led DESCRIBE PD study, we participate with the characterization of aSyn aggregates in CSF using RT-QuIC assays.

We are also interested in epigenetic modifications and analyze 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 also performing similar approaches for TDP43 transduction. Here. we are trying to understand how the formation of stress granules is related to the aggregation us secretion of TDP43. In addition, we are searching for regulators that lead to a modulation of TDP43 transmission, among others. In collaboration with the Department of Biophysics (Prof. Michaelis), we could show on the single molecule level that in addition to stress granules, oligomer formation also occurs in certain areas of the cytoplasm (Streit et al. Nat. Comm. 2022).

Since 06/21 Fr. Danzer holds the professorship "Mechanisms of Propagation at DZNE Ulm. A new group was es-

Modulation der TDP43 Transmission führen. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Biophysik (Prof. Michaelis) konnten wir auf Einzelmolekülebene zeigen, dass es neben Stress Granula auch in bestimmten Bereichen des Cvtoplasmas zu einer Oligomer Bildung kommt (Streit et al. Nat. Comm. 2022). 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 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 fan-

tablished 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 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 laboratorv 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.

den 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.



The Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration Team (from left to right): Verena Bopp, Franziska Hegenauer, Karin Danzer, Julia Kühlwein, Laura Meier, Daniel Rombach, Joao de Meirelles, Jaehyun Lee, Veselin Grozdanov, Sarah Tripke, Volkan Yazar, Bianca Leins, Janina Popp, Wolfgang Ruf, Alina Erk, Ramona Bück

### 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

### Technische Assistentin:

M. Leis

Im Jahr 2022 wurden insgesamt 81 Muskelbiopsien histologisch begutachtet. Die seit 2018 ebenfalls angebotenen Myositis-AK Line Blots (Euroimmun) nehmen jährlich stetig zu. Im Muskellabor werden neben der Rou-(Strukturmyopathien, tinehistologie 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 Team:

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

### **Technical assistants:**

M. Leis

In 2022, a total of 81 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.

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

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

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 (threonyltRNA 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 2022, 128 examinations were performed.

Hautbeteiligung geben. In 2022 wurden 128 Untersuchungen durchgeführt.



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:

PD Dr. hum.biol. P. Öckl Prof. Dr. H. Tumani



#### 5.10

Neurochemistry and Neurodegeneration – Biomarker Development from Discovery to Translation

#### Head:

PD Dr. hum.biol. P. Öckl Prof. Dr. H. Tumani



### Naturwissenschaftler und Ärzte:

Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub (klinische Leitung FTLD Kohorte)

Dr. rer.nat. S. Halbgebauer

Dr. rer. nat. A. Huss Dr. med. K. Graf

Dr. med. K. Mayer

Dr. B. Muqaku (DZNE Kooperationsgruppe)

Dr. A. Abdelhak

Dr. F. Bachhuber

PD Dr. M. Senel

### Doktoranden:

N. Gómez de San José, MSc

D. Riedel, cand.med.

F. Norys, cand.med.

S. Sckell cand. med.

S. Raffler cand. med.

P. Klassen, MSc

J. Vávra, BSc (DZNE Kooperationsgruppe)

B. Fazeli, BSc

### Technische Assisten:

A. Beer

### Scientists and doctors:

Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub (clinical lead FTLD cohort)

Dr. rer.nat. S. Halbgebauer

Dr. rer. nat. A. Huss

Dr. med. K. Graf Dr. med. K. Mayer

Dr. B. Mugaku (DZNE Cooperation Group)

Dr. A. Abdelhak

Dr. F. Bachhuber

PD Dr. M. Senel

### PhD students:

N. Gómez de San José, MSc

D. Riedel, cand.med.

F. Norys, cand.med.

S. Sckell cand. med.

S. Raffler cand. med.

P. Klassen, MSc

J. Vávra, BSc (DZNE Cooperation Group)

B. Fazeli, BSc

#### Technical Assistants:

A. Beer

- D. Schattauer
- S. Meier
- S. Hübsch
- J. Gutierrez
- C. Alexudis
- M. Hospes (Sekretariat)

Die Arbeitsgruppe wird im Sinne einer Teamleitung geführt. PD Dr. Patrick Öckl leitet die Discovery-Projekte mit Massenspektrometrie und Antikörper-basierten Verfahren und Prof. Dr. Havrettin Tumani ist für die klinische Translation der Biomarkerentwicklung verantwortlich. Weiterhin besteht eine sehr enge Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Markus Otto, der die Arbeitsgruppe in Ulm aufgebaut hat und seit dem 1.7.2021 den neurologischen Lehrstuhl an der Uniklinik Halle leitet. 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.

Über die Kooperationsgruppe "Translationale Massenspektrometrie und Biomarker Forschung" ist die Arbeitsgruppe 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

- D. Schattauer
- S. Meier
- S. Hübsch
- J. Gutierrez
- C. Alexudis
- M. Hospes (Office)

The research group is managed as a team. PD Dr. Patrick Öckl leads the discovery projects with mass spectrometry and antibody-based methods, and Prof. Dr. Havrettin Tumani is responsible for the clinical translation of biomarker development. Furthermore. there is a very close collaboration with Prof. Dr. Markus Otto, who built up the research group in Ulm and has been head of the neurological chair at the University Hospital Halle since July 1, 2021. A large part of the research group of Prof. Markus Otto continues to be in Ulm, so that, in the context of a longer-term intended cooperation between Halle and Ulm, the initiated projects can be pursued.

In addition, the research group has been affiliated with the Ulm site of the German Center for Neurodegenerative Diseases e.V. (DZNE) since February 2021 via the cooperation group "Translational Mass Spectrometry and Biomarker Research". 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 through the application in short-clinical trials.

New biomarker candidates identified in discovery projects need to be valida-

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. Die Entwicklung vieler Biomarkerkandidaten, die in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben werden und aus der Grundlagenforschung kommen, endet sehr oft vor der Validierungsphase wegen der fehlenden Verknüpfung mit der klinischen Forschung.

Hier setzt der translationale Teil der Arbeitsgruppe an und schließt diese wichtige Lücke zwischen Discovery und Translation. 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) und verwandten autoimmunentzündlichen ZNS-Erkrankungen (NMOSD, MOG-EM), 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 sogenannten oligoklonalen Banden (OKB) im Li-

ted for translation into the clinic. Highthroughput methods that can be readily applied in the clinic are needed for validation and subsequent translation. The development of many biomarker candidates described in the scientific literature and coming from basic research very often ends before the validation phase because of the lack of linkage to clinical research.

This is where the translational part of the research group comes in and closes this important gap between discovery and translation. 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.

A focus is on biomarker development in multiple sclerosis (MS) and related autoimmune inflammatory CNS diseases (NMOSD, MOG-EM) to better assess both progression and treatment response in patients. Under the leadership of Prof. Hayrettin Tumani and Dr. André Huss, it was shown that the detection of oligoclonal bands (OKB) 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 biomarker for this is intrathecally produced IgM (Huss et

quor 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) und die Immunglobulin kappa freien Leichtketten (kFLC) (Senel et al. 2019), die neben der OKBs wichtige ergänzende Prädiktoren für den Krankheitsverlauf darstellen. 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; Abdelhak et al. in Nat.Rev.Neurol 2022). Diese Hypothese wird nun in einem DMSG geförderten Projekt genauer untersucht (EmBioProMS, Abdelhak et al., ConCTC 2020).

Auch die Tränenflüssigkeit wird auf ihre Tauglichkeit als Biomarker untersucht. Hierfür wurden wichtige präanalytische Arbeiten durchgeführt, die als Basis für weitere Untersuchungen dienen werden (Bachhuber et al., in Scientific Report 2021).

Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Biomarkerentwicklung für neurodegenerative Erkrankungen, um pathophyal., Annals of Neurology 2018) and immunoglobulin kappa free light chains (kFLC) (Senel et al. 2019), which, in addition to OKBs, are important complementary predictors of disease progression. Moreover, we demonstrated that glial processes may play an important role in primary and secondary progressive MS patients (Huss et al., Frontiers in Neurology 2020). Likewise, a valuable biomarker 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; Abdelhak et al. in Nat.Rev.Neurol 2022). This hypothesis is now being investigated in more detail in a DMSG-funded project (EmBioProMS, Abdelhak et al., Con-CTC 2020).

Tear fluid is also being investigated for its suitability as a biomarker. For this purpose, important preanalytical work has been performed, which will serve as a basis for further investigations (Bachhuber et al., in Scientific Report 2021).

Another focus is on biomarker development for neurodegenerative diseases in order to better understand pathophysiological relationships and to diagnose these diseases earlier. From the neurochemical side, on the one hand, we are investigating proteins that are present as aggregates in the various neurodegenerative diseases in neuropathological studies (tau, TDP43, FUS, alpha-synuclein, prion protein). On the other hand, we investigate proteins involved in known pathophysiological mechanisms and also try to uncover

siologische Zusammenhänge 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 an bekannten pathophysiologischen Mechanismen beteiligt sind, und versuchen zudem, neue Mechanismen und Proteinveränderungen aufzudecken. Für diese Untersuchungen verwenden wir Antikörper-basierte Messverfahren und proteomische Methoden (Massenspektrometrie), mit dem Ziel eine bessere Früh- und Differentialdiagnose unter anderem der Alzheimer Demenz, der Frontotemporalen Lobärdegenerationen, der Parkinson-Demenz, der Amyotrophen Lateralsklerose 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 nationaler und internationaler (Kooperations-)Projekte diese Marker auf eine Nano-Platform gebracht. Für diese Untersuchungen stehen uns hochmoderne Messgeräte zur Verfügung wie verschiedene Massenspektrometer (Thermo Q-Exactive; ABSciex QTRAP6500, Thermo Exploris 480 mit FAIMS), ein Digital ELISA (Simoa) und mikrofluide Immunoassay

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 disease, frontotemporal lobar degenerations, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and Creutzfeldt-Jakob disease. These markers will then also be studied in other diseases. to assess differential diagnostic value. In order to develop a high-throughput method here, after a proof-of-principle phase, these markers will be brought onto a nano-platform within the framework of various national and international (collaborative) projects. For these investigations we have state-of-the-art instrumentation at our disposal such as various mass spectrometers (Thermo Q-Exactive: ABSciex QTRAP6500. Thermo Exploris 480 with FAIMS), a Digital ELISA (Simoa) and microfluidic immunoassay systems (Ella). However, a prerequisite for the establishment of such methods is that laboratory standards are adhered to and that a routine program for neurochemical characterization (see also report "Laboratory for CSF Diagnostics and Clinical Neurochemistry") is carried out. For this purpose, we hold workshops at regular intervals and perform international interlaboratory comparisons. 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 neurofiSysteme (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.

lament 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 2022).

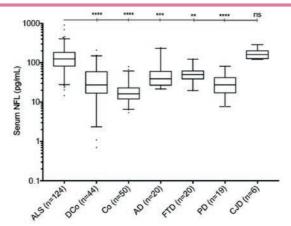


Abbildung 2: Boxplots der Neurofilamente im Serum bei verschiedenen Neurologischen Erkrankungen. Deutliche Erhöhung bei ALS Patienten.

Figure 1: Boxplots of neurofilaments in serum in different neurological diseases. Significant increase in ALS patients.

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, Ver-

In addition to the neurofilaments, we could show that inflammatory processes are present in different degrees in the different diseases. The astrocyte marker GFAP is significantly elevated in the blood of Alzheimer's disease patients and could find application in differential diagnosis to differentiate from frontotemporal dementia (Oeckl et al. JAD 2019). This year, we were able to confirm this observation in a large, multicenter validation study with over 600 patients (Oeckl et al., JNNP

de et al. JNNP 2019, Grey, Oeckl et al. ALSFTD 2020, Witzel et al. Transl Neurodeg 2021, Halbgebauer et al. JNNP 2022).

Neben den Neurofilamenten konnten wir zeigen, dass inflammatorische Prozesse bei den unterschiedlichen Erkrankungen in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen. 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). Diese Beobachtung konnten wir in diesem Jahr in einer großen, multizentrischen Validierungsstudie mit über 600 Patienten bestätigen (Oeckl et al., JNNP 2022). Zudem konnten wir zeigen, dass erhöhte GFAP-Werte im Blut von Patienten mit nur leichten kognitiven Störungen ein Hinweis für die Entwicklung einer ausgeprägten Demenz in den nächsten Jahren sein könnte. Dieser prädiktive Wert, der in anderen Studien bestätigt wurde, könnte in der Behandlung von Patienten für ein frühzeitige Anpassung der Behandlung von Bedeutung sein.

Eine wichtige Entdeckung unserer Arbeitsgruppe in den letzten Jahren war das Protein Beta-Synuclein als ein Marker für die Zerstörung von Synapsen im Gehirn, das im Liquor und Blut bei Patienten der Alzheimer Erkrankung gemessen werden kann (Oeckl et al., MCP 2016, Oeckl et al., JPR 2020, Halbgebauer et al., JNNP 2021). Wir konnten in einer großen Patientenkohorte (ca. 400) aus dem Deutschen FTLD Konsortium bestätigen, dass

2022). In addition, we demonstrated that elevated GFAP levels in the blood of patients with only mild cognitive impairment could be indicative of the development of full-blown dementia in the years to come. This predictive value, which has been confirmed in other studies, could be important in the management of patients for early adjustment of treatment.

An important discovery of our research group in recent years was the protein beta-synuclein as a marker for the destruction of synapses in the brain, which can be measured in CSF and blood in patients with Alzheimer's disease (Oeckl et al., MCP 2016, Oeckl et al., JPR 2020, Halbgebauer et al., JNNP 2021). We confirmed in a large cohort of patients (approximately 400) from the German FTLD Consortium that blood beta-synuclein is highly elevated in Alzheimer's disease and related to cognitive impairment, but not in patients from the frontotemporal lobar degeneration spectrum. In addition, blood beta-synuclein levels indicate destruction of synapses, particularly in the temporal lobe of the brain (Oeckl et al., Alzheimer's Dement 2022). From further studies, we have evidence that beta-synuclein levels in CSF and blood increase already in the early phase of AD when cognitive impairment is not vet present (Oeckl et al., Ann Neurol 2022, Barba et al., JNNP 2022, Massa et al., Neurobiol Aging 2022). This could play a significant role in the early diagnosis of Alzheimer's disease. We also found elevated blood beta-synuclein levels in other diseases that lead

das Beta-Synuclein im Blut bei der Alzheimer Erkrankung stark erhöht ist und mit der kognitiven Beeinträchtigung zusammenhängt, nicht aber bei Patienten aus dem Spektrum der Frontotemporalen Lobärdegeneration. Außerdem weißen die Beta-Synuclein-Spiegel im Blut auf eine Zerstörung der Synapsen insbesondere im temporalen Gehirnlappen hin (Oeckl et al., Alzheimer's Dement 2022). Aus weiteren Studien haben wir Hinweise, dass die Beta-Synuclein-Spiegel im Liquor und Blut bereits in der frühen Phase der Alzheimer Erkrankung ansteigen, wenn noch keine kognitiven Beeinträchtigungen vorhanden sind (Oeckl et al... Ann Neurol 2022, Barba et al., JNNP 2022, Massa et al., Neurobiol Aging 2022). Das könnte für die frühzeitige Diagnose der Alzheimer Erkrankung eine bedeutende Rolle spielen. Auch bei anderen Erkrankungen, die zu einer Zerstörung von Synapsen im Gehirn führen, wie der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung oder dem Schädel-Hirn-Trauma, konnten wir erhöhte Beta-Synuclein-Spiegel im Blut feststellen, die für die Diagnostik oder Prognose geeignet sein könnten (Halbgebauer et al., Neurology 2022; Halbgebauer et al., IJMS 2022; Barba et al., Mov Disord 2022). Für die weitere Charakterisierung des Beta-Synucleins als Blutmarker für die Alzheimer Erkrankung in großen Patientenkohorten konnten wir bereits die Zustimmung großer internationaler Konsortien erhalten z.B. der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) und des Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). Desweiteren arbeiten wir daran, das to destruction of synapses in the brain, such as Creutzfeldt-Jakob disease or traumatic brain injury, which could be useful for diagnosis or prognosis (Halbgebauer et al., Neurology 2022; Halbgebauer et al., IJMS 2022; Barba et al., Mov Disord 2022).

For further characterization of beta-synuclein as a blood marker for Alzheimer's disease in large patient cohorts, we have already received approval from large international consortia e.g. the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) and the Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). Furthermore, we are working on further automating the mass spectrometric measurement of beta-synuclein in blood to make it applicable for routine diagnostics.

In further work we could show that the protein SNAP-25, which plays an important role in the brain in the release of neurotransmitters, is elevated in the CSF in Alzheimer's disease as well as Creutzfeldt-Jakob disease (Halbgebauer et al. JNNP 2022). In Alzheimer's patients, the elevation was even seen early in the disease stage which in turn could favor early diagnosis and treatment. Another protein we investigated that could reflect the calcium balance in the brain is VILIP-1 (Visinin-like protein 1). Here, using the highly sensitive Simoa technology, we were able to show that VILIP-1 is elevated in the CSF and blood of Alzheimer's patients (Halbgebauer et al. Alzheimer's Research and Therapy 2022). This could be relevant for clinical studies, for example, to objectively measure the influence of

massenspektrometrische Messverfahren des Beta-Synuclein im Blut weiter zu automatisieren, um es für die Routinediagnostik anwendbar zu machen.

a drug on the calcium balance in the central nervous system.

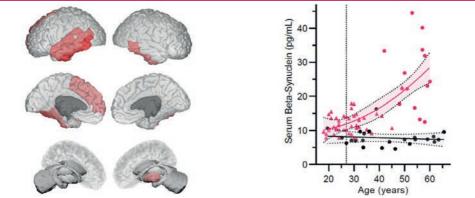


Abbildung 2: Die Beta-Synuclein-Spiegel im Blut von Alzheimer Patienten sind insbesondere mit der Zerstörung von Synapsen im temporalen Gehirnlappen assoziiert (links). Außerdem wird der hypothetische Anstieg der Beta-Synuclein-Spiegel im Blut bei Personen mit einer genetischen Variante der Alzheimer Erkrankung (rot) in Abhängigkeit des Alters und im Vergleich mit gesunden Personen (schwarz) dargestellt (rechtes Bild) (Auszug aus Oeckl et al., Alzheimers Dement 2022 und Oeckl et al., Ann Neurol 2022).

Figure 2: blood beta-synuclein levels in Alzheimer's disease patients are particularly associated with the destruction of synapses in the temporal lobe of the brain (left). In addition, the hypothetical increase in blood beta-synuclein levels in individuals with a genetic variant of Alzheimer's disease (red) is shown as a function of age and in comparison with healthy individuals (black) (right panel) (excerpted from Oeckl et al., Alzheimers Dement 2022 and Oeckl et al., Ann Neurol 2022).

In weiteren Arbeiten konnten wir zeigen dass das Protein SNAP-25, das eine wichtige Rolle im Gehirn bei der Ausschüttung von Botenstoffen spielt. bei der Alzheimer sowie der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung im Liquor erhöht vorliegt (Halbgebauer et al. JNNP 2022). Bei Alzheimer Patienten war die Erhöhung sogar schon früh im Krankheitsstadium zu sehen was wiederum eine frühe Diagnose und Behandlung begünstigen könnte. Ein weiteres Protein, das wir untersucht haben und dass das Kalzium Gleichgewicht im Gehirn widerspiegeln könnte, ist VILIP-1 (Visinin-like protein 1). Hier Using proteomic studies from CSF and brain tissue, we 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). For the protein family of neuronal pentraxins, we could show changes in frontotemporal dementia that could

konnten wir mittels der hochsenstivien Simoa Technologie aufzeigen, dass VILIP-1 im Liquor und Blut von Alzheimer Patienten erhöht vorliegt (Halbgebauer et al. Alzheimer's Research and Therapy 2022). Dies könnte zum Beispiel für klinische Studien relevant sein, um den Einfluss eines Medikaments auf das Kalzium Gleichgewicht im zentralen Nervensystem objektiv messen zu können.

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 Antikörper-basierten 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). Für die Proteinfamilie der neuronalen Pentraxine 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). Mit Hilfe eines massenspektrometrischen Verfahrens haben wir Peptidfragmente des Prodynorphins und Proenkephalins entdeckt, die im Liquor bei der Huntington-Erkrankung reduziert sind und eine deutlich spezifischere Abgrenzung ermöglichen als die Neurofilamente, während sie bei der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung keinen diagnostischen oder profind application in differential diagnosis or assessment of disease progression (Barschke et al. JNNP 2020, Gómez de San José et al. J Neural Transm 2021). Using a mass spectrometric technique, we have discovered peptide fragments of prodynorphin and proenkephalin that are reduced in CSF in Huntington's disease and provide a much more specific delineation than neurofilaments, whereas they appear to have no diagnostic or prognostic value in Creutzfeldt-Jakob disease (Barschke et al., J Neurol 2022. Abu-Rumeileh et al., IJMS 2022). In addition, we could demonstrate that glutamate receptor 4 is a potential biomarker for psychiatric disorders, in particular for major depression (Gómez de San José et al. J Psychiatr Res 2022). Furthermore, we are working on new mass spectrometric methods to discover further biomarker candidates from the spectrum of peptides (Mugaku & Oeckl. IJMS 2022).

In various collaborative projects, we have been able to use our biomarker technology to characterize changes in the brain of patients with chronic heart failure (Traub et al., ESC Heart Fail 2022; Traub et al., Alzheimers Res Ther 2022) and to investigate the cause of increased neurofilament levels in ALS in animal models (Buck et al., Acta Neuropathol 2022), among others

The group is funded within the following projects: EU: Conservative iron chelation as a disease modifying strategy in Parkinson's disease - FAIR-PARK; EU:

gnostischen Wert zu haben scheinen (Barschke et al., J Neurol 2022, Abu-Rumeileh et al., IJMS 2022). Zusätzlich konnten wir demonstrieren, dass der Glutamatrezeptor 4 ein potenzieller Biomarker für psychatrische Erkrankungen, im speziellen für schwere Depressionen, ist (Gómez de San José et al. J Psychiatr Res 2022). Desweiteren arbeiten wir an neuen massenspektrometrischen Methoden, um weitere Biomarkerkandidaten aus dem Spektrum der Peptide zu entdecken (Muqaku & Oeckl. IJMS 2022).

In verschiedenen Kooperationsprojekten konnten wir unsere Biomarkertechnologie u.a. einsetzen, um Veränderungen im Gehirn von Patienten mit chronischem Herzfehler zu charakterisieren (Traub et al., ESC Heart Fail 2022; Traub et al., Alzheimers Res Ther 2022) und die Ursache für die erhöhten Neurofilament-Werte bei ALS im Tiermodell zu untersuchen (Buck et al., Acta Neuropathol 2022).

Die Gruppe wird im Rahmen folgender Projekte gefördert: 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); Thierry Latran Foundation: Investigation of neurofilament turnover in ALS patients using stable isotope labeling kinetics (SILK); 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.

Multi-omics Interdisciplinary Research Integration to Address DEmentia diagnosis -(MIRIADE); Thierry Latran Foundation: Investigation of neurofilament turnover in ALS patients using stable isotope labeling kinetics (SILK); Alzheimer Forschung Initiative e. V.: VGF and Contactine in CSF/blood as new synaptic marker candidates in dementia; Michael J. Fox Foundation: Mass spectrometric analysis of glucocerebrosidase protein levels and activity in CSF of Parkinson's disease patients.

### 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

K. Aumüller, Dipl.-Psych. (01.02.-30.06.2022)

L. Balz, MSc (seit 01.12.2022)

J. Finsel, MSc

O. Helczyk, MSc

M. Held, Dipl.-Psych. (01.05.-31.08.2022)

Dr. O. Küster

Prof. Dr. D. Lulé, PhD

C. Reichl (MTA)

S. Spohn, MSc, Psych. Psychotherapeutin

U. Tanevski, Dipl.-Psych.

C. Vazquez, MSc

Leonie 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 Ertei-

### Team:

Dr. S. Anderl-Straub

K. Aumüller, Dipl.-Psych. (01.02.-30.06.2022)

L. Balz, MSc (until 01.12.2022)

J. Finsel, MSc

O. Helczyk, MSc

M. Held, Dipl.-Psych. (01.05.-31.08.2022)

Dr. O. Küster

Prof. Dr. D. Lulé, PhD

C. Reichl (MTA)

S. Spohn, MSc, Psychological Psychotherapist

U. Tanevski, Dipl.-Psych.

C. Vazquez, MSc

Leonie Werner, MSc

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

lung der Weiterbildungsermächtigung durch die Gesellschaft für Neuropsvchologie (GNP) im April 2012 besteht die Möglichkeit, im Rahmen der klinischen Tätigkeit die Weiterbildung zum Klinischen Neuropsychologen nach den GNP-Richtlinien zu absolvieren. um so den Standard der neuropsychologischen Versorgung zu verbessern. Diesem Ziel dienen auch die 2022 erschienenen Publikationen, an denen Mitglieder der Arbeitsgruppe führend oder in Koautorenschaft beteiligt waren: neben verschiedenen, in renommierten peer reviewed Journalen publizierten Originalarbeiten (s. Publikationen) auch zwei Buchveröffentlichungen (Sarah Straub, Wolfgang Link: Wohlfühlküche bei Demenz -Ausgewogene und sinnesanregende Gerichte für Betroffene und Angehörige. riva-Verlag, München 2022, ISBN 978-3-7423-2190-9; Adrian Danek, Ingo Uttner. Florian Schöberl: Klinische Untersuchung der höheren Hirnleistungen: Eine Kitteltaschenbroschüre. W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart 2022. ISBN 978-3-17-043054-9) sowie zwei Lehrbuch-Beiträge (Uttner I. Neuropsychologischer Befund, Kapitel 11, S. 177-208; Urban P., Uttner I. Demenzielle Erkrankungen, Kapitel 17, S. 326-341. In: Urban P., Hrsg., Klinischneurologische Untersuchungstechniken. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2022, ISBN 987-3-13-243434-9).

### Klinische Versorgung

Prof. Dr. I. Uttner; K. Aumüller, Dipl.-Psych. (01.02.-30.06.2022); L. Balz, MSc (seit 01.12.2022); J. Finsel, MSc; O. Helczyk, MSc; M. Held, Dipl.-Psych.

clinics of Neurology for postgraduate training to become a clinical neuropsychologist according to GNP guidelines. For further support, group members published several studies in national and international peer-reviewed journals in 2022 (for details see publication list), including two books (Sarah Straub, Wolfgang Link: Wohlfühlküche bei Demenz - Ausgewogene und sinnesanregende Gerichte für Betroffene und Angehörige. riva-Verlag, chen 2022, ISBN 978-3-7423-2190-9; Adrian Danek, Ingo Uttner, Florian Schöberl: Klinische Untersuchung der höheren Hirnleistungen: Eine Kitteltaschenbroschüre. W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart 2022, ISBN 978-3-17-043054-9) and lecture material (Uttner I. Neuropsychologischer Befund, Kapitel 11, S. 177-208; Urban P., Uttner I. Demenzielle Erkrankungen, Kapitel 17, S. 326-341. In: Urban P., Hrsg.. Klinisch-neurologische Untersuchungstechniken. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2022, ISBN 987-3-13-243434-9).

### Clinical care

Prof. Dr. I. Uttner; K. Aumüller, Dipl.-Psych. (01.02.-30.06.2022); L. Balz, MSc (seit 01.12.2022); J. Finsel, MSc; O. Helczyk, MSc; M. Held, Dipl.-Psych. (01.05.-31.08.2022); Dr. O. Küster; Prof. Dr. D. Lulé, PhD; C. Reichl (MTA); S. Spohn, MSc, Psychological Psychotherapist; U. Tanevski, Dipl.-Psych.; C. Vazquez, MSc.

Deficits in memory, attention and other cognitive functions are among the most common symptoms of neurolo-

(01.05.-31.08.2022); Dr. O. Küster; Prof. Dr. D. Lulé, PhD; C. Reichl (MTA); S. Spohn, MSc, Psychologische Psychotherapeutin; U. Tanevski, Dipl.-Psych.; 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 Verlaufsund Differentialdiagnostik Aspekte, die insbesondere bei diesen Erkrankungen von Relevanz sind, die sich - wie z.B. Demenzen - primär durch neuropsychologische Auffälligkeiten bemerkhar machen

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

### <u>Forschungsschwerpunkt:</u> <u>Frontotemporale Lobärdegeneration</u>

Dr. S. Anderl-Straub (Leiterin); Leonie Werner, MSc; Dr. K. Graf, Dr. med. univ. Zeljko Uzelac, Prof. Dr. I. Uttner

Der Begriff der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD) bezeichnet ein Spektrum von neurodegenerativen Erkrankungen, die vorwiegend gical 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-undneurologische-rehabilitation.html

### Research topic: frontotemporal degeneration

Dr. S. Anderl-Straub (head); 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 aphasia (PPA) with the subforms of non-fluent variant (nfvPPA), semantic variant (svPPA) and logopenic variant (IvP-PA); further variants are amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS+FTD), corticobasal syndrom (CBS) and progressive supranu-clear palsy (PSP).

Frontotemporal dementia is the second most frequent form of dementia be-low 65 years. Neuropathological alterations may be seen as tau, TDP-43 or FUS aggregates. Furthermore,

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 (IvPPA), 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

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 sowohl eine Frühdiagnose als auch eine Verlaufsbeobachtung von Patienten mit frontotemporaler Lobärdegeneration erlauben. Letztendlich sollen so effektive und objektive Zielgrößen für therapeutische Strategien entwickeln

heschriehen

some genetic risk factors have been de-scribed.

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.

For this, we introduce new and innovative therapeutic approaches in the con-text 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 MSc; 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 werden.

Hierzu 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 (Progranulinund C9ORF72-Mutation), welche mit einem monoklonalen Antikörper behandelt werden.

## Forschungsschwerpunkt: Amyotrophe Lateralsklerose und andere neurodegenerative Erkrankungen

Prof. Dr. D. Lulé, PhD (Leiterin); L. Balz, MSc (seit 01.12.2022); O. Helczyk MSc.; J. Finsel, MSc.; C. Vazquez, MSc.

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe Neuropsychologie bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) liegt auf den zerebralen 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 Wissen über die verschiedenen klinischen Subtypen der ALS zu erweitern 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 bei ALS und ALS-FTD

Ein wichtiger Bestandteil unserer Arbeit sowohl im klinischen Kontext als

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 neuro-degenerative diseases. Standardised assessment of cognitive impairment in clinical routine is performed within the MND-Net and in the ALS-FTD Registry Swabia.

To investigate cognitive abnormalities of ALS patients, the ALS-specific neuropsychological Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen with its parallel versions (B and C) are used as gold standard in 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. Furthermore, we support the validation of the ECAS in several other countries (e. g. in Sweden und Poland by Julia Finsel). Ageand education adjusted cut-off norms have been published accordingly.

For physically severely impaired patients, motor independent techniques are used based on either eye-tracking or brain machine interfaces (BMI) adapted versions of the ECAS.

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

auch deutschlandweit im Rahmen von Verbundprojekten wie dem MND-Net und dem ALS-FTD-Register Schwaben ist die standardmäßige Erfassung des kognitiven Profils von ALS- und ALS-FTD-Patienten. Diese stützt sich maßgeblich auf das speziell auf die Symptomatik der ALS zugeschnittene neuropsychologische Kognitionsscreeningverfahren Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS: für nähere Informationen siehe www.ecas.network) und seine Parallelversionen (B und C) und ermöglicht uns eine detaillierte Beschreibung des kognitiven Leistungsprofils in Abhängigkeit von Geno- und Phänotyp, Daneben sind wir aktiv an der Validierung des ECAS in anderen Ländern (z. B. in Schweden und Polen, hier v. a. Julia Finsel) beteiligt und konnten in diesem Jahr weitere Normwerte zur Definition von kognitiven Auffälligkeiten publizieren.

Bei schwerst körperlich eingeschränkten Patienten erfolgte die Erfassung von kognitiven Funktionen mittels Motorik-unabhängiger Techniken in Form von digitalisierten neuropsychologischen Versionen u. a. des ECAS. Hierbei kamen als Methoden Eyetrackingbasierte sowie brain machine interface (BMI) Versionen zum Einsatz.

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 ALS-FTD zu erhalten. Untersuchungen bei präsymptomatischen Genträgern erlauben es, den Pathomechanismus von neurodegenerativen Erkrankun-

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). These curative methods need to be applied very early in life as about 70% of all neurons are affected by the time of clinical onset of motor symptoms. Thus, a thorough understanding of the disease course and risk factors are essential for future prevention. For this, gene carriers and their families have been registered and interviewed within Swabia. A database of these subjects is essential for timely intervention schedule in the future and part of the project of the Kompetenznetzwerk Baden-Württemberg (https:// www.knpm-bw.de/) in cooperation with other centers (Mannheim, Freiburg, Heidelberg, Tü-bingen) under guidance of Prof. Dr. Ludolph.

Further support of this approach is provided by Prof. Dr. G. Logroscino and his team from Bari/Tricase, with whom we had a joint workshop in december 2022 in Ulm.

### Psychosocial adaptation in ALS

A major focus of our work is placed on psychosocial adaptation of ALS patients and their families, whom we aim to support by providing social and psychotherapeutic counselling. The diaggen frühzeitig im Verlauf zu verstehen und in diesen Phasen kurative Therapien zum Einsatz kommen zu lassen. Seit einigen Jahren stehen Gentherapien zur Verfügung, die erstmalig eine solche kurative Behandlung erlauben. Diese müssen jedoch frühzeitig, lange vor Krankheitsbeginn, zum Einsatz kommen, da wahrscheinlich bereits 70 % der Neurone pathologisch verändert sind, bevor die Patienten klinisch auffällig werden. Für eine erfolgreiche Prävention neurodegenerativer krankungen ist demnach eine umfassende Ursachenanalyse sowie eine frühzeitige Intervention essentiell. Ziel ist eine flächendeckende und langfristige Untersuchung und Begleitung von ALS- und FTD-Patienten und ihren Familien in Schwaben. Zum einen geht es um die Erfassung von genetischen und lebensstilassoziierten Risikofaktoren. Zum anderen geht es um die Etablierung einer digitalisierten Datenbank, um Patienten und ihre Familienangehörigen mit einer Risikogenmutation frühzeitig lebensrettenden Studien zuführen zu können. Durch die Etablierung dieser Datenbank erfolgt ein wichtiger Schritt in Richtung der Präventionsforschung und der Digitalisierung in der Medizin, was in unserer Klinik im Rahmen des Kompetenznetzwerkes Baden-Württemberg (https:// www.knpm-bw.de/) in Zusammenarbeit mit weiteren Zentren (Mannheim, Freiburg, Heidelberg, Tübingen) unter der Leitung von Prof. Dr. Ludolph vorangetrieben wird.

Bisher wurden die Familien von mehreren Hundert ALS- und FTD-Genträgern in das Netzwerk eingeschlossen

nosis 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 despite severe physical restrictions ("well-being paradox") if they have sufficient time to adapt. 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.

For a good psychosocial adaptation there is need of internal (resilience. successful coping) and external (social support, medical support) factors (figure 1). We currently determine the interaction of internal and external factors in the context of psychosocial adaptation and cortisol levels in the saliva (MA Luisa Balz), the latter as a subjective biomarker of perceived stress. Depressiveness and subjective and physical quality of life were determined to be markers of psychosocial adaptation of patients. For future therapeutic interventions, there needs to be a focus on psychoeducation, support of personal ressources such as resilience as well as cognitive reconditioning.

Caregivers of neurological patients are

und ein Teil der Familienangehörigen eingehend untersucht. Bereits erstellte, weitreichende Familienstammbäume erlauben die Kontaktaufnahme mit zusätzlichen Familienangehörigen, die über das Netzwerk zukünftig frühzeitig in Gentherapie-Studien eingeschlossen werden können.

Weitere Unterstützung erfährt die Arbeit durch eine Kooperation mit Prof. Dr. G. Logroscino und weiteren Partnern aus Bari/Tricase, mit denen im Dezember 2022 ein Workshop zu diesem Thema in Ulm durchgeführt wurde.

### Psychosoziale Anpassung bei ALS

Ein zentrales Augenmerk in unserer klinischen Arbeit und der Forschung gilt auch der psychosozialen Anpassung von Patienten und deren Angehörigen, die wir mithilfe von Entlastungsgesprächen im Rahmen der Krankenversorgung verbessern wollen. 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 einer reduzierten Lebensqualität assoziiert sind. Im Verlauf der Erkrankung ändert sich die Dynamik des Wohlergehens häufig und viele ALS-Patienten finden Wege, trotz ihrer z. T. massivsten körperlichen Beeinträchtigungen Lebensqualität zu empfinden ("wellbeing-paradox"), zuseverely burdened, too. 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)

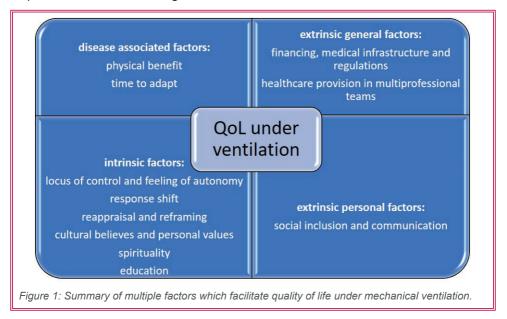
We proceeded with our study on cognition and psychosocial adaptation in SMA patients in the course of the Nusinersen trial, also in cooperation with Dr. Olivia Schreiber-Katz in Hannover. Overall, results are pretty much similar to these in ALS.

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

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

mindest dann, wenn sie ausreichend Zeit zur Anpassung haben und entsprechende Unterstützung erfahren. Da selbst Angehörige und Fachpersonal diese inneren Anpassungsprozesse häufig nur schwer nachvollziehen können und das Wohlbefinden direkt vom Ausmaß der motorischen Einschränkungen abhängig machen, wird die Lebensqualität der Patienten von außen oft als unzureichend und die Depressivität als erhöht eingeschätzt.

differed significantly between countries regarding insertion and termination of life supporting measures such as noninvasive and invasive ventilation (NIV, IV) and percutaneous nutrition (PEG). Furthermore, cultural and intrinsic and extrinsic general and personal factors strongly interfere with patient's actual quality of life under these measures, including ventilation as was shown within our study (figure 1).



Voraussetzung für eine gelungene Adaptation im Sinne des wellbeing-Paradoxons ist eine psychosoziale Anpassung (PSA), die durch innere (Resilienz, erfolgreiches Coping etc.) und äußere Faktoren (soziale Unterstützung, medizinische Versorgung) sowie durch den kulturellen Kontext bestimmt wird (Abbildung 1). Diese Anpassung kann aktiv durch ein inter-

The work is performed in cooperation with Prof. Dr. B. Ladwehrmeyer, Prof. Dr. H. Tumani, 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, (all Department of Neurology, University of Ulm), Prof. Dr. A. Kübler (Interventional Psychology, University of Würzburg), Prof. Dr. N. Birbaumer (Medical

disziplinäres Team, wie es in der Neurologie zur Verfügung steht, und 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 wurden in einem aktuellen Forschungsprojekt bei ALS- Patienten und deren Angehörigen untersucht. Dabei konnten die Depressivität sowie die subiektive und gesundheitsbezogene Lebensqualität als signifikante Faktoren zur Beschreibung der psychosozialen Anpassung der Patienten und deren Angehörigen ermittelt werden (MA Luisa Balz). Die Resilienz und psychische Störungen konnten als Prädiktoren einer besseren bzw. schlechteren PSA identifiziert werden. Im Rahmen von psychotherapeutischen Maßnahmen sollte zukünftig der Fokus auf der Psychoedukation, Stärkung persönlicher Ressourcen wie der Resilienz sowie kognitiven Umstrukturierung liegen.

Dass Angehörige von neurologischen Patienten entsprechend ebenfalls stark psychosozial belastet sind, ist bereits aus verschiedenen Studien bekannt. Da ein enger Zusammenhang zwischen dem Wohlergehen der Angehörigen und der Patienten besteht, sollte 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 MuskelPsychology, University of Tübingen), Prof. Dr. H. Fangerau (Medical Ethics, University of Düsseldorf), Dr. Olivia Schreiber-Katz (Hannover), 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), Prof. Dr. Peter Bede (Dublin, Irland), Dr. B. Polletti and Prof. Dr. V. Silani (both Department of Neurology, University of Milano, Italy), Prof. Dr. G. Logroscino (Bari/Tricase), 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, Ilonka Kraft-Oberbeck, Ines Dobias, Ralph Kühne and David Ewert.

#### atrophie (SMA)

Des Weiteren wurden die Untersuchungen zu Kognition und psychosozialen Anpassung im Rahmen der Nusinersen®-Therapie bei der spinalen Muskelatrophie (SMA) auch in Koperation mit Dr. Olivia Schreiber-Katz in Hannover fortgeführt. Letztendlich zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der ALS.

#### Entscheidungen der Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) bezüglich lebensverlängernder und -verkürzender Maßnahmen

Entscheidungen bezüglich lebensrelevanter Maßnahmen und ihre Rahmenbedingungen (soziales Umfeld. Wohlbefinden, autonomes Selbstverständnis, Kognition) werden 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 den behandelnden Ärzten im Querschnitt und im Verlauf der Erkrankung untersucht. Dies wird auf internationaler Ebene sowohl in dem durch das Joint Programme for Neurodegenerative Diseases (JPND) geförderten Drittmittelprojekt NEEDSinALS (www.needsinals.com) als auch in dem BMBF geförderten Anschlussprojekt PaCeMed in einem Ländervergleich von kulturellen, ethischen und religiösen Faktoren zwischen Deutschland, Polen und Schweden weitergeführt. Dabei zeigte sich, dass die Einstellungen bezüglich lebenserhaltender Maßnahmen wie künstliche Beatmung und Ernährung deutlich

zwischen Ländern variiert. Gleichzeitig zeigen unsere Arbeiten, dass diese kulturellen sowie verschiedene weitere intrinsische und extrinsische generelle und persönliche Faktoren Einfluss darauf nehmen, ob Patienten unter Beatmung dann auch tatsächlich eine zufriedenstellende Lebensqualität haben können, wie sich in unseren Arbeiten gezeigt hat (Abbildung 1).



dizinische Ethik, Düsseldorf), Dr. Olivia Schreiber-Katz (Hannover), den Mitgliedern des ALS und FTD-Registers Schwaben in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Rothenbacher und Prof. Dr. Nagel (Epidemiologie Ulm) und dem MND-Netz 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), Prof. Dr. Peter Bede (Dublin, Irland), Dr. B. Polletti und Prof. Dr. V. Silani (beide Neurologie, Mailand), Prof. Dr. G. Logroscino (Bari/Tricase), 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. Ilonka Kraft-Oberbeck. Ines Dobias, Ralph Kühne und David Ewert.

#### Acknowledgement



Die Arbeit erfolgt unter anderem auch im Kontext der Versorgung von MS-Patienten. https://www.uniklinik-ulm.de/neurologie/sprechstunden-ambulanzen/multiple-sklerose-und-entzu-

#### Acknowledgement



The work is partly done in the context of medical care provision in MS patients. https://www.uniklinik-ulm.de/neurologie/sprechstunden-ambulanzen/multiple-sklerose-und-entzuendli-

#### endliche-zns-erkrankungen.html

Die Projekte werden in Kooperation mit dem DFG-finanzierten Schwaben-Register (https://www.uni-ulm.de/med/ epidemiologie-biometrie/forschung/ register/als-register/), mit dem deutschen Zentrum für neurodegenerative (https://www.dzne.de/ Erkrankungen ueber-uns/standorte/ulm/), dem Zentrum für seltene Erkrankungen (https:// www.seltene-erkrankungen.info/Zentren/ZSE Ulm.html), dem deutschen ALS Netzwerk (MND-NET) und dem deutschen sowie dem europaweiten FTLD Netzwerk (FRONTIERS, FTD Netzwerk) durchgeführt.

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) und Kompetenznetzwerk Baden-Württemberg "Präventive Medizin" (www.knpm-bw.de).

#### che-zns-erkrankungen.html

The projects are also part of the DFG funded registry Swabia (https://www.uni-ulm.de/med/epidemiologie-biometrie/forschung/register/als-register/), and the German center for neurodegenerative diseases (https://www.dzne.de/ueber-uns/standorte/ulm/), the German center for rare diseases (https://www.seltene-erkrankungen.info/Zentren/ZSE\_Ulm.html), the German consortium for ALS (MND-NET) and the German and European FTLD network (FRONTIERS, FTD Netzwerk).

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) and the Kompetenznetzwerk Baden-Württemberg "Präventive Medizin" (www.knpm-bw.de).

## 5.12a Computational Neurolmaging

#### Leiter:

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

## 5.12a Computational Neurolmaging

#### Head:

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



#### Arbeitsgruppe:

DoktorandInnen

Dr. hum. biol. A. Behler
Dr. med. L. Bârlescu
R. Kühne
cand. med. N. Wimmer
cand. med. M. Münch
cand. med. H. Volkmann
cand. med. K. Hanke

Die wissenschaftlichen Projekte unserer Arbeitsgruppe im Jahr 2022 zur multiparametrischen strukturellen. mikrostrukturellen und funktionellen MRT-Bildgebung des Gehirns waren weiterhin fokussiert auf Neuroimaging-Marker neurodegenerativer Erkrankungen, umfassten aber auch bildgebende Fragestellungen zu anderen Krankheitsgruppen der Neurologie. Die Datenakquisition erfolgt zu wesentlichen Teilen über die Core Facility Experimental Human MRI (Stellvertretender Leiter J. Kassubek). Der methodische Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe liegt in der Weiterentwicklung

#### Team:

Dr. hum. biol. A. Behler Dr. med. L. Bârlescu R. Kühne cand. med. N. Wimmer cand. med. M. Münch cand. med. H. Volkmann cand. med. K. Hanke DoktorandInnen

The scientific projects of our research group in 2022 continued to be focused on multiparametric structural. crostructural and functional MRI imaging of the brain as neuroimaging markers of neurodegenerative diseases, but also included imaging projects in other neurological diseases. Research data acquisition was mainly performed at the core facility Experimental Human MRI (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) as well as modules

der hier entwickelten Postprocessing-Protokolle für mono- und multizentrisch akquirierte Datenkollektive (Plattform TIFT – Tensor Imaging and Fiber Tracking) mit Erweiterungsmodulen für KI und maschinelles Lernen und der Weiterentwicklung des translationalen Ansatzes im Tiermodell bei der mikrostrukturellen und funktionellen Kleintier-MRT. Prof. Kassubek und Prof. Müller sind unter den weltweiten Top 40 der Experten für Diffusionstensor-Neurobildgebung gelistet (expertscape.com).

## Multizentrische Studien national und international

#### <u>Parkinsonsyndrome</u>

DZNE-Multicenter-Initiative zur progressiven supranukleären Blickparese PSP

In der DZNE-Multicenter-Initiative zur PSP (DESCRIBE-PSP) wird die mikrostrukturelle MRT-Bildgebung von der AG Computational NeuroImaging analysiert (Kooperation mit Prof. G. Höglinger, MHH, jetzt LMU München). Hierbei werden mit Ulm als Analysezentrum die etablierten multiparametrischen Textur- und DTI-Analysen der bei der PSP betroffenen Gehirnstrukturen hinsichtlich ihres Biomarker-Potentials (PSP versus M. Parkinson versus Kontrollen) sowohl im Queschnittsvergleich wie auch longitudinal untersucht.

Bildgebung bei Parkinson-Syndromen In der abgeschlossenen longitudinalen Multicenter-Initiative mit Fokus auf die demenzielle Entwicklung bei M. for AI and machine learning and the further development of the translational approach of microstructural and functional small animal MRI in animal models. Prof. Kassubek and Prof. Müller are listed among the world's top 40 experts in diffusion tensor neuroimaging (expertscape.com).

## National and international multicenter studies

#### Parkinsonian syndromes

DZNE multicenter initiative on progressive supranuclear gaze palsy.

In the DZNE multicenter initiative on PSP (DESCRIBE-PSP), microstructural MRI imaging is analyzed by the WG Computational NeuroImaging (cooperation with Prof. G. Höglinger, previously MHH, now LMU Munich). With UIm as the analysis center, the established multiparametric texture and DTI analyses of brain structures affected in PSP will be investigated with respect to their biomarker potential (PSP versus PD versus controls) both in cross-sectional and longitudinal design.

#### Imaging in Parkinson's syndromes

In the completed longitudinal multicenter initiative focusing on dementia progression in PD (LANDSCAPE study) with 6 German centers, structural and functional MRI imaging continues to be evaluated with the participation of our group (publications: Charissé D. et al., Neurobiol Aging 2022; Michels J. et al., JPD 2022). The Computational NeuroImaging WG was also involved in a study on imaging-based differentiation of Parkinson's disease and MSA

Parkinson (LANDSCAPE-Studie) mit 6 nationalen Zentren wird die strukturelle und funktionelle MRT-Bildgebung unter Beteiligung unserer Arbeitsgruppe weiter ausgewertet (Publikationen: Charissé D. et al., Neurobiol Aging 2022; Michels J. et al., JPD 2022). Die AG Computational Neurolmaging war auch beteiligt an einer Studie zur bildgebenden Differenzierung der idiopathischen Parkinson-Krankheit und der MSA durch quantitative Suszeptibilitätskartierung (Marxreiter F. et al., TAND 2023).

#### Motoneuronerkrankungen

Im Rahmen der Kollaborationen der internationalen Neurolmaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) wurden multizentrische Iongitudinale Analysen (CALSNIC2) zu (mikro-)strukturellen Veränderungen bei der ALS mittels struktureller T1-aewichteter und mikrostruktureller DTI-Methoden basierend auf der Expertise der AG Computational NeuroImaging als Analysezentrum in Zusammenarbeit mit Prof. S. Kalra, University of Alberta, Kanada und den Bildgebungszentren des Canadian ALS Neuroimaging Consortium durchgeführt. Unter anderem wurden hier die wesentlichen Ergebnisse der voran gegangenen Studie CALSNIC1 (Kalra S. et al., Neurology 2020) validiert.

#### Morbus Huntington

Im Rahmen des Europäischen M. Huntington-Netzwerkes, in das die AG Computational NeuroImaging im Bildgebungsbereich eng involviert ist, werden derzeit verschiedene Projekte

by quantitative susceptibility mapping (Marxreiter F. et al., 2022).

#### Motor neuron diseases

In the framework of the International NeuroImaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS), further multicenter longitudinal analyses (CALSNIC2) of (micro)structural changes in ALS were performed using structural T1-weighted and microstructural DTI based on the expertise of the WG Computational NeuroImaging as the analysis center, in collaboration with Prof. S. Kalra, University of Alberta, Canada and the imaging centers of the Canadian ALS Neuroimaging Consortium. The main results of the previous CALSNIC1 study (Kalra S. et al., Neurology 2020) were validated.

#### Huntington's disease

Within the European Huntington's Disease Network, in which the WG Computational NeuroImaging is closely involved in the imaging area, several projects involving imaging techniques are currently in preparartion, including a project on the fluency of speech as a biomarker of progression in Huntington's disease. In this project, the speech recordings will be digitized to serve as a surrogate marker in Huntington's disease patients: the results will be correlated with T1weighted and DTI analyses (evaluation by the WG Computational Neurolmaging).

### Fronto-temporal lobar degeneration

The WG Computational NeuroImaging is a coordination center for MRI acqui-

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 Neurolmaging) supplementär korreliert.

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). Eine multizentrische DTIStudie befindet sich in der Auswertung
unter wesentlicher Beteiligung unserer
Arbeitsgruppe.

<u>DZNE-Multicenter-Initiative zur Inflammation bei frontotemporaler Demenz</u>
Die AG Computational Neurolmaging ist beteiligt an einer multizentrischen Studie zur Inflammation bei frontotemporaler Demenz (DESCRIBE-FTD, Studienleitung Prof. A. Schneider/Dr. F. Brosseron, DZNE Bonn).

## <u>DZNE-Multicenter-Initiative zu Demenzerkrankungen</u>

In einer multizentrischen Analyse zur visuellen Bewertung der strukturellen MRT bei Demenzerkrankungen werden sowohl Läsionen wie auch Atrophie in T1-gewichteten, T2-gewichteten, FLAIR- und Suszeptibilizäts-MRT

sition and data evaluation of the frontotemporal lobar degeneration network, together with Prof. Dr. M. L. Schroeter (Leipzig). A multicenter DTI study is under evaluation with substantial participation of our group.

## DZNE multicenter initiative on inflammation in frontotemporal dementia.

The WG Computational NeuroImaging is involved in a multicenter study on inflammation in frontotemporal dementia (DESCRIBE-FTD, lead investigators Prof. A. Schneider/Dr. F. Brosseron, DZNE Bonn).

## <u>DZNE Multicenter Initiative on dementia</u>

In a multicenter analysis on the visual assessment of structural MRI in dementia syndromes, lesions and atrophy are visually assessed in T1-weighted, T2-weighted, FLAIR and susceptibility MRI images both qualitatively and semi-quantitatively (DELCODE study, cooperation with Prof. E. Düzel, DZNE Magdeburg).

## Idiopathic intracranial hypertension Hypothalamic volumetry (analysis software, TIFT) showed morphological changes in patients with idiopathic intracranial hypertension compared with controls (Kassubek R. et al., 2022).

# MRI analyses in vascular diseases. In an in-house study in collaboration with Dr. K. Althaus, the effect of andexanet alfa was investigated to antagonize intracranial hemorrhages associated with factor Xa inhibitors (Rauch et al., 2022). The association of serum

qualitativ wie auch semi-quantitativ visuell bewertet (DELCODE-Studie, Kooperation mit Prof. E. Düzel, DZNE Magdeburg).

Idiopathische intrakranielle Hypertonie Die Hypothalamusvolumetrie (Auswertesoftware TIFT) zeigte morphologische Veränderungen bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertonie im Vergleich zu Kontrollpersonen (Kassubek R. et al., TACD 2022).

#### MRT-Analysen bei vaskulären Erkrankungen

In einer in-house Studie in Zusammenarbeit mit Dr. Althaus wurde die Wirkung von Andexanet Alfa zur Antagonisierung bei intrakraniellen Blutungen bei Faktor-Xa-Inhibitoren untersucht (Rauch et al., JCM 2022), Ebenfalls wurde die Assoziation von Serum-GFAP mit funktionellen und neurokoanitiven Ergebnissen bei sporadischer Erkrankung der kleinen Gefäße analysiert (Huss et al., Biomedicines 2022). 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 Arterv Registry) vermessen (Publikation in Vorbereitung).

#### MRT-Monitoring

Die Neurologische Klinik nahm auch im Jahr 2022 im Rahmen pharmakologischer Therapiestudien mit MRT-Monitoring in MRT-verantwortlicher Funktion an zahlreichen internationaGFAP was investigated with functional and neurocognitive outcomes in sporadic small vessel disease (Huss et al., 2022). In a cooperation project with the Neurological University Hospital 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 measured using TIFT software (publication in preparation).

#### MRI monitoring

In 2022, 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, Zürich, 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.

#### Monocenter studies

Microstructural MRI as a biomarker
Individual imaging-based fingerprinting using tract-specific MRI biomarkers has been further established in

kers has been further established in ALS, based on the neuropathological concept for staging. Using a specific algorithm for ALS stages 1-4 with the TOI-based approach, tracts are defined for which z-scores of DTI-based metrics can then be analyzed at the

len 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 Voxelbasierten 3D-MRT-Analyse in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Zürich, angewandt zur automatisierten MRT-Screening-Untersuchung auf kortikale Malformationen/fokale kortikale Dysplasien bei Epilepsie-Syndromen.

individual level. In 2022, the in vivo staging principles were analysed with respect to their relation to the clinical presentation according to the ALS-FRS-R score, and an association of the diffusion properties of the affected tract structures with the clinical severity was demonstrated (Müller et al., J Neurol 2023).

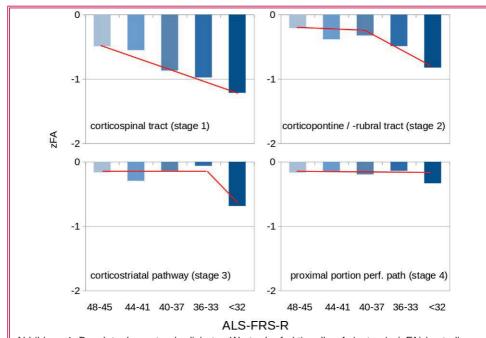


Abbildung 1. Boxplots der z-standardisierten Werte der fraktionellen Anisotropie (zFA) in stadienassoziierten Trakten bei ALS in Patientengruppen mit unterschiedlichen ALS-FRS-R-Gesamtscores. Mit zunehmendem klinischen Schweregrad nehmen die Trakt-FA-Werte nach dem DTI-Stufenschema ab.

Figure 1. Boxplots of z-standardized fractional anisotropy (zFA) values in stage-associated tracts in ALS in patient groups with different ALS-FRS-R total scores. With increasing clinical severity, tract FA values decrease according to the DTI staging scheme.

#### Monozentrische Studien

#### <u>Mikrostrukturelle MR-Bildgebung als</u> Biomarker

Es wurde bei ALS basierend auf dem neuropathologischen Konzept 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-basierter Technik Trakte definiert, für die dann z-Scores DTIbasierter Metriken auf Individualniveau analysiert werden können. Im Jahr 2022 wurden die in vivo-Staging-Prinzipien bezüglich ihrer Relation zum klinischen Bild, welches durch den ALS-FRS-R Score abgebildet ist, untersucht. Es zeigte sich eine klare Assoziation der Diffusionseigenschaften der betroffenen Traktstrukturen zum klinischen Bild (Müller et al., J Neurol 2023).

Die bei der ALS erfolgreich angewandte 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, Frau Dr. Bârlescu schloss in diesem Themenbereich ihre Dissertation mit dem Titel "Texturanalyse des Corpus Callosum bei Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese" erfolgreich ab. Als Folgestudie wird derzeit das Pattern-Konzept der

The multiparametric texture and DTI analysis of the callosal structures was also investigated with regard to its biomarker potential in neurodegenerative Parkinsonian syndromes (PSP versus PD versus controls) and showed highly significant changes of the frontal corpus callosum. Dr. Bârlescu successfully completed her thesis entitled "Textural Analysis of the Corpus Callosum in Patients with Progressive Supranuclear Gaze Palsy". As a follow-up study, the pattern concept of PSP is currently being investigated using Alassisted texture and DTI analyses (Dr. Bârlescu, thesis project cand. med. H. Volkmann).

In addition, different analysis methods were used for the Advanced MRI analysis of the Ulm cohort of presymptomatic ALS gene carriers; the data are currently being analyzed.

## Spreading Pattern in ALS using whole-body MRI.

A study in cooperation with the WG Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) of the University Hospital Ulm (Head, Prof. Dr. V. Rasche), which investigates the spreading pattern of ALS by means of whole-body MRI combined with high-resolution Dixon MRI of the limbs has been completed (dissertation project cand. med. N. Wimmer).

#### 23NaR-based MRI in ALS

In close collaboration with the Department of Diagnostic and Interventional Radiology of the University Hospital Ulm (Prof. M. Beer), relaxation-weighted 23Na MRI was performed in ALS

PSP mittels KI-gestützter Textur- und DTI-Analysen untersucht (Dr. Bârlescu, Dissertationsprojekt cand. med. H. Volkmann).

Zudem wurden unterschiedliche Analyseverfahren für die Advanced MRI-Analyse der weiter wachsenden Ulm-Kohorte von präsymptomatischen ALS-Genträgern genutzt; die Daten befinden sich in der Analyse.

## <u>Ausbreitungsmuster bei der ALS mittels Ganzkörper-MRT</u>

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, ist abgeschlossen und die Publikation in Vorbereitung (Dissertationsprojekt cand. med. N. Wimmer).

## 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) wurden 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 der ALS (Müller et al., TACD 2022).

(Mikro-)strukturelle MRT-Bildgebung bei der ALS

patients and controls. ROI-based analysis showed increased sodium concentration in the upper corticospinal tract and frontal areas matching the in vivo propagation pattern of ALS (Müller et al., TACD 2022).

#### (Micro)structural MRI in ALS.

In previous studies, initially with visual assessment of clinical scans, the corpus callosum (CC) was identified as a region with visible changes on MRI. For this purpose, T1-weighted and DTI data sets from 575 patients and control subjects were analyzed in a study completed in 2022 (Münch M. et al., 2022) - this was the largest cross-sectional MRI study in ALS in the literature so far. It showed a characteristic pattern of CC affectation in sporadic ALS and ALS variants (thesis project cand. med. M. Münch).

#### Pattern recognition and machine learning

The volumetric analyses on structural texture differences together with the established analyses of microstructure via DTI are essential elements for the development of an automatic analysis tool which should allow a reliable classification of ALS patients (including variants) within the Braak propagation pattern. This analysis tool was further developed by a machine learning algorithm. Here, artificial neural networks were investigated for nonlinear age correction of diffusion metrics (Kocar et al., Front Aging Neurosci 2022). Follow-up work is in preparation.

Machine learning for staging in ALS

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 in einer 2022 abge-Studie T1-gewichtete schlossenen und DTI-Datensätze von 575 Patienten und Kontrollpersonen herangezogen und analysiert (Münch M. et al., Neuroimage Clin 2022) - es handelte sich hierbei um die nach Anzahl der Scans größte MRT-Querschnittsstudie bei ALS in der Literatur. Es zeigte sich ein charakteristisches Pattern der Affektion des CC sowohl bei der sporadischen ALS wie auch bei ALS-Varianten (Dissertationsprojekt cand, med. M. Münch).

#### <u>Mustererkennung und maschinelles</u> 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 wurde weiter entwickelt. indem KI-basiert ein Machine Learning-Algorithmus konditioniert wurde, um dann auf große Analysekollektive angewendet zu werden. Es wurden künstliche neuronale Netze zur nichtlinearen Alterskorrektur von Diffusionsmetriken untersucht (Kocar et al., Front Aging Neurosci 2022). Folgearbeiten befinden sich in Vorbereitung.

#### (multimodal)

Another Al-based study examined a multimodal dataset for assessing brain structure and function in ALS; cluster analysis revealed high congruence of DTI, executive oculomotor function, and neuropsychological performance in mapping in vivo correlates of neuropathological spreading (Behler et al., ACTN 2022).

To overcome the methodological limitations of the threshold-based DTI approach for individual staging of patients with ALS, a classification algorithm was developed using Bayesian statistics. By probability statements for staging based on FA in the involved tract systems more ALS patients can be assigned to a DTI stage than with the threshold-based method (Behler et al., Neuroimage Clin 2022A).

These studies were part of the thesis project of Dipl.-Phys. A. Behler who successfully completed her PhD thesis in 2023.

#### **Body fat quantification**

The Automated Tissue Labeling Analysis Software (ATLAS) for the determination of body fat volumes with discrimination between subcutaneous and visceral fat is used for epidemiological studies (more than 1000 MRI data sets) within the framework of several national scientific cooperation projects. In 2022, associations between ectopic and abdominal fat and systemic inflammation were investigated in collaboration with the University of Greifswald as part of the SHIP-study (Ponce-de-Leon M. et al., Dig Liver Dis

## Maschinelles Lernen zur Stadien-Einteilung bei ALS (multimodal)

In einer weiteren KI-basierten Studie wurde ein multimodaler Datensatz zur Beurteilung der Gehirnstruktur und -funktion bei ALS untersucht; es zeigte sich mittels Clusteranalyse eine hohe Kongruenz von DTI, exekutiver Augenmotorik und neuropsychologischer Performance bei der Abbildung von in vivo-Korrelaten der neuropathologischen Ausbreitung (Behler et al., ACTN 2022).

#### 2022).

An automated procedure was developed using artificial intelligence and machine learning methods to perform body fat segmentation automatically from whole-body MRI or high-resolution Dixon MRI (Vernikouskaya I. et al., Sci Rep 2022), in cooperation with the WG Experimental Cardiovascular Imaging of the University Hospital Ulm (Head, Prof. Dr. V. Rasche).

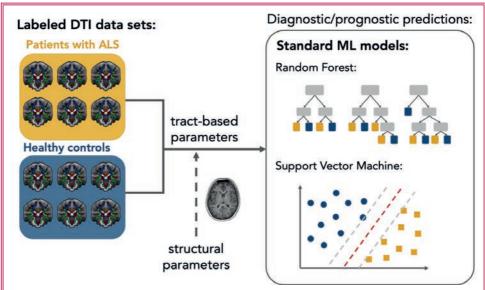


Abbildung 2. Schematischer Aufbau einer auf DTI basierenden Anwendung für überwachtes maschinelles Lernen bei ALS. Relevante Merkmale für die Klassifizierung werden aus markierten Datensätzen von Patienten und Kontrollen extrahiert, z.B. durch traktbasierte Analyseansätze. ML-Modelle werden auf den markierten Daten trainiert und können anschließend auch diagnostische Vorhersagen für neue Datensätze treffen. Eine Erweiterung der DTI-Merkmale durch Parameter der strukturellen MRT ist möglich.

Figure 2. Scheme of a DTI-based supervised machine learning application for ALS. Relevant features for classification are extracted from labeled datasets of patients and controls, e.g., using tract-based analysis approaches. ML models are trained on the labeled data and can subsequently also make diagnostic predictions for new datasets. Extension of DTI features by structural MRI parameters is possible.

Um die methodischen Limitierungen des Grenzwert-basierten DTI-Schemas zur individuellen Stadieneinteilung von Patienten mit ALS zu überwinden, wurde mit Hilfe von Bayesscher Statistik ein Klassifizierungsalgorithmus entwickelt. Dieser trifft auf Basis der FA in den beteiligten Traktsystemen Wahrscheinlichkeitsaussagen für eine Stadienzugehörigkeit; dadurch lassen sich mehr Patienten mit ALS einem DTI- Stadium zuordnen als mit der Grenzwert-basierten Methode (Behler et al., Neuroimage Clin 2022A).

Diese Studien waren Teil des Dissertationsprojekts von Dipl.-Phys. A. Behler, die 2023 erfolgreich ihre Promotion zur Dr. hum, biol. abschließen konnte.

#### 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 mehrerer nationaler wissenschaftlicher Kooperationsprojekte für epidemiologische Studien (mehr als MRT-Datensätze) verwendet. 1000 2022 wurden in Zusammenarbeit mit der Universität Greifswald Zusammenhänge zwischen ektopischem und abdominalem Fett und systemischen Entzündungen im Rahmen der SHIP-Studie untersucht (Ponce-de-Leon M. et al., Dig Liver Dis 2022).

Basierend auf den Analysemöglichkeiten dieser Arbeiten wurde mittels Methoden der künstlichen Intelligenz und des maschinellen Lernens ein automatisiertes Verfahren entwickelt,

#### <u>Artificial intelligence in Parkinsonian</u> <u>syndromes</u>

The application and extension of Al methods for the differentiation of patients with Parkinsonian syndromes and control subjects is currently in preparation (thesis project cand. med. K. Hanke).

Optimsation of longitudinal DTI studies The statistical power of longitudinal DTI studies depends not only on the sample size but also on the time interval between two visits. Monte Carlo simulations were used to calculate the statistical power and the required sample sizes for different trial scenarios. It was shown that for larger measurement uncertainties (as is not uncommon in patients with neurodegenerative diseases), a second DTI scan per visit can achieve a reduction in sample size per group of almost 50% to obtain the same statistical power (Behler et al., Neuroimage Clin 2022B).

## Multimodal extensions of the TIFT software

To assist in whether hybrid PET/MRI might be explored as the future gold standard for the characterization of motor neuron diseases (Jüngling et al., Front Neurol 2022 - review in cooperation with the WG Computational Neuroimaging), we started to extend the TIFT software by further modules, i.e., the PET data analysis and the arterial spin labeling (ASL) analysis. First data sets could already be analyzed in cooperation with the Department of Nuclear Medicine (Prof. A. Beer, Dr. J. Strobel) and the Department of Psych-

welches aus Ganzkörper-MRT oder hochaufgelösten Dixon-MRT die Körperfettsegmentierung automatisiert durchführt (Vernikouskaya I. et al., Sci Rep 2022). Diese Studie findet in Kooperation mit der AG Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) des Universitätsklinikums Ulm (Leiter Prof. Dr. V. Rasche) statt.

iatry III (Prof. G. Grön).

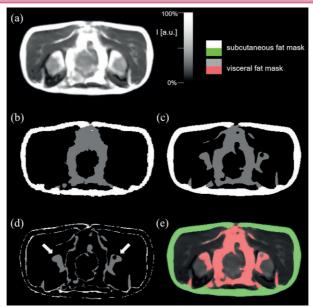


Abbildung 3. Vorhersageergebnisse aus einem Testdatensatz einer Kontrollperson. (a) Originales transversales MRT-Bild. (b) Referenz-Segmentierungsmaske. (c) Vorhergesagte Label-Map. (d) Differenzbild zwischen Referenz und vorhergesagter Segmentierung. (e) Vorausgesagte segmentierte Maske.

Figure 3. prediction results from a test data set of a control subject. (a) Original transverse MRI image. (b) Reference segmentation mask. (c) Predicted label map. (d) Difference image between reference and predicted segmentation. (e) Predicted segmented mask.

#### Künstliche Intelligenz bei Parkinsonsyndrom

Die Anwendung und Erweiterung von Methoden der KI zur Differenzierung von Patienten mit Parkinsonsyndrom und Kontrollpersonen befindet sich derzeit in Vorbereitung (Dissertationsprojekt cand. med. K. Hanke).

#### Multimodality MRI in tumor patients.

In a collaborative project with Boehringer-Ingelheim (heads Dr. R. Kassubek and Prof. H. Nießen), MRI data of patients with glioblastoma are acquired longitudinally and the potential of multiparametric MRI parameters (DTI,

## Optimierung longitudinaler DTI Studien

Die statistische Power longitudinaler DTI Studien hängt neben der Stichprobengröße auch vom zeitlichen Abstand zwischen zwei Visiten ab. Mit Hilfe von Monte Carlo Simulationen wurden die statistische Power und die entsprechend erforderlichen Stichprobengrößen für verschiedene Studienszenarien berechnet. Es konnte gezeigt werden, dass bei größeren Messunsicherheiten (wie bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen nicht selten) ein zweiter DTI-Scan pro Visite eine Reduzierung der Stichprobengröße pro Gruppe um fast 50% erreicht werden kann, um dieselbe statistische Power zu erhalten (Behler et al., Neuroimage Clin 2022B).

T1w, SWI) as biomarkers is tested and established. Further studies are planned in cooperation with PD Dr. N. Sollmann (Department of Diagnostic and Interventional Radiology Ulm).

## <u>Translational analysis approaches in motor neuron diseases.</u>

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

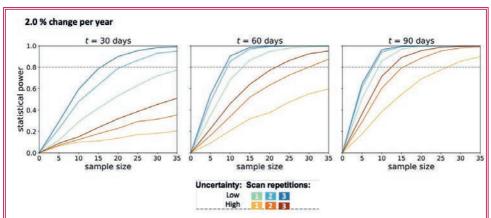


Abbildung 4. Statistische Aussagekraft für longitudinale Diffusionstensor-Bildgebungsstudien bei ALS. 2,0 % Änderung der fraktionellen Anisotropie im kortikospinalen Trakt pro Jahr. Longitudinalsimulationen für eine Patienten- und eine gesunde Kontrollgruppe wurden für verschiedene Stichprobengrößen pro Gruppe, zwei Größenordnungen der Messunsicherheit, ein bis drei Scans pro Sitzung und Zeitintervalle t zwischen Baseline und der Folgesitzung durchgeführt.

Figure 4. Statistical power for longitudinal DTI studies in ALS. 2.0% change in fractional anisotropy in the corticospinal tract per year. Longitudinal simulations for a patient and a healthy control group were performed for different sample sizes per group, two orders of magnitude of measurement uncertainty, one to three scans per session, and time intervals t between baseline and the follow-up session.

#### <u>Multimodale Erweiterungen der TIFT-</u> Software

Hinsichtlich der Frage, wie PET/MRT-Hybriduntersuchungen als zukünftiger Goldstandard für die Charakterisierung von Motoneuronerkrankungen genutzt werden können (Jüngling et al.. Front Neurol 2022 - Review in Kooperation mit der AG Computational Neuroimaging) wurde begonnen, die TIFT-Software um weitere Module, der PET-Datenanalyse und der Arterial-Spin-Labelling (ASL) Analyse, zu erweitern. Erste Datensätze konnten bereits in Zusammenarbeit mit der Klinik für Nuklearmedizin (Prof. A. Beer. Dr. J. Strobel) und der Universitätsklinik für Psychiatrie III (Prof. G. Grön) analysiert werden.

Multimodale MRT bei Tumorpatienten

Im Rahmen eines Kooperationsprojekts mit Boehringer-Ingelheim (Projektleitung Dr. R. Kassubek und Prof. H. Nießen) werden MRT-Daten von Patienten mit Glioblastom longitudinal akquiriert und die Verwendbarkeit von multiparametrischen MRT-Parametern (DTI, T1w, SWI, etc.) als Biomarker getestet und etabliert. Erste Vorarbeiten befinden sich im Publikationsprozess. Weitere Studien sind in Kooperation mit PD Dr. N. Sollmann (Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie) geplant.

## <u>Translationale Analyseansätze bei Motoneuronerkrankungen</u>

Die Studien in Kooperation mit der AG Neural Networks in Neurology (Prof. Dr. F. Roselli) mit einem translationalen Ansatz, das strukturelle Netzwerk

#### Animal MRI

The regular meeting of the "Workgroup Translational Neuroimaging on Animal MRI" is organized by the WG Computational Neurolmaging together with the working group of Prof. V. Rasche. Core Facility Small Animal MRI, since 2011, with the participation of several other working groups. This initiative is very well integrated into the From Molecule to Man (MoMAN)-Center for Translational Imaging (https://www. uni-ulm.de/einrichtungen/moman/). The main focus is the methodological establishment of translational MRIbased applications of multiparametric computerized imaging.

im Menschen und Kleintier-ALS-Modell dezidiert zu analysieren, haben das Ziel, ein pathophysiologisches Verständnis der zugrundeliegenden Netzwerkpathologie zu entwickeln.

#### Tier-MRT

Das seit dem Jahr 2011 regelmäßig von der AG Computational Neurolmaging 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 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 translationa-Ien MRT-basierten Anwendungen der multiparametrischen computerisierten Bildgebung.

#### 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

Der Schwerpunkt der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten der Sektion Neurophysiologie liegt in der gerätegestützten Videookulographie (VOG, 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 videookulographischen Messung der Augenbewegungen.

Die Technik wurde für klinische Mes-

#### Academic team:

Dipl.-Phys. A. Behler Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker Dr. med. O. Vintonyak

#### **Technical Staff:**

R. Kühne

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, and the number of clinical measurements was again very high in 2022 with 350 video-oculographic examinations.

sungen auch 2022 regelhaft eingesetzt: die Zahl der klinischen Messungen lag 2022 mit 350 video-okulographischen Untersuchungen erneut sehr hoch.

## Multimodal integration of VOG / eye movement control

Scientifically, our group (Neurophysiology Section and Computational

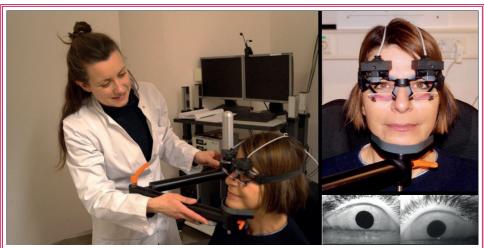


Abbildung 1: Video-okulographische Untersuchung der Augenbewegungen unter kontrollierten Bedingungen mittels EyeSeeCam®-System in unserem speziell dafür eingerichteten Labor.

Figure 1: The oculomotor lab including the EyeSeeCam® System.

## Multimodale Integration der VOG / okulomotorischer Veränderungen

Wissenschaftlich befasst sich unsere Arbeitsgruppe (Sektion Neurophysiologie und AG Computational Neuroimaging) mit der multimodalen Analyse des okulomotorischen Phänotyps bei neurodegenerativen Erkrankungen und dessen bildgebenden Korrelaten. In diesem Rahmen wurde für ALS eine multimodale Studie, unter Einbezug der VOG, zur Identifikation neuropathologischer Stadien mittels maschinellen Lernens aus dem Bereich der Künstlichen Intelligenz (KI) durchgeführt. Die in-vivo-Abbildung der neuropathologischen Propagation bei ALS ist durch unterschiedliche Stadienschemata analog zu den Stadien der pTDP- 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 artificial intelligence (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., 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

43-Pathologie mittels Mikrostruktur-Analyse diffusionsgewichteter (Kassubek et al., 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 die Ergebnisse exekutiver okulomotorischer Aufgaben und Sakkadenmetriken zusammen mit traktspezifischen DTI-Metriken sowie Ergebnissen 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 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 aut bei exekutiven okulomotorischen Aufgaben und kognitiven Tests ab. Unsere Ergebnisse belegen das wissenschaftliche und klinische Potenzial der Nutzung von Modellen des maschinellen Lernens bei Neurodegeneration und könnten die Grundlage für eine zukünftige Klassifizierung von ALS-Patienten anhand einer multimodalen Erweiterung des klinischen in vivo Stadien-Schemas bilden (Behler et al., Ann Clin Transl Neurol 2022).

approach, we analyzed tract-specific DTI metrics, performance in executive oculomotor tasks and saccade 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 AI method allowed the identification of four clusters of patients with a high congruence of modalities, i.e., patients with low fractional anisotropv (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 (Behler et al., Ann Clin Transl Neurol 2022).

## Characterization of small involuntary fixation saccades

During continuous fixation of a single point with the eyes, physiological sequences of small involuntary fixation saccades occur. In many neurodegenerative diseases involving cortical, subcortical, and cerebellar structures, these fixation saccades show enlarged amplitudes and/or increased frequencies. To investigate how amplitudes and frequencies of involuntary fixation saccades are related to the occurrence of square wave jerks, healthy controls and, as different model diseases,

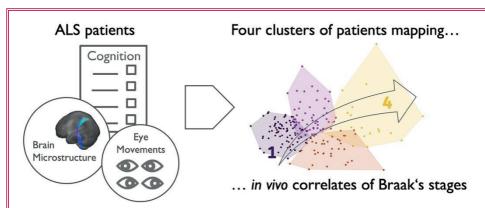


Abbildung 2: KI-basierte Analyse von Korrelaten der neuropathologischen Stadien bei ALS eischließlich Okulomotorik.

FIGURE 2 Al-based analysis of correlates of neuropathological stages in ALS, including oculomotor parameters.

## Charakterisierung kleiner unwillkürlicher Fixationssakkaden

Bei der kontinuierlichen Fixierung eines einzelnen Punkts mit den Augen treten physiologische Sequenzen kleiner, unwillkürlicher Fixationssakkaden auf. Bei fast allen neurodegenerativen Erkrankungen, die kortikale, subkortikale und zerebelläre Strukturen betreffen, zeigen diese Fixationssakkaden vergrößerte Amplituden und/oder erhöhte Frequenzen. Um zu untersuchen, in welchem Zusammenhang Amplituden und Frequenzen unwillkürlicher Fixationssakkaden mit dem Auftreten von Square Wave Jerks stehen, wurden gesunde Kontrollen und als unterschiedliche Modell-Erkrankungen PatientInnen mit ALS und mit PSP video-okulographisch untersucht. So konnte gezeigt werden, dass in allen drei Gruppen ein gemeinsames Gesetz die Beziehung zwischen der Amplitude kleiner unwillkürlicher Fixapatients with ALS and with PSP underwent video-oculography. Thus, it was shown that a common law determines the relationship between the amplitude of small involuntary fixation saccades and the occurrence of Square Wave Jerk-like patterns in all three groups. Furthermore, a positive correlation between amplitude and frequency was observed in ALS but not in PSP, suggesting that the increased amplitudes of involuntary fixation saccades in both diseases originate at different sites in the oculomotor system (publication in preparation).

## Cooperation with the Neuropsychology Working Group

The cooperation between the Neurophysiology Section and the Neuropsychology Working Group was successfully continued in 2022 (for details, see the report of the Neuropsychology Working Group).

tionssakkaden und dem Auftreten von Square Wave Jerk-ähnlichen Mustern bestimmt. Darüberhinaus zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Amplitude und Frequenz bei ALS, aber nicht bei PSP, was darauf hindeutet, dass die erhöhten Amplituden unwillkürlicher Fixationssakkaden bei beiden Erkrankungen an unterschiedlichen Stellen im Okulomotoriksystem entstehen (Publikation in Vorbereitung)

## 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 "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 PD Dr. A. Neueder Dr. K. Lindenberg

#### 5.13 Molecular and cellular changes in Huntington's disease

#### **Principal investigators:**

Prof. Dr. G. B. Landwehrmeyer

Prof. Dr. J. Lewerenz PD Dr. A. Neueder Dr. K. Lindenberg



#### Mitarbeiter:

Dr. B. von Einem

Dr. A. Abdelmoez

Dr. S. Becker

F. Hoschek, MSc (PhD Student)

M. Wagner, MSc (PhD Student)

J. Natan (MSc Student)

R. Wagner (BSc Student)

M. Skobowsky (BSc Student)

Cand. med. J. Swoboda

Cand. med. Y. Gao

Cand. med. Adrian Pachollek

Cand, med. Jakob Biedermann

Cand. med. Frederic Appelt

#### Kooperationen in der Universität Ulm:

Prof. Dr. M. Otto

Prof. Dr. S. Kochanek

Prof. Dr. E. Calzia

PD Dr. S. Iben

Prof. Dr. T. Böckers

Dr. Michael Schön

#### Team:

Dr. B. von Einem

Dr. A. Abdelmoez

Dr. S. Becker

F. Hoschek, MSc (PhD Student)

M. Wagner, MSc (PhD Student)

J. Natan (MSc Student)

R. Wagner (BSc Student)

M. Skobowsky (BSc Student)

Cand, med. J. Swoboda

Cand, med. Y. Gao.

Cand, med. Adrian Pachollek

Cand, med. Jakob Biedermann

Cand. med. Frederic Appelt

#### Cooperations at Ulm University:

Prof. Dr. M. Otto

Prof. Dr. S. Kochanek

Prof. Dr. E. Calzia

PD Dr. S. Iben

Prof Dr T Böckers

Dr. Michael Schön

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 führt 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 Proiekt G.B. Landwehrmever). Das mutierte HTT-Protein findet sich in allen Organen des Körpers. Folglich lassen sich schon vor Erkrankungsbeginn zahlreiche Veränderungen in vielen Geweben, wie z.B. dem Muskel nachweisen. Weiterhin bewirkt die HTT Mutation auch Veränderungen des mitochondrialen Stoffwechsels (siehe Proiekte K. Lindenberg). Zudem ist bekannt, dass es bei der HK

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. Ferner zeigt sich im Gehirn von

The mutation underlying Huntington's disease (HD) is an elongated CAG triplet repeat that leads to an altered conformation of the mRNA and an elongated polyglutamine chain in the mutant huntingtin protein (HTT) encoded by it. The altered structure of the mutant HTT mRNA leads to altered splicing, so that a particularly cytotoxic truncated HTT protein fragment is increasingly produced (see projects A. Neueder). In addition, the extension of the CAG triplet extension leads to the so-called somatic instability of the chromosomal DNA. which results in a continuous increase of repeats in the HTT gene, especially in neurons that are particularly affected in HD. This in turn increases the toxicity of the expressed mutant HTT mRNA and the resulting protein (see project G.B. Landwehrmeyer).

The mutated HTT protein is found in all organs of the body. Consequently, numerous changes can be detected in many tissues, such as muscle, even before the onset of the disease. Furthermore, the HTT mutation also causes changes in the mitochondrial metabolism (see projects K. Lindenberg). In addition, it is known that in HD, for unknown reasons, there is a dysregulation of glutamate homeostasis in the brain. In HD, as in many neurodegenerative diseases, the glutamate transporter EAAT2 is downregulated. Furthermore, in the brain of HD patients and mouse models of HD, a disturbance of the transsulphuration pathway is associated with oxidative stress, whereby a downregulation of the amino acid transport system xc-, which also transports glutamate, but

HK PatientInnen 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. Biörn von Einem wurden in 2022 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 Analysen einzelnen Zellen aus

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 Biörn von Einem, work continued in 2022 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 transporter EAAT2 in HD and other neuro-

post-mortalem Gewebe von PatientInnen 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 2022 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 immunologischer Mechanismen bei der degenerative 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 xcis upregulated in the brain, especially during neuroinflammation as also found in HD, were further investigated in 2022 (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 and Dr. Huang Bin, as well as Manuel Seefelder and Dr. Eva Buck (AG Danzer), work was carried out on the expression regulati-

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 Patientlnnen im Serum oder Liquor nachweisen lassen.

#### **Projekte Katrin Lindenberg**

2022 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 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 Teilproiekt 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.

on of the Huntingtin associated protein 40 (HAP40). Among other things, it was shown that the amount of HAP40 protein correlates with the HTT expression level. Thus, overexpression of huntingtin leads to an increase in HAP40 protein and downregulation of HTT shortens the half-life of HAP40. Since in lymphoblast cell lines a reduced amount of HTT is associated with a lower expression of HAP40, there is the possibility to further investigate HAP40 as a surrogate marker.

In 2022, the cooperation with the group of PD Dr. Sebastian Iben (University Department of Dermatology and Allergology) was continued. This research project entitles the possible changes in ribosomal biogenesis caused by the mutated huntingtin protein and the resulting consequences on cellular protein homeostasis.

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

#### **Projekte Andreas Neueder**

Die Produktion von HTT Proteinfragmenten spielt höchst wahrscheinlich eine zentrale Rolle im Aggregationsprozess und damit auch in der Pathogenese der HK. Während einige der Fragmente durch proteolytische Prozessierung des Volllänge HTT Proteins entstehen können, wird das kleinste und toxischste Fragment, Exon 1 HTT, durch eine durch die HTT Mutation bedingte Veränderung der RNA gebildet. Hierbei kommt es durch die Verlängerung der CAG Wiederholungen zu einem Block der Spleiß Reaktion für das Intron zwischen Exon 1 und 2. so dass eine neue verkürzte RNA gebildet wird. Aktuell werden die genaueren molekularen Mechanismen untersucht, die zu diesem aberranten Spleißen der HTT mRNA beitragen. Des Weiteren wird die bei der HK vorhandene generelle Dysregulation der RNA-Homöostase in verschiedensten humanen Proben. wie z.B. Muskelbiopsien. Blut oder kultivierten Zellen, von HK-PatientInnen und MutationsträgerInnen 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 und somit helfen könnten. Einblicke

#### **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, differenin die pathologischen Prozesse des Zentralnervensystems zu gewinnen. Wir haben begonnen diese EVs aus PatientInnen und gesunden Individuen zu analysieren und zu vergleichen. Interessanterweise lassen sich bereits bei der Größenverteilung der EVs Unterschiede bei den PatientInnen erkennen. Diese Arbeiten werden über einen EHDN seed fund (871) und eine Förderung der Deutschen Huntington Hilfe finanziert

## Publikationen und laufende Förderungen

- Nervenarzt. 2022 Feb;93(2):179-190. doi: 10.1007/s00115-021-01224-8.
- Front Neurol. 2022 Feb 10;13:817753. doi: 10.3389/ fneur.2022.817753.
- Am J Hum Genet. 2022 May 5;109(5):885-899. doi: 10.1016/j. ajhg.2022.03.004.
- Nat Neurosci. 2022 Apr;25(4):446-457. doi: 10.1038/s41593-022-01033-5. Brain. 2022 Sep 14;145(9):2939-2942. doi: 10.1093/brain/awac196.
- J Neurol. 2022 Sep;269(9):5136-5143. doi: 10.1007/s00415-022-11187-8.
- NPJ Genom Med. 2022 Sep 5;7(1):53. doi: 10.1038/s41525-022-00317-w.
- Stem Cell Res. 2022 Oct;64:102931. doi: 10.1016/j. scr.2022.102931.
- Mol Psychiatry. 2022
   Mar;27(3):1479-1489. doi:

ces in the size distribution of EVs isolated from HD patients are apparent. This work is funded by an EHDN seed fund (871) and a grant from the Deutsche Huntington Hilfe.

#### **Publications and current funding**

- Nervenarzt. 2022 Feb;93(2):179-190. doi: 10.1007/s00115-021-01224-8.
- Front Neurol. 2022 Feb 10;13:817753. doi: 10.3389/ fneur.2022.817753.
- Am J Hum Genet. 2022 May 5;109(5):885-899. doi: 10.1016/j. ajhg.2022.03.004.
- Nat Neurosci. 2022 Apr;25(4):446-457. doi: 10.1038/s41593-022-01033-5. Brain. 2022 Sep 14;145(9):2939-2942. doi: 10.1093/brain/awac196.
- J Neurol. 2022 Sep;269(9):5136-5143. doi: 10.1007/s00415-022-11187-8.
- NPJ Genom Med. 2022 Sep 5;7(1):53. doi: 10.1038/s41525-022-00317-w.
- Stem Cell Res. 2022 Oct;64:102931. doi: 10.1016/j. scr.2022.102931.
- Mol Psychiatry. 2022
   Mar;27(3):1479-1489. doi: 10.1038/s41380-021-01396-4. J
- Neuroinflammation. 2022 Jan 20;19(1):19. doi: 10.1186/s12974-021-02339-0.
- J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Mar;20(3):273-277. doi: 10.1111/ ddg.14707. Brain. 2022 Mar 8:awac090. doi: 10.1093/brain/

- 10.1038/s41380-021-01396-4. J
- Neuroinflammation. 2022 Jan 20;19(1):19. doi: 10.1186/s12974-021-02339-0.
- J Dtsch Dermatol Ges. 2022 Mar;20(3):273-277. doi: 10.1111/ ddg.14707. Brain. 2022 Mar 8:awac090. doi: 10.1093/brain/ awac090.
- Brain. 2022 Mar 28:awac119. doi: 10.1093/brain/awac119. Brain. 2022 Jul 25:awac276. doi: 10.1093/brain/awac276.
- Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Oct 20;9(6):e200034. doi: 10.1212/ NXI.00000000000200034.
- J Neurol Sci. 2022 Dec 29;445:120540. doi: 10.1016/j. jns.2022.120540.
- Int J Mol Sci. 2022 Feb 27;23(5):2626. doi: 10.3390/ ijms23052626.
- Genome Biol. 2022 Sep 7;23(1):189. doi: 10.1186/s13059-022-02752-5.
- 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).

- awac090.
- Brain. 2022 Mar 28:awac119. doi: 10.1093/brain/awac119. Brain. 2022 Jul 25:awac276. doi: 10.1093/brain/awac276.
- Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022 Oct 20;9(6):e200034. doi: 10.1212/ NXI.0000000000200034.
- J Neurol Sci. 2022 Dec 29;445:120540. doi: 10.1016/j. jns.2022.120540.
- Int J Mol Sci. 2022 Feb 27;23(5):2626. doi: 10.3390/ ijms23052626.
- Genome Biol. 2022 Sep 7;23(1):189. doi: 10.1186/s13059-022-02752-5.
- 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)

5.14 Interdisciplinary consultation hours – Phelan McDermid Syndrome 22q13

Leitung: PD Dr. S. Jesse **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 Liquordaten mit pathologischem Tauund Amyloid-ß Protein sowie im Mausdiagnosed 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.

A further cooperation could be won in the last 2 years with colleagues from the radiation clinic of the University of Erlangen, here there are indications modell vermuten lässt.

Eine weitere Kooperation konnte in den letzten 2 Jahren mit Kollegen aus der Strahlenklinik der Universität Erlangen gewonnen werden, hier ergeben sich in einer kleinen Pilotstudie Hinweise. dass die Strahlenempfindlichkeit bei den Patienten erhöht ist. Wir sehen zudem auch degenerative Veränderungen im Liquor dieser Patienten, so dass zum bekannten genetischen Aspekt ein degenerativer Prozess als "Alterungskomponte" bei dieser Erkrankung möglicherweise durch DNA-Schäden bedingt sein könnte. Welche klinischen und diagnostischen Konsequenzen sich daraus ergeben, wird aktuell diskutiert und wird Gegenstand weiteren Projekte sein.

In 2021 und 2022 war unsere Sprechstunde sowie die Abteilung für Anatomie und Zellbiologie rege an der Erstellung der ersten europäischen Leitlinien für das Phelan McDermid Syndrom beteiligt, welche demnächst in einzelnen Kapiteln in der Zeitschrift EJMG publiziert und für Jeden verfügbar sein wird. Aus dieser Zusammenarbeit sind weitere wichtige und interessante Kooperationen innerhalb Europas entstanden.

in a small pilot study that the radiation sensitivity of the patients is increased. We also see degenerative changes in the liquor of these patients, so that in addition to the known genetic aspect, a degenerative process as an "aging component" in this disease could possibly be caused by DNA damage. The clinical and diagnostic consequences of this are currently being discussed and will be the subject of further projects.

In 2021 and 2022, our special hours consultation and the Department of Anatomy and Cell Biology were actively involved in the creation of the first European guideline for Phelan McDermid Syndrome, which will soon be published in individual chapters in the journal EJMG and will be available to everyone. This collaboration has resulted in other important and interesting collaborations within Europe.

# 5.15 Ultraschalllabor

# **Leitung:** Dr. S. Müller



**Head:** 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 **Deputy head:** Dr. K. Althaus

Team:

Doctors of the Stroke Unit

**Ultrasound MTA:** 

S. Schwarz

The Ultrasound laboratory performs neurological ultrasound diagnostics for the different wards and the outpatient clinic of the department of Neurology at Ulm University as well as on a consultative basis for numerous other departments and clinics of the University Hospital. The main field of neurosonological examination continues to be neurovascular diseases (strokes. stenoses/occlusions, dissections, vasculitides, vascular malformations, vasospasms, non-invasive controls after stenting/TEA etc.). Hereby information concerning the vascular status of the cerebral arteries as well as their blood flow is generated in a non-invasive way with only few side effects for the patischnell 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 2022 wurden bei den stationären sowie ambulanten Patienten des RKUs insgesamt jeweils 1571 extrasowie transcranielle Duplexuntersuchungen Doppler- und Duplexuntersuchungen durchgeführt. Darüber hinaus 74 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 kamen darüber hinaus im klinischen Alltag ebenfalls zum Einsatz.wie bspw. das zerebrale Mikroemboliemonitoring, die Messung der cerebrovaskulären Reservekapazität etc.

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 118 Ultraschalluntersuchungen mit dieser Fragestellung durchgeführt.

ent- by means of sound waves propagating variously fast in different tissue media. Through the use of transcranial parenchymal sonography e.g. in the examination of the substantia nigra of Parkinson's disease patients, ultrasound examinations have an additional diagnostic significance. Furthermore, nerve sonography can be used to support the diagnosis of peripheral nerve diseases.

In 2022 a total of 1571 extra- and transcranial Doppler- and Duplex sonographic examinations were performed on inpatients and outpatients. In addition, 74 bubble tests were performed to evaluate the presence of a Right-to-Left-Shunt. Other functional examination methods - on which an advantage of ultrasound over other conventional vascular imaging methods is based through the provision of realtime flow information - were also used in everyday clinical practice, such as cerebral microembolism monitoring. measurement of the cerebrovascular reserve capacity, etc.

The sonographic examination of the superficial temporal artery as well as the axillary artery is established as an important non-invasive component in the diagnosis of vasculitic diseases such as giant cell arteritis. In the past year, 118 coloured duplex ultrasound examinations were performed with this question in mind.

Mrs S. Schwarz works as a senior MTA-F in our ultrasound laboratory and, with her profound ultrasound knowledge, also supports the training

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. Frau Dr. Althaus ist DEGUM Stufe I zertifiziert. Im Jahr 2022 wurde Frau Dr. Müller aktuell DEGUM Stufe II zertifiziert und ist somit auch als Ausbilderin formal zugelassen.

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 für die Nervensonographie und in der Notaufnahme als point of care Gerät zur Anwendung kommt. Darüber hinaus ist seit 2019 eine neue Version des bewährten Multi-Dopgerät Doppleruntersuchungsgerät 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.

of the respective SU residents, who are deployed on a rotational basis. Dr Althaus is DEGUM Level I certified. In 2022, Dr Müller was currently DEGUM Level II certified and is thus also formally approved as an instructor.

In terms of equipment, we currently have an updated stationary ultrasound system (Siemens Acuson 2000) and a newly acquired mobile ultrasound system DC-70Expert with X-Insight from Mindray- which is also used in the EMG laboratory for nerve sonography and the emergency room as a point of care device. In addition, a new version of the proven Multi-Dop Doppler sonography system device has been in use since 2019. All sonographic examinations including their reports can be viewed from all PCs on the wards and can thus be demonstrated in the corresponding case conferences (Neurovascular interdisciplinary case conference, early morning conference etc.).

# 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 Proiekten 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 60 klinische Studien (Pharmastudien und IITs) und 8 Registerstudien in den verschiedenen neurologischen Indikationen durchgeführt. Hierfür zeichnet sich ein Team

designs.

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 Universitv 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 60 clinical trials (industry-driven clinical trials and IITs) and 8 register studies are being carried out in the various neurological indications. A team made up of 12 specialised study doctors (10 FTE), 25 study nurses (19 FTE), 10 medical documentation specialists (8.5 FTE), 2 neuropsychologists (1.5 FTE), and 2 project managers (2 FTE) are responsible for the clinical studies.

aus 12 spezialisierten Studienärzten (10 FTE), 25 Study Nurses (19 FTE), 10 medizinischen Dokumentaren (8,5 FTE), 2 Neuropsychologinnen (1,5 FTE) und 2 Projektmanagern (2 FTE) verantwortlich.



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



### 5.17 Systemische Neurowissenschaften

#### Leiter:

Prof. Dr. F. Roselli

# 5.17 Systemic neurosciences

#### Head:

Prof. Dr. F. Roselli



#### Mitarbeiter:

S. Antonucci (Doktorand)

A. Froehlich (Doktorand)

R. Rehman (Doktorandin)

O. Asouii (Doktorandin)

K. Halablab(Doktorandin)

N. Dikwella (Doktorandin)

S.S. Krishnamurthy (Doktorandin)

L. Zhenghui (Doktorand)

L. Shun (Doktorand)

J. Zhang (Doktorand)

Fan sun (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)

Die AG Roselli widmet sich der Untersuchung der Struktur und der (Dys-) Funktion neuronaler Schaltkreise und Netzwerke bei akuter (traumatischer Hirnverletzung) und chronischer (Motoneuronenerkrankung) Neurodegeneration, von großräumigen Netzwerk-

#### Team:

S. Antonucci (PhD student)

A. Froehlich (PhD student)

R. Rehman (PhD student)

O. Asouii (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)

Fan sun (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)

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 network frameworks to synaptic ar-

strukturen 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.

chitecture, 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.

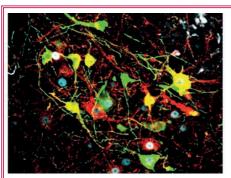


Abb. 1: Multiplexe Chemogenetik (grün, rot und gelb) von motoneuronalen Subpopulationen treiben die Fos-Expression (cyan) an.

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

Abb. 2: Mit. ANO infinite Metanaus

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).

Wir haben mit multiplexen chemogenetischen Ansätzen (Abb. 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. Mit Hilfe der Multiplex-Multizell-Chemogenetik (Abb. 3) haben wir außerdem festgestellt, dass abnormes neuronales Feuern in Motoneuronen mit der Unterbrechung der Blut-Rückenmark-Schranke durch Gi-Signalisierung in Astrozyten verbunden ist. Wir haben dann unsere In-situ-Transkriptomik-Plattform auf der Grundlage von Einzelmolekül-in-

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. 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-molecue in situ mRNA hybridization (Figure 4)to look for endogeneous receptors which may activate PKA in motoneu-

situ-mRNA-Hybridisierung (Abb. 4) eingesetzt, um nach endogenen Rezeptoren zu suchen, die PKA in Motoneuronen aktivieren könnten. Wir haben mehrere Kandidaten identifiziert und verwenden die Einzelzell-Lasermikrodissektion, um zu untersuchen, wie Agonisten verschiedener gpcr akut das Transkriptom von Motoneuronen verändern.

rons. We have identified several candidates and we are using single-cell laser microdissection to study how agonists to several gpcr acutely modify motoneuronal transcriptomes.

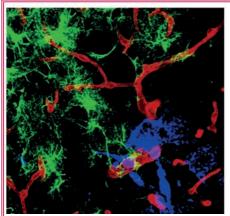


Abb. 3:Multiplexe Chemogenetik mit Kontrolle mehrerer Zelltypen (grün, Astrozyten, blau, Motoneuronen) mit Überwachung des vaskulären Phänotyps (rot).

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

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

Vor kurzem haben wir unsere Untersuchung der synaptischen Mechanismen der ALS auf die Untersuchung zirku-



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

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

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

lärer RNAs ausgeweitet. Wir konnten zeigen, dass sich diese Klasse nichtkodierender RNA im Zytoplasma anfälliger MN bei ALS anreichert (Abb.6). 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).

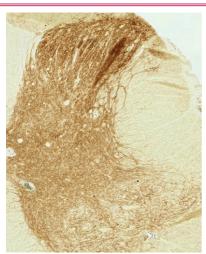


Abb. 5: Synaptischer Verlust im ventralen Horn des Rückenmarks von ALS-Patienten. Figure 5. Synaptic loss in the ventral horn of spinal cord from human ALS patient.

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

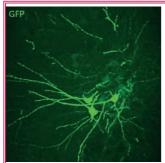
Fig. 6: Single circular mRNA molecules (blue) accumulate in ALS motoneurons (VAChT, purple).

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 (Abb.7).

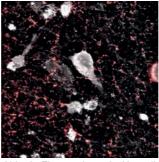
Wir erweitern unsere Fähigkeiten durch eine Vielzahl von Kooperationen; kürzlich haben wir die Verwendung von fluoreszierenden Nanodiamanten als zelluläre Sensoren in neuronalen Kulturen eingeführt (Abb. 8). Darüber hinaus haben wir eine holographische Tomographie-Plattform eingerichtet, um markierungsfreie, hochauflösende Filme von lebenden Zellen zu erhalten (Abb. 9).

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).



AAV variant in the adult.



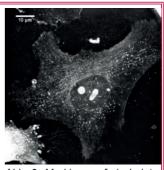


Abb. 7: Motoneuronen, die durch Abb. 8: Fluoreszierende Nanodi- Abb. 9: Markierungsfreie holotointramuskuläre Injektion einer amanten (rot), internalisiert in Sy- mographische Aufnahme einer neuen AAV-Variante bei einem napsen in neuronalen Kulturen. Fig. 8: Fluorescent nanodia- Endosomen, Lipidvesikel, Kern-Erwachsenen infiziert wurden. Fig. 7: Motoneurons infected by monds (red) internalized in syn- membran und Membrankräuintramuscular iniection of new apses in neuronal cultures.

kultivierten Zelle. Mitochondrien. selungen 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.

Wir bedanken uns bei der DFG und der Universität Ulm für die kontinuierliche Unterstützung.

We are grateful to the DFG and to the Ulm University for the continuing support.



The Systemic neurosciences Team

# 5.18 Molekulare und Translationale Neurowissenschaften

#### Leiterin:

Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou

# 5.18 Molecular and Translational Neuroscience; MTN

#### Head:

Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou



#### Team:

Dr. E. Nespoli (Postdoc)
Dr. K. Volbracht (Postdoc)

#### PhD-Studenten:

M. Hakani

L. Jäger

A. Miralles A. Skaf

#### MD-PhD-Studierende

A.-M. Kaas

#### **Technische Assistenz:**

D. Giesler

S. Köpff

#### Masterstudenten:

B. Özbaykent

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-

#### Team:

Dr. E. Nespoli (Postdoc)
Dr. K. Volbracht (Postdoc)

#### PhD students:

M. Hakani

L. Jäger

A. Miralles

A. Skaf

#### MD-PhD-Studierende

A.-M. Kaas

#### Technical assistance:

D. Giesler

S. Köpff

#### Master students:

B. Özbaykent

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.

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 Prolifera-

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.

In recent years, it has been shown that NG2-glia can receive synaptic input from neurons, although the role of these synapses is still unknown. One possibility would be that NG2-glia change their behavior after neuronal activity leading to synaptic remodeling, which implies a form of brain plasticity. Indeed, we were able to show that NG2glia 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

tion 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 Mvelin 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 Svnapsen 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 Beispiel 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 (Malara et al., 2022). 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,

could show that the generation of new oligodendrocytes after running is essential for the cognitive improvement observed in mice after physical activity (Eugenin von Bernhardi and Dimou, 2022). 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 (Malara et al., 2022).

We further continue to study the response 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

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 Astrozvten essentiell für die Proliferation von NG2 Gliazellen nach Verletzung ist und untersuchen ietzt die Interaktion verschiedener Zelltvpen 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). Nach einer positiv verlaufenden Begutachtung Mitte des Jahres, freuen wir uns. dass der Trauma SFB1149 für eine weitere Förderperiode von der DFG verlängert wurde. Im Rahmen dieses Projektes werden wir ab 2023 in einem Kollaborationsprojekt mit der Gruppe von Karin Danzer (DZNE Ulm) die Wechselwirkungen zwischen Trauma und Neurodegeneration untersuchen.

Erfreulicherweise ist unsere AG auch Teil des 2022 gestarteten SFB1506 (Aging at Interfaces). In unserem Teilprojekt zielen wir darauf ab, die Auswirkungen des Alterns auf die Mymolecules 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 delaved wound closure (von Streiberg et al., 2021). After a positive evaluation in the middle of this year, we are pleased to announce that the Trauma SFB1149 has been extended for another funding period by the DFG. Within this project, we will investigate the interactions between trauma and neurodegeneration in a collaboration project with the group of Karin Danzer (DZNE Ulm) starting in 2023.

We are very happy that our group is also part of the new SFB1506 (Aging at Interfaces), which started this year. 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 because myelin defects and loss are not only involved in demyelinating diseases such as multiple sclerosis, but also underlie a variety of traumatic

elinisierung 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 Demvelinisierung verhindern oder die Reparatur- und Regenerationseffizienz in frühen Stadien einer Erkrankung erhöhen, von großer Bedeutung.

#### Lehre

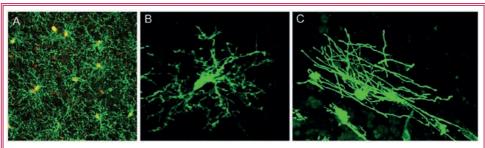
Frau Prof. Dimou ist seit Oktober 2021 Studiendekanin für Molekulare Medizin und MTN. Das beinhaltet die deutschsprachigen Bachelor- und englischsprachigen Masterstudiengängen Molekulare Medizin sowie den englischsprachigen Masterstudiengang "Molecular and Translational Neuroscience (MTN)". Zusätzlich leitet und koordiniert Frau Prof. Dimou letzteren Studiengang. Im Rahmen des MTN Masterprogramms bietet sie mehrere

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 semesterwide 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, leads project works and holds lectures in the context of the bachelor studies .. Molecular Medicine" in the topic of neuroscience and brain injury.

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 Neuroanatomv" 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, leitet Projektarbeiten und hält Vorlesungen im Rahmen des Bachelor Studiengangs "Molekulare Medizin" im Thema Neurobiologie und Gehirnverletzungen.



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

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



# 6. Fortbildungen und Veranstaltungen / Lectures

#### Januar:

#### 19.01.2022

Discussion group for relatives of patients with FTD

#### 20.01.2022

Epilepsiechirurgische Fallkonferenz

#### 28.01.2022

Myopathologische Fallkonferenz

#### Februar:

#### 11.02.2022

Fallkonferenz Subnetzwerk Huntington/choreatiforme Bewegungsstörungen des DRN-RNDs

#### 16.02.2022

Discussion group for relatives of patients with FTD

#### 22.02.22

Fallkonferenz Subnetzwerk atypische Parkinsonsyndrome des DRN-RNDs

#### März:

#### 16.03.2022

Discussion group for relatives of patients with FTD





#### 17.03.2022

Epilepsiechirurgische Fallkonferenz

# **April:**

#### 20.04.2022

Discussion group for relatives of patients with FTD

#### Mai:

#### 18.05.2022

Discussion group for relatives of patients with FTD

#### 27.05.2022

Myopathologische Fallkonferenz

#### 31.05.2022

Interdisziplinäre online Fallkonferenz im Subnetzwerk Atypische Parkinsonsyndrome

#### Juni:

#### 15.06.2022

Discussion group for relatives of patients with FTD

#### **29.06.2022** (Sommersemster)

PD Dr. Lucas Schirmer, Heidelberg "Decoding cell-type specific traits of reactivity in neuroinflammation"

Universitätsklinikum Ulm Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm



ABTEILUNG FÜR NEUROLOGIE DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS ULM UND NEUROZENTRUM DER UNIVERSITÄT ULM







#### Juli:

#### 05.07.2022

Epilepsiechirurgische Fallkonferenz

**13.07.2022** (Sommersemster)

Prof. Dr. med. Aguzzi Adriano, Zürich "New developments in prion science"

**20.07.2022** (Sommersemster)

*Prof. Dr. med. Yvonne Weber, Achen* "New findings in the genetics of epilepsy"

#### 20.07.2022

Discussion group for relatives of patients with FTD

#### 22.07.2022

Myopathologische Fallkonferenz

**27.07.2022** (Sommersemster)

Prof. Dr. med. Louisa von Baumgarten, München "Novel therapeutic stategies in CNS lymphoma"

# **August:**

#### 17.08.2022

Discussion group for relatives of patients with FTD

#### 18.-19.08.2022

Liquordiagnostik -Kurs Ulm Grundlagen und interaktive klinische Fallbeispiele

### **Einladung und Programm**

Liquordiagnostik -Kurs Ulm Grundlagen und interaktive klinische Fallbeispiele





# September:

#### 14.09.2022

4. interdisziplinäre Fallkonferenz des Zentrums für seltene neurologische Erkrankungen (ZSNE) sowie des Zentrums für seltene neuromuskuläre Erkrankungen (ZSNME)

#### 22.09.2022

Epilepsiechirurgische Fallkonferenz

#### 27.09.2022

Interdisziplinäre online Fallkonferenz im Subnetzwerk Atypische Parkinsonsyndrome

#### **28.09.2022** (Wintersemster)

Prof. Martin Heni, Ulm "Bedeutung der Insulinwirkung im menschlichen Gehirn für den peripheren Stoffwechsel"

#### 29.-30.09.2022

Symposium: Novel models, targets and therapeutic strategies for ALS

#### Oktober:

#### 01.10.2022

Schlaganfall verstehen erkennen behandeln

#### 07.10.2022

MND Netzwerk-Treffen Frankfurt

#### 14.10.2022

Myopathologische Fallkonferenz

ABTEILUNG FÜR NEUROLOGIE DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS ULM UND NEUROZENTRUM DER UNIVERSITÄT UI M





VERANSTALTUNGEN
WINTERSEMESTER 2022/2023





RI-IU-

Informationsveranstaltung

# Schlaganfall verstehen erkennen behandeln

1. Oktober 2022 | Stadthaus Ulm









#### 14.10.2022

First online case conference Beijing-Ulm

19.10.2022 (Wintersemster)

Prof. Aguzzi: "New discoveries in prion diseases " (virtuelle Präsentation)

#### 19.10.2022

Discussion group for relatives of patients with FTD

#### 19.10.2022

12. Ulmer Veranstaltung zum Tag der Epilepsie / Stadthaus Ulm

#### 22.10.2022

ALS - Informationstag der DGM in UIm (Bürgerzentrum Eselsberg, Großer Saal Virchowstr. 4 / 89075 Ulm)

#### November:

**09.11.2022** (Wintersemster)

PD Dr. Sven Poli, Tübingen "Acute Central Retinal Artery Occlusion - Diagnosis, Treatment & Biomarkers"

**16.11.2022** (Wintersemster)

Prof. Angela Genge, Montreal

"Current clinical trial landscape in ALS"

#### 16.11.2022

Treffen der Kooperationspartner des ALS-FTLD-Registers Schwaben

#### 16.11.2022

Discussion group for relatives of patients with FTD



#### Universitätsklinikum Ulm

Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm

> Neurologische Klinik Prof. Dr. A. C. Ludolph

> Neues zu Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen

Samstag, 19. November 2022 9.00 - 13.00 Uhr



#### SYMPOSIUM

#### **Neue Immuntherapien**

bei Multipler Sklerose und Chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP)



Anlässlich der Eröffnung der MS-Tagesklinik und der Erweiterung des Neurologischen Apherese- und Therapiezentrums im RKII





#### 19.11.2022

25. Ulmer Neurologie Symposium\*
\*(komplettes Programm auf S. 240-241)

#### 25.11.2022

Myopathologische Fallkonferenz

#### 29.11.2022

Interdisziplinäre online Fallkonferenz im Subnetzwerk Atypische Parkinsonsyndrome

#### Dezember:

#### 10.12.2022

Symposium: Neue Immuntherapien bei MS und CIDP

#### 12.-13.12.2022

Symposium: ALS and FTD: Advancement in diagnosis and management in the era of precision medicine

#### 19.12.2022

Fallkonferenz Subnetzwerk Huntington/choreatiforme Bewegungsstörungen des DRN-RNDs

#### 21.12.2022

Discussion group for relatives of patients with FTD

#### 21.12.2022

Muskelkolloquium

# 25. Ulmer Neurologie Symposium

#### Universitätsklinikum Ulm

# Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm

# Neurologische Klinik

Prof. Dr. A. C. Ludolph

Neues zu Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen

# Samstag, 19. November 2022

9.00 - 13.00 Uhr

Die Veranstaltung ist von der Landesärztekammer Baden-Württemberg mit vier CME-Punkten zertifiziert.



# PROGRAMM ZUM 25. ULMER NEUROLOGIE SYMPOSIUM

SAMSTAG, 19. November 2022			
09:00 - 09:15	Begrüßung / Einführung (Prof. Dr. Albert C. Ludolph)	10:55 - 11:05	Rezidivierende myasthene Krisen- eine " gewöhnliche" Myasthenie? (Nadia Mostaghim)
09:15 - 09:35	Erste krankheitsmodifizierende Therapieoption bei FSHD (PD Dr. med. Angela Rosenbohm)	11:05 - 11:30	Pause
09:35 - 09:55	Update Schlaganfall - was gibt es Neues? (Dr. med. Katharina Althaus)	11:30 - 11:40	Seltene Ursache einer Temporallappenepilepsie (Thorsten Wildemann)
09:55 - 10:15	Invasive und nicht invasive Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson (Prof. Dr. med. Jan Kassubek)	11:40 - 12:00	Neurosonographie und ihr Stellenwert in der Diagnostik des peripheren Nervensystems (Dr. med. Regina Gastl)
10:15 - 10:35	Wo stehen die ASO-Studien in Ulm? (Prof. Dr. Albert C. Ludolph)	12:00 - 12:20 12:20 - 12:40	Therapie der MS 2022 (PD Dr. med. Makbule Senel)  Neurofilamente im Blut: der
10:35 - 10:55	Schlaf und Gehirn - Neues aus der neurologischen Schlafmedizin (Dr. med. Christina Lang)	12.120	neue Biomarker? (Prof. Dr. med. Hayrettin Tumani)
	, <b>y</b> ,	12:40 - 13:00	Aufklärung der Kasuistiken Schlusswort



### 7. Lehre

# Lehrbeauftragte: PD Dr. M. Senel

# 7. Teaching

Teaching: PD Dr. M. Senel



stellvertr. Lehrbeauftragter:

Dr. K. Althaus

**PJ-Beauftragter:**Prof. Dr. J. Kassubek

Alle Mitarbeiter der Abteilung und unsere externen Dozenten haben mit ihrem großen Engagement erneut zum Gelingen aller Lehrveranstaltungen der Neurologie beigetragen. Ein besonderer Dank gilt 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 Synopsen bietet eine Präsenzvorlesung nicht nur den unmittelbaren Kontakt

**Deputy Teaching:** Dr. K. Althaus

Practical Training: Prof. Dr. med. J. Kassubek

All teaching staff of the department and our external lecturers have once again contributed to the success of all neurology courses with their great commitment. Special thanks go to our staff members Ms. Fetzer, Ms. Hauser, and Ms. Weber who helped with the organization, and Mr. Ewert and Mr. Kühne who supported us with the technical implementation of the new 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 different quality of knowledge transfer. Furthermore, clinical case studies in

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 Corona-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 und SS 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 2022 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.

Im WS 22/23 fand das tablet-basierte praktische OSCE zu Beginn des Neurologie-Praktikums statt, um den Studierenden erneut ein systematisches

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. During the pandemic, 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. In the current semester, normal attendance was again started.

The lecture represents an optimal relationship to the practical neurology training. Our 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 2022. 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.

At the beginning of WS 22/23, the tablet-based practical OSCE took place at the beginning of the neurology internship in order to enable the students to systematically learn the neurological examination techniques again.

Erlernen der neurologischen Untersuchungstechniken zu ermöglichen.

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 verschie-Hochschulambulanzen denen die Funktionsbereiche finden für die Studierenden regelmäßige Lehrvisiten mit Herrn Prof. Dr. Ludolph sowie 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 "Infektiologie" Querschnittsfächern (Q4) mit Herrn Prof. Dr. J. Lewerenz, Herrn Prof. Dr. H. Tumani, "spezielle Pharmakologie" (Q9) mit Herrn PD Dr. J. Wagner und in "Medizin des Alterns" (Q7) mit Frau Dr. K. Althaus und Frau PD Dr. A. Rosenbohm vertreten.

Die große Akzeptanz des "Neuro-Track" Programmes hat sich auch 2022 fortgesetzt. Der "Neuro-Track" ist ein Lehrangebot zur Nachwuchsförderung für Studierende ab dem 5. The very well-established practical training concept is based on a fixed rotation plan which is individually prepared for each student. In addition, on working on a ward and insights into the Stroke Unit/Intermediate Care Ward, the various university outpatient clinics, and the functional areas, there are regular teaching visits with Professor Dr. Ludolph and case seminars with the 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 and Prof. Dr. H. Tumani. Special Pharmacology (Q9) with PD Dr. J. Wagner, and Medicine of Ageing (Q7) with the contribution of Dr. K. Althaus and PD Dr. A. Rosenbohm.

The high demand for the NeuroTrack program continued in 2022. Neuro-Track is a teaching program for promoting young talent among 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

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, 2022 haben weitere Studierende neu im Teil 1 des Neurotracks begonnen, 9 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 betreut Frau PD Dr. Senel die Studierenden. Für das WS 22/23 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 angeboten. Herr Prof. Uttner beteiligt sich an der Q12-Vorlesung Rehabilitation mit dem Thema "Neurologische Rehabilitation" und veranstaltet die Vorlesungsreihe "Einführung in die klinische

model, several track programs in other disciplines have since been introduced. The program was expanded in 2014 to include all students in their 5th semester and above. Candidates are selected based on a letter of recommendation and an essay outlining their personal motivation. In 2022, further students started the program and nine 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. Senel supervises the Neuro-Track students. For 2023, 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 2022.

# 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 2022 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 Seminar) angeboten, für die Studierenden des Masters Molecular and Translational Neurosciences gibt es das Wahlmodul "Clinical Neuroscience" (Vorlesungen und Seminar). Organisation und Durchführung obliegt Fr. PD Dr. Senel, die einzelnen Lehreinheiten werden von den Mitarbeitern der Neurologie bestritten.

Erneut fand im Wintersemester die Kursreihe zu "Neurological Diseases"an der Schnittstelle zu wissenschaftlichen Fragestellungen im englischsprachigen Studiengang "Molecular and Translational Neurosciences" nach einem neu entwickelten Curriculum statt. Bei sehr positiven Rückmeldungen der Studierenden wird diese Vorlesungsreihe auch 2023

The elective course over 7 double 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 increasing understanding of this aspect of the neurosciences.

Biology students (Masters) are also offered the subject "Clinical Neuroscience" (practical training and seminars). Students of Molecular and Translational Neurosciences can study the elective module "Clinical Neuroscience" (lectures and seminars). PD Dr. M. Senel is responsible for the organization and implementation of these, while the individual teaching units were accomplished by the neurology staff.

Once again, a lecture series on clinical neurology at the interface with scientific questions "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 lecture will be offered again in 2023.

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-

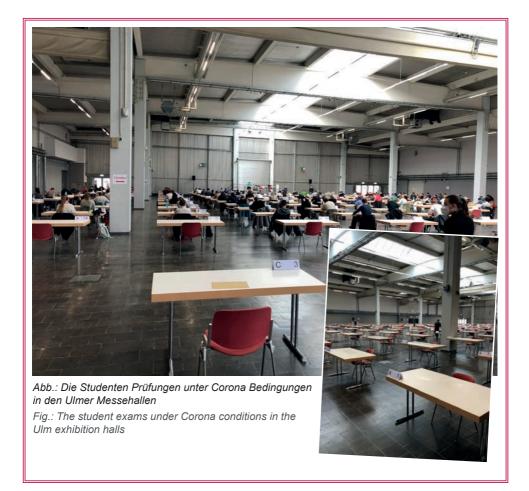
weiter angeboten werden.

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 Mitalied der Studienkommission Humanmedizin. Frau Prof. Dr. L. Dimou ist Studiendekanin für die Bachelor- und Masterprogramme der Medizinischen Fakultät (BSc und MSc Molekulare Medizin und MSc 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 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 Neurosciences and is a 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.





# 8. Habilitationen/Promotionen 2022

#### Promotionen:

#### Baader, Susanne

Interkultureller Vergleich der Lebensqualität von ALS-Patienten in Deutschland, Schweden und Polen im Kontext der medizinischen Versorgung

#### Barba, Lorenzo

Cerebrospinal fluid serpinA1 isoforms in Alzheimer's disease: a pilot study

### Barlescu, Lavinia-Aurelia

Texturanalyse des Corpus Callosum bei Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese

# Behler, Anna

Numerical-statistical methods for an optimized analysis of diffusion tensor imaging data: Applications to amyotrophic lateral sclerosis

# Guyenz, Richard

Klinische Prädiktoren zur Indikation der FEES bei der Amyotrophen Lateralsklerose

## Hild, Carolin

Spontane Dissektionen extra- und intrakranieller gehirnversorgender Gefäße

### Köster, Sophia

Klinischer Phänotyp des Phelan Mc-Dermid-Syndroms in Anlehnung an die Genetik

# Lindenberg, Katrin

Huntingtin in skeletal muscle and its effects on mitochondrial respiration in the R6/2 transgenic mouse and Huntington disease mutation carriers

#### Taranu, Daniela

Cerebral Symptoms and their Trajectory in different multiple sclerosis Types:
A 1-year Longitudinal observational study of cognitive impairment, psychopathology and fatigue

#### Triarelli, Patricia

Der Einfluss von Parkinso-Syndromen auf die Netzhaut - eine Analyse mittels Optischer Kohärenztomographie



## 9. Publikationen / Publications

- Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, Yue JK, D'Anna L, Huss A, Oeckl P, Ludolph AC, Kuhle J, Petzold A, Manley GT, Green AJ, Otto M, Tumani H. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. Nat Rev Neurol 2022;18(3):158-172
- Abu-Rumeileh S, Barschke P, Oeckl P, Baiardi S, Mammana A, Mastrangelo A, Al Shweiki MR, Steinacker P, Ladogana A, Capellari S, Otto M, Parchi P. Prodynorphin and Proenkephalin in Cerebrospinal Fluid of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Int J Mol Sci 2022;23(4):2051
- Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Hagemann JB, Still V, Bachhuber F, Otto M, Tumani H, Senel M. A one-year longitudinal evaluation of cerebrospinal fluid and blood neurochemical markers in a patient with cryptococcal meningitis complicated by ischemic stroke. J Neurol Sci 2022;432:120090
- Abu-Rumeileh S, Mayer B, Still V, Tumani H, Otto M, Senel M. Varicella zoster virus-induced neurological disease after CO-VID-19 vaccination: a retrospective monocentric study. J Neurol 2022;269(4):1751-1757
- Althaus K, Kasel M, Ludolph AC, Kassubek J, Kassubek R.HARM revisited: Etiology of subarachnoid hyperintensities in brain FLAIR MRI. Int J Stroke 2022;17(10):1121-1128
- 6. Altmann A, Ryten M, Di Nunzio M, Ravizza T, Tolomeo D, Reynolds

RH, Somani A, Bacigaluppi M, Iori V. Micotti E, Di Sapia R, Cerovic M, Palma E, Ruffolo G, Botía JA, Absil J, Alhusaini S, Alvim MKM, Auvinen P, Bargallo N, Bartolini E, Bender B, Bergo FPG, Bernardes T, Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, Blackmon K, Braga B, Caligiuri ME, Calvo A, Carlson C, Carr SJA, Cavalleri GL, Cendes F. Chen J. Chen S. Cherubini A, Concha L, David P, Delanty N, Depondt C, Devinsky O, Doherty CP, Domin M, Focke NK, Foley S, França W, Gambardella A, Guerrini R, Hamandi K, Hibar DP, Isaev D, Jackson GD, Jahanshad N, Kälviäinen R, Keller SS, Kochunov P, Kotikalapudi R, Kowalczyk MA, Kuzniecky R, Kwan P, Labate A, Langner S, Lenge M, Liu M, Martin P, Mascalchi M, Meletti S. Morita-Sherman ME. O'Brien TJ, Pariente JC, Richardson MP, Rodriguez-Cruces R, Rummel C, Saavalainen T, Semmelroch MK, Severino M. Striano P. Thesen T. Thomas RH, Tondelli M, Tortora D, Vaudano AE. Vivash L. von Podewils F, Wagner J, Weber B, Wiest R, Yasuda CL, Zhang G, Zhang J; ENIGMA-Epilepsy Working Group, Leu C, Avbersek A; EpiPGX Consortium, Thom M, Whelan CD, Thompson P, McDonald CR, Vezzani A, Sisodiya SM. A systemslevel analysis highlights microglial activation as a modifying factor in common epilepsies. Neuropathol Appl Neurobiol 2022;48(1):e12758 Andersen PM. Kuźma-Kozakiewicz

 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, Szeiko

- 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 2022;23(3-4):252-26
- Appeltshauser L, Messinger J, Starz K, Heinrich D, Brunder AM, Stengel H, Fiebig B, Ayzenberg I, Birklein F, Dresel C, Dorst J, Dvorak F, Grimm A, Joerk A, Leypoldt F, Mäurer M, Merl P, Michels S, Pitarokoili K, Rosenfeldt M, Sperfeld AD, Weihrauch M, Welte GS, Sommer C, Doppler K. Diabetes Mellitus Is a Possible Risk Factor for Nodo-paranodopathy With Antiparanodal Autoantibodies. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2022;9(3):e1163
- Bączyk M, Manuel M, Roselli F, Zytnicki D. From Physiological Properties to Selective Vulnerability of Motor Units in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Adv Neurobiol 2022;28:375-394
- Bączyk M, Manuel M, Roselli F, Zytnicki D. Diversity of Mammalian Motoneurons and Motor Units. Adv Neurobiol 2022;28:131-150
- Barba L, Halbgebauer S, Paolini Paoletti F, Bellomo G, Abu-Rumeileh S, Steinacker P, Massa F, Parnetti L, Otto M. Specific Cerebrospinal Fluid SerpinA1 Isoform Pattern in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci 2022;23(13):6922
- Barba L, Paolini Paoletti F, Bellomo G, Gaetani L, Halbgebauer S, Oeckl P, Otto M, Parnetti L. Alpha and Beta Synucleins: From Pathophysiology to Clinical Application as Biomarkers. Mov Disord 2022;37(4):669-683

- 13. Barschke P, Abu-Rumeileh S, Al Shweiki MHDR, Barba L, Paolini Paoletti F, Oeckl P, Steinacker P, Halbgebauer S, Gaetani L, Lewerenz J, Ludolph AC, Landwehrmeyer GB, Parnetti L, Otto M. Cerebrospinal fluid levels of proenkephalin and prodynorphin are differentially altered in Huntington's and Parkinson's disease. J Neurol 2022;269(9):5136-5143
- Behler A, Müller HP, Del Tredici K, Braak H, Ludolph AC, Lulé D, Kassubek J. Multimodal in vivo staging in amyotrophic lateral sclerosis using artificial intelligence. Ann Clin Transl Neurol 2022;9(7):1069-1079
- Behler A, Müller HP, Ludolph AC, Lulé D, Kassubek J. A multivariate Bayesian classification algorithm for cerebral stage prediction by diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. Neuroimage Clin 2022;35:103094
- Behler A, Lulé D, Ludolph AC, Kassubek J, Müller HP. Longitudinal monitoring of amyotrophic lateral sclerosis by diffusion tensor imaging: Power calculations for group studies. Front Neurosci. 2022 Aug 10;16:929151
- Beuchat I, Rosenow F, Kellinghaus C, Trinka E, Unterberger I, Rüegg S, Sutter R, Tilz C, Uzelac Z, Rossetti AO, Strzelczyk A. Refractory Status Epilepticus: Risk Factors and Analysis of Intubation in the Multicenter SENSE Registry. Neurology 2022;99(16):e1824-e1834
- Bielmeier CB, Schmitt SI, Kleefeldt N, Boneva SK, Schlecht A, Vallon M, Tamm ER, Hillenkamp J, Ergün S, Neueder A, Braunger BM. Deficiency in Retinal TGFβ Signaling Aggravates Neurodegeneration

- by Modulating Pro-Apoptotic and MAP Kinase Pathways. Int J Mol Sci 2022;23(5):2626
- Binz C, Osmanovic A, Thomas NH, Stolte B, Freigang M, Cordts I, Griep R, Uzelac Z, Wurster CD, Kamm C, Siegler HA, Wieselmann G, Hermann A, Lingor P, Deschauer M, Ludolph AC, Meyer T, Günther R, Hagenacker T, Petri S, Schreiber-Katz O. Validity and reliability of the German multidimensional fatigue inventory in spinal muscular atrophy. Ann Clin Transl Neurol 2022;9(3):351-362
- 20. 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; FRON-TIERS. FRONTotemporal dementia Incidence European Research Study-FRONTIERS: Rationale and design. Alzheimers Dement 2022;18(3):498-506
- 21. Bouzigues A, Russell LL, Peakman G. Bocchetta M. Greaves CV. Convery RS, Todd E, Rowe JB, Borroni B. Galimberti D. Tiraboschi P, Masellis M, Tartaglia MC, Finger E, van Swieten JC, Seelaar H, Jiskoot L, Sorbi S, Butler CR, Graff C, Gerhard A, Langheinrich T, Laforce R, Sanchez-Valle R, de Mendonça A, Moreno F, Synofzik M, Vandenberghe R, Ducharme S, Le Ber I, Levin J, Danek A, Otto M, Pasquier F, Santana I, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative, GENFI. Anomia is present pre-symptomatically in frontotemporal dementia due to MAPT mutations. J Neurol 2022 ;269(8):4322-4332
- Brenner D, Müller K, Lattante S, Yilmaz R, Knehr A, Freischmidt A, Ludolph AC, Andersen PM, Weis-

- haupt JH.FUS mutations dominate TBK1 mutations in FUS/TBK1 double-mutant ALS/FTD pedigrees. Neurogenetics 2022;23(1):59-65
- 23. Brenner D, Freischmidt A. Update on genetics of amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol 2022;35(5):672-677
- 24. Bruffaerts R, Gors D, Bárcenas Gallardo A, Vandenbulcke M, Van Damme P. Suetens P. 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, de Mendonça A, Tagliavini F, Butler CR, Santana I, Gerhard A, Ducharme S, Levin J, Danek A, Otto M, Rohrer JD, Dupont P, Claes P, Vandenberghe R; Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). Hierarchical spectral clustering reveals brain size and shape changes in asymptomatic carriers of C9orf72. Brain Commun 2022;4(4):fcac182
- 25. Buck E, Oeckl P, Grozdanov V, Bopp V, Kühlwein JK, Ruf WP, Wiesner D, Roselli F, Weishaupt JH, Ludolph AC, Otto M, Danzer KM. Increased NF-L levels in the TDP-43G298S ALS mouse model resemble NF-L levels in ALS patients. Acta Neuropathol 2022;144(1):161-164
- 26. Castellazzi M, Ferri C, Tecilla G, Huss A, Crociani P, Desina G, Barbella G, Piola A, Permunian S, Senel M, Leone M, Tumani H, Pugliatti M. The Sexual Dimorphism in Cerebrospinal Fluid Protein Content Does Not Affect Intrathecal IgG Synthesis in Multiple Sclerosis. J Pers Med 2022;12(6):977
- 27. Hirjak D, Wolf RC, Landwehrmeyer GB, Northoff G. Catatonia:

- looking back and moving forward. Brain 2022;145(9):2939-2942
- 28. Charissé D, Erus G, Pomponio R, Gorges M, Schmidt N, Schneider C, Liepelt-Scarfone I, Riedel O, Reetz K, Schulz JB, Berg D, Storch A, Witt K, Dodel R, Kalbe E, Kassubek J, Hilker-Roggendorf R, Baudrexel S. Brain age and Alzheimer's-like atrophy are domain-specific predictors of cognitive impairment in Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2022;109:31-42
- Cuomo-Haymour N, Bergamini G, Russo G, Kulic L, Knuesel I, Martin R, Huss A, Tumani H, Otto M, Pryce CR. Differential Expression of Serum Extracellular Vesicle miRNAs in Multiple Sclerosis: Disease-Stage Specificity and Relevance to Pathophysiology. Int J Mol Sci 2022;23(3):1664
- Dash BP, Freischmidt A, Weishaupt JH, Hermann A. Downstream Effects of Mutations in SOD1 and TARDBP Converge on Gene Expression Impairment in Patient-Derived Motor Neurons. Int J Mol Sci 2022;23(17):9652
- 31. Deeken F, Sánchez A, Rapp MA, Denkinger M, Brefka S, Spank J, Bruns C, von Arnim CAF, Küster OC, Conzelmann LO, Metz BR, Maurer C, Skrobik Y, Forkavets O, Eschweiler GW, Thomas C; PA-WEL Study Group. Outcomes of a Delirium Prevention Program in Older Persons After Elective Surgery: A Stepped-Wedge Cluster Randomized Clinical Trial. JAMA Surg 2022;157(2):e216370
- 32. Del Tredici K, Braak H. Neuropathology and neuroanatomy of TDP-43 amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol 2022;35(5):660-

- 671
- 33. 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 2022;18(10):1868-1879
- 34. Devos D, Labreuche J, Rascol O, Corvol JC, Duhamel A, Guyon Delannoy P, Poewe W, Compta Y, Pavese N, Růžička E, Dušek P, Post B, Bloem BR, Berg D, Maetzler W, Otto M, Habert MO, Lehericy S, Ferreira J, Dodel R, Tranchant C, Eusebio A, Thobois S, Marques AR, Meissner WG, Ory-Magne F, Walter U, de Bie RMA, Gago M, Vilas D, Kulisevsky J, Januario C, Coelho MVS, Behnke S, Worth P,

- Seppi K, Ouk T, Potey C, Leclercq C, Viard R, Kuchcinski G, Lopes R, Pruvo JP, Pigny P, Garçon G, Simonin O, Carpentier J, Rolland AS, Nyholm D, Scherfler C, Mangin JF, Chupin M, Bordet R, Dexter DT, Fradette C, Spino M, Tricta F, Ayton S, Bush AI, Devedjian JC, Duce JA, Cabantchik I, Defebvre L, Deplanque D, Moreau C; FAIR-PARK-II Study Group. Trial of Deferiprone in Parkinson's Disease. N Engl J Med 2022;387(22):2045-2055
- Dorst J, Doenz J, Kandler K, Dreyhaupt J, Tumani H, Witzel S, Schuster J, Ludolph AC. Fat-rich versus carbohydrate-rich nutrition in ALS: a randomised controlled study. J Neurol Neurosurg Psych 2022;93(3):298-302
- Dorst J, Genge A. Clinical studies in amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol 2022;35(5):686-692
- 37. Enax-Krumova EK, Dahlhaus I, Görlach J, Claeys KG, Montagnese F, Schneider L, Sturm D, Fangerau T, Schlierbach H, Roth A, Wanschitz JV, Löscher WN, Güttsches AK, Vielhaber S, Hasseli R, Zunk L, Krämer HH, Hahn A, Schoser B, Rosenbohm A, Schänzer A. Small fiber involvement is independent from clinical pain in late-onset Pompe disease. Orphanet J Rare Dis 2022;17(1):17
- 38. Endres D, Lüngen E, Hasan A, Kluge M, Fröhlich S, Lewerenz J, Bschor T, Haußleiter IS, Juckel G, Then Bergh F, Ettrich B, Kertzscher L, Oviedo-Salcedo T, Handreka R, Lauer M, Winter K, Zumdick N, Drews A, Obrocki J, Yalachkov Y, Bubl A, von Podewils F, Schneider U, Szabo K, Mat-

- tern M, Philipsen A, Domschke K, Wandinger KP, Neyazi A, Stich O, Prüss H, Leypoldt F, Tebartz van Elst L. Clinical manifestations and immunomodulatory treatment experiences in psychiatric patients with suspected autoimmune encephalitis: a case series of 91 patients from Germany. Mol Psychiatry 2022;27(3):1479-1489
- Erhart DK, Bracknies V, Lutz-Schuhbauer S, Wigand S, Tumani H. The special role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis: a case report. Neurol Res Pract 2022;4(1):3
- Erhart DK, Ludolph AC, Althaus K. Cerebral infarctions following an increase in corticosteroids: an atypical case of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. J Neurol 2022;269(10):5655-5659
- 41. Eugenin von Bernhardi J, Dimou L. Oligodendrogenesis is a key process for cognitive performance improvement induced by voluntary physical activity. Glia 2022;70(6):1052-1067
- 42. Ezer S, Daana M, Park JH, Yanovsky-Dagan S, Nordström U, Basal A, Edvardson S, Saada A, Otto M, Meiner V, Marklund SL, Andersen PM, Harel T. Infantile SOD1 deficiency syndrome caused by a homozygous SOD1 variant with absence of enzyme activity. Brain 2022;145(3):872-878
- 43. Ferreira JJ, Rodrigues FB, Duarte GS, Mestre TA, Bachoud-Levi AC, Bentivoglio AR, Burgunder JM, Cardoso F, Claassen DO, Landwehrmeyer GB, Kulisevsky J, Nirenberg MJ, Rosser A, Roth J, Seppi K, Slawek J, Furr-Stimming E, Tabrizi SJ, Walker FO, Vandenberghe W, Costa J, Sampaio C. A MDS Evidence-Based Review on

- Treatments for Huntington's Disease. Mov Disord 2022;37(1):25-35
- 44. 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, Then Bergh F, 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 2022;91(2):192-202
- 45. Foschi M, Padroni M, Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Russo M, D'Anna L, Guarino M. Diagnostic and Prognostic Blood Biomarkers in Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke: An Up-To-Date Narrative Review. J Stroke Cerebrovasc Dis 2022;31(3):106292
- 46. Foster PH, Russell LL, Peakman G, Convery RS, Bouzigues A, Greaves CV, Bocchetta M, Cash DM, van Swieten JC, Jiskoot LC, Moreno F, Sanchez-Valle R, Laforce R, Graff C, Masellis M, Tartaglia C, Rowe JB, Borroni B, Finger E, Synofzik M, Galimberti D, Vandenberghe R, de Mendonça A, Butler CR. Gerhard A. Ducharme S. Le Ber I, Tagliavini F, Santana I, Pasquier F, Levin J, Danek A, Otto M, Sorbi S, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative (GENFI). Examining empathy deficits across familial forms of frontotemporal dementia within the GENFI cohort. Cortex 2022;150:12-28
- 47. Frank W, Lindenberg KS, Mühl-

- bäck A, Lewerenz J, Landwehrmeyer GB. [Disease-modifying treatment approaches in Huntington disease: Past and future]. Nervenarzt 2022;93(2):179-190
- 48. Freigang M, Steinacker P, Wurster CD, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Koch JC, Rostásy K, Huss A, Tumani H, Winter B, Falkenburger B, Ludolph AC, Otto M, Hermann A, Günther R. Glial fibrillary acidic protein in cerebrospinal fluid of patients with spinal muscular atrophy. Ann Clin Transl Neurol 2022;9(9):1437-1448
- 49. Garrido D, Beretta S, Grabrucker S, Bauer HF, Bayer D, Sala C, Verpelli C, Roselli F, Bockmann J, Proepper C, Catanese A, Boeckers TM. Shank2/3 double knockoutbased screening of cortical subregions links the retrosplenial area to the loss of social memory in autism spectrum disorders. Mol Psychiatry 2022;27(12):4994-5006
- 50. Gazzina S, Grassi M, Premi E, Alberici A. Benussi A. Archetti S. Gasparotti R, Bocchetta M, Cash DM, Todd EG, Peakman G, Convery RS, van Swieten JC, Jiskoot LC, Seelaar H, 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 Mendonça A, Tagliavini F, Butler CR, Santana I, Gerhard A, Ber IL, Pasquier F, Ducharme S, Levin J, Danek A, Sorbi S, Otto M, Rohrer JD, Borroni B: Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). Structural brain splitting is a hallmark of Granulin-related frontotemporal dementia. Neurobiol Aging 2022;114:94-104
- 51. Geser F, Haybaeck J, Yilmazer-

- Hanke D. "Dendroarchitectonics": From Santiago Ramón y Cajal to Enrique Ramón-Moliner or vice versa? Neurol Sci 2022;43(10):5807-5820
- 52. 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) 2022;129(2):207-230
- 53. Gómez de San José N, Goossens J, Al Shweiki MR, Halbgebauer S, Oeckl P, Steinacker P, Danzer KM, Graf H, Schönfeldt-Lecuona C, Belbin O, Lleó A, Vanmechelen E, Otto M. Glutamate receptor 4 as a fluid biomarker for the diagnosis of psychiatric disorders. J Psychiatr Res 2022;156:390-397
- 54. Hahn A, Günther R, Ludolph A, Schwartz O, Trollmann R, Weydt P, Weiler M, Neuland K, Schwaderer MS, Hagenacker T; Risdiplam Compassionate Use Program Group. Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany. Orphanet J Rare Dis 2022;17(1):276
- 55. Halbgebauer S, Abu-Rumeileh S, Oeckl P, Steinacker P, Roselli F, Wiesner D, Mammana A, Beekes M, Kortazar-Zubizarreta I, Perez de Nanclares G, Capellari S, Giese A, Castilla J, Ludolph AC, Žáková D, Parchi P, Otto M. Blood β-Synuclein and Neurofilament Light Chain During the Course of Prion Disease. Neurology 2022;98(14):e1434-e1445
- 56. Halbgebauer S, Steinacker P, Verde F, Weishaupt J, Oeckl P, von Arnim C, Dorst J, Feneberg E,

- Mayer B, Rosenbohm A, Silani V, Ludolph AC, Otto M. Comparison of CSF and serum neurofilament light and heavy chain as differential diagnostic biomarkers for ALS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022;93(1):68-74
- 57. Halbgebauer R, Halbgebauer S, Oeckl P, Steinacker P, Weihe E, Schafer MK, Roselli F, Gebhard F, Huber-Lang M, Otto M. Neurochemical Monitoring of Traumatic Brain Injury by the Combined Analysis of Plasma Beta-Synuclein, NfL, and GFAP in Polytraumatized Patients. Int J Mol Sci 2022;23(17):9639
- 58. Halbgebauer S, Steinacker P, Riedel D, Oeckl P, Anderl-Straub S, Lombardi J, von Arnim CAF, Nagl M, Giese A, Ludolph AC, Otto M. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. Alzheimers Res Ther 2022;14(1):175
- 59. Hebestreit H, Zeidler C, Schippers C, de Zwaan M, Deckert J, Heuschmann P, Krauth C, Bullinger M, Berger A, Berneburg M, Brandstetter L, Deibele A, Dieris-Hirche J, Graessner H, Gündel H, Herpertz S, Heuft G, Lapstich AM, Lücke T, Maisch T, Mundlos C, Petermann-Meyer A, Müller S, Ott S, Pfister L. Quitmann J. Romanos M. Rutsch F, Schaubert K, Schubert K, Schulz JB, Schweiger S, Tüscher O, Ungethüm K, Wagner TOF, Haas K; ZSE-DUO working group [incl. J. Kassubek, A. Ludolph, L. Barlescu]. Dual guidance structure for evaluation of patients with unclear diagnosis in centers for rare diseases (ZSE-DUO): study protocol for a controlled multi-center cohort study. Orphanet J Rare Dis

- 2022;17(1):47
- 60. Herrmann C, Schradt F, Lindner-Pfleghar B, Schuster J, Ludolph AC, Dorst J. Pharyngeal electrical stimulation in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. Ther Adv Neurol Disord 2022;15:17562864211068394
- 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 2022;269(4):2140-2148
- 62. Hümmert MW, Schöppe LM, Bellmann-Strobl J, Siebert N, Paul F. Duchow A, Pellkofer H, Kümpfel T, Havla J, Jarius S, Wildemann B, Berthele A, Bergh FT, Pawlitzki M, Klotz L, Kleiter I, Stangel M, Gingele S, Weber MS, Faiss JH, Pul R, Walter A, Zettl UK, Senel M, Stellmann JP, Häußler V, Hellwig K, Ayzenberg I, Aktas O, Ringelstein M, Schreiber-Katz O, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Costs and Health-Related Quality of Life in Patients With NMO Spectrum Disorders and MOG-Antibody-Associated Disease: CHANCENMO Study. Neurology 2022;98(11):e1184-e1196
- 63. Huss A, Abdelhak A, Mayer B, Tumani H, Müller HP, Althaus K, Kassubek J, Otto M, Ludolph AC, Yilmazer-Hanke D, Neugebauer H. Association of Serum GFAP with Functional and Neurocognitive Outcome in Sporadic Small Vessel Disease. Biomedicines 2022;10(8):1869
- 64. Jansen WJ, Janssen O, Tijms BM, Vos SJB, Ossenkoppele R, Visser PJ; Amyloid Biomarker Study Group, Aarsland D, Alcolea D, Altomare D, von Arnim C, Baiardi S,

Baldeiras I, Barthel H, Bateman RJ, Van Berckel B, Binette AP, Blennow K, Boada M, Boecker H, Bottlaender M, den Braber A, Brooks DJ, Van Buchem MA, Camus V, Carill JM, Cerman J, Chen K, Chételat G, Chipi E, Cohen AD, Daniels A, Delarue M, Didic M, Drzezga A, Dubois B, Eckerström M, Ekblad LL, Engelborghs S. Epelbaum S. Fagan AM. Fan Y, Fladby T, Fleisher AS, Van der Flier WM. Förster S. Fortea J. Frederiksen KS, Freund-Levi Y, Frings L, Frisoni GB, Fröhlich L, Gabryelewicz T, Gertz HJ, Gill KD, Gkatzima O, Gómez-Tortosa E, Grimmer T, Guedj E, Habeck CG, Hampel H, Handels R, Hansson O, Hausner L, Hellwig S, Heneka MT, Herukka SK, Hildebrandt H, Hodges J, Hort J, Huang CC, Iriondo AJ, Itoh Y, Ivanoiu A, Jagust WJ, Jessen F, Johannsen P, Johnson KA, Kandimalla R, Kapaki EN, Kern S, Kilander L, Klimkowicz-Mrowiec A, Klunk WE, Koglin N, Kornhuber J, Kramberger MG, Kuo HC, Van Laere K. Landau SM. Landeau B. Lee DY, de Leon M, Leyton CE, Lin KJ, Lleó A, Löwenmark M, Madsen K, Maier W, Marcusson J, Marquié M, Martinez-Lage P, Maserejian N, Mattsson N, de Mendonça A, Meyer PT, Miller BL, Minatani S, Mintun MA, Mok VCT, Molinuevo JL, Morbelli SD, Morris JC, Mroczko B, Na DL, Newberg A, Nobili F, Nordberg A, Olde Rikkert MGM, de Oliveira CR, Olivieri P, Orellana A, Paraskevas G, Parchi P, Pardini M, Parnetti L, Peters O, Poirier J, Popp J, Prabhakar S, Rabinovici GD, Ramakers IH, Rami L, Reiman EM, Rinne JO, Rodrigue KM, Rodríguez-Rodriguez E, Roe CM,

Rosa-Neto P, Rosen HJ, Rot U, Rowe CC, Rüther E, Ruiz A, Sabri O, Sakhardande J, Sánchez-Juan P, Sando SB, Santana I, Sarazin M, Scheltens P, Schröder J, Selnes P, Seo SW, Silva D, Skoog I, Snyder PJ, Soininen H, Sollberger M, Sperling RA, Spiru L, Stern Y, Stomrud E, Takeda A, Teichmann M. Teunissen CE, Thompson LI, Tomassen J. Tsolaki M. Vandenberghe R, Verbeek MM, Verhey FRJ, Villemagne V, Villeneuve S, Vogelgsang J, Waldemar G, Wallin A, Wallin AK, Wiltfang J, Wolk DA, Yen TC, Zboch M, Zetterberg H. Prevalence Estimates of Amyloid Abnormality Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum. JAMA Neurol 2022;79(3):228-243

65. Jarius S, Pache F, Körtvelyessy P, Jelčić I, Stettner M, Franciotta D, Keller E. Neumann B. Ringelstein M, Senel M, Regeniter A, Kalantzis R, Willms JF, Berthele A, Busch M, Capobianco M, Eisele A, Reichen I, Dersch R, Rauer S, Sandner K, Ayzenberg I, Gross CC, Hegen H, Khalil M. Kleiter I. Lenhard T. Haas J, Aktas O, Angstwurm K, Kleinschnitz C, Lewerenz J, Tumani H, Paul F, Stangel M, Ruprecht K, Wildemann B; in cooperation with the German Society for Cerebrospinal Fluid Diagnostics and Clinical Neurochemistry. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. J Neuroinflammation 2022;19(1):19

66. Juengling FD, Wuest F, Kalra S, Agosta F, Schirrmacher R, Thiel A, Thaiss W, Müller HP, Kassubek J. Simultaneous PET/MRI: The future gold standard for characterizing motor neuron disease-A clinico-radiological and neuroscientific perspective. Front Neurol 2022;13:890425

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 2022;93(5):563-565

68. Kantor D, Farlow M, Ludolph A, Montaner J, Sankar R, Sawyer RN Jr, Stocchi F, Lara A, Clark S, Deschet K, Ouyahia L, Hadjiat Y. Digital Scientific Platform for Independent Content in Neurology: Rigorous Quality Guideline Development and Implementation. Interact J Med Res 2022;11(1):e35698

69. Kassubek J. Advanced network neuroimaging as an approach to unravel the pathophysiology of restless legs syndrome. Sleep 2022;45(7):zsac125

70. Kassubek J. Editorial: Applied neuroimaging-Case report collection 2021. Front Neurol 2022;13:1027252

71. Kassubek J. Editorial: Insights in applied neuroimaging: 2021. Front Neurol 2022;13:1048674

72. Kassubek R, Mathieu R. First Report of Tumor Treating Fields (TT-Fields) Therapy for Glioblastoma in Comorbidity with Multiple Sclerosis. Brain Sci 2022;12(4):499

73. Kassubek R, Lindner-Pfleghar B, Virvidaki IE, Kassubek J, Althaus K, Weber AM, Dimakopoulos G, Milionis H, Nasios G. A Prospective Validation Study of the Functional Bedside Aspiration Screen with Endoscopy: Is It Clinically Applicable in Acute Stroke? J Clin

- Med 2022;11(23):7087
- 74. Kassubek R, Weinstock D, Behler A, Müller HP, Dupuis L, Kassubek J, Ludolph AC. Morphological alterations of the hypothalamus in idiopathic intracranial hypertension. Ther Adv Chronic Dis 2022; 13:20406223221141354
- 75. Kehrer-Sawatzki H, Bäzner U, Krämer J, Lewerenz J, Pfeiffer C. The NF1 microdeletion syndrome: early genetic diagnosis facilitates the management of a clinically defined disease. J Dtsch Dermatol Ges 2022;20(3):273-277
- 76. Klimek M, Peter RS, Denkinger M, Dallmeier D, Rapp K, Rothenbacher D, Klenk J; ActiFE study group. The relationship of weather with daily physical activity and the time spent out of home in older adults from Germany the ActiFE study. Eur Rev Aging Phys Act 2022;19(1):6
- 77. Kniep H, Meyer L, Bechstein M, Broocks G, Guerreiro H, van Horn N, Brekenfeld C, Flottmann F, Deb-Chatterji M, Alegiani A, Thomalla G, Hanning U, Fiehler J, Gellißen S; GSR-ET (German Stroke Registry-Endovascular Treatment). How Much of the Thrombectomy Related Improvement in Functional Outcome Is Already Apparent at 24 Hours and at Hospital Discharge? Stroke 2022;53(9):2828-2837
- 78. Kocar TD, Behler A, Leinert C, Denkinger M, Ludolph AC, Müller HP, Kassubek J. Artificial neural networks for non-linear age correction of diffusion metrics in the brain. Front Aging Neurosci 2022;14:999787
- 79. Koper MJ, Tomé SO, Gawor K, Belet A, Van Schoor E, Schaeverbeke

- J, Vandenberghe R, Vandenbulcke M, Ghebremedhin E, Otto M, von Arnim CAF, Balusu S, Blaschko MB, De Strooper B, Thal DR. LATE-NC aggravates GVD-mediated necroptosis in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol Commun 2022;10(1):128
- Koutsouleris N, Pantelis C, Velakoulis D, McGuire P, Dwyer DB, Urquijo-Castro MF, Paul R, Dong S, Popovic D, Oeztuerk O, Kambeitz J, Salokangas RKR, Hietala J, Bertolino A, Brambilla P, Upthegrove R, Wood SJ, Lencer R, Borgwardt S, Maj C, Nöthen M, Degenhardt F, Polyakova M, Mueller K, Villringer A, Danek A, Fassbender K, Fliessbach K, Jahn H, Kornhuber J, Landwehrmeyer B, Anderl-Straub S, Prudlo J, Synofzik M, Wiltfang J, Riedl L, Diehl-Schmid J, Otto M, Meisenzahl E, Falkai P, Schroeter ML; International FTD-Genetics Consortium (IFGC), the Frontotemporal Lobar German Degeneration (FTLD) Consortium, and the PRONIA Consortium. Exploring Links Between Psychosis and Frontotemporal Dementia Using Multimodal Machine Learning: Dementia Praecox Revisited. JAMA Psychiatry 2022:e222075
- 81. Lampe L, Niehaus S, Huppertz HJ, Merola A, Reinelt J, Mueller K, Anderl-Straub S, Fassbender K, Fliessbach K, Jahn H, Kornhuber J, Lauer M, Prudlo J, Schneider A, Synofzik M, Danek A, Diehl-Schmid J, Otto M; FTLD-Consortium Germany, Villringer A, Egger K, Hattingen E, Hilker-Roggendorf R, Schnitzler A, Südmeyer M, Oertel W; German Atypical Parkinson Consortium Study Group, Kassubek J, Höglinger G, Schroeter ML.

- Comparative analysis of machine learning algorithms for multi-syndrome classification of neurodegenerative syndromes. Alzheimers Res Ther 2022;14(1):62
- 82. Lee JM, Huang Y, Orth M, Gillis T, Siciliano J, Hong E, Mysore JS, Lucente D, Wheeler VC, Seong IS, McLean ZL, Mills JA, McAllister B, Lobanov SV, Massey TH, Ciosi M, Landwehrmeyer GB, Paulsen JS, Dorsey ER, Shoulson I, Sampaio C, Monckton DG, Kwak S, Holmans P, Jones L, MacDonald ME, Long JD, Gusella JF. Genetic modifiers of Huntington disease differentially influence motor and cognitive domains. Am J Hum Genet 2022;109(5):885-899
- 83. Lobanov SV, McAllister B, Mc-Dade-Kumar M, Landwehrmeyer GB, Orth M, Rosser AE; REGIST-RY Investigators of the European Huntington's disease network, Paulsen JS; PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group, Lee JM, MacDonald ME, Gusella JF, Long JD, Ryten M, Williams NM, Holmans P, Massey TH, Jones L. Huntington's disease age at motor onset is modified by the tandem hexamer repeat in TCERG1. NPJ Genom Med 2022 Sep 5;7(1):53
- 84. Ludolph AC.Editorial: Amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol 2022;35(5):658-659
- 85. 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
- 86. Maier A, Gaudlitz M, Grehl T,

Weyen U, Steinbach R, Grosskreutz J, Rödiger A, Koch JC, Lengenfeld T, Weydt P, Günther R, Wolf J, Baum P, Metelmann M, Dorst J, Ludolph AC, Kettemann D, Norden J, Koc RY, Walter B, Hildebrandt B, Münch C, Meyer T, Spittel S. Use and subjective experience of the impact of motorassisted movement exercisers in people with amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter observational study. Sci Rep 2022;12(1):9657

- 87. Malara M, Lutz AK, Incearap B, Bauer HF, Cursano S, Volbracht K, Lerner JJ, Pandey R, Delling JP, Ioannidis V, Arévalo AP, von Bernhardi JE, Schön M, Bockmann J, Dimou L, Boeckers TM. SHANK3 deficiency leads to myelin defects in the central and peripheral nervous system. Cell Mol Life Sci 2022;79(7):371
- 88. Massa F, Halbgebauer S, Barba L, Oeckl P, Gómez de San José N, Bauckneht M, Lanfranchi F, Vigo T, Arnaldi D, Pardini M, Morbelli S, Chincarini A, Barthel H, Otto M, Nobili F. Exploring the brain metabolic correlates of process-specific CSF biomarkers in patients with MCI due to Alzheimer's disease: preliminary data. Neurobiol Aging 2022;117:212-221
- 89. McAllister B, Donaldson J, Binda CS, Powell S, Chughtai U, Edwards G, Stone J, Lobanov S, Elliston L, Schuhmacher LN, Rees E, Menzies G, Ciosi M, Maxwell A, Chao MJ, Hong EP, Lucente D, Wheeler V, Lee JM, MacDonald ME, Long JD, Aylward EH, Landwehrmeyer GB, Rosser AE; REGISTRY Investigators of the European Huntington's disease network, Paulsen JS; PREDICT-

- HD Investigators of the Huntington Study Group, Williams NM, Gusella JF, Monckton DG, Allen ND, Holmans P, Jones L, Massey TH. Exome sequencing of individuals with Huntington's disease implicates FAN1 nuclease activity in slowing CAG expansion and disease onset. Nat Neurosci 2022;25(4):446-457
- 90. McCarthy J, 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 Mendonça A, Tagliavini F, Santana I. Butler C. Gerhard A. Danek A. Levin J, Otto M, Frisoni G, Ghidoni R, Sorbi S, Jiskoot LC, Seelaar H, van Swieten JC, Rohrer JD, Iturria-Medina Y, Ducharme S; GENetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI). Data-driven staging of genetic frontotemporal dementia using multi-modal MRI. Hum Brain Mapp 2022;43(6):1821-1835
- 91. Michels J. van der Wurp H. Kalbe E, Rehberg S, Storch A, Linse K, Schneider C, Gräber S, Berg D, Dams J. Balzer-Geldsetzer M. Hilker-Roggendorf R, Oberschmidt C, Baudrexel S, Witt K, Schmidt N, Deuschl G, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Liepelt-Scarfone I, Spottke A, Roeske S, Wüllner U, Wittchen HU, Riedel O, Kassubek J, Dodel R, Schulz JB, Costa AS, Reetz K. Long-Term Cognitive Decline Related to the Motor Phenotype in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis 2022;12(3):905-916
- Michels S, Widmann P, Rapp D, Willkomm F, Ludolph AC, Dorst J. Predictive parameters of early respiratory decline in amyotro-

- phic lateral sclerosis. Eur J Neurol 2022;29(11):3170-3176
- 93. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, Sobue G, Bucelli RC, Chiò A, Van Damme P, Ludolph AC, Glass JD, Andrews JA, Babu S, Benatar M, McDermott CJ, Cochrane T, Chary S, Chew S, Zhu H, Wu F, Nestorov I, Graham D, Sun P, McNeill M, Fanning L, Ferguson TA, Fradette S; VALOR and OLE Working Group. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med 2022;387(12):1099-1110
- 94. Moore K, Convery R, Bocchetta M, Neason M, Cash DM, Greaves C, Russell LL, Clarke MTM, Peakman G. van Swieten J. Jiskoot L. Moreno F, Barandiaran M, Sanchez-Valle R, Borroni B, Laforce R Jr, Doré MC, Masellis M, Tartaglia MC, Graff C, Galimberti D, Rowe JB, Finger E, Synofzik M, Karnath HO, Vandenberghe R, de Mendonça A, Maruta C, Tagliavini F, Santana I, Ducharme S, Butler C, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Warren JD, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative, GENFI\*. A modified Camel and Cactus Test detects presymptomatic semantic impairment in genetic frontotemporal dementia within the GENFI cohort. Appl Neuropsychol Adult 2022;29(1):112-119
- 95. Müller HP, Nagel AM, Keidel F, Wunderlich A, Hübers A, Gast LV, Ludolph AC, Beer M, Kassubek J. Relaxation-weighted 23Na magnetic resonance imaging maps regional patterns of abnormal sodium concentrations in amyotrophic lateral sclerosis. Ther Adv Chronic Dis 2022;13:20406223221109480 (1-8)

- 96. Müller K, Oh KW, Nordin A, Panthi S, Kim SH, Nordin F, Freischmidt A, Ludolph AC, Ki CS, Forsberg K, Weishaupt J, Kim YE, Andersen PM. De novo mutations in SOD1 are a cause of ALS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022;93(2):201-206
- 97. Münch M, Müller HP, Behler A, Ludolph AC, Kassubek J. Segmental alterations of the corpus callosum in motor neuron disease: A DTI and texture analysis in 575 patients. Neuroimage Clin 2022;35:103061
- 98. Muqaku B, Oeckl P. Peptidomic Approaches and Observations in Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci 2022;23(13):7332
- 99. Mylius V, Perez Lloret S, Brook CS, Krüger MT, Hägele-Link S, Gonzenbach R, Kassubek J, Bohlhalter S, Lefaucheur JP, Timmermann L, Kägi G, Brugger F, Ciampi de Andrade D, Möller JC. Die neue Parkinson Schmerz Klassifikation (PSK). Nervenarzt 2022;93(10):1019-1027
- Nasios G, Messinis L, Dardiotis E, Kassubek J. Communication, Feeding and Swallowing Disorders in Neurological Diseases. Behav Neurol 2022;2022:9851424
- 101. Nelson A, Russell LL, Peakman G, Convery RS, Bouzigues A, Greaves CV, Bocchetta M, Cash DM, van Swieten JC, Jiskoot L, Moreno F, Sanchez-Valle R, Laforce R, Graff C, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Borroni B, Finger E, Synofzik M, Galimberti D, Vandenberghe R, de Mendonça A, Butler CR, Gerhard A, Ducharme S, Le Ber I, Santana I, Pasquier F, Levin J, Otto M, Sorbi S, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative (GENFI). The CBI-R detects early

- behavioural impairment in genetic frontotemporal dementia. Ann Clin Transl Neurol 2022;9(5):644-658
- 102. Neueder A, Kojer K, Hering T, Lavery DJ, Chen J, Birth N, Hallitsch J, Trautmann S, Parker J, Flower M, Sethi H, Haider S, Lee JM, Tabrizi SJ, Orth M. Abnormal molecular signatures of inflammation, energy metabolism, and vesicle biology in human Huntington disease peripheral tissues. Genome Biol 2022;23(1):189
- 103. Nguyen QTR, Ortigoza Escobar JD, Burgunder JM, Mariotti C, Saft C, Hjermind LE, Youssov K, Landwehrmeyer GB, Bachoud-Lévi AC. Combining Literature Review With a Ground Truth Approach for Diagnosing Huntington's Disease Phenocopy. Front Neurol 2022;13:817753
- 104. Nguyen QTR, Ortigoza Escobar JD, Burgunder JM, Mariotti C, Saft C, Hjermind LE, Youssov K, Landwehrmeyer GB, Bachoud-Lévi AC. Corrigendum: Combining Literature Review With a Ground Truth Approach for Diagnosing Huntington's Disease Phenocopy. Front Neurol 2022;13:891800
- 105. Oeckl P, Wagemann O, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, Nuebling G, Prix C, Loosli SV, Wlasich E, Danek A, Steinacker P, Ludolph AC, Levin J, Otto M. Serum Beta-Synuclein Is Higher in Down Syndrome and Precedes Rise of pTau181. Ann Neurol 2022;92(1):6-10
- 106. 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, Fin-

ger 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 Psych 2022;93(3):336-339

107. Onur OA, Wolff-Menzler C, von Arnim CAF, Jessen F, Fink GR, Wiltfang J, Laske C, Schneider A, Levin J, Oberstein T, Kornhuber J, Oberhauser F, Gallinat J, Dodel R, Otto M, Peters O, Teipel S, Duezel E, Riemenschneider M, Flöel A, Perneczky R, Reetz K, Schulz JB, Hausner L, Grimmer T, Frölich L. [The Cost of Early Diagnosis of Cognitive Decline in German Memory Clinics]. Fortschr Neurol Psychiatr 2022;90(7-08):361-367

Peakman G. Russell LL. Con-108. very RS, Nicholas JM, Van Swieten JC, Jiskoot LC, Moreno F, Sanchez-Valle R, Laforce R, Graff C, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Borroni B, Finger E, Synofzik M, Galimberti D, Vandenberghe R, de Mendonca A, Butler CR, Gerhard A, Ducharme S, Le Ber I, Tagliavini F, Santana I, Pasquier F, Levin J, Danek A, Otto M, Sorbi S, Rohrer JD: Genetic FTD Initiative (GENFI). Comparison of clinical rating scales in genetic frontotemporal dementia within the GENFI cohort. J Neurol Neurosurg Psych 2022;93(2):158-168

109. 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, Cud-kowicz 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 2022; 59(1):683-702

110. Ponce-de-Leon M, Hannemann A, Linseisen J, Nauck M, Lerch MM, Bülow R, Völzke H, Friedrich N, Kassubek J, Müller HP, Baumeister SE, Meisinger C. Links between ectopic and abdominal fat and systemic inflammation: New insights from the SHIP-Trend study. Dig Liver Dis 2022;54(8):1030-1037

111. Poos JM, Moore KM, Nicholas J, Russell LL, Peakman G, Convery RS, Jiskoot LC, van der Ende E, van den Berg E, Papma JM, Seelaar H, Pijnenburg YAL, Moreno F, Sanchez-Valle R, Borroni B, Laforce R. Masellis M. Tartaglia C. Graff C, Galimberti D, Rowe JB, Finger E, Synofzik M, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tiraboschi P, Santana I, Ducharme S, Butler C, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Le Ber I, Pasquier F, van Swieten JC, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative (GENFI). Cognitive composites for genetic frontotemporal dementia: GENFI-Cog. Alzheimers Res Ther 2022;14(1):10

112. 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 evalu-

- ation of patients with epilepsy: influence of field strength and sequence selection: a systematic review and meta-analysis from the E-PILEPSY Consortium. Epileptic Disord 2022;24(2):323-342
- 113. Rauch S, Müller HP, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Kassubek J, Althaus K. Andexanet Alfa for Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage: Observational Cohort Study. J Clin Med 2022;11(12):3399
- 114. Rodrigues FB, Owen G, Sathe S, Pak E, Kaur D, Ehrhardt AG, Lifer S, Townhill J, Schubert K, Leavitt BR, Guttman M, Bang J, Lewerenz J, Levey J; HDClarity Investigators, Sampaio C, Wild EJ. Safety and Feasibility of Research Lumbar Puncture in Huntington's Disease: The HDClarity Cohort and Bioresource. J Huntingtons Dis 2022;11(1):59-69
- 115. 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-ofinterest-based DTI study. J Neurol 2022;269 (5):2619-2626
- 116. Rosenbohm A, Pott H, Thomsen M, Rafehi H, Kaya S, Szymczak S, Volk AE, Mueller K, Silveira I, Weishaupt JH, Tönnies H, Seibler P, Zschiedrich K, Schaake S, Westenberger A, Zühlke C, Depienne C, Trinh J, Ludolph AC, Klein C, Bahlo M, Lohmann K. Familial Cerebellar Ataxia and Amyotrophic Lateral Sclerosis/Frontotemporal Dementia with DAB1 and C9ORF72 Repeat Expansions: An 18-Year Study. Mov Disord 2022;37(12):2427-2439
- 117. Ruf WP, Hannon E, Freisch-

- midt A, Grozdanov V, Brenner D, Müller K, Knehr A, Günther K, Dorst J, Ammerpohl O, Danzer KM, Mill J, Ludolph AC, Weishaupt JH. Methylome analysis of ALS patients and presymptomatic mutation carriers in blood cells. Neurobiol Aging 2022;116:16-24
- 118. Ruf WP, Palmer A, Dörfer L, Wiesner D, Buck E, Grozdanov V, Kassubek J, Dimou L, Ludolph AC, Huber-Lang M, Danzer KM. Thoracic trauma promotes alpha-Synuclein oligomerization in murine Parkinson's disease. Neurobiol Dis 2022;174: 105877 (1-9)
- 119. Scutelnic A, Krzywicka K, Mbroh J, van de Munckhof A, van Kammen MS. de Sousa DA. Lindgren E, Jood K, Günther A, Hiltunen S, Putaala J, Tiede A, Maier F, Kern R, Bartsch T, Althaus K, Ciccone A, Wiedmann M, Skjelland M. Medina A. Cuadrado-Godia E, Cox T, Aujayeb A, Raposo N, Garambois K, Payen JF, Vuillier F, Franchineau G, Timsit S, Bougon D, Dubois MC, Tawa A, Tracol C, De Maistre E, Bonneville F, Vayne C, Mengel A, Michalski D, Pelz J, Wittstock M, Bode F, Zimmermann J, Schouten J, Buture A. Murphy S. Palma V. Negro A. Gutschalk A, Nagel S, Schoenenberger S, Frisullo G, Zanferrari C, Grillo F, Giammello F, Martin MM, Cervera A, Burrow J, Esperon CG, Chew BLA, Kleinig TJ, Soriano C, Zimatore DS, Petruzzellis M, Elkady A. Miranda MS, Fernandes J. Vogel ÅH, Johansson E, Philip AP, Coutts SB, Bal S, Buck B, Legault C, Blacquiere D, Katzberg HD, Field TS, Dizonno V, Gattringer T, Jacobi C, Devroye A, Lemmens R, Kristoffersen ES, di Poggio MB,

- Ghiasian M, Karapanayiotides T, Chatterton S, Wronski M, Ng K, Kahnis R, Geeraerts T, Reiner P, Cordonnier C, Middeldorp S, Levi M, van Gorp ECM, van de Beek D, Brodard J, Kremer Hovinga JA, Kruip MJHA, Tatlisumak T, Ferro JM, Coutinho JM, Arnold M, Poli S, Heldner MR. Management of Cerebral Venous Thrombosis Due to Adenoviral COVID-19 Vaccination. Ann Neurol 2022;92(4):562-573
- 120. Schön M, Nosanova A, Jacob C, Kraus JM, Kestler HA, Mayer B, Feldengut S, Amunts K, Del Tredici K, Boeckers TM, Braak H. A comparative study of pre-alpha islands in the entorhinal cortex from selected primates and in lissencephaly. J Comp Neurol 2022;530(4):683-704
- 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 2022;269(3):1369-1374
- 122. Seckin M, Ricard I, Raiser T, Heitkamp N, Ebert A, Prix C, Levin J, Diehl-Schmid J, Riedl L, Roßmeier C, Hoen N, Schroeter ML, Marschhauser A, Obrig H, Benke T, Kornhuber J, Fliessbach K, Schneider A, Wiltfang J, Jahn H, Fassbender K, Prudlo J, Lauer M, Duning T, Wilke C, Synofzik M, Anderl-Straub S, Semler E, Lombardi J, Landwehrmeyer B, Ludolph A, Otto M, Danek A; German FTLD consortium. Utility of the Repeat and Point Test for Subtyping Patients With Primary Progressive Aphasia. Alzheimer Dis Assoc Disord 2022;36(1):44-51
- 123. Seefelder M, Klein FAC, Landwehrmeyer B, Fernández-

- Busnadiego R, Kochanek S. Huntingtin and Its Partner Huntingtin-Associated Protein 40: Structural and Functional Considerations in Health and Disease. J Huntingtons Dis 2022;11(3):227-242
- Sogorb-Esteve A, Nilsson J, 124. Swift IJ, Heller C, Bocchetta M, Russell LL, Peakman G, Convery RS, van Swieten JC, Seelaar H, Borroni B, Galimberti D, Sanchez-Valle R, Laforce R Jr, Moreno F, Synofzik M, Graff C, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Vandenberghe R, Finger E, Tagliavini F, Santana I, Butler CR, Ducharme S. Gerhard A. Danek A. Levin J. Otto M, Sorbi S, Le Ber I, Pasquier F, Gobom J, Brinkmalm A, Blennow K, Zetterberg H, Rohrer JD; GENetic FTD Initiative.Differential impairment of cerebrospinal fluid synaptic biomarkers in the genetic forms of frontotemporal dementia.Alzheimers Res Ther 2022;14(1):118
- 125. Sommer D, Rajkumar S, Seidel M, Aly A, Ludolph A, Ho R, Boeckers TM, Catanese A. Aging-Dependent Altered Transcriptional Programs Underlie Activity Impairments in Human C9orf72-Mutant Motor Neurons. Front Mol Neurosci 2022;15:894230
- 126. Staffaroni AM, Quintana M, Wendelberger B, Heuer HW, Russell LL, Cobigo Y, Wolf A, Goh SM, Petrucelli L, Gendron TF, Heller C, Clark AL, Taylor JC, Wise A, Ong E, Forsberg L, Brushaber D, Rojas JC, VandeVrede L, Ljubenkov P, Kramer J, Casaletto KB, Appleby B, Bordelon Y, Botha H, Dickerson BC, Domoto-Reilly K, Fields JA, Foroud T, Gavrilova R, Geschwind D, Ghoshal N, Goldman J, Graff-

Radford Graff-Radford J. Grossman M, Hall MGH, Hsiung GY, Huey ED, Irwin D, Jones DT, Kantarci K, Kaufer D, Knopman D, Kremers W, Lago AL, Lapid MI, Litvan I, Lucente D, Mackenzie IR, Mendez MF. Mester C. Miller BL. Onyike CU, Rademakers R, Ramanan VK, Ramos EM, Rao M, Rascovsky K, Rankin KP, Roberson ED. Savica R. Tartaglia MC. Weintraub S, Wong B, Cash DM, Bouzigues A, Swift IJ, Peakman G, Bocchetta M, Todd EG, Convery RS, Rowe JB, Borroni B, Galimberti D, Tiraboschi P, Masellis M, Finger E, van Swieten JC, Seelaar H, Jiskoot LC, Sorbi S, Butler CR, Graff C, Gerhard A, Langheinrich T, Laforce R, Sanchez-Valle R, de Mendonça A, Moreno F, Synofzik M, Vandenberghe R, Ducharme S, Le Ber I, Levin J, Danek A, Otto M, Pasquier F, Santana I, Kornak J, Boeve BF, Rosen HJ, Rohrer JD, Boxer AL; Frontotemporal Dementia Prevention Initiative (FPI) Investigators. Temporal order of clinical and biomarker changes in familial frontotemporal dementia. Nat Med 2022;28(10):2194-2206

127. Steinmetz K, Rudic B, Borggrefe M, Müller K, Siebert R, Rottbauer W, Ludolph A, Buckert D, Rosenbohm A. J wave syndromes in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. J Neurol 2022;269(7):3690-3699

128. Stolte B, Schreiber-Katz O, Günther R, Wurster CD, Petri S, Osmanovic A, Freigang M, Uzelac Z, Leo M, von Velsen O, Bayer W, Dittmer U, Kleinschnitz C, Hagenacker T. Prevalence of Anti-Adeno-Associated Virus Serotype 9 Antibodies in Adult Patients with

Spinal Muscular Atrophy. Hum Gene Ther 2022;33(17-18):968-976

129. Taranu D, Tumani H, Holbrook J, Tumani V, Uttner I, Fissler P. The TRACK-MS Test Battery: A very brief tool to track Multiple Sclerosis-related cognitive impairment. Biomedicines 2022;10(11),2975

130. Traub J, Otto M, Sell R, Homola GA, Steinacker P, Oeckl P, Morbach C, Frantz S, Pham M, Störk S, Stoll G, Frey A. Serum glial fibrillary acidic protein indicates memory impairment in patients with chronic heart failure. ESC Heart Fail 2022;9(4):2626-2634

131. Traub J, Otto M, Sell R, Göpfert D, Homola G, Steinacker P, Oeckl P, Morbach C, Frantz S, Pham M, Störk S, Stoll G, Frey A. Serum phosphorylated tau protein 181 and neurofilament light chain in cognitively impaired heart failure patients. Alzheimers Res Ther 2022;14(1):149

132. 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

2022;145(5):1805-1817

133. van der Ende EL, Heller C, Sogorb-Esteve A, Swift IJ, Mc-Fall D, Peakman G, Bouzigues A, Poos JM, Jiskoot LC, Panman JL, Papma JM, Meeter LH, Dopper EGP, Bocchetta M, Todd E, Cash D, Graff C, Synofzik M, Moreno F, Finger E, Sanchez-Valle R, Vandenberghe R, Laforce R Jr, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Butler C, Ducharme S, Gerhard A, Danek A, Levin J, Pijnenburg YAL, Otto M, Borroni B, Tagliavini F, de Mendonca A, Santana I, Galimberti D, Sorbi S, Zetterberg H, Huang E, van Swieten JC, Rohrer JD, Seelaar H; Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI). Elevated CSF and plasma complement proteins in genetic frontotemporal dementia: results from the GENFI study. J Neuroinflammation 2022;19(1):217

134. 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. Author Correction: Common and rare variant association analyses in amyotrophic lateral sclerosis identify 15 risk loci with distinct genetic architectures and neuron-specific biology. Nat Genet 2022;54(3):361

135. van Rumund A, Esselink RAJ, Berrevoets-Aerts MB, Otto M, Bloem BR, Verbeek MM. Factors associated with mortality in early stages of parkinsonism. NPJ Parkinsons Dis 2022;8(1):67

136. Van Schoor E, Ospitalieri S, Moonen S, Tomé SO, Ronisz A, Ok O, Weishaupt J, Ludolph AC, Van Damme P, Van Den Bosch L, Thal DR. Increased pyroptosis activation in white matter microglia is associated with neuronal loss in ALS motor cortex. Acta Neuropathol 2022;144(3):393-411

137. Vernikouskaya I, Müller HP, Felbel D, Roselli F, Ludolph AC, Kassubek J, Rasche V. Body fat compartment determination by encoder-decoder convolutional neural network: application to amyotrophic lateral sclerosis. Sci Rep 2022;12(1):5513

138. Warnecke T, Schäfer KH, Claus I, Del Tredici K, Jost WH. Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. NPJ Parkinsons Dis 2022;8(1):31

139. Wilke C, Reich S, van Swieten JC, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R, Graff C, Galimberti D, Rowe JB, Masellis M, Tartaglia MC, Finger E, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tagliavini F, Santana I, Duchar-

me S, Butler CR, Gerhard A, Levin J, Danek A, Otto M, Frisoni G, Ghidoni R, Sorbi S, Bocchetta M, Todd E, Kuhle J, Barro C; Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI), Rohrer JD, Synofzik M. Stratifying the Presymptomatic Phase of Genetic Frontotemporal Dementia by Serum NfL and pNfH: A Longitudinal Multicentre Study. Ann Neurol 2022;91(1):33-47

140. Wilson KM, Katona E, Glaria I, Carcolé M, Swift IJ, Sogorb-Esteve A, Heller C, Bouzigues A, Heslegrave AJ, Keshavan A, Knowles K, Patil S, Mohapatra S, Liu Y, Goval J. Sanchez-Valle R. Laforce RJ, Synofzik M, Rowe JB, Finger E. Vandenberghe R, Butler CR, Gerhard A, Van Swieten JC, Seelaar H, Borroni B, Galimberti D, de Mendonça A, Masellis M, Tartaglia MC, Otto M, Graff C, Ducharme S, Schott JM, Malaspina A, Zetterberg H, Boyanapalli R, Rohrer JD, Isaacs AM; Genetic FTD Initiative (GENFI). Development of a sensitive trial-ready poly(GP) CSF biomarker assav for C9orf72associated frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psych 2022;93(7):761-771

141. Witzel S, Maier A, Steinbach R, Grosskreutz J, Koch JC, Sarikidi A, Petri S, Günther R, Wolf J, Hermann A, Prudlo J, Cordts I, Lingor P, Löscher WN, Kohl Z, Hagenacker T, Ruckes C, Koch B, Spittel S, Günther K, Michels S, Dorst J, Meyer T, Ludolph AC; German Motor Neuron Disease Network (MND-NET). Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With

- Amyotrophic Lateral Sclerosis. JAMA Neurol 2022;79(2):121-130
- 142. Witzel S, Wagner M, Zhao C, Kandler K, Graf E, Berutti R, Oexle K, Brenner D, Winkelmann J, Ludolph AC. Fast versus slow disease progression in amyotrophic lateral sclerosis-clinical and genetic factors at the edges of the survival spectrum. Neurobiol Aging 2022;119:117-126
- 143. Woollacott IOC, Swift IJ, Sogorb-Esteve A. Heller C. Knowles K, Bouzigues A, Russell LL, Peakman G, Greaves CV, Convery R, Heslegrave A, Rowe JB, Borroni B, Galimberti D, Tiraboschi P, Masellis M, Tartaglia MC, Finger E. van Swieten JC. Seelaar H. Jiskoot L, Sorbi S, Butler CR, Graff C, Gerhard A, Laforce R, Sanchez-Valle R, de Mendonça A, Moreno F, Synofzik M, Vandenberghe R, Ducharme S, Ber IL, Levin J, Otto M, Pasquier F, Santana I, Zetterberg H, Rohrer JD; Genetic FTD Initiative, GENFI. CSF glial markers are elevated in a subset of patients with genetic frontotemporal dementia. Ann Clin Transl Neurol 2022;9(11):1764-1777
- 144. Yilmazer-Hanke D, Ouali Alami N, Fang L, Klotz S, Kovacs GG, Pankratz H, Weis J, Katona I, Scheuerle A, Streit WJ, Del Tredici K. Differential glial chitotriosidase 1 and chitinase 3-like protein 1 expression in the human primary visual cortex and cerebellum after global hypoxia-ischemia. Neuroscience 2022;506:91-113
- 145. Yousefzadeh-Nowshahr E, Winter G, Bohn P, Kneer K, von Arnim CAF, Otto M, Solbach C, Anderl-Straub S, Polivka D, Fissler P, Strobel J, Kletting P, Riepe MW,

- Higuchi M, Glatting G, Ludolph A, Beer AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Quantitative analysis of regional distribution of tau pathology with 11C-PBB3-PET in a clinical setting. PLoS One 2022;17(4):e0266906
- 146. Zhang J, Li Z, Chandrasekar A, Li S, Ludolph A, Boeckers TM, Huber-Lang M, Roselli F, Olde Heuvel F. Fast Maturation of Splenic Dendritic Cells Upon TBI Is Associated With FLT3/FLT3L Signaling. Front Immunol 2022;13:824459





