

KLINIKBERICHT

Universitätsklinik für Neurologie Ulm

2023

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





Impressum

Herausgeber:

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie
RKU – Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm gGmbH

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

	Seite
Impressum	1
1.0 Vorwort / Foreword	4
2.0 Mitarbeiter 2023 / Staff 2023	12
3.0 Preise 2023 / Awards 2023	20
4.0 Spezialsprechstunden und Klinische Schwerpunkte Inpatient and outpatient clinic	22
4.1 Motoneuronerkrankungen / Motor Neuron Disease	23
4.2 Botulinumtoxin Therapie und Dystonie Botulinum Toxin and Dystonia Treatment	28
4.3 Demenzerkrankungen / Dementia Diseases	
a. Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde) / Clinical care (memory consultation)	32
b. Frontotemporale Demenzen / Frontotemporal dementias	37
c. Zerebrale Mikroangiopathie / Cerebral microangiopathy	41
4.4 Dysphagie-, Aphasie- und Dysarthrie-Diagnostik und - Therapie Dysphagia-, Aphasia- and Dysarthria-Diagnostic and - Therapy	44
4.5 Elektrophysiologisches Labor und Neuromuskulärer Ultraschall Electrophysiological laboratory and Neuromuscular ultrasound	48
4.6 Entzündliche ZNS- Erkrankungen & Multiple Sklerose Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis	51
4.7 Epilepsie & Schlafmedizin / Epilepsy & sleep medicine	57
4.8 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen / Bewegungsstörungen Extrapyramidal Movement Disorders	67
4.9 Huntington-Zentrum / Huntington's Disease Center	72
4.10 Neuromuskuläre Erkrankungen / Neuromuscular Outpatient Clinic	83
4.11 Neuroonkologie / Neuro-oncology	89
4.12 Post-COVID Ambulanz / Post-COVID Outpatient Unit	96
4.13 Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation Neurological and Neuropsychological Rehabilitation	100
4.14 Kopfschmerzerkrankungen und neuropathische Schmerzsyndrome Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes	103
4.15 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen Vertigo and Balance Disorders Outpatient Clinic	107
4.16 Neurourologie / Neuro-urology	110
4.17 Schlaganfallambulanz / Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe Cerebrovascular policlinic / Cerebrovascular Working Group	114
4.18 Stroke Unit / Stroke Unit	119
4.19 Notaufnahme / Emergency Unit	123
4.20 Intensivstation / Intensive Care Unit	126
4.21 Geriatrie in der Neurologie / Geriatrics in Neurology	128

5.0 Forschungsbereiche, Laboratorien / Research areas, Laboratories	136
5.1 Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen Amyotrophic Lateral Sclerosis / Models of Motor System Disorders	137
5.2 Epidemiologisches ALS-FTD-Register Schwaben Epidemiological ALS FTD Registry Swabia	140
5.3 Neurologisches Aphereseund Therapiezentrum (NATZ) Neurological Center for Apheresis and Therapies (NATZ)	145
5.4 Klinische Neuroanatomie: Pathoanatomie neurodegenerativer Erkrankungen (AG Braak & Del Tredici-Braak) Clinical Neuroanatomy: Pathoanatomy of neurodegenerative diseases (WG Braak & Del Tredici-Braak)	149
5.5 Anatomie und Pathologie zerebrovaskulärer Erkrankungen (AG Yilmazer-Hanke) Clinical Neuroanatomy: Anatomy and Pathology of Cerebrovascular Disorders (WG Yilmazer-Hanke)	152
5.6 Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie Laboratory for CSF diagnostics and clinical neurochemistry	159
5.7 Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS Molecular Genetics and Epigenetics of ALS	166
5.8 Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration Molecular mechanisms of neurodegeneration	170
5.9 Muskellabor / Muscle laboratory	176
5.10 Neurochemie und Neurodegeneration Neurochemistry and Neurodegeneration	179
5.11 Neuroproteomics und Biomarkerforschung Neuroproteomics and Biomarker Research	190
5.12 Neuropsychologie / Neuropsychology	199
5.13 a. Computational NeuroImaging / Computational NeuroImaging b. Sektion Neurophysiologie / Section Neurophysiology	212 227
5.14 Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington Molecular and cellular changes in Huntington's disease	231
5.15 Interdisziplinäre Spezialsprechstunde für Betroffene mit Phelan McDermid-Syndrom (Deletionssyndrom 22q13) Interdisciplinary consultation hours – Phelan McDermid Syndrome 22q13	238
5.16 Ultraschalllabor / Ultrasound laboratory	241
5.17 Klinisches Studienzentrum / Center for Clinical Research	245
5.18 Systemische Neurowissenschaften / Systemic neurosciences	248
5.19 Molekulare und Translationale Neurowissenschaften Molecular and Translational Neuroscience; MTN	253
6.0 Fortbildungen und Veranstaltungen / Lectures	258
7.1 Lehre / Teaching	266
8.0 Habilitationen / Promotionen / Theses	274
9.0 Publikationen / Publications	278

1

Vorwort
Foreword



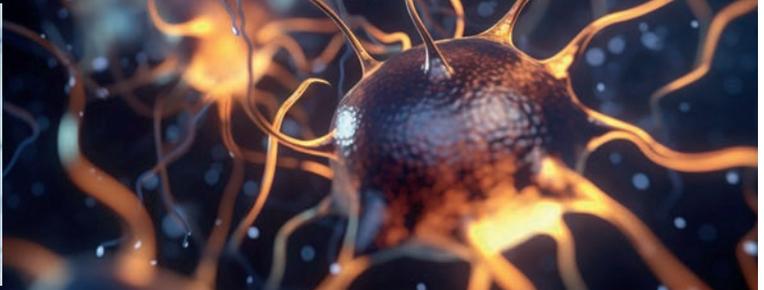
1. Vorwort



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

im Jahr 2023 ist Normalität eingeleitet. Es konnte eine wohltuende Stabilisierung des Klinikbetriebs beobachtet werden, aber auch ein deutlicher Anstieg der Patientenzahl; dies bezieht sich sowohl auf die elektiven als auch auf die Notfallpatienten (dieses Jahr das erste Mal mehr als 5.000). Auch die Wellen, die die Übernahme des RKU durch das Land Baden-Württemberg geschlagen hat, haben sich inzwischen glätten lassen. Endlich geht es auch mit dem Neubau des DZNE-Gebäude weiter; auch der seit langem geplante Ausbau der neurologischen Klinik ist in raschen Schritten weiterentwickelt worden und praktisch abgeschlossen. So haben wir im Jahr 2023 eine neue Station für die Epileptologie eröffnen können. Dies schließt 6 Monitoring-Betten für die prächirurgische Epilepsiediagnostik mit ein; gleich benachbart sind die 8 Betten für die Schlafdiagnostik, die von Frau Oberärztin Dr. Lang geleitet werden. Wir sind insbesondere froh darüber, dass wir diese Bereiche, die in Deutschland doch häufig separat sind, hier in eine

1. Foreword



Dear Colleagues:

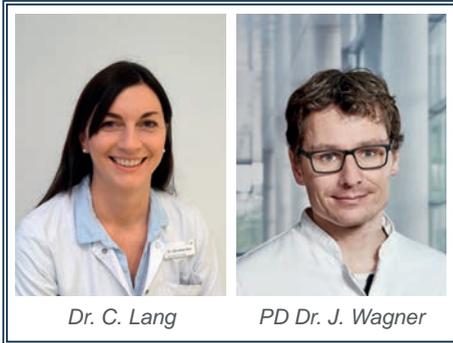
A state of normalcy returned during the year 2023. A beneficial stabilization of hospital operations could be observed, as well as a significant increase in the number of patients; this included both those on an elective and emergency basis – more than 5,000 for the first time this year. In addition, the waves caused by the takeover of the RKU through the state of Baden-Württemberg have also been calmed. Finally, the construction of the new DZNE building continues to progress. The long-planned expansion of the neurology clinic has also further developed in rapid steps and is practically completed. In 2023, for example, we were able to open a new ward for epileptology. This includes 6 monitoring beds for pre-surgical epilepsy diagnostics; directly next door are the 8 beds for sleep diagnostics headed by our senior physician Dr. Christina Lang. I am particularly pleased that we have integrated these areas, which are often separate in Germany, into a common structure in Ulm – this is mainly thanks to two of our senior physicians, PD Dr. Jan

gemeinsame Struktur integriert haben; dies ist vor allem den beiden Oberärzten Herrn PD Dr. Wagner und Frau Dr. Lang zu verdanken.

Wagner and Dr. Christina Lang.

We inaugurated the initial Phase-B beds; a more rapid approach was prevented by the nursing staff shortage that also exists in our country. However, I can already say that we can at least double the number of beds opened in the course of the first half of 2024.

In addition, the size of the neurological therapy unit (NATZ), which includes chemotherapy, antisense oligonucleotides therapies, infusion therapies (immunoglobulins), immunoabsorption, and plasmapheresis, was tripled. This reflects the developments taking place within the field of modern neurology.



Dr. C. Lang

PD Dr. J. Wagner

Wir haben die ersten Betten der Phase-B eingeweiht; eine schnellere Vorgehensweise wurde durch den auch bei uns existierenden Pflegekräftemangel verhindert; allerdings kann ich jetzt schon sagen, dass wir die Zahl der eröffneten Betten im Laufe des 1. Halbjahres 2024 mindestens verdoppeln können.



Einweihung der Phase-B

Auch die Größe der neurologischen Therapieeinheit (NATZ), die ja Chemotherapien, Therapien mit Antisense-

2023 was Dr. Dr. Kelly Del Tredici-Braak's and Prof. Heiko Braak's final year in the Neurology Department

Oligonukleotiden, Infusionstherapien (Immunglobuline), Immunadsorption und Plasmapherese mit beinhaltet, konnte verdreifacht werden. Dies spiegelt die Entwicklung des Fachs Neurologie wider.

Das Jahr 2023 war das letzte Jahr für Frau Dr. Dr. Kelly Del Tredici-Braak und Herrn Prof. Dr. Heiko Braak in der neurologischen Universitätsklinik Ulm. Herr Prof. Braak und Kelly Del Tredici-Braak haben die Rechte und Verpflichtungen, die mit einer Seniorprofessur verbunden sind, nicht weitergeführt. Wir alle danken beiden Kollegen für Ihre Aktivitäten in der „Arbeitsgemeinschaft klinische Neuroanatomie“. Beide waren uns ein tägliches Vorbild, wir sind auf die Ergebnisse von 15 Jahren Arbeit gemeinsam stolz.

at the University Clinic in Ulm. Prof. Braak and Dr. Dr. Kelly Del Tredici-Braak have decided not to extend their rights and obligations associated with a senior professorship or their research in their working group Clinical Neuroanatomy. All of us are grateful to both colleagues for their scientific contributions. Both have been role models for us on a daily basis, and we are proud of the results that have emerged from 15 years of working together. During the award ceremony of the German Society for Neurology for his life's work in November 2023 held in Berlin, Heiko Braak said that the past 15 years spent in Ulm had been very intense and very successful. I was especially pleased that he expressed his gratitude to all of us for our collaborative efforts. I was happy to have done so.



Frau Dr. Dr. Kelly Del Tredici-Braak und Herrn Prof. Dr. Heiko Braak

Heiko Braak sagte im Rahmen der Preisverleihung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für sein Lebens-

We have also were able to resume our cooperation with our colleagues in China, Mongolia, and Egypt. In August, I

werk im November 2023, dass er in den 15 Jahren, die er in Ulm gewesen ist, eine sehr intensive und erfolgreiche Zeit erlebt habe; wir haben uns besonders darüber gefreut, dass er uns allen für die Zusammenarbeit gedankt hat. Wir haben es gern getan.

Wir haben auch unsere Zusammenarbeit mit den Kollegen in China, der Mongolei und in Ägypten wiederaufnehmen können. Im August 2023 haben wir die Beijing University besucht und Vorträge gehalten; ein Gegenbesuch wurde Ende Oktober / Anfang November 2023 durchgeführt.

visited Beijing University and gave lectures there; a return visit was conducted at the end of October / beginning of November 2023.

These efforts resulted in the establishment of three new collaborative projects on autism (Prof. Tobias Böckers), ALS (Prof. Albert Ludolph), and cerebral microangiopathies and hemorrhages (PD Dr. Mona Laible), all of which have received funding. Our cooperation with Mongolia was also resumed, and in August a joint symposium on inflammatory CNS diseases was held in Ulaanbaatar.



Dies führte zum Aufbau von 3 neuen Kooperationsprojekten zu Autismus (Prof. Böckers), zur ALS (Prof. Ludolph) und zerebralen Mikroangiopathien und Blutungen (Frau PD Laible), die inzwischen finanziert sind. Auch die Zusammenarbeit mit der Mongolei wurde wiederaufgenommen, im August wurde ein gemeinsames Symposium zu entzündlichen ZNS-Erkrankungen in Ulaanbaatar durchgeführt.

Our cooperation with the German University of Cairo (GUC) and the Ain-Shams University was also pursued further; After many reciprocal visits, we began to establish a registry for amyotrophic lateral sclerosis in Cairo and for the surrounding area at the end of November / beginning of December. The registry reflects our registry in Swabia, Germany.



Besuch der Peking University Delegation in Ulm

Auch die Zusammenarbeit mit der German University of Cairo (GUC) sowie der Ain-Shams University wurde fortgeführt; nach vielfältigen gegenseitigen Besuchen begannen wir Ende November / Anfang Dezember ein Register für die Amyotrophe Lateralsklerose in Kairo und Umgebung aufzubauen; es spiegelt unser Register in Schwaben.

The collaboration with the French ALS group progressed, in particular with regard to the acquisition of new biomarkers during the preclinical phase of ALS.

We carried on in 2023 with our annual review courses for specialists in the field of neurology on Jüst.



Kairo Besuch

Die Zusammenarbeit mit der französischen ALS-Gruppe wurde fortgeführt, insbesondere um neue Biomarker in der präklinischen Phase der ALS zu erfassen.

Wir haben unser jährliches Facharztrepetitorium in Juist weitergeführt.

There were also long-standing colleagues from whom we had to bid goodbye in 2023. First and foremost, PD Dr. Katharina Althaus, who assumed the direction of the neurology clinic in Göppingen and invited us to her introductory symposium on 28 October 2023.



Es gab auch langjährige Kolleginnen und Kollegen von denen wir uns verabschieden mussten. In erster Linie ist hier Frau PD Dr. Althaus zu nennen, die die Leitung der neurologischen Klinik in Göppingen übernahm und uns gleich am 28.10.2023 zu ihrem Einführungs-Symposium einlud.

Mr. Matthias Gruber, the manager of the Rehabilitation Clinic Ulm (RKU), also left us: For 11 years and through occasionally stormy times, he ensured that the necessary stability and calm prevailed in this hospital and thus also in the University Clinic for Orthopedics and Neurology, so that both

Auch Herr Geschäftsführer Gruber hat das RKU verlassen; er war über mehr als 10 Jahre, in teilweise stürmischen Zeiten, ein Garant dafür, dass in diesem Krankenhaus und damit auch der Universitätsklinik für Orthopädie und Neurologie die notwendige Stabilität und Ruhe herrschte, damit die Abteilungen sich weiterentwickeln konnten.

Abschließend kann gesagt werden, dass die Abteilung für Neurologie im Jahr 2023 klinisch weitergewachsen ist, der Patientenzuspruch steigerte sich deutlich. Auch die üblichen Messinstrumente für die wissenschaftliche Leistungsfähigkeit (Impact-Punkte, Fremdmittleinwerbung) wuchsen auf hohem Niveau. Noch zuversichtlicher stimmt, dass wir in den Sekretariaten, im Technischen Dienst, in der Pflege und im ärztlichen Bereich so gut besetzt sind, dass Sorgen um die Zukunft der Abteilung unnötig erscheinen.



departments could continue their development.

In closing, I can say that the Department of Neurology and its clinic continued to grow in 2023, with a significant increase in their appeal to patients. The usual instruments for assessing scientific performance (scientific impact, acquisition of outside funding) also increased at high levels. Even more optimistic is the fact that we are so well staffed in the secretarial pool, technical services, nursing, and medical teams, that worries about the department's future seem needless.

2

Mitarbeiter
Staff



Ärztlicher Direktor
Chairman of the Department

Prof. Dr. Ludolph, Albert C.



Leitender Oberarzt

Vice Chairman

Prof. Dr. Kassubek, Jan

Geschäftsführender Oberarzt/Oberärztin

Managing Senior physician

PD Dr. Althaus, Katharina (bis: 30.06.2023)

Prof. Dr. Tumani, Hayrettin

Oberärzte / Senior physicians

PD Dr. Brenner, David

Prof. Dr. Dorst, Johannes

Dr. Fathinia, Panteha

Dr. Gastl, Regina

PD Dr. Jesse, Sarah

Dr. Kassubek, Rebecca

Prof. Dr. Landwehrmeyer, G. Bernhard

Dr. med. Lang, Christina

PD Dr. Laible, Mona

Prof. Dr. Lewerenz, Jan

Dr. Dr. Lindenberg, Katrin

Dr. Müller, Susanne

PD Dr. Senel, Makbule

PD Dr. Wagner, Jan

Dr. Witzel, Simon

Dr. med. Ruf, Wolfgang

**Neurogeriatrie und Neurologische
 Rehabilitation, RKU***

Oberärztin / Senior physician*

Dr. med. Susanne Lutz-Schuhbauer

Prof. Dr. med. Rosenbohm, Angela

Ärztliche Mitarbeiter / Medical staff

Alexiou, Panagiotis

Alkhatib, Mahmoud

Dr. med. Alt, Laura

Dr. med. Barlescu, Lavinia

Bausewein Paula

Baysal, Leyla

Becker, Felicitas

Bleher, Laura (seit 01.12.2023)

Chadraabal, Khandmaa

Dr. med. Dodier, Dagmar

Elmas, Zeynep

Dr.med. Engelhardt, Kristina (bis: 30.06.2023)

Dr. med. Erhart, Deborah

Dr. med. Fangerau, Tanja

Dr. Fromm, Andrea

Forouhideh-Wiesenfarth

Dr. Graf, Karin

Greiner, Franziska

Hasanova, Lachin (seit 01.09.2023)

Dr. med. Herion, Isabelle (seit 01.04.2023)
Herrera, Francisco
Dr. med. Herrmann, Christine
Dr. Holbrook, Jill
Ileva, Silvia
Dr. med. Jung, Stefanie
Kirchmeier, Konstantin
Kramer, Kathrin
Dr. med. Kromer, Jana (seit 01.10.2023)
Dr. med. Keller, Johannes
Doctor medic Kremling, Florian
Dr. med. Lenker, Eva Maria (seit 15.05.2023)
Madejska, Joanna
Mahmoud, Assem
Dr. med. Mayer-Freitag, Kristina
Meier, Julia
Michel, Uliana
Mojib Yezdani Fatma
Med. Univ. Dr. Mühlbäck Alzbeta
Novikova, Liubov
Parlak, Ozlem
Dr. med. Polivka, Dörte
Dr. med. Rapp, Daniel
Dr. med. Römer, Vanessa
Dr. med. Schäper, Tatjana
Schaller-Nagengast, Jonas
Sorger, Lydia
Dr. Teumer, Veronika
Dr. med. Taranu, Daniela
Dr. med. univ. Uzelac, Zeljko
Vardakas, Ioannis
Dr. med. Vintonyak, Olga
Dr. med. Wassner, Anette
Dr. med. Weiland, Ulrike
Dr. med. Wiesenfarth, Maximilian
Wildermann, Thorsten
Dr. med. Wurster, Claudia

Radiologie im RKU / Radiology

PD Dr. Kreiser, Kornelia
Capatana, Cristian
Schneider, Ralf
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, Dorothee, 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. biol. hum. Anderl-Straub, Sarah
Dr. Abdelmoez, Alshaimaa
Dr. rer. nat. Buck, Eva
Ms Sc. Balz, Luisa
PhD stud. Verena Bopp
PhD student Decker, Lorena

Ms Sc. Finsel, Julia
 M. Sc. Psychologie Frank, Wiebke
 Gao, Yu
 Dr. rer. nat. Grozdanov, Veselin
 M. Sc. Helczyk, Olga
 PhD stud. Hakani, Marsela
 Dr. rer. nat. Halbgebauer, Steffen
 PhD stud. Hoschek, Franziska
 PhD stud. Jäger, Lea
 Dr. med. stud. Kaas, Anne-Mieke
 Khinda, Karamdeep (seit: 01.09.2023)
 PhD stud. Julia Kühlwein
 Dr. rer. nat. Olivia Küster (bis 30.04.23)
 Leibinger, Marco
 Dr. rer. nat. Lehmsiek, Vera
 Dr. Manaenko, Anantol
 PhD student Meier, Laura
 PhD student Menge, Sonja
 PhD stud. Miralles, Antonio
 Dr. rer. nat. Müller, Kathrin
 PhD student Nerea Gomez de San Jose
 Dr. Nespoli, Ester
 PhD stud. Aladdin Skaf
 M Sc. Spohn Stephanie, Psychologische
 Psychotherapeutin
 M.Sc. Schäling, Anna-Lena
 Dip. Psych. Tanevski, Uros
 Dr. rer. nat. Tripke, Sarah
 Dr. rer. nat. Tuzzi, Elisa
 M.Sc. Vazquez, Cynthia
 PhD stud. Vercrusse, Pauline
 Dr. Volbracht, Katrin
 Dr. rer. nat. von Einem, Björn
 PhD stud. Wagner, Maximilian
 M.Sc. Werner, Leonie
 Dr. rer. nat. Wiesner, Diana
 M.Sc. Winkler, Laura

Klinisches Studienzentrum / Clinical Study centre

Dr. rer. nat. Schuster, Joachim

Finance and accounting

Irina Lemmer, MBA

Huntington, Eventmanagement & Administration

Bernsdorff, Franziska

Huntington, Projektmanagement & Administration

Steck, Franziska

Sekretärinnen / Secretaries

Berginski, Ute

Gietzen, Hannah (seit 01.05.2023)

Hospes, Martina

König, Doris (bis 30.04.2023)

Ringeis, Patricia

Rittler, Carolin

Weber, Monika

Sekretärin Neurogeriatrie

Hauser, Kornelia

Stationssekretärinnen

Calli, Hilal

Mauser, Jutta

Margarido, Daniela (bis 31.01.2023)

Schneider, Susanne

Soyal, Aleyna (seit 01.10.2023)

Thanner-Schmid, Alexandra

Toth, Silvia

Zeciri, Arjeta

EDV, Mediengestaltung / IT

Ewert, David

EDV, Software Entwicklung / IT

Kühne, Ralph

Medizinische Dokumentare

Medical documentation

Barth, Katrin

Fetzer, Ulrike

Günther, Kornelia

Kelm, Theresia

Singer-Mikosch, Elisabeth

Tita, Felix

Türedi, Mehtap

Vitkin, Katja

Walter, Lisanne

Zanotti, Anita

Zeller, Annika

Technische Assistenten

Technical Assistants

Aksamija, Refika

Appel, Carmen

Baumann, Siegfried

Beer, Alice

Bück, Ramona

Christ, Tanja

Demirtas-Tuncer, Elif

Dreher, Nadine

Ehmke, Gabriele

Esmaili, Tahera

Feldengut, Simone

Giesler, Diana

Häring, Patricia

Holm, Joline

Hübsch, Sandra

Jäger, Heidrun

Jesionek, Anna

Kuvarzina, Olga

Leis, Martina

Leistner, Claudia

Löpke, Sylke

Meier, Stephen

Milde, Susanna

Niyazov, Ravil (bis 30.06.2023)

Ondratschek, Christa

Reichl, Caritt

Renske, Nicole

Schattauer, Dagmar

Seliverstov, Yury

Seltenheim, Sabine

Siegloch, Gabriele

Simak, Tatiana

Sonnenfroh, Elke (Sozialarbeiterin)

Study Nurses

Amann Stephanie

Baumeister, Sarah (bis 30.09.2023)

Dobias, Ines-Maria

Fränkle, Heike

Fröhlich, Elke

Furtwängler, Helga

Günnel, Josefine

Grauf, Bettina

Jagodzinski, Luisa

Jakobi, Astrid (seit 01.03.2023)

Knehr, Antje Monja

König, Iris

Köhler, Nina (seit 01.08.23)

Kraft-Oberbeck, Ilonka

Lämmle, Nicola

Luckert, Kerstin

Nille, Ralf

Konrad, Melanie

Raubold, Sabine (bis 28.02.2023)

Remmele, Christina

Ruschitzka, Tanja (Ernährungsberaterin)

Seibel, Lena (bis 30.09.2023)

Seifert, Julia

Schäfer, Carmen

Schirmer, Andrea
 Schneider, Ariane (bis 15.07.2023)
 Schüle, Sandra (bis: 30.06.2023)
 Tellbach, Melanie (seit: 01.04.2023)
 Trautmann, Sonja (bis: 31.08.2023)
 Urban, Marc
 Werner, Stephanie (01.05.2023)

Logopädie / Speech therapy

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

bis 4/2024 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der HNU)

Schradt, Falk (Leitung)
 Fluck, Jessika
 Friedrich, Margit
 Fundel, Anna
 Meyer, Brunhilde
 Pfitzer, Cornelius (ab 15.02.2023)
 Schutzbach, Anja (ab 01.07.2023)
 Tietje, Tabea (bis 31.08.2023)
 Zbil, Melina (ab 01.02.2023)

Ergotherapie / Occupational therapy

Burrer-Knetsch, Rebekka (Leitung)

Alazar, Birgit
 Bischoff, Sarah
 Borchering, Verena
 Dobriansky, Anna-Theresa
 Groß, Sabrina
 Gugenhan, Theresa
 Hüfner, Jeannette
 Ita, Romy
 Karch, Judit
 Meer, Viola
 Seufert, Annette
 Ulrich, Carolin
 Velici, Valentina

Krankengymnastik / Physiotherapy

Derner, Hanne (Leiterin bis 30.06.2023)

Junginger, Anita (Leiterin ab 01.07.2023)

Barth, Katrin
 Beck, Kathrin
 Freudenberger, Isabella
 Grimmiger, Benno
 Gritsch, Petra
 Göbel, Victoria
 Haas-Jobelius, Hiltrud
 Haggemüller, Andrea
 Huber, Anna
 Hupfauer, Yasko
 Löhle, Christof
 Mermi, Elke
 Moser, Nina
 Muschner, Beate
 Nikitin, Melanie
 Pangerl, Eileen
 Plangl, Monika
 Schiller, Christoph
 Segreto, Friederieke
 Steinbreier, Janna
 Wessel, Tina

Pflegedirektorinnen /

Nursing management

Bothner, Catharina, M.A.
 Maucher, Helene, M.Sc.

Bereichsleitung High-Care

Müller, Kristina

Teamleitungen Stroke Unit / Neurologische Überwachungseinheit / Notaufnahme

Dähmlow, Daniela
 Matheja, Angela
 Pollmeier, Kim

Teamleitungen Intensivstation

Rief, Nina, B.Sc.
Trivunovic, Boban

Expertenteam Atmungstherapie

Krasowski, Franziska

Bereichsleitung Neurologie

Feil, Birgit, Dipl.

Teamleitungen Station H

Löffler, Carmen, B.Sc.
Paschke, Sabine, B.A.

Teamleitungen Station M/I

Giehle, Diana, B.A.
Hepp, Bonnie, B.A.
Hörmann, Monika

Teamleitungen Station K/L

Enderle, Derya
Cascino, Jennifer

Teamleitung Station N / ZIR PHC

Voggesser, Nicole

Teamleitung Neurologisches Apherese- und Therapiezentrum

Lehner, Helmut

Teamleitung Station P

Leib, Kerstin, B.A.

Pflegepersonal / Nursing staff

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



3

Preise 2023
Awards 2023



3. Preise 2023 / Awards 2023

Der Ehrenpreis der DGN für das Lebenswerk



Prof. Dr. Heiko Braak

Der Ehrenpreis der DGN für das Lebenswerk wurde Prof. Dr. Heiko Braak, Ulm, verliehen

Quelle:

<https://dgn.org/artikel/dgn-kongress-2023-die-preistragerinnen-und-preistrager-im-uberblick>

4

Spezialsprech-
stunden und
Klinische
Schwerpunkte
Inpatient and
outpatient clinic



4.1 Ambulanz für Motoneuronerkrankungen / motorische Systemerkrankungen

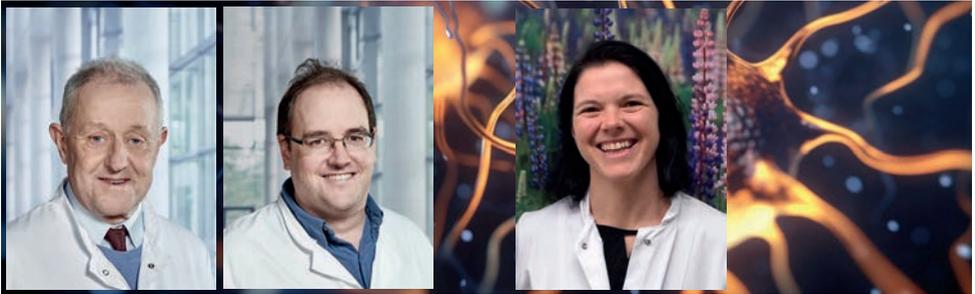
Leiter der ALS-Spezialambulanz:

Prof. Dr. A. C. Ludolph
Prof. Dr. J. Dorst
Dr. R. Gastl

4.1 Motor Neuron Disease / Motor System Disorders Outpatients

Head of ALS outpatient clinic:

Prof. Dr. A. C. Ludolph
Prof. Dr. J. Dorst
Dr. R. Gastl



Ärzte:

Prof. Dr. J. Kassubek
PD Dr. D. Brenner
Dr. S. Witzel
Dr. Z. Elmas
Dr. C. Herrmann
Dr. S. Michels
Dr. Ö. Parlak
Dr. C. Steffke
Dr. U. Weiland
Dr. M. Wiesenfarth

Physicians:

Prof. Dr. J. Kassubek
PD Dr. D. Brenner
Dr. S. Witzel
Dr. Z. Elmas
Dr. C. Herrmann
Dr. S. Michels
Dr. Ö. Parlak
Dr. C. Steffke
Dr. U. Weiland
Dr. M. Wiesenfarth

Neuropsychologen:

Prof. Dr. rer. nat. D. Lulé

Neuropsychologists:

Prof. Dr. rer. nat. D. Lulé

Studienzentrum:

Dr. J. Schuster
E. Fröhlich
B. Grauf
K. Günther
L. Jagodzinski
A. Knehr
S. Leichtle

Study Center:

Dr. J. Schuster
E. Fröhlich
B. Grauf
K. Günther
L. Jagodzinski
A. Knehr
S. Leichtle

C. Remmele
M. Tellbach
S. Werner
F. Willkomm

C. Remmele
M. Tellbach
S. Werner
F. Willkomm

Das Ziel der Spezialsprechstunde für Motoneuronerkrankungen ist die optimale individuelle Betreuung von Patienten mit ALS und anderen Motoneuronerkrankungen. Dies betrifft die diagnostische Einschätzung als Referenzzentrum, die symptomatische Therapie zum Erhalt der größtmöglichen Lebensqualität sowie die Möglichkeit des Einschlusses von Patienten in medikamentöse Therapiestudien und andere wissenschaftliche Projekte. In der ALS-Ambulanz werden jährlich etwa 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.

Auch im Jahr 2023 wurden zahlreiche Industriestudien und Investigator-Initiated Trials initiiert oder weitergeführt. Erwähnenswert bei den Industriestudien sind dabei vor allem zwei Studien mit oralen Darreichungsformen von Edaravone(1) sowie eine Studie zum Kombinationspräparat Natrium-Phenylbutyrat/Taurursodiol(2).

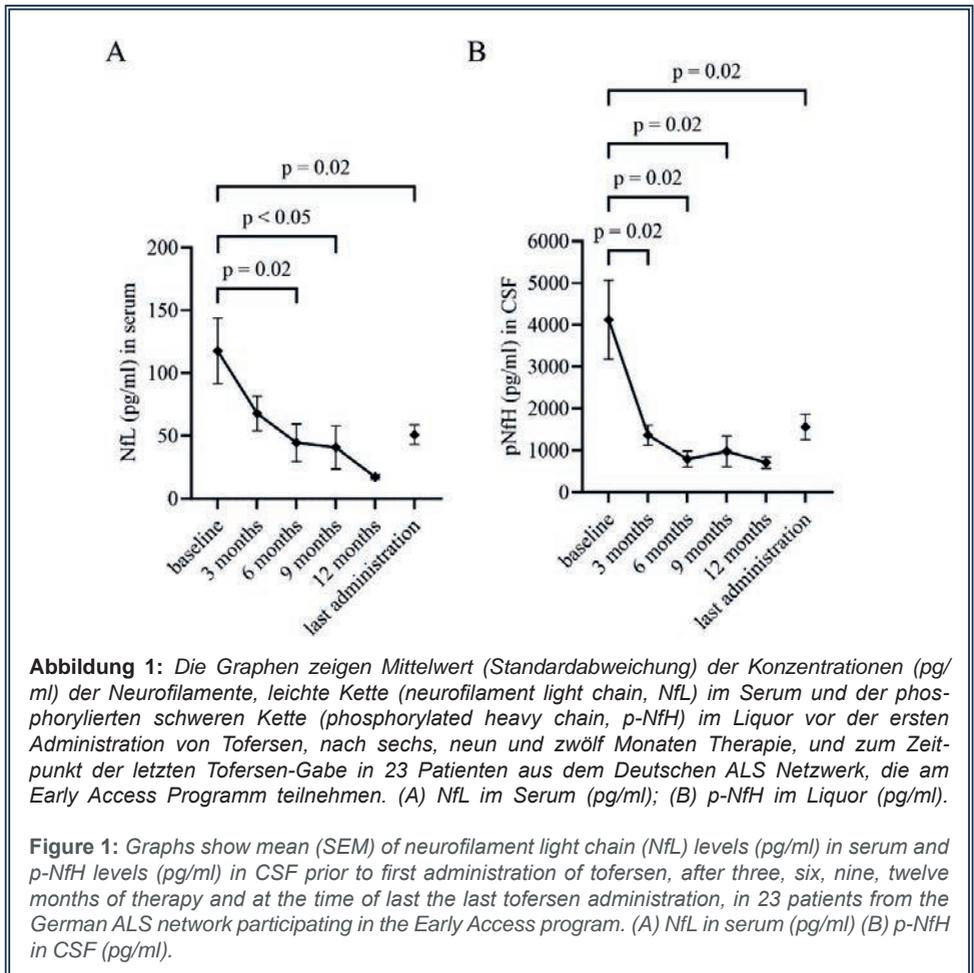
Bei den genetischen Formen wurde die VALOR-Studie(3) zur Wirksamkeit des Antisense-Oligonukleotids (ASO) Tofersen bei Patienten mit SOD1-Mutationen weitergeführt, darüber hinaus wurde die Substanz im Rahmen eines

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 about 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.

In 2023, we have again initiated or continued numerous industry- as well as investigator-initiated trials (IITs). Worth mentioning are two studies with oral preparations of edaravone(1) as well as one study with the combined drug sodium phenylbutyrate / taurursodiol(2). Regarding genetic forms, we continued the VALOR study investigating the efficacy of the antisense oligonucleotide (ASO) tofersen(3) in patients with SOD1 mutations. Moreover, tofersen has been introduced into the clinical routine within an Early Access Program. Based on a concerted data collection within the German ALS network led by Ulm, we were able to publish first efficacy and tolerability data in a "real world" setting (figure 1). Furthermore, Ulm has been initiated as

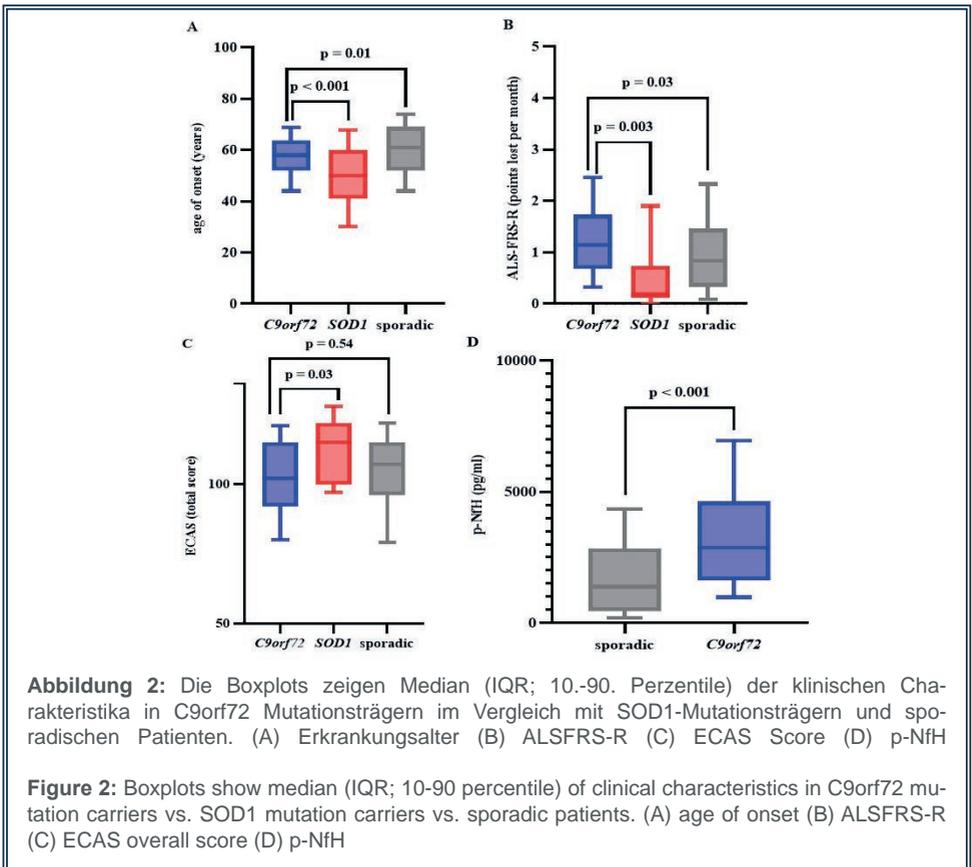
Early Access Programms in die klinische Routine eingeführt. Im Rahmen einer konzertierten Datensammlung innerhalb des Deutschen ALS-Netzwerks unter Ulmer Federführung konnten wir in diesem Rahmen erstmals Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit (Abb. 1) unter „Real-World“-Bedingungen erheben und hochrangig publizieren.

the first German center for a study with the ASO Jacifusen for patients with FUS mutations; first patients will be recruited in 2024. Also, we were able to clinically characterize a large cohort of patients with C9orf72 mutations from the German ALS network, with interesting results(4) (figure 2).



Darüber hinaus wurde Ulm als erstes Deutsches Zentrum für die Studie mit dem ASO Jacifusen für Patienten mit FUS-Mutation initiiert, die ersten Patienten werden Anfang 2024 an unserem Zentrum in die Studie eingeschlossen werden. Wir konnten weiterhin im Rahmen des Deutschen ALS-Netzwerks eine größere Kohorte von Patienten mit C9orf72-Mutationen klinisch und charakterisieren, wobei sich interessante, bisher unbekannte Aspekte ergaben(4) (Abb. 2).

Our own IITs were successfully continued in 2023. Several studies aim at targeting weight loss, which is associated with bad prognosis. We have recruited over 60 patients in the KETO-ALS study, a nutritional intervention with ketone bodies, and expect to conclude and publish this trial in 2024. Also in 2024, we will start the LIPCAL-ALS II (5, 6) and the PEGASUS study, which both evaluate high-caloric in nutrition in oral feeding patients and patients fed via percutaneous endoscopic gastrostomy, respectively.



Auch unsere eigenen Investigator-Initiated Trials (IITs) wurden 2023 erfolgreich weitergeführt. Aktuell verfolgen mehrere unserer Studien das Ziel, dem prognostisch ungünstigen Gewichtsverlust entgegenzuwirken. In die KETO-ALS-Studie mit einer hochenergetischen Ernährungsintervention in Form von Ketonkörpern wurden mittlerweile über 60 Patienten eingeschlossen, wir rechnen für 2024 mit dem Abschluss und der Publikation der Studie. Ebenfalls für 2024 sind der Start der LIPCAL-ALS II-Studie(5, 6) und der PEGASUS-Studie, bei denen jeweils hochkalorische Ernährung bei oral ernährten Patienten und Patienten mit perkutaner endoskopischer Gastrostomie gegen Placebo getestet werden.

Weitere klinische Forschungsprojekte beschäftigen sich mit der qualitativen und quantitativen Charakterisierung der (Pseudo) Bulbärparalyse durch quantitative Erfassung der Zungenmotorik und -morphologie. Wir möchten auf internationaler Ebene die Spezifität vereinfachter und früherer Kriterien für die Diagnose der ALS (1+1) zeigen, dabei wird mit Gruppen in China/Peking, Deutschland und Italien zusammengearbeitet. Die vergleichenden Untersuchungen zur Genetik der ALS in Ägypten, China und Deutschland werden fortgeführt. Auch die Biomarkerforschung steht im Vordergrund, so untersuchen wir inflammatorische, axonale und synaptische Marker bei der ALS.

Further studies are concerned with the qualitative and quantitative characterization features of (pseudo) bulbar paralysis. This is done by a quantitative assessment of the motility of the tongue and its morphology. We investigate on the international level diagnostic criteria according to the "1+1" rule. Since the phenotype of ALS is not the same worldwide, we compare results in China, Egypt, Italy and Germany. We remain focused on the development and standardization of biomarkers for ALS and SMA, this is true for inflammatory, axonal and synaptic markers.

4.2 Botulinumtoxin und Dystonie Therapie

Leiter:

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



Ärzte:

Dr. A. Wassner
Dr. K. Kirchmeier

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.

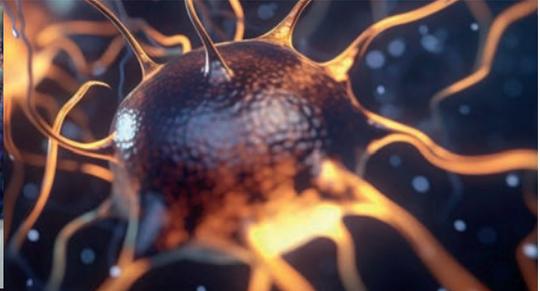
Die Therapie von Dystonien stellt eine besondere Herausforderung dar, da orale medikamentöse Therapie meist unzureichend wirken und/oder bereits in niedrigen Dosierungen oft nicht tolerierbare Nebenwirkungen zeigen.

Die Behandlung stützt sich daher in vielen Fällen auf die symptomatische Behandlung mit lokalen Injektionen

4.2 Botulinum Toxin and Dystonia Treatment

Head:

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



Team:

Dr. A. Wassner
Dr. K. Kirchmeier

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

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

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

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

cularly severe cases. Treatment with DBS is performed in a joint outpatient clinic with the outpatient department for movement disorders. DBS surgery itself takes place in the Clinic for Neuro-Surgery of the University Hospital Ulm in cooperation with OÄ Dr. med. Bänzner and Dr. med. A. Heckel. Local intramuscular or subcutaneous injections of botulinum toxin can be used across various neurological diseases to treat involuntary muscle contractions, but also to reduce sialorrhoea and hyperhidrosis. The range of diseases treated at our Outpatient Clinic include:

Dystonien	<ul style="list-style-type: none"> • Torticollis spasmodicus • Blepharospasmus • Spasmus hemifacialis • andere fokale, segmentale und multifokale Dystonien
Spastische Lähmungen	<ul style="list-style-type: none"> • bei Multipler Sklerose • nach Schlaganfall oder Hirnblutung • bei Querschnittslähmung • bei Hereditärer Spastischer Paraplegie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen mit spastischer Lähmung • bei Infantiler Zerebralparese
Sialorrhoe	<ul style="list-style-type: none"> • bei Motoneuronerkrankungen (Amyotrophe Lateralsklerose) • bei Parkinson-Syndromen (M. Parkinson, Multisystematrophie, Progressive Supranukleäre Paralyse) • Huntington-Erkrankung
Hyperhidrosis	
Chronische Migräne	

Dystonias	<ul style="list-style-type: none"> • Spasmodic torticollis • Blepharospasm • Hemifacialis spasm • other focal, segmental and multifocal, dystonias
Spastic paralysis	<ul style="list-style-type: none"> • multiple sclerosis • stroke or cerebral hemorrhage • ispinal cord injury • Hereditary spastic paraplegia and other neurodegenerative diseases with spastic paralysis • cerebral palsy
Sialorrhoe	<ul style="list-style-type: none"> • 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

Enge Zusammenarbeit besteht mit folgenden Spezialambulanzen:

- Spezialambulanzen für neurodegenerative Erkrankungen (Motoneuronerkrankungen, Parkinson-Syndrome, etc.)
- Schlaganfallambulanz
- Schmerzambulanz
- Ambulanz für entzündliche ZNS-Erkrankungen

Im Rahmen eines interdisziplinären Behandlungskonzeptes bestehen auch etablierte stationäre 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.

Auch Patienten auf unserer Intensivstation und der Stroke Unit werden bei ausgeprägter Spastik und Sialorrhoe mitbehandelt.

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.

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

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

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

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



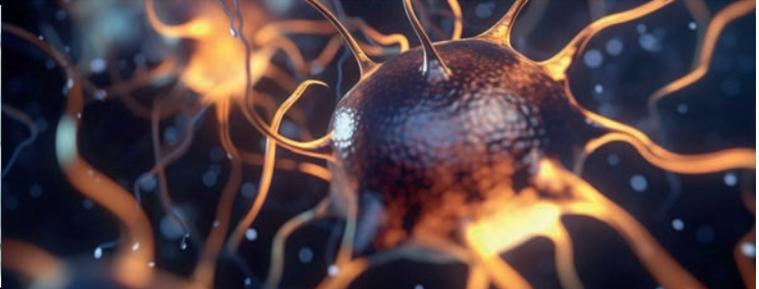
4.3a Demenzerkrankungen: Klinische Versorgung (Gedächtnissprechstunde)

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
F. Herrera
Dr. K. Graf

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

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

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

Study Nurses:
C. Schäfer
I. König
S. Amann

Study nurses:
C. Schäfer
I. König
S. Amann

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

The memory consultation is a supra-regional contact point for people with memory disorders. In the outpatient clinic, we offer the complete diagnostic spectrum for early diagnosis of subjective memory disorders or mild co-

dächtnisstörungen oder leichter kognitiver Beeinträchtigung an. Des Weiteren ist die differentialdiagnostische Abgrenzung verschiedener, seltener Demenzformen ein Schwerpunkt der Ambulanz. Dies umfasst eine multimodale Diagnostik, die neben sorgfältiger neuropsychologischer Diagnostik, bildgebender und 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 ProjektDEMENZ 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 außerklinische weitere Betreuung und Hilfestellung anbieten zu können. Über ein Förderprojekt der lokalen Allianz für

gnitive impairment. Furthermore, the differential diagnosis of different, rare forms of dementia is a focus of the outpatient clinic. This involves multimodal diagnostics, which includes careful neuropsychological diagnostics, imaging and laboratory exclusion diagnostics as well as cerebrospinal fluid 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 specialised 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 Dementia Project of the Diaconal District Office in Ulm).

Last year, we cared for almost 900 patients, which reflects the importance of this disease in the population. We support the affected families from diagnosis through all stages of the disease with individually tailored drug therapies and socio-medical counselling, working closely with the relevant contact points in Ulm to offer further outpatient care and support. A funding project of the local Alliance for People with Dementia offers the possibility of counselling on the premises of our clinic by Diakonie Ulm (<https://www.wegweiser-demenz.de/wwd/aktiv-werden/lokale-allianzen>), but this service was offered digitally in 2022 due to the pandemic. Fortunately, since the beginning of 2023, families have once again been

Menschen mit Demenz besteht prinzipiell die Möglichkeit der Beratung in den Räumen unserer Klinik durch die Diakonie Ulm (<https://www.wegweiser-demenz.de/wwd/aktiv-werden/lokale-allianzen>), 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, nutzen aber auch schon seit Längerem einen psychometrischen Ansatz, der im Unterschied zu klassischen statusorientierten Testverfahren eine Messung der individuellen kognitiven Leistungsreserve erlaubt. Im Rahmen eines von der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e. V. geförderten Projekts, das wir in diesem Jahr zum Abschluss bringen konnten, entwickelten wir diesen Ansatz weiter und verfügen nun mit dem „Memory Test for Cognitive Reserve (MeTeCoR)“ über ein Verfahren, das

able to receive counselling in person at our clinic. Early and comprehensive treatment can delay the onset of severe dysfunction. This results in a substantial improvement in the quality of life for those affected and their relatives.

The further development of methods for the early diagnosis of dementia is a central scientific focus of the Memory Consultancy, including in proven cooperation with the Neurochemical Laboratory of the Neurological Department at the RKU. In addition to CSF biomarkers, we also evaluate imaging biomarkers such as amyloid PET and tau PET imaging, but have also been using a psychometric approach for some time, which, in contrast to classic status-orientated test procedures, allows the individual cognitive performance reserve to be measured. As part of a project funded by the Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V., which we were able to complete this year, we developed this approach further and now have the „Memory Test for Cognitive Reserve (MeTeCoR)“, a procedure that can be used both on a PC and as an app for iOS and enables automatic, error-free data collection, secure storage both on the test medium itself and in a central cloud, as well as flexible data analysis that can be read out according to various criteria. A special feature of the test that has not yet been found in any other method is the ability to systematically vary the brightness and sharpness of the stimuli.

This takes into account the results of recent studies, according to which even in the preclinical stage of Alzheimer's

sowohl am PC als auch als App für iOS einsetzbar ist und eine automatische, fehlerfreie Datenerhebung, eine sichere Speicherung sowohl auf dem Testmedium selbst wie auch in einer zentralen Cloud sowie eine nach diversen Gesichtspunkten flexibel auslesbare Datenauswertung ermöglicht. Eine Besonderheit des Tests, die bislang bei keinem anderen Verfahren zu finden ist, ist die Möglichkeit, Helligkeit und Schärfe der Stimuli systematisch zu variieren. Dies trägt den Ergebnissen aktueller Studien Rechnung, denen zufolge schon im präklinischen Stadium einer Alzheimer-Demenz (AD) Beeinträchtigungen in der Kontrastwahrnehmung nachweisbar sind, mit der Folge, dass unscharfe oder abgedunkelte Bilder besonders schlecht erkannt werden. Da sich die visuelle Enkodierung von Personen mit beginnender AD infolge der progredienten Schädigung der für die bewusste Erinnerung („recollection“) relevanten mesiotemporalen Hirnstrukturen immer stärker von einer elaboriert-tiefenbezogenen zu einer rein perzeptiven Analyse von Oberflächenmerkmalen („familiarity“) verschiebt, ist zu erwarten, dass die Anzahl an Wiedererkennungsfehlern bei entsprechender Stimulusmaskierung während des Lernens deutlich ansteigt. Ob sich diese Annahme bestätigen lässt, wird aktuell im Rahmen eines medizinischen Dissertationsprojektes geprüft.

Besonderes Augenmerk gilt der Betreuung von Patienten mit seltenen Demenzerkrankungen, neben der familiären Alzheimer Demenz insbesondere die verschiedenen Formen der

dementia (AD), impairments in contrast perception can be detected, with the result that blurred or darkened images are particularly poorly recognised. As the visual encoding of people with incipient AD shifts increasingly from an elaborated depth-related to a purely perceptual analysis of surface features („familiarity“) as a result of the progressive damage to the mesiotemporal brain structures relevant for conscious memory („recollection“), it is to be expected that the number of recognition errors will increase significantly with corresponding stimulus masking during learning. Whether this assumption can be confirmed is currently being investigated as part of a medical dissertation project.

Particular attention is being paid to the care of patients with rare dementias, in addition to familial Alzheimer's disease, especially the various forms of frontotemporal lobar degeneration. Funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), there is also a separate consortium for research into frontotemporal lobar degeneration (www.ftld.de) within the Competence Network for Degenerative Dementias (KNDD).

We conduct clinical trials in the outpatient clinic with promising, innovative approaches to develop new therapeutic strategies. This includes various drug-based approaches, including passive immunisation with tau or amyloid antibodies, reduction of β -amyloid production and the use of antisense oligonucleotides for tau reduction. In the area of clinical studies, the focus

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

Die Gedächtnissprechstunde ist innerhalb des Universitätsklinikums eng mit klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Arbeitsgruppen verbunden und in überregionale Forschungsnetzwerke integriert. Im Rahmen des DZNE nehmen wir an der Describe-Studie teil. Aktuelle Förderungen bestehen u. a. seitens des BMBF, Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter, BMFSFJ und der Industrie.

is on patients with pre- and early-stage dementia, which means that information and public relations work are becoming increasingly important. We regularly take part in the Ulm/Neu-Ulm Senior Citizens' Days and provide information at public events on the diagnosis, course and treatment of dementia.

Within the University Hospital, the Memory Clinic is closely linked to clinical and basic research working groups and is integrated into supra-regional research networks. As part of the DZNE, we are participating in the Describe study. Current funding is provided by the BMBF, Boehringer Ingelheim Ulm University Biocenter, BMFSFJ and industry, among others.

4.3b Demenzerkrankungen: Frontotemporale Demenzen

Leiter:

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

Physicians:

Dr. Z. Uzelac
Dr. K. Graf

Neuropsychologen:

L. Werner
Prof. Dr. I. Uttner

Psychologists:

L. Werner
Prof. Dr. I. Uttner

Study Nurse:

N. Lämmle

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 Vorstellung-

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 (nfvPPA), der semantischen Variante (svPPA), sowie der logopenischen Variante (lvPPA). 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 befanden 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 Nuklearmedizin), die Elektroenzephalographie (EEG) sowie laborchemische Untersuchungen von Liquor und Blut zurück. Da aktuell genespe-

FTD with amyotrophic lateral sclerosis (FTD-ALS), and the primary progressive aphasia (PPA) with the non-fluent variant (nfvPPA), the semantic variant (svPPA), and the logopenic variant (lvPPA). Frontotemporal dementia often begins between the ages of 40 and 65, making it the second most common form of dementia in those under 65 years 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 always 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 ¹⁸F-FDG-PET of the head (in cooperation with the dpt. of nuclear medicine), electroencephalography (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

zifische Therapien 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. Wir behandeln jährlich annähernd 200 Patienten.

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 Progranulin 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. We treat roughly 200 patients per year.

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 progranulin, 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. Probands with expansion in the C9orf72 gene and mutation in the GRN gene form the two largest subgroups.

Träger-Studie wird die prämorbid 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. 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

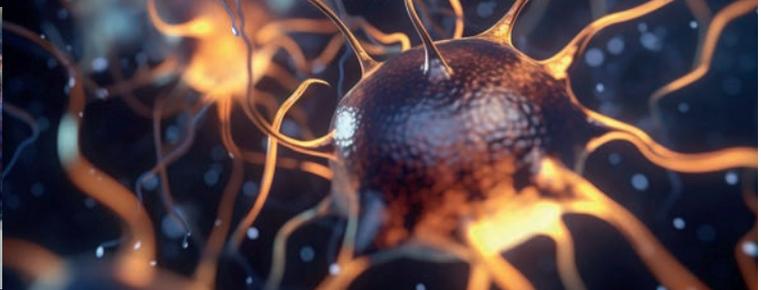
Leiterin:

PD Dr. med. M. Laible

4.3c Dementia Diseases: Cerebral microangiopathy

Head:

PD Dr. med. M. Laible



Zerebrale Mikroangiopathien sind Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz durch Schädigung der kleinsten hirnversorgenden Gefäße. Sie treten altersabhängig auf und sind eine der häufigsten Quellen für die Entstehung eines Schlaganfalles. Als modifizierbare Risikofaktoren für ihre Entstehung sind Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie bekannt.

Auch Nierenfunktionsstörungen scheinen das Erkrankungsrisiko und deren Schweregrad zu erhöhen. Dennoch sind die pathophysiologischen Mechanismen der zerebralen Mikroangiopathie noch unzureichend verstanden. Es wurden in den letzten Jahren mehrere Eigenschaften der zerebralen Mikroangiopathie durch eine hochauflösende magnetresonanztomografische Untersuchung beschrieben. Neben den zumeist bekannten Läsionen der weißen Hirnsubstanz wird zerebrale Mikroblutung, aber auch zerebrale Mikroblutungen, der superfiziellen Siderose und erweiterten perivaskulären

Cerebral microangiopathies predominantly 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 recent years, a number of features of cerebral microangiopathy apart from the typical white matter hyperintensities have been distinguished by high-resolution magnetic resonance imaging, so that superficial siderosis, enlarged perivascular spaces and lacunes have become recognized imaging clues in its diagnosis and prognosis. A number of different, however unspecific symptoms may be present, e.g. mnemonic deficits, bladder dysfunction or gait disturbance. As a consequence, preventive approaches

ren Räumen sowie Lakunen wird eine Bedeutung sowohl für die Diagnose als auch der Prognose einer zerebralen Mikroangiopathie zugeschrieben. Häufiger treten mnestiche Störungen, Harninkontinenz und Gangstörungen auf. Insofern kommt präventiven Therapieansätzen eine hohe Bedeutung zu.

Abzugrenzen sind zerebrale Mikroangiopathien von anderen, nicht mikroangiopathischen Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz wie entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, als Folge von Stoffwechseldefekten oder genetisch determinierten Erkrankungen, s.g. Leukodystrophien. Dabei wird der Anteil der genetisch bedingten cerebralen Mikroangiopathien wahrscheinlich unterschätzt. Hier sind zukünftig erhebliche diagnostische Fortschritte zu erwarten.

eben 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 beschäftigen wir uns derzeit mit der Bedeutung von Blutbiomarkern zur Abbildung des Krankheitsverlauf cerebraler Mikroangiopathien, hierfür

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, so-called leucodystrophies. Although there is awareness of genetic forms of cerebral microangiopathy, they may remain unrecognized and escape conventional panel testing.

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).

Currently, we are exploring the value of blood biomarkers to monitor disease activity in sporadic cerebral microangiopathy.

Further projects are dedicated to investigate the importance of cerebral (compound) microangiopathic MRI-markers for the clinical development of patients with acute intracerebral haemorrhage and stroke.

Our aim is to translate new findings in basic science into clinical practice. This specialized outpatient clinic is been offered on a weekly basis on Thursdays.

warden aktuell Patienten mit einer sporadischen Mikroangiopathie rekrutiert.

Weitere Projekte beschäftigen sich mit der Bedeutung verschiedener bildgebender Mikroangiopathie-Marker mit dem Behandlungsergebnis nach einem Schlaganfall oder einer Hirnblutung. Das Ziel ist, neueste grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse direkt an unsere Patienten weiterzugeben. Diese Spezialambulanz wird einmal wöchentlich donnerstags angeboten.

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

Leiterin:

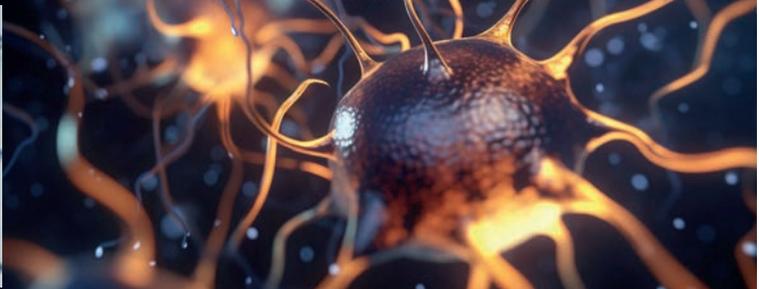
Dr. R. Kassubek



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

Head:

Dr. R. Kassubek



Leiter Logopädie:

F. Schradt, MSc

Head of logopaedics:

F. Schradt, MSc

Logopädinnen und Logopäden:

M. Friedrich
B. Meyer-Täuber
C. Pfitzer, B.Sc.
J. Fluck
A. Fundel
M. Zbil
A. Schutzbach
A. Schmidt

Logopaedics:

M. Friedrich
B. Meyer-Täuber
C. Pfitzer, B.Sc.
J. Fluck
A. Fundel
M. Zbil
A. Schutzbach
A. Schmidt

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-, Sprech- und Schluckstörungen. Eine neurogene Schluckstörung (Dysphagie) tritt bei neurodegenerativen Erkrankungen in

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 single patient suffers from dysphagia during the course of the disease de-

Abhängigkeit des Krankheitsstadiums bei nahezu jedem Patienten auf. In der Akutphase des Schlaganfalls wird die neurogene Dysphagie bei 50% der Patienten, in der chronischen Phase bei 25% der Patienten beobachtet. Ein erhöhtes Risiko für Mangelernährung und Aspirationspneumonien sind die Folge. Beide Komplikationen können durch eine sachgerechte Diagnostik, eine entsprechend abgeleitete Kostanpassung und logopädische Dysphagietherapie effektiv verhindert werden. Daher erfolgt z.B. das Dysphagiemanagement auf unserer Stroke Unit gemäß der aktuellen Richtlinien der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) nach einem evidenzbasierten und standardisierten klinischen Behandlungspfad. Auf der Grundlage eigener Studienergebnisse, die im Januar 2017 im „Nervenarzt“ publiziert wurden („Dysphagiemanagement in der akuten Schlaganfallphase – Validierung der aktuellen Empfehlungen“ Lindner-Pfleghar & Neugebauer) kommt auf unserer Stroke Unit insbesondere bei der Erstuntersuchung akuter Schlaganfallpatienten die apparative Schluckuntersuchung (FEES = Flexible Endoskopische Evaluation des Schluckens) niederschwellig zum Einsatz.

Aufgrund der hohen Anzahl von apparativen Schluckuntersuchungen und der damit verbundenen Expertise bieten wir regelmäßig zertifizierte FEES-Basisseminare nach dem Aus-

pending on its respective stage. In stroke, dysphagia is seen in 50% of patients during the first days and in 25% of patients in the long-term. The two main problems with Dysphagia are the high risk for malnutrition and aspiration pneumonia. Both complications can be avoided by applying appropriate diagnostics, adjusting the diet and starting regular logopedic dysphagia therapy.

To achieve a high quality of care, our management of dysphagic patients with acute stroke follows an evidence based and standardized clinical pathway according to current recommendations in national and international guidelines. Based on these recommendations and the results of our own recent research instrumental examinations (FEES = flexible endoscopic evaluation of swallowing) are utilized on a low threshold in our Stroke Unit.

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 examinations were conducted per month in 2022 in our hospital and our specia-

bildungscurriculum 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 Dysphagie Therapie 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 zur frühen Detektion klinisch relevanter Dysphagien bei akutem Schlagan-

fallpatienten. Our outpatient clinic supports other specialized outpatient clinics with clinical logopaedics and instrumental diagnostics and dietary and therapeutic recommendations.

As high paraplegia may also lead to dysphagia, FEES is used in these patients for diagnostic purposes as well as in order to define best dietary recommendations and to evaluate options for functional dysphagia-treatment.

Our interest in science is reflected by certain projects. We 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.

fall 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 (FEEMSA), die zunächst die Charakteristika von Schluckstörungen bei Patienten mit Multisystematrophie (MSA) untersucht und im Verlauf auf Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese (PSP) und ggf. Kortikobasalem Syndrom (CBS) erweitert werden soll.



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

4.5 Elektrophysiologisches Labor und Neuromuskulärer Ultraschall

Leitung:

Dr. R. Gastl



Vertretung:

Prof. Dr. J. Dorst (Dr. S. Müller)

Ärzte:

EMG Rotationsärzte

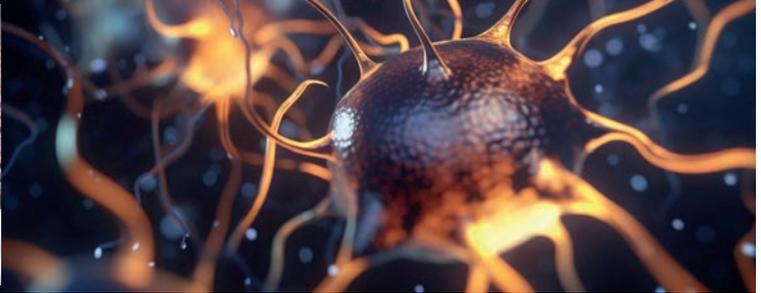
Im elektrophysiologischen Labor wird die neurophysiologische Funktionsdiagnostik (Elektroneurographie und Elektromyographie) durchgeführt. Es werden einerseits die stationär in der Neurologie befindlichen Patienten untersucht, andererseits die Patienten der neurologischen Hochschulambulanz. Darüber hinaus erfolgen auch zahlreiche Untersuchungen konsiliarisch für die anderen Abteilungen des Universitätsklinikums.

Unter Elektroneurographie versteht man die Messung der elektrischen Antwortpotentiale, die durch elektrische Reizung eines peripheren Nervs ausgelöst werden. Ihr Hauptanwendungsgebiet ist die Diagnostik und Beurteilung von Polyneuropathien, die Diagnostik von Mononeuropathien

4.5 Electrophysiological laboratory and Neuromuscular ultrasound

Head:

Dr. R. Gastl



Deputy head:

Prof. Dr. J. Dorst (Dr. S. Müller)

Team:

EMG-doctors
(deployed on a rotational system)

The electrophysiological laboratory performs the neurophysiological diagnostics (electroneurography and electromyography). On the one hand, inpatients in the department of neurology are examined, and on the other hand patients in the neurological outpatient clinic at Ulm University. In addition, numerous examinations are performed on a consultative basis for the other departments and clinics of the University Hospital.

Electroneurography is the measurement of electrical response potentials that are triggered by electrical stimulation of a peripheral nerve. Its main field continues to be the diagnosis and assessment of polyneuropathies, the diagnosis of mononeuropathies (inclu-

(u.a. traumatische Nervenläsionen und Engpasssyndrome) sowie die Differenzialdiagnose von Plexusläsionen, Radikulopathien und Mono-/Polyneuropathien. Die repetitive Nervenstimulation (3Hz-Stimulation, 30Hz-Stimulation) wird darüber hinaus in der Diagnostik von neuromuskulären Übertragungsstörungen, z.B. der Myasthenia gravis, eingesetzt.

Unter Elektromyographie versteht man die Messung der elektrischen Aktivität in ausgewählten Muskeln, i.d.R. mittels Nadelelektroden (Nadel-EMG). Das EMG ist ein wichtiger Baustein in der Diagnostik von Myopathien und von Motoneuronerkrankungen, aber auch in der Diagnostik und Lokalisation traumatischer Nervenläsionen und Radikulopathien, zudem ermöglicht es eine Abgrenzung der neurogenen von der myogenen Schädigung sowie eine Abgrenzung der zentral-neurogenen von der peripher-neurogenen Lähmung.

Die Untersuchungen erfolgen mit einem 4-kanaligen neurophysiologischen Messsystem für EMG/ENG (sowie evozierte Potentiale) der Firma Neurowerk. Im Jahr 2023 wurden bei den stationären und ambulanten Patienten des RKUs insgesamt über 1900 elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt.

Seit dem Jahr 2022 haben wir die Diagnostik des neuromuskulären Systems im RKU erweitert durch den neuromuskulären Ultraschall (Nerven-Ultraschall und Muskelultraschall). Die Sonographien werden mit dem mobilen Ultraschallgerät DC-70 Expert X-Insight von der Firma Mindray durch-

ding traumatic nerve lesions and peripheral nerve compression syndromes) as well as the differential diagnosis of plexus lesions, radiculopathies and mono-/polyneuropathies. Repetitive nerve stimulation (frequency of 3Hz and 30 Hz) is also used in the diagnosis of neuromuscular transmission disorders, such as myasthenia gravis. Electromyography is the measurement of electrical activity in selected muscles, usually using needle electrodes (needle EMG). It is an important component in the diagnosis of myopathies and motor neuron diseases, but also in the diagnosis and localization of traumatic nerve lesions and radiculopathies. EMG is used to differentiate neurogenic damage from myogenic damage and, furthermore, peripheral neurogenic paralysis can be differentiated from central paralysis using EMG. Regarding the equipment we currently use a 4-channel neurophysiological measuring system for EMG/ENG (as well as evoked potentials) from Neurowerk. In 2023, a total of over 1,900 electrophysiological examinations were performed on inpatients and outpatients.

Since 2022, we have expanded the diagnostics of the neuromuscular system in the RKU to include neuromuscular ultrasound (nerve ultrasound and muscle ultrasound). For this purpose we have a newly acquired the mobile ultrasound device DC-70 Expert X-Insight from Mindray. Its equipment with a high-resolution linear transducer with a high transmission frequency (20MHz) in combination with the cor-

geführt. Die Ausstattung mit einem hochauflösenden Linearschallkopf mit hoher Sendefrequenz (20MHz) in Kombination mit entsprechender Software des Ultraschallgeräts (real time Spatial Compound Imaging, Presets für small-parts) ermöglicht hierbei eine qualitativ hochwertige Darstellung von auch oberflächlich gelegenen kleinen Nerven. In Ergänzung zur elektrophysiologischen Funktionsdiagnostik wird mittels dieser schnell verfügbaren sowie nicht-invasiven und somit für den Patienten wenig belastenden Diagnostik die direkte Darstellung von pathologischen Veränderungen der Nervenstruktur und/oder des angrenzenden Gewebes ermöglicht. Die Hauptanwendungsgebiete des neuromuskulären Ultraschalls sind die ätiologische Differenzierung von Polyneuropathien (demyelinisierende Neuropathien), die Diagnostik der Kompressionssyndrome peripherer Nerven sowie die Diagnostik traumatischer Nervenläsionen und peripherer Nervenscheidentumore. Im Jahr 2023 wurden bei den stationären und ambulanten Patienten des RKUs etwa 180 Sonographien durchgeführt.

responding software of the ultrasound device (real time spatial compound imaging, presets for small parts) enables high-quality imaging of even superficially located small nerves. In addition to electrophysiological diagnostics, this quickly available and non-invasive and therefore for the patient minimally stressful procedure enables the direct visualization of pathological changes of the nerve structure and/or the adjacent tissue. Its main field of application is the etiological differentiation of polyneuropathies (demyelinating neuropathies), the diagnosis of compression syndromes of peripheral nerves and the diagnosis of traumatic nerve lesions and peripheral nerve tumors. In 2023, around 180 ultrasound examinations were performed at the RKU.



The Electrophysiological laboratory and Neuromuscular ultrasound Team

4.6 Entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schwerpunkt MS und andere demyelinisierende Erkrankungen

Leiter:

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

4.6 Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis

Head:

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



Ärzte:

Dr. T. Fangerau
I. Vardakas
Dr. D. Taranu
Dr. V. Teumer
J. Schaller
J. Meier
Dr. D. Erhart

Physicians:

Dr. T. Fangerau
I. Vardakas
Dr. D. Taranu
Dr. V. Teumer
J. Schaller
J. Meier
Dr. D. Erhart

Neuropsychologin:

L. Balz

Neuropsychologist:

L. Balz

Studienassistentz/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

Studien-koordinator:

Dr. J. Schuster

Study-coordinator:

Dr. J. Schuster

Wissenschaftliche MA:

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

Im klinischen Bereich (sowohl **ambulant**, **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 **psychometrische Analysen ko-**

Research staff:

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 demyelinating diseases such as ADEM, neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders (NMOSD), MOG antibody-associated diseases, neurosarcoidosis, neuroborreliosis and other CNS infections, CNS vasculitis and systemic vasculitis with CNS affection. In cooperation with PD Dr. Lewerenz, autoimmune encephalitis (e.g., anti-NMDA) is also being treated.

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

All diagnostic methods for the differential diagnostic classification and follow-up of MS are available. In addition to the standardized clinical examination, psychometric analyses of cognitive functions, newly developed current neurochemical tests in the CSF (see Neurochemical Laboratory) and modern diagnostic methods (standardized measurement of the brain parenchyma, optical coherence tomogra-

gnitiver Funktionen, neu entwickelte **neurochemische Untersuchungen** im Liquor (s. Neurochemisches Labor) und **moderne 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.

Im Bereich der MS-Therapie werden alle therapeutischen Optionen (**Immunmodulatoren, Immunsuppression, Plasmaaustausch, Immunadsorption**) angeboten, wobei wir uns bezüglich der etablierten und zugelassenen Präparate an den Empfehlungen der Therapie-Konsensusgruppe des klinischen Kompetenznetzes für MS (KKNMS) orientieren. Eine zunehmende Anwendung finden Immunadsorption und Plasmapherese nicht nur bei steroidrefraktären MS-Schüben, sondern auch bei immunvermittelten Neuropathien und Autoimmunenzephalitiden. Hierfür wurde 2013 ein abteilungseigenes Neurologisches Apherese- und Therapie-Zentrum aufgebaut und 2022 erweitert (s. NATZ), wo mit verschiedenen Adsorptionssäulen routinemäßige Behandlungen und Apherese-Therapiestudien durchgeführt werden. Alle für die MS und NMOSD zugelassenen intravenösen und subcutanen Therapien (u.a. Na-

phy (OCT)) are used in the diagnostic process.

At the end of 2022, the outpatient-clinic service (Tagesklinik) 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.

In the field of MS therapy, all therapeutic options (immunomodulators, immunosuppression, plasma exchange, immunoabsorption) are offered, whereby we follow the recommendations of the Therapy Consensus Group of the Clinical Competence Network for MS (KKNMS) with regard to established and approved preparations. Immunoabsorption and plasmapheresis are increasingly offered, not only in steroid-refractory multiple sclerosis relapses but also in immune-mediated neuropathies and autoimmune encephalitis. For this purpose, in 2013, a department-owned apheresis center was set up (see NATZ) and expanded 2022, where apheresis treatments and apheresis trials using various immunoabsorbent columns are performed. We also perform all intravenous and subcutaneous therapies approved for MS and NMOSD (natalizumab, rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab, ofatumumab, 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

talizumab, Rituximab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Eculizumab, 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 Verlaufsparemtern für die Krankheitsaktivität mittels kognitiver Funktionstestung, Bildgebung (MRT, OCT) und Biomarkern in Liquor, Serum, Tränen oder Mikrobiom.

Für die weitere Entwicklung wirksamerer **Therapiestrategien** werden 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, Glatirameracetat, monoklonale Antikörper

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 neuropsychological testings for cognitive functions, imaging (MRI, OCT), 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) mono- or multicentric clinical trials (phase I-IV). Controlled therapeutic trials are conducted using both known drugs (beta-interferons, glatiramer acetate, monoclonal antibodies (natalizumab, rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab), oral therapies (cladribine, fingolimod, teriflunomide, 3,4-aminopyridine, fumaric acid, siponimod, ozanimod)) and drugs under development. The aim of these studies is to examine the tolerability and proof of the efficacy of newer single or combined preparations that may be an alternative or supplement to the established immunotherapies due to their more favorable applicability or other mechanisms of action. Participation in new phase 3 trials was

(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 2023 wurden neue Phase III Studien in der Indikation Multiple Sklerose durchgeführt, u.a. ARTIOS (Ofatumumab), STHENOS (Ofatumumab versus first-line DMT), FENhance (BTKi, Fenebrutinib), GAVOTTE (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 Gebiet 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.

also offered in 2022, including ARTIOS (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.



The Neuroinflammatory Diseases, Subspecialty Multiple Sclerosis team (from left to right): Prof. Dr. med. H. Tumani ,PD Dr. med. M. Senel, I. Vardakas, J. Meier, J. Schaller, H. Fränkle, Dr. D. Erhart, H. Ruhland-Furtwängler, L. Balz

4.7 Epilepsie und Schlafmedizin

Leiter:

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

4.7 Epilepsy and sleep medicine

Head:

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



Ärzte:

F. Becker
T. Wildermann
Dr. I. Herion

Team:

F. Becker
T. Wildermann
Dr. I. Herion

MTAs und Study Nurses:

S. Baur
A. Türk
A. Halbmeyer
J. Lichtblau
L. Remmele
P. Fritz
C. Appel
V. Redlich
T. Esmaili
S. Schwarz
A. Elser
D. Elkiran
L. Ott
S. Loepke
S. Milde
C. Leistner

MTA and study nurses:

S. Baur
A. Türk
A. Halbmeyer
J. Lichtblau
L. Remmele
P. Fritz
C. Appel
V. Redlich
T. Esmaili
S. Schwarz
A. Elser
D. Elkiran
L. Ott
S. Loepke
S. Milde
C. Leistner



Epilepsie

Im RKU werden jährlich etwa 700 Patienten ambulant (Spezialsprechstunde für Epilepsie) und etwa 1000 Patienten 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 prä-chirurgischen Abklärung bei pharmakoresistent verlaufenden Epilepsien.

Das Behandlungsangebot umfasst zudem Medikamentenstudien. Die 2023 laufenden Studien beinhaltenen u.a. 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). Aktuell stehen zudem die Initiierungen für 2 Phase 3-Medikamentenstudien in den Startlöchern (RAISE II & XEN1101) geplant.

Seit 2002 besteht eine Kooperation

Epilepsy

The RKU examines and treats annually approx. 700 outpatients (Specialist Epilepsy Outpatient Clinic) and approx. 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 2023 ongoing studies comprised a phase II study on the proteasome-inhibitor bortezomib in refractory autoimmune encephalitis (GENERATE-BOOST) and We further participated in a study on the treatment of status epilepticus in elderly patients (ToSEE). For 2024, the initiation of two phase III pharmaceutical studies are planned (RAISE II & XEN1101).

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 epi-

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

Im Hinblick auf das stationäre diagnostische wie auch therapeutische Angebot konnten wir erfreulicherweise den bereits seit längerem geplanten Umzug auf eine eigens hierfür spezialisierte Station im März 2023 realisieren. Die Station H ist eine hochspezialisierte Station, ganz individuell abgestimmt auf die besonderen Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten mit Epilepsie. Durch den Umzug konnten wir zudem unsere Ableitkapazität von 3 Video-EEG-Monitoring-Messplätzen auf 5 Messplätze erweitern. Ein weiterer großer Vorteil ist das auf der Station H speziell geschulte Pflegepersonal, welches noch besser auf die Bedürfnisse unserer Patientinnen und Patienten eingehen kann. Neben dem Video-EEG-Monitoring umfasst das stationäre Diagnostikangebot das Routine-EEG, das mobile Langzeit-EEG und eine dünngeschichtete 1,5 Tesla MRT-Bildgebung mit einem auf epileptologische Fragestellungen speziell abgestimmten Programm. Im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik erfolgt zudem im Rahmen einer Studie bei aläisionellen Patienten zusätzlich ein hochmodernes 3 Tesla Forschungs-MRT, um hierdurch möglicherweise Strukturauffälligkeiten zu

lepsy sufferers, to the care of severely mentally and physically disabled people with epilepsy to epilepsy surgery.

Fortunately, our inpatient diagnostic and therapeutic spectrum could significantly be expanded by moving to a specialized epilepsy and sleep medicine ward in March 2023 (Station H). We are now able to specifically address the individual needs of epilepsy patients in a highly sophisticated environment and we could also expand our video-eeg-monitoring capacity from 3 monitoring units to 5 monitoring units. Beside the video-EEG-monitoring, the available inpatient diagnostic tests include routine EEG, mobile long-term EEG, and a thin-sliced 1.5 Tesla MRI imaging with a protocol specifically tailored to clinical issues of epileptology. In 1.5 Tesla MRI-negative patients undergoing presurgical evaluation, a state-of-the-art 3 Tesla scientific MRI is additionally performed to facilitate the detection of subtle epileptogenic lesions. Beside the visual inspection of the structural scans by the treating physicians and neuroradiologists with substantial expertise in epilepsy, we also perform various computer-based MRI analyses such as volumetry, DTI, and morphometric analyses for enhancing FCD detection. Concerning this issue, there is a close cooperation with the working group "Imaging Techniques in Neurology". We also investigate structural MRI changes in patients with multiple sclerosis, vascular white matter lesions and epilepsy within the context of a doctoral thesis. In addition, we also provide functional imaging

detektieren, die zuvor nicht sichtbar waren. Zusätzlich zur rein visuellen Befundung des MRTs durch die behandelnden Ärzte und epileptologisch erfahrenen Neuroradiologen stehen eine ganze Reihe computergestützter MRT-Analysen zur Verfügung, wie z.B. Volumetrie, Faserbahndarstellung mittels DTI und morphometrische Analyse zur FCD-Detektion. Hier besteht seit 2012 eine enge Kooperation mit der Arbeitsgruppe „Bildgebende Verfahren in der Neurologie“. Im Rahmen von Promotionsarbeiten untersuchen wir zudem strukturelle MRT-Veränderungen bei Patienten mit Multipler Sklerose, Mikroangiopathie und Epilepsie. Darüber hinaus bieten wir auch ergänzende bildgebende Verfahren wie das Sprach-fMRT zur Sprachlateralisation und neuerdings auch die funktionelle transkraniale Dopplersonographie (fTCD) an. Weiterhin stehen nuklearmedizinische Verfahren wie das FDG-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

techniques such as fMRI for language lateralization and we could lately complement this by functional transcranial Doppler sonography. In cooperation with the Department of Nuclear Medicine, we also offer FDG-PET-MRI 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 - 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).

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

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.

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

Für das Video-EEG-Monitoring stehen alle Techniken der prächirurgischen Video-EEG-Diagnostik einschließlich invasiver EEG-Ableitungen mit subduralen Streifen- und Plattenelektroden sowie intracerebrale Tiefenelektroden zur Verfügung. Im Bereich der Erwachsenenmedizin besteht eine enge Kooperation mit der Neurochirurgie der Universitätsklinik Ulm (Günzburg, Leiterin: Fr. PD M. Pedro)), 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 (Leiter: Hr. Prof. S. Cirak) führen wir ebenfalls Video-EEG-Ableitungen bei Kindern und Jugendlichen unter differenzialdiagnostischen und prächirurgischen Gesichtspunkten

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, head: PD Dr. M. Pedro). In collaboration with the Department of Pediatrics (head: Prof. Dr. S. Cirak), we also perform presurgical and diagnostic video-EEG-monitoring in children and adolescents. Candidate patients for epilepsy surgery are intensively discussed in interdisciplinary case conferences, which take place regularly. All types of epilepsy surgery procedures are available, children and adolescents are operated on at the Department of Pediatric Neurosurgery at the Ulm University Hospital (head: Prof. Dr. A. Peraud). 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 2023, we organized two DGKN- and DGfE-certified EEG-courses at the RKU. Both courses were fully booked and we were delighted by very positive evaluations. Furthermore, we again organized our meanwhile 13th Patient Epilepsy Information Evening in October 2023 at the lecture hall in the RKU. With more than 100 participants, the event was once again very well attended and we enjoyed a vivid discussion.

durch. Ferner werden im Rahmen der regelmäßig stattfindenden interdisziplinären epilepsiechirurgischen Fallkonferenzen konsentiert epilepsiechirurgische Eingriffe bei Erwachsenen durch die Epilepsie-Neurochirurgen in Günzburg durchgeführt. Bezüglich der epilepsiechirurgischen Eingriffe bei Kindern und Jugendlichen arbeiten wir mit der pädiatrischen Neurochirurgie der Uniklinik Ulm zusammen (Leiterin: Fr. Prof. A. Peraud). 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.

2023 veranstalten wir zudem 2 DGfE- und DGKN-zertifizierte EEG-Kurse, einen im Juli für Fortgeschrittene und zusätzlich einen speziellen Anfängerkurs im November 2023. Zudem fand im Oktober 2023 der insgesamt 13. Informationsabend zum Thema Epilepsie mit erneut über 100 Teilnehmern statt im Hörsaal des RKU statt.

Schlafmedizin

Seit dem Jahr 2018 betreiben wir ein neurologisches Schlaflabor, geleitet von Frau Dr. Lang mit der Zusatzqualifikation Schlafmedizin. Seit dem Start

Sleep medicine

Since 2018, we have been operating a neurological sleep laboratory, headed by Dr. Lang with a qualification in sleep medicine. Since the start, we have been able to conduct a continuously increasing number of sleep medicine examinations per year with a steadily growing need for neurological sleep medicine care. The year 2023 was an important milestone for the sleep laboratory, as it was relocated to Ward H together with Epileptology after a long period of planning. The rooms there are equipped with a modern recording system. This change enabled us to expand our capacity to 4 recording stations and improve patient care.

2023 was therefore a year full of changes and progress for the neurological sleep laboratory. The move has allowed us to expand our diagnostic capabilities and increase the efficiency of our examinations. The new location on the 2nd floor offers a quieter environment, which benefits the quality of examinations.

Numerous neurological diseases also involve sleep medicine issues: from stroke patients with sleep-related breathing disorders to patients with hypersomnia. It has proven to be very useful for us to combine these two qualifications in one clinic. Since 2021, we have also been part of an interdisciplinary network in sleep medicine in Ulm and the surrounding area through the „Ulm Sleep Network“, which includes both established colleagues

konnten wir eine kontinuierlich steigende Zahl an schlafmedizinischen Untersuchungen pro Jahr verzeichnen bei stetig wachsendem Bedarf an neurologisch-schlafmedizinischer Betreuung. Das Jahr 2023 war für das Schlaflabor ein wichtiger Meilenstein, da es nach langer Planung zu einem Umzug auf die Station H gemeinsam mit der Epileptologie kam. Die dortigen Räume sind mit einem modernen Messsystem ausgestattet. Diese Veränderung ermöglichte es uns, unsere Kapazität auf 4 Ableiteplätze zu erweitern und die Betreuung der Patienten zu verbessern.

Das Jahr 2023 war also ein Jahr voller Veränderungen und Fortschritte für das neurologische Schlaflabor. Durch den Umzug konnten wir unsere diagnostischen Möglichkeiten erweitern, die Effizienz der Untersuchungen steigern. Die neue Lage im 2. Stock bietet eine ruhigere Umgebung, was der Untersuchungsqualität zu Gute kommt.

Bei zahlreichen neurologischen Erkrankungen bestehen auch schlafmedizinische Fragestellungen: vom Schlaganfall-Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung bis zum Patienten mit Hypersomnie. Es hat sich als sehr sinnvoll erwiesen, dass wir diese beiden Qualifikationen in einer Klinik vereinen. Seit 2021 sind wir zudem in der Schlafmedizin in Ulm und Umgebung durch das „Ulmer Netzwerk Schlaf“ interdisziplinär vernetzt, dem sowohl niedergelassene schlafmedizinische Kollegen (Lungenzentrum Ulm/Schlaf- und Beatmungszentrum Blaubeuren,

in medical practices (Lungenzentrum Ulm/Schlaf- und Beatmungszentrum Blaubeuren, HNO Zentrum Ulm) and colleagues from clinics (ENT-run sleep laboratories at the Bundeswehrkrankenhaus Ulm and Ulm University Hospital, sleep laboratory at the Stiftungsklinik Weißenhorn, sleep laboratory at the Fachklinik Ichenhausen). The meetings of the Ulm Sleep Network take place quarterly and are used for further training, interdisciplinary case discussions and to discuss new developments in sleep medicine.

The main diagnostic tool in the sleep laboratory is polysomnography, which serves as the basis for confirming the diagnosis of numerous sleep disorders. It is also an important tool for initiating and monitoring therapy. A special feature of our sleep laboratory is the possibility of carrying out a complete 10-20 EEG during a polysomnography if special questions arise. Our standard examinations also include the multiple sleep latency test (MSLT) and the maintenance of wakefulness test (MWT).

The comprehensive diagnosis and treatment of parasomnias and hypersomnias is one of the most common issues. Our range of treatments also includes movement disorders during sleep, as well as insomnia and sleep-related breathing disorders. We also focus on the treatment of patients with pre-existing neurological disorders who require sleep medicine care. For example, we treat patients with neuromuscular diseases and nocturnal

HNO Zentrum Ulm) als auch Kollegen aus Kliniken (HNO-ärztlich geführte Schlaflabore vom Bundeswehrkrankenhaus Ulm und Universitätsklinikum Ulm, Schlaflabor der Stiftungsklinik Weißenhorn, Schlaflabor der Fachklinik Ichenhausen) angehören. Die Treffen des Qualitätszirkels finden quartalsweise statt und werden genutzt für Fortbildungen, für interdisziplinäre Fallbesprechungen sowie zur Diskussion neuer Entwicklungen in der Schlafmedizin.

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

Die umfassende Diagnostik und Therapie von Parasomnien und Hypersomnien gehört zu den häufigen Fragestellungen. Weiterhin gehören Bewegungsstörungen im Schlaf, aber auch Insomnie oder schlafbezogene Atmungsstörungen zu unserem Behandlungsspektrum. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Behandlung von Patienten, die bei bereits bestehenden neurologischen Erkrankun-

gungen in cooperation with our respiratory therapists.

Care in the sleep medicine outpatient clinic ranges from initial presentations to follow-up care after a stay in the sleep laboratory. For disorders such as hypersomnia of central nervous origin, we also offer regular follow-up care. Initial diagnostic measures such as standardized questionnaires or sleep protocols and screening examinations are already carried out there.

We are also involved in clinical research and translational research in the field of sleep medicine and neuroscience. We are participating in a non-interventional study to assess the therapeutic effect of the wakefulness-promoting substance pitolisant in patients with residual daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. We are also the study center of the longitudinal observational study on REM sleep behavior disorder. As part of an international research project funded by the Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG) and the French research organization ANR, we are investigating the sleep EEG characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the sleep laboratory and correlating these with the investigations of our cooperation partners from Strasbourg, Paris and Munich.

gen schlafmedizinische Betreuung brauchen. Beispielsweise betreuen wir Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und nächtlicher Hypoventilation in Kooperation mit unseren Atmungstherapeuten.

Die Betreuung in der schlafmedizinischen Sprechstunde erstreckt sich von Erstvorstellungen bis zur Nachbetreuung nach einem Aufenthalt im Schlaflabor. Für Erkrankungen wie Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs bieten wir als Spezialsprechstunde auch eine regelmäßige Weiterbetreuung an. Erste diagnostische Maßnahmen wie standardisierte Fragebögen oder Schlafprotokolle und Screening-Untersuchungen werden bereits dort durchgeführt.

Wir engagieren uns zusätzlich in klinischer Forschung und translationaler Forschung im Bereich der Schlafmedizin und Neurowissenschaften. Wir nehmen Teil an einer nicht-interventionellen Studie zur Beurteilung des Therapieeffektes der wachheitsfördernden Substanz Pitolisant bei Patienten mit residueller Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe. Zudem sind wir Studienzentrum der longitudinalen Beobachtungsstudie zur REM-Schlaf-Verhaltensstörung.

Im Rahmen eines internationalen, von der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) und der französischen Forschungsgesellschaft ANR geförderten Forschungsprojektes untersuchen wir im Schlaflabor die Schlaf-EEG-Charakteristika von Patienten mit

Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und setzen diese in Zusammenhang mit den Untersuchungen unserer Kooperationspartner aus Straßburg, Paris und München.



4.8 Extrapyramidalmotorische Erkrankungen / Bewegungsstörungen

Leiter:

Prof. Dr. J. Kassubek



Ärzte:

Dr. W. Ruf (Oberarzt, Schwerpunkt DBS)

Dr. S. Lutz-Schuhbauer (Oberärztin)

Dr. L. A. Bârlescu (Studienärztin)

Dr. E.-M. Lenker

Study Nurses:

J. Seifert

N. Köhler

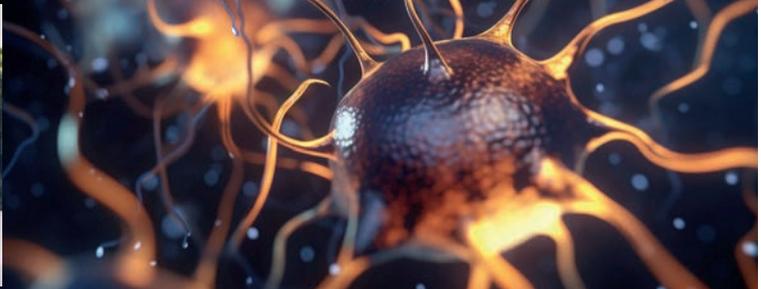
In der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt der Schwerpunkt in der Betreuung von Patienten mit Parkinson-Krankheit und anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen, Tremorerkrankungen und Restless-Legs-Syndrom, zudem werden auch seltene Bewegungsstörungen betreut. Unabhängig besteht eine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

Das Ziel der Spezialsprechstunde

4.8 Extrapyramidal Movement Disorders

Head:

Prof. Dr. J. Kassubek



Team:

Dr. W. Ruf

Dr. S. Lutz-Schuhbauer

Dr. L. A. Bârlescu

Dr. E.-M. Lenker

Study Nurses:

J. Seifert

N. Köhler

In the Outpatient Clinic for Movement Disorders, the focus is the care for patients with Parkinson's disease and other neurodegenerative Parkinsonian syndromes (PSP, MSA), 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 initi-

für Bewegungsstörungen ist die individuelle Betreuung der Patienten mit Erkrankungen aus dem weiten Bewegungsstörungen-Spektrum, insbesondere zur Second Opinion bei diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen. Der klinische Schwerpunkt der Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen liegt sowohl in der Differenzialdiagnose einschließlich Erstdiagnostik als auch in der Differenzialtherapie von Patienten mit Parkinson-Syndromen in verschiedenen Erkrankungsstadien. Ein besonderer Fokus der Ambulanz für Bewegungsstörungen liegt in der Durchführung klinischer Studien zu neuen Therapieformen für dieses Erkrankungsspektrum. Die Neurologische Klinik ist Mitglied des Kompetenznetz Parkinson und der German Parkinson Study Group, und die Neurologische Hochschulambulanz dient als Referenzzentrum für die Region. Seit 2023 ist die Neurologische Universitätsklinik Ulm als ordentliches Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation e. V. aufgenommen (<https://www.tiefehirnstimulation.de/thz-zentren/>).

J. Kassubek ist an der 2023 veröffentlichten S2k-Leitlinie „Parkinson-Krankheit“ der Deutschen Gesellschaft der Neurologie als Autor beteiligt und ist seit 2022 Vorstandsmitglied (Schatzmeister) des Kompetenznetzwerkes Parkinson e.V..

Insgesamt wurden im Jahr 2023 über 1100 klinische Patienten-Visiten (ohne die zusätzlichen StudienpatientInnen) durchgeführt. Dies entspricht einer Steigerung um 10% gegenüber 2022

al/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 disorders, in particular to provide a second opinion for diagnostic and therapeutic 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 as an author in the German Society of Neurology (DGN) guidelines on Parkinson's disease, published in November 2023. Since 2023, the team is a member of the Working Group Deep Brain Stimulation Germany (<https://www.tiefehirnstimulation.de/thz-zentren/>).

In 2023, we have conducted more than 1100 clinical patient visits which is a further 10% increase versus the high level of 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

bei bereits sehr hohem Niveau der letzten Jahre.

Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit den Regionalgruppen der Deutschen Parkinson-Vereinigung; in diesem Rahmen wurden erneut 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 Parkinson-Krankheit wurde 2023 auf hohem Niveau mit Frau Dr. L. Bârlescu als Studienärztin sowie dem Studienkoordinatorinnen-Team J. Seifert und N. Köhler fortgeführt. Die Ziele der insgesamt 12 laufenden bzw. neu initiierten klinischen Studien zu Parkinson-Krankheit und anderen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen waren es, Substanzen zu identifizieren, die den klinischen Verlauf dieser progredienten Erkrankung günstig beeinflussen können und die symptomatische Therapie insbesondere bei motorischen Fluktuationen und Team der Ambulanz für Bewegungsstörungen.

In der Therapie der Parkinson-Krankheit werden alle modernen therapeutischen Optionen angeboten. Neben dem Einsatz von Apomorphin und der kontinuierlichen Gabe von L-DOPA als Suspension über Pumpe via PEJ (LCIG und LECIG) steht bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung seit

Disorders continued to be involved as a top level study centre in clinical trials of new therapeutic procedures for Parkinson's disease and other neurodegenerative Parkinsonian disorders like PSP and MSA, with Dr. L. A. Bârlescu and the study coordinator team Julia Seifert and Nina Köhler. The aim of the total 12 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 non-motor symptoms. The Ulm clinical trial centre is amongst the top recruiters in many of these studies, and Ulm was also the center of the FEEMSA study on „systematic recording of examination findings of the larynx in patients with atypical Parkinson 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.

All state-of-the-art therapeutic options are offered for the treatment of neurodegenerative Parkinsonian disorders. (Semi-)Invasive procedures are available; in particular, beyond administration of L-DOPA as an intestinal gel (LCIG or LECIG, respectively) via PEJ, we now offer subcutaneous application of foslevodopa/foscarbidopa since December 2023 which is expected to be frequently used in 2024.

Dezember 2023 Foslevodopa/Foscarbidopa in subkutaner Applikation als Pumpe den PatientInnen zur Verfügung und wird von einem rasch wachsenden PatientInnenkollektiv genutzt werden.

Die Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm (Dr. U. Bänzner) zur Implantation von Elektroden zur Tiefen Hirnstimulation (DBS) mit Zielpunkt Nucleus subthalamicus wurde durch Oberarzt Dr. W. 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 Patienten mit Dystonie und essentiellen Tremor wird die DBS in Ulm regelhaft eingesetzt.

Für die Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen ist neben der klinischen Untersuchung einschließlich der standardisierten Erhebung von Scores motorischer bzw. nichtmotorischer Symptome und der video-okulographischen Untersuchung (s. Sektion Neurophysiologie) insbesondere der Einsatz bildgebender Verfahren wesentlich, d.h. die Ultraschalluntersuchung der Substantia nigra, MRT zur Diagnostik anderer neurodegenerativer und symptomatischer Parkinsonsyndrome sowie die nuklearmedizinische Bildgebung. Hinsichtlich der wissenschaftlichen Studien zum Advanced Neuroimaging wird auf entsprechende Abschnitte im Beitrag der Arbeitsgruppe für Computational Neuroimaging verwiesen.

Our longstanding successful cooperation with the Dept. of Neurosurgery of Ulm University (Dr U. Bänzner) on the implantation of electrodes for deep brain stimulation (DBS) was successfully continued by Dr. W. Ruf. DBS is also performed in patients with dystonia and essential tremor in Ulm.

For the differential diagnosis of Parkinsonian 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 Neuroimaging Working Group. Patients with neurodegenerative parkinsonian syndromes are registered in the Department's biobank, including specific projects within the successful collaboration with Prof. K. Danzer.

Restless legs syndrome

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

Für Patienten mit Parkinson-Krankheit 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.

cludes differential diagnostics and differential therapy in advanced patients.

Restless-Legs-Syndrom

Für die weiterhin sehr gut angenommene Spezialsprechstunde für das Restless-Legs-Syndrom (RLS) besteht eine sehr enge Kooperation sowohl mit den regionalen Selbsthilfegruppen für RLS als auch mit der übergeordneten deutschen Restless Legs Vereinigung RLS e. V.. Die klinischen Schwerpunkte der Spezialsprechstunde liegen in der Diagnosestellung der Erkrankung anhand standardisierter Kriterien, der Differenzialdiagnostik sowie der Differenzialtherapie.



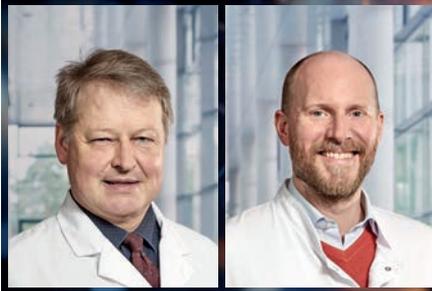
The Extrapyrämidal Disorders Team (from left to right): J. Seifert, Dr. W. Ruf, Prof. Dr. J. Kassubek, S., Dr. S. Lutz-Schuhbauer, Dr. L. A. Bârlescu, N. Köhler

4.9 Huntington-Zentrum

Huntington-Ambulanz

Leiter:

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



ÄrztInnen:

Dr. rer. nat. K. Lindenberg
Med. Univ. Dr. (MUDr) A. Mühlbäck
Dr. med. Olga Vintonyak (seit Jan..2023)

WissenschaftlerInnen:

K. Khinda (seit Sep. 2023)
O. Kuvarzina
R. Niyazov (bis Juni 2023)
Y. Seliverstov

Study Nurses:

A. Schneider (bis Juli 2023)
S. Trautmann (bis Juli 2023)

Neuropsychologie:

M. Sc.-Psych. W. Frank

Psychotherapie:

M. Sc.-Psych. S. Spohn

DoktorandInnen:

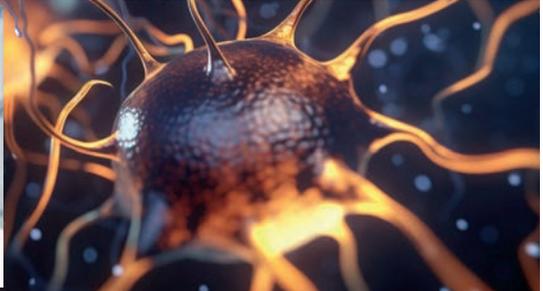
cand. med. P. Bausewein
cand. med. C. Gries
cand. med. M. Heyd

4.9 Huntington's Disease Center

Head of HD Outpatient

Heads:

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



Physicians:

Dr. rer. nat. K. Lindenberg
Med. Univ. Dr. (MUDr) A. Mühlbäck
Dr. med. Olga Vintonyak (since Jan.2023)

Scientists:

K. Khinda (since Sep. 2023)
O. Kuvarzina
R. Niyazov (until June 2023)
Y. Seliverstov

Neuropsychologist:

M. Sc.-Psych. W. Frank

Psychotherapist:

M. Sc.-Psych. S. Spohn

Study Coordinators/Nurses:

A. Schneider (until 15.07.2023)
S. Trautmann (until 15.07.2023)

Doctoral Students:

cand. med. P. Bausewein
cand. med. C. Gries
cand. med. M. Heyd

and. med. A. Pachollek
and. med. L. Stahuber

Med. Fachangestellte:

A. Jakobi (seit März 2023)

MTA:

A. Beer
H. Jäger

Ernährungsberatung:

T. Ruschitzka

Sozialberatung:

E. Sonnenfroh

Europäisches Huntington-Netzwerk
(EHDN)

IT und zentrale Koordination:

K. Barth

Projektmanagement:

F. Steck

Event Management:

F. Bernsdorff

**Med. Dokumentation und Sprachbe-
reichs Koordination:**

T. Kelm
F. Tita
K. Vitkin
L. Walter
A. Zanotti
A. Zeller
E. Singer-Mikosch

Die zentrale Aufgabe der Huntington-Spezialsprechstunde des Huntington-Zentrums Ulm ist die Beratung, Behandlung und umfassende Betreuung

and. med. A. Pachollek
and. med. L. Stahuber

Medical Support Staff:

A. Jakobi (since March 2023)

Technicians:

A. Beer
H. Jäger

Dietician:

T. Ruschitzka

Social Workers:

E. Sonnenfroh

European Huntington's Disease Net-
work (EHDN)

IT and Central Coordination:

K. Barth

Project Manager:

F. Steck

Event Management:

F. Bernsdorff

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

T. Kelm
E. Singer-Mikosch
F. Tita
K. Vitkin
L. Walter
A. Zanotti
A. Zeller

The central task of the specialized out-patient clinic at the Huntington Centre Ulm includes consultation, treatment, and comprehensive care of patients

von PatientInnen mit der Huntington-Krankheit (HK) und deren Familien. Dazu gehört auch die Beratung potentieller TrägerInnen der Huntington-typischen 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). 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 Mitgliedern von HK-Familien die Möglichkeit, aktiv zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung beizutragen. Hier ist zunächst die Teilnahme an großen multizentrischen Beobachtungs- und Biomarker-Studien wie ENROLL-HD und deren Substudie HDClarity zu nennen, aber auch an kleineren monozentrischen Untersuchungen. Das Studienzentrum beteiligt sich ebenfalls an der Mehrzahl der aktuell durchgeführten Medikamentenprüfungen, bei denen neue potentielle Therapien der HK untersucht werden.

Den anderen Teil des Huntington-Zentrums stellt die Zentrale Koordination des Europäischen Huntington-Netz-

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 located at the Huntington Centre in Ulm. The different tasks of the EDHN network include organization of scientific conferences, medical documentation

werkes (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 2023

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 2023 erreichte die Rekrutierung weltweit knapp 31.000 Teilnehmer (ca. 21.500 davon aktiv) in über 150 Enroll-HD-Zentren in 23 Ländern eingeschlossen, davon über 4544 Teilnehmer allein in Deutschland. Ulm war das erste Enroll-HD-Zentrum in Europa und hat mittlerweile 710 Studienteilnehmer eingeschlossen, womit es aktuell hinsichtlich der Rekrutierung an 6. Stelle weltweit und an 3. Stelle in

and also language coordination for the participating German-speaking countries. The EHDN network enables close and efficient interaction and exchange among HD research centers and clinics nationally and worldwide.

Study activities in 2023

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 2023, the recruitment of ENROLL-HD reached about 31,000 participants distributed over 150 Enroll-HD centers in 23 countries, including over 4544 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 710 study participants, making it the third largest ENROLL-HD site in Germany and the sixth largest worldwide. In 2023, 32 participants were newly enrolled in Enroll-HD in Ulm. Therefore, Enroll-HD continues to be the backbone of both clinical and scientific projects of the Huntington Centre Ulm.

Deutschland steht. Im Jahr 2023 konnten in Ulm 32 zusätzliche Teilnehmer in die Enroll-HD aufgenommen werden. Damit bleibt ENROLL-HD weiterhin Rückgrat der wissenschaftlichen Projekte des Huntington-Zentrums. Prof. G. B. Landwehrmeyer ist der weltweit hauptverantwortliche Leiter (Global Principal Investigator) von ENROLL-HD. Dr. Katrin Lindenberg fungiert als lokaler PI in Ulm.

Die im Rahmen von Enroll-HD und der Vorläufer-Studie REGISTRY von den 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.org/for-researchers/enroll-hd/>) wird lokal ferner untersucht, was die Einfluss-

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) continued in 2023 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 coll-

faktoren 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 HDClarity (NCT02855476) auch 2023 fortgesetzt. Diese 2017 initiierte Beobachtungsstudie mit Prof. Dr. Jan Lewerenz als lokalem PI ist ein multinationales Projekt, bei dem vorerst bis zu 1200 Liquor- und Plasmaproben von klinisch in Enroll-HD-Studie charakterisierten HK-PatientInnen, die HK-typische Genveränderung tragenden und KontrollprobandInnen in jährlichen Abständen gewonnen werden sollen. Dieses Repository soll die Entwicklung und Validierung effizienter Biomarkern für die Krankheitsprogression und eventuelles Therapieansprechen für die Anwendung in zukünftigen Medikamentenstudien ermöglichen. Im Jahr 2023 konnten für diese Studie in Ulm 10 der weltweit 88 weiteren Teilnehmenden rekrutiert werden. Damit erreichte in Ulm die Rekrutierung für HDClarity in 2023 67 Teilnehmende. Im Jahr 2023 wurde die Studie Pridopidine's Outcome On Function in Huntington Disease (PROOF-HD) (PROOF-HD, NCT04556656) in Ulm fortgeführt. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-II-Arzneimittelstudie von Prilenia Therapeutics zur Untersuchung der Sicherheit,

ected on a yearly basis from patients in various stages of HD and from control subjects characterized within ENROLL-HD. This repository is intended to facilitate development and validation of efficacious biomarkers for disease progression to monitor potential treatment responses in future drug trials. In 2023, recruitment for HDClarity in Ulm reached 67 participants by enrolling 10 of 88 new participants worldwide.

In 2023 the Pridopidine's Outcome On Function in Huntington Disease (PROOF-HD) study (NCT04556656) 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. The 18 patients recruited for this trial were transferred to the open-label extension in 2023.

In addition, we continued the monitoring of two patients who were recruited 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) by Novartis in 2022. Vibrant-HD was a multicenter, placebo-controlled, double-blind phase II safety and dose-finding study that investigated the splice modulator branaplam in HD. Splice modulators represent a new class of molecules that by inducing aberrant splicing of HTT mRNA leads to shortened forms of this mRNA, which in turn are rapidly

Wirksamkeit und Verträglichkeit des Sigma-Rezeptor-Agonisten Pridopidin bei der HK. Die 18 für diese Studie rekrutierten Patienten wurden 2023 in die open label-Verlängerungsstudie überführt.

Darüber hinaus haben wir in 2023 die Verlaufbeobachtung zweier Patienten fortgesetzt, die in 2022 für die Vibrant-HD-Studie der Firma Novartis rekrutiert worden waren (A Dose Range Finding Study With Open-Label Extension to Evaluate the Safety of Oral LMI070/Branaplam in Early Manifest Huntington's Disease, NCT05111249). Vibrant-HD war eine multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-II-Sicherheits- und Dosisfindungsstudie, die den Spleißmodulator Branaplam bei der HK untersuchte. Spleißmodulatoren stellen eine neue Klasse von Molekülen dar, die durch die Induktion eines fehlerhaften Spleißens von HTT-mRNA zu verkürzten Formen dieser mRNA führen, die wiederum schnell abgebaut werden. Somit haben diese Spleißmodulatoren das Potential, das Fortschreiten der HK zu verlangsamen, indem sie die Spiegel des mutierten HTT-Proteins im Gehirn senken. Allerdings hatte in 2022 die Gabe aufgrund von neuro-pathischen Nebenwirkungen abgebrochen werden müssen.

Ein weiterer Spleißmodulator, PTC518, wird in der Phase-2-Studie PIVOT-HD getestet, die von PTC Therapeutics durchgeführt wird (eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, dosisabhängige Phase-2A-Studie

degraded. Thus, these splice modulators may slow disease progression by reducing mutant HTT protein levels in the brain. In Ulm two patients were enrolled in this study. However, safety data indicated that branaplam, even in the lowest dose tested, induced neuropathic changes. Thus, recruitment and drug administration were stopped in 2022.

Another splice modulator, PTC518, is tested in the PIVOT-HD Phase 2 study conducted by PTC Therapeutics (A Phase 2A, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PTC518 in Subjects with Huntington's Disease, NCT05358717). In Ulm, 20 patients were recruited for the PIVOT-HD trial. In June 2022, PTC Therapeutics shared interim data from the 12-week portion of the study that demonstrated a dose-dependent lowering of HTT protein levels in peripheral blood cells, reaching a mean 30% reduction in mutant HTT levels at the 10mg dose level. In addition, PTC518 treatment was well tolerated without any treatment-related serious adverse events, no reports of peripheral neuropathy or dose-limiting toxicities, indicating that orally taken splice modulators might indeed be a promising strategy to reduce disease progression in HD. However, administration of the drug had been discontinued in 2022 due to neuropathic side effects.

Another strategy to reduce mutant HTT level in the brain are antisense oligonucleotides (ASOs) injected intrathe-

zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von PTC518 bei Probanden mit Huntington-Krankheit, NCT05358717). In Ulm wurden 2023 20 Patienten für die PIVOT-HD-Studie rekrutiert. Im Juni 2023 veröffentlichte PTC Therapeutics vorläufige Daten aus dem 12-Wochen-Abschnitt der Studie, die eine dosisabhängige Senkung der HTT-Proteinspiegel in peripheren Blutzellen zeigten, die bei der 10 mg-Dosis durchschnittlich 30 % erreichten. Darüber hinaus wurde die Einnahme mit PTC518 gut vertragen, ohne dass es zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Behandlung kam. Es gab keine Berichte über periphere Neuropathie oder dosislimitierende Toxizitäten. Dies deutet darauf hin, dass oral eingenommene Spleißmodulatoren tatsächlich eine vielversprechende Strategie zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs bei der HK sein könnten.

Eine weitere Strategie zur Reduzierung des mutierten HTT-Spiegels im Gehirn sind intrathekal injizierte Antisense-Oligonukleotide (ASOs). Es wurde gezeigt, dass das nicht-allelelektive ASO Tominersen die Spiegel von mutierten HTT-Protein im Liquor cerebrospinalis absenkt (Tabrizi et al. N Engl J Med 2019;380(24):2307-2316). Daher war dessen Wirksamkeit hinsichtlich einer Verlangsamung der Krankheitsprogression bei der Huntington-Krankheit in der Phase-III-Studie GENERATION HD1 getestet worden. Im Jahr 2021 war die Behandlung mit der Studienmedikation jedoch gestoppt

cally. The non-allele selective ASO Tominersen had been shown to decrease mutant HTT protein levels in the cerebrospinal fluid (Tabrizi et al N Engl J Med 2019;380(24):2307-2316). Thus, its efficacy to slow disease progression in HD had been tested in the GENERATION HD1 phase III trial. However, in 2021 dosing had to be stopped after an interim analysis had suggested that the trials endpoint could not be reached in addition to safety concerns at the highest dose. As post-hoc analysis of the GENERATION HD1 trial had strongly suggested that a lower Tominersen exposure in young, very early stage of HD patients might indeed be capable to slow disease progression (McColgan et al., N Engl J Med 2023; 389:2203-2205), F. Hoffmann-La Roche started the GENERATION HD2 BN42489 trial in 2023 (A phase II , randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study to evaluate the safety, biomarkers, and efficacy of Tominersen in individuals with prodromal and early manifest Huntington's disease, NCT05686551) with a slightly decreased dose. Despite the very narrow inclusion criteria of the GENERATION HD2 regarding age and disease severity, our study center could recruit five patients could in 2023.

Anti-choreatic treatment in HD with currently available drugs is associated with side effects often hindering effective treatment. SOM Biotech discovered that the β 1-adrenoreceptor antagonist bevantolol (SOM3355), which is licensed as an antihypertensive drug in Japan, also acts as a vesicular mono-

worden, nachdem eine Zwischenanalyse ergeben hatte, dass der Endpunkt der Studie nicht hätte erreicht werden können. Zusätzlich hatten sich Sicherheitsbedenken bei der höchsten Dosis ergeben. Da die Post-hoc-Analyse der GENERATION HD1-Studie stark darauf hindeutete, dass eine geringere Tominersen-Exposition bei jungen Huntington-Patienten im sehr frühen Stadium dennoch in der Lage sein könnte, das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen (McColgan et al., *N Engl J Med* 2023; 389:2203-2205), startete F. Hoffmann-La Roche im Jahr 2023 die Studie GENERATION HD2 (BN42489, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie der Phase II zur Bewertung der Sicherheit, Biomarker und Wirksamkeit von Tominersen bei Personen mit prodromaler und früh manifester Huntington-Krankheit, NCT05686551) mit einer leichten reduzierten Dosis. Trotz der sehr engen Einschlusskriterien der GENERATION HD2 hinsichtlich Alter und Schwere der Erkrankung konnte unser Studienzentrum im Jahr 2023 fünf Patienten rekrutieren.

Die antichoreatische Behandlung der Huntington-Krankheit mit derzeit verfügbaren Medikamenten ist mit Nebenwirkungen verbunden, die eine wirksame Behandlung häufig behindern. SOM Biotech hat herausgefunden, dass der β 1-Adrenorezeptor-Antagonist Bevantolol (SOM3355), der in Japan als blutdrucksenkendes Medikament zugelassen ist, auch als Inhibitor des vesikulären Monoamin-

transporter 2 inhibitor, the target of the anti-choreatic drug tetrabenazine. A proof-of-concept study suggested that bevantolol might indeed reduce chorea in HD (Gamez et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2023 May;89(5):1656-1666). In Ulm, the subsequent phase 2 trial (Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled study in parallel groups assessing the efficacy and safety of two doses of SOM3355 in patients suffering from Huntington's Disease with choreic movements, NCT05475483) by SOM Biotech started recruiting in 2023. Five patients with relevant chorea without prior antichoreatic treatment could be enrolled.

The Voice-HD study was continued in 2023. 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.

Transporters 2 wirkt, dem Zielmolekül des antichoreatischen Medikaments Tetrabenazin. Eine Proof-of-Concept-Studie hatte darauf hingedeutet, dass Bevantolol tatsächlich Chorea bei der HK reduzieren könnte (Gamez et al. Br J Clin Pharmacol. 2023 May;89(5):1656-1666). Die anschließende Phase-2-Studie (Phase IIb, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie in Parallelgruppen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosen SOM3355 bei Patienten mit Huntington-Krankheit mit choreischen Bewegungen, NCT05475483) von SOM Biotech startete die Rekrutierung in Ulm im Jahr 2023. Es konnten fünf Patienten mit relevanter Chorea ohne vorherige antichoreatische Behandlung aufgenommen werden.

Die Voice-HD-Studie wurde ebenfalls im Jahre 2023 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 Projekt 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

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.

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, HEALTH-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.

4.10 Neuromuskuläre Erkrankungen

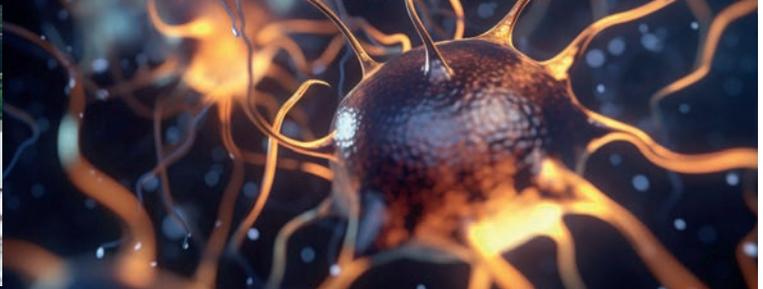
Leiter/in:

Prof. Dr. A. Rosenbohm

4.10 Neuromuscular Outpatient Clinic

Head:

Prof. Dr. A. Rosenbohm



Ärzte:

Prof. J. Kassubek (OA-Vertretung)
OÄ Dr. R. Gastl
Dr. A. Wassner
Dr. T. Fangerau
Dr. Z. Elmas
Dr. Thier-Messner
Dr. Madejska
Dr. Mojib-Jezdani
Dr. J. Schaller
M. Gadelkareem

Team:

Prof. J. Kassubek (CS Deputy Head)
OÄ Dr. R. Gastl
Dr. A. Wassner
Dr. T. Fangerau
Dr. Z. Elmas
Dr. Thier-Messner
Dr. Madejska
Dr. Mojib-Jezdani
Dr. J. Schaller
M. Gadelkareem

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-

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 Erkrankungspektrum 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 Herzinsuffizienz-sprechstunde gesondert betreut. Eine interdisziplinäre kardiologisch-neurologische Muskelsprechstunde, in der Patienten mit einer Herzmuskelbeteiligung vom Neurologen und Kardiologen im Hause gemeinsam gesehen werden (Kardiologe: Dr. Radermacher), ist etabliert. Neu im Team mit Schwerpunkt Neuropathien ist OÄ Dr. Gastl mit Expertise in der Neurosonographie.

Infusionstherapien können teilstationär über die Tagesklinik appliziert werden (Myositiden, Myasthenie) und sind auch für M. Pompe (alle Enzymerersatztherapien) etabliert. Bei M. Pompe haben wir auch die Möglichkeit und Betreuung in der Heimersatztherapie etabliert.

Im Jahr 2023 wurden etwa 700 Patienten behandelt, jeweils in enger Kooperation mit dem niedergelassenen Kollegen. Die inzwischen etablierte Pannelagnostik 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). An interdisciplinary cardiology-neurology muscle consultation, in which patients with cardiac muscle involvement are seen jointly by the neurologist and cardiologist (cardiologist: Dr. Radermacher), has been established. A new member of the team with a focus on neuropathies is Dr. Gastl with expertise in neurosonography.

Infusion therapies can be administered in the day clinic (for myositis and myasthenia) and are also established for Pompe disease (all enzyme replacement therapies). For Pompe disease, we have also established the possibility and care in home replacement therapy.

In 2023, 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 issues such as biochemical analyses or rare genetic defects, examinations are carried out in close consultation with the muscle laboratory at the RKU. Prof. Dr. Rosenbohm is a member of the German Society for

enger Absprache mit dem Muskellabor am RKU. Von den ärztlichen Mitarbeitern der Ambulanz ist Frau Prof. Dr. Rosenbohm Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V., im Muskeldystrophie-Netzwerk (MD-NET), einem vom BMBF geförderten Exzellenznetzwerk und im Myositis-Netz. Außerdem ist bei neuromuskulären Fragestellungen eine Kooperation mit dem mit der rheumatologischen ASV Alb-Donau-Kreis etabliert.

Das Myositis Netz hat sich zur Aufgabe gemacht, die Forschung im Bereich der entzündlichen Muskelerkrankungen zu fördern und die Zusammenarbeit innerhalb des deutschsprachigen Raumes zu verstärken und ist inzwischen als Verein organisiert. Mit dabei sind u.a. Teams aus: Berlin, Bochum, Erlangen, Essen, Göttingen, Innsbruck, München, Münster und Ulm, bestehend aus Neuropathologen, Neurologen, Pädiatern und Biologen. Der Zusammenschluss unterschiedlicher Standorte und Forschungseinrichtungen vereint unterschiedliche Disziplinen und dient der besseren Erforschung von Grundlagen in der Entstehung verschiedener seltener Muskelerkrankungen. Die Neuromuskuläre Ambulanz Ulm ist auch Standort des Mito-NETs.

Die Universitätsklinik für Neurologie bildet gemeinsam mit anderen universitären Fachkliniken (Neuropädiatrie, Kardiologie etc.) das Zentrum für seltene neuromuskuläre Erkrankungen der Universität Ulm (ZSNME).

Patientenanfragen mit Verdacht auf bzw. bestätigter Diagnose einer sel-

muscular Diseases, the Muscular Dystrophy Network (MD-NET), a BMBF-funded network of excellence, and the Myositis Network. In addition, a cooperation with the rheumatology ASV Alb-Donau-Kreis has been established for neuromuscular issues.

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 merger of different locations and research institutions unites different disciplines and serves to improve research into the basic principles of the development of various rare muscle diseases. The Neuromuscular Outpatient Clinic Ulm is also the location of the Mito-NET.

Together with other university specialist clinics (neuropaediatrics, cardiology, etc.), the Department of Neurology forms the Center for Rare Neuromuscular Diseases at Ulm University (ZSNME).

Patient inquiries with a suspected or confirmed diagnosis of a rare (neuro-) muscular disease are forwarded to the Ulm Centre for Rare Neuromuscular Diseases (ZSNME/B Centre) and, after appropriate review by the medical coordinator, passed on to the specialized senior medical colleagues wor-

tenen (neuro-) muskulären Erkrankung werden an das Ulmer Zentrum für seltene neuromuskuläre Erkrankungen (ZSNME/B-Zentrum) weitergegeben und nach entsprechender Durchsicht durch die ärztliche Koordinatorin an die hierfür in den Spezialsprechstunden tätigen spezialisierten oberärztlichen Kollegen/Kolleginnen weitergeleitet. Innerhalb der Spezialambulanzen bzw. ggf. im stationären neurologischen Bereich findet nachfolgend die weiterführende Abklärung, Diagnostik, therapeutische Versorgung und Beratung der betroffenen Patienten statt -häufig auch direkt interdisziplinär. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren einige Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in die deutschlandweit durchgeführte interdisziplinäre ZSE-DUO-Studie eingeschlossen. Im Rahmen der regelmäßig stattfindenden myopathologischen Fallkonferenzen, der Muskelkolloquien und der interdisziplinären ZSNE- und ZSNME-Fallkonferenzen werden ausgewählte, spannende und lehrreiche Fälle gemeinsam interdisziplinär vorgestellt, besprochen und diskutiert. Die Universitätsklinik für Neurologie ist Mitglied des deutschen Referenznetzwerkes für seltene neuromuskuläre Erkrankungen (DRN-MND) sowie dessen Pendant auf europäischer Ebene: dem europäischen Referenznetzwerk für seltene neuromuskuläre Erkrankungen (ERN-Euro-NMD).

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

king in the special consultation hours. Further clarification, diagnosis, therapeutic care and advice for the affected patients is then provided within the special outpatient clinics or, if necessary, in the inpatient neurological area - often also directly on an interdisciplinary basis. In addition, some patients with neuromuscular diseases have been included in the interdisciplinary ZSE-DUO study conducted throughout Germany in recent years. As part of the regular myopathological case conferences, the muscle colloquia and the interdisciplinary ZSNE and ZSNME case conferences, selected, exciting and instructive cases are presented, discussed and debated jointly on an interdisciplinary basis.

The Department of Neurology is a member of the German Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases (DRN-MND) and its counterpart at European level: the European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases (ERN-Euro-NMD).

Scientific projects of the working group for neuromuscular diseases (Prof. 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 (MELAS syndrome, MERRF syndrome, chronic progressive external ophthalmoplegia, Kearns-Sayre syndrome) are investigated. In parallel, we also examine patients with muscu-

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

Es besteht eine Kooperation mit Prof. Rottbauer/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, dauert die Rekrutierung der 50 Patienten noch an.

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

lar dystrophies for cardiac involvement (cardio-MRI, event recorder, heart failure therapy).

There is a cooperation with Prof. Rottbauer/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 is ongoing.

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

disierten Protokoll durchgeführt. Die Auswertung der Untersuchungen erfolgt einerseits unter klinisch differenzialdiagnostischen Gesichtspunkten, weiterhin sollen die bildmorphologischen Charakteristika von verschiedenen Myopathien mit den Ergebnissen von Skelettmuskelbiopsien und elektromyographischen Untersuchungen korreliert werden.

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

Klinische Studien

Wir nehmen an der LUPIN Pass Langzeitbeobachtung von Namuscla® bei myotonen Erkrankungen teil.

Für Myastheniepatienten wurde eine Phase 3 Studie mit Nipocalimab bei stabilen Myastheniepatienten zusätzlich zur Immunsuppression angeboten.

Für Patienten mit FSHD 1+2 wurde eine Phase 3 Studie mit Losmapimod als small molecule mit DUX4-Inhibition angeboten, die nach Rekrutierungsende auch in eine Open-Label-Extension über 3 Jahre übergeleitet wird.

Für Patienten mit Dermatomyositis wird eine Studie mit subcutan verabreichten Immunglobulinen als Phase 3 angeboten.

denberg), combined with the new therapeutic methods of RNA inhibitors and transthyretin stabilizers.

Clinical studies

We are participating in the LUPIN Pass long-term observation of Namuscla® in myotonic diseases.

For myasthenia patients, a phase 3 trial with nipocalimab in stable myasthenia patients was offered in addition to immunosuppression.

For patients with FSHD 1+2, a phase 3 trial with losmapimod as a small molecule with DUX4 inhibition was offered, which will also be transferred to an open-label extension over 3 years after the end of recruitment.

A phase 3 trial with subcutaneously administered immunoglobulins is being offered for patients with dermatomyositis.

4.11 Neuroonkologie

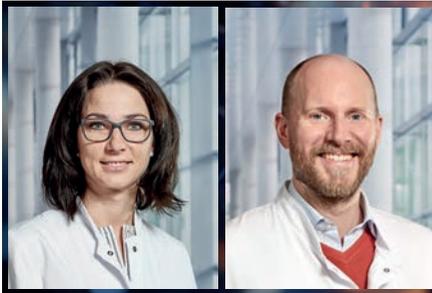
Leiter:

Dr. R. Kassubek

(Kordinatorin des Neuroonkologischen Zentrums Ulm)

Prof. Dr. J. Lewerenz

(Sprechstunde für paraneoplastische Syndrome und Autoimmunencephaliden, interdisziplinäre Neurofibromatose-Sprechstunde)



Team:

Dr. M. Laible

Dr. D. Rapp (bis 11/2023)

Onkologische Fachpflegekraft:

S. Hinze

C. Mauderer

Schwerpunkt der Neuroonkologischen Sprechstunde ist die Behandlung hirneigener niedrig- und hochmaligner Tumoren des ZNS, aber auch Patienten mit ZNS-Metastasen systemischer Malignome und mit Meningeosis neoplastica werden in Zusammenarbeit mit den behandelnden Fachdisziplinen betreut. Die Neuroonkologische Sprechstunde findet einmal wöchentlich fest und nach Vereinbarung oder bei Auftreten von Komplikationen kurzfristig statt. Es werden alle in der Behandlung der hirneigenen Tu-

4.11 Neuro-oncology

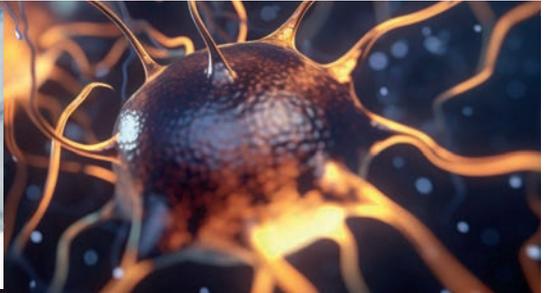
Head:

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 (bis 11/2023)

Specialised oncology nurse:

S. Hinze

C. Mauderer

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 (Ce-

moren gängigen Systemtherapien, 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.

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 Dr. Alexander Grunenberg.

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

cenu), PC(V) (procarbazine, lomustine 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. 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 the patients and their families to find

bensführung für Patienten mit Tumoren des zentralen Nervensystems zur Verfügung und unterstützen Patienten und Angehörige in dieser Hinsicht. Bei fortgeschrittenen Erkrankungen gewährleisten wir für die Erkrankten und deren Familien eine bestmögliche Versorgung durch Organisation einer professionellen Pflegeunterstützung (durch Sozialstation oder Brückenpflege) oder Planung der Versorgung in einer speziellen Pflegeeinrichtung. Darüber hinaus wird die Indikation zur Einleitung einer spezialisierten ambulanten palliativen Versorgungsstruktur (SAPV, ambulanter Hospizdienst usw.) geprüft; Strukturen zur Palliativversorgung dieser Patienten in unserer Klinik befinden sich im Aufbau.

Die interdisziplinäre Betreuung von Patienten mit Neuroonkologischen Tumoren in der Neuroonkologischen Sprechstunde ist ein Teilbereich der Versorgung dieser Patienten innerhalb des Comprehensive Cancer Centers Ulm (CCCU), das als onkologisches Spitzenzentrum durch die Deutsche Krebshilfe gefördert wird. Die anderen Behandlungspartner sind neben der Klinik für Innere Medizin III, die Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg, die Klinik für Strahlentherapie sowie die Sektion Neuropathologie. Es finden wöchentlich Tumorkonferenzen mit Vertretern aller in die Behandlung der Tumoren des zentralen Nervensystems involvierten Abteilungen statt. Sowohl bei Erstdiagnose als auch regelmäßig im Verlauf werden alle Patienten mit Tumoren des zentralen Nervensystems in der Neuroonko-

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 neuro-oncological 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

logischen Tumorkonferenz vorgestellt, um im interdisziplinären Austausch die bestmögliche Therapie zu gewährleisten. Darüber hinaus wird unter Mithilfe des ZPM sowie des Molekularen und Familiären Tumorboards, das in 14 tägigen Abständen stattfindet, die Möglichkeiten individualisierter Therapien evaluiert.

Auch im Jahr 2023 wurde das seit Oktober 2017 bestehende Neuroonkologische Zentrum Ulm von OnkoZert im Rahmen eines Überwachungsaudits erneut für eine Zertifizierung empfohlen. Frau Dr. R. Kassubek ist als Zentrumskordinatorin, Herr Dr. Engelke, Oberarzt der Neurochirurgie am BKH Günzburg, als Zentrumsleiter eingesetzt. Um auch die Betreuung unserer stationären Patienten mit Tumorerkrankungen weiter zu optimieren, werden seit 2017 alle Patienten mit aktiven Malignomen einmal wöchentlich von einer onkologischen Fachpflegekraft visitiert. Inhaltlich werden in diesem Rahmen insbesondere Tumor- und 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 wöchentlichen Visiten.

Wissenschaftlicher Fokus

Neben der klinischen Versorgung von neuroonkologischen Patienten werden auch auf wissenschaftlicher Ebene

specialised oncology nurses to our team in order to establish an additional care system for patients with CNS tumours and disease- or therapy-associated symptoms, including support of the family and other caregivers and the evaluation of the need further psychological care in an inter-disciplinary setting.

Scientific focus

Beyond clinical care, in 2023, the infrastructure at the scientific level was further developed in the field of neuro-oncology in an interdisciplinary setting. Funded by a grant from Boehringer Ingelheim, we 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 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 2023, the Neuro-oncology Outpatient Clinic also treated patients with paraneoplastic neurological syndromes. Partly in cooperation with the Clinic for inflammatory CNS disorders, the Clinic also treats patients with facultative paraneoplastic autoimmune encephalitides or advises patients with suspected disease. Paraneoplastic neurological syndromes are autoimmune diseases of the nervous system that occur as distant effect of a known or not yet known cancer. Important diagnostic

Strukturen geschaffen und optimiert. In Anlehnung an eine 2017 veröffentlichte Bildgebungsstudie zur Beschreibung des Langzeiteffektes von Strahlentherapie auf die Integrität der weißen Substanz, unter der Leitung von Frau Dr. R. Kassubek wurde ein umfassenderes Projekt entwickelt, mit dem Ziel therapieassoziierte Veränderungen des Gehirns, erfasst mit verschiedenen computer-basierten Imagingmethoden, zu analysieren und Unterschiede zwischen unterschiedlichen Therapiestrategien zu identifizieren. Dieses Projekt erfolgt in Kooperation mit der Fa. Boehringer Ingelheim, es konnte erfreulicherweise eine finanzielle Förderung der wissenschaftlichen Datenakquisition durch die Fa. Boehringer eingeworben werden. Ein ausführliches Review zu diesem Thema erschien 2020 (R. Kassubek et al, Drug Discov Today 2020). Es erfolgt bei der Patientenrekrutierung und Datenerhebung eine enge Zusammenarbeit mit den Kollegen der Neurochirurgie am Bezirkskrankenhaus Günzburg sowie den Kollegen der Neuroradiologie am Bezirkskrankenhaus Günzburg.

Assoziiert mit der Neuroonkologischen Sprechstunde werden Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen (PNS) und, hier z.T. in Kooperation mit der Sprechstunde für entzündliche ZNS-Erkrankungen, Leiter Prof. Hayretin Tumani, Patienten mit fakultativ paraneoplastischen Autoimmunencephalitiden in der Sprechstunde für Autoimmunencephalitiden und paraneoplastische paraneoplastische Syndrome (Prof. Dr. Jan Lewerenz)

markers are onconeural and anti-neuronal antibodies in the blood and / or cerebrospinal fluid (CSF), which are analysed at the RKU's CSF Laboratory by J. Lewerenz, MD and Prof. Hayretin Tumani, MD. Patient care focusses on the immune suppressive medication and the coordination of long-term follow-up care with regular check-ups for cancer in patients suffering from a paraneoplastic neurological syndrome without previously detected tumour.

As one 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. In 2022, the network has been granted financial support by the Bundesministerium für Bildung und Forschung for another three years. In addition, the research is supported by a 3-year grant from the Boehringer-Ingelheim University BioCenter starting in 2021. Within the funded project, the immunological and molecular mechanism underlying the lack of tumor-mediated immunosuppression in patients with PNS as well as their effect on tumor progression will be analyzed.

Other topics of current research are overlap syndromes of NMDAR antibody-associated autoimmune encephalitis with Multiple Sclerosis (doctoral thesis Loana Penner, in collaboration with group of Prof. Carsten, Charité), as well as cerebrospinal fluid findings in Hu and Yo antibody-positive PNS

betreut oder Patienten beraten, bei denen der Verdacht auf ein solches Syndrom vorliegt. Bei diesen Erkrankungen handelt es sich um autoimmunologisch bedingte Erkrankungen des Nervensystems, die als Fernwirkung eines bekannten oder noch nicht bekannten Tumorleidens auftreten können. Wichtige diagnostische Marker sind hier sogenannte onkoneuronale und antineuronale Antikörper im Blut und/der Liquor, die im Liquorlabor des RKU unter Leitung von Prof. Dr. J. Lewerenz und Prof. Dr. Hayrettin Tumani bestimmt werden (siehe Bericht Liquorlabor). Schwerpunkte der Patientenbetreuung sind hier die Steuerung der Immunsuppression und die Koordination der längerfristigen wiederholten Tumorsuche bei Patienten hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen eines PNS ohne bisher entdeckten Tumor.

Als eines der >60 aktiven Zentren des German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE) werden im Rahmen dieser Sprechstunde Patienten mit paraneoplastischen Syndromen und Autoimmunencephaliden in die deutschlandweite GENERATE-Registerstudie eingeschlossen und nachverfolgt. Ziel dieses Registers ist die Verbesserung der Diagnose und Therapie der Erkrankungen. Hierfür besteht ab November 2022 eine erneute 3-jährige Förderung durch das BMBF. Zusätzlich konnte für den Bereich der PNS im Jahre 2021 eine 3-jährige Förderung über das Boehringer-Ingelheim University BioCenter eingeworben werden. In dem Projekt sollen die immunologischen und molekularen Grundlagen der fehlenden

(doctoral theses Britta Greshake and Christian Hofmann).

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.

Tumor-mediierten Immunsuppression bei Patienten mit PNS als auch deren Auswirkung auf der Tumorwachstum untersucht werden.

Themen, die vor Ort analysiert werden, sind in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Carsten Finke, Charité, die genaue Charakterisierung von Overlap-Syndromen aus NMDAR-Antikörper-assoziiierter Autoimmunencephalitis und Multipler Sklerose (Cand. med. Loana Penner), sowie die typische Liquorbefunde von Hu- und Yo-Antikörper-positiven PNS (Cand. med. Britta Greshake, Cand. med. Christian Hofmann).

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.

4.12 Post-COVID Ambulanz

Leiter:

Prof. Dr. H. Tumani



Team:

Dr. D. Erhart (Ambulanz- und Studienärztin)
Prof. Dr. I. Uttner (Neuropsychologie)
Prof. Dr. D. Lulé, PhD (Neuropsychologie)
Luisa Balz (M. Sc. Psych.)
Dr. F. Bachhuber (Post Doc)
D. Schattauer (Neurobiobank)
A. Beer (Neurobiobank)
S. Hübsch (Neurobiobank)
R. Aksamija (Liquor-/Autoimmunlabor)
T. Simak (Liquor-/Autoimmunlabor)
J. Holm (Liquor-/Autoimmunlabor)
V. Lehmensiek (Liquor-/Autoimmunlabor)
M. Leis (Liquor-/Autoimmunlabor)
Dr. S. Becker (Liquor-/Autoimmunlabor)
Dr. S. Müller
Prof. Dr. J. Lewerenz
Prof. Dr. A. Rosenbohm
Prof. Dr. S. Jesse
Prof. Dr. J. Kassubek
PD Dr. Dr. N. Sollmann (Radiologie)
Prof. Dr. C. Schmidt (Pharmakologie)

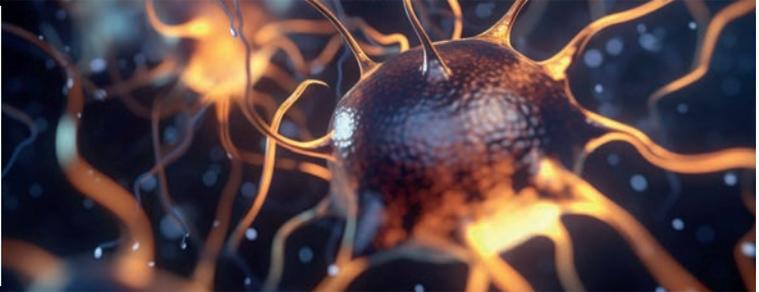
Hintergrund:

Virale Erkrankungen zählen zu den Hauptauslösern des post-viralen Fatigue-Syndroms, einer Unterform

4.12 Post-COVID Ambulanz

Leiter:

Prof. Dr. H. Tumani



Team:

Dr. D. Erhart (Study coordinator)
Prof. Dr. I. Uttner (Neuropsychology)
Prof. Dr. D. Lulé, PhD (Neuropsychology)
Luisa Balz (M. Sc. Psych.)
Dr. F. Bachhuber (Post Doc)
D. Schattauer (Neurobiobank)
A. Beer (Neurobiobank)
S. Hübsch (Neurobiobank)
R. Aksamija (CSF-/Autoimmune laboratory)
T. Simak (CSF-/Autoimmune laboratory)
J. Holm (CSF-/Autoimmune laboratory)
V. Lehmensiek (CSF-/Autoimmune laboratory)
M. Leis (CSF-/Autoimmune laboratory)
Dr. S. Becker (Liquor-/Autoimmunlabor)
Dr. S. Müller
Prof. Dr. J. Lewerenz
Prof. Dr. A. Rosenbohm
Prof. Dr. S. Jesse
Prof. Dr. J. Kassubek
PD Dr. Dr. N. Sollmann (Radiologie)
Prof. Dr. C. Schmidt (Pharmakologie)

Background

Viral diseases are among the main triggers of post-viral fatigue syndrome, a subtype of chronic fatigue syndro-

des Chronischen Fatigue Syndroms (CFS). Man geht aktuell davon aus, dass das Post-COVID Syndrom (PCS) eine Unterform des CFS darstellt. Zu den Kardinalsymptomen des PCS zählen chronische Fatigue, vorrangig geäußert durch Belastungsintoleranz und Post-Exertionale Malaise, sowie kognitive Defizite. Circa 20-30% aller COVID-19 Patienten entwickeln persistierende Symptome nach der Akutinfektion. Fatigue (58%), Kopfschmerzen (44%), Aufmerksamkeitsprobleme (27%) und Gedächtnisprobleme (16%) zählen zu den häufigsten Symptomen.

Struktur der Ambulanz:

In der Post-COVID Spezialsprechstunde werden seit Anfang des Jahres 2023 Patienten behandelt, die nach COVID-19 oder anderen viralen Infektionen anhaltende Fatigue, kognitive Defizite, Kopfschmerzen, Myalgien etc. entwickelt haben. Die Sprechstunde dient primär der sorgfältigen Erstdiagnostik, (neurologischen) Differentialdiagnostik und zur Einholung einer Zweitmeinung. Ziel ist eine individuelle Betreuung und Diagnostik des oft sehr breiten Symptomkomplexes. Die Patienten erhalten je nach Beschwerdebild eine ausführliche Neuropsychologische Untersuchung (durchgeführt von Luisa Balz, M. Sc. Psych.), eine kernspintomografische Untersuchung des Kopfes sowie serologische und liquorchemische Diagnostik.

Die Spezialambulanz wird in das neue Konzept der Universitätsklinik Ulm zur Koordination und Kanalisierung der Post-COVID Patienten eingegliedert

me (CFS). It is currently assumed that post-COVID syndrome (PCS) is a subtype of CFS. The cardinal symptoms of PCS include chronic fatigue, primarily manifested by exercise intolerance and post-exertional malaise, as well as cognitive deficits. Approximately 20-30% of all COVID-19 patients develop persistent symptoms after the acute infection. Fatigue (58%), headaches (44%), attention problems (27%) and memory problems (16%) are among the most common symptoms.

Structure of the outpatient clinic

Since the beginning of 2023, patients who have developed persistent fatigue, cognitive deficits, headaches, myalgias, etc. after COVID-19 or other viral infections have been treated in the post-COVID outpatient unit of the Neurology department. The consultation is primarily used for careful initial diagnosis, (neurological) differential diagnosis and to obtain a second opinion. The aim is to provide individual care and diagnosis of the often very broad range of symptoms. Depending on the symptoms, patients receive a detailed neuropsychological examination (carried out by Luisa Balz, M. Sc. Psych.), a magnetic resonance imaging examination of the head as well as serological and neurochemical diagnostics in the cerebrospinal fluid (CSF).

The outpatient unit will be integrated into Ulm University Hospital's new concept for coordinating and channeling post-COVID patients. We are involved in the conceptualization alongside the

werden. An der Konzeptualisierung sind wir neben der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, der Sektion Sport- und Rehabilitationsmedizin und dem Institut für Allgemeinmedizin der Universitätsklinik Ulm vertreten. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ermöglicht uns, neben einer besseren und umfassenderen Versorgung der Post-COVID Patienten auch gemeinsame Therapiepfade zu entwickeln. Hierzu soll u.a. ein zweiwöchentliches Post-COVID Board dienen, an dem sich auch unsere niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen mit Patientenvorstellungen beteiligen können.

Angegliederte Studien

Die Post-COVID Spezialsprechstunde ist in verschiedene Studien, vorrangig zu Fatigue und kognitiven Defiziten nach viralen Infektionen, aber auch infolge neurologischer Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose eingebunden. Zusammen mit unseren Kooperationspartnern Herrn Prof. J. Münch (Institut für Virologie, Universitätsklinikum Ulm), Herrn Prof. L. Schirmer/Frau Dr. C. Schilling (Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim/Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim), PD Dr. J. Hosp/Dr. M. Schwabenland (Neurologische Klinik/Institut für Neuropathologie, Universitätsklinik Freiburg) und Frau Prof. I. Kolassa (Abt. Klinische und Biologische Psychologie, Universität Ulm) streben wir eine multimodale Charakterisierung des Krankheitsbildes Post-COVID in Bezug auf Fatigue und kognitive Defizite u.a. im Vergleich zu

Clinic for Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, the Section for Sports and Rehabilitation Medicine and the Institute for General Medicine at Ulm University Hospital.

Interdisciplinary collaboration enables us to develop joint treatment paths in addition to better and more comprehensive care for post-COVID patients. Among other things, a bi-weekly post-COVID board will serve this purpose, in which our colleagues in private practice can also participate with patient presentations.

Affiliated studies

The post-COVID outpatient clinic is involved in various studies, primarily on fatigue and cognitive deficits after viral infections, but also as a result of neurological diseases such as multiple sclerosis. Together with our cooperation partners Prof. J. Münch (Institute of Virology, University Hospital Ulm), Prof. L. Schirmer/Mrs. Dr. C. Schilling (Neurological Clinic, University Medicine Mannheim/Central Institute of Mental Health, Mannheim), PD Dr. J. Hosp/Dr. M. Schwabenland (Department of Neurology/Institute of Neuropathology, University Hospital Freiburg) and Prof. I. Kolassa (Department of Clinical and Biological Psychology, University of Ulm), we are aiming for a multimodal characterization of the clinical picture of post-COVID with regard to fatigue and cognitive deficits, among other things in comparison to defined autoimmune diseases such as multiple sclerosis. To this end, we use 3T MRI imaging (Core Facility Experimental Human MRI, Safaranberg site, headed by Prof. G. Grön,

definierten Autoimmunerkrankungen wie z.B. der Multiplen Sklerose an. Hierzu bedienen wir uns der 3T-MRT-Bildgebung (Core Facility Experimental Human MRI, Standort Safranberg, Leitung Prof. G. Grön, Zusammenarbeit mit Herrn Prof. J. Kassubek und PD Dr. Dr. N. Sollmann), ausführlicher Zytokinprofile und einer Analyse des Komplementsystems in Serum und Liquor (Zusammenarbeit mit Prof. Dr. C. Schmidt, Pharmakologie). Die verschiedenen Befunde sollen im Anschluss mit den Ergebnissen der Neuropsychologischen Untersuchung korreliert werden. Des Weiteren wird in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. J. Münch die Rolle extrazellulärer Vesikel bei der Entstehung sowie als diagnostischer und prognostischer Biomarker bei Post-/Long-COVID untersucht.

Die Forschungsprojekte sind größtenteils durch Drittmittel des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst des Landes Baden-Württemberg im Rahmen der „Sonderfördermaßnahme zur Erforschung von Long-COVID“ und im Rahmen des Forschungsinzukunft-Projektes der Universität Ulm gefördert.

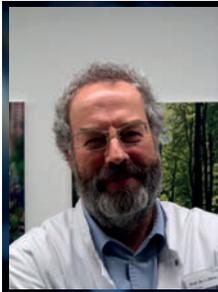
in collaboration with Prof. J. Kassubek and PD Dr. Dr. N. Sollmann), detailed cytokine profiles and an analysis of the complement system in serum and cerebrospinal fluid (in collaboration with Prof. Dr. C. Schmidt, Pharmacology). The various findings will then be correlated with the results of the neuropsychological examination. Furthermore, the role of extracellular vesicles in the development and as diagnostic and prognostic biomarkers in post/long COVID will be investigated in collaboration with Prof. J. Münch.

The research projects are largely funded by third-party funds from the Ministry of Science, Research and the Arts of the State of Baden-Württemberg as part of the „Special funding for research into Long-COVID“ and as part of the Research Incubator-MitoSwitch project at the University of Ulm.

4.13 Neurologische und neuropsychologische Rehabilitation

Leitung:

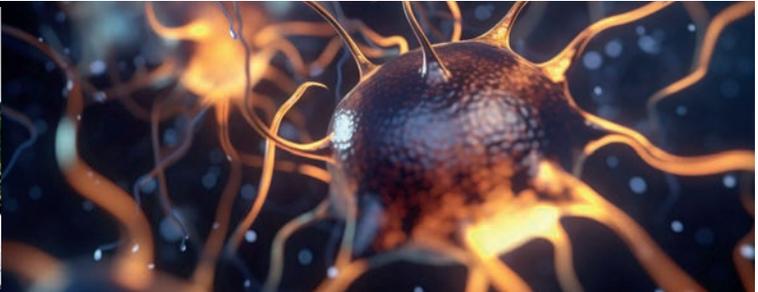
Prof. Dr. rer. biol. hum. I. Uttner



4.13 Neurological and Neuropsychological Rehabilitation

Head:

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



Beeinträchtigungen der sogenannten „höheren zerebralen Funktionen“, wie z. B. des problemlösenden Denkens, des Gedächtnisses oder der Aufmerksamkeitsfunktionen, finden sich im Gefolge vieler Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Anders als beispielsweise motorische Einschränkungen sind diese Störungen allerdings oft nicht sofort erkennbar, was aufgrund ihrer hohen Alltagsrelevanz zu erheblichen Beeinträchtigungen im Lebensvollzug mit mitunter dramatischen Auswirkungen selbst bei subtilen Defiziten führen kann. Dies und der Umstand, dass die spezifische Signatur neuropsychologischer Störungen auch wichtige differentialdiagnostische Informationen gibt und kognitive Einschränkungen oft der erste Hinweis auf die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung sind, ist ihre frühzeitige Erfassung, Beschreibung und Behandlung von herausragender Bedeutung.

Deficits of the so-called “higher cerebral functions”, such as problem-solving thinking, memory or attention, can be found as a result of many diseases of the central nervous system. Unlike motor limitations, for example, these disorders are often not immediately recognizable, which, due to their high level of relevance to everyday life, can lead to significant impairments in private and professional life, with often far-reaching consequences, even in the case of subtle deficits. This and the fact that the specific signature of neuropsychological impairment also provides important differential diagnostic information and that cognitive deterioration gives often the first indication of the development of a neurodegenerative disease, makes their early detection, description and treatment of outstanding importance.

The examination is based on well-validated psychometric test procedures and a careful clinical assessment,

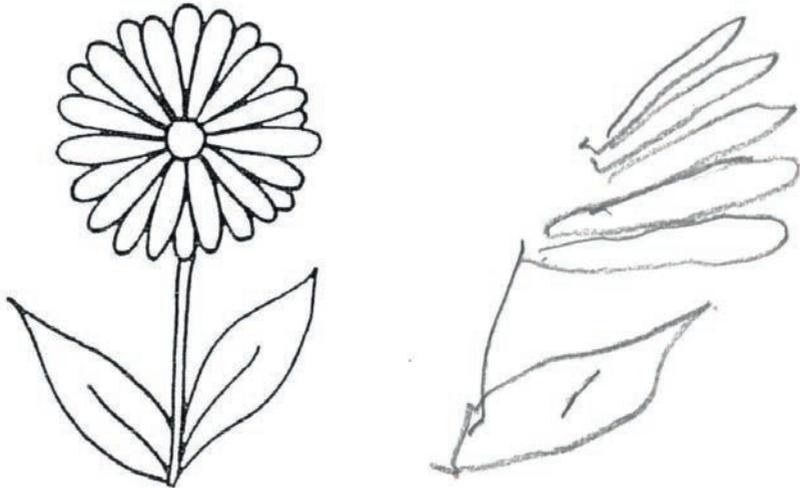


Abbildung: Hemineglect nach links bei rechtshemisphärischer Läsion mit Nichtbeachtung der linken Objekthälfte beim Abzeichnen

Figure: Hemineglect to the left in right hemispheric lesion with disregard of the left half of the object during tracing

Mit unserer seit dem Jahr 2004 bestehenden Ambulanz 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. 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.)

which, if necessary, can be supplemented by further diagnostic measures (MRI, EEG, etc.).

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

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.

ted at our clinic allows for an uncomplicated and quick referral if necessary.

4.14 Kopfschmerzerkrankungen und Neuropathische Schmerzsyn- drome

Leiterin:

Dr. P. Fathinia-Grafl

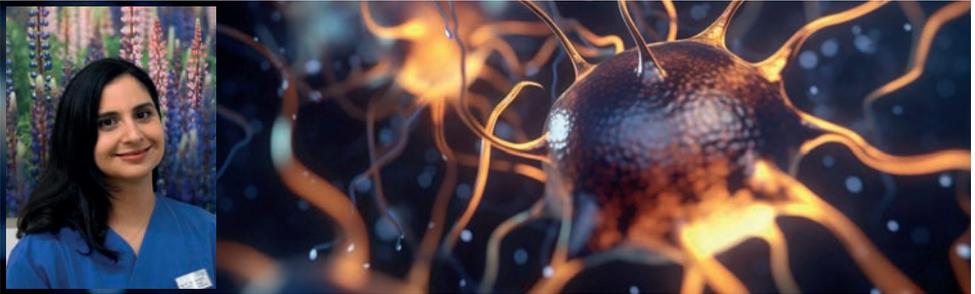
Zusatzbezeichnungen: Spezielle Schmerztherapie,
Palliativmedizin

4.14 Headache-related Diseases and Neuropathic Pain Syndromes

Head:

Dr. P. Fathinia-Grafl

Additional designation: Special pain therapy, Palliative medicine



Ärztlicher Mitarbeiter:

Dr. K. Kirchmeier

Team:

Dr. K. Kirchmeier

Als Teil des überregionalen Schmerz-
zentrums Ulms widmen wir uns ins-
besondere Patienten mit Kopf- und
Gesichtsschmerzen und Patienten mit
neuropathischen Schmerzen.

Der Schwerpunkt in der ambulan-
ten Betreuung von neurologischen
Schmerzpatienten liegt in der diffe-
renzialdiagnostischen Aufarbeitung
komplexer und chronischer Schmerz-
syndrome einschließlich der medi-
kamentösen Neueinstellung, gemäß
aktueller Leitlinien der deutschen
Schmerzgesellschaft.

Unter den Kopfschmerzsyndromen ist
Migräne eine der häufigsten neurologi-
schen Erkrankungen. Etwa 12 bis 14%
aller Frauen und 6 bis 8% aller Männer
in Deutschland leiden unter Migräne.
Daher hat die Migräne auch in unserer

The neurological pain outpatient clinic,
which is part of the interdisciplinary
Ulm Pain Centre, treats and advises
primarily patients with headaches and
facial pain and patients with neuropathic
pain. The focus of the outpatient
care provided is the differential diag-
nosis of complex and chronic pain
syndromes including any necessary
adjustments in terms of pharmacothe-
rapy. The use of botulinum toxin and
new therapeutic approaches on chro-
nic 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 head-
ache, substance withdrawal headache

Schmerzambulanz einen wesentlichen Fokus. Etwa 6% der Deutschen leiden an neuropathischen Schmerzsyndromen. Auch hier bieten wir leitliniengerecht neben oralen Therapien kutane Behandlungen an einschließlich der Anwendung von Lidocain und Capsaicin kutan (Qutenza®).

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.

Abseits medikamentöser Therapiepläne erfolgen im Rahmen eines multimodalen Konzeptes auch nicht-invasive Verfahren wie die Anwendung von TENS-Gerät-Einsatz, sozialtherapeutische und Arbeitsplatzberatung, psychosomatische Mitbetreuung und Initiierung von schmerztherapeutischen Rehabilitationen.

Eine inhaltlich synergistische Zusammenarbeit besteht mit der Botulinumtoxin-Ambulanz, hier werden regelmäßig über die chronische Migräne hinaus gehend Patienten mit Schmerzsyndromen bei Dystonien und Spastik mit beurteilt und behandelt.

Neurologische Schmerzpatienten werden elektiv in unserer Klinik zur diagnostischen Einordnung und Therapieoptimierung stationär aufgenommen, wenn ambulant keine ausreichende Therapieeinstellung erreicht wird. Bei akuter Schmerzdekomensation erfolgt eine rasche stationäre Aufnahme

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

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 Ulm Pain Centre for continuing medical education are awarded continuing education points by the Baden-Württemberg State Medical Association to obtain the professional development certificate. Colleagues experienced in pain therapy from all disciplines regularly come

zur Optimierung der Analgesie. Unter anderem befinden sich hierunter Patienten mit einer Exazerbation eines primären Kopfschmerzsyndroms, Patienten mit Medikamentenübergebrauchskopfschmerzen zum medizinisch monitorierten Entzug, Patienten mit Gesichtsschmerzen und Trigeminusneuralgien sowie diverse neuropathische Krankheitsbilder (u.a. Polyneuropathien). 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.

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).

Einmal im Monat erfolgten 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.

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.

Einmal monatlich finden virtuell interdisziplinäre Schmerzkongresse 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.

Studie:

Gemeinsam mit der radiologischen Abteilung der Uniklinik Ulm (unter Leitung von PD Dr. N. Sollmann) wurde eine prospektive Studie mit dem Titel „Ultraschall der Schulter-Nackensmuskulatur bei Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen“ initiiert, wofür die Methode der Elastographie eingesetzt wird. Erste Patienten wurden bereits rekrutiert.

4.15 Schwindel und Gleichgewichtsstörungen

Leiter:

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



Ärzte:

S. Ileva
Dr. S. Jung (seit 2024)
Dr. I. Scheithauer (bis 31.12.2023)
Dr. M. von Witzleben (seit 2024)

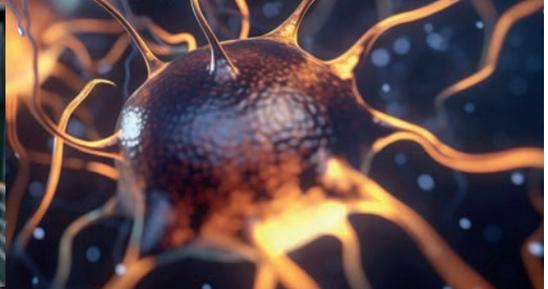
(*Universitätsklinik Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde)

Etwa jeder fünfte bis sechste Grund, niedergelassene FachärztInnen für Neurologie oder eine neurologische Abteilung eines Krankenhauses aufzusuchen, ist 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

4.15 Vertigo and Balance Disorders Outpatient Clinic

Head:

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



Team:

S. Ileva
Dr. S. Jung (since 2024)
Dr. I. Scheithauer (until 31.12.2023)
Dr. M. von Witzleben (since 2024)

(*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 had a history of 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.

Kooperation der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm und der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Ulm, mit dem Ziel der interdisziplinären Integration der Synergien in der ärztlichen Expertise der Fachrichtungen Neurologie und HNO bei Schwindelerkrankungen. Die große Nachfrage mit überregionalen Zuweisungen in die Ambulanz bestätigt die Notwendigkeit einer solchen interdisziplinären Sprechstunde am Universitätsklinikum Ulm, und die Anzahl der Ambulanzkontakte der interdisziplinären Sprechstunde bestand im Jahr 2023 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

The Interdisciplinary Vertigo and Balance Disorders Outpatient Clinic has, thus, been established at Ulm University Hospital in 2012 as a cooperation between the Department of Neurology and the ENT Department. The interdisciplinary approach with the synergistic integration of the clinical expertise from the fields of Neurology and ENT has successfully yielded the improvements in vertigo/dizziness patients' diagnostic and therapeutic management. In 2023, a high number of patients were diagnosed and treated here. 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)
- Video-oculography assisted positioning tests
- Video-oculography assisted nys-

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.

tagmus detection

- Subjective visual vertical testing
- Pure tone audiometry
- Speech audiometry
- Tympanometry
- Tinnitus analysis
- Magnetic resonance imaging of the head.



*The Vertigo and Balance Disorders Outpatient Clinic Team (from left to right):
Dr. M. von Witzleben, S. Ileva, Dr. S. Jung, Prof. J. Kassubek*

4.16 Neurourologie

Team:

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



M. Ortlieb*
Dr. med. T. Fangerau

(*Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie)

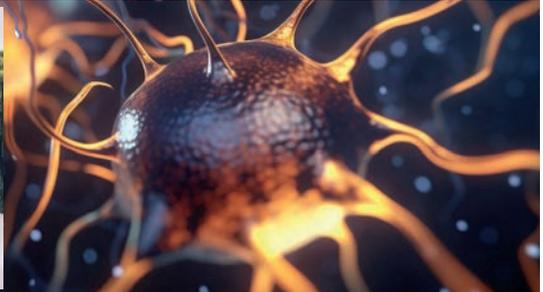
Funktionsstörungen im Urogenitaltrakt haben in der Regel eine erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität. Harninkontinenz, Schmerzen und ständig wiederkehrende Harnwegsinfektionen sind häufig Symptome einer schwerwiegenden Fehlregulation von Harnblase und Schließmuskelapparat / Beckenboden und gehören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

Die Interdisziplinäre Neuro-Urologie konnte 2023 das Leistungsspektrum wegweisend erweitern. Um dem hohen Versorgungsbedarf der Patienten mit neurogener Funktionsstörung des Harntraktes gerecht zu werden,

4.16 Neuro-urology

Team:

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



M. Ortlieb*
Dr. med. T. Fangerau

(*Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie)

Dysfunctions in the urogenital tract usually have a significant impact on the quality of life. Urinary incontinence, pain and recurring urinary tract infections are often symptoms of a serious dysregulation of the urinary bladder and sphincter apparatus / pelvic floor and are part of the symptom complex of numerous neurological diseases. Contemporary care of neuro-urological patients includes highly individualised counselling on current treatment options.

In 2023, the interdisciplinary neuro-urology unit could further 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

wurde das neuro-urologische Portfolio ergänzt. Immer mehr komplexe neuro-urologische Leistungen können innerhalb der RKU-Kliniken angeboten werden. Neben der Uro-Sonographie, der Harnblasenspiegelung, der intravesikalen Botulinumtoxininjektion und der urodynamischen Evaluation des unteren Harntrakts besteht 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. Aktuell wird unser Bereich um einen weiteren Eingriffsraum erweitert.

Die mittlerweile etablierte neuro-urologische Rotation wird aktuell durch Frau Melissa Ortlieb besetzt. Sie hat unser Team seit Januar 2023 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 Querschnittssymptomatik den Zugang zu neuro-urologischen Leistungen. Die neuro-urologische Expertise kann daher sowohl in der Klinik für

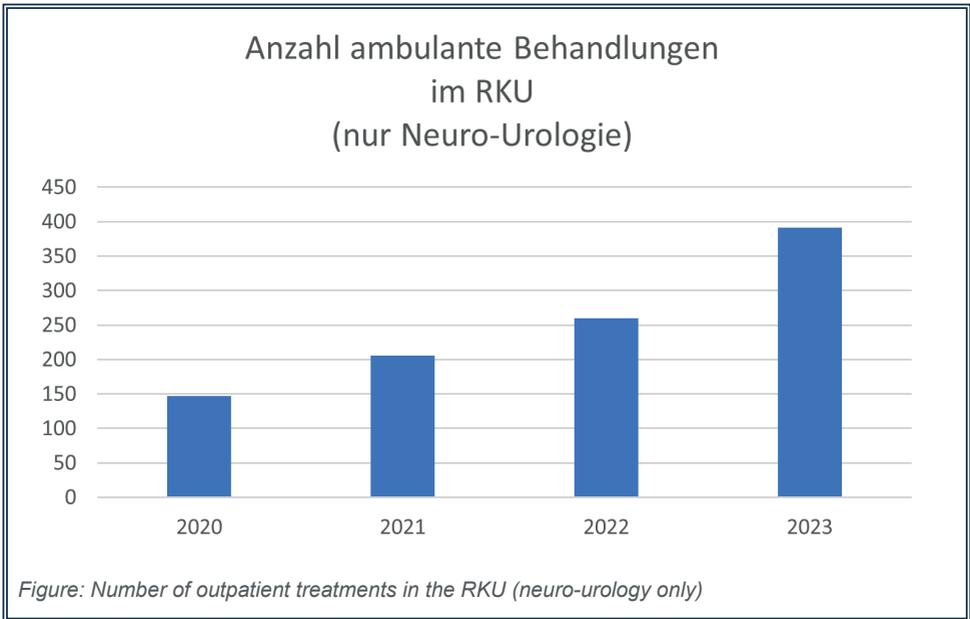
offered within the RKU clinics. In addition to uro-sonography, urinary bladderoscopy, the intravesical injection of botulinum toxin, and urodynamic evaluation of the lower urinary tract, it is now also possible to perform endoscopic as well as open surgical procedures. The removal of urinary bladder stones and biopsies of the urinary bladder are available also for multimorbid patients. In addition, we can use uro-radiological services thanks to a cooperation with the Dept. of Radiology and Neuroradiology, RKU (head, PD Dr. K. Kreiser). Currently we plan an additional new procedure room for neuro-urological treatments.



Melissa Ortlieb

The now established neuro-urological rotation is currently staffed by Mr Julian Giesche since December 2022.

The consultation, jointly conducted by specialists in neurology and urology, has been offered within the RKU clinics since summer 2019. Here, in particular, people with bladder dysfunction in multiple sclerosis, neurodegenerative Parkinsonian syndromes, stroke and paraplegia have access to neuro-urological services.



Urologie und Kinderurologie wie auch in der Klinik für Neurologie angeboten werden. Im Jahr 2023 wurden nahezu 400 PatientInnen ambulant gesehen.

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 weiterentwickeln.

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, nearly 400 patients received outpatient treatment.

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 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 the University Hospital Ulm.



*The interdisciplinary Neuro-Urology Team (from left to right):
Dr. med. T. Fangerau, Prof. Dr. med. J. Kassubek, Dr. med. O. Schindler, S. Tichelmann, T. Mesarek*

4.17 Schlaganfallambulanz / Zerebro- vaskuläre Arbeitsgruppe

Leitung:

Dr. S. Müller

PD Dr. M. Laible (Leitung seit 07/2023)

PD Dr. K. Althaus (Leitung bis einschließlich 06/2023)



4.17 Cerebrovascular outpatient / Cerebrovascular Working Group

Head:

Dr. S. Müller

PD Dr. M. Laible (until 07/2023)

PD Dr. K. Althaus (since 06/2023)



Ärztliche Mitarbeiter:

P. Alexiou

M. Gadelkareem

K. Kirchmeier

L. Novikova (Studienärztin)

Physicians:

P. Alexiou

M. Gadelkareem

K. Kirchmeier

L. Novikova (study doctor)

Study Nurse:

A. Schirmer

Study Nurse:

A. Schirmer

Die cerebrovaskuläre Arbeitsgruppe nahm 2023 an 11 verschiedenen klinischen Studien teil. Neben Register-Studien und nicht-interventionellen Beobachtungsstudien wurden Interventionsstudien im Bereich der Akuttherapie, aber auch der Sekundärprophylaxe durchgeführt, welche dank der exzellenten Arbeit sowohl unserer Studienärztin Frau L. Novikova, als auch unserer besonders hervorzuhebenden sehr kompetenten Study Nurse Frau A. Schirmer zum Erfolg geführt wurden. Auch 2024 wird zu den bestehenden Studien eine neue Studie der Phase

The cerebrovascular working group took part in 11 different clinical studies in 2023. In addition to registry studies and non-interventional observational studies, intervention studies in the field of acute therapy as well as secondary prophylaxis were carried out, which were successful thanks to the excellent work of both our study physician Mrs L. Novikova and our highly competent study nurse Mrs A. Schirmer, who deserves special mention. A new phase III study in the area of secondary therapy and a new registry study are upcoming for 2024, in addi-

III im Bereich der Sekundärtherapie als auch eine neue Registerstudie geplant.

Wissenschaftlich wurden durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe wie in den vorausgehenden Jahren wieder Publikationen in internationalen Journalen veröffentlicht und wissenschaftliche Vorträge und Präsentationen auf nationalen und internationalen Kongressen gehalten. Diese wissenschaftliche Aktivität spiegelt sich auch in den erfolgreichen Habilitationen von Frau Dr. K. Althaus (Universität Ulm: "Differenziertes Management des akuten Schlaganfalls") sowie Frau Dr. M. Laible wieder, die am 19.05.23 ihre Antrittsvorlesung an der Universität Heidelberg mit dem Titel "Über das Offensichtliche hinaus- weniger beachtete Schlaganfallsymptome" hielt. Beiden Kolleginnen an dieser Stelle nochmals herzlichen Glückwunsch zu diesem Meilenstein! Darüber hinaus trat Frau PD. Dr. K. Althaus im Juli 2023 die Nachfolge von Herrn Prof. Dr. N. Sommer als Chefärztin der Klinik für Neurologie, Neurophysiologie, Frührehabilitation und Schlafmedizin im Klinikum Christophsbad Göppingen an, wo sie zukünftig ihre große Kompetenz und Expertise einbringen wird und mit einem sehr gelungenen Antrittssymposium unter dem Titel: „Neurologie ist Zukunft“ gestartet ist!

Neben den laufenden Projekten wurden weitere Projekte gestartet, sodass aktuell 11 Doktoranden durch die Arbeitsgruppe betreut werden. 1 Doktorarbeit konnte 2023 mit Erfolg abge-

on to the existing studies.

As in previous years, the members of the working group again published papers in international journals and gave scientific lectures and presentations at national and international congresses. This scientific activity is also reflected in the successful habilitations of Dr. K. Althaus (University of Ulm: "Differentiated management of acute stroke") and Dr. M. Laible, who gave her inaugural lecture at the University of Heidelberg on 19 May 2013: „Beyond the obvious - less noticed stroke symptoms“. Congratulations once again to both colleagues on this milestone! In addition, Mrs PD. Dr K. Althaus succeeded Prof. Dr N. Sommer as Chief Physician of the Clinic for Neurology, Neurophysiology, Early Rehabilitation and Sleep Medicine at Klinikum Christophsbad Göppingen in July 2023, where she will contribute her great competence and expertise in the future and started with a very successful inaugural symposium entitled: „Neurology is the future“!

In addition to the ongoing projects, further projects were started, meaning that 11 doctoral students are currently being supervised by the working group. One doctoral thesis was successfully completed in 2023.

To improve the care and treatment of stroke patients in the East Württemberg region, a neurovascular network was initiated by the Department of Neurology at the RKU and founded in December 2016. The network now

geschlossen 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 an: 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 bestmögliche Versorgungsstruktur zu schaffen, -basierend auf einem engen interdisziplinären Austausch insbesondere von Neurologen, Neuroradiologen und Neurochirurgen durch gemeinsame Standardvorgehensweisen (SOPs), teleradiologische Versorgungsstrukturen zur Kommunikation und Abstimmung der Kliniken untereinander und gemeinsamen Fort- und Weiterbildungen. Weiterhin eröffnet dieser Zusammenschluss Möglichkeiten für gemeinsame wissenschaftliche Projekte. Es finden regelmäßig Netzwerktreffen und Morbiditäts- und Mortalitätskonferenzen sowie ein gemeinsames Schlaganfallsymposium statt.

Die 2017 initiierte interdisziplinäre wöchentliche Fallkonferenz mit Neurologen, Neuroradiologen und Beteiligung der Kollegen der Neurochirurgie und Gefäßchirurgie wurde 2023 weiterhin intensiv genutzt, um komplexe neurovaskuläre Patienten zu besprechen.

includes the following 8 clinics: RKU Ulm, University Hospital Ulm, Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinikum Heidenheim, Klinikum Biberach, Klinikum Aalen, Klinikum Schwäbisch Gmünd and Klinikum Christophsbad Göppingen, whose primary goal is to create the best possible health care structure for patients, -based on a close interdisciplinary exchange, in particular between neurologists, neuroradiologists and neurosurgeons, through joint standard operating procedures (SOPs), teleradiological links between the clinics and joint further and advanced training. Furthermore, this co-operation also provides opportunities for joint scientific projects. Network meetings, morbidity and mortality conferences and a joint stroke symposium are held regularly.

The interdisciplinary weekly case conference initiated in 2017 with neurologists, neuroradiologists and the participation of colleagues from neurosurgery and vascular surgery continued to be used intensively in 2023 to discuss complex neurovascular patients. We would once again like to thank Prof. Dr T. Kapapa from Neurosurgery, the team of Prof. Dr B. Mühling from Vascular Surgery and our neuroradiological colleagues from the RKU for their excellent cooperation.

For follow-up care or special issues, patients could be seen in the neurovascular outpatient clinic, which was continuously supervised by the stroke neurologists of our working group. Here, 413 patients with complex cerebrova-

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 ist eine Vorstellung der Patienten in der neurovaskulären Ambulanz möglich, die kontinuierlich durch Fachärzte mit dem Schwerpunkt der Schlaganfallmedizin betreut wird. Hier wurden 413 Patienten mit komplexen cerebrovaskulären Fragestellungen und Patienten für cerebrovaskuläre, sonographische Untersuchungen gesehen. Seit Mitte 2021 wird eine zusätzliche Spezialambulanz für cerebrale Mikroangiopathien angeboten, darüber hinaus besteht eine Spezialsprechstunde für genetische neurovaskuläre Erkrankungen wie z.B. CADASIL.

Über viele Jahren bestand eine sehr gut etablierte Schlaganfall-Selbsthilfegruppe, die sich jeden ersten Mittwoch des Monats im RKU traf. Bedingt durch die COVID-19 Pandemie ergab sich eine Zwangspause, jedoch konnte in 2023 eine Wiederaufnahme der regelmäßigen Gruppentreffen mit neuen und bekannten Gesichtern unter der Leitung von Frau A. Erhardt sowie R. Illing im AWO Seniorenzentrum Ulm erreicht werden, die wir gerne mitbegleiten. An Stelle von Frau PD Dr. K. Althaus wurde Frau Dr. S. Müller zur neuen Regionalbeauftragten der Stiftung deutsche Schlaganfall-Hilfe ernannt.

scular issues and patients for cerebrovascular sonographic examinations were seen. An additional outpatient clinic for cerebral microangiopathies has been offered since mid-2021, and there is also a special consultation hour for genetic neurovascular diseases such as CADASIL.

For many years, there was a well-established stroke self-help group that met on the first Wednesday of every month at the RKU. There was an enforced break due to the COVID-19-pandemic, but regular group meetings were resumed in 2023 with new and familiar faces under the leadership of Mrs A. Erhardt and Mr R. Illing at the AWO Seniorenzentrum Ulm, which we are happy to support. In place of Mrs PD Dr K. Althaus, Dr S. Müller was appointed as the new regional representative of the German Stroke Foundation.



Cerebrovascular outpatient / Cerebrovascular Working Group (from left to right): P. Alexiou, Dr. S. Müller, A Schirmer, PD Dr. M. Laible, K. Kirchmeier

4.18 Stroke Unit

Leitung:

Dr. S. Müller (seit 04/2023)

PD. Dr. K. Althaus (bis einschließlich 03/2023)



Vertretung:

Dr. S. Müller (bis einschließlich 03/2023)

PD. Dr. M. Laible

Ärzte:

der Stroke Unit Rotation

Wie auch im letzten Jahr haben wir 2023 rund 1200 Patienten mit einem cerebrovasculären Ereignis im RKU behandelt, womit die Abteilung die zentrale Versorgungseinrichtung für Patienten mit frischem Schlaganfall im Großraum Ulm/Neu-Ulm ist. Dabei sind die cerebrovasculären Ereignisse erneut mit den epileptischen Anfällen der häufigste Zuweisungsgrund der Notfallvorstellungen in unserer Notaufnahme.

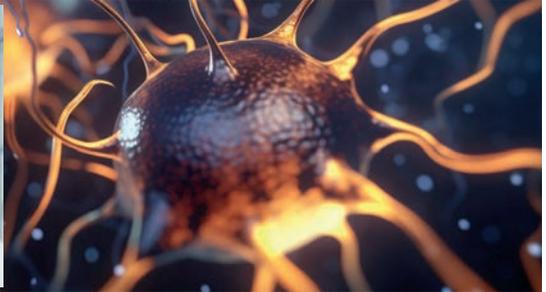
Von den allen Patienten mit einem cerebrovasculären Ereignis wurde bei fast 3% eine retinale Ischämie, bei 21% eine TIA, bei 71% ein ischämischer Schlaganfall und bei 5% eine intrazerebrale Blutung, Subarachnoi-

4.18 Stroke Unit

Head:

Dr. S. Müller (since 04/2023)

PD. Dr. K. Althaus (up to and including 03/2023)



Senior physician representation:

Dr. S. Müller (up to and including 03/2023)

PD. Dr. M. Laible

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 2023, making the department the central care facility for patients with a recent stroke in the Ulm/Neu-Ulm area. Together with epileptic seizures, cerebrovascular events are once again the most common reason for emergency admissions to our emergency department.

Of all patients with a cerebrovascular event, almost 3% were diagnosed with retinal ischaemia, 21% with a TIA, 71% with an ischaemic stroke and 5% with an intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage or subdural haematoma. The majority of these pa-

dalblutung oder subdurales Hämatom diagnostiziert. Diese Patienten wurden zum überwiegenden Anteil auf der Stroke Unit behandelt, welche als überregionale Versorgungseinheit durch die Deutschen Schlaganfall Gesellschaft (DSG) 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

tients were treated in the stroke unit, which was last certified as a supra-regional care unit by the German Stroke Society (DSG) in 2021. Particularly seriously ill and intubated patients can also be treated in our neurological intensive care unit. The referral rate from external clinics through the Neurovascular Network East Württemberg for patients with predominantly large vessel occlusions also continued to rise.

Introduced around 25 years ago, intravenous fibrinolysis therapy using rtPA for acute ischaemic stroke fundamentally changed stroke treatment and led to a significant improvement in prognosis. Initially, this took place within a time window of 3 hours after symptom onset and was possible only in a small group of patients after its introduction. The initiation and implementation of this therapy has been optimised over the years and is now clinical routine up to a time window of 4.5 hours from symptom onset.

The positive „Mismatch“ studies in 2018 and 2019, in which we were involved as a study centre, confirmed our long-standing treatment standard of MRI-based acute stroke diagnostics. This allows us to carry out individualised intravenous lysis therapy even without knowing the time of symptom onset.

In 2023, our intravenous lysis rate was again extremely high, as in previous years, both nationally and internationally, at 24% of all patients with ischaemic stroke with a regular door-

intravenöse Lysetherapie durchführen. 2023 lag bei uns die intravenöse Lyserate erneut wie in den Vorjahren sowohl im nationalen wie im internationalen Vergleich äußerst hoch bei 24 % 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 knapp 180 Schlaganfallpatienten mit proximalen Gefäßverschlüssen schnell und effektiv interventionell mittels Thrombektomie behandelt werden. Damit wurden fast 20% aller Patienten mit der Aufnahmediagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls 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, Embolisierungen, Aneurysma-behandlungen...) 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

to-needle time of less than 30 minutes. Another breakthrough in stroke treatment was achieved at the beginning of 2015 with confirmation of the benefits of endovascular therapy for occlusions of large arteries supplying the brain, which impressively improves the treatment outcome of patients compared to thrombolysis therapy alone. In our own biplane angiography facility, PD. Dr Kreiser and her team were able to treat almost 180 stroke patients with proximal vascular occlusions quickly and effectively by means of thrombectomy. This means that almost 20% of all patients with an admission diagnosis of acute ischaemic stroke underwent acute thrombectomy. Thanks to the close and excellent cooperation with the Department of Neuroradiology, patients were offered a wide range of neuroradiological diagnostic (cerebral and spinal angiography) and therapeutic treatments (extracranial and intracranial stenting, embolisation, aneurysm treatment, etc.).

This high lysis and thrombectomy rate is based, on the one hand, on close cooperation with the emergency services, which refer acute patients with the aim of minimising the prehospital period. On the other hand, the 24/7 availability of magnetic resonance imaging has also established itself in recent years as a decisive criterion for the individualised indication of recanalisation therapy. The imaging possibilities with free access to MRI are particularly necessary for therapy decisions outside the standard approvals, which makes individualised therapy possible. Last

prähospitalen Zeitspanne zuweist. Zum anderen hat sich die 24/7-bereitstehende Kernspintomographie auch schon in den letzten Jahren als entscheidendes Kriterium für die individualisierte Indikationsstellung zur Rekanalisationstherapie etabliert. Die bildgebenden Möglichkeiten mit dem freien Zugang zum MRT sind insbesondere bei Therapieentscheidungen außerhalb der Standardzulassungen notwendig, womit eine individualisierte Therapie möglich ist. Nicht zuletzt ist diese hohe Lyse- und Thrombektomie-rate nur mit einem hoch spezialisierten und auch routinierten Team aus Ärzten, Pflege und MTAs der Neurologie und Neuroradiologie möglich.

Die Entwicklungen 2023 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.

but not least, this high lysis and thrombectomy rate is only possible with a highly specialised and experienced team of doctors, nurses and MTAs from neurology and neuroradiology.

The developments in 2023 are once again proof of the outstanding work of the multi-professional nursing, therapy and medical team and reflect their enormous motivation and commitment to patient care at the highest level.

4.19 Notaufnahme

Leitung:

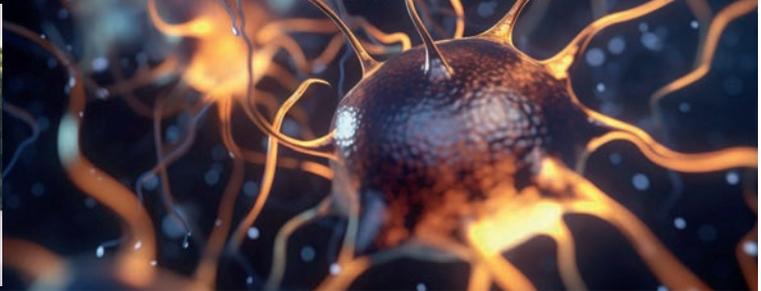
Prof. Dr. J. Kassubek



4.19 Emergency Unit

Head:

Prof. Dr. J. Kassubek



Ärzte der Notaufnahme:

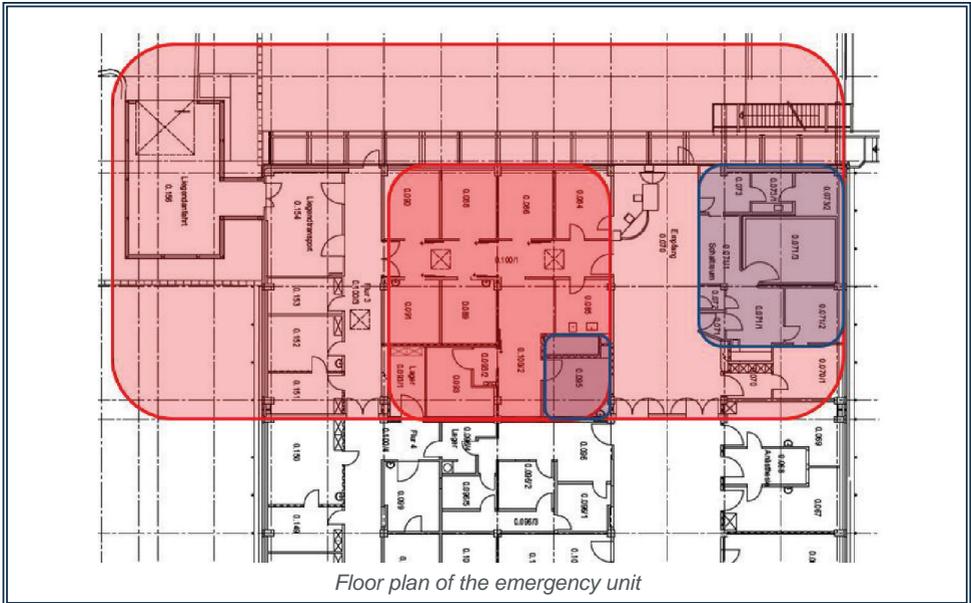
Dr. V. Teumer (01. Januar bis 28. Februar)
 R. Mojib-Yezdani (01. Januar bis 31. März)
 Dr. S. Witzel (01. Februar bis 31. März)
 Dr. K. Engelhardt (01. April bis 30. Juni)
 Dr. D. Dodier (01. Mai bis 31. Dezember)
 M. Alkhatib (01. Juni bis 31. Dezember)
 Dr. L. A. Bârlescu (01. April bis 31. August, 01. Oktober bis 31. Dezember)

Physicians:

Dr. V. Teumer (01/January – 28/February)
 R. Mojib-Yezdani (01/January – 31/March)
 Dr. S. Witzel (01/February – 31/March)
 Dr. K. Engelhardt (01/April –30/June)
 Dr. D. Dodier (01/May –31/December)
 M. Alkhatib (01/June –31/December)
 Dr. L. A. Bârlescu (01/April – 31/August, 01/October – 31/December)

Aufgrund der stetig wachsenden Zahl an notfällig vorgestellten neurologischen Patienten besteht seit 2016 die Notaufnahmestation im RKU. Im Jahr 2023 kam die Notaufnahmestation der Neurologischen Klinik ihrer Aufgabe in der Versorgung neurologischer Patientinnen/Patienten der Region nach: die Zahl der Aufnahmen stieg um 10% gegenüber dem Vorjahr relevant an und übertraf mit über 5000 erstmals seit Gründung diese Zahl. So konnte die Notaufnahme den bei ihrer Einrichtung formulierten Anspruch einer optimierten Patienten-Akutbehandlung nach neuesten Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin und Pflege erfüllen.

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. The number of emergency patients per year rose constantly, with a 10% increase in comparison to 2022 so that in 2023, the emergency unit could care for more than 5000 emergency patient admissions, beyond this number for the first time. Thus, the emergency unit could fulfill its priority task of optimising of acute medical care for neurological emergency patients, with optimised SOPs following up-to-date standards of evidence-based medicine.



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. Auch über die neurovaskulären Erkrankungen hinaus zeigte sich weiterhin, dass Patienten aus dem gesamten Spektrum neurologischer Erkrankungen von der Struktur der Notaufnahmestation profitieren. Durch die optimierte räumliche Anbindung an die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT), das Röntgen, das Labor und an die Katheter-Angiographie wird ein maximaler Zeitgewinn im Aufnahmeprozess erreicht.

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. The diagnostic and initial therapeutic process was optimised with respect to efficiency and time ('time is brain') by closest spatial proximity of MRI and CT scanners, X-ray, laboratory unit, and the catheter angiography unit. In 2023, 209 patients could be referred to catheter angiography / revascularization by the Radiology/Neuroradiology team; head, PD Dr. K. Kreiser. Important diagnostic procedures like EEG

meprozess und in der Akutversorgung gewährleistet. Im Jahr 2023 wurden durch das Team der Abteilung für Radiologie und Neuroradiologie, RKU (Chefärztin PD Dr. K. Kreiser) 209 Angiographien zur Revaskularisierung durchgeführt, entsprechend einer deutlichen weiteren Steigerung gegenüber dem Vorjahr.

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.

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 emergency treatment first and then follow-up therapy, targeting the re-integration to their environment as soon as possible.



The Emergency Unit Team (from left to right): M. Alkhatib (Arzt Notaufnahme), A. Matheja (Teamleitung Pflege Notaufnahme), Prof. Dr. J. Kassubek (oberärztlicher Leiter Notaufnahme)

4.20 Intensivstation

Leiterin:

PD Dr. med. Sarah Jesse



Team:

Dr. P. Fathinia-Grafl

Dr. med. F. Lauda

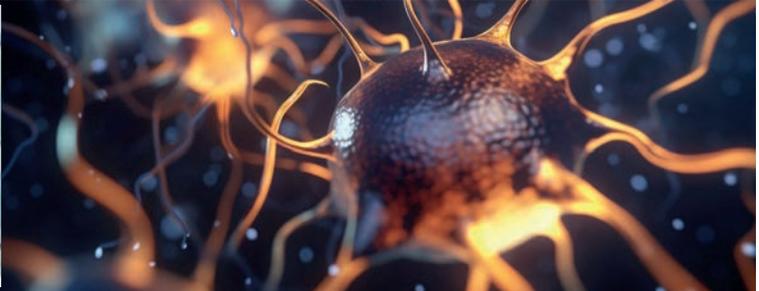
Auf der neurologisch-anästhesiologisch geführten interdisziplinären Intensivstation mit 9 Beatmungsplätzen werden jährlich ca. 260 Patienten behandelt; sie rekrutieren sich zu ca. 90% aus dem neurologischen Krankengut, die übrigen 10% sind intensivbehandlungspflichtige orthopädische oder querschnittgelähmte Patienten, ca. 50% aller Patienten sind beatmungspflichtig. Aufgrund des persistenten Pflegemangels werden 50-60% der Betten ausgelastet.

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,

4.20 Intensive Care Unit

Head:

PD Dr. med. Sarah Jesse



Team:

Dr. P. Fathinia-Grafl

Dr. med. F. Lauda

Approximately 260 patients are treated annually in the neurological-anaesthesiological interdisciplinary intensive care unit with 9 ventilation places; approximately 90% of these patients are neurological patients, the remaining 10% are orthopaedic or paraplegic patients requiring intensive care, approximately 50% of all patients require ventilation. Due to the persistent nursing shortage, 50-60% of the beds are utilised.

The following neurological clinical pictures are particularly represented: Cerebrovascular diseases, cerebral oedema 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, malignant neurolept-

verschiedene Formen des Delirs, das maligne neuroleptische Syndrom und Intoxikationen.

Weitere Schwerpunkte sind die Therapie des konvulsiven und non-convulsiven Status epilepticus sowie die Indikationsstellungen zu neurochirurgischen Eingriffen bei raumfordernden Hirninfarkten, intrakraniellen Blutungen und Liquorzirkulationsstörungen. Zudem erfolgen diagnostische Maßnahmen zur Feststellung des Hirntodes. Neu haben wir auch in 2023 in enger Kooperation mit den Kollegen der Psychiatrie Patienten mit einer Elektrokrampftherapie behandelt, die eine psychiatrische Diagnose als Indikation hierfür hatten.

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 Facharzt- und Weiterbildung die Erweiterung unseres Patientenspektrums in Zusammenarbeit mit der Neuroradiologie sowie der Psychiatrie dar. Zudem ist eine enge Kooperation mit den umliegenden Kliniken möglich, so dass die Option der Rotation für Auszubildende angeboten werden kann.

tic syndrome and intoxications.

Other areas of specialisation include the treatment of convulsive and non-convulsive status epilepticus as well as indications for neurosurgical interventions for space-occupying cerebral infarcts, intracranial haemorrhages and cerebrospinal fluid circulation disorders. Diagnostic measures are also carried out to determine brain death. In 2023, we also treated patients with electroconvulsive therapy who had a psychiatric diagnosis as an indication for this in close cooperation with our colleagues in psychiatry.

The intensive care unit at the RKU is equipped to perform all modern intensive care procedures, such as cardiovascular therapies, differentiated ventilation techniques, renal replacement procedures, advanced haemodynamic and neuroinvasive monitoring, which are used in the treatment of multi-organ failure in the context of sepsis.

In addition to the intensive medical training of neurological colleagues as part of their specialist training and further training, the aim is to expand our range of patients in collaboration with neuroradiology and psychiatry. In addition, close co-operation with the surrounding clinics is possible, so that the option of rotation for trainees can be offered.

4.21 Geriatrie in der Neurologie

Leiter:

Prof. Dr. A.C. Ludolph
Dr. S. Lutz-Schuhbauer



Team:

Prof. Dr. A. Rosenbohm
Prof. Dr. I. Uttner
S. Ileva
Dr. Z. Xu
J. Meier

Psychologen:

S. Spohn, M.Sc.
Dipl. Psych. U. Tanevski

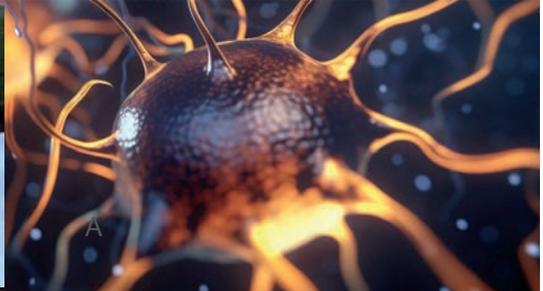
Stationäre Betreuung geriatrischer Patienten in der Neurologischen Klinik

In den letzten Jahren hat sich aufgrund des demographischen Wandels eine zunehmende Verschiebung des Altersspektrums der behandelten Patienten ins höhere Lebensalter ergeben. In der Altersmedizin sind zwei Drittel der Diagnosen neurologisch-psychiatrisch. Mit dem zunehmenden Anteil alter Menschen kommt der fachgerechten Diagnose, Therapie und nicht zuletzt der Prävention eine immer größere

4.21 Geriatrics in Neurology

Head:

Prof. Dr. A.C. Ludolph
Dr. S. Lutz-Schuhbauer



Team:

Prof. Dr. A. Rosenbohm
Prof. Dr. I. Uttner
S. Ileva
Dr. Z. Xu
J. Meier

Psychologists:

S. Spohn, M.Sc.
Dipl. Psych. U. Tanevski

Inpatient care of geriatric patients in the Neurological Clinic

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

Bedeutung zu. Für eine angemessene Behandlung sind sowohl neurologisches und psychiatrisches Fachwissen als auch umfangreiche geriatrische Kenntnisse von großer Bedeutung. Dies umfasst nicht nur akut-medizinische Aspekte, sondern auch rehabilitative und präventive Themen. Im Jahr 2023 wurden in der Neurologie des RKU 2.364 Patienten mit einem Alter über 65 Jahre stationär behandelt, davon etliche mit geriatrischem Kontext. Von diesen 2.364 Patienten waren 973 sogar über 80 Jahre alt. Rein zahlenmäßig sehen wir im RKU den größten Anteil an älteren Patienten auf der Schlaganfallstation (Stroke Unit/Intermediate Care Unit). Viele der älteren Patienten weisen eine geriatricspezifische Multimorbidität und aufgrund von komplexen Krankheitsbildern einen geriatricspezifischen Versorgungsbedarf auf. Bei diesen Patienten kommt zur Identifikation und optimalen Betreuung der „Geriatric-Check“ 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 sowie dem Geriatrischen Zentrum Ulm (GZU) zusammenarbeiten. Nach Abschluss der akut-neurologischen Behandlung werden die Patienten entsprechend ihrer Funktionseinschränkungen zur Förderung der Teilhabe am Alltag in den entsprechenden Rehabilitationsabteilungen

This includes not only acute medical aspects at geriatric care, but also rehabilitative and preventative topics.

In 2023, 2.364 patients over the age of 65 were hospitalized in the Neurological Clinic, several of them with a geriatric context. 973 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“ 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 as well as the Geriatric Center Ulm (GCU/GZU). 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 (GCU/GZU), in order to promote participation in everyday life.

Neurogeriatrics

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

(Phase B, C, D am RKU) oder in der geriatrischen Rehabilitation im Rahmen des Geriatrischen Zentrums Ulm (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 Blutungen, Demenzerkrankungen, Parkinson-Syndrome). 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 2023 wurden in der Neurogeriatrie insgesamt 276 Patienten stationär behandelt, wovon 244 Patienten von einer multimodalen frührehabilitativen Komplexbehandlung profitierten.

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

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 2023, 276 patients were hospitalized in the Neurogeriatrics, 244 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. By means of specific nursing, therapeutic and medical measures, efforts are being made to reduce the stress that particularly affects in cognitively impaired patients during a hospital stay. For this purpose, we offer additional activities such as art therapy or activating nursing measures. Within the therapy units, goals and procedures are adapted to the individual needs, possibilities and limitations of the patients. It is particularly important for us to ensure the functional improvement that has been achieved in the hospital endures beyond the hospital stay.

This sustainability includes, in particular, early integration of relatives and professional caregivers into the patient's treatment. Planning of further

de liegt. Mit gezielten pflegerischen, therapeutischen und medizinischen Maßnahmen wird angestrebt, die Belastungen, die gerade bei kognitiv beeinträchtigten Patienten während des Krankenhausaufenthaltes entstehen, zu reduzieren. Hierzu werden z.B. zusätzliche Aktivitäten wie Kunsttherapie, Musiktherapie und aktivierende pflegerische Maßnahmen angeboten. Im Rahmen der Therapieeinheiten werden Ziele und Vorgehensweise an die individuellen Bedürfnisse, Möglichkeiten und Grenzen der Patienten angepasst. Besonders wichtig ist uns hierbei, die funktionelle Besserung, die im Krankenhaus erreicht wurde, über den Krankenhausaufenthalt hinaus nachhaltig zu sichern. Dazu gehört insbesondere die Integration der Angehörigen und professionellen Betreuer (z.B. Mitarbeiter von Pflegeeinrichtungen) in die Behandlung. Die Planung der weiteren Versorgung und der sozialen Teilhabe der Patienten nach Beendigung des stationären Aufenthaltes verstehen wir als wichtigen Teil unseres Behandlungsauftrages. Dadurch soll der stationäre Aufenthalt auch als Chance verstanden werden, das Leben von an Demenz erkrankten Menschen und deren Angehörigen im häuslichen Umfeld bestmöglich zu gestalten.

Ein umfangreiches Fortbildungsprogramm, welches allen Mitgliedern des Geriatrischen Zentrums Ulm (GZU) offensteht, wird regelhaft angeboten.

In Kooperation mit der Diakonie Ulm wurde ein vom Bundesministerium für

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”. Extensive training measures are regularly offered as part of a comprehensive advanced training program open to all members of the Geriatric Center Ulm (GCU/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 Medicine I and II as well as Psychiatry and Psychotherapy III, Trauma Surgery 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

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 Geriatriische Zentrum Ulm / Alb-Donau wurde im März 1995 als Zusammenschluss verschiedener Einrichtungen gegründet. Dem Lenkungsausschuss gehören Kraft Amtes an:

- die Ärztliche Direktion der AGAP-LESION BETHESDA KLINIK Ulm
- die Ärztliche Direktion des Zentrums für Innere Medizin / Klinik für Innere Medizin I
- die Ärztliche Direktion des Zentrums für Innere Medizin / Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Ulm
- die Ärztliche Direktion der Abteilung Psychiatrie III des Universitätsklinikums Ulm
- die Ärztliche Direktion der Orthopädischen Klinik am RKU
- die Ärztliche Direktion der Neurologischen Klinik am RKU
- die Ärztliche Direktion der Klinik für Unfall-, Hand-, Plastische

when the centre was founded on 31 March 1995.

The head physician of the AGAPLESION Bethesda Klinik Ulm, Prof. Michael Denking, has been chairman of the GZU steering committee since 2015, with the deputy chairman Prof. A.C. Ludolph. The management of the office changes every 3 years between the university hospital and the RKU. For over 20 years, the GZU has been the first point of contact for clinics and all institutions of the elderly in the city and the county.

Specialist Outpatient Clinics - Geriatrics

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

Scientific projects on issues relevant to geriatrics

The relevance of geriatric issues, particularly in the context of neurodegenerative diseases, is reflected in the research activities of the Department. Here the main focus, both in terms of clinical and basic research, is on causes, mechanisms, diagnostic tests and treatment options for neurodegenerative diseases (see the respective research groups). Over the past year, BioBank, which supports the search for new biomarkers, has been further expanded and professionalised.

und Wiederherstellungschirurgie als Vertreter des Zentrums für Alterstraumatologie

- die Pflegedirektionen der beteiligten Klinikträger (Bethesda und Universitätsklinikum)
- Je eine therapeutische Leitung der beteiligten Klinikträger (Bethesda und Universitätsklinikum)
- Als Beisitzer*innen mit beratender Stimme können teilnehmen:
- Ärztliche Leitung der Fachabteilung Geriatrische Rehabilitation und Akutgeriatrie des Krankenhauses Ehingen
- Vorsitzende*r der Kreisärzteschaft Ulm
- Sozialbürgermeister*in der Stadt Ulm
- Leitung der Geschäftsstelle
- Eine Vertretung der Kaufmännischen Verwaltungen der beteiligten Klinikträger
- Weitere Beisitzer*innen können auf Antrag eines Mitgliedes des Lenkungsausschusses mit einfacher Mehrheit gewählt werden.

Der Chefarzt der AGAPLESION Bethesda Klinik Ulm, Prof. Michael Denking, ist gemäß Geschäftsordnung seit 2015 Leiter des GZU-Lenkungsausschusses, stellvertretender Vorsitzender ist Prof. A.C. Ludolph. Die ärztliche Leitung der Geschäftsstelle wechselt alle 3 Jahre 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

Teaching Geriatrics

In 2023, our teaching was again rated as excellent.

The special aspects of care required by neurogeriatric patients was highlighted in the following courses:

- Q7 seminar, Medicine of Aging (PD Dr. Althaus, Dr. Lutz-Schuhbauer, PD Dr. Müller, Prof. Dr. Rosenbohm)
- Integrated seminar - Module 9 "At the age of 66" (Prof. Dr. Uttner)

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

Wissenschaftliche Projekte mit geriatrisch-relevanten Fragestellungen

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

Lehre Geriatrie

Auch im Jahr 2023 wurde die Lehre wieder exzellent evaluiert.

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

- Q7 Seminar, Medizin des Alterns (PD Dr. Althaus, Dr. Lutz-Schuhbauer, Dr. Müller, Prof. Dr. Rosenbohm)
- Integriertes Seminar-Modul 9 „Mit 66 Jahren“ (Prof. Dr. Uttner)



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

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

5

Forschungs-
bereiche /
Laboratorien
Research areas /
Laboratories



5.1 Amyotrophe Lateralsklerose/ Modelle motorischer Systemerkrankungen

Leiter:

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



Team:

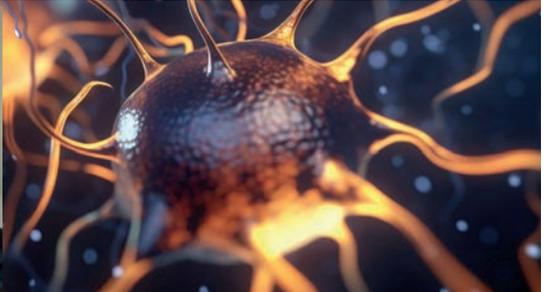
Prof. Dr. Karin Danzer
Prof. Dr. P Wong
Prof. Dr. L Dupuis
Dr. rer. nat. D. Wiesner
Dr. rer. Nat. Jelena Scekic-Zahirovic
G. Yartas

Unser Forschungsteam konzentriert sich auf die Charakterisierung mehrerer transgener und viraler Mausmodelle der ALS; die Charakterisierung umfasst motorische Phänotypen, Biomarker der Neurodegeneration, aber auch nicht-motoneuronale Phänotypen der ALS, einschließlich metabolischer Messwerte, Schlafmuster und Hirnvolumetrie. Die motorische Leistung wird mit nicht weniger als 5 verschiedenen motorischen Paradigmen bewertet, darunter Laufrad- und Muskelkraftmessungen. Die histologischen Beurteilungen beruhen auf konventioneller Histologie, Light-Sheet-Imaging

5.1 Amyotrophic Lateral Sclerosis / Models of Motor System Disorders

Head:

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



Team:

Prof. Dr. Karin Danzer
Prof. Dr. P Wong
Prof. Dr. L Dupuis
Dr. rer. nat. D. Wiesner
Dr. rer. Nat. Jelena Scekic-Zahirovic
G. Yartas

Our research team focuses on the characterization of multiple transgenic and viral mouse models of ALS; the characterization involves motor phenotypes, neurodegeneration biomarkers but also non-motoneuronal phenotypes of ALS, including metabolic readouts, sleep patterns, and brain volumetry. Motor performance is assessed by no less than 5 different motor paradigms including running-wheel and muscle-strength measures. Histological assessments are based on conventional histology, light-sheet imaging of clarified samples (using DISCO protocols) and ex-vivo MRI microscop-

von geklärten Proben (unter Verwendung von DISCO-Protokollen) und Ex-vivo-MRT-Mikroskopie von Gehirn und Rückenmark. Derzeit nutzen wir Modelle, die auf Mutationen in der Superoxid-Dismutase 1 beruhen, ein Knock-in-Modell, das auf Mutationen im FUS-Gen basiert (ursprünglich von Luc Dupuis entwickelt), ein transgenes Modell von TDP-43 (ursprünglich von Philip Wong entwickelt); wir planen, Matrin-3- und TBK1-Modelle zu untersuchen, die wir durch internationale Zusammenarbeit erworben haben.

Wir stellen auch eine AAV-Produktionsplattform zur Verfügung, um virusbasierte ALS-Modelle zu ermöglichen, einschließlich lokaler Injektion und globaler Expression von mutierten Proteinen. Unsere Gruppe nutzt eine Reihe von histologischen Techniken (von der STED-Mikroskopie über die konfokale Mikroskopie bis hin zur Mikroskopie mit Einzelebenebeleuchtung), um verschiedene 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 gemeinsam genutzt werden. Vor kurzem haben wir die anatomische Verfolgung auf der Grundlage von anterograden und retrograden AAV-Systemen und die monosynaptische retrograde Verfolgung auf der Grundlage von modifizierter Tollwut eingeführt. Wir haben

py of brain and spinal cord. Currently we exploit models based on mutations in the Superoxide-dismutase 1, one knock-in model based on mutations in the FUS gene (originally developed by Luc Dupuis), one transgenic model of TDP-43 (originally developed by Philip Wong); we plan to study Matrin-3 and TBK1 models acquired through international collaboration.

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 have developed a pipeline for semi-automated quantification of brain structure volume using an ex-vivo fluorinert-suppressed MRI protocol with 25 μ m resolution ("MRI microscopy"). We further employ SIMOA and ELLA platforms to characterize neurodegeneration biomarkers in ALS mouse models, such as serum neurofilament levels.

eine Pipeline für die halbautomatische Quantifizierung des Volumens von Hirnstrukturen entwickelt, die ein Ex-vivo-Fluorinert-unterdrücktes MRT-Protokoll mit einer Auflösung von 25 µm verwendet („MRT-Mikroskopie“). Darüber hinaus setzen wir SIMOA- und ELLA-Plattformen ein, um Neurodegenerations-Biomarker in ALS-Mausmodellen zu charakterisieren, z. B. den Neurofilamentgehalt im Serum.

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

Our research is carried out in close cooperation with Prof. Dr. Luc Dupuis (INSERM, Strasbourg, France), prof. Karin Danzer (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

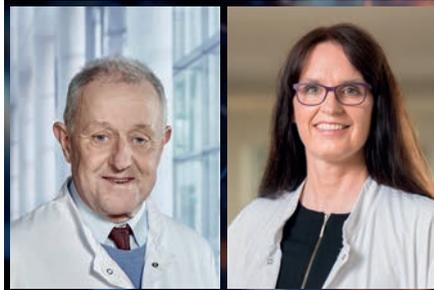
Leitung:

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

Prof. Dr. A. Rosenbohm

Prof. G. Nagel (Epidemiologie)

Prof. Dr. D. Rothenbacher (Epidemiologie)



Study Nurses:

I. Kraft-Oberbeck

N. Lämmle

I. Dobias

Seit 2010 kann das erste deutsche epidemiologische ALS Register Schwaben mit der angegliederten Fall-Kontroll-Studie epidemiologische Daten in Deutschland zur Inzidenz und Prävalenz der ALS erheben. Unter Mitarbeit von >50 Kooperationspartnern in Kliniken und Praxen in Schwaben sammeln unsere Study Nurses unermüdlich klinische Daten, Fragebogendaten und Blut. Das Register hat eine sehr hohe Vollständigkeit der erfassten Fallzahlen aufzuweisen (82%) und wird fortlaufend geführt in enger Kooperation mit >50 Kooperationspartnern in neurologischen und neuerdings auch psychiatrischen Kliniken und Praxen sowie den umliegenden

5.2 Epidemiological ALS FTD Registry Swabia

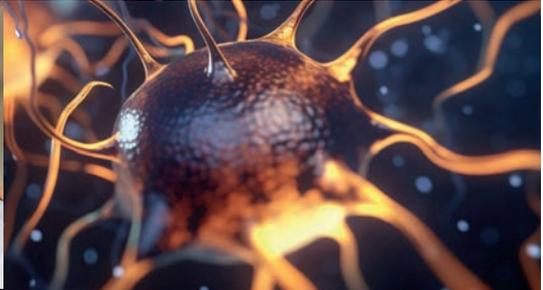
Head:

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

Prof. Dr. A. Rosenbohm

Prof. G. Nagel (Epidemiology)

Prof. Dr. D. Rothenbacher (Epidemiology)



Study Nurses:

I. Kraft-Oberbeck

N. Lämmle

I. Dobias

Since 2010, the first German epidemiological ALS registry in Swabia with the attached case-control study has been able to collect epidemiological data in Germany on the incidence and prevalence of ALS. With the collaboration of >50 cooperation partners in clinics and practices in Swabia, our study nurses tirelessly collect clinical data, questionnaire data and blood. The register has a very high completeness of the number of cases recorded (82%) and is maintained continuously in close cooperation with >50 cooperation partners in neurological and, more recently, psychiatric clinics and practices as well as the surrounding university hospitals. Under the direc-

Universitätskliniken. Unter Leitung von Prof. Ludolph und Fr. Prof. 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 3500 Patienten in das Register eingeschlossen und werden im jährlichen Abstand besucht und hinsichtlich der Krankheitsentwicklung befragt.

Mittels der Fall-Kontroll-Studie ist es mit alters-/geschlechts- und wohnort-bezogenen Kontrollen möglich, Aussagen über die Risikofaktoren zu etablieren. In 2023 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. Die ALS Arbeitsgruppe (Prof. Ludolph, Prof. Dorst, Dr. Schuster, Dr. Witzel) und die Biomarkergruppe (Prof. Tumani) arbeiten aktuell systematisch an einer weiteren Validierung und Translation in die praktische Anwendung, unter anderem auch mit Proben aus dem ALS-Register Schwab-

tion of Prof. Ludolph and Ms. Prof. Dr. Rosenbohm, the epidemiological data will be epidemiologically assessed by Prof. Nagel, Prof. D. Rothenbacher and colleagues and entered into a database. In 2014, the ALS registry was expanded to include frontotemporal lobar degeneration, a disease that is part of the neurodegenerative spectrum and has associated pathological and genetic overlaps with ALS. Over 3,500 patients are now included in the register and are visited every year and questioned about the development of the disease.

By means of the case-control study, it is possible to establish statements about the risk factors with age/gender and place of residence-related controls. In 2023 it was possible to obtain some biomarkers from data from the registry and to obtain interesting information about the course of the disease.

Neurofilaments are a promising surrogate marker for clinical progression in ALS and could be used in the future to detect the response of new therapeutic approaches earlier and more sensitively than is currently possible with clinical progression data. The ALS working group (Prof. Ludolph, Prof. Dorst, Dr. Schuster, Dr. Witzel) and the biomarker group (Prof. Tumani) are currently working systematically on further validation and translation into practical application, including with samples from ALS -Register Swabia. The population-based analysis leads to improved prognostic and diagnostic applicability of the biomarker in practice and is also of interest for the trans-

ben. Die populationsgestützte Analyse führt zu einer verbesserten prognostischen und diagnostischen Anwendbarkeit des Biomarkers in der Praxis und ist darüber hinaus für die Übertragbarkeit von Biomarker-Erkenntnissen aus klinischen Studien auf die tatsächliche Zielpopulation von Interesse (Witzel et al., under review).

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

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.

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

ferability of biomarker findings from clinical studies to the actual target population (Witzel et al., under review).

Patients from the Swabian ALS registry were also included in the following projects:

With gene-specific therapies likely to be available in the foreseeable future for the three most common genetic subtypes of ALS, a focus of this year's research on ALS genetics has been the genetic study of sporadic ALS patients and the genotype-phenotype correlation of ALS subtypes.

In a cooperative project between the Neurological Clinic, the Institute of Human Genetics and the German Network for Motor Neuron Diseases (MND-NET) under the leadership of Dr. Kathrin Müller and Dr. Wolfgang Ruf investigated and described the genetic spectrum of sporadic ALS in Germany. For this purpose, 2340 ALS patients from the German Network for Motor Neuron Diseases (MND-NET) with a negative family history of ALS and frontotemporal dementia were screened for variants in 36 genes and for the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion using 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 (Ruf et al., Brain Com. 2023).

In another project by the Neurological Clinic and the German Network for Motor Neuron Diseases (MND-NET), Dr. Maximilian Wiesenfarth and colleagues examined clinical and genetic

und FUS die am häufigsten mutierten Gene und betrafen 10 % aller Patienten dieser Kohorte (Ruf et al., Brain Com. 2023).

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 In einem monozentrischen Projekt der Neurologie Ulm konnten wir bei präsymptomatischen Mutationsträgern nachweisen, dass apparativ messbare metabolische Veränderungen dem Anstieg des bislang anzeigenden Marker Neurofilamente vorausgehen (Dorst et al., eBioMedicine 2023).

In Zusammenschau all dieser Arbeiten zur ALS-Genetik sollte angesichts der in absehbarer Zukunft aller Voraussicht nach verfügbaren genspezifischen Therapien auch ALS-Patienten ohne positive Familienanamnese nach sorgfältiger Beratung eine genetische Testung angeboten werden.

In enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Neuropsychologie (Prof. Dr. Lule) wurden ALS-Patienten hin-

characteristics of 248 patients with ALS with C9orf72 hexanucleotide expansion (HRE) included in the MND-NET and compared these with 84 ALS patients with SOD1 mutations and 2178 sporadic patients. The clinical features of patients with C9orf72 mutations differed significantly from SOD1 and sporadic patients. C9-ALS In a monocentric project at Ulm Neurology, we were able to demonstrate in presymptomatic mutation carriers that metabolic changes that can be measured mechanically precede the increase in neurofilaments, the marker that so far indicates the earliest onset of the disease (Dorst et al., eBioMedicine 2023).

Taking all of this work on ALS genetics together, given that gene-specific therapies are likely to be available in the foreseeable future, ALS patients without a positive family history should also be offered genetic testing after careful consultation.

In close cooperation with the neuropsychology working group (Prof. Dr. Lule), ALS patients were scientifically monitored and examined with regard to cognitive impairment, quality of life and well-being. The following problem areas were examined: Influence of mild cognitive impairments in ALS patients on the well-being of patients (www.ECAS.network), interaction of depression and cognitive impairment in ALS, misperception of (largely satisfactory) well-being with severe physical impairment („well-being paradox“) by relatives and healthy outsiders. In addition, the working group participates in the international comparison of the-

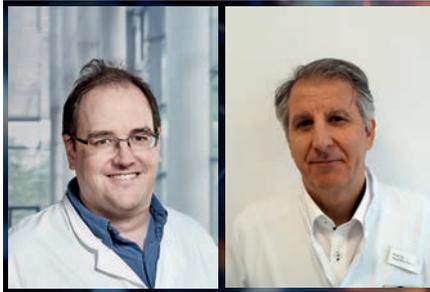
sichtlich kognitiver Einschränkungen, Lebensqualität und Wohlergehen wissenschaftlich begleitet und untersucht. Hierbei wurden folgende Problemfelder untersucht: Einfluss von milden kognitiven Einschränkungen bei ALS-Patienten auf das Wohlergehen der Patienten (www.ECAS.network), Interaktion von Depression und kognitiven Einschränkungen bei der ALS, Fehleinschätzung vom (weitgehend zufriedenstellenden) Wohlergehen bei schwerer körperlicher Einschränkung („Wellbeing paradox“) durch Angehörige und gesunde Außenstehende. Außerdem nimmt die Arbeitsgruppe am internationalen Vergleich von therapeutischen Entscheidungen bei der ALS bezüglich Beatmung und PEG in einem transnationalen Vergleich teil (Deutschland, Schweden, Polen; JPND funded NEEDSinALS; www.NEEDSinALS.com).

therapeutic decisions in ALS with regard to ventilation and PEG in a transnational comparison (Germany, Sweden, Poland; JPND funded NEEDSinALS; www.NEEDSinALS.com)

5.3 Neurologisches Apherese- und Therapiezentrum (NATZ)

Leiter:

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



Team:

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

Pflegerische Leitung:

H. Lehner
L. Neumann

Pflegeteam:

E. Rrustemi
J. Rochau
I. Commerell
D. Feinäugle

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

5.3 Neurological Center for Apheresis and Therapies (NATZ)

Head:

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



Team:

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

Head of Nurses:

H. Lehner
L. Neumann

Staff:

E. Rrustemi
J. Rochau
I. Commerell
D. Feinäugle

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 clinical studies.



Abbildung 1: Das neue Apherese-Areal des NATZ, eingeweiht 12/2022.

Figure 1: The new area for apheresis in NATZ, opened in 12/2022.

Schwerpunkt des NATZ ist die Apherese-therapie, 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. Im NATZ werden jährlich über 600 Apherese-therapien (davon um die 500 Immunadsorptionen) durchgeführt.

Main focus of the NATZ is the apheresis, which is an extracorporeal therapy aiming at the removal of specific plasma proteins like autoimmune antibodies. Applied techniques include the well-known plasma exchange (PE) in which the patient's plasma is partially exchanged by a replacement solution, and immunoadsorption (IA) in which immunoglobulins are removed selectively bei specific adsorbers. PE and IA are applied in a variety of autoimmune disorders, such as multiple sclerosis (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 NATZ.

We are continuously and systematically investigating the therapeutic ef-

Den therapeutischen Effekt von Immuno-adsorption 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-Schub^{1,4} und im Langzeitverlauf von Patienten mit therapie-refraktärer CIDP^{2,3} belegen. Unsere observationelle IIT (Beobachtungsstudie) zur Wirksamkeit der IA im Vergleich zu PE und Immunglobulinen (IVIG) bei 30 Patienten mit GBS, unterstützt von der Firma Diamed, wurde 2023 weitergeführt. Auch in unsere randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von IA und IVIGs bei CIDP, unterstützt von der Firma Miltenyi Biotec, wurden in 2023 weitere Patienten eingeschlossen. In die multizentrische Registerstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der IA bei verschiedenen neurologischen Indikationen, eine Industriestudie der Firma Fresenius Medical Care, wurden in 2023 ebenfalls weitere Patienten aus unserem Zentrum eingeschlossen. Für 2024/2025 ist neu der Start einer multizentrischen Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit der IA bei therapie-refraktären CIDP-Patienten geplant, die im Deutschen CIDP-Netzwerk (Kompetenzkreis Peripheres Nervensystem, KKPNS) unter Ulmer Federführung durchgeführt werden wird.

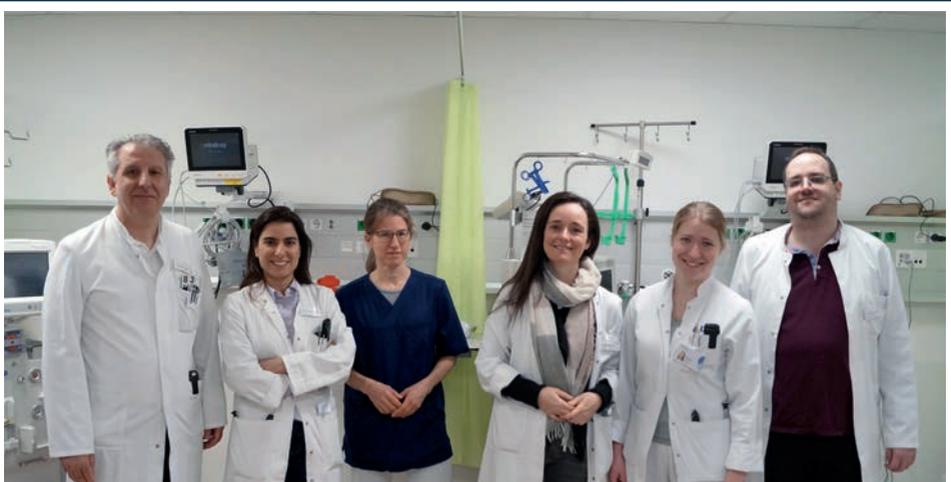
Über die Apherese-Behandlungen hinaus werden im NATZ insbesonde-

ficacy as well as safety and tolerability of immuno-adsorption 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 immuno-adsorption 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 2023. Also, we recruited additional patients in our randomized, controlled study comparing the efficacy of IA and IVIGs in CIDP, which is supported by the company Miltenyi Biotec, and in the multicenter registry by Fresenius Medical Care, which investigates the efficacy and tolerability of IA in various neurological indications. For 2024/2025 we are planning the start of another multicenter, observational study investigating the efficacy of IA in therapy-refractory CIDP patients. This study is led by Ulm within the German CIDP network (Kompetenzkreis Peripheres Nervensystem, KKPNS).

Apart from apheresis, we conduct the intrathecal application of antisense oligonucleotides (ASOs) in patients with spinal muscular atrophy (SMA) and (within an Early Access Program) in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS; patients with SOD1 mutations). Moreover, we conduct intravenous and intrathecal drug administrations in various indications and

re auch die intrathekalen Antisense-Oligonukleotid- (ASO-)Behandlungen bei Spinaler Muskelatrophie (SMA) und im Rahmen eines Early-Access-Programms bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS; Patienten mit SOD1-Mutation) durchgeführt. Weiterhin erfolgen intravenöse und intrathekale Medikamentengaben im Rahmen verschiedenster Indikationen und einer Vielzahl von klinischen Studien. In 2024 werden die ersten ALS-Patienten mit FUS-Mutationen im Rahmen einer internationalen, multizentrischen Studie der Firma IONIS mit einem ASO behandelt.

within multiple clinical studies. In 2024 we will treat the first ALS patients with FUS mutations within an international, multicenter study by IONIS Pharmaceuticals.



The team of the Neurological Center for Apheresis and Therapies in the Clinic of Neurology.

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

Leitung:

Prof. Dr. H. Braak

Dr. Dr. K. Del Tredici-Braak



Technische Assistentin:

S. Feldengut (MTA)

Ziel:

Die Erfassung von Verteilungsmustern der neuropathologischen Schäden bei sporadisch auftretenden Fällen von Morbus Alzheimer (AD), Morbus Parkinson (PD), der Silberkorn Krankheit (AGD) und der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) auf der Grundlage neuroanatomischer Analysen des menschlichen Nervensystems.

- Morbus Alzheimer: Tau-Protein 'seeding' und 'strains', Pathologie der neuritischen Plaques.
- Morbus Parkinson: Alpha-Synuklein-Protein 'seeding' und 'strains' im zentralen und enterischen Nervensystem.
- Morbus Fabry: eine lysosomale Multisystem-Speicherkrankheit,

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

Group Leaders:

Prof. Dr. H. Braak

Dr. Dr. K. Del Tredici-Braak



Coworker:

S. Feldengut (MTA)

Aim:

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

- Alzheimer's disease: Tau protein seeding and strains, pathology of neuritic plaques.
- Parkinson's disease: Analysis of α -synuclein seeding and strains in nerve cells of the human nervous system (central, enteric).
- Fabry's disease: an X-linked recessive multisystem lysosomal

die sich auch mit der

- Synukleinopathie Morbus Parkinson vergesellschaftet kann.
- Silberkorn Krankheit (Morbus Braak): Morphologie und 'strains'.
- 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 Dr. Dibyadeep Datta (Department of Neuroscience, Yale University, New Haven, CT, USA).

Morbus Parkinson:

Derzeit liegt der Schwerpunkt in der Analyse der verschiedenen Konformationen des Alpha-Synuklein-Proteins in allen 6 Stadien der Erkrankung im peripheren und enterischen Nervensystem. Kooperation mit Prof. Karl-Herbert Schäfer (Arbeitsgruppe Enterisches Nervensystem AGENS, Hochschule Kaiserslautern, Campus Zweibrücken).

Morbus Fabry:

Exploration möglicher genetischer Zusammenhänge zwischen dieser lysosomalen Speicherkrankheit und dem M. Parkinson. Kooperation mit Dr. Susanne Müller (Zentrum für Seltene Erkrankungen, Abteilung Neurologie, Universität Ulm) und Dr. Axel Freischmidt (Institut für Humangenetik, Uni-

storage disorder that can also be accompanied by the synucleinopathy Parkinson's disease.

- Argyrophilic grain disease (Morbus Braak): Morphology and 'strain' analysis.
- Amyotrophic Lateral Sclerosis: Possible spreading patterns of the phosphorylated 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 Dr. Dibyadeep Datta (Department of Neuroscience, Yale University, New Haven, CT, USA).

Parkinson's disease:

Our primary focus is on the pathology in the central and enteric nervous systems, the analysis of α -synuclein amplification and conformations there, and the question whether the disorder can be triggered by pathological entities entering and spreading throughout the nervous system. Cooperation with Prof. Karl-Herbert Schäfer (The Enteric Nervous System Research Group AGENS, Hochschule Kaiserslautern, Zweibrücken Campus).

Fabry's disease:

Exploration of the possible genetic link between this lysosomal storage disorder and Parkinson's disease. Cooperation with Dr. Susanne Müller (Center for Rare Neurological Diseases, Department of Neurology, University of Ulm) and Dr. Axel Freischmidt (In-

versität Ulm).

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. Jan Kassubek und Prof. Albert C. Ludolph (Abteilung Neurologie, Universität Ulm). Es wurde auch eine Studie des Rückenmarks bei ALS mit den Antikörpern Synaptophysin, Gephyrin und VGLUT1 in Zusammenarbeit mit Prof. Francesco Roselli (Abteilung Neurologie, Universität Ulm) abgeschlossen.

Expertise:

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

Ressourcen:

Eine umfangreiche Hirn- und Gewebekbank sowie eine Sammlung mikroskopischer Präparate bestehend aus 100 µm Serienschnitten durch Hemisphären und Hirnstämme („Braak-Sammlung“) stehen für Forschungs- und Lehrzwecke zur Verfügung.

Drittmittelförderung:

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

stitute of Human Genetics, University of Ulm).

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. Jan Kassubek and Prof. Albert C. Ludolph (Department of Neurology, University of Ulm). In addition, a study of the ALS spinal cord using synaptophysin, gephyrin, and VGLUT1 antibodies has been published in cooperation with Prof. Francesco 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.

Resources:

An extensive brain and tissue bank together with a collection consisting of 100 µm serial sections (light microscopy) through entire hemispheres and brainstems (the „Braak Collection“) from both controls and cases with neurodegenerative diseases are available for research and teaching purposes.

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: Pathoanatomie zerebrovaskulärer Erkrankungen (AG Yilmazer-Hanke)

Leitung:

Prof. Dr. D. Yilmazer-Hanke



Mitarbeiter:

Dr. E. Tuzzi (Postdoc)

G. Ehmke (MTA)

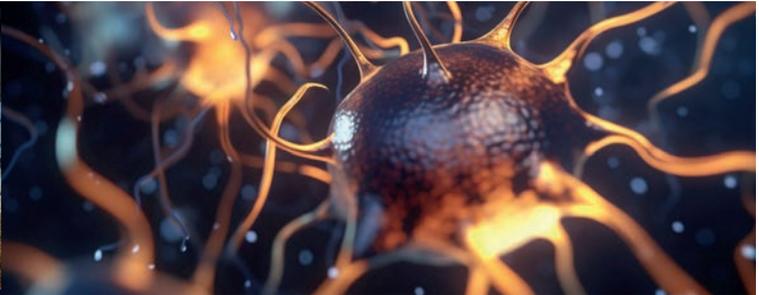
P. Häring (MTA)

Unsere Arbeitsgruppe befasst sich mit dem Einfluss von neurovaskulären Störungen auf neurodegenerative Erkrankungen. Die Rolle der Gefäße ist jüngst nicht nur bei der vaskulären Demenz, sondern auch bei neurodegenerativen Erkrankungen vermehrt in den Fokus geraten. In der Tat tragen zerebrovaskuläre Erkrankungen weltweit 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 Mik-

5.5 Clinical Neuroanatomy: Pathoanatomy of cerebrovascular diseases (WG Yilmazer-Hanke)

Leitung:

Prof. Dr. D. Yilmazer-Hanke



Mitarbeiter:

Dr. E. Tuzzi (Postdoc)

G. Ehmke (MTA)

P. Häring (MTA)

The focus of our group is the influence of neurovascular pathologies on neurodegenerative diseases. Cerebral vessels have recently come into greater focus not only in vascular dementia, but also in neurodegenerative diseases. Indeed, cerebrovascular diseases contribute significantly to the steady increase in the prevalence of dementia patients worldwide, which represents a major socioeconomic challenge. Pathological brain changes that lead to cognitive impairment and dementia disorders can be caused both by the occlusion of large cerebral vessels with subsequent large-scale infarctions and by cerebral microangiopathies. Nevertheless, it should be also emphasized that cerebral mi-

roangiopathien 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 zerebralen Kortex und in subkortikalen Kerngebieten oder im Marklager sowie sogenannte zerebrale Marklagerläsionen (White Matter Lesions, WML). Aufgrund ihrer geringen Größe werden zerebrokortikale Mikroinfarkte oft bei in vivo Untersuchungen von Patienten mit bildgebenden Verfahren übersehen. 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 ($A\beta$) Peptids in Gefäßwänden kommt. Deswegen befasst sich unsere Arbeitsgruppe besonders mit der Beziehung zwischen der CAA und zerebralen Mikroinfarkten sowie der oft damit assoziierten Veränderungen wie WML. Bei der CAA ist die Aggregation von amyloidogenen Proteinen in der Mikrovaskulatur und die Verteilung der betroffenen Gefäße im Gehirn für uns von besonderem Interesse.

Marklagerläsionen (White Matter Lesions, WML) sind eine Form von subkortikaler Mikroangiopathie, die häufig zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke (BHS) führt. Dadurch kann es zur Endothelzellfunktion und Extravasation von Serumproteinen kommen. Solche Serumproteine werden in den erstmals von uns beschriebenen Gefäßtaschen

croangiopathies 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, and the white matter as well as to so-called white matter lesions (WML). Because of their small size, however, cerebrocortical microinfarcts are often missed during in vivo imaging studies of patients. A particularly common cause of cortical cerebral microinfarctions and microbleeds is cerebral amyloid angiopathy (CAA), in which the amyloid-beta ($A\beta$) peptide is deposited in vessel walls. That is why our group is particularly concerned with the relationship between CAA and development of cerebral microinfarcts as well as changes that are often associated with them, such as WML. In CAA, the aggregation of amyloidogenic proteins in the microvasculature and the distribution pattern of the affected vessels in the brain are of particular interest to us.

White matter lesions (WML) are a form of subcortical microangiopathy that often leads to disruption of the blood-brain barrier (BBB), which in turn is associated with endothelial cell dysfunction and extravasation of serum proteins. Such serum proteins are found in vascular bags, a pathology first described by our group, and in the brain parenchyma, which causes subsequent tissue damage in the nervous system. It has been suggested that the disruption of the BBB is caused by a

(vascular bags) sowie im Hirnparenchym gefunden, was nachfolgende Gewebeschäden im Nervensystem mit sich bringt. Eine Störung der BHS kann durch Veränderungen in der zerebralen Perfusion verursacht werden, die mit Marklagerhypoxie, Demyelinisierung von Axonen, und Aktivierung von Astro- und Mikrogliazellen verbunden ist. In früheren Untersuchungen hatten wir (in Kooperation mit der Biomarker AG) zeigen können, dass die ausgeprägte fibrilläre Astroglieose in den WML und die damit verbundene verstärkte Expression des astroglialen Markers Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) mit einer erhöhten GFAP Konzentration im Liquor und Serum assoziiert ist. Interessanterweise korrelierte ein erhöhter Serumspiegel von GFAP auch mit einer Verschlechterung von kognitiven Parametern bei Patienten mit subkortikaler Mikroangiopathie. Da GFAP vorwiegend in Astrozyten im Gehirn exprimiert wird, ist eine zentralnervöse Quelle für die erhöhte GFAP-Konzentration im Serum dieser Patienten wahrscheinlich.

In dem Berichtjahr befassten wir uns mit Veränderungen bei den Mikrogliazellen bei subkortikaler zerebraler Mikroangiopathie und Hypertonie. In Kooperation mit der Gruppe von Prof. I. Dunay (Univ. Magdeburg) konnten wir zeigen, dass sich bei Patienten mit subkortikaler zerebraler Mikroangiopathie beim Menschen und im hypertensiven Rattenmodell (spontaneously hypertensive stroke-prone rat, SHRSP) der morphologische Phänotyp von kortikalen Mikrogliazellen auf

reduction in cerebral perfusion inducing hypoxia, demyelination of axons, and activation of astro- and microglial cells in the cerebral white matter. In previous studies we were able to show (in cooperation with Biomarker AG) that the pronounced fibrillar astrogliosis in the WML and the associated increase in the expression of the astroglial marker Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) are associated with an increased GFAP concentration in the CSF and serum. Interestingly, elevated serum levels of GFAP also correlated with a deterioration of cognitive parameters in patients with subcortical microangiopathy. Since GFAP is predominantly expressed in astrocytes in the brain, a central nervous source for the increased GFAP concentration in the serum of these patients is likely.

During the reporting year, we further investigated changes in microglial cells in subcortical cerebral microangiopathy and hypertension. In cooperation with the group of Prof. I. Dunay (Univ. Magdeburg), we were able to show that the morphological phenotype of microglial cells changes in a similar way in the cerebral cortex in both patients with subcortical cerebral microangiopathy and in the hypertensive rat model (spontaneously hypertensive stroke-prone rat, SHRSP); hence the changes in microglial cells were not limited to white matter microglia only. In the rat model, the somata of the cortical microglial cells were already enlarged in early hypertensive stages, and the microglial cells were increasingly associated with vessels, although

eine ähnliche Art und Weise verändert; dass also die Veränderungen in Mikrogliazellen nicht auf die Marklagermikroglia beschränkt sind. Im Rattenmodell waren die Somata der kortikalen Mikrogliazellen bereits bei frühen hypertensiven Stadien vergrößert, und die Mikrogliazellen waren vermehrt mit Gefäßen assoziiert, obwohl keine weiteren Hypertonie-bedingten typischen Gefäßschäden nachweisbar waren. Anschließend wiesen die Mikrogliazellen sowohl in der späteren chronischen hypertensiven Phase bei den Ratten also auch bei der menschlichen subkortikalen Mikroangiopathie verlängerte und verdickte Äste bei einem reduzierten Verzweigungsindex auf (reduced microglia ramification index). Im Rattenmodell gingen die morphologischen Mikrogliaveränderungen mit einem veränderten räumlichen Expressionsmuster (spatial transcriptomics) in den Zellen einher. So zeigten z.B. hippocampale Mikrogliazellen in Frühstadien der Hypertonie eine erhöhte Expression der Oberflächenmarker CD11b/c, P2Y12R, CD200R und CD86. Durch eine detailliertere Analyse wurde eine spezielle Subpopulation von Mikrogliazellen entdeckt, die ausschließlich in Frühstadien der Hypertonie die Marker CD11b/c, CD163 und CD86 gleichzeitig exprimierte. In Spätstadien der Hypertonie wurden zahlreiche Cluster von Mikrogliazellen identifiziert, die durch unterschiedliche Markerexpressionsprofile charakterisiert werden konnten.

Da eine Früherkennung von Neurodegeneration und mikroangiopathischen

no further vascular damage typically caused by chronic hypertension could be detected. Subsequently, both in the later chronic hypertensive phase in rats and in human subcortical microangiopathy, the microglial cells showed elongated and thickened branches with a reduced branching index (reduced microglial ramification index). In the rat model, the morphological microglial changes were accompanied by an altered spatial expression pattern (spatial transcriptomics) in the cells. For example, hippocampal microglial cells showed increased expression of the surface markers CD11b/c, P2Y12R, CD200R and CD86 in early stages of hypertension. A more detailed analysis further revealed a specific subpopulation of microglial cells that simultaneously expressed the markers CD11b/c, CD163 and CD86 exclusively at the early stages of hypertension. In chronic hypertension, numerous clusters of microglial cells were identified that could be characterized by different marker expression profiles.

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 (hea-

Störungen für eine erfolgreiche Behandlung der Demenz essentiell ist, haben wir auch in diesem Jahr unsere Untersuchungen zur Charakterisierung von neuen Markern und der Entwicklung von neuen diagnostischen Verfahren fortgesetzt. 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 Laible), der neurologischen Imaging-Gruppe (Leitung Kassubek) und den Neurochemie und Biomarker Arbeitsgruppen zusammen (Leitung Halbgebauer, Öckl und Tumani). 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.

Eine besondere Studie im Berichtsjahr galt postmortalen neurodegenerativen Veränderungen im Hypothalamus von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS). Neuere Untersuchungen weisen zunehmend darauf hin, dass die humane ALS mit einem veränderten Energiemetabolismus einhergeht. Der damit verbundene Gewichtsverlust und der Mangel an Appetit korrelieren negativ mit der ALS Prognose und dem Überleben der Patienten. Die neuronalen Mechanismen, die für den teils massiven Gewichtsverlust

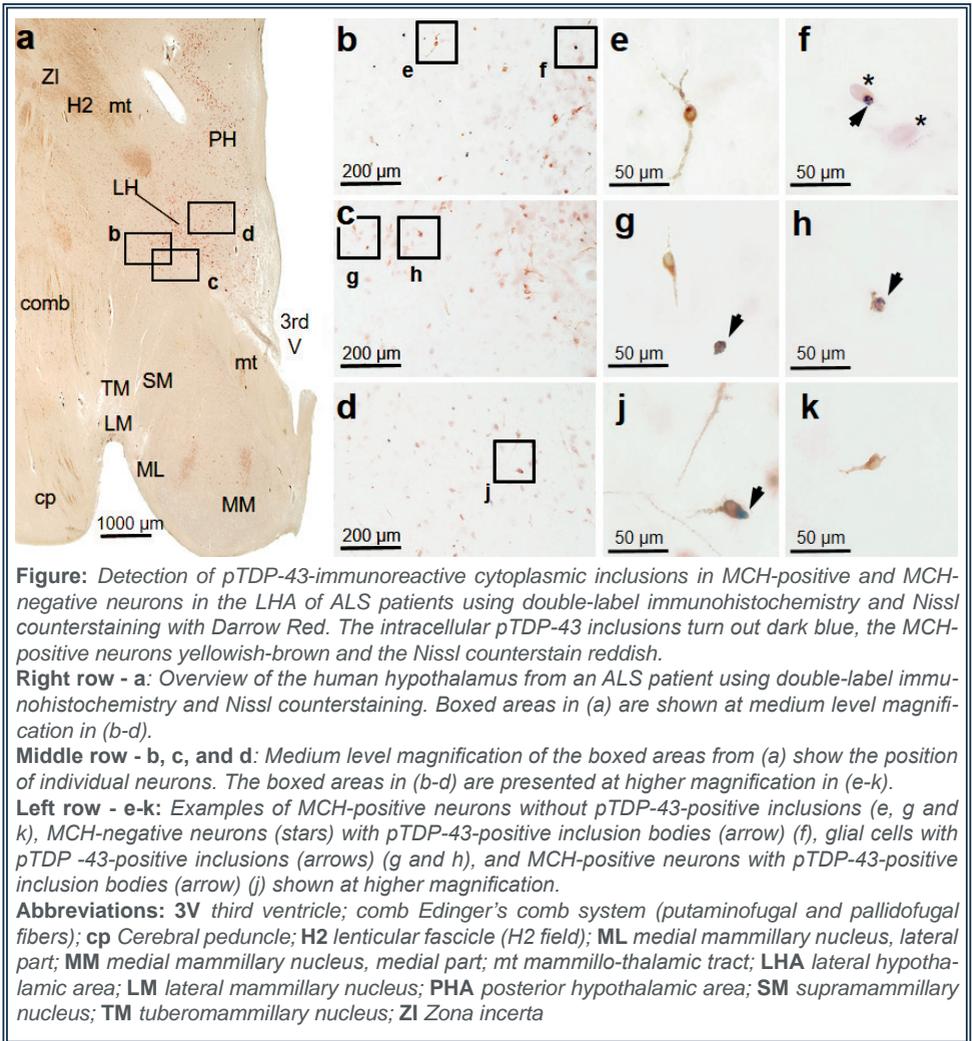
ded by M. Laible), the neurological imaging group (headed by J. Kassubek), and the neurochemistry and biomarker groups (headed by Halbgebauer, Öckl and Tumani). In addition, we have researched pathomechanisms of microangiopathies, the outcome of which may aid in the development of new therapeutic approaches that counteract the manifestation and progression of neurovascular and neurodegenerative diseases.

In a particular study in the year under review, we focused on postmortem neurodegenerative changes in the hypothalamus of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Recent studies increasingly indicate that human ALS is associated with an altered energy metabolism. The associated weight loss and lack of appetite correlate negatively with ALS prognosis and patient survival. However, the neuronal mechanisms that are responsible for the massive weight loss in a considerable number of ALS patients remain largely unknown. Since the lateral hypothalamus (LHA) regulates metabolism through the secretion of neuropeptides such as orexin/hypocretin and melanin-concentrating hormone (MCH), we examined this region in the brain of sporadic ALS patients in more detail. We identified pTDP-43 pathology and cell loss in the LHA of some but not all sporadic ALS patients, with neuronal loss in the LHA being associated with morphological signs of neurodegeneration and presence of pTDP-43-positive inclusions in the MCH-positive neurons.

bei ALS Patienten verantwortlich sind, sind jedoch weitgehend unbekannt. Da der laterale Hypothalamus (Engl. lateral hypothalamic area, LHA) den Metabolismus durch die Sekretion von Neuropeptiden wie Orexin/Hypokretin und Melanin-konzentrierendes Hormon (MCH) reguliert, haben wir diese Region im Gehirn von sporadischen ALS Patienten genauer untersucht. Dabei stellten wir eine pTDP-43 Pathologie und einen Zellverlust in der LHA von einigen aber von nicht allen sporadischen ALS Patienten fest, wobei der neuronale Verlust in der LHA mit der Anwesenheit von morphologischen neurodegenerativen Zeichen und pTDP-43-positiven Einschlüssen in den MCH-positiven Neuronen assoziiert war. Allerdings beschränkten sich die pTDP-43-positiven Einschlüsse in der LHA nicht nur auf die MCH-positiven Neurone, sie fanden sich auch in MCH-negativen Neuronen, wie durch eine Doppelmarkierungs-Immunhistochemie mit Antikörpern gegen MCH- und pTDP-43 sowie eine Gegenfärbung mit der Nissl Färbung (mittels Darrow Red) festgestellt werden konnte. Da die pTDP-43 Pathologie im humanen Hypothalamus eher in späteren Stadien der mit ALS-verbundenen pTDP-43 Pathologie im Hirn bzw. im gesamten zentralen Nervensystem auftritt, ist zum gegebenen Zeitpunkt nicht klar, ob die LHA Pathologie bei ALS im Allgemeinen (z.B. pTDP-43 Aggregation und Zellverlust) oder der Befall der MCH Neurone im LHA im Speziellen mechanistisch gesehen ursächlich ein Treiber der humanen ALS sind. Nichtsdestotrotz ist

However, the pTDP-43-positive inclusions in the LHA were not limited to the MCH-positive neurons, they were also found in MCH-negative neurons, as determined by double-label immunohistochemistry with antibodies against MCH- and pTDP-43 as well as Nissl counterstaining (using Darrow Red). Since the pTDP-43 pathology in the human hypothalamus emerged at later pathological ALS-related pTDP-43 stages in the brain / central nervous system, it is not clear at this point whether LHA pathology in ALS in general (e.g., pTDP -43 aggregation and cell loss) or the involvement of MCH neurons in the LHA in particular are, from a mechanistic point of view, a causal driver of human ALS. Nevertheless, if MCH neurons are lost, a predominance of antagonistic hypothalamic systems, such as the orexinergic system, is conceivable, which could be a target for the development of new strategies in the treatment of ALS.

bei einem Verlust der MCH Neurone ein Übergewicht von antagonistischen hypothalamischen Systemen, wie z.B. des orexinergen Systems, denkbar, was ein Ziel für die Entwicklung von neuen Strategien bei der Behandlung der ALS sein könnte.



5.6 Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie

Leiter:

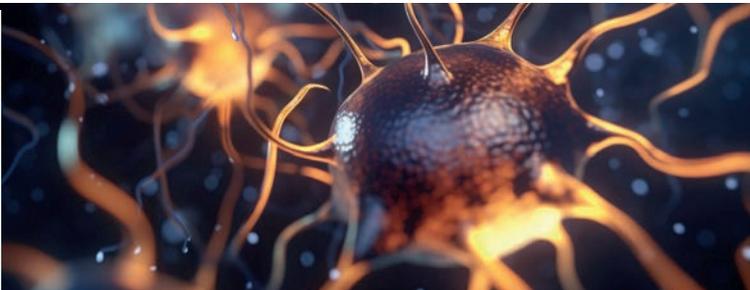
Prof. Dr. H. Tumani



5.6 Laboratory for CSF diagnostics and clinical neurochemistry

Head:

Prof. Dr. H. Tumani



Ärzte:

Prof. Dr. S. Jesse

Prof. Dr. J. Lewerenz

PD Dr. M. Senel

Physicians:

Prof. Dr. S. Jesse

Prof. Dr. J. Lewerenz

PD Dr. M. Senel

Naturwissenschaftler:

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

Dr. V. Lehmensiek (PhD, QMB, Liquor/Autoimmun-
diagnostik)

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

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

Dr. S. Halbgebauer (PhD, Biomarker-Forschung)

P. Klassen (MSc, Biomarker-Forschung)

B. Fazeli (MSc, Biomarker-Forschung)

D. Rapp (Studienarzt, BIU-Projekt, bis 31.11.2023)

Scientists:

Dr. S. Becker (Autoimmune diagnostics/CSF Lab)

Dr. V. Lehmensiek (QM-delegate, CSF/Autoimmu-
ne diagnostics)

Dr. A. Huss (PhD, Biomarker Research)

Dr. F. Bachhuber, (PhD, Biomarker Research)

Dr. S. Halbgebauer (PhD, Biomarker Research)

P. Klassen (MSc, Biomarker-Research)

B. Fazeli (MSc, Biomarker-Research)

D. Rapp (Study physician, BIU-Project)

Technische Assistenten:

R. Aksamija (Liquorlabor)

C. Ondratschek (Liquorlabor)

E. Demirtas (Liquorlabor)

N. Renske (Liquorlabor)

J. Holm (Liquorlabor)

T. Simak (Liquorlabor)

M. Leis (Autoimmundiagnostik)

D. Schattauer (Biobank)

A. Beer (Biobank)

Technicians:

R. Aksamija (CSF-Laboratory)

C. Ondratschek (CSF-Laboratory)

E. Demirtas (CSF-Laboratory)

N. Renske (CSF-Laboratory)

J. Holm (CSF-Laboratory)

T. Simak (CSF-Laboratory)

M. Leis (Autoimmune diagnostics)

D. Schattauer (Biobank)

A. Beer (Biobank)

S. Hübsch (Biobank)

M. Türedi (Biobanknetzwerk, GENERATE)

E. Bender (Bachelor-Duales Studium MTW)

R. Bischoff (Bachelor-Duales Studium MTW)

S. Herbert (Bachelor-Duales Studium MTW)

B. Kraus (Bachelor-Duales Studium MTW)

S. Hübsch (Biobank)

M. Türedi (Biobank-Network, GENERATE)

E. Bender (Bachelor-Duales Studium MTW)

R. Bischoff (Bachelor-Duales Studium MTW)

S. Herbert (Bachelor-Duales Studium MTW)

B. Kraus (Bachelor-Duales Studium MTW)

Doktoranden (cand. med.):

C. Alexudis

L. Gmelch

F. Brauchle

C. Hofmann

B. Greshake

Doctoral MD Students:

C. Alexudis

L. Gmelch

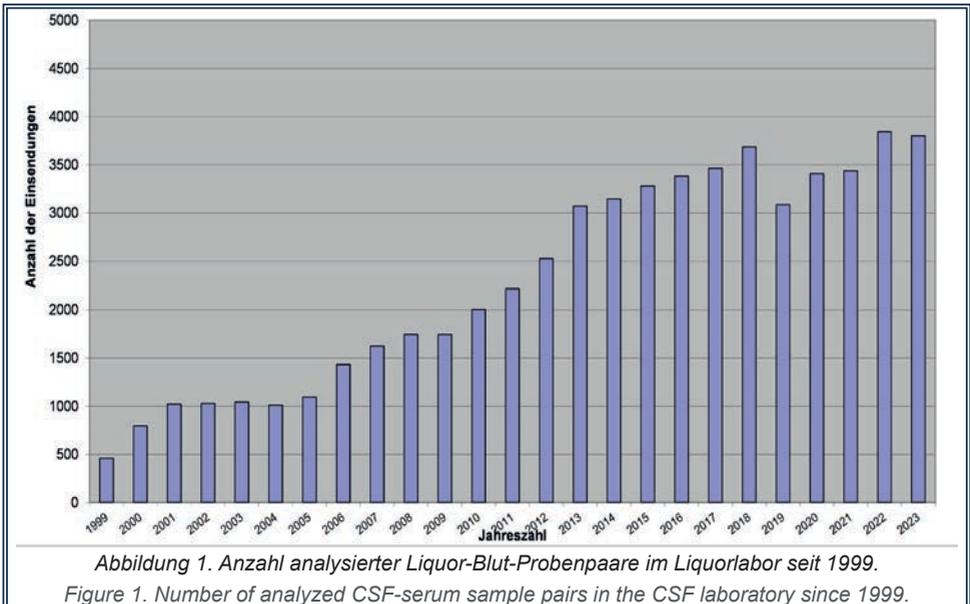
F. Brauchle

C. Hofmann

B. Greshake

Das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie hat im Jahr 2023 einen Probenumsatz (Liquor und Serum) von 3799 (2022: 3844), d.h. -1% zum Vorjahr. Der Anteil der untersuchten Proben von externen Einsendern betrug 50% und entspricht damit einer Verminderung von 2% zum Vorjahr 2022 (Abbildung 1).

The CSF Diagnostics and Clinical Neurochemistry Laboratory had a sample (CSF and serum) turnover of 3799 (2022: 3844) CSF examinations in 2023. This represents a decrease of 1% over the previous year. The proportion of samples examined from external senders was 50%, representing a decrease of 2% over 2022 (Figure 1).



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

Neben der Liquordiagnostik im eigentlichen Sinne bietet das Labor für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie die Bestimmung eines umfassenden Spektrums antineuronaler Antikörper in Liquor und Serum an. Dieser Bereich wurde seit 2012 von Prof. Dr. Jan Lewerenz aufgebaut (Abbildung 2) und in 2022 ebenfalls akkreditiert. Im Jahre 2023 wurden Proben von 1419 (2022: 1369) Patienten (zumeist Liquor-Serum-Paare) untersucht. Dies entspricht einer Steigerung um 4% zu 2022, davon waren 51% aus externen Kliniken (im Jahr 2022 waren es 49%). Erweiterungen des Methodenspektrums in den letzten Jahren beinhalten simultane Bestimmung von Amyloid-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

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

In addition to cerebrospinal fluid diagnostics in the strict sense, the Laboratory for CSF Diagnostics and Clinical Neurochemistry offers the determination of a comprehensive spectrum of onconeural 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 2023, samples from 1419 (2022: 1369) patients (mostly CSF-serum pairs) were examined. This represents an increase of 4% compared to 2022, of which 51% were from external clinics (in 2022 it was 49%).

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.

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

Im August 2023 fand der jährliche Liquordiagnostikkurs wie im Vorjahr erneut in einem Hybridformat statt, wurde zahlreich besucht und 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

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

In addition, regular surveillance audits take place within the scope of the accreditation of the CSF laboratory by the German Accreditation Body (DAkkS) according to DIN EN ISO 15189. Participation in national interlaboratory tests (round-robin) for almost all CSF parameters offered is carried out by INSTAND e.V. and RfB (Reference Institute for Bioanalytics).

In 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).

der Zytologie-Ringversuch vor Ort in Kooperation mit INSTAND (Dr. M. Roskos) mit virtuellem Zuordnungstraining angeboten.

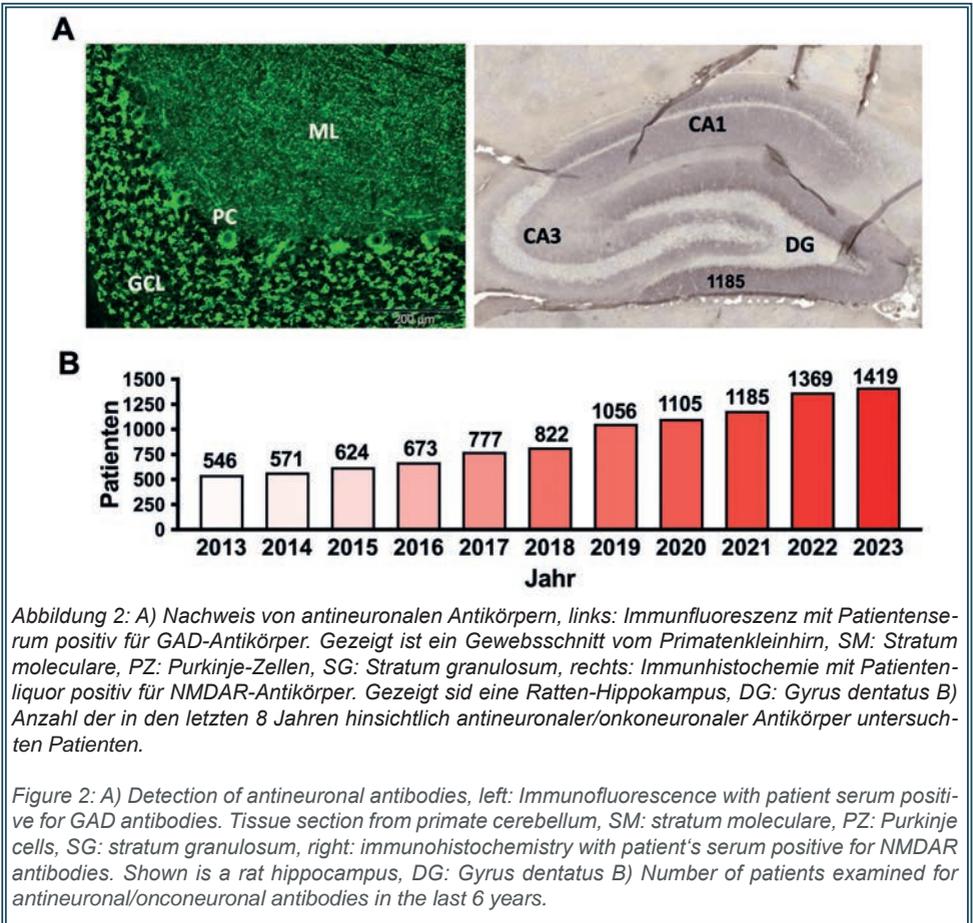
Aktuell angebotene Parameter der Liquoranalytik:

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

Currently offered parameters of CSF analysis:

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

Zytologie:	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:	Borrelia (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 onkoneuronale 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 onconeural 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 Spezialparameter	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 NMO), transverse Myelitis, Hirnstammencephalitis)
Other special parameters	Neurofilamente, NFL und pNFH (ALS und andere Neuroaxonopathien) Hypocretin-1 (in the differential diagnosis of narcolepsy), CXCL-13 (DD of neuroborreliosis and other spirocheal diseases, lymphomas with CNS involvement) Ferritin (SAB) Kappa/Lambda free immunoglobulin light chains (kappa/lambda-FLC) (inflammatory CNS processes) Autoantibodies in paraneoplastic syndromes, autoimmune encephalitis and NMO (aquaporin-4 autoantibodies) and MOG-antibodies* (atypical MS and NMO), transverse Myelitis, Brainstem encephalitis) *: external investigation Neurofilaments (NFL and pNFH) (ALS and other neuroaxonopathies)



Wissenschaftliche Aktivitäten:

- Standardisierte Bio-Probenbank für Liquor, Serum, Plasma, Urin, Tränen, Haut und DNA, Mikrobiom
- Identifikation und Evaluation von Substanzen hinsichtlich ihrer Relevanz als Diagnose-, Aktivitäts- und Progressionsmarker bei entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen mittels Immunoassays und proteomischen Verfahren

Scientific activities:

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

- Korrelation biochemischer Marker mit strukturellen und funktionellen Bildgebungsmethoden
- Betreuung von medizinischen und naturwissenschaftlichen Doktorarbeiten
- Correlation of biochemical markers with structural and functional imaging methods.
- Supervision of medical and scientific doctoral theses.

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.

The scientific work is supported by industrial partners, Chemische Fabrik Karl Bucher, BMBF, DMSG, DMS-Stiftung, 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

5.7 Molekulare Genetik und Epigenetik der ALS

Leiter:

PD Dr. A. Freischmidt



Team:

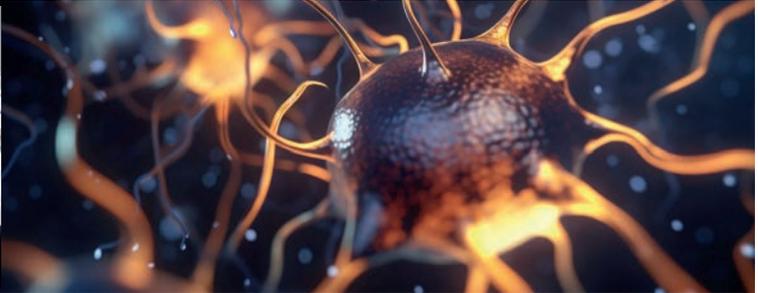
S. Menge, M.Sc.
L. Decker, M.Sc.
N. Todt
A. Jesionek

Im Jahr 2023 haben wir, zusammen mit Ärzten der Klinik für Neurologie (Prof. Dr. Johannes Dorst, Dr. Maximilian Wiesenfarth, Dr. David Brenner, Dr. Wolfgang Ruf, Dr. Simon Witzel), unsere Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik (Prof. Dr. Reiner Siebert, Prof. Dr. Ole Ammerpohl, Dr. Kathrin Müller, Dr. Simone Seiffert) weiter ausgebaut. Mit dem klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkt im Bereich der Neurodegenerativen Erkrankungen verfolgt diese interdisziplinäre Arbeitsgruppe einen umfassenden Ansatz in der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der motorischen Systemerkrankungen, von den molekularen und genetischen Grundlagen über die Diagnose bis hin zur Therapie. Die Arbeiten, welche in

5.7 Molecular Genetics and Epigenetics of ALS

Head of Working Group:

PD Dr. A. Freischmidt



Team:

S. Menge, M.Sc.
L. Decker, M.Sc.
N. Todt
A. Jesionek

In 2023, we and physicians of the Clinic of Neurology (Prof. Dr. Johannes Dorst, Dr. Maximilian Wiesenfarth, Dr. David Brenner, Dr. Wolfgang Ruf, Dr. Simon Witzel) further extended the collaboration with the Institute of Human Genetics (Prof. Dr. Reiner Siebert, Prof. Dr. Ole Ammerpohl, Dr. Kathrin Müller, Dr. Simone Seiffert). Clinically and scientifically focusing on neurodegenerative disease research, this interdisciplinary study group is committed to following a comprehensive approach in basic science in the area of motor system diseases. Here, efforts range from molecular and genetic basis of disease to diagnosis and up to possible treatments. Joint projects of both departments are performed in close collaboration and focus on the

enger Zusammenarbeit beider Abteilungen durchgeführt werden, konzentrieren sich auf die komplexe Genetik und die Aufklärung molekularer Mechanismen der amyotrophen Lateralsklerose (ALS).

Die genetische Diagnostik der ALS erfolgt im Institut für Humangenetik der Universität Ulm auf Ebene eines Panels mit ca. 40 ALS assoziierten Genen oder auf Ebene ganzer Exome mit nachfolgender Auswertung virtueller Panels. Hinzu kommt die Analyse genomischer Imbalancen von ausgewählten Genen sowie die komplexe Analyse des C9orf72 Repeats. Dank dieser intensiven und multidisziplinären Zusammenarbeit konnten wir 2023 einen Überblick der ALS Genetik in Deutschland (Ruf et al., Brain Commun, 2023), sowie die klinischen und genetischen Besonderheiten C9orf72-assoziiierter ALS (Wiesenfarth et al., Brain Commun, 2023) veröffentlichen. Neben der Genetik der ALS in Deutschland sind wir auch weiterhin an Ursachen und Verlauf der ALS in anderen Ländern interessiert, da beides in verschiedenen ethnischen Gruppen und geographischen Regionen sehr unterschiedlich sein kann. Hier haben wir unsere Zusammenarbeit mit Kollegen aus Ägypten und der Mongolei weiter ausgebaut. Beispielsweise konnten wir durch genetische Analyse ägyptischer ALS Patienten zeigen, dass dort kausale homozygote Varianten häufiger sind als in Deutschland, und dass dort vermutlich Mutationen im SOD1 Gen die häufigste Ursache familiärer ALS sind (Publikation eingereicht). Innerhalb eines von der Deutschen

complex genetics and molecular mechanisms of ALS.

Genetic diagnosis of ALS is conducted in the Institute of Human Genetics of Ulm University, and includes analyses of ≈ 40 ALS-associated genes or of whole exomes that are evaluated using a virtual panel. Additionally, complex genomic imbalances of selected genes and C9orf72 repeats are analyzed. Thanks to this multidisciplinary and close collaboration, we were able to publish an overview of ALS genetics in Germany (Ruf et al., Brain Commun, 2023), as well as the clinical and genetic features of C9orf72-associated ALS (Wiesenfarth et al., Brain Commun, 2023) in 2023.

Besides genetics of ALS in Germany we are still 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 extended our collaboration with colleagues in Egypt and Mongolia. For example, genetic analyses of Egyptian ALS patients revealed that causal homozygous variants are more frequent in this population compared to Germany, and mutations in the gene coding for SOD1 are most likely the most common genetic cause of ALS in Egypt (publication submitted). In a project funded by the German Research Foundation we now started comparing the genetics of ALS in different countries.

In 2023, our work on molecular mechanisms of ALS again focuses on converging disease mechanisms, i.e. mechanisms that are evident in all ALS patients independently of the underlying

Forschungsgemeinschaft geförderten Vorhabens erfolgt ein systematischer Vergleich der Mutationsmuster in den verschiedenen Ländern.

Bei unserer Arbeit an molekularen Mechanismen der ALS konzentrierten wir uns auch 2023 auf konvergierende Krankheitsmechanismen, also Mechanismen die in allen ALS Patienten unabhängig von der Krankheitsursache nachweisbar sind. Insbesondere beschäftigten wir uns mit veränderten microRNAs, die die Sequenz GDCGG (D = G, A oder U) beinhalten und der Fragile-X Proteinfamilie (FMR1, FXR1 und FXR2). Diese Proteinfamilie ist in der ALS und anderen neurodegenerativen Erkrankungen fehlreguliert und steht durch direkte Interaktion mit GDCGG-microRNAs in Verbindung.

Niedrigere Level dieser microRNAs haben wir ursprünglich im Serum familiärer ALS Patienten und auch schon im Serum präsymptomatischer ALS Genträger gefunden. 2023 konnten wir, in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dr. Andreas Hermann (Rostock), zeigen, dass diese microRNAs ebenfalls in Motoneuronen von ALS Patienten herunterreguliert sind. Besonders interessant ist hier, dass der Grad der Anreicherung (p-Wert) dieser microRNAs unter allen herunterregulierten microRNAs mit der Aggressivität der krankheitsverursachenden Mutation korreliert (Abbildung). Weitere Arbeiten hier umfassen sowohl die Funktion als auch die Biogenese dieser microRNAs.

Bezüglich der Fragile-X Proteinfamilie, bei der wir uns auf die Ursachen und Konsequenzen der Neurodege-

ing cause of the disease. We are especially interested in altered microRNAs comprising the sequence GDCGG (D = G, A or U), and in the Fragile-X protein family (FMR1, FXR1 and FXR2). Dysregulation of members of this protein family has been shown in ALS and other neurodegenerative diseases, and these proteins directly interact with GDCGG-microRNAs.

Initially, we found lower level of these microRNAs in serum of familial ALS patients, and this downregulation was already evident in serum of presymptomatic ALS mutation carrier. In 2023 we could show in collaboration with Prof. Dr. Dr. Andreas Hermann (Rostock) that these microRNAs are downregulated in motoneurons of ALS patients, too. Here, it is especially interesting that the degree of enrichment (p-value) of these microRNAs among all downregulated microRNAs correlates with the aggressiveness of the underlying disease mutation (Figure). Further work here will comprise the function as well as the biogenesis of these microRNAs.

Regarding the Fragile-X protein family where we focus on the causes and consequences of neurodegeneration associated dysregulation, we continued our work in 2023. We could show that downregulation of these proteins in neurodegenerative diseases is likely due to the neuron-specific activation of proteases by endoplasmic reticulum stress. This downregulation in turn causes impairment of cellular processes associated with neurodegenerative diseases that go beyond the function of these proteins described

neration-assoziierten Fehlregulation konzentrieren, haben wir 2023 unsere Arbeiten fortgeführt. Hier konnten wir zeigen, dass die Herunterregulation dieser Proteine in neurodegenerativen Erkrankungen auf Proteasen basiert, die spezifisch in Neuronen durch Stress des Endoplasmatischen Retikulums aktiviert werden. Diese Herunterregulation wiederum verursacht Störungen zellulärer Prozesse, die mit neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung stehen und über die beschriebenen Funktionen dieser Proteinfamilie hinausgehen (z.B. Autophagie, mitochondriale Dysfunktion, Proteinhomeostase, etc.). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Normalisierung der Expression dieser Proteinfamilie einen therapeutischen Ansatz darstellen könnte, der gleich mehrere positive Effekte auf das Überleben von Neuronen hat, und sowohl in der ALS, als auch in anderen neurodegenerativen Erkrankungen wirksam sein könnte. Daher werden wir auch 2024 unsere Arbeit an dieser Proteinfamilie fortsetzen.

previously (e.g. autophagy, mitochondrial dysfunction, protein homeostasis, etc.). These results indicate that normalizing expression of this protein family may represent a promising therapeutic approach with several beneficial effects for neuron survival in ALS and other neurodegenerative diseases. Consequently, in 2024 we will continue working on this protein family.

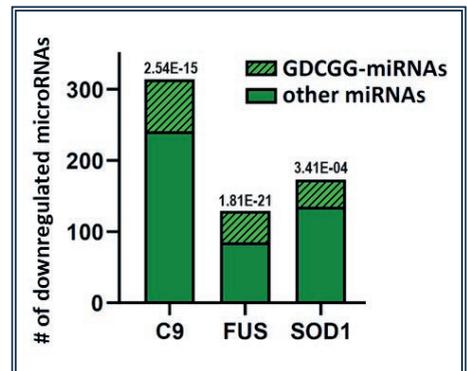


Abbildung: GDCGG-microRNAs sind in Motoneuronen von ALS Patienten herunterreguliert. Die Expression von microRNAs in Motoneuronen von ALS Patienten mit Mutationen in verschiedenen Genen wurde mit isogenen Kontrollen mittels Microarrays verglichen. Herunterregulierte microRNAs sind angereichert mit microRNAs mit der GDCGG-Sequenz. Die Zahlen über den Balken beziehen sich auf die p-Werte dieser Anreicherung. Der Grad dieser Anreicherung korreliert mit der Aggressivität der zugrundeliegenden ALS Mutation (FUS > C9 > SOD1).

Figure: GDCGG-microRNAs are downregulated in motoneurons of ALS patients. MicroRNA expression in motoneurons derived from ALS patients was compared to isogenic controls using microarrays. Downregulated microRNAs are enriched in microRNAs comprising the GDCGG-sequence. Numbers on top of the bars correspond to p-values for this enrichment. The degree of this enrichment correlates with the aggressiveness of the underlying disease mutation (FUS > C9 > SOD1).

5.8 Molekulare Mechanismen der Neurodegeneration

Gruppenleitung:
Prof. Dr. K. Danzer



Quelle: DZNE/Fronmann

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

Clinician Scientists:
Dr. med. W. Ruf

PhD Studenten:
V. Bopp
L. Meier

Technische Assistenz:
R. Bück

Medizinische Doktoranden:
B. Leins

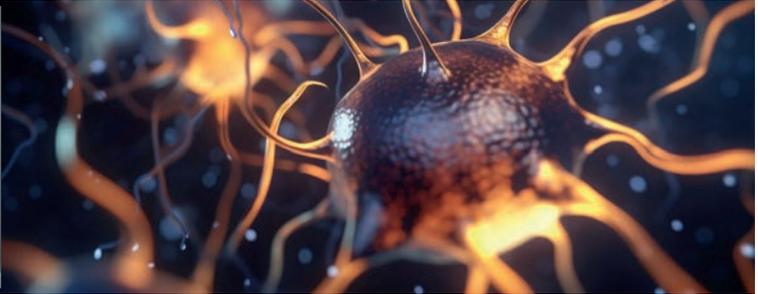
DZNE-Mechanisms of Propagation

Sekretariat:
F. Hegenauer

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

5.8 Molecular mechanisms of neurodegeneration

Group management:
Prof. Dr. K. Danzer



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

Clinician Scientists:
Dr. med. W. Ruf

PhD students:
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:

A. Goreth
J. Lee
D. Rombach

Technische Assistenz:

A. Erk
J. Mireilles

Wissenschaftliche Hilfskräfte:

I. Hagmann
S. Tigges

Die Pathogenese der Parkinson-Erkrankung (PD) ist durch Oligomerisierung, Aggregation und Propagation der alpha Synuclein (aSyn) Pathologie gekennzeichnet.

Das übergeordnete Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es, die zugrunde liegenden Mechanismen der Ausbreitung der aSyn Pathologie zu erforschen. Dabei verfolgen wir unterschiedliche Untersuchungsstrategien: Im ersten Ansatz untersuchen wir Ausbreitung der aSyn Pathologie auf der Proteinebene. Wir analysieren hier Zell-zu-Zell-Transmission von aSyn-Oligomeren in vitro und in vivo (Ruf WP Behav Brain Res. 2023). Dazu nutzen wir ein PD Tiermodell basierend auf einer 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. Wir nutzen hier einen Spatial transcriptomics Ansatz, um die pathophysiologische Konsequenz der Übertragung der Oligomere auf Einzelzellebene zu untersuchen.

PhD Students:

A. Goreth
J. Lee
D. Rombach

Technical assistance:

A. Erk
J. Mireilles

Research Assistants:

I. Hagmann
S. Tigges

The pathogenesis of Parkinson's disease (PD) is characterized by oligomerization, aggregation and propagation of alpha synuclein (aSyn) pathology. The overarching goal of our research group is to investigate the underlying mechanisms of aSyn pathology propagation. We pursue different investigation strategies: In the first approach, we investigate the spread of aSyn pathology at the protein level. Here, we analyze cell-to-cell transmission of aSyn oligomers in vitro and in vivo (Ruf WP Behav Brain Res. 2023). For this purpose, we use a PD animal model that is based on a protein complementation technique allowing the measurement of aSyn oligomers in vivo (Kiechle et al. Cell reports, 2019). We were able to show that aSyn oligomers are transferred from cell to cell in vivo. We now use a spatial transcriptomics approach to investigate the pathophysiological consequence of oligomer transfer at the single cell level. The age of the animals seems to have a decisive influence on aSyn oligomer formation and homeostasis, since an accumulation of aSyn oligomers occurred in the brain

Das Alter der Tiere scheint hier einen entscheidenden Einfluss auf die aSyn Oligomerbildung bzw. Homöostase zu haben, da es im Gehirn von alten Tieren zu einer Akkumulation von aSyn Oligomeren kam. Im Rahmen des 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 (Danger Responses, Disturbance Factors and Regenerative potential after acute Trauma) 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 einige pathophysiologischen Trigger identifizieren, die zu so einer massiven Immunantwort führen. Abhängig von der Konformation der aSyn Oligomere kommt es zu einer starken Monozytenaktivierung (Grozdanov et al. Annals of Neurology 2019). Derzeit untersuchen wir eine Übertragung der aSyn Oligomeren auf Mikroglia, Astrozyten und Oligodendroglia und deren pathophysiologischer Konsequenz auch im Tiermodell. Weiterhin konnten

of old animals. Within the framework of SfB 1506 „Aging at interfaces“, we are trying to understand in subproject A03 whether there is a critical age point for the accumulation of oligomers or whether the duration of exposure to misfolded proteins is decisive.

As part of SfB 1449 (Danger Responses, Disturbance Factors and Regenerative potential after acute Trauma), we are investigating the effects of trauma on the development or progression of PD in collaboration with Prof. Dimou's research group. This strategy builds on previous findings that peripheral trauma also has a strong influence on the formation of aSyn oligomers (Ruf et al. Neurobiol Dis. 2022).

In our second research strategy, we focus on the transmission of aSyn oligomers to non-neuronal cells, in particular to immune cells. We were able to identify several pathophysiological triggers that lead to such a massive immune response. Depending on the conformation of the aSyn oligomers, a strong monocyte activation occurs (Grozdanov et al. Annals of Neurology 2019). We are currently investigating the transfer of aSyn oligomers to microglia, astrocytes and oligodendroglia and their pathophysiological consequences in our PD animal model. Furthermore, we were able to show for various immune cells in the blood of Parkinson's patients that the severity of the disease is predominantly decisive for the deregulation of immune cells and less so the age of the patients (Bhatia et al. J. Neuroinflamm. 2021). In addition to aSyn, we were also able to describe an influence of TDP43 on T

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).

Neben aSyn konnten wir auch für TDP43 einen Einfluss auf T Zell Aktivierung im ALS und Kontrollblut beschreiben (Ramachandran et al. Front. Immunol. 2023).

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 und Methylierungsmuster im PD und ALS Patientenblut (Ruf et al. Neurobiology of Aging 2022, Yazar and Ruf et al. Epigenet Insights. 2023). In einem multiomischen Ansatz (ATAC-seq zusammen mit RNA-seq) konnten wir eine systemische genomische Signatur („epiChromALS“) im Blut von sporadischen ALS Patienten identifizieren, die in einer funktionellen Analyse einen Zusammenhang mit neuronalen Funktionen und neuronaler Differenzierung in den weniger zugänglichen genomischen Regionen zeigt (Kühlwein et al. Cell Mol Life Sci. 2023). In familiären ALS Patienten konnten wir ein verändertes ATF3 Signalling zeigen, was ebenfalls durch epigenetische Analysen zu Tage kam (Yazar et al. Sci Rep 2023). In einer weiteren Studie haben wir in familiären ALS Patienten analysiert, ob es Mutationen im Mitochond-

cell activation in ALS and control blood (Ramachandran et al. Front. Immunol. 2023).

As part of the DZNE-led DESCRIBE PD study, we are involved in the characterization of aSyn aggregates in CSF using RT-QuIC assays.

We are also interested in epigenetic changes and analyze histone modifications and methylation patterns in PD and ALS patient blood (Ruf et al. Neurobiology of Aging 2022, Yazar and Ruf et al. Epigenet Insights. 2023). In a multiomic approach combining ATAC-seq and RNA-seq at bulk and single-cell level in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from sporadic ALS patients and healthy controls we identified a genome-wide signature of ALS (‘epiChromALS’) that can be found in the chromatin accessibility of PBMCs from sporadic ALS patients. Functional enrichment analysis of these differentially accessible peaks revealed an association with neuronal functions and neuronal differentiation in the less accessible genomic regions, suggesting that neurodevelopmental processes are epigenetically impaired in ALS. These common epigenetic marks were associated with neuronal terms, suggesting that they are systemic (Kühlwein et al. Cell Mol Life Sci. 2023). In familial ALS patients, we found altered ATF3 signaling, which was also revealed by epigenetic analyses (Yazar et al. Sci Rep 2023). In another study, we analyzed familial ALS patients to determine whether there are mutations in the mitochondrial genome that are associated with maternally associated ALS (Brockmann et al. Hum Geno-

riengenom gibt, die mit einer maternal assoziierten ALS gibt (Brockmann et al. Hum Genomics. 2023).

Um umfassende (epi-) genomische Einblicke zu bekommen, haben wir eine Pipeline für Single Cell Epigenetik und Transkriptomanalysen aufgebaut und verwenden hierzu humanes Patientengewebe aus dem ZNS oder peripheren Strukturen.

Was Propagationsstrategien betrifft, führen wir ähnliche Ansätze auch für die Übertragung von TDP43 durch. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Biophysik (Prof. Michaelis) konnten wir auf Einzelmolekülebene zeigen, dass es neben Stress Granula auch in bestimmten Bereichen des Cytoplasmas 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 am DZNE eine neue Gruppe aufgebaut, um diese Themen zu beforschen. Unsere Forschung wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Emmy Noether Programm), Sfb „Aging at Interfaces 1506 und Sfb 1449 Trauma (Danger Responses, Disturbance Factors and Regenerative potential after

mics. 2023).

To gain comprehensive (epi-)genomic insights, we have established a pipeline for single cell epigenetics and transcriptome analysis using human patient tissue from the CNS or peripheral structures.

Regarding propagation strategies, we are also performing similar approaches for the transduction of TDP43. In collaboration with the Department of Biophysics (Prof. Michaelis), we were able to show at the single-molecule level that oligomer formation also occurs in certain areas of the cytoplasm in addition to stress granules (Streit et al. Nat. Comm. 2022).

In summary, we are investigating mechanisms underlying the initiation and propagation of protein aggregates of various neurodegenerative diseases. This could have direct implications for clinical diagnostics and offer new therapeutic intervention options in PD, ALS and other neurodegenerative diseases.

Ms. Danzer has held the professorship „Mechanisms of Propagation“ at the DZNE Ulm since 06/21. A new group has been established at the DZNE to research these topics.

Our research is supported by the German Research Foundation (Emmy Noether Program), Sfb „Aging at Interfaces 1506 and Sfb 1449 Trauma (Danger Responses, Disturbance Factors and Regenerative potential after acute Trauma).

Teaching:

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

acute Trauma) unterstützt.

Lehre:

Für Studierende der Molekularen Medizin (Master) bot Frau Danzer innerhalb des Blocks „Signalling Pathways in Stem Cells, Development and Aging“ an. Im Rahmen des Moduls „Clinical Neuroscience“ für Studierende des Studiengangs „Molecular and Translational Neuroscience (MTN)“ konnten wieder die Vorlesungen „ALS/PD“ angeboten werden. Zudem fanden zahlreiche Laborpraktika durch MTN Studierende, sowie Studierende der Molekularen Medizin in der Arbeitsgruppe Danzer statt. Weiterhin wurden in der Arbeitsgruppe Danzer drei Masterarbeiten und eine medizinische Doktorarbeit angefertigt.

the block „Signaling Pathways in Stem Cells, Development and Aging“. As part of the „Clinical Neuroscience“ module for students on the „Molecular and Translational Neuroscience (MTN)“ course, the „ALS/PD“ lectures were again offered. In addition, numerous laboratory practicals were carried out by MTN students and students of molecular medicine in the Danzer working group. Furthermore, three Master's theses and one medical doctoral thesis were completed in the Danzer working group.



5.9 Muskellabor

Leiter:

Prof. Dr. A. Rosenbohm



Ärzte:

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

Technische Assistentin:

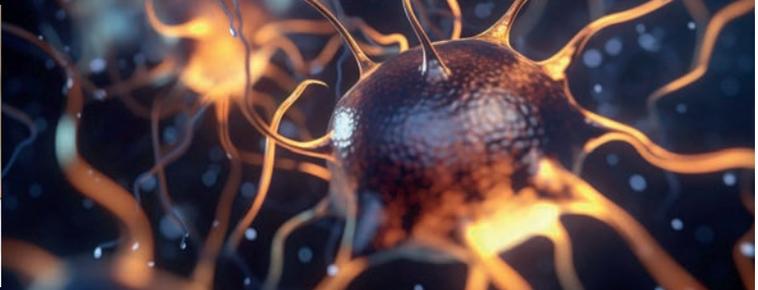
M. Leis

Im Jahr 2023 wurden insgesamt 76 Muskelbiopsien histologisch begutachtet. Die Myositis-AK Line Blots (Euroimmun) nehmen jährlich stetig zu. Im Muskellabor werden neben der Routinehistologie (Strukturmyopathien, entzündliche Myopathien, d. h. Poly/Dermatomyositis, Inclusion-Body-Myositis, mitochondriale Myopathien, Faserdisproportionen, MAD-Mangel, toxische Myopathien, Fettstoffwechselstörungen, neurogene Muskelatrophien) immunhistochemische Färbungen für alle derzeit einer Diagnostik zugänglichen Gliedergürteldystrophien, kongenitalen Myopathien sowie Dystrophinopathien durchgeführt. Die immunhistochemischen Methoden umfassen weiterhin Lymphozyten- und Oberflächenmarker für entzündliche

5.9 Muscle laboratory

Head:

Prof. Dr. A. Rosenbohm



Team:

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

Technical assistants:

M. Leis

In 2023, a total of 76 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-

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, die erfolgreich auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen. Dies stellt eine Diagnose mit spezifischen therapeutischen Optionen dar.

Für Myositis-spezifische Antikörper werden im Muskellabor folgende Antigene angeboten (n=20):

Mi-2a, Mi-2 β , TIFly, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100 (100kDa), PM-Scl75 (75kDa), SRP (54kDa, signal recognition particle), PL-7 (Threonyl-tRNA synthetase), PL-12 (Alanyl-tRNA synthetase), EJ (Glycyl-tRNA synthetase), OJ (Isoleucyl-tRNA synthetase), Ro-52 (52kDa), Jo-1, cN-1A, Ha, Ks und Zo. Dies ist eine etablierte Ergänzung in der Diagnostik von Myositiden und kann Hinweise auf Unterformen mit schwerer Lungenbeteiligung oder Hautbeteiligung geben. In 2023 wurden 124 Untersuchungen

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 analyze our cohort of paraspinal muscle biopsies in patients with Parkinson's disease. Histological changes in Parkinson's disease with camptocormia do not show a uniform picture. In addition to mostly myopathic changes, localized myositis was also found, which responded successfully to immunosuppressive therapy. This represents a diagnosis with specific therapeutic options.

The following antigens are available in the muscle laboratory for myositis-specific antibodies (n=20):

Mi-2a, Mi-2 β , TIFly, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100 (100kDa), PM-Scl75 (75kDa), SRP (54kDa, signal recognition particle), PL-7 (threonyl-tRNA synthetase), PL-12 (alanyl-tRNA synthetase), EJ (glycyl-tRNA synthetase), OJ (isoleucyl-tRNA synthetase), Ro-52 (52kDa), Jo-1, cN-1A, Ha, Ks and Zo. This is an established addition in the diagnosis of myositis and can provide indications of subtypes with severe lung involvement or skin involvement. In 2023, 124 examinations were carried out.

durchgeführt.

Regelmäßig findet für Zuweiser und ZSE-Partner eine myopathologische Fallkonferenz mit Präsentation der histologischen Befunde im Kontext der klinischen Charakteristika im Hause statt (5-6x jährlich).

A myopathology case conference with presentation of the histological findings in the context of the individual clinical characteristics is held regularly for referring physicians and ZSE partners (5-6 times a year).



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

5.10 Neurochemie und Neurodegeneration – Biomarkerentwicklung von Discovery bis Translation

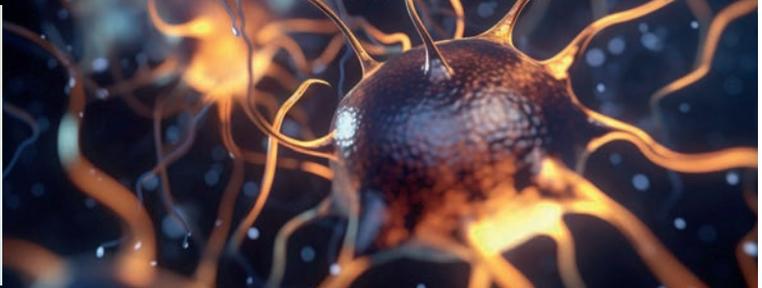
Leiter:

Prof. Dr. med. H. Tumani

5.10 Neurochemistry and Neurodegeneration – Biomarker Development from Discovery to Translation

Head:

Prof. Dr. med. H. Tumani



Naturwissenschaftler und Ärzte:

Dr. rer. nat. S. Halbgebauer
 Dr. rer. nat. F. Bachhuber
 Dr. rer. nat. A. Huss
 Dr. med. D. Erhart
 Dr. Dipl. Psych. S. Anderl-Straub (klinische Leitung FTLD Kohorte)
 L. Balz
 J. Schaller
 Dr. A. Abdelhak
 PD Dr. M. Senel

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. Muqaku (DZNE Cooperation Group)
 Dr. A. Abdelhak
 Dr. F. Bachhuber
 PD Dr. M. Senel

Doktoranden:

P. Klassen, MSc (PhD)
 B. Fazeli, MSc (PhD)
 V. Kloese, MSc (PhD)
 N. Gómez de San José, MSc (PhD)
 C. Alexudis, cand. med.
 L. Gmelch, cand. med.
 S. Sckell (Dr. med seit 5/2023)
 D. Riedel (Dr. med seit 2023)

PhD students:

P. Klassen, MSc (PhD)
 B. Fazeli, MSc (PhD)
 V. Kloese, MSc (PhD)
 N. Gómez de San José, MSc (PhD)
 C. Alexudis, cand. med.
 L. Gmelch, cand. med.
 S. Sckell (Dr. med seit 5/2023)
 D. Riedel (Dr. med seit 2023)

Technische Assisten:

A. Beer
 D. Schattauer

Technical Assistants:

A. Beer
 D. Schattauer

S. Hübsch
T. Simak
C. Alexudis

Sekretariat:

M. Hospes

Der Hauptfokus der Arbeitsgruppe Klinische Neurochemie liegt auf dem Verständnis der pathologischen Prozesse, die neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Störungen zugrunde liegen, sowie deren (frühe) Diagnose und Überwachung mithilfe von Biomarkern. Wir streben an, neu entdeckte Biomarkerkandidaten erfolgreich für die Anwendung in der klinischen Praxis zu validieren und die kritische Lücke zwischen Entdeckung und Anwendung zu schließen.

Wir identifizieren und bewerten Biomarker-Kandidaten und etablieren neuartige Biomarker-Assays zur Detektion von Proteinen im Liquor und im Blut. Dabei setzen wir unter anderem auf modernste, hochsensitive Techniken wie Single-Molecule-Array (Simoa) und mikrofluide Verfahren (Ella). Zusätzlich werden serielle oder Multiplex-Methoden zur Messung von Biomarker-Panels etabliert und für den klinischen Einsatz vorbereitet. Unser Ziel ist es, potenzielle neue Biomarker-Assays eingehend zu evaluieren und zu validieren. Hierbei prüfen wir nicht nur die Relevanz als diagnostische, prognostische oder Verlaufs-Indikatoren bei entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen, sondern auch die Anwendbarkeit und Validität dieser Assays für den Einsatz in der klinischen Routine.

S. Hübsch
T. Simak
C. Alexudis

Office:

M. Hospes

The primary focus of the Clinical Neurochemistry Working Group lies in the understanding of the pathological processes underlying neuroinflammatory and neurodegenerative disorders. We aim to contribute to the (early) diagnosis and monitoring of these conditions through the application of biomarkers. Our goal is to successfully validate newly discovered biomarker candidates for practical clinical use, bridging the critical gap between discovery and clinical application.

We identify and assess biomarker candidates for protein detection in cerebrospinal fluid (CSF) and blood and establish new biomarker assays. Therefore, we apply innovative, highly sensitive techniques such as Single-Molecule Array (Simoa) and microfluidic methods (Ella). Furthermore, serial or multiplex methods for measuring biomarker panels are being established and prepared for clinical use. We aim to not only evaluate the relevance of potential new biomarker assays for inflammatory and neurodegenerative diseases but also to examine their applicability and validity for routine clinical use.

In addition to assay development, we conduct single-center and multicenter studies utilizing established or novel biomarker assays. These studies aim to explore the correlations between

Neben der Assay-Entwicklung führen wir Einzel- und multizentrische Studien durch, in denen etablierte oder neuartige Biomarker-Assays eingesetzt werden. Diese Studien zielen darauf ab, Zusammenhänge zwischen Biomarkern und klinischen Bewertungen zu untersuchen und die Integration dieser Marker in die tägliche klinische Praxis zu optimieren.

Als translationale Arbeitsgruppe ist unser ultimatives Ziel, validierte Biomarker-Assays erfolgreich in die klinische Routine zu übertragen. Wir möchten damit eine verbesserte diagnostische Genauigkeit erreichen und eine personalisierte Patientenversorgung ermöglichen. Von großer Bedeutung für uns ist der Schwerpunkt auf patientenorientierter Forschung, sowie eine enge Verbindung zwischen Forschung und klinischer Praxis. Wir profitieren maßgeblich von unserem multidisziplinären Team und unserer engen Zusammenarbeit mit klinischen Arbeitsgruppen, wie den ALS-, Demenz-, Neuroinflammation- und MS-Studiengruppe sowie dem Routine-Liquor-Diagnostiklabor.

So wurde beispielsweise die Wertigkeit von CXCL13 im Liquor als diagnostischer Biomarker, Aktivitätsmarker sowie als Therapie-Response Marker in einer großen cross-sektionalen Studie untersucht. Die Analyse liefert einen wertvollen Überblick über den Einsatz von CXCL13 nicht nur in der Differentialdiagnose und dem Therapie-Monitoring der Neuroborreliose, sondern auch als Aktivitäts- und Therapie-Marker bei einer Reihe von inflammatorischen, neuroinfektiösen und neoplas-

biomarkers and clinical assessments, optimizing the integration of these markers into daily clinical practice.

As a translational research group, our ultimate objective is to successfully transfer validated biomarker assays into routine clinical use. Thereby aiming to enhance diagnostic accuracy, enable personalized patient care, and provide the maximum benefit to patients. An emphasis on patient-oriented research and maintaining a close connection between research and clinical practice are essential to our approach. We significantly benefit from our multidisciplinary team and our close collaboration with the clinical study groups, such as the ALS, Dementia, Neuroinflammatory, and MS study groups as well as with the routine CSF diagnostic laboratory.

Exemplifying the investigation of established routine markers, we conducted a comprehensive study examining the utility of CXCL-13 in CSF as a diagnostic and therapy-response marker in a large cross-sectional study. The analysis provides a valuable overview of the use of CXCL13, not only in the differential diagnosis and therapy monitoring of neuroborreliosis, but also as activity and therapy marker in a range of inflammatory, neuroinfectious, and neoplastic diseases (Erhart et al., Int J Molecular Sciences 2023).

Our research primarily focuses on neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. In the field of inflammatory diseases of the central nervous system our main focus lies on multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica

tischen Erkrankungen (Erhart et al., *Int J Molecular Sciences* 2023).

Unsere Forschung konzentriert sich vor allem auf neuroinflammatorische und neurodegenerative Erkrankungen. Im Bereich der entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems liegt unser Hauptaugenmerk auf Multipler Sklerose (MS), Neuromyelitis-optica-Spektrum-Störungen (NMOSD) und MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankungen (MOG-AD). Unsere besondere Aufmerksamkeit gilt der Identifikation und Bewertung von potenziellen Biomarkern zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, Vorhersage des Krankheitsverlaufs und Überwachung der Behandlungseffekte.

Unter der Leitung von Prof. Hayrettin Tumani und Dr. André Huss konnte gezeigt werden, dass ein Nachweis der sogenannten oligoklonalen Banden (OKB) im Liquor cerebrospinalis von Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom mit einer rascheren Konversion zu einer definitiven MS einhergeht (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 prognostischer Biomarker 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. Prof. Hayrettin Tumani war zudem an einer Metanalyse

spectrum disorders (NMOSD), and MOG antibody-associated diseases (MOG-AD). We concentrate on identifying and evaluating potential biomarkers for assessing disease activity, predicting disease progression, and monitoring treatment effects.

Under the leadership of Prof. Hayrettin Tumani and Dr. André Huss, it has been demonstrated that the detection of the so-called oligoclonal bands (OCB) in the cerebrospinal fluid of patients with a clinically isolated syndrome is associated with a more rapid conversion to definite MS (Huss et al., *Journal of Neurology* 2016). The results of this work were a significant contribution regarding the prognostic role of cerebrospinal fluid diagnostics in the 2017 revision of the MS diagnostic criteria. Another prognostic biomarker is intrathecally produced IgM (Huss et al., *Annals of Neurology* 2018) and immunoglobulin kappa free light chains (kFLC) (Senel et al. 2019), which, along with OCBs, represent important complementary predictors for the course of the disease. Prof. Hayrettin Tumani was also involved in a meta-analysis on the diagnostic accuracy of kFLC and in the development of a consensus statement on the use of kFLC analysis in the diagnosis of multiple sclerosis (Hegen et al., *Multiple Sclerosis* 2023 and Hegen et al., *Multiple Sclerosis*).

Recent findings could demonstrate the significant involvement of glial processes in primary and secondary progressive MS patients (Huss et al., *Frontiers in Neurology* 2020). The determina-

zur diagnostischen Genauigkeit von kFLC sowie an der Erarbeitung einer Konsensuserklärung zum Einsatz der kFLC-Analyse bei der Diagnose der Multiplen Sklerose beteiligt (Hegen et al., Multiple Sclerosis 2023 und Hegen et al., Multiple Sclerosis).

Auch konnte gezeigt werden, dass gliale Prozesse bei primär und sekundär progredienten MS Patienten eine wichtige Rolle spielen könnten (Huss et al., Frontiers in Neurology 2020). Eine wertvolle Verlaufsbeurteilung 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 in einem DMSG geförderten Projekt genauer untersucht (EmBioProMS, Abdelhak et al., ConCTC 2020). Hier ergab die Untersuchung von GFAP und NfL bei 243 progredienten MS Patienten Hinweise darauf, dass die Verwendung von GFAP als Biomarker helfen könnte, Patienten mit erhöhtem Risiko der Krankheitsprogression zu identifizieren (Abdelhak et al., Ann Clin Transl Neurol 2023). In einem Projekt im Rahmen des europäischen BioMS-eu Netzwerks auf Initiative von Ahmed Abdelhak und Hayrettin Tumani wird aktuell eine groß angelegte Metaanalyse zur Vorhersagekraft von Blut-GFAP bei progredienter Multipler Sklerose durchgeführt, deren erste Ergebnisse bereits im Rahmen der ECTRIMS 2023 in Mailand vorgestellt wurden.

Darüber hinaus interessieren wir uns für die Eignung der Tränenflüssigkeit

tion of GFAP in serum emerged as a valuable tool for assessing disease progression (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). These aspects are further investigated in a DMSG-funded project, EmBioProMS (Abdelhak et al., ConCTC 2020). The study involving 243 progressive MS patients indicates that GFAP could serve as a biomarker to identify patients at an increased risk of disease progression (Abdelhak et al., Ann Clin Transl Neurol 2023). Furthermore, within the European BioMS-eu network initiative a large-scale meta-analysis on the predictive value of blood GFAP in progressive multiple sclerosis is currently underway led by Ahmed Abdelhak and Hayrettin Tumani, with initial results presented at ECTRIMS 2023.

Furthermore, we are interested in the suitability of tear fluid as a biomarker (Bachhuber et al., Scientific Reports 2021) as well as the role of the microbiome in multiple sclerosis.

In the field of neurodegenerative diseases, our aim is to enhance the (early) diagnosis and evaluate therapeutic efficacy in clinical trials for Alzheimer's disease (AD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and Parkinson's disease (PD).

Recently, we expanded our research focus to the study of Long-COVID syndrome, integrating clinical, radiological, neuropsychological, and neurochemical parameters into our investigations.

als Biomarker (Bachhuber et al., Scientific Reports 2021) sowie die Rolle des Mikrobioms bei der Multiplen Sklerose.

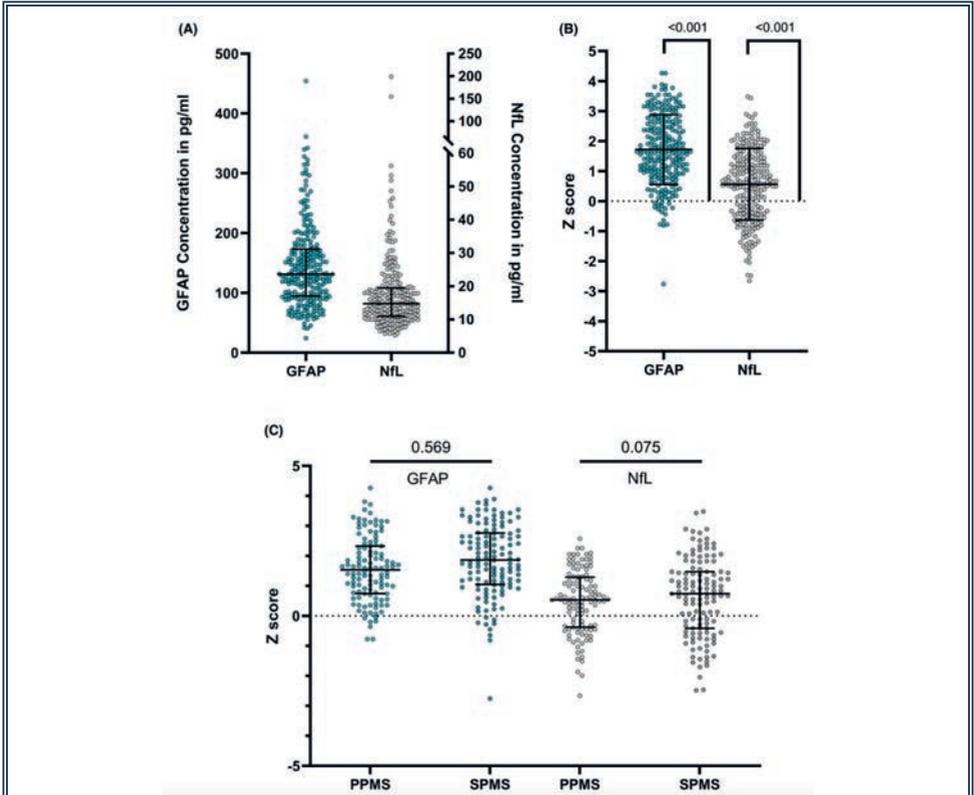


Abbildung 1. Baseline-Neurofilament-Leichtketten und gliales fibrilläres saures Protein in der EmBioProMS-Population. Absolute Werte der Neurofilament-Leichtkette (NfL) und des glialen fibrillären sauren Proteins (GFAP) bei EmBioProMS-Teilnehmern (A). Die altersangepassten Z-Scores zu Beginn waren signifikant erhöht im Vergleich zu den Werten im gesunden Referenzbereich (d.h. Z-Score von 0) (B). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Teilnehmern mit primärer (PPMS) oder sekundär progressiver Multipler Sklerose (SPMS) hinsichtlich GFAP festgestellt werden, während es einen Trend zu höheren NfL-Z-Scores bei SPMS gab (C). Aus Abdelhak et al., Ann Clin Transl Neurol 2023.

Figure 1. Baseline neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein in EmBioProMS population. Neurofilament light chain (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) absolute values in EmBioProMS participants (A). Age-adjusted Z scores at baseline were significantly elevated compared to levels in the healthy reference range (i.e., Z score of 0) (B). No statistically significant difference could be detected between participants with primary (PPMS) or secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) regarding GFAP, while there was a trend for higher NfL Z scores in SPMS (C). Published in Abdelhak et al., Ann Clin Transl Neurol 2023.

Im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen streben wir an, die (frühzeitige) Diagnose und die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen in klinischen Studien bei Alzheimer-Krankheit (AD), amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Parkinson-Krankheit (PD) zu verbessern.

In neuerer Zeit haben wir unseren Forschungsschwerpunkt auf die Untersuchung des Long-COVID-Syndroms erweitert. Unser Ziel ist es, klinische, radiologische, neuropsychologische und neurochemische Parameter in die Forschung zu integrieren. Im Rahmen eines Projekts, das vom Ministerium für Bildung und Forschung gefördert wird, führen wir multimodale Analysen zur Entstehung des Long-COVID-Syndroms durch, sowie zur Fatigue bei Long-COVID und bei MS. Dabei sind neben den umfassenden klinischen, paraklinischen und neuropsychologischen Untersuchungen auch ausführliche Biomarker-Analysen geplant.

In der Neuro-Biobank, mit einem Fokus auf neurodegenerative Krankheiten wie ALS, Demenz und Parkinson, sowie entzündlichen Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Neuroborreliose und akuter Meningoenzephalitis, werden biologische Proben unter Zustimmung der Ethikkommission und der Patienten sorgfältig aufbewahrt. Das standardisierte Biobanking konzentriert sich hauptsächlich auf Liquor-, Serum- und Plasmaproben und wird im Rahmen spezifischer Forschungsfragen auf andere Biomaterialien wie Urin, Tränen, Haut und DNA erweitert. Diese Proben dienen dazu,

Within the framework of a project funded by the Ministry of Education and Research, we are conducting multimodal analyses on the development of the Long-COVID syndrome, as well as on fatigue in Long-COVID and in MS. In addition to comprehensive clinical, paraclinical, and neuropsychological examinations, detailed biomarker analyses are also planned.

In the Neuro-Biobank, with a focus on neurodegenerative diseases such as ALS, dementia, and Parkinson's, as well as inflammatory diseases like multiple sclerosis, neuroborreliosis, and acute meningoencephalitis, biological samples are preserved with ethical approval and patient consent. The standardized biobanking primarily encompasses CSF, serum, and plasma samples, extending to other biomaterials like urine, tears, skin, and DNA for specific research questions. These samples serve to evaluate the clinical relevance of new diagnostic tests, participate in biomarker projects, and engage in scientific collaborations.

Our special interest lies on biomarkers representing specific pathological processes in the central nervous system. Neurofilaments, indicating axonal damage, have been integrated into our routine analysis for the differential diagnosis of ALS. In addition to routine services, we conduct weekly analysis of Neurofilament Light (NfL) chains in serum and phosphorylated Neurofilament Heavy (pNfH) chains in CSF, with established cut-offs for the differential diagnosis of ALS. Furthermore, over

die klinische Relevanz neuer diagnostischer Tests zu bewerten, in Biomarker-Projekten zu verwenden und in wissenschaftlichen Kooperationen einzubinden.

Unser besonderes Interesse gilt Biomarkern, die spezifische pathologische Prozesse im zentralen Nervensystem repräsentieren. Ein solcher Biomarker, welcher auf axonale Schäden hinweist, sind Neurofilamente. Wir haben die Bestimmung der Neurofilamente bereits in unsere Routineanalyse für die differenzierte Diagnose von ALS integriert. Zusätzlich zu den Routineleistungen analysieren wir wöchentlich Neurofilament Light (NfL)-Ketten im Serum und phosphorylierte Neurofilament Heavy (pNfH)-Ketten im Liquor. Dabei haben wir Cut-offs für die differenzierte Diagnose von ALS etabliert. Darüber hinaus wurden im letzten Jahr mittels der Analyse von mehr als 1000 Kontrollproben altersadaptierte Referenzwerte bestimmt und die Etablierung altersabhängiger Cut-offs für die Diagnose der ALS ermöglicht. Die Analyse von NfL und pNfH wird bereits im Rahmen von klinischen Studien in Zusammenhang mit ALS eingesetzt. So werden beispielsweise Patientenproben mehrerer multizentrischer Therapie-Studien im Labor in Ulm hinsichtlich der Neurofilament-Konzentrationen untersucht.

Ebenfalls untersuchen wir offene Fragen zur Anwendung der Neurofilament-Analyse und ihres Potenzials als Biomarker für Prognose oder Krankheitsüberwachung bei anderen neurologischen Erkrankungen. Unter-

the past year, through the analysis of more than 1000 control samples, age-adapted reference values have been established, enabling the determination of age-dependent cut-offs for the diagnosis of ALS. The analysis of NfL and pNfH is already being employed in the context of clinical studies related to ALS. For instance, patient samples from various multicenter therapy studies are examined in the laboratory in Ulm regarding neurofilament concentrations.

Additionally, we are investigating open questions regarding the application of neurofilament analysis and its potential as a biomarker for prognosis or disease monitoring in other neurological disorders. Among others, investigations are conducted in the context of primary lateral sclerosis or spinal muscular atrophy.

Another marker of interest, representing astrocytic damage, is the Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP). Elevated levels of GFAP in the blood have been observed in AD patients and seem to be a disease progression marker in MS. This was confirmed in a project last year, in which also a GFAP assay was established and validated, and different assay platforms (Ella, Simoa) were compared (Fazeli et al., *Front Mol Biosci* 2023). Our current focus is on integrating the analysis of serum GFAP into regular clinical practice through the establishment of age-adapted reference values. For this purpose, GFAP concentrations of approximately 1000 control patients in an age range of 18-90 are measured, and

suchungen hierzu werden unter anderem im Zusammenhang mit der primären Lateralsklerose oder der spinalen Muskelatrophie durchgeführt.

Ein weiterer Marker, an dem wir interessiert sind und der eine Schädigung von Astrozyten repräsentiert, ist das gliale saure fibrilläre Protein (GFAP). GFAP ist beispielsweise im Blut von AD-Patienten erhöht und scheint ein Marker für den Krankheitsverlauf bei MS zu sein. Dies konnte in einem Projekt im letzten Jahr bestätigt werden, in welchem auch ein GFAP-Assay etabliert und validiert wurde und verschiedene Assay-Plattformen (Ella, Simoa) verglichen wurden (Fazeli et al., *Front Mol Biosci* 2023). Um die Analyse von Serum GFAP Routine fähig zu machen, arbeiten wir im Moment daran altersadaptierte Referenzwerte aufzustellen. Hierfür werden die GFAP-Konzentrationen von ca. 1000 Kontrollpatienten in einem Altersbereich von 18-90 gemessen und mittels Regression Referenzkurven erstellt. Diese bilden die Basis für den klinischen Einsatz von GFAP im Blut. Zusätzlich entwickeln wir Serum GFAP Cut-offs für verschiedene neurologische Erkrankungen wie zum Beispiel AD, bei der die GFAP-Level nachweislich deutlich erhöht sind im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpatienten.

Darüber hinaus arbeiten wir auch an synaptischen Proteinen wie Beta-Synuclein oder SNAP-25, die eine frühzeitige Diagnose neurologischer Erkrankungen ermöglichen könnten, da der synaptische Abbau früh im Krank-

reference curves are created using regression methods. These efforts serve as the basis for the clinical application of GFAP in blood. Additionally, we are developing serum GFAP cut-offs for various neurological disorders such as AD, where GFAP levels are proven to be significantly elevated compared to age-matched control patients.

Furthermore, we explore synaptic proteins like Beta-Synuclein or SNAP-25, which could enable early diagnosis of neurological diseases, given that synaptic deterioration occurs early in the disease course of many neurological conditions (Halbgebauer et al., *JNNP* 2022; Halbgebauer et al., *Neurology* 2022; Halbgebauer et al., *IJMS* 2022).

Additionally, we maintain a close collaboration with Prof. Dr. Markus Otto, who has been leading the neurological chair at the University Hospital Halle since mid of 2021. A part of Prof. Markus Otto's working group continued to operate in Ulm, allowing us to pursue ongoing projects within the framework of a long-term collaboration between Halle and Ulm. Works resulting from this collaboration include, among others, the role of β -Synuclein, GFAP, and NfL as biomarkers in Alzheimer's disease (Barba et al., *JNNP* 2023), sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (Abu-Rumeileh et al., *Ann Clin Transl Neurol* 2023), malignant glioma (Abu-Rumeileh et al., *Ann Clin Transl Neurol* 2023), and acute ischemic stroke (Barba et al., *Scientific Reports* 2023). Neurofilaments have been investigated in the context of COVID-19 (Abdel-

heitsverlauf vieler neurologischer Erkrankungen auftritt (Halbgebauer et al., JNNP 2022; Halbgebauer et al., Neurology 2022; Halbgebauer et al., IJMS 2022).

Weiterhin besteht eine sehr enge Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Markus Otto, der seit Mitte 2021 den neurologischen Lehrstuhl an der Uniklinik Halle leitet. Im Rahmen der Kooperation entstandene Arbeiten umfassen unter anderem die Rolle von β -Synuclein, GFAP sowie NfL als Biomarker bei Alzheimer Erkrankung (Barba et al., JNNP 2023), sporadischer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (Abu-Rumeileh et al., Ann Clin Transl Neurol 2023), malignem Gliom (Abu-Rumeileh et al., Ann Clin Transl Neurol 2023) sowie akutem ischämischem Schlaganfall (Barba et al., Scientific Reports 2023). Neurofilamente wurden im Zusammenhang mit COVID-19 (Abdelhak et al., J Neurol. 2023) und anderen nicht primär neurologischen Erkrankungen untersucht (Abu-Rumeileh et al., Brain 2023).

In verschiedenen Kooperationsprojekten haben wir erfolgreich unsere Biomarker-Assays und -Plattformen (Ella, Simoa) eingesetzt, um unter anderen NfL, GFAP, CXCL13 und weitere Biomarker-Kandidaten im Liquor und Blut von Patienten mit MS sowie einer Vielzahl weiterer neurologischer Erkrankungen zu untersuchen. Unsere enge Zusammenarbeit erstreckt sich über verschiedene Abteilungen und Universitäten, und darüber hinaus führen wir Biomarker-Bestimmungen im Rahmen von Auftragsforschung durch.

hak et al., J Neurol. 2023) and other non-primary neurological diseases (Abu-Rumeileh et al., Brain 2023).

In various collaborative projects, we have successfully utilized our biomarker assays and platforms (Ella, Simoa) to investigate, among others, NfL, GFAP, CXCL13, and other biomarker candidates in cerebrospinal fluid and blood from patients with MS and a variety of other neurological diseases. Our close collaboration extends across different departments and universities, and we also conduct biomarker determinations as part of contract research. Additionally, we provide samples from our biobank for multicenter collaborative projects. For example, we were able to participate in a European multicenter study on blood biomarkers in progressive MS (Fissolo et al., JNNP 2023).

The group is supported by the following projects: Ministry of Science and Research, Baden-Württemberg: Special Funding Long-Covid. DMSG (German Multiple Sclerosis Society), DMS, AMSEL Stiftung Ursula Späth, Bayern-DMSG: emerging biomarkers in progressive multiple sclerosis (EmBioProMS), University of Ulm (Research Incubator), and Chemische Fabrik Karl Bucher GmbH (Biomarkers in MS and neurodegeneration).

Auch stellen wir Proben aus unserer Biobank für multizentrische Kooperationsprojekte zur Verfügung. Beispielsweise konnten wir an einer europäischen multizentrischen Studie zu Blut-Biomarkern bei progredienter MS mitwirken (Fissolo et al., JNNP 2023). Die Gruppe wird im Rahmen folgender Projekte gefördert: Ministerium für Wissenschaft und Forschung, Ba-Wü: Sonderfördermaßnahme Long-Covid. DMSG, DMS, AMSEL Stiftung Ursula Späth, Bayern-DMSG: emerging biomarkers in progressive multiple sclerosis (EmBioProMS), Universität Ulm (Forschungsin kubator) und Chemische Fabrik Karl Bucher GmbH (Biomarker bei MS und Neurodegeneration).



Neurochemistry and Neurodegeneration Team (from left to right) Martina Hospes, Sandra Hübsch, Tatjana Simak, Andre Huss, Dagmar Schattauer, Hayrettin Tumani, Franziska Bachhuber, Steffen Halbgebauer, Deborah Erahart, Christoforos Alexudis, Badrieh Fazeli

5.11 Arbeitsgruppe Neuroproteomics und Biomarkerforschung

Leiter:

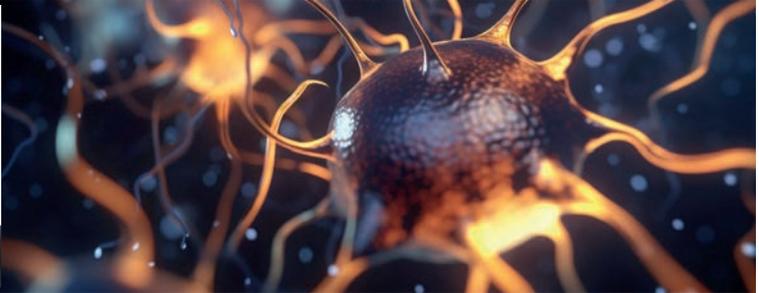
PD Dr. biol. hum. P. Öckl



5.11 Group: Neuroproteomics and Biomarker Research

Head:

PD Dr. biol. hum. P. Öckl



Naturwissenschaftler:

Dr. B. Muqaku (DZNE Kooperationsgruppe)

Scientists:

Dr. B. Muqaku (DZNE)

Doktoranden/Masteranden:

D. Riedel, cand.med.

J. Vávra, MSc

PhD/MSc students:

D. Riedel, cand.med.

J. Vávra, MSc

Technische Assistenten:

S. Meier

Technicians:

S. Meier

Die Arbeitsgruppe hat das Ziel, neue Biomarkerkandidaten für neurodegenerative und assoziierte Erkrankungen zu entdecken, Biomarkerkandidaten in klinischen Fragestellungen und großen Patientenkohorten zu validieren und geeignete Biomarkerkandidaten in die klinische Routine zu bringen.

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

The working group aims to discover new biomarker candidates for neurodegenerative and associated diseases, to validate biomarker candidates in clinical questions and large patient cohorts and to bring suitable biomarker candidates into clinical routine.

Since February 2021, the working group has also been affiliated with the Ulm location of the German Center for Neurodegenerative Diseases e.V. (DZNE) via the “Translational Mass Spectrometry and Biomarker Research” cooperation group. The DZNE cooperation group is also led by PD Dr. Patrick Öckl and complements the re-

wird ebenfalls 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.

Weiterhin besteht eine sehr enge und langfristig intendierte 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, über die begonnene und neu Projekte weiterverfolgt werden können.

Für die Biomarkerforschung setzt die Arbeitsgruppe sowohl massenspektrometrische als auch Antikörper-basierte Verfahren ein und kann dadurch auf ein sehr breites Methodenspektrum und eine über 15-jährigen Expertise zurückgreifen. Der Fokus liegt hierbei auf Biomarkern im Blut und Liquor, aber auch andere Körperflüssigkeiten wie Speichel wurden schon untersucht. Die Massenspektrometrie wird insbesondere zum Screening für neue Biomarker in Liquor und Blut eingesetzt (Proteomics, Peptidomics), kann aber auch als Messmethode für große Kohorten in der Biomarkervalidierung oder Routinediagnostik eingesetzt werden (sog. Targeted Massenspektrometrie), ist hierfür jedoch etwas aufwändiger als die Antikörper-basierten Verfahren.

Die Entwicklung vieler Biomarkerkandidaten aus Discovery-Projekten, die in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben werden und aus der

search activities with an additional focus on peptide biomarkers. In addition, the biomarker translation into clinical use should be strengthened, particularly through use in short clinical trials. There is also a very close and long-term intended collaboration with Prof. Dr. Markus Otto, who set up the working group in Ulm and has headed the neurology chair at the Halle University Hospital since 1.7.2021, through which started and new projects can be followed up.

For biomarker research, the working group uses both mass spectrometric and antibody-based methods and can therefore draw on a very broad range of methods and over 15 years of expertise. The focus here is on biomarkers in blood and cerebrospinal fluid (CSF), but other body fluids such as saliva have also been examined. Mass spectrometry is used in particular to screen for new biomarkers in CSF and blood (proteomics, peptidomics), but can also be used as a measurement method for large cohorts in biomarker validation or routine diagnostics (so-called targeted mass spectrometry), but is somewhat more complex than antibody-based procedures.

The development of many biomarker candidates from discovery projects described in the scientific literature and coming from basic research very often ends before the validation phase due to the lack of linkage to clinical research and the lack of high-throughput methods. This is where the translational part of the working group comes in and closes this important gap between discovery and translation. New me-

Grundlagenforschung kommen, endet sehr oft vor der Validierungsphase wegen der fehlenden Verknüpfung mit der klinischen Forschung und fehlender Hochdurchsatzmethoden. 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 Techniken wie single-molecule-array (Simoa), mikrofluidischer Verfahren (Ella) oder klassischen ELISAs entwickelt und damit potentielle neue Biomarker in großen Kohortenstudien validiert.

Der Schwerpunkt der AG liegt auf der Biomarkerentwicklung für neurodegenerative Erkrankungen, um pathophysiologische Zusammenhänge besser zu verstehen und diese Erkrankungen früher zu diagnostizieren und den Krankheitsverlauf oder positive Effekte neuer Medikamente beurteilen zu können. Dazu zählen unter anderem die Alzheimer Demenz, die Frontotemporale Lobärdegenerationen, die Parkinson-Demenz und die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS). Es beinhaltet die Untersuchung von Proteinen, die bekanntermaßen am Krankheitsprozess beteiligt sind (z.B. β -Amyloid, Tau, TDP43, FUS, α -Synuclein, Prionprotein), die pathophysiologische Mechanismen abbilden (z.B. GFAP für Neuroinflammation) und neue Mechanismen und Proteinveränderungen, die wir in den Discovery-Projekten aufgedeckt haben.

Die Bestimmung der Neurofilamente

thods and assays are being developed using, among other things, the most modern techniques such as single-molecule array (Simoa), microfluidic methods (Ella) or classic ELISAs, thereby validating potential new biomarkers in large cohort studies.

The focus of the working group is on the development of biomarkers for neurodegenerative diseases in order to better understand pathophysiological connections and to diagnose these diseases earlier and to be able to assess the progression of the disease or the positive effects of new drugs. These include Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, Parkinson's dementia and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). It includes the study of proteins known to be involved in the disease process (e.g. β -amyloid, tau, TDP43, FUS, α -synuclein, prion protein), which represent pathophysiological mechanisms (e.g. GFAP for neuroinflammation) and new mechanisms and protein changes that we discovered in the Discovery projects.

The determination of neurofilaments in serum is an example of the successful clinical implementation of a candidate from biomarker research. Our working group has contributed significantly to the research and clinical validation of neurofilaments over the past few years (Steinacker et al. JNNP 2017, Oeckl, Weydt et al. Annals of Neurology 2016, Feneberg et al. Neurology 2018, Verde et al. JNNP 2019, Witzel et al. Transl Neurodegen 2021, Halbgebauer et al. JNNP 2022), has carried out regular round robin tests (Oeckl et al. ALSFTD

im Serum ist ein Beispiel für die erfolgreiche klinische Implementierung eines Kandidaten aus der Biomarkerforschung. Unsere AG hat hier über die vergangenen Jahre erheblich zur Erforschung und klinischen Validierung der Neurofilamente beigetragen (Steinacker et al. JNNP 2017, Oeckl, Weydt et al. Annals of Neurology 2016, Feneberg et al. Neurology 2018, Verde et al. JNNP 2019, Witzel et al. Transl Neurodegeneration 2021, Halbgebauer et al. JNNP 2022), hat regelmäßige Ringversuche durchgeführt (Oeckl et al. ALSFTD 2016, Grey, Oeckl et al. ALSFTD 2020, Wilson et al. CCLM 2023) und konnte (damals unter Leitung von Prof. Otto) als erstes Labor in Deutschland die Neurofilament-Bestimmung als Routine-Parameter anbieten. Heute wird die Neurofilamentbestimmung zur unterstützenden Diagnostik bei der ALS und in Medikamentenstudien eingesetzt.

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 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 kogniti-

2016, Grey, Oeckl et al. ALSFTD 2020, Wilson et al. CCLM 2023) and was the first laboratory in Germany (at that time under the direction of Prof. Otto) to offer neurofilaments as a routine parameter. Today, neurofilament determination is used to support diagnostics in ALS and in drug trials.

In addition to the neurofilaments, we were able to show that inflammatory processes occur to different extents in different diseases. The astrocyte marker GFAP is significantly increased in the blood of Alzheimer's patients and could be used in differential diagnosis to differentiate it from frontotemporal dementia (Oeckl et al. JAD 2019). We were able to confirm this observation in a large, multicenter validation study with over 600 patients (Oeckl et al., JNNP 2022). We were also able to show that increased GFAP levels in the blood of patients with only mild cognitive impairments could be an indication of the development of severe dementia in the next few years. This predictive value, confirmed in other studies, may be important in the management of patients for early treatment adjustment.

An important discovery by our working group in recent years was the protein beta-synuclein as a marker for the degeneration of synapses in the brain, which can be measured in the CSF and blood of patients with Alzheimer's disease (Oeckl et al., MCP 2016, Oeckl et al., JPR 2020, Halbgebauer et al., JNNP 2021). In a large patient cohort (approx. 400) from the German FTLD

ven 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 frühzeitiges Anpassen 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 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 weisen die Beta-Synuclein-Spiegel im Blut auf eine Zerstörung der Synapsen insbesondere im temporalen Gehirnlappen hin (Oeckl et al., Alzheimer's Dement 2023a). Aus weiteren Studien u.a. der schwedischen BioFINDER 2-Studie 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, Barba et al. Neurology 2023, Oeckl et al. Alzheimer Dement

consortium, we were able to confirm that beta-synuclein in the blood is greatly increased in Alzheimer's disease and is related to cognitive impairment, but not in patients from the frontotemporal lobar degeneration spectrum. In addition, the beta-synuclein levels in the blood indicate a destruction of the synapses especially in the temporal lobe of the brain (Oeckl et al., Alzheimer's Dement 2023a). From other studies, including the Swedish BioFINDER 2 study, we have evidence that beta-synuclein levels in the CSF and blood increase in the early phase of Alzheimer's disease, when there is no cognitive impairment yet (Oeckl et al., Ann Neurol 2022, Barba et al., JNNP 2022, Massa et al., Neurobiol Aging 2022, Barba et al. Neurology 2023, Oeckl et al. Alzheimer Dement 2023b, Oeckl et al. Alzheimer Dement 2023c). This could play an important role in the early diagnosis of Alzheimer's disease, which is becoming increasingly important due to recent successes in drug development for Alzheimer's disease. These drug studies have also shown that the determination of synaptic biomarkers could be very suitable for monitoring treatment effects, which we are currently investigating for beta-synuclein. We were also able to detect increased beta-synuclein levels in the blood in other diseases that lead to the destruction of synapses in the brain, such as Creutzfeldt-Jakob disease, traumatic brain injury, stroke and malignant gliomas, which might be useful for diagnosis and prognosis (Halbgebauer et al., Neurology 2022; Halbgebauer et al., IJMS 2022; Barba et al.,

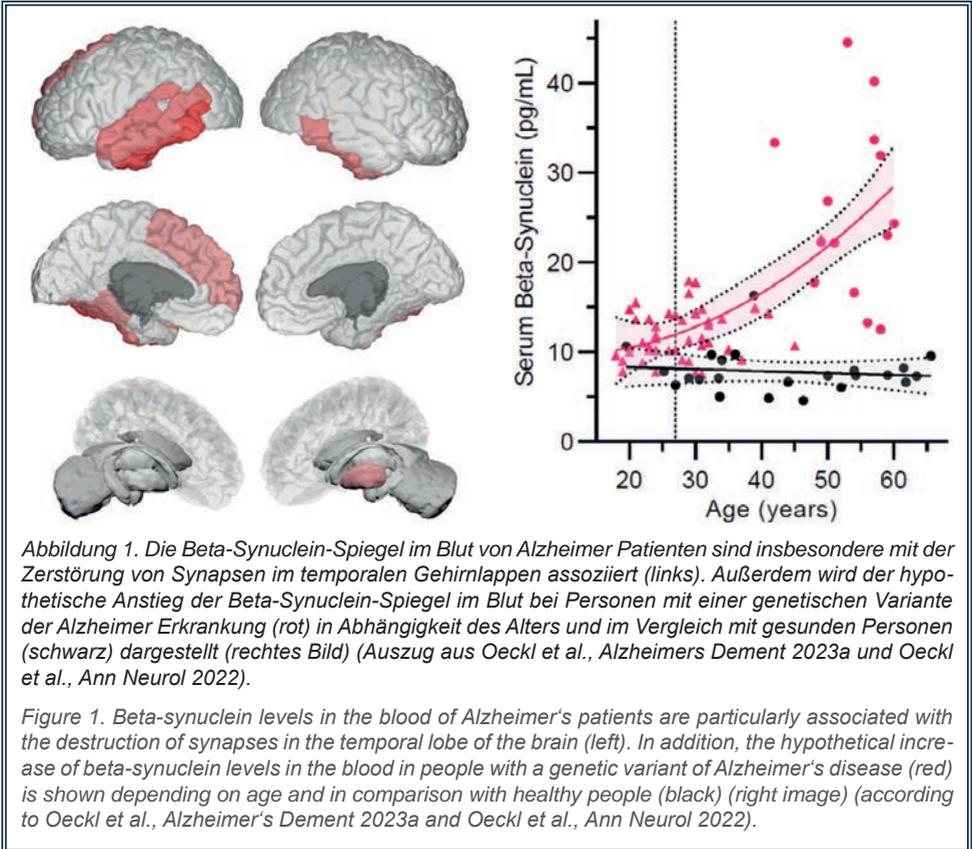
2023b, Oeckl et al. Alzheimer Dement 2023c). Das könnte für die frühzeitige Diagnose der Alzheimer Erkrankung eine bedeutende Rolle spielen was durch die kürzlichen Erfolge in der Medikamentenentwicklung für Alzheimer eine zunehmende Bedeutung hat. Diese Medikamentenstudien haben auch gezeigt, dass die Bestimmung von synaptischen Biomarkern sehr gut zur Kontrolle der Behandlungseffekte geeignet sein könnte, was wir derzeit für das Beta-Synuclein untersuchen. Auch bei anderen Erkrankungen, die zu einer Zerstörung von Synapsen im Gehirn führen, wie der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung, dem Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall und malignen Gliomen 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, Barba et al. Sci Rep 2023, AbuRumeileh et al ACTN 2023a, AbuRumeileh et al ACTN 2023b). Für die weitere Charakterisierung und Validierung des Beta-Synucleins als Blutmarker für die Alzheimer Erkrankung und andere Demenzen in großen Patientenkohorten konnten wir Proben von großen internationalen Konsortien erhalten z.B. der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), des Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) und der Genetic FTD Initiative (GENFI). So haben wir im Jahr 2023 das Beta-Synuclein in über 3000 Patientenproben analysiert. Desweiteren konnten wir das massenspektrometrische Messverfahren für das Be-

Mov Disord 2022, Barba et al. Sci Rep 2023, AbuRumeileh et al ACTN 2023a, AbuRumeileh et al ACTN 2023b). For the further characterization and validation of beta-synuclein as a blood marker for Alzheimer's disease and other dementias in large patient cohorts, we were able to obtain samples from large international consortia, e.g. the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), the Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) and the Genetic FTD Initiative (GENFI). In this context, we analyzed beta-synuclein in over 3,000 patient samples in 2023. Furthermore, we were able to further improve and automate the mass spectrometric measurement method for beta-synuclein in the blood in order to make it applicable for routine diagnostics.

Using proteomic studies from CSF and brain tissue, we were able to discover various new biomarker candidates and changes in neurodegenerative and psychiatric diseases, which are currently being further investigated and confirmed using antibody-based methods and in larger patient cohorts. These include the proteins UCHL1, MAP2 and GPNMB as additional biomarkers for monitoring the progression of ALS (Oeckl et al. Acta Neuropath. 2020). Using a mass spectrometric method, we discovered peptide fragments of prodynorphin and proenkephalin, which are reduced in the CSF in Huntington's disease and enable a significantly more specific differentiation than the neurofilaments, while they do not appear to have any diagnostic

ta-Synuclein im Blut weiter verbessern und automatisieren, um es für die Routinediagnostik anwendbar zu machen.

or prognostic value in Creutzfeldt-Jakob disease (Barschke et al., J Neurol 2022, Abu-Rumeileh et al., IJMS 2022).



Mittels proteomischer Untersuchungen aus Liquor und Gehirngewebe konnten wir verschiedene neue Biomarkerkandidaten und Veränderungen bei neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen entdecken, die derzeit weiter untersucht und mit Antikörperbasierten Verfahren und in größeren Patientenkohorten bestätigt werden. Dazu zählen die Proteine UCHL1,

In addition, we were able to demonstrate that glutamate receptor 4 is a potential biomarker for psychiatric diseases, especially for severe depression (Gómez de San José et al. J Psychiatr Res 2022). We are also working on new mass spectrometric methods to discover further biomarker candidates from the peptide spectrum (Muqaku & Oeckl, IJMS 2022).

MAP2 und GPNMB als weitere Biomarker zur Verlaufsbeobachtung bei der ALS (Oeckl et al. *Acta Neuropath.* 2020). 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 prognostischen 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 psychiatrische 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).

Unsere Arbeitsgruppe war auf zahlreichen nationalen und internationalen

In various cooperation projects, we were 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 investigate the cause of increased neurofilaments in ALS using animal models (Buck et al., *Acta Neuropathol* 2022).

Our working group was represented at several national and international conferences with oral presentations, including the International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and related Neurological Disorders (ADPD 2023, Gothenburg), the annual conference of the German Society for CSF Diagnostics and Clinical Neurochemistry (DGLN 2023, Dresden), the Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2023, Amsterdam) and the Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD 2023, Boston).

The group is funded within the following projects: ALS Association: Development of a Simoa assay to measure the somatodentritic marker MAP2 in blood; ALS Association/ALS Finding a Cure: Identification of preclinical ALS biomarker candidates in cerebrospinal fluid by mass spectrometry-based peptidomics (PeptidALS); Cure Alzheimer Fund: Characterization of the longitudinal trajectories of the synaptic blood marker β -synuclein during AD pathogenesis and improvement of the measurement procedure; Charcot Foundation for ALS: Development of an SOD1 activity assay; DZNE Innovation to Ap-

Kongressen mit Vorträgen vertreten, darunter die International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and related Neurological Disorders (ADPD 2023, Göteborg), Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN 2023, Dresden), Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2023, Amsterdam) and Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD 2023, Boston).

Die Gruppe wird im Rahmen folgender Projekte gefördert: ALS Association: Development of a Simoa assay to measure the somatodentritic marker MAP2 in blood; ALS Association/ALS Finding a Cure: Identification of preclinical ALS biomarker candidates in cerebrospinal fluid by mass spectrometry-based peptidomics (PeptidALS); Cure Alzheimer Fund: Characterization of the longitudinal trajectories of the synaptic blood marker β -synuclein during AD pathogenesis and improvement of the measurement procedure; Charcot Foundation for ALS: Development of an SOD1 activity assay; DZNE Innovation-to-Application; 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.

lication; Thierry Latran Foundation: Investigation of neurofilament turnover in ALS patients using stable isotope labeling kinetics (SILK); Alzheimer Research Initiative e.V.: VGF and contactins in CSF/blood as novel synaptic marker candidates in dementias.

5.12 Neuropsychologie

Leiter:

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



Mitarbeiter:

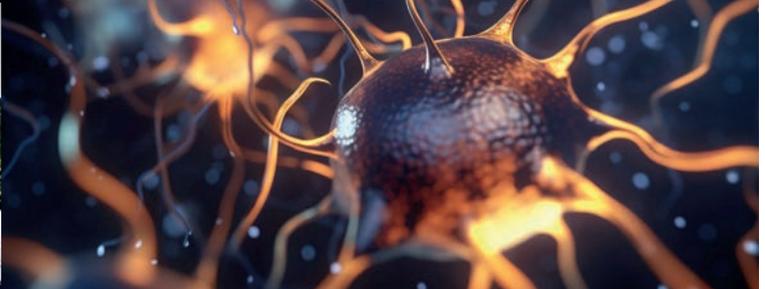
Dr. S. Anderl-Straub
 L. Balz, MSc
 J. Finsel, MSc
 O. Helczyk, MSc
 Dr. O. Küster (bis 30.04.2023)
 Prof. Dr. D. Lulé, PhD
 C. Reichl (MTA)
 A.-L. Schäling, MSc
 S. Spohn, MSc, (Psychologische Psychotherapeutin)
 U. Tanevski Dipl.-Psych.
 C. Vazquez, MSc (derzeit beurlaubt)
 L. Werner, MSc;
 L. Winkler, 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 engagieren sich in verschiedenen Sektoren im interdisziplinären Bereich zwischen Medizin und Psychologie. Seit Erteilung der Weiterbildungsermächtigung durch die Gesellschaft für Neuropsychy-

5.12 Neuropsychology

Head:

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



Team:

Dr. S. Anderl-Straub
 L. Balz, MSc
 J. Finsel, MSc
 O. Helczyk, MSc
 Dr. O. Küster (bis 30.04.2023)
 Prof. Dr. D. Lulé, PhD
 C. Reichl (MTA)
 A.-L. Schäling, MSc
 S. Spohn, MSc, (Psychologische Psychotherapeutin)
 U. Tanevski Dipl.-Psych.
 C. Vazquez, MSc (derzeit beurlaubt)
 L. Werner, MSc;
 L. Winkler, 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

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

Klinische Versorgung

Prof. Dr. I. Uttner; L. Balz, MSc; J. Finsel, MSc; O. Helczyk, MSc; Dr. O. Küster (bis 30.04.2023); Prof. Dr. D. Lulé, PhD; C. Reichl (MTA); A.-L. Schäling, MSc; S. Spohn, MSc, Psychologische Psychotherapeutin; U. Tanevski, Dipl.-Psych.; C. Vazquez, MSc (derzeit beurlaubt); L. Werner, MSc; L. Winkler, 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, die zudem wesentliche Beiträge zur Verlaufs- und Differentialdiagnostik liefert.

Eine zentrale Bedeutung kommt der neuropsychologischen Untersuchung auch weiterhin bei der Früherkennung von dementiellen Erkrankungen zu, da sie direkt auf das Verhaltenskorrelat der Erkrankung zielt, die zu Untersuchenden kaum belastet und kostengünstig, unkompliziert und örtlich flexibel einsetzbar ist.

Siehe auch Sprechstunde für Neurologische und Neuropsychologische Rehabilitation <http://www.uniklinik-ulm>.

clinics of Neurology for postgraduate training to become a clinical neuropsychologist according to GNP guidelines.

Clinical care

Prof. Dr. I. Uttner; Dr. S. Anderl-Straub; L. Balz, MSc; J. Finsel, MSc; Olga Helczyk, B.A.; Dr. O. Küster (until 30.04.2023); Prof. Dr. D. Lulé, PhD; C. Reichl (MTA); A.-L. Schäling, MSc; S. Spohn, MSc, Psychological Psychotherapist; U. Tanevski, MSc.; C. Vazquez, MSc; Leonie Werner, MSc; L. Winkler, MSc.

Deficits in memory, attention and other cognitive functions are among the most common symptoms of neurological disorders. Characterization, diagnostics and treatment of these mostly subliminal deficits is one of the major tasks of Neuropsychology. The other prominent field of work is differential diagnostics of pathologies, which are primarily characterized according to neuropsychological deficits such as dementias. For further information, please refer to the clinics of neurological and neuropsychological rehabilitation <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/kliniken/neurologie/home/spezialsprechstunden/neuropsychologische-und-neurologische-rehabilitation.html>

Research topic: frontotemporal degeneration

Dr. S. Anderl-Straub & PD Dr. med. D. Brenner (head); Dr. K. Graf, Prof. Dr. D. Lulé, PhD; Prof. Dr. I. Uttner; Dr. med. univ. Zeljko Uzelac; Leonie Werner, MSc

[de/struktur/kliniken/neurologie/home/spezialsprechstunden/neuropsychologische-und-neurologische-rehabilitation.html](https://www.klinik.uni-wuerzburg.de/struktur/kliniken/neurologie/home/spezialsprechstunden/neuropsychologische-und-neurologische-rehabilitation.html)

Forschungsschwerpunkt: Frontotemporale Lobärdegeneration

Dr. S. Anderl-Straub & PD Dr. med. D. Brenner (Leitung); Dr. K. Graf, Prof. Dr. D. Lulé, PhD; Prof. Dr. I. Uttner; Dr. med. univ. Zeljko Uzelac; Leonie Werner, MSc

Der Begriff der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD) bezeichnet ein Spektrum von neurodegenerativen Erkrankungen, die vorwiegend den Frontal- und Temporallappen des Gehirns betreffen. Hierzu zählen die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (bvFTD), die primär progredienten Aphasien (PPA) mit den Unterformen nicht-flüssige Variante (nfvPPA), semantische Variante (svPPA) und logopenische Variante (lvPPA), aber auch die amyotrophe Lateralsklerose mit frontotemporaler Demenz (ALS-FTD), das corticobasale Syndrom (CBS) sowie die progrediente supranukleäre Blickparese (PSP).

Die frontotemporale Demenz ist die zweithäufigste Demenzerkrankung unter 65 Jahren. Neuropathologisch können unterschiedliche Proteinveränderungen vorliegen, speziell Tau-Aggregate, TDP43-Ablagerungen und FUS-Ablagerungen konnten identifiziert werden. Weiterhin wurden von genetischer Seite einige Risikogene beschrieben.

2011 wurde das Konsortium zur Erforschung der Frontotemporalen Lo-

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 (lvPPA); further variants are amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS+FTD), corticobasal syndrome (CBS) and progressive supranuclear palsy (PSP).

Frontotemporal dementia is the second most frequent form of dementia below 65 years. Neuropathological alterations may be seen as tau, TDP-43 or FUS aggregates. Furthermore, some genetic risk factors have been described.

In 2011, the consortium to investigate FTLD was initiated (www.ftld.de), within which we provide diagnosis and support for patients with FTLD and their families. This network includes the expertise of 15 German clinics and their associated partners in Austria and Italy. Their primary goal is to develop and define parameters for early diagnosis and the course of FTLD. This will provide effective and objective biomarkers for future therapeutic approaches. For this, we introduce new and innovative therapeutic approaches in the context of clinical trials. Currently there are two studies for genetic FTD cases (Progranulin and C9ORF72 mutations), which are treated with monoclonal antibodies.

bärdegeneration 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 entwickelt 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 (Progranulin- und 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; O. Helczyk MSc; J. Finsel, MSc; C. Vazquez, MSc (derzeit beurlaubt)

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe Neuropsychologie bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) liegt auf den zerebralen Veränderungen bei dieser Erkrankung, die über das motorische System hinausreichen

Research topic: amyotrophic lateral sclerosis

Prof. Dr. D. Lulé, PhD (head); L. Balz, MSc; Olga Helczyk MSc; Julia Finsel, MSc; C. Vazquez, MSc (currently on leave)

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

(Neuro-) psychological deficits in ALS, FTD and other neurodegenerative diseases

An important milestone of the working group is the characterization of cognitive abnormalities in different neurodegenerative diseases. Standardised assessment of cognitive impairment in clinical routine is performed within the MND-Net, the ALS-FTD Registry Swabia as well as in different cooperation projects worldwide.

To investigate cognitive abnormalities of ALS patients, neuropsychological Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS; for more information see www.ecas.network) with its parallel versions (B and C) for longitudinal measurements are used as gold standard in ALS and FTD patients in the clinics of Neurology using age- and education adjusted cut-offs. Motor function-independent techniques in the form of digitalized, eye tracking and brain machine interface (BMI)-based versions of ECAS, among others, can

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 auch deutschlandweit im Rahmen von Verbundprojekten wie dem MND-Net und dem ALS-FTD-Register Schwaben sowie in verschiedenen Kooperationsprojekten weltweit ist die standardmäßige Erfassung des kognitiven Profils von ALS- und FTD-Patienten. Diese stützt sich maßgeblich auf das neuropsychologische Kognitions-screeningverfahren Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS; für nähere Informationen siehe www.ecas.network) und seine Parallelversionen (B und C) für Longitudinalmessungen. Für die Erfassung des kognitiven Profils von schwerst körperlich eingeschränkten Patienten können Motorik-unabhängige Techniken in Form von digitalisierten, Eyetracking- sowie brain machine interface (BMI)-basierten Versionen u. a. des ECAS eingesetzt werden.

Der Einsatz des ECAS im klinischen Kontext und in Forschungsprojekten ermöglicht eine detaillierte Beschrei-

be used to record the cognitive profile of severely physically impaired patients.

These measures allow for standardised longitudinal evaluation of cognitive profile in association with geno- and phenotypes in ALS and FTD patients. The ECAS has now established itself as a well-validated instrument for assessing cognitive impairments in ALS and FTD. In a recent study, we were able to show a strong association between the ECAS total score and the scores in other established standard procedures, such as the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Figure 1).

The ECAS can therefore be used reliably for the clinical diagnosis of cognitive disorders in the sense of dementia. Accordingly, the ECAS has already been used in various other neurological diseases in addition to ALS and FTD to detect dementia symptoms, e.g. B. in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, Huntington's disease and Alzheimer's disease.

Through the translation and cultural adaptation into over 20 languages and the use of the ECAS in ALS centers on all continents, a transcultural comparison of the cognitive profile of ALS patients worldwide is possible for the first time. The working group has already shown that the cognitive profile of patients differs significantly between countries. ALS patients in China showed a significantly reduced performance rate in executive functions compared to German patients. They were also rated as significantly more disinhibited and at the same time less apathetic.

bung des kognitiven Leistungsprofils in Abhängigkeit von Geno- und Phänotyp. Der ECAS hat sich mittlerweile als ein gut validiertes Instrument zur Erfassung von kognitiven Einschränkungen bei der ALS und FTD etabliert. Wir konnten in einer aktuellen Arbeit eine starke Assoziation vom ECAS-Gesamtscore und den Scores in anderen etablierten Standardverfahren, wie der Mini-Mental State Examination (MMSE), zeigen (Abbildung 1). Somit kann der ECAS zuverlässig zur klinischen Diagnostik von kognitiven Störungen im Sinne einer Demenz eingesetzt werden, wie es in verschiedenen Studien bei anderen neurologischen Erkrankungen, wie z. B. beim Morbus Parkinson, der progressiven supranukleären Blickparese, dem Morbus Huntington und dem Morbus Alzheimer, erfolgte.

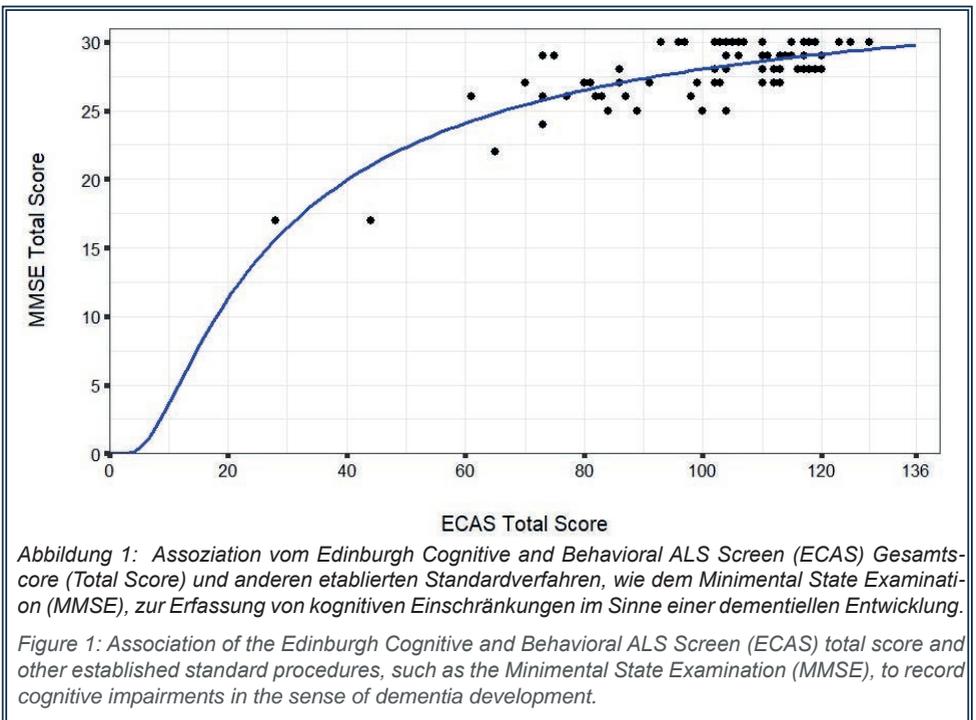
Durch die Übersetzung und kulturelle Anpassung in mittlerweile über 20 Sprachen und den Einsatz des ECAS in ALS-Zentren auf allen Kontinenten ist erstmalig ein transkultureller Vergleich des kognitiven Profils von ALS-Patienten weltweit möglich. Die Arbeitsgruppe konnte bereits zeigen, dass sich das kognitive Profil der Patienten signifikant zwischen den Ländern unterscheidet. So zeigten ALS-Patienten in China eine signifikant reduzierte Leistungsrate in den exekutiven Funktionen im Vergleich zu deutschen Patienten. Auch wurden diese als deutlich stärker enthemmt und gleichzeitig weniger stark apathisch eingeschätzt. Inwiefern es sich hierbei um Unterschiede im Phänotyp aufgrund von Unterschieden im gene-

To what extent these are differences in the phenotype due to differences in the genetic background or also transcultural differences in relation to neuropsychological concepts (e.g. the perception of socially appropriate behavior, which is assessed differently depending on the cultural context and so e.g. B. rather apathetic or rather disinhibited behavior is classified as disturbing) is currently unclear and is being further investigated by the working group.

Also, the cognitive profile of gene carriers from ALS and FTD families in their pre-symptomatic stage was neuropsychologically tracked to get a better idea of the evolution of cognitive impairment in the preclinical stages of the disease. We provided evidence that specific gene mutations, namely C9ORF72, probably cause developmental deficits, which finally express in neurocognitive deficits, decades before clinical manifestation of the disease. This finding may fundamentally change our understanding of the etiology of the disease. It thus provides new therapeutic approaches for e.g. gene therapies using antisense oligonucleotides (ASOs). 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. So far, the families of several hundred ALS and FTD gene carriers have been included in the network and some of the family members have been examined in detail. Extensive family trees that have already been crea-

tischen Hintergrund oder aber auch um transkulturelle Unterschiede in Bezug auf neuropsychologische Konzepte handelt (z. B. die Wahrnehmung von sozial angemessenem Verhalten, welches abhängig vom kulturellen Kontext unterschiedlich eingeschätzt wird und so z. B. eher apathisches oder eher enthemmtes Verhalten als störend eingestuft wird), ist bisher unklar und wird von der Arbeitsgruppe weiter untersucht.

ted allow contact with additional family members who can be included in gene therapy studies at an early stage in the future via the network.



Außerdem wird das kognitive Profil von Genträgern im präsymptomatischen Stadium untersucht, um einen Einblick in die Entwicklung des kognitiven Profils bei der ALS und der FTD zu erhalten. Untersuchungen bei prä-

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 diag-

symptomatischen Genträgern erlauben es, den Pathomechanismus von neurodegenerativen Erkrankungen 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 Erkrankungen 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. 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.

Bisher wurden die Familien von mehreren Hundert ALS- und FTD-Genträgern in das Netzwerk eingeschlossen und ein Teil der Familienangehörigen eingehend untersucht. Bereits erstellte, weitreichende Familienstambäume erlauben die Kontaktaufnahme mit zusätzlichen Familienangehörigen, die über das Netzwerk zukünftig frühzeitig in Gentherapie-Studien eingeschlossen werden können.

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.

This adaptation can be actively supported by an interdisciplinary team, such as that available in the department of Neurology, and by patient-centered medical care. For future therapeutic interventions, there needs to be a focus on psychoeducation, support of personal resources such as resilience as well as cognitive reconditioning.

In a current JPND-funded project WorkOnStrongMind, a psychotherapeutic concept based on the mindfulness approach is being developed in cooperation with colleagues in Italy, Sweden, Poland and Belgium.

Caregivers of neurological patients are

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"), zumindest 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. Voraussetzung für eine gelungene Adaptation im Sinne des wellbeing-Paradoxons ist eine psychosoziale Anpassung (PSA), die durch innere (Resilienz, erfolgreiches Coping etc.)

severely 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.

In the context of the well-being of patients and their relatives, decisions regarding life-relevant measures and their framework conditions (social environment, well-being, autonomous self-image, cognition) have been examined for several years within the framework of various national and international projects in the context of cultural, ethical and religious factors (e.g., BMBF-funded MND network, www.mnd-als.de; JPND-funded project NEEDSinALS; www.needsinal.com; BMBF-funded project PaCeMed; JPND-funded project WorkOnStrongMind).

Cognition and psychosocial adaptation in other neurological conditions

Neurocognitive examinations are also carried out in patients with multiple sclerosis (MS) in order to gain a better understanding of the longitudinal changes in the cognitive profile in these patients (see MS consultation AG Tumani/Senel).

Finally, people who show long-lasting symptoms such as cognitive impairments (e.g. dysfunction of verbal fluency) or severe fatigue for months after a COVID-19 infection will also be examined (see AG Tumani).

The work is performed in cooperation with Prof. Dr. B. Ladwehremeyer, Prof.

und äußere Faktoren (soziale Unterstützung, medizinische Versorgung) sowie durch den kulturellen Kontext bestimmt wird. Diese Anpassung kann aktiv durch ein interdisziplinäres Team, wie es in der Neurologie zur Verfügung steht, und durch patientenzentrierte medizinische Versorgung unterstützt werden. Im Rahmen von psychotherapeutischen Maßnahmen sollte zukünftig der Fokus auf der Psychoedukation, Stärkung persönlicher Ressourcen wie der Resilienz sowie kognitiven Umstrukturierung liegen. In einem aktuellen JPND-geförderten Projekt WorkOnStrongMind wird unter anderem hierzu in Kooperation mit Kollegen in Italien, Schweden, Polen und Belgien ein psychotherapeutisches Konzept basierend auf dem Ansatz von Achtsamkeit (Mindfulness) erarbeitet. 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.

Im Kontext des Wohlergehens von Patienten und ihren Angehörigen werden bereits seit mehreren Jahren Entscheidungen bezüglich lebensrelevanter Maßnahmen und ihre Rahmenbedingungen (soziales Umfeld, Wohlbefinden, autonomes Selbstverständnis, Kognition) im Rahmen von verschiedenen nationalen und internationalen

Dr. H. Tumani, Prof. 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 Psychology, 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, Ireland), Prof. P. van Damme (Leuven, Belgien), Dr. B. Polletti and Prof. Dr. V. Silani (both Department of Neurology, University of Milano, Italy), Prof. Dr. G. Logroscino/ Dr. M. Filardi (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.

Projekten im Kontext von kulturellen, ethischen und religiösen Faktoren untersucht (z. B., BMBF-gefördertes MND-Netzwerk, www.mnd-als.de; JPND-gefördertes Projekt NEEDSInALS; www.needsinals.com; BMBF-gefördertes Projekt PaCeMed; JPND-gefördertes Projekt WorkOnStrongMind).

Kognition und psychosoziale Anpassung bei anderen neurologischen Patienten

Des Weiteren wurden die Untersuchungen zu Kognition und psychosozialen Anpassung bei der spinalen Muskelatrophie (SMA) fortgeführt, bei denen sich letztendlich ein ähnliches Bild wie bei der ALS zeigt. Auch wurde in einer Kohorte von N=70 SMA-Patienten das Vorhandensein von Schmerz erfragt. Dabei zeigte sich, dass Schmerz ein häufiges Phänomen (bei etwa 80% der Befragten) war und dass die Schmerzempfindung eng mit der Depressivität der Patienten assoziiert war. Ob diese Schmerzpatienten aufgrund der Symptome in ihrer Stimmung gedrückt waren oder umgekehrt, depressive Patienten besonders stark Schmerz empfanden, muss in zukünftigen Studien näher untersucht werden.

Auch erfolgen neurokognitive Untersuchungen bei Patienten mit multipler Sklerose (MS), um ein besseres Verständnis der longitudinalen Veränderungen des kognitiven Profils bei diesen Patienten zu erarbeiten (siehe MS-Sprechstunde AG Tumani/Senel). Schlussendlich werden auch Personen, die nach einer COVID-19 Infektion langanhaltende Symptome wie

kognitive Einschränkungen (z. B. Dysfunktion der Wortflüssigkeit) oder starke Fatigue über Monate zeigen (Post-Covid), untersucht (siehe AG Tumani).

Die Arbeiten erfolgen in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. J. Kassubek, Prof. Dr. H. Tumani, Prof. Dr. H.-P. Müller, Dr. C. Wurster, Prof. Dr. B. Landwehrmeyer, Prof. Dr. H. Braak, Dr. K. Del Tredici-Braak, Prof. Dr. A. Rosenbohm, Prof. Dr. J. Dorst (alle Neurologie, Ulm) sowie extern mit Prof. Dr. A. Kübler (Psychologie, Würzburg), Prof. Dr. N. Birbaumer (Medizinische Psychologie, Tübingen), Prof. Dr. H. Fangerau (Medizinische Ethik, Düsseldorf), 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), Prof. P. van Damme (Leuven, Belgien), Dr. B. Polletti und Prof. Dr. V. Silani (beide Neurologie, Mailand), Prof. Dr. G. Logroscino/ Dr. M. Filardi (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: Carritt Reichl, Nicola Lämmle, Ilonka Kraft-Oberbeck, Ines Dobias, Ralph Kühne und David Ewert.

Acknowledgement

Network for

Determinants of

Existential

DecisionS in



Amyotrophic Lateral Sclerosis

Die Arbeit erfolgt unter anderem auch im Kontext der Versorgung von MS-Patienten. <https://www.uniklinik-ulm.de/neurologie/sprechstunden-ambulanzen/multiple-sklerose-und-entzuendliche-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 Erkrankungen (<https://www.dzne.de/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 BW “Präventive Medizin” (www.knpm-bw.de).

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-entzuendliche-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).

5.13a Computational NeuroImaging

Leiter:

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



Arbeitsgruppe:

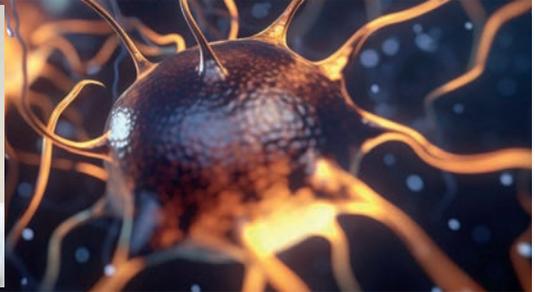
Dr. hum. biol. A. Behler (bis Januar 2023)
Dr. med. L. A. Bârlescu
R. Kühne
cand. med. N. Wimmer
cand. med. H. Volkmann
cand. med. K. Hanke
cand. med. K. Müller

Die wissenschaftlichen Projekte unserer Arbeitsgruppe im Jahr 2023 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 Standort Safranberg (Stellvertretender Leiter J. Kassubek). Der methodische Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe liegt in der Weiterentwicklung der hier entwi-

5.13a Computational NeuroImaging

Head:

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



Team:

Dr. hum. biol. A. Behler (until January 2023)
Dr. med. L. Bârlescu
R. Kühne
cand. med. N. Wimmer
cand. med. H. Volkmann
cand. med. K. Hanke
cand. med. K. Müller

The scientific projects of our research group in 2023 continued to be focused on multiparametric structural, microstructural and functional MRI imaging of the brain as neuroimaging-based 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 for AI and machine learning and

ckelten Postprocessing-Protokolle für mono- und multizentrisch akquirierte Datenkollektive (Plattform TIFT – Tensor Imaging and Fiber Tracking) mit Erweiterungsmodulen für KI / Maschinelles Lernen und der Weiterentwicklung des translationalen Ansatzes im Tiermodell bei der Kleintier-MRT. Prof. Kassubek und Prof. Müller sind auch 2023 unter den weltweiten Top 40 der Experten für Diffusionstensor-Neurobilddgebung gelistet (expertscape.com).

Multizentrische Studien national und international

Bildgebung bei Parkinson-Syndromen

In der abgeschlossenen longitudinalen Multicenter-Initiative mit Fokus auf die demenzielle Entwicklung bei Parkinson-Krankheit (LANDSCAPE-Studie) mit 6 nationalen Zentren wird die strukturelle und funktionelle MRT-Bildgebung unter Beteiligung unserer Arbeitsgruppe weiter ausgewertet. Die AG Computational NeuroImaging war darüber hinaus beteiligt an einer bizenrischen Studie zur bildgebenden Differenzierung der Parkinson-Krankheit und der MSA durch quantitative Suszeptibilitätskartierung (Marxreiter et al., Ther Adv Neurol Disord 2023).

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.

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

Imaging in Parkinsonian syndromes

In the (completed) longitudinal multicenter study on dementia development in Parkinson's disease (LANDSCAPE study) with 6 national centers, structural and functional MRI imaging will be further evaluated with the participation of our working group. The Computational NeuroImaging WG was also involved in a bicenter study on the imaging differentiation of Parkinson's disease and MSA by quantitative susceptibility mapping (Marxreiter et al., Ther Adv Neurol Disord 2023).

DZNE Multicenter Initiative on progressive supranuclear palsy PSP

In the DZNE Multicenter Initiative on PSP (DESCRIBE-PSP), microstructural MRI imaging is analyzed by the WG Computational NeuroImaging (cooperation with Prof. G. Höglinger, LMU Munich). With Ulm as the analysis center, the established multiparametric texture and DTI analyses of the brain structures affected by PSP are being investigated with regard to their biomarker potential (PSP versus Parkinson's disease versus controls) both in cross-sectional comparison and longitudinally with regard to in vivo

Höglinger, 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 Parkinson-Krankheit versus Kontrollen) sowohl im Querschnittsvergleich wie auch longitudinal hinsichtlich eines in vivo-Mappings des neuropathologischen Spreadings nach Kovacs u. a. mit Methoden der künstlichen Intelligenz (KI) untersucht (Dr. Bârlescu, Dissertationsprojekt cand. med. H. Volkmann). Hierzu befinden sich zwei Arbeiten in Vorbereitung.

Motoneuronerkrankungen

Im Rahmen der Kollaborationen der internationalen Neuroimaging Society in Amyotrophic Lateral Sclerosis (NiSALS) wurden multizentrische longitudinale Analysen (CALSNIC2) zu (mikro-)strukturellen Veränderungen bei der ALS mittels struktureller T1-gewichteter und mikrostruktureller DTI-Methoden basierend auf der Expertise der AG Computational Neuroimaging als Analysezentrum in Zusammenarbeit mit Prof. S. Kalra, University of Alberta, Kanada und den Bildgebungszentren des Canadian ALS Neuroimaging Consortium durchgeführt. Hier wurden die wesentlichen Ergebnisse der voran gegangenen Studie CALSNIC1 (Kalra S. et al., Neurology 2020) validiert. Die entsprechende Publikation befindet sich im Review-Prozess.

Morbus Huntington

Im Rahmen des Europäischen M. Huntington-Netzwerkes, in das die AG

mapping of neuropathological spreading according to Kovacs, also using artificial intelligence (AI) methods (Dr. Bârlescu, dissertation project cand. med. H. Volkmann). Two publications are currently in preparation.

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. The corresponding publication is currently under review.

Huntington's disease

Within the European Huntington's Disease Network, several projects involving imaging techniques are currently in preparation, 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 T1-weighted MRI, DTI and resting state fMRI analyses (evaluation by the WG Computational Neuroimaging).

Computational NeuroImaging im Bildgebungsbereich involviert ist, werden derzeit Projekte mit Beteiligung von Bildgebungstechniken durchgeführt, u.a. ein Projekt zur Sprechflüssigkeit 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 MRT, DTI und resting-state fMRI (Auswertung durch die AG Computational NeuroImaging) 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). 2023 wurde eine multizentrische Studie zur Klassifizierung/Prädiktion von Demenzsyndromen anhand MRT-Volumetrie publiziert (Lampe et al., Neuroimage Clin 2023).

DZNE-Multicenter-Initiative zur Inflammation bei frontotemporaler Demenz

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

DZNE-Multicenter-Initiative zu Demenzerkrankungen

Die multizentrische Analyse zur visuellen Bewertung der strukturellen MRT bei Demenzerkrankungen wird fortge-

Fronto-temporal lobar degeneration

The WG Computational NeuroImaging is one coordination center for MRI acquisition and data analysis of the fronto-temporal lobar degeneration network, together with Prof. Dr. M. L. Schroeter (Leipzig). In 2023, a multicenter study on the classification/prediction of dementia syndromes using MRI volumetry was published (Lampe et al., Neuroimage Clin 2023).

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, principal investigators Prof. A. Schneider/Dr. F. Brosseron, DZNE Bonn).

DZNE Multicenter Initiative on dementia

The multicenter analysis on the visual assessment of structural MRI in dementia syndromes, lesions and atrophy in T1-weighted, T2-weighted, FLAIR and susceptibility MRI images is continued (DELCODE study, cooperation with Prof. E. Düzel, DZNE Magdeburg).

MRI analyses in vascular diseases

In a cooperation project with the Neurological University Hospital Würzburg, infarct volumes of the DESTINY registry (Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery Registry) were measured using a TIFT adaptation (Lehrieder et al., J Neurol 2023). In an in-house study in collaboration with

setzt. Hier werden sowohl Läsionen wie auch Atrophie in T1-gewichteten, T2-gewichteten, FLAIR- und Suszeptibilitäts-MRT qualitativ wie auch semi-quantitativ visuell bewertet (DEL-CODE-Studie, Kooperation mit Prof. E. Düzel, DZNE Magdeburg).

MRT-Analysen bei vaskulären Erkrankungen

In einer Kooperation mit der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg wurden mittels TIFT-Software die Infarkt volumina des DESTINY-Registers (Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery Registry) vermessen (Lehrieder et al., J Neurol 2023). In einer retrospektiven in-house Studie in Zusammenarbeit mit PD Dr. Laible werden in zwei Studien mit über 500 MRT-Datensätzen die Assoziationen des Lesion Loads von mikroangiopathischen Läsionen (automatisierte Volumetrie) bei subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie (SVE) zum Einen mit dem Auftreten und Outcome intrakranieller Blutungen und zum Anderen mit dem Outcome von intravenösen Thrombolyse- bzw. interventionellen Revaskularisierungen bei akutem Stroke und bestehender SVE untersucht (s. auch Kapitel „Vaskuläre Demenzen/CAA“).

MRT-Monitoring

Die Neurologische Klinik nahm auch im Jahr 2023 im Rahmen pharmakologischer Therapiestudien mit MRT-Monitoring in MRT-verantwortlicher Funktion an zahlreichen internationalen Studien teil, insbesondere zur Be-

PD Dr. Laible, the associations of the lesion load of microangiopathic lesions (automated volumetry) in subcortical vascular encephalopathy (SVE) both with the occurrence and outcome of intracranial hemorrhages and with the outcome of intravenous thrombolysis or interventional revascularization in acute stroke and SVE are being investigated in two studies with over 500 retrospective MRI data sets (see also chapter „Vascular dementia/CAA“).

MRI monitoring

In 2023, the Department of Neurology again participated in numerous international pharmacological therapy trials with MRI monitoring, particularly for the treatment of neurodegenerative diseases/dementia and multiple sclerosis. The Department of Neurology is very well established as an MRI center due to its many years of study expertise in standardized MRI protocols. Clinically, together with PD Dr. J. Wagner, the method of voxel-based 3D MRI analysis was used in collaboration with Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Zürich, for automated MRI screening for cortical malformations/focal cortical dysplasia in epilepsy syndromes.

Monocenter studies

Microstructural MRI as a biomarker Based on the neuropathological concept for ALS staging, the classification of individuals using tract-specific MRI biomarkers was further established. Using a specific algorithm for ALS stages 1-4 with TOI-based technology, tracts are defined for which z-scores of DTI-based metrics can then be analy-

handlung neurodegenerativer/dementieller Erkrankungen und der Multiplen Sklerose. Die Neurologische Klinik ist hierbei aufgrund der langjährigen Studien-Expertise für standardisierte MRT-Protokolle als MRT-Zentrum sehr gut eingeführt.

Klinisch wurde zusammen mit PD Dr. J. Wagner die Methode der Voxel-basierten 3D-MRT-Analyse in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H.-J. Huppertz, Zürich, angewandt zur automatisierten MRT-Screening-Untersuchung auf kortikale Malformationen/fokale kortikale Dysplasien bei Epilepsie-Syndromen.

Monozentrische Studien

Mikrostrukturelle MR-Bildgebung als 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 DTI-basierter Metriken auf Individualniveau analysiert werden können. Die Assoziationen der in vivo-Staging-Prinzipien bezüglich des klinischen Bildes, welches durch den ALS-FRS-R Score abgebildet ist, wurden publiziert (Müller et al., J Neurol 2023). Allgemeine Prinzipien der Anwendung des maschinellen Lernens für die Entwicklung von Biomarkern (Behler et al., IJMS 2023) wurden im Rahmen dieser Studie auf die Anwendung bei der ALS konkretisiert.

zed at the individual level. The associations of in vivo staging principles with the clinical presentation (ALS-FRS-R scores) have been published (Müller et al., J Neurol 2023). General principles of the application of machine learning for the development of biomarkers (Behler et al., IJMS 2023) were applied to ALS in the context of this study.

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 and the publication is in the review process (dissertation project cand. med. N. Wimmer).

Structural and microstructural neuroimaging signature of C9orf72-associated ALS:

DTI and T1w images of patients with C9orf72-associated ALS showed a distinct pattern of white matter DTI changes and gray matter volume reductions early in the disease course, consistent with the more aggressive cognitive phenotype. These findings are in line with an expected pTDP43 spreading pattern of cortical involvement and thus strengthen the hypothesis of an underlying developmental disorder in ALS with C9orf72 expansions. Thus, multiparametric MRI could contribute as an in vivo biomarker even in the early phase of C9orf72-associated

Ausbreitungsmuster bei der ALS mittels Ganzkörper-MRT

Eine Studie in Kooperation mit der AG Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) des Universitätsklinikums Ulm (Leiter Prof. Dr. V. Rasche), welche mittels Ganzkörper-MRT kombiniert mit hochaufgelösten Dixon-MRT der Extremitäten das Ausbreitungsmuster der ALS untersucht, ist abgeschlossen und die Publikation im Review-Prozess (Dissertationsprojekt cand. med. N. Wimmer).

Strukturelle und mikrostrukturelle Neuroimaging-Signatur der C9orf72-assoziierten ALS:

DTI und T1w Aufnahmen von Patienten mit C9orf72-assoziiierter ALS zeigen ein deutliches Muster von DTI-Veränderungen der weißen Substanz und ubiquitäre Volumenverringerungen der Grauen Substanz früh im Krankheitsverlauf, passend zum aggressiveren kognitiven Phänotyp. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einem erwarteten pTDP43 Ausbreitungsmuster des kortikalen Befalls und stärken somit die Hypothese, dass bei ALS mit C9orf72-Expansionen eine zugrunde liegende Entwicklungsstörung vorhanden ist. Somit könnte die multiparametrische MRT als in vivo-Biomarker sogar in der Frühphase der Krankheit beitragen (Wiesenfarth et al., 2023).

Mustererkennung und maschinelles Lernen

Die volumetrischen Analysen zu strukturellen Texturunterschieden zusammen mit den etablierten Analysen der Mikrostruktur via DTI sind wesentli-

ALS (Wiesenfarth et al., 2023).

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 conditioning an AI-based machine learning algorithm so that it can then be applied to large analysis collectives. A corresponding publication is currently in preparation.

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 2023, a collaboration with the University of Kiel investigated how the gut microbiome modulates the relationship between adherence to a Mediterranean diet, abdominal obesity, and C-reactive protein (Jennings et al., AJCN 2024). This collaboration also investigated the relationship between plasma zinc and copper and body composition, lipids and inflammation in a cross-sectional sample (Övermöhle et al., 2023).

Gray matter changes in presymptoma-

che 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. Entsprechende Arbeiten befinden sich in Vorbereitung.

tic gene carriers

Different analysis methods were used for the advanced MRI analysis of the growing Ulm cohort of presymptomatic ALS gene carriers. In one study, asymptomatic C9orf72 carriers, asymptomatic subjects with SOD1 and „gene-negative“ ALS patients were evaluated for cortical and subcortical gray matter changes using volumetric and morphometric analyses.

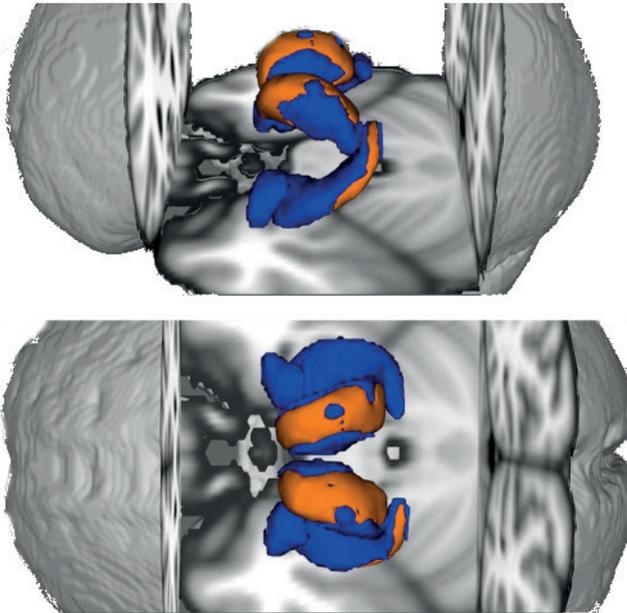


Abbildung 1: 3D-Darstellung der Deformationen bei Trägern der C9orf72-Expansion im Vergleich zu gen-negativen Kontrollen bei $p < 0,05$ (korrigiert) in der vorderen, oberen und hinteren Oberfläche beider Thalami sowie im lateralen linken Hippocampus. Blau repräsentiert die bilateralen Thalami, Hippocampi und Amygdalae; orange Bereiche mit Oberflächen deformationen bei C9orf72-Mutationsträgern ($p < 0.05$, korrigiert).

Figure 1: 3D visualization of shape deformations in carriers of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion compared to gene-negative controls at $p < 0.05$ (corrected) in the anterior, superior and posterior surface of both thalami and in the lateral left hippocampus. Blue colour represents the bilateral thalami, hippocampi and amygdalae; orange colour represents areas of surface deformations in C9orf72 mutation carriers ($p < 0.05$, corrected).

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 1000 MRT-Datensätze) verwendet. 2023 wurde in Zusammenarbeit mit der Universität Kiel untersucht, wie das Darmmikrobiom den Zusammenhang zwischen der Einhaltung einer mediterranen Ernährung, abdominalen Adipositas und C-reaktivem Protein moduliert (Jennings et al., AJCN 2024). Auch wurde im Rahmen dieser Kooperation der Zusammenhang zwischen Plasmazink und -kupfer und Körperzusammensetzung, Lipiden und Entzündungen in einer Querschnittsstichprobe untersucht (Övermöhle et al., 2023).

Veränderungen der grauen Substanz in präsymptomatischen Genträgern

Unterschiedliche Analyseverfahren für die Advanced MRI-Analyse der weiter wachsenden Ulm-Kohorte von präsymptomatischen ALS-Genträgern wurden genutzt. In einer Studie wurden asymptotische C9orf72-Träger, asymptotische Probanden mit SOD1 und „gen-negative“ ALS-Patienten auf kortikale und subkortikale Veränderungen der Grauen Substanz mittels volumetrischer und morphometrischer Analysen bewertet. Mittels eines Bayesschen Ansatzes wurden der Thalamus, die Amygdala und der Hippocampus

Using a Bayesian approach, the thalamus, amygdala and hippocampus were parcellated into specific nuclei. The presymptomatic radiological signature of C9orf72 was found to be associated with selective thalamic and focal degeneration of the hippocampus, demonstrating involvement of the subcortical gray matter at an early stage of C9orf72-associated neurodegeneration (Bede et al., 2023). This study was conducted in collaboration with Prof. P. Bede, Trinity College, Dublin, Ireland.

Association of DTI metrics with CSF markers in Phelan-McDermid syndrome

Current data on Phelan-McDermid syndrome suggest that the axonal functions of neurons are also impaired, although the specific pathophysiological processes in this disease are not yet fully understood. In this study, changes in neurodegenerative CSF markers were detected in patients with Phelan-McDermid syndrome which correlated with structural connectivity losses of the corticospinal tract, splenium and dorsal part of the cingulum and can also be associated with clinical symptoms (Jesse et al., Orphanet J Rare Dis 2023).

AI-assisted quantification of hypothalamic atrophy in ALS

An automated procedure using AI methods was developed which automatically performs hypothalamic segmentation from high-resolution T1-weighted MRI. Here, atrophy of the hypothalamus in ALS was confirmed at

in spezifische Kerne parzelliert. Es wurde gefunden, dass die präsymptomatische radiologische Signatur von C9orf72 mit einer selektiven thalamischen und fokalen Degeneration des Hippokamms verknüpft ist; somit wurde eine Beteiligung der subkortikalen grauen Substanz in einem frühen Stadium der C9orf72-assoziierten Neurodegeneration nachgewiesen (Bede et al., 2023). Diese Studie entstand in Zusammenarbeit mit Prof. P. Bede, Trinity College, Dublin, Irland.

Assoziation von DTI-Metriken mit Liquormarkern bei Phelan-McDermid Syndrom

Aktuelle Daten zum Phelan-McDermid Syndrom legen ein zusätzliches Konzept nahe, dass auch die axonalen Funktionen der Neuronen beeinträchtigt sind, wobei die spezifischen pathophysiologischen Prozesse bei dieser Krankheit noch nicht vollständig verstanden sind. Es konnten in dieser Studie Veränderungen neurodegenerativer Liquormarker bei Patienten mit Phelan-McDermid Syndrom nachgewiesen werden, die mit strukturellen Konnektivitätsverlusten des kortikospinalen Trakts, des Spleniums und des dorsalen Teils des Cingulums korrelierten und auch mit typischen klinischen Symptomen in Verbindung gebracht werden können (Jesse et al., Orphanet J Rare Dis 2023).

KI-unterstützte Quantifizierung der hypothalamischen Atrophie bei der ALS

Basierend auf den Analysemöglichkeiten früherer Arbeiten wurde mittels Methoden der KI ein automatisiertes

group level (Vernikouskaya et al., Sci Rep 2023). This study is being conducted in cooperation with Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) at Ulm University Hospital, headed by Prof. Dr. V. Rasche.

AI-based segmentation of the tongue

Based on the analysis possibilities of this work, an automated procedure was developed using AI methods which automatically performs tongue segmentation from high-resolution T1-weighted MRI of the head. As an example, atrophy of the tongue in the ALS variant progressive bulbar paralysis was demonstrated at the group level. This study is also being conducted in cooperation with the Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) group at Ulm University Hospital, headed by Prof. Dr. V. Rasche. A publication is in preparation.

Artificial intelligence in Parkinsonian syndromes

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

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). The TIFT software has been expanded to include additional modules for PET data analy-

Verfahren entwickelt, welches aus hochaufgelösten T1-gewichteten MRT die Hypothalamussegmentierung automatisiert durchführt. Hier konnte auf Gruppenniveau eine Atrophie des Hypothalamus bei der ALS bestätigt werden (Vernikouskaya et al., Sci Rep 2023). Diese Studie findet in Kooperation mit der AG Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) des Universitätsklinikums Ulm (Leiter Prof. Dr. V. Rasche) statt.

sis and ASL analysis. To date, around 100 data sets have been analyzed in collaboration with the Department of Nuclear Medicine (Prof. A. Beer, Dr. J. Strobel) and the Department of Psychiatry III (Prof. G. Grön).

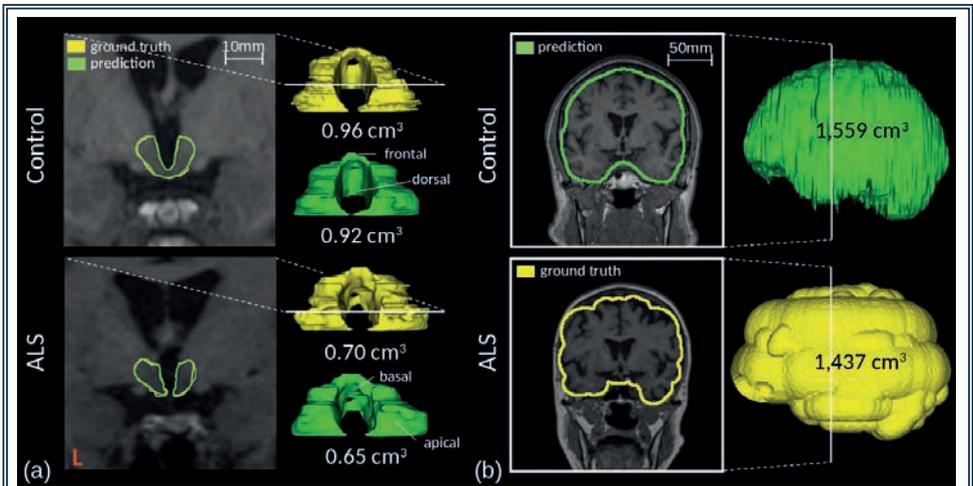


Abbildung 2: Vorhersagen (grün) und tatsächliche Segmentierungen (gelb) des Hypothalamus (a) und des intrakraniellen Gehirnvolumens (b) als gerenderte 3-D-Modelle bei einer Kontrollperson (obere Reihe) und einem ALS-Patienten (untere Reihe). Rechts: Geglättete Oberflächen des intrakraniellen Volumens.

Figure 2: Predicted (green) and actual segmentations (yellow) of the hypothalamus (a) and the intracranial brain volume (b) as rendered 3D models in a control subject (top row) and an ALS patient (bottom row). Right: Smoothed surfaces of the intracranial volume.

KI-basierte Segmentierung der Zunge

Zudem wurde mittels Methoden der KI (CNN) ein automatisiertes Verfahren entwickelt, welches aus hochaufgelösten T1-gewichteten MRT des Kopfes die Zungensegmentierung automatisiert durchführt. Exemplarisch konnte

DTI study in gliomas

Bevacizumab is applied to glioblastoma patients due to the prolongation of progression-free survival and a corticosteroid-sparing effect. It is suspected that bevacizumab may increase microstructural changes that

auf Gruppenniveau eine Atrophie der Zunge bei der ALS-Variante progressive Bulbärparalyse gezeigt werden. Diese Studie findet ebenfalls in Kooperation mit der AG Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI) des Universitätsklinikums Ulm (Leiter Prof. Dr. V. Rasche) statt. Eine Publikation befindet sich im Reviewprozess.

Künstliche Intelligenz bei MRT-Veränderungen bei Parkinson-Krankheit

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

Multimodale Erweiterungen der TIFT-Software

PET/MRT-Hybriduntersuchungen sollen als zukünftiger Goldstandard für die Charakterisierung von Motoneuronerkrankungen genutzt werden können (Jüngling et al., Front Neurol 2022). Die TIFT-Software wurde hierzu um weitere Module, der PET-Datenanalyse und der Arterial-Spin-Labeling (ASL) Analyse erweitert. Bisher wurden etwa 100 Datensätze in Zusammenarbeit mit der Klinik für Nuklearmedizin (Prof. A. Beer, Dr. J. Strobel) und der Universitätsklinik für Psychiatrie III (Prof. G. Grön) analysiert.

DTI-Studie bei Gliomen

Aufgrund der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einer Kortikosteroid-sparenden Wirkung wird Bevacizumab bei Glioblastom eingesetzt. Es besteht die Vermutung,

can lead to cognitive decline. A significant change in DTI metrics in both mesiotemporal (hippocampal) and frontal regions was observed in the comparison of longitudinal DTI data under bevacizumab compared to DTI before bevacizumab (Kassubek et al., Front Neurol 2023).

Multimodal MRI in tumor patients

As part of a cooperation project with Boehringer-Ingelheim (project management, Dr. R. Kassubek and Prof. H. Nießen), MRI data from patients with glioblastoma is being acquired longitudinally and the usability of multiparametric MRI parameters (DTI, T1w, SWI, etc.) as biomarkers is being tested and established. Further studies are planned in cooperation with PD Dr. N. Sollmann (Clinic for Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Ulm).

Translational analysis approaches in motor neuron diseases.

The studies in cooperation with the WG Neural Networks in Neurology (Prof. Dr. F. Roselli) with a translational approach to analyse the structural networks in the human and small animal ALS model's brains aim to develop a pathophysiological understanding of the underlying network pathology.

Animal MRI

The regular meeting of the „Workgroup Translational Neuroimaging on Animal MRI“ is organized by the WG Computational Neuroimaging together with the working group of Prof. V. Rasche, Core Facility Small Animal MRI, since

dass Bevacizumab mikrostrukturelle Veränderungen verstärken kann, die zu kognitivem Abbau führen können. Aus dem Vergleich longitudinaler DTI-Daten unter Bevacizumab im Vergleich zu DTI vor Bevacizumab wurde eine signifikante Veränderung von DTI-Metriken sowohl in mesiotemporalen (hippocampalen) als auch in frontalen Regionen festgestellt (Kassubek et al., Front Neurol 2023).

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 MRI-based applications of multiparametric computerized imaging.

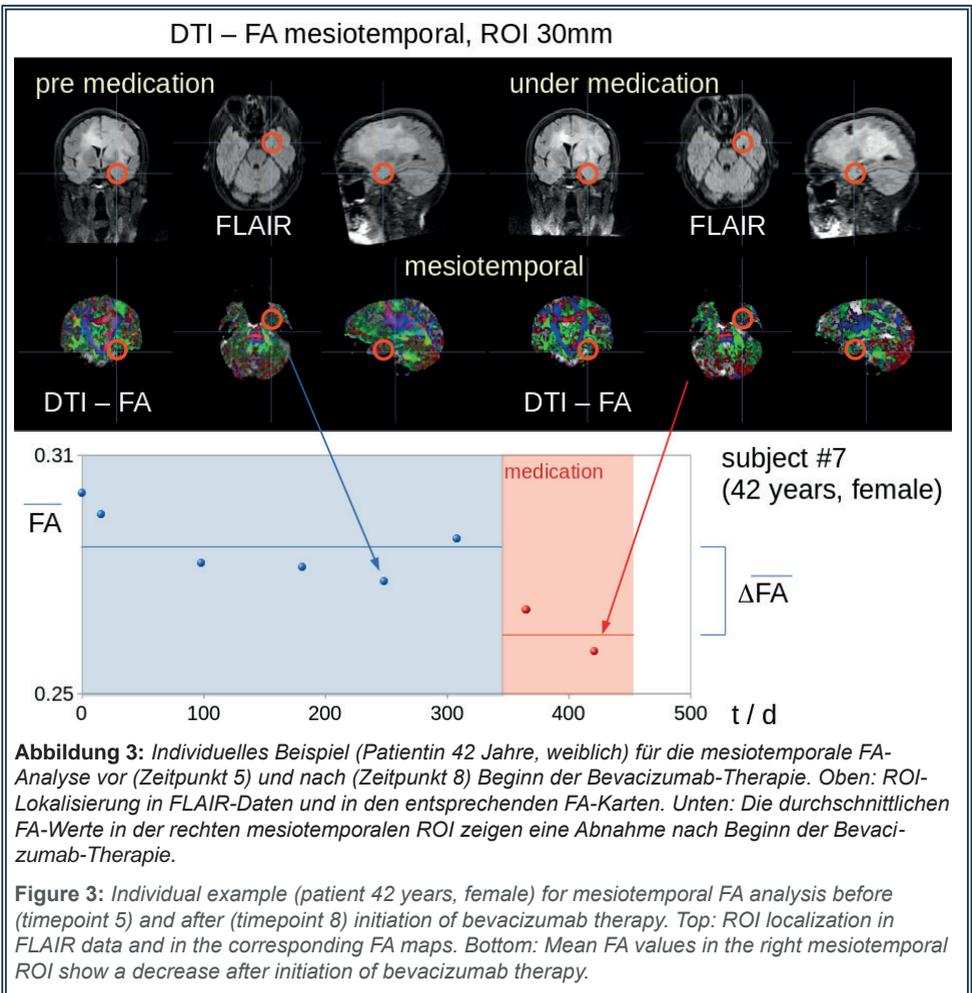


Abbildung 3: Individuelles Beispiel (Patientin 42 Jahre, weiblich) für die mesiotemporale FA-Analyse vor (Zeitpunkt 5) und nach (Zeitpunkt 8) Beginn der Bevacizumab-Therapie. Oben: ROI-Lokalisierung in FLAIR-Daten und in den entsprechenden FA-Karten. Unten: Die durchschnittlichen FA-Werte in der rechten mesiotemporalen ROI zeigen eine Abnahme nach Beginn der Bevacizumab-Therapie.

Figure 3: Individual example (patient 42 years, female) for mesiotemporal FA analysis before (timepoint 5) and after (timepoint 8) initiation of bevacizumab therapy. Top: ROI localization in FLAIR data and in the corresponding FA maps. Bottom: Mean FA values in the right mesiotemporal ROI show a decrease after initiation of bevacizumab therapy.

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. Weitere Studien sind in Kooperation mit PD Dr. N. Sollmann (Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie) geplant.

Translationale Analyseansätze bei Motoneuronerkrankungen

Die Studien in Kooperation mit der AG Neural Networks in Neurology (Prof. Dr. F. Roselli) mit einem translationalen Ansatz, das strukturelle Netzwerk im Menschen und Kleintier-ALS-Modell dezidiert zu analysieren, haben das Ziel, ein pathophysiologisches Verständnis der zugrundeliegenden Netzwerkpathologie zu entwickeln.

Tier-MRT

Das seit dem Jahr 2011 regelmäßig von der AG Computational NeuroImaging organisierte Arbeitsgruppentreffen einer „Workgroup Translational Neuroimaging zum Tier-MRT“ zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. V. Rasche, Core Facility Small Animal MRI, unter Mitwirkung verschiedener weiterer Arbeitsgruppen ist in das From Molecule to Man (MoMAN)-Center for Translational Imaging (<https://www.uni-ulm.de/einrichtungen/moman/>) sehr gut integriert. Hauptfokus ist hierbei die methodische Etablierung der translationalen MRT-basierten Anwendungen der

MRI-based quantification of adipose tissue distribution in cats during weight gain.

Cats are regarded as a model for human obesity as they share similar comorbidities such as diabetes and dyslipidemia. The distribution of visceral and subcutaneous adipose tissue in healthy adult cats during feeding-induced body weight gain was quantified by MRI/ATLAS and correlated with the increase in liver fat percentage (Del Chicca et al., Front Vet Sci 2023). This study was conducted in collaboration with the Vetsuisse Faculty Zürich, Zürich, Switzerland (PD Dr. F. Del Chicca).

multiparametrischen computerisierten Bildgebung.

MRT-basierte Quantifizierung der Fettgewebeverteilung bei Katzen während der Gewichtszunahme.

Katzen gelten als Modell für menschliche Obesitas, da sie ähnliche Komorbiditäten wie Diabetes und Dyslipidämie aufweisen. In einer Studie wurde die Verteilung von viszeralem und subkutanem Fettgewebe bei gesunden erwachsenen Katzen während einer fütterungsinduzierten Körpergewichtszunahme mittels MRT/ATLAS quantifiziert und mit der Zunahme des Leberfettanteils korreliert (Del Chicca et al., Front Vet Sci 2023). Diese Studie fand in Zusammenarbeit mit der Vetsuisse-Fakultät Zürich, Zürich, Schweiz (PD Dr. F. Del Chicca) statt.

5.13b Sektion Neurophysiologie

Leiter:

Prof. Dr. med. J. Kassubek



Akademische Mitarbeiter:

Prof. em. Dr.-Ing. W. Becker

Dr. med. O. Vintonyak

Technische Mitarbeiter:

R. Kühne

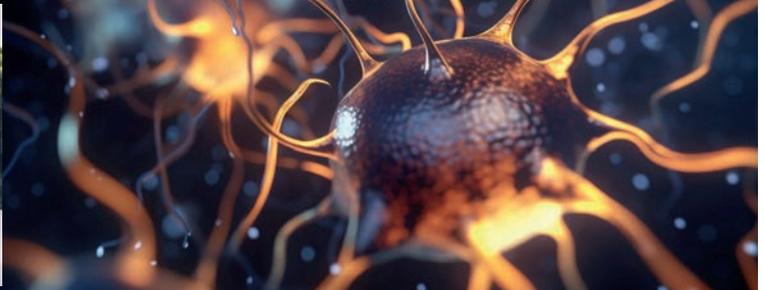
Der Schwerpunkt der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten der Sektion Neurophysiologie liegt in der gerätegestützten Videookulographie (VOG, Abbildung 1) und deren multimodaler Integration. In der Sektion Neurophysiologie arbeiten wir seit 2014 in unserem Videookulographie-labor mit dem EyeSeeCam®-System 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 Messungen auch 2023 regelhaft einge-

5.13b Section Neurophysiology

Head:

Prof. Dr. med. J. Kassubek



Academic team:

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 very frequently used for clinical measurements on a regular basis, e.g. as a differential diagnostic tool in neurodegenerative Parkinsonism and for the classification of oculomotor symptoms in general.

setzt; bei den Indikationen ging es über die Differenzialdiagnose z.B. von unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen bis hin zu einer spezifischen Zuordnung von okulomotorischen Symptomen (hinsichtlich der supranukleären Komponente).

Characterization of fixation saccades

During continuous fixation of a single point with the eyes, physiological sequences of small involuntary fixation saccades occur.



Charakterisierung von Fixations-sakkaden

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

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, patients 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 oc-

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 Fixationssakkaden 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: Becker W, Behler A, Vintonyak O, Kassubek J. Exp Brain Res 2023;241:1821-1833)

Zudem sind wir der Frage nachgegangen, welche Parameter von Fixationssakkaden und von visuell ausgelösten reaktiven Sakkaden es am besten ermöglichen, zwischen Patienten, die an PSP erkrankt sind, und gesunden Vergleichspersonen zu unterscheiden. Dazu wurden die ROC-Kurven der jeweiligen Parameter berechnet. Diese geben für jeden Wert des untersuchten Parameters an, wie viele Patienten und Kontrollpersonen erfasst werden, wenn man nur Fälle betrachtet, deren Parameter kleiner (oder je nach Art des Parameters auch größer) als der gewählte Trennwert ist. Je mehr Patienten erfasst werden, desto größer ist die Sensitivität, und je weniger Kontrollen erfasst werden, desto größer ist die Spezifität. Sensitivität und

currence 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: Becker W, Behler A, Vintonyak O, Kassubek J. Exp Brain Res 2023;241:1821-1833).

In addition, we investigated which parameters of fixation saccades and visually triggered reactive saccades are suited to differentiate between patients with PSP and healthy comparison subjects. For this purpose, the ROC curves of the respective parameters were calculated from our PSP patients database. For each value of the examined parameter, they indicate how many patients and control subjects are included if only cases are considered whose parameter is smaller (or, depending on the type of parameter, larger) than the selected cut-off value. The more patients are found, the greater the sensitivity, and the fewer controls are found, the greater the specificity. Sensitivity and specificity were determined at four points on the ROC curves, namely the parity point (equal percentage of misclassified patients and controls), the maximum of Youden's J (maximum distance from indistinguishability) and the points where either sensitivity or specificity reached 0.90. The best results were achieved with the peak velocity of reactive vertical saccades, especially in the upward direction, and with the gain in the downward direc-

Spezifität wurden an 4 Punkten der ROC-Kurven bestimmt, nämlich dem Paritätspunkt (gleicher Prozentsatz falsch klassifizierter Patienten und Kontrollen), dem Maximum von Youdens J (maximaler Abstand von Ununterscheidbarkeit) sowie den Punkten, wo entweder die Sensitivität oder die Spezifität den Wert 0,90 erreichen. Die besten Ergebnisse wurden mit der Geschwindigkeit von reaktiven vertikalen Sakkaden insbesondere in Aufwärtsrichtung erreicht sowie mit dem Gain in Abwärtsrichtung. Leichte zusätzliche Verbesserungen ergaben kombinierte Parameter in Form des Produktes Geschwindigkeit•Gain. Die Parameter der Fixationssakkaden blieben bezüglich der Trennschärfe deutlich hinter denen der reaktiven Sakkaden zurück. Jedoch konnten die mit den ROC-Analysen der reaktiven Sakkaden erzielten Ergebnisse durch zusätzliche Überprüfung der Werteverteilung eines Parameters der Fixationssakkaden (displacement rate of square wave jerks) deutlich verbessert werden, da dies zur Identifizierung einiger falsch klassifizierter Fälle führen konnte. Eine Publikation ist 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“.)

tion. Slight improvements were brought about with combined parameters in the form of the product velocity • gain. The parameters of the fixation saccades remained clearly behind those of the reactive saccades in terms of discriminative power. However, the results obtained with the ROC analyses of the reactive saccades could be significantly improved by additionally checking the value distribution of a parameter of the fixation saccades (displacement rate of square wave patterns), as this can lead to the identification of some misclassified cases. The publication is in preparation.

Cooperation with the Neuropsychology Working Group

The cooperation between the Neurophysiology Section and the Neuropsychology Working Group was successfully continued in 2023 (for details, see the report of the Neuropsychology Working Group).

5.14 Molekulare und zelluläre Veränderungen beim Morbus Huntington

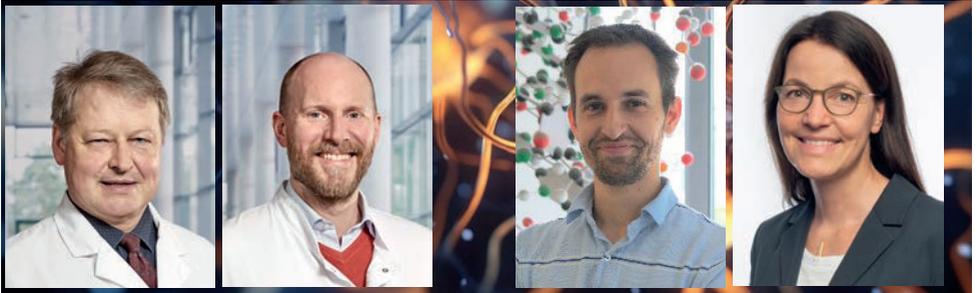
Projektleiter:

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

5.14 Molecular and cellular changes in Huntington's disease

Heads:

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



Mitarbeiter:

Dr. A. Abdelmoez
Y. Gao
Dr. F. Klein
Dr. B. von Einem
F. Hoschek, MSc (PhD Student)
M. Wagner, MSc (PhD Student)
Cand. med. J. Biedermann
Cand. med. A. Pachollek
Cand. med. J. Swoboda

Team:

Dr. A. Abdelmoez
Y. Gao
Dr. F. Klein
Dr. B. von Einem
F. Hoschek, MSc (PhD Student)
M. Wagner, MSc (PhD Student)
Cand. med. J. Biedermann
Cand. med. A. Pachollek
Cand. med. J. Swoboda

Kooperationen in der Universität Ulm:

Prof. Dr. S. Kochanek
Prof. Dr. E. Calzia
PD Dr. S. Iben
Prof. Dr. T. Böckers
Dr. Michael Schön

Cooperations at Ulm University:

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 Kon-

The mutation underlying Huntington's disease (HD) is an elongated CAG triplet repeat that leads to an altered conformation of the mRNA and an elonga-

formation der mRNA und einer verlängerten Polyglutamin-kette 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 trunkeiertes HTT-Proteinfragment produziert wird (siehe Projekte A. Neueder). Zusätzlich führt die Verlängerung der CAG-Triplett-Verlängerung zur sogenannten somatischen Instabilität der chromosomalen DNA, was insbesondere in Neuronen, die bei der HK besonders betroffenen sind, zu einer stetigen Vermehrung der Wiederholungen im HTT-Gen führt. Damit erhöht sich wiederum die Toxizität der exprimierten mutierten HTT-mRNA und des daraus entstehenden Proteins (siehe Projekt G.B. Landwehrmeyer).

Das mutierte HTT-Protein findet sich in allen Organen des Körpers. Folglich lassen sich schon vor Erkrankungsbeginn zahlreiche Veränderungen in vielen Geweben wie z.B. dem Muskel nachweisen.

Zudem ist bekannt, dass es bei der HK aus nicht näher bekannten Gründen zu einer Dysregulation der Glutathionhomöostase im Gehirn kommt. So ist dort bei der HK wie bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen der Glutamattransporter EAAT2 herabreguliert. Ferner zeigt sich im Gehirn von HK 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 Aminosäu-

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

The mutated HTT protein is found in all organs of the body. Consequently, numerous changes can be detected in many tissues, such as muscle, even before the onset of the disease.

In addition, it is known that in HD, for unknown reasons, there is a dysregulation of glutamate homeostasis in the brain. In HD, as in many neurodegenerative diseases, the glutamate transporter EAAT2 is downregulated. Furthermore, in the brain of HD patients and mouse models of HD, a disturbance of the transsulfuration pathway is associated with oxidative stress, whereby a downregulation of the amino acid transport system xc-, which also transports glutamate, but also the amino acids cystathionine and cystine, is evident (see projects J. Leuwerenz).

retransportes System xc- zeigt (siehe Projekte J. Lewerenz).

Projekte G. Bernhard Landwehrmeyer

Zusammen mit Dr. Katrin Lindenberg, Dr. Andreas Neueder, Dr. Alshaimaa Abdelmoez und Dr. Björn von Einem wurden in 2023 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. Zu diesem Zweck wurde ein auf Long-Read-Sequenzierung basierender Assay entwickelt, der die Identifizierung von Polymorphismen und die Messung der somatischen CAG-Trakt-Instabilität für sehr viele Proben gleichzeitig ermöglicht. 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 spinocerebelläre Ataxien und C9ORF72-Hexanukleotid-Repeat-assoziierte Erkrankungen, könnten solche Mechanismen ein wichtiger Teil der Pathophysiologie 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

Projects G. Bernhard Landwehrmeyer

Together with Dr Katrin Lindenberg, Dr Andreas Neueder, Dr Alshaimaa Abdelmoez and Dr Björn von Einem, work continued in 2023 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. To this end, a long-read sequencing-based assay has been developed that allows the identification of polymorphisms and measurement of somatic CAG tract instability in a highly multiplexed fashion. 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. Furthermore, specific brain regions/cell types that do not follow the trend of somatic expansions will be contrasted to regions and cell types that exhibit large expansions. This project is funded under the European research funding agency E-RARE for a European con-

post-mortalem Gewebe von PatientInnen und transgenen Modellen geplant. Darüber hinaus werden spezifische Hirnregionen/Zelltypen, die dem Trend der somatischen Expansion nicht folgen, mit Regionen und Zelltypen kontrastiert, die große Expansionen aufweisen. 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 zur Dysregulation der Glutathiomöostase bei neurodegenerativen Erkrankungen inklusive der HK führen. Ferner wurden in 2023 Untersuchungen an Signalwegen, über die die Expression des Glutamat/Cystin/Cystationin-Antiporters System xc⁻ in Astrozyten bei Neuroinflammation, wie sie sich bei der HK auch findet, hochreguliert wird, untersucht.

Ein weiter Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Untersuchung immunologischer Mechanismen bei der HK. Yu Gao untersucht im Rahmen ihrer medizinischen Doktorarbeit, ob es bei der HK zu einer spezifischen Immunreaktion gegenüber HTT kommt und sich somit HTT-spezifische Antikörper bei diesen PatientInnen im Serum oder Liquor nachweisen lassen. Hierzu hat sie mehrere immunologische Assays etabliert, die unter Verwendung mutierte HTT-Exon1 exprimierender Zellen, Dot Blots mit rekombinantem Volllänge-HTT mit unterschiedlichen CAG-Wiederholungen als auch ge-

sortium.

Projects Jan Lewerenz

The focus of the research is the investigation of the mechanisms that lead to the dysregulation of glutamate homeostasis in neurodegenerative diseases including HD. To this end, in 2023 studies were carried out on signaling pathways through which the expression of the glutamate/cystine/cystathionine antiporter system xc⁻ is upregulated in astrocytes during neuroinflammation, as is also found in HD.

Another focus of the working group is the investigation of immunological mechanisms in HD. As part of her medical doctoral thesis, Yu Gao is investigating whether there is a specific immune reaction to HTT in HD and whether HTT-specific antibodies can be detected in the serum or cerebrospinal fluid of these patients. To this end, she has established several immunological assays that are able to detect such antibodies using cells expressing mutated HTT exon1, dot blots with recombinant full-length HTTs with different CAG repeats, and tissue-based assays with the brain of R6/2 mice .

Projects Katrin Lindenberg

In 2023, 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.

websbasierten Assays mit Hirn von R6/2-Mäusen in der Lage sind, solche Antikörper nachzuweisen.

Projekte Katrin Lindenberg

2023 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 HTT-Protein und den daraus resultierenden Folgen für die zelluläre Proteinhomeostase.

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 einer Blockierung der Spleißreaktion 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,

Projects Andreas Neueder

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

An intriguing way, in which cells or tissues can communicate with each other is through so-called extracellular vesicles (EV). EVs are composed of lipids, proteins and RNA. Both, the proteins and the RNAs contained in EVs originate from the secreting cells and therefore allow conclusions to be drawn about the state of these cells. Interestingly, EVs can also cross the blood-brain barrier and could thus help to gain insights into the pathological processes of the central nervous system. We have started to analyse and compare EVs from patients and healthy individuals. Notably, differences in the size distribution of EVs iso-

von HK-PatientInnen und Mutations-trägerInnen untersucht. Diese Arbeiten werden über eine DFG-Sachbeihilfe (NE 2372/1-1) gefördert. Ein Weg, mit dem Zellen oder Gewebe untereinander kommunizieren können sind sogenannte extrazelluläre Vesikel (EV). Sie setzen sich aus Lipiden, Proteinen und RNA zusammen. Sowohl die in EV enthaltenen Proteine, als auch die enthaltenen RNAs, stammen aus den sezernierenden Zellen und lassen daher Rückschlüsse auf den Zustand dieser Zellen zu. Sehr interessant ist, dass die EVs auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden können und somit helfen könnten, Einblicke in die pathologischen Prozesse des Zentralnervensystems zu gewinnen. Wir haben begonnen diese EVs aus 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

- N Engl J Med. 2023 Dec 7;389(23):2203-2205. doi: 10.1056/NEJMc2300400.
- J Neurol. 2023 May;270(5):2416-2437. doi: 10.1007/s00415-022-11551-8.
- Eur J Neurol. 2023 May;30(5):1262-1271. doi: 10.1111/ene.15726.
- J Neurol. 2023 Oct;270(10):4903-4913. doi: 10.1007/s00415-023-

lated 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

- N Engl J Med. 2023 Dec 7;389(23):2203-2205. doi: 10.1056/NEJMc2300400.
- J Neurol. 2023 May;270(5):2416-2437. doi: 10.1007/s00415-022-11551-8.
- Eur J Neurol. 2023 May;30(5):1262-1271. doi: 10.1111/ene.15726.
- J Neurol. 2023 Oct;270(10):4903-4913. doi: 10.1007/s00415-023-11823-x.
- Stem Cell Res. 2023 Sep;71:103194. doi: 10.1016/j.scr.2023.103194.
- Neurol Res Pract. 2023 Nov 16;5(1):61. doi: 10.1186/s42466-023-00285-1.
- Neurol Res Pract. 2023 Nov 23;5(1):63. doi: 10.1186/s42466-023-00292-2.
- J Neurol Sci. 2023 Feb 15;445:120540. doi: 10.1016/j.jns.2022.120540.
- Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023 Feb 23;10(3):e200090. doi: 10.1212/NXI.000000000200090.
- Front Neurol. 2023 May 5;14:1170360. doi: 10.3389/fneur.2023.1170360.
- Sci Adv. 2023 Jun 9;9(23):eabq7595. doi: 10.1126/sciadv.abq7595. Neuroimage Clin. 2023;39:103450. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103450.

- 11823-x.
- Stem Cell Res. 2023 Sep;71:103194. doi: 10.1016/j.scr.2023.103194.
- Neurol Res Pract. 2023 Nov 16;5(1):61. doi: 10.1186/s42466-023-00285-1.
- Neurol Res Pract. 2023 Nov 23;5(1):63. doi: 10.1186/s42466-023-00292-2.
- J Neurol Sci. 2023 Feb 15;445:120540. doi: 10.1016/j.jns.2022.120540.
- Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023 Feb 23;10(3):e200090. doi: 10.1212/NXI.000000000200090.
- Front Neurol. 2023 May 5;14:1170360. doi: 10.3389/fneur.2023.1170360.
- Sci Adv. 2023 Jun 9;9(23):eabq7595. doi: 10.1126/sciadv.abq7595. Neuroimage Clin. 2023;39:103450. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103450.
- Front Neurol. 2023 Jun 15;14:1193015. doi: 10.3389/fneur.2023.1193015.
- Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023 Nov 1;11(1):e200176. doi: 10.1212/NXI.000000000200176.
- Prog Neurobiol. 2023 Jun;225:102448. doi: 10.1016/j.pneurobio.2023.102448.
- E-RARE Repetomics (Landwehrmeyer); BioDATEN - BW Science Data Center (Neueder); DFG NE 2372/1-1 (Neueder); Deutsche Huntington Hilfe (Neueder).
- Front Neurol. 2023 Jun 15;14:1193015. doi: 10.3389/fneur.2023.1193015.
- Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023 Nov 1;11(1):e200176. doi: 10.1212/NXI.000000000200176.
- Prog Neurobiol. 2023 Jun;225:102448. doi: 10.1016/j.pneurobio.2023.102448.
- E-RARE Repetomics (Landwehrmeyer); BioDATEN - BW Science Data Center (Neueder); DFG NE 2372/1-1 (Neueder); Deutsche Huntington Hilfe (Neueder).

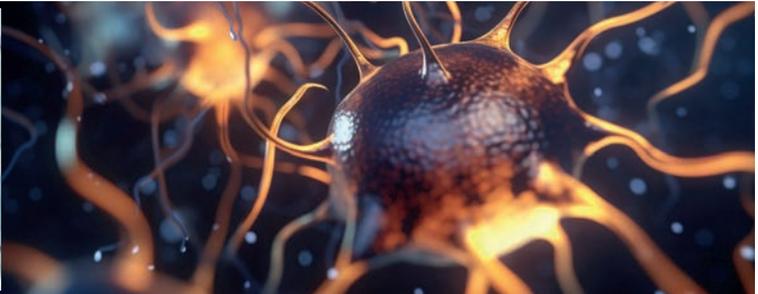
5.15 Interdisziplinäre Spezialsprech- stunde für Betroffene mit Phelan McDermid-Syndrom (Deletionssyndrom 22q13)

Leitung:
PD Dr. S. Jesse



5.15 Interdisciplinary consultation hours – Phelan McDermid Syn- drome 22q13

Head:
PD Dr. S. Jesse



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

Das Phelan McDermid Syndrom (PMDS) gehört zu diesen orphan diseases mit weltweit inzwischen über 4000 diagnostizierten Betroffenen, wobei weiterhin von einer großen Dunkelziffer aufgrund des klinisch sehr heterogenen Bildes ausgegangen werden darf.

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

In the European Union, a disease is considered rare if it affects no more than 5 in 10,000 people in the EU.

Phelan McDermid syndrome (PMDS) is one of these orphan diseases with over 4,000 people diagnosed worldwide, although a large number of unreported cases can still be assumed due to the clinically very heterogeneous picture.

Genetically and pathophysiologically, the syndrome is characterised by an aberration of chromosome 22q13 with the development of synaptopathy. In the majority of cases, this disease is caused by a new mutation; unbalanced translocations as the cause of a familial clustering in children of clinically unremarkable parents are exceptions. Due to the lack of a characteristic phenotype, the diagnosis is made on the basis of genetic examinations in the clinical presence of a global developmental delay, which lead to a diagnosis

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 und vertiefende 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 Tau- und Amyloid- β

in a few weeks using array CGH.

In addition to a global developmental delay, the syndrome occasionally involves internal organs, and specific neuropsychiatric abnormalities are often found in the form of epileptic syndromes, autism spectrum disorders, regression, bipolar disorders and the development of dementia syndrome in adults.

The only specialised consultation for the syndrome in Germany and the headquarters of the Phelan McDermid Association are located in Ulm. The advantage is the close co-operation of the interdisciplinary consultation with various departments of the university as well as the scientific connection to the Department of Anatomy and Cell Biology as a motor for in vitro and in vivo basic research to understand the disease.

This close collaboration with the Section of Anatomy and Cell Biology in particular repeatedly gives rise to interesting and clinically relevant scientific questions that are addressed in joint projects. Initial and in-depth data show that in this disease, which is actually characterised as purely genetic, neurodegenerative changes do indeed occur in at least some of the patients, which can be reproduced from cerebrospinal fluid data with pathological tau and amyloid- β protein and in the mouse model.

In the last two years, we have also been able to collaborate with colleagues from the University of Erlangen's radiological clinic, where a small pilot study has shown that the patients' sensitivity

Protein sowie im Mausmodell reproduzieren 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 „Alterungskomponente“ bei dieser Erkrankung möglicherweise durch DNA-Schäden bedingt sein könnte. Welche klinischen und diagnostischen Konsequenzen sich daraus ergeben, wird diskutiert und Gegenstand weiterer geplanter Projekte sein.

Inzwischen sind 2023 die einzelnen Kapitel der europäischen Leitlinien für das Phelan McDermid Syndrom für ärztliche Kollegen sowie in einer Version für die Angehörigen publiziert, an deren Erstellung wir in Ulm rege beteiligt waren. Durch das inzwischen dritte Ulmer Symposium für die Erkrankung konnte die Zusammenarbeit und die Kooperationen aus der Erstellung der Leitlinie gestärkt werden und neue klinische und wissenschaftliche Projekte für die Zukunft generiert werden.

to radiation is increased. We are also seeing degenerative changes in the cerebrospinal fluid of these patients, so that in addition to the known genetic aspect, a degenerative process as an „ageing component“ in this disease could possibly be caused by DNA damage. The clinical and diagnostic consequences of this will be discussed and will be the subject of further planned projects.

In the meantime, the individual chapters of the European guidelines for Phelan McDermid syndrome have been published in 2023 for medical colleagues and in a version for relatives, which we were actively involved in preparing in Ulm. The third Ulm symposium for the disease has strengthened the collaboration and cooperation from the creation of the guideline and generated new clinical and scientific projects for the future.

5.16 Ultraschalllabor

Leitung:

Dr. S. Müller



Vertretung:

PD Dr. K. Althaus (Bis 03/2023)

Dr. R. Gastl (Seit 04/2023)

Ärzte:

Stroke Rotationsärzte

MTA:

S. Schwarz

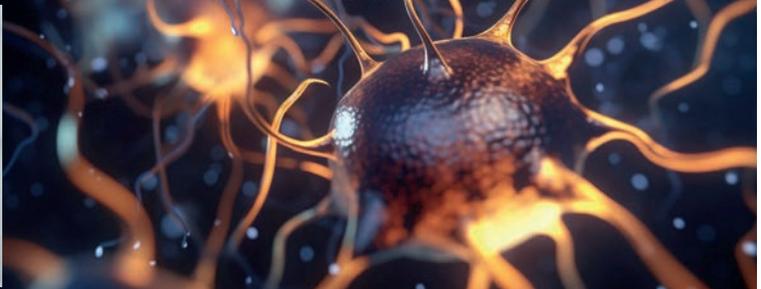
A. Elser

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

5.16 Ultrasound laboratory

Head:

Dr. S. Müller



Deputy head:

PD Dr. K. Althaus (Until 03/2023)

Dr. R. Gastl (Since 04/2023)

Team:

Doctors of the Stroke Unit

Ultrasound MTA:

S. Schwarz

A. Elser

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

Weise - mittels sich in unterschiedlichen Gewebemedien verschiedentlich schnell ausbreitenden Schallwellen Informationen über den gehirnversorgenden Gefäßstatus sowie den Blutfluss generiert. Durch den Einsatz der Parenchymsonographie bspw. bei der Untersuchung der substantia nigra von Parkinsonpatienten kommt der Ultraschalluntersuchung eine weitere diagnostische Bedeutung zu. Ferner kann mittels Nervensonographie die Diagnostik von peripheren Nervenerkrankungen unterstützt werden.

Im Jahr 2023 wurden bei den stationären sowie ambulanten Patienten des RKUs insgesamt jeweils 1885 extra- sowie 1823 transcranielle Duplexuntersuchungen Doppler- und Duplexuntersuchungen durchgeführt. Darüber hinaus 110 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 superficialis sowie der A. axillaris ist als wichtiger nicht invasiver Baustein bei der Diagnose vasculitischer Erkrankungen

flow is generated in a non-invasive way with only few side effects for the patient - 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 2023 a total of 1885 extra- and 1823 transcranial Doppler- and Duplex sonographic examinations were performed on inpatients and outpatients. In addition, 110 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, 124 coloured duplex ultrasound examinations were performed with this question in mind.

In addition, as part of a joint study with

bspw. der Riesenzellarteriitis etabliert. So wurden im vergangenen Jahr 124 Ultraschalluntersuchungen mit dieser Fragestellung durchgeführt.

Darüber hinaus wird im Rahmen einer gemeinsamen Studie mit Frau Prof. Rosenbohm bei Kennedypatienten eine detaillierte Gefäßdiagnostik mit Duplexsonographie und auch Pulswellenanalyse durchgeführt.

Frau S. Schwarz ist als leitende MTA-F im Ultraschalllabor tätig, und unterstützt mit ihren sehr profunden Ultraschallkenntnissen auch die Ausbildung der jeweiligen Assistenzärzte der SU, die im Rotationsverfahren zum Einsatz kommen. Seit 2022 ist zudem Frau A. Elsner als MTA-F ebenfalls im Ultraschalllabor tätig, die sich innerhalb kürzester Zeit hier sehr gut eingearbeitet hat und das Team wertvoll unterstützt. Frau Dr. S. Müller ist bereits seit 2022 DEGUM Stufe II zertifiziert, somit auch als Ausbilderin formal zugelassen und auch als Referentin sowohl beim Dreiländertreffen in Mainz als auch beim diesjährigen Esslinger Sonographiekurs 2023 tätig gewesen.

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 als Doppleruntersuchungsgerät im

Prof. Rosenbohm, detailed vascular diagnostics with duplex sonography and pulse wave analysis are carried out on Kennedy patients.

S. Schwarz works as a senior MTA-F in our ultrasound laboratory and, with her very profound ultrasound knowledge, also supports the training of the respective SU residents, who are deployed on a rotational basis. Since 2023, A. Elser has also been working in the ultrasound laboratory as an MTA-F, who has familiarized herself very well within a very short time and provides valuable support to the team. Dr. S. Müller has been DEGUM Level II certified since 2022, which means she is also formally approved as a trainer and has also been a speaker at both the three-country meeting in Mainz and this year's Esslingen sonography course in 2023.

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.).

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.



5.17 Klinisches Studienzentrum

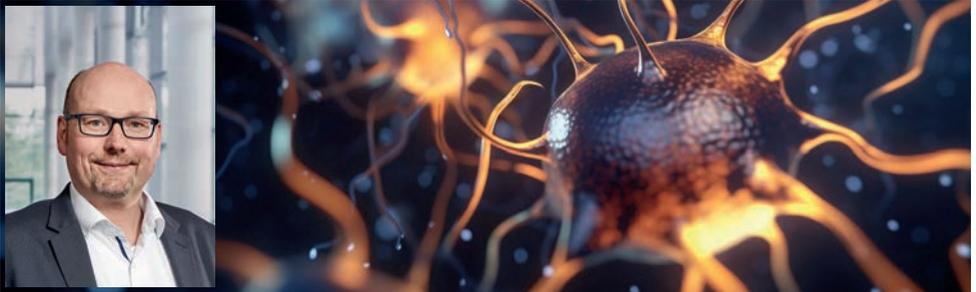
Leiter:

Dr. J. Schuster

5.17 Center for Clinical Research

Head:

Dr. J. Schuster



Auf dem Weg von der Grundlagenforschung zur Anwendung neuer Therapien stellt das klinische Studienzentrum der Abteilung Neurologie einen wichtigen Bestandteil bei der Translation der Ergebnisse dar. So vereinigt das klinische Studienzentrum die räumliche und personelle Infrastruktur, um neue Behandlungsarten und Therapien ohne Zeit- und Reibungsverlust optimal testen zu können. Das klinische Studienzentrum ist seit Ende 2019 in einem eigens dafür konzipierten Gebäude untergebracht (Abbildung 1), so dass 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 (Figure 1). 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 de-

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

manding study designs.



Fig 1.: Since end of 2019, the center for clinical research is located in a specially designed building

Ein besonderes Augenmerk besteht auf der nationalen und internationalen Vernetzung des Zentrums. So werden Projekte der folgenden Netzwerke durchgeführt, die alle von Ulm aus initiiert sind: das Deutsche Netzwerk für Motoneuronerkrankungen (MND-NET), das Register zur Epidemiologie von ALS und FTLD in Schwaben, das Kompetenznetz Demenzen – FTLD, das Europäische Huntington Netzwerk und die Zusammenarbeit mit dem Peking University Health Science Center. Weiterhin ist das Studienzentrum an Projekten des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS), der German Parkinson Study Group (GPS) und der lokalen Allianz für Menschen mit Demenz beteiligt. Im Rahmen der Netz-

A special feature is the national and international network of the center. Many projects of the following networks are conducted, all of which are organised from Ulm: the German Network for Motor Neuron Diseases (MND-NET), the registry for epidemiology of ALS and FTLD in Swabia, the research consortium of frontotemporal lobar degeneration – FTLD, the European Huntington's Disease Network and our cooperation with the Beijing University Health Science Center. The center for clinical research is also involved in projects with the competence network multiple sclerosis (KKNMS), the German Parkinson Study Group (GPS), and the local alliance for people with dementia. As part of the network initi-

werkinitiativen 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 aus 13 spezialisierten Studienärzten (10 FTE), 28 Study Nurses (21 FTE), 10 medizinischen Dokumentaren (8,5 FTE), 2 Neuropsychologinnen (1,5 FTE) und 2 Projektmanagern (2 FTE) verantwortlich.

atives, 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 13 specialised study doctors (10 FTE), 28 study nurses (21 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.



5.18 Systemische Neurowissenschaften

Leiter:

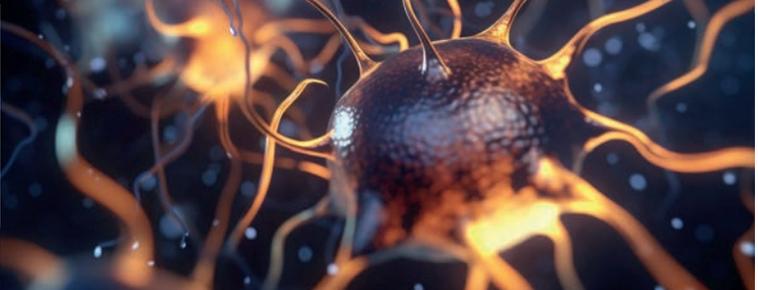
Prof. Dr. F. Roselli



5.18 Systemic neurosciences

Head:

Prof. Dr. F. Roselli



Mitarbeiter:

A. Froehlich (Postdoc)
O. Asouji (Doktorandin)
K. Halablab (Doktorandin)
N. Dikwella (Doktorandin)
B. Ozkan (Doktorand)
S.S. Krishnamurthy (Doktorandin)
F. Sun (Doktorand)
D. Wiesner (postdoc)
J. Scevic-Zahirovic (postdoc)
J. Ayoub (visiting scientist)
F. olde Heuvel (Technischer Assistent)
T. Lenk (Technischer Assistent)
G. Yartas (Technischer Assistent)

Team:

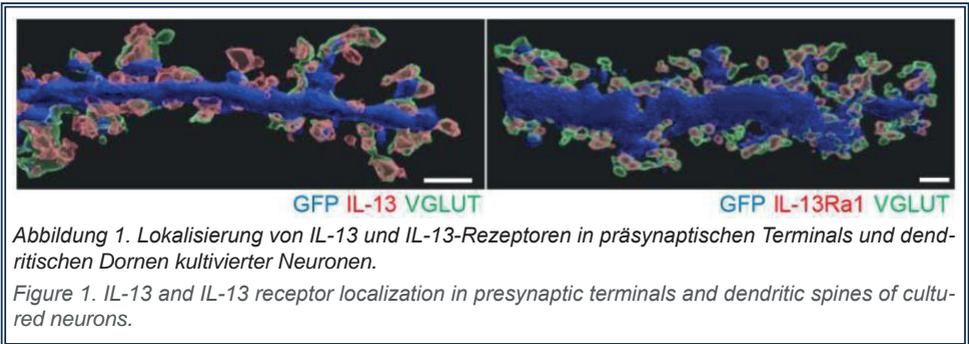
A. Froehlich (PhD student)
O. Asouji (PhD student)
K. Halablab (PhD student)
N. Dikwella (PhD student)
B. Ozkan (PhD student)
S.S. Krishnamurthy (PhD student)
F. Sun (PhD student)
D. Wiesner (postdoc)
J. Scevic-Zahirovic (postdoc)
J. Ayoub (visiting scientist)
F. olde Heuvel (Technical Assistant)
T. Lenk (Technical Assistant)
G. Yartas (Technical Assistant)

Die AG Roselli widmet sich der Untersuchung der Struktur und der (Dys-)Funktion neuronaler Schaltkreise und Netzwerke bei akuter (traumatische Hirnverletzung) und chronischer (Motoneuronerkrankung) Neurodegeneration, von großräumigen Netzwerkstrukturen bis hin zur synaptischen Architektur, und wie diese Faktoren mit dem Ausbruch der Krankheit, der Anfälligkeit der Neuronen und ande-

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 architecture, and how these factors are related to the onset of disease, to the vulnerability of neurons and, on the other side, to the clinical manifesta-

rerseits mit den klinischen Manifestationen zusammenhängen.

tions.



Im Jahr 2023 haben wir zum Verständnis der grundlegenden physiologischen Funktionen von Synapsen beigetragen. Wir haben gezeigt, dass IL-13 ein präsynaptisches Protein (Abbildung 1) und sein Rezeptor ein postsynaptisches Protein ist und dass IL-13 die Einfügung von Glutamaterezeptoren und deren Signalisierung in erregenden Synapsen verstärkt. Wir haben auch die Rolle von IL-13 beim Schutz von Neuronen vor exzitotoxischem Tod in Modellen traumatischer Hirnverletzungen nachgewiesen.

In einer zweiten Studie haben wir die Rolle des postsynaptischen Proteins Shank2 bei der Regulierung der Aktivität hemmender Interneuronen (Abbildung 2) im dorsalen Rückenmark nachgewiesen, die das Gating auf nozizeptive Reize ermöglichen. Dieser Datensatz trägt dazu bei zu verstehen, wie sensorische Reize im Rückenmark von Patienten mit Autismus-Spektrum-Störungen verarbeitet werden.

Auf dem Gebiet der Motoneuroner-

In the year 2023 we have contributed to the understanding of fundamental physiological functions of synapses. We have demonstrated that IL-13 is a pre-synaptic protein (Figure 1) and its receptor is a post-synaptic protein and that IL-13 enhances the insertion of glutamate receptors and their signaling in excitatory synapses. We have demonstrated also the role of IL-13 in protecting neurons from excitotoxic death in models of traumatic brain injury.

In a second study, we have demonstrated the role of the post-synaptic protein Shank2 in regulating the activity of inhibitory interneurons (Figure 2) in the dorsal spinal cord and provide gating to nociceptive stimuli. This dataset contributes to understanding how sensory stimuli are processed in the spinal cord of autism-spectrum disorders patients.

In the field of motoneuron disease, we have investigated synaptic phenotypes in human spinal cord samples (Fi-

krankungen haben wir synaptische Phänotypen in menschlichen Rückenmarksproben untersucht (Abbildung 3).

gure 3). We have determined the rate of synaptic loss as function of duration of disease and site of onset, showing the divergence of synaptic loss and TDP-43 accumulation.

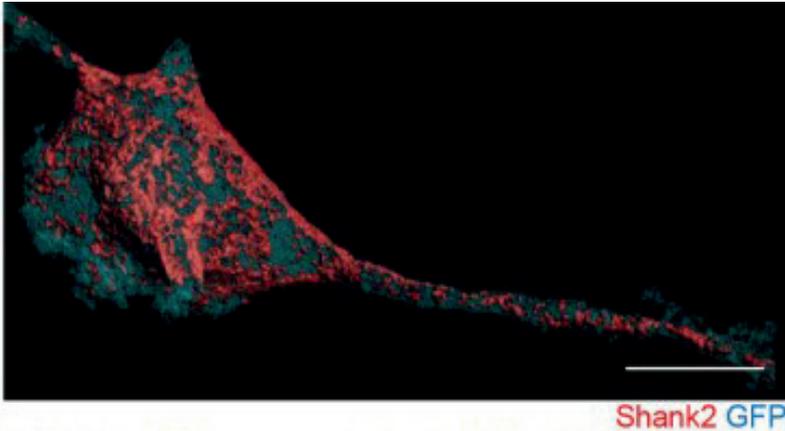


Abbildung 2. Rekonstruktion von Shank2-positiven Synapsen auf der Oberfläche eines hemmenden Neurons im dorsalen Rückenmark.

Figure 2. Reconstruction of Shank2-positive synapses on the surface of an inhibitory neuron in dorsal spinal cord.

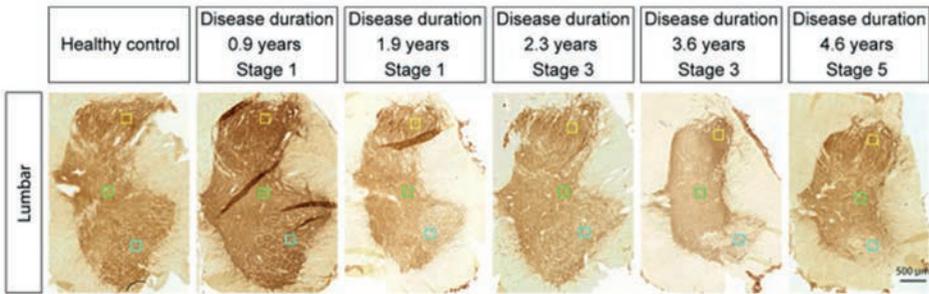


Abbildung 3. Verlust der Synaptophysin-Immunreaktivität (braun) als Funktion der Krankheitsdauer und des zerebralen Braak-Stadiums.

Figure 3. Loss of synaptophysin immunoreactivity (brown) as function of disease duration and cerebral Braak stage.

Wir haben die Rate des synaptischen Verlusts in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer und dem Ort des Krankheitsausbruchs bestimmt und die Divergenz von synaptischem Ver-

At mechanistic level, we have used conditional transgenic mouse models to investigate the role of synaptic-activity-regulated signaling and transcription processes in motoneuron vulnera-

lust und TDP-43-Akkumulation aufgezeigt.

Auf mechanistischer Ebene haben wir konditionale transgene Mausmodelle verwendet, um die Rolle der durch synaptische Aktivität regulierten Signalisierungs- und Transkriptionsprozesse bei der Anfälligkeit von Motoneuronen zu untersuchen, und wir haben gezeigt, dass SRF ein entscheidender Schutzfaktor in anfälligen Motoneuronen ist und synaptische und aktivitäts-induzierte Neuroprotektion vermittelt (Abbildung 4).

bility, and we have shown that SRF is a critical protective factor in vulnerable motoneurons and mediates synaptic and activity-induced neuroprotection (Figure 4). Furthermore, we have shown that SRF connects neuronal activity to the control of autophagy.

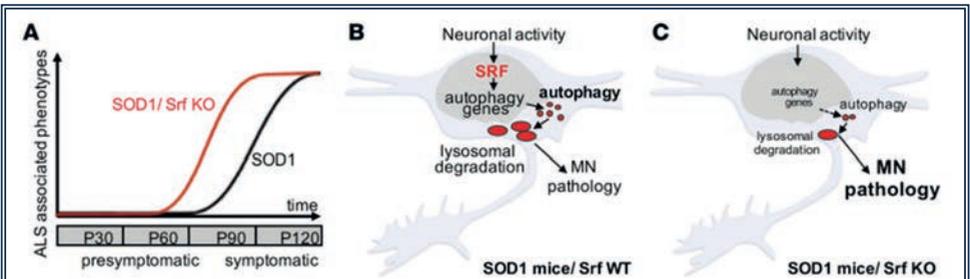


Abbildung 4. SRF verbindet die durch neuronale Aktivität vermittelte Gentranskription mit Autophagie in ALS-MNs.

(A) Bei *mSOD1*-Mäusen mit SRF (schwarze Linie) traten ALS-assoziierte Phänotypen wie Körpergewichtsverlust und eingeschränkte motorische Funktion etwa bei P90 auf. Bei *mSOD1*-Mäusen mit SRF-Deletion (*mSOD1/Srf KO*; rote Linie) wurde dieser Krankheitsbeginn auf etwa P50 verschoben. Am Endpunkt der Krankheit waren beide Kohorten ähnlich. (B) In *mSOD1*-Mäusen aktiviert neuronale Aktivität die SRF-vermittelte Gentranskription, was zur Induktion autophagischer Gene in MNs führt. Dies könnte die Beseitigung von Einschlüssen durch Autophagie und Lysosomen erleichtern und dadurch das neuronale Überleben verbessern. (C) In *mSOD1/Srf-KO*-Mäusen schränkt der Verlust von SRF die Induktion eines Autophagie-Programms durch neuronale Aktivität ein und führt so zu einer Anfälligkeit der MN. Dies trägt zu einer beeinträchtigten MN-Funktion und in der Folge zu einem vorzeitigen Ausbruch der Krankheit bei.

Figure 4. SRF connects neuronal activity-mediated gene transcription with autophagy in ALS MNs. (A) In *mSOD1* mice with SRF (black line), ALS-associated phenotypes such as body weight loss and impaired motor function appeared at around P90. This disease onset was shifted to approximately P50 in *mSOD1* mice with SRF deletion (*mSOD1/Srf KO*; red line). At the disease endpoint, both cohorts were similar. (B) In *mSOD1* mice, neuronal activity activates SRF-mediated gene transcription resulting in autophagic gene induction in MNs. This might facilitate removal of inclusions through autophagy and lysosomes, thereby improving neuronal survival. (C) In *mSOD1/Srf-KO* mice, loss of SRF limits the induction of an autophagy program by neuronal activity, thereby precipitating MN vulnerability. This contributes to impaired MN function and, subsequently, a premature disease onset.

Darüber hinaus haben wir gezeigt, dass SRF die neuronale Aktivität mit der Kontrolle der Autophagie verbindet.

Wir bauen unsere technischen Möglichkeiten weiter aus, indem wir neue AAV-Vektoren für das selektive Targeting von Motoneuronen und die genetische Modifikation in vivo entwickeln und funktionalisierte Nanobodies und STED-Mikroskopie für die Untersuchung von Hemmungen bei Motoneuronenerkrankungen nutzen.

Wir danken dem BMBF, der DFG und der Universität Ulm für die kontinuierliche Unterstützung.

We continue expanding our technical capabilities by developing new AAV vectors for selective motoneuron targeting and in vivo genetic modification and by exploiting functionalized nanobodies and STED microscopy for the study of inhibition in motoneuron disease.

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



The Systemic neurosciences Team

5.19 Molekulare und Translationale Neurowissenschaften

Leiterin:

Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou



Team:

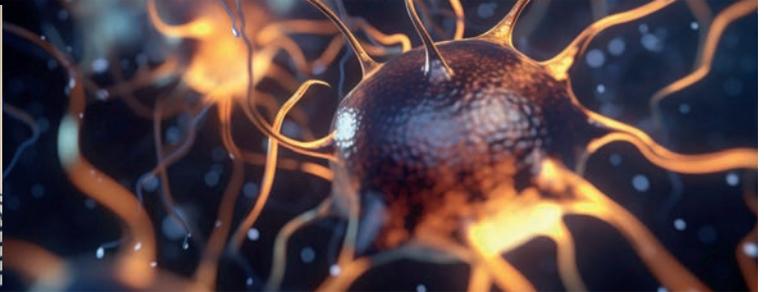
Dr. K. Volbracht (Postdoc)
 Dr. A. Miralles (Postdoc)
 M. Hakani (PhD Student)
 L. Jäger (PhD Student)
 A. Miralles (PhD Student)
 A. Skaf (PhD Student)
 A.-M. Kaas (MD-PhD Student)
 D. Giesler (Technische Assistenz)
 S. Köpff (Technische Assistenz)
 M. Köpff (Bachelorabschlussarbeit)
 M. Wolf (Bachelorabschlussarbeit)

NG2 Gliazellen, auch als Oligodendrozytenvorläuferzellen bekannt, ist ein stark abundanter Zelltyp im erwachsenen Gehirn, der während der Entwicklung und im erwachsenen Gehirn permanent ausgereifte, myelinisierende Oligodendrozyten generieren kann. Diese Gliazellen sind die einzigen Zellen, die sich außerhalb der neurogenen Nischen im erwachsenen Gehirn teilen können, sind stark verzweigt und ihre Fortsätze bilden zumindest im Gehirn ein Netzwerk, das sich homöosta-

5.19 Molecular and Translational Neuroscience; MTN

Head:

Prof. Dr. rer. nat. L. Dimou



Team:

Dr. K. Volbracht (Postdoc)
 Dr. A. Miralles (Postdoc)
 M. Hakani (PhD student)
 L. Jäger (PhD student)
 A. Miralles (PhD student)
 A. Skaf (PhD student)
 A.-M. Kaas (MD-PhD student)
 D. Giesler (Technical assistance)
 S. Köpff (Technical assistance)
 M. Köpff (Bachelor thesis)
 M. Wolf (Bachelor thesis)

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 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 investi-

tisch 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 Proliferation sowie gesteigerter und vorzeitiger Differenzierung zu Oligodendrozyten, reagieren. Interessanterweise scheint diese Erhöhung in der Differenzierung von der Laufdistanz abzuhängen, wobei ziemlich schnell ein Plateau erreicht wird, was wahrscheinlich auf eine protektive Funktion des Gehirns zurückzuführen ist. Weiterhin konnten

gate 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 NG2-glia in adult mice with access to running wheels respond with increased proliferation as well as increased and premature differentiation to oligodendrocytes. Interestingly, this increase in differentiation seems to depend on the running distance, reaching a plateau rather quickly, probably due to protective functions of the brain. Moreover, we could show that the generation of new oligodendrocytes after running is essential for the cognitive improvement observed in mice after physical activity (Eugenin von Bernhardt and Dimou, 2022). Interestingly, we were able to identify a subpopulation of NG2 glial cells that only differentiate under pathological conditions and play a role

wir nach Ablation der neu-generierten Oligodendrozyten zeigen, dass dieses neugebildete Myelin essentiell für die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten der Mäuse nach physischer Aktivität ist (Eugenin von Bernhardt and Dimou, 2022). Interessanterweise konnten wir eine Subpopulation von NG2 Gliazellen identifizieren, die nur unter pathologischen Bedingungen differenzieren und im gesunden Gehirn eine andere Rolle als Myelinisierung spielen (Miralles et al., 2023). Weiterhin versuchen wir durch genetische Modulierung der Synapsen zwischen Neuronen und NG2 Gliazellen, dessen Rolle im Mausmodell 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 Mausmodell für Autismus, die Myelinisierung gestört und vermindert ist (Malara et al., 2022).

Weiterhin untersuchen wir die Reaktion von NG2 Gliazellen nach einer Gehirnverletzung. Durch den Forschungsstart unseres Teilprojektes im SFB1149 (Danger response, disturbance factors and regenerative potential after acute trauma) zusammen mit der Gruppe von Karin Danzer (DZNE Ulm), untersuchen wir nicht nur die

other than myelination in the healthy brain (Miralles et al., 2023). 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 are also investigating the response of NG2-glia after brain injury. By starting our research project in the SFB1149 (Danger response, disturbance factors and regenerative potential after acute trauma) together with the group of Karin Danzer (DZNE Ulm), we not only investigate the response and function of glial cells after different types of traumatic brain injury (Nespoli et al., in press), but also the changes in the brain (gliosis and neurogenesis) after a peripheral injury such as sepsis and look for their influence in Parkinson's disease.

We are very happy that our group is also part of the new SFB1506 (Aging at Interfaces), which started last year.

Reaktion und Funktion von NG2 Gliazellen und allgemein Gliazellen nach verschiedenen Verletzungsarten (Nespoli et al., in press), sondern auch die Änderungen im Gehirn (Gliose und Neurogenese) nach einer peripheren Verletzung wie zum Beispiel Sepsis und untersuchen deren Einfluss in die Parkinson Erkrankung.

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 Myelinisierung und das Potenzial therapeutischer Ansätze zur Überwindung der altersabhängigen Abnahme der Oligodendrogenese zu entschlüsseln, um den kognitiven Abbau bei gealterten Tieren zu verbessern.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund unserer Arbeiten zeigen, dass NG2 Gliazellen im erwachsenen Gehirn ein vielversprechendes therapeutisches zelluläres Ziel darstellen. Dies ist insbesondere deshalb von enormem Interesse, da Myelindefekte und Myelinverlust nicht nur in Demyelinisierungserkrankungen, wie Multiple Sklerose, eine Rolle spielen, sondern einer Vielzahl traumatischer und neurodegenerativer Erkrankungen zugrunde liegen, die mit Verhaltens- und kognitiven Störungen einhergehen, auch wenn die Ursachen ganz unterschiedlich sind. Daher sind therapeutische Interventionen, die entweder die Demyelinisierung verhindern oder die Reparatur- und Regenerationseffizienz in frühen Stadien einer Erkrankung erhöhen, von großer Bedeutung.

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 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 was re-elected Dean of Studies for Molecular Medicine and MTN in October 2023. This includes the German-language Bachelor's and English-language Master's programs in Molecular Medicine as well as the English-language Master's program „Molecular and Translational Neuroscience (MTN)“. In addition, Prof. Dimou leads and coordinates the latter program. As part of the MTN Master's program, she offers several semester-wide lectures on „Molecular and Translational Neuroscience“, „Introduction to Human Neurophysiology“, „Advanced Lectures to MTN“ and the seminar series „Advanced Seminar to MTN“ and

Lehre

Frau Prof. Dimou wurde im Oktober 2023 erneut zur Studiendekanin für Molekulare Medizin und MTN gewählt. 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 semesterübergreifende Vorlesungsreihen zu „Introduction to Molecular and Translational Neuroscience“, „Introduction to human Neurophysiology“, „Advanced Lectures to MTN“ sowie die Seminarreihen „Advanced Seminar to MTN“ und „Journal Club in neurological diseases“ an und betreut Masterarbeiten für das MTN Programm. Darüber hinaus hält sie im Rahmen des Moduls „Brain Imaging and Neuroanatomy“ Vorlesungen zu „Animal models of brain diseases“, ist am „Practical Training in laboratory methods“ für Studierende der Masterstudiengänge „Molecular and Translational Neuroscience“ und „Molecular Medicine“ beteiligt, leitet Projektarbeiten und hält Vorlesungen im Rahmen des Bachelor Studiengangs „Molekulare Medizin“ im Thema Neurobiologie und Gehirnverletzungen.

„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.

6

Fortbildungen
und
Veranstaltungen
Lectures



6. Fortbildungen und Veranstaltungen / Lectures

Januar:

11.01.2023 Wintersemester
PD Dr. Joji Kuramatsu, Erlangen
„Acute management of intracerebral hemorrhage and perspectives beyond“

18.01.2023 Wintersemester
Prof. Tim Magnus, Hamburg
„Between stroke and inflammation“

18.01.2023
Discussion group for relatives of patients with FTD

25.01.2023 Wintersemester
PD Dr. Tobias Ruck, Düsseldorf
„Update on myositis and myasthenia gravis: clinical and scientific insights“

ABTEILUNG FÜR NEUROLOGIE
DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS ULM UND
NEUROZENTRUM DER UNIVERSITÄT ULM



VERANSTALTUNGEN
WINTERSEMESTER 2022/2023



Februar:

01.02.2023 Wintersemester
Prof. Götz Thomalla, Hamburg
„Brain network imaging to understand the behavioral impact of stroke lesions and cerebral small vessel disease“

08.02.2023 Wintersemester
Prof. Johannes Levin, München
„Biomarker in drug development for neurodegenerative diseases“

15.02.2023 Wintersemester
Prof. Elisa Zanier, Mailand
„Mechanisms of Tau propagation“

15.02.2023
Discussion group for relatives of patients with FTD

28.02.23
6. interdisziplinäre online Fallkonferenz im Subnetzwerk atypische Parkinsonsyndrome des DRN-RNDs

März:

15.03.23
Discussion group for relatives of patients with FTD
April:

19.04.23
Discussion group for relatives of patients with FTD

27.04.23
ALS-FTLD Register Schwaben

27.04.23
Eröffnungsveranstaltung, Erweiterung stationären Epilepsiezentrum

Mai:

03.05.2023 Sommersemester
PD Dr. Katharina Vill (München)
„SMA screening in Germany“



Gesprächsgruppe für Angehörige von Patienten mit Frontotemporaler Demenz

Klinik für Neurologie der Universität Ulm
Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU)

Termine 2023



Konsortium



Evangelischer Diakonieverband Ulm/Alt-Donau



Universitätsklinikum Ulm
Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm



2. Ulmer EEG-Seminar

Samstag, 22. Juli 2023
9.00 - 18.00 Uhr



RKU / Oberer Eselsberg 45 / 89082 Ulm



Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.

11.05. - 12.05.2023

MND-Netzwerktreffen in Berlin

17.05.2023 Sommersemester

Prof. Dr. Angela Kaindl (Berlin)

„Genetic Epilepsies“

17.05.23

Discussion group for relatives of patients with FTD

26.5.2023

Myopathologische Fallkonferenz

Juni:

07.06.2023 Sommersemester

Prof. Dr. Philip van Damme (Leuven)

„Understanding ALS disease heterogeneity using patientderived models“

14.06.2023 Sommersemester

Dr. Maura Malpetti(Cambridge)

„Synaptic alterations in neurodegenerative diseases by PET“

21.06.2023 Sommersemester

Prof. Dr. Claudio Bassetti (Bern)

„Sleep by the brain, for the brain“

21.06.23

Discussion group for relatives of patients with FTD

28.06.2023 Sommersemester

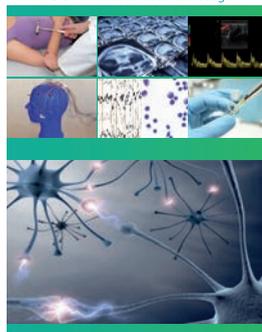
Prof. Dr. Andreas Hermann (Rostock)

„Pathophysiologie der (FUS-) ALS: gain-of-function vs. loss-of-function und was bedeutet dies für die klinische Translation?“

ABTEILUNG FÜR NEUROLOGIE
DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS ULM UND
NEUROZENTRUM DER UNIVERSITÄT ULM



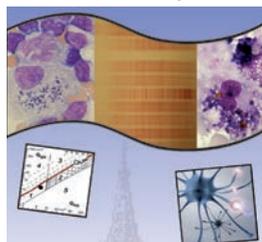
VERANSTALTUNGEN
SOMMERSEMESTER 2023



Einladung und Programm

**Liquordiagnostik -
Kurs Ulm**

Grundlagen und interaktive
klinische Fallbeispiele



Neurologische Uniklinik im RKU
Donnerstag + Freitag

06.-07. Juli 2023



29.06. - 30.06.2023

2nd FrequALS consortium meeting

Juli:

06. – 07.07.23

Liquordiagnostik - Kurs Ulm (Grundlagen und interaktive klinische Fallbeispiele)

19.07.2022 Sommersemester

Prof. Dr. Angela Rosenbohm (Ulm)
„Muskelkolloquium“

19.07.23

Discussion group for relatives of patients with FTD

22.07.23

2. Ulmer EEG-Seminar

August:

16.08.23

Discussion group for relatives of patients with FTD
September:

September:

20.09.23

Discussion group for relatives of patients with FTD

22.09.23

Myopathologischen Fallkonferenz

UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
ULM
ulm university universität
uulm

Einladung und Programm

Neurologisches
Facharztrepertorium Juist
28. bis 30. September 2023
Haus des Kurgastes
Strandpromenade
26571 Juist

Veranstalter:
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. DGN

DGN Deutsche Gesellschaft
für Neurologie

Universitätsklinikum Ulm
Universitäts- und
Rehabilitationskliniken Ulm

1. Ulmer
EEG-Grundlagenseminar

Freitag, 17. November 2023
14.00 - 18.00 Uhr

RKU / Oberer Eselsberg 45 / 89081 Ulm

UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
ULM
ulm university universität
uulm

Deutsche Gesellschaft für
Epileptologie

26.09.2023

8. interdisziplinären Fallkonferenz im Subnetzwerk atypische Parkinsonsyndrome des DRN-RNDs

28. – 30.09.23

Neurologisches Facharztrepetitorium Juist

Oktober:**12. – 13.10.23**

ALS/MND Science Day

18.10.23

Discussion group for relatives of patients with FTD

November:**01.11. – 4.11.2023**

1. Interdisziplinäre Fallkonferenz mit Besuch aus China vor Ort

15.11.23

Discussion group for relatives of patients with FTD

17.11.23

1. Ulmer EEG-Grundlagenseminar

25.11.23

Novembersymposium

(Komplettes Programm auf Seite 265)

28.11.23

9. Interdisziplinären Fallkonferenz im Subnetzwerk Atypische Parkinsonsyndrome des DRN-RNDs



ULMER
NEUROLOGIE SYMPOSIUM

Universitätsklinikum Ulm

Universitäts- und
Rehabilitationskliniken Ulm

Neurologische Klinik
Prof. Dr. A. C. Ludolph

Neues zu Diagnostik und
Therapie neurologischer
Erkrankungen

Samstag, 25. November 2023
9.00 - 14.30 Uhr

Die Veranstaltung ist von der Landesärztekammer
Baden-Württemberg mit 6 CME-Punkten
zertifiziert.



29.11.23
ALS-FTLD-Registers Schwaben

Dezember:

08.12.23
Myopathologische Fallkonferenz

13.12.23
2. interdisziplinäre Fallkonferenz Ulm-Peking

18.12.23
3. online Konferenz im Subnetzwerk Huntington/choreatiforme Bewegungsstörungen des DRN-RNDs

20.12.23
Discussion group for relatives of patients with FTD

ULMER
NEUROLOGIE SYMPOSIUM

Universitätsklinikum Ulm

Universitäts- und
Rehabilitationskliniken Ulm

Neurologische Klinik

Prof. Dr. A. C. Ludolph

Neues zu Diagnostik und
Therapie neurologischer
Erkrankungen

Samstag, 25. November 2023
9.00 - 14.30 Uhr

Die Veranstaltung ist von der Landesärztekammer
Baden-Württemberg mit **6 CME-Punkten**
zertifiziert.



PROGRAMM

SAMSTAG, 25. November 2023

09:00 - 09:15	Begrüßung / Einführung Prof. Albert C. Ludolph, Ulm	11:45 - 12:15	Pause
09:15 - 09:45	Meningeome: häufig und unterschätzt? Prof. Oliver Hanemann, Plymouth	12:15 - 12:45	Amyotrophe Lateralsklerose – Fortschritte in Diagnostik, Therapie und Versorgung. Prof. Thomas Meyer, Berlin
09:45 - 10:15	Demenz und Depression im Alter Prof. Matthias Riepe, Günzburg	12:45 - 13:15	Von der Genetik zur Therapie der ALS Prof. Jochen Weishaupt, Mannheim
10:15 - 10:45	Epileptologie: Die neuen Leitlinien bringen Klarheit Prof. Yvonne Weber, Aachen	13:15 - 13:45	Mechanische Thrombektomie und systemische Fibrinolyse – Quo vadis? Prof. Roman Huber, Friedrichshafen
10:45 - 11:15	Maßgeschneiderte Therapien für seltene Epilepsiesyndrome Prof. Holger Lerche, Tübingen	13:45 - 14:15	Therapie des Morbus Parkinson: Auf dem Weg zur Präzisionsneurologie? Prof. Alexander Storch, Rostock
11:15 - 11:45	Aktuelles zur Diagnostik der Frontalen Demenzen Prof. Markus Otto, Halle	14:15 - 14:30	Schlusswort



7

Lehre
Teaching



7. Lehre

Lehrbeauftragte:

PD Dr. M. Senel



stellvertr. Lehrbeauftragter:

PD Dr. J. Wagner (seit 07/2023)

PD Dr. K. Althaus (bis 06/2023)

PJ-Beauftragter:

Prof. Dr. J. Kassubek

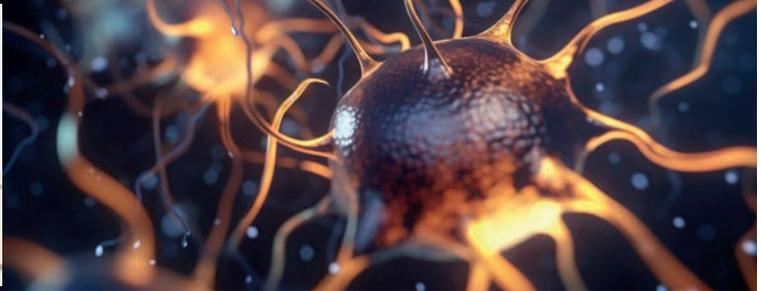
Alle Mitarbeiter der Abteilung und unsere externen Dozenten haben mit ihrem großen Engagement erneut zum Gelingen aller Lehrveranstaltungen der Neurologie beigetragen. Ein besonderer Dank gilt unseren Mitarbeiterinnen Frau Fetzer, Frau Hauser und Frau Weber, die bei der Organisation mitwirkten und Herrn Ewert und Herrn Kühne, die uns bei der technischen Umsetzung 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 mit den

7. Teaching

Teaching:

PD Dr. M. Senel



Deputy Teaching:

PD Dr. J. Wagner (seit 07/2023)

PD Dr. K. Althaus (bis 06/2023)

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.

Dozenten, sondern sie bietet mit den klinischen Falldarstellungen in Form von Patientenvorstellungen im Rahmen jeder Vorlesung eine zusätzliche Qualität der Wissensvermittlung.

Die Vorlesung stellt traditionell einen direkten Bezug zum Neurologie-Praktikum her. Dieses führten wir weiterhin mit großem Einsatz aller Dozenten durch, sodass auch im Jahr 2023 alle Studierenden in der Neurologie regelmäßig direkten supervidierten Patientenkontakt haben konnten. Das Neurologie-Praktikum wurde von den Studierenden wie bereits schon in den vergangenen Jahren sehr gut besucht und evaluiert.

Das tablet-basierte praktische OSCE (Objective Structured Clinical Examination) fand zu Beginn des Neurologie-Praktikums statt, um den Studierenden erneut ein systematisches 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 verschiedenen Hochschulambulanzen und 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-

Furthermore, clinical case studies in which patients are presented in the lecture theatre are part of each lecture.

The lecture represents an optimal relationship to practical neurology training. Our practical training continued with great commitment from all lecturers in attendance so that all neurology students could have direct patient contact in 2023. As in previous years, the students evaluated the practical neurology training very well.

The tablet-based practical OSCE (Objective Structured Clinical Examination) took place at the beginning of the neurology internship to enable the students to systematically learn the neurological examination techniques again.

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 5th/6th semesters, Prof. Dr. E. Pinkhardt offered an accompanying summary lecture. Neurology is

Beauftragten Herrn Prof. Dr. Kassubek durchführt wird.

Begleitend zum neurologischen Untersuchungskurs für das 5./6. Semester bot Herr Prof. Dr. E. Pinkhardt eine Begleitvorlesung an. Darüber hinaus ist die Neurologie in den Querschnittsfächern „Infektiologie“ (Q4) mit Herrn Prof. Dr. J. Lewerenz und Herrn Prof. Dr. H. Tumani, „spezielle Pharmakologie“ (Q9) mit Herrn PD Dr. J. Wagner und in „Medizin des Alterns“ (Q7) mit Frau Dr. Lutz-Schuhbauer vertreten.

Die große Akzeptanz des „NeuroTrack“ Programmes hat sich auch 2023 fortgesetzt. Der „Neuro-Track“ ist ein Lehrangebot zur Nachwuchsförderung für Studierende ab dem 5. Semester mit besonderem Interesse an der Neurologie. Dieses Angebot war das erste seiner Art an der Universität Ulm. Mittlerweile wurden mehrere Tracks in anderen Fachrichtungen in Anlehnung an dieses Modell eingeführt. Erstmals wurde 2014 dieses Angebot auf alle Studierenden ab dem 5. Semester ausgeweitet. Die Auswahl aus den Bewerbern erfolgt über ein Empfehlungsschreiben und ein persönliches Motivationsschreiben. 2023 haben weitere Studierende neu im Teil 1 des Neurotracks begonnen, 11 Studierende haben mit dem 3. Teil den Track abgeschlossen. Die Studierenden sollen sowohl wissenschaftlich als auch klinisch an die Neurologie herangeführt werden. Zentraler Bestandteil des Tracks ist neben einem intensiven klinischen Unterricht die Doktorarbeit im Bereich der Neurowissenschaften. Seitens der Neurologie betreuen Herr

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. Lutz-Schuhbauer.

The high demand for the NeuroTrack program continued in 2023. NeuroTrack 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 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 2023, more students started the program and eleven 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 thesis in neurosciences along with intensive clinical training. PD Dr. D. Brenner and PD Dr. Senel supervise the NeuroTrack students. For 2024, all places are already retaken.

<https://www.uni-ulm.de/medizinische-fakultaet/studium-und-lehre/studienangebot/humanmedizin/ulmer-ausbildungskonzept-medulm/>

In the field of neuro-rehabilitation and

PD Dr. D. Brenner und Frau PD Dr. Senel die Studierenden. Für das kommende Semester sind bereits wieder alle Plätze belegt.

<https://www.uni-ulm.de/medizinische-fakultaet/studium-und-lehre/studienangebot/humanmedizin/ulmer-ausbildungskonzept-medium/>

Im Bereich Neurorehabilitation / Neurogeriatrie wurde wie bereits seit Jahren erneut das integrierte Seminar „mit 66 Jahren“ zum Thema „Erfolgreiches Altern“ von Herrn Prof. Dr. I. Uttner unter Mitwirkung von Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Neuropsychologie angeboten. Herr Prof. Uttner beteiligt sich an der Q12-Vorlesung Rehabilitation mit dem Thema „Neurologische Rehabilitation“ und veranstaltet die Vorlesungsreihe „Einführung in die klinische Neuropsychologie“.

Das regelmäßige Seminar „state of the art-MR-Bildgebung in der Neurologie und in den Neurowissenschaften“ von Frau Prof. Dr. D. Lulé, Herrn Prof. Dr. H.-P. Müller und Frau PD Dr. K. Althaus über 7 Einzeltermine (für Psychologen 14 Termine) fand auch 2023 wieder viele interessierte Zuhörer. Das Seminar trägt 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

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. D. 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 2023. 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

onal Neurosciences gibt es das Wahlmodul „Clinical Neuroscience“ (Vorlesungen und Seminar). Organisation und Durchführung obliegt Fr. PD Dr. M. 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 2024 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 Mitglied der Studienkommission Humanmedizin. Frau Prof. Dr. L. Dimou wurde 2023 erneut als Studiendekanin für die Bachelor- und Masterprogramme der Medizinischen Fakultät (BSc und MSc Molekulare Medizin und MSc Molecular and Translational Neuroscience) gewählt, leitet die gleichnamige Studienkommission und ist weiterhin Mitglied der Studienkommission Humanmedizin. Frau PD Dr. M. Senel ist

offered again in 2024.

For many years, there has been 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 of the doctoral thesis committee, and PD Dr. S. Jesse in the habilitation commission. Furthermore, Prof. Dr. J. Kassubek is a member of the study committee for human medicine. Prof. Dr. L. Dimou was re-elected as Dean of Studies for Molecular Medicine and Molecular and Translational Neurosciences in 2023 and is a member of the study committee for human medicine. PD Dr. M. Senel is a member of the Curriculum Development Working Group, which was set up at the beginning of 2023 to implement the new licensing regulations to practice medicine.

We would like to thank all of our lecturers who have been highly motivated and flexible in teaching.

Mitglied der AG Curriculumsentwicklung, die Anfang 2023 zur Umsetzung der neuen Approbationsordnung neu eingerichtet worden ist.

Wir danken dieses Semester allen an der Lehre beteiligten Kollegen die sich hoch motiviert und mit großer Flexibilität für die Lehre eingesetzt haben.



*Abb.: Die Vorlesungen und die Prüfungen des diesjährigen Semesters fanden im Hörsaal RKU statt.
Fig.: This semester's lectures and examinations took place in the RKU lecture theatre.*

8

Promotionen/
Habilitationen
Theses



8. Habilitationen/Promotionen 2023

Habilitationen:



Dr. med. Katharina Althaus

Differenziertes Management des akuten Schlaganfalls

Promotionen:

Batra, David

Longitudinale Veränderungen der retinalen Pathologie bei idiopathischem Parkinsonsyndrom.

Brauchle, Felix

Die diagnostische Bedeutung isolierter oligoklonaler Banden und einer positiven MRZ-Reaktion im Liquor im höheren Leben

Dürr, Marc

Untersuchung zur Immunpathologie und Diagnosestellung von LGI1- und NMDAR-AK-positiven Autoimmunencephalitiden anhand der detaillierten Analyse der Liquorbefunde.

Emilian, Susanne

Die Amyotrophe Lateralsklerose als primäre Erkrankung des Cortex - Untersuchungen zum monosynaptischen Paresemuster und prädisponierenden Faktoren.

Hummel, Julia

Isolation and Characterization of Extracellular Vesicles from Cerebrospinal fluid.

Kasel, Martin

Ätiologie von subarachnoidalen Hyperintensitäten in der zerebralen FLAIR-gewichteten MRT-Bildgebung.

Kinzl, David

Neuropsychologische Auffälligkeiten bei präsymptomatischen C9orf72-Repeatexpansionsträgern - eine Entwicklungsstörung?

Müller, Julia (Dr. med. dent.)

Die Arteriitis temporalis - eine klinische Analyse unter zahnmedizinischen Gesichtspunkten.

Mauss, Ommo

The effect of TDP-43 antibodies on TDP-43 aggregation and toxicity.

Nanning, Felix

Quantitative Bestimmung der Blicktrajektorien während der Erkennung emotionaler Gesichter bei der Amyotrophen Lateralsklerose

Ruhland, Stephanie

Untersuchung der Chitinase-Enzymaktivität und der Chitinase-3-like 1 Proteinkonzentration im Liquor cerebrospinalis von Multiple Sklerose Patienten.

Teumer, Veronika

Die Bedeutung von Antikörpern gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein.

Zhang, Jin

Fast maturation of splenic dendritic cells upon TBI is associated with Flt3/Flt3L signalling.

Triarelli, Patricia

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



9

Publikationen
Publications



9. Publikationen / Publications

1. Abdelhak A, Petermeier F, Benkert P, Schädelin S, Oechtering J, Maleska Maceski A, Kabesch M, Geis T, Laub O, Leipold G, Gobbi C, Zecca C, Green A, Tumani H, Willemse E, Wiendl H, Gran-ziera C, Kappos L, Leppert D, Waubant E, Wellmann S, Kuhle J. Serum neurofilament light chain reference database for individual application in paediatric care: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol* 2023;22(9):826-833 doi: 10.1016/S1474-4422(23)00210-7
2. Abdelhak A, Barba L, Romoli M, Benkert P, Conversi F, D'Anna L, Masvekar RR, Bielekova B, Prudencio M, Petrucelli L, Meschia JF, Erben Y, Furlan R, De Lorenzo R, Mandelli A, Sutter R, Hert L, Eppele V, Marastoni D, Sellner J, Steinacker P, Aamodt AH, Heggelund L, Dyrhol-Riise AM, Virhammar J, Fällmar D, Rostami E, Kumlien E, Blennow K, Zetterberg H, Tumani H, Sacco S, Green AJ, Otto M, Kuhle J, Ornello R, Foschi M, Abu-Rumeileh S. Prognostic performance of blood neurofilament light chain protein in hospitalized COVID-19 patients without major central nervous system manifestations: an individual participant data meta-analysis. *J Neurol* 2023;270(7):3315-3328 doi: 10.1007/s00415-023-11768-1
3. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, D'Anna L, Russo M, Steinacker P, Kuhle J, Tumani H, Blennow K, Otto M. The multifaceted role of neurofilament light chain protein in non-primary neurological diseases. *Brain* 2023;146(2):421-437 doi: 10.1093/brain/awac328 ppublish
4. Abu-Rumeileh S, Barba L, Bache M, Halbgebauer S, Oeckl P, Steinacker P, Güttler A, Keßler J, Illert J, Strauss C, Vordermark D, Otto M. Plasma β -synuclein, GFAP, and neurofilaments in patients with malignant gliomas undergoing surgical and adjuvant therapy. *Ann Clin Transl Neurol* 2023;10(10):1924-1930 doi: 10.1002/acn3.51878
5. Abu-Rumeileh S, Halbgebauer S, Bentivenga GM, Barba L, Baiardi S, Mastrangelo A, Oeckl P, Steinacker P, Mammanna A, Capellari S, Otto M, Parchi P. High diagnostic performance of plasma and cerebrospinal fluid beta-synuclein for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2023;10(10):1904-1909 doi: 10.1002/acn3.51873
6. Agrafiotis A, Dizerens R, Vincenti I, Wagner I, Kuhn R, Shlesinger D, Manero-Carranza M, Cotet TS, Hong KL, Page N, Fonta N, Shammass G, Mariotte A, Piccinno M, Kreutzfeldt M, Gruntz B, Ehling R, Genovese A, Pedrioli A, Dounas A, Franzenburg S, Tumani H, Kümpfel T, Kavaka V, Gerdes LA, Dornmair K, Beltrán E, Oxenius A, Reddy ST, Merkler D, Yermamos A. Persistent vi-rus-specific and clonally expanded antibody-secreting cells respond to induced self-antigen in the CNS. *Acta Neuropathol* 2023;145(3):335-355 doi: 10.1007/s00401-023-02537-5 ppublish
7. Aly A, Laszlo ZI, Rajkumar S,

- Demir T, Hindley N, Lamont DJ, Lehmann J, Seidel M, Sommer D, Franz-Wachtel M, Barletta F, Heumos S, Czemmel S, Kabashi E, Ludolph A, Boeckers TM, Hen-stridge CM, Catanese A. Integrative proteomics highlight presynaptic alterations and c-Jun misactivation as convergent pathomechanisms in ALS. *Acta Neuropathol* 2023;146(3):451-475 doi: 10.1007/s00401-023-02611-y
8. Aousji O, Feldengut S, Antonucci S, Schön M, Boeckers TM, Matschke J, Mawrin C, Ludolph AC, Del Tredici K, Roselli F, Braak H. Patterns of synaptic loss in human amyotrophic lateral sclerosis spinal cord: a clinicopathological study. *Acta Neuropathol Commun* 2023;11(1):120 doi: 10.1186/s40478-023-01616-8
 9. Appeltshauer L, Junghof H, Messinger J, Linke J, Haarmann A, Aizenberg I, Baka P, Dorst J, Fisse AL, Grüter T, Hauschildt V, Jörk A, Leyboldt F, Mäurer M, Meinel E, Michels S, Motte J, Pi-tarokoili K, Stettner M, Villmann C, Weihrauch M, Welte GS, Zerr I, Heinze KG, Sommer C, Dop-pler K. Anti-pan-neurofascin antibodies induce subclass-related complement activation and no-do-paranodal damage. *Brain* 2023;146(5):1932-1949 doi: 10.1093/brain/awac418.
 10. Barba L, Abu Rumeileh S, Bellomo G, Paolini Paoletti F, Halbgebauer S, Oeckl P, Steinacker P, Massa F, Gaetani L, Parnetti L, Otto M. Cerebrospinal fluid β -synuclein as a synaptic biomarker for preclinical Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;94(1):83-86 doi: 10.1136/jnnp-2022-329124 ppublish
 11. Barba L, Vollmuth C, Abu-Rumeileh S, Halbgebauer S, Oeckl P, Steinacker P, Kollikowski AM, Schultz C, Wolf J, Pham M, Schuhmann MK, Heuschmann PU, Haeusler KG, Stoll G, Neugebauer H, Otto M. Serum β -synuclein, neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein as prognostic biomarkers in moderate-to-severe acute ischemic stroke. *Sci Rep* 2023;13(1):20941 doi: 10.1038/s41598-023-47765-7
 12. Barba L, Abu-Rumeileh S, Halbgebauer S, Bellomo G, Paolini Paoletti F, Gaetani L, Oeckl P, Steinacker P, Massa F, Parnetti L, Otto M. CSF Synaptic Biomarkers in AT(N)-Based Subgroups of Lewy Body Disease. *Neurology* 2023;101(1):e50-e62 doi: 10.1212/WNL.0000000000207371
 13. Bateman RJ, Smith J, Donohue MC, Delmar P, Abbas R, Salloway S, Wojtowicz J, Blennow K, Bittner T, Black SE, Klein G, Boada M, Grimmer T, Tamaoka A, Perry RJ, Turner RS, Watson D, Woodward M, Thanasopoulou A, Lane C, Baudler M, Fox NC, Cummings JL, Fontoura P, Doody RS; GRADUATE I and II Investigators and the Gantenerumab Study Group [incl. Ludolph AC]. Two Phase 3 Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023;389(20):1862-1876 doi: 10.1056/NEJMoa2304430
 14. Becker W, Behler A, Vintonyak O, Kassubek J. Patterns of small involuntary fixation saccades (SIFs) in different neurodegenerative diseases: the role of noise. *Exp Brain Res* 2023;241(7):1821-1833 doi: 10.1007/s00221-023-06633-6

15. Bede P, Lulé D, Müller HP, Tan EL, Dorst J, Ludolph AC, Kassubek J. Presymptomatic grey matter alterations in ALS kindreds: a computational neuroimaging study of asymptomatic C9orf72 and SOD1 mutation carriers. *J Neurol* 2023;270(9):4235-4247 doi: 10.1007/s00415-023-11764-5
16. Behler A, Müller HP, Ludolph AC, Kassubek J. Diffusion Tensor Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Machine Learning for Biomarker Development. *Int J Mol Sci* 2023;24(3):1911 doi: 10.3390/ijms24031911 epubli
17. Biljecki M, Eisenhut K, Beltrán E, Winklmeier S, Mader S, Thaller A, Eichhorn P, Steininger P, Flierl-Hecht A, Lewerenz J, Kümpfel T, Kerschensteiner M, Meinel E, Thaler FS. Antibodies Against Glutamic Acid Decarboxylase 65 Are Locally Produced in the CSF and Arise During Affinity Maturation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10(3):e200090 doi: 10.1212/NXI.0000000000200090. Print 2023 May.
18. Bocchetta M, Todd EG, Bouzigues A, Cash DM, Nicholas JM, Convey RS, Russell LL, Thomas DL, Malone IB, Iglesias JE, van Swieten JC, Jiskoot LC, Seelaar H, Borroni B, Galimberti D, Sanchez-Valle R, Laforce R, Moreno F, Synofzik M, Graff C, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe JB, Vandenberghe R, Finger E, Tagliavini F, de Mendonça A, Santana I, Butler CR, Ducharme S, Gerhard A, Danek A, Levin J, Otto M, Sorbi S, Le Ber I, Pasquier F, Rohrer JD; Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). Structural MRI predicts clinical progression in presymp-
tomatic genetic frontotemporal dementia: findings from the Genetic Frontotemporal dementia Initiative co-hort. *Brain Commun* 2023;5(2):fcad061 doi: 10.1093/braincomms/fcad061 epubli
19. Bolborea M, Vercruyse P, Daria T, Reiners JC, Alami NO, Guillot SJ, Dieterlé S, Sinniger J, Scekic-Zahirovic J, Londo A, Arcay H, Goy MA, de Tapia CN, Thal DR, Shibuya K, Otani R, Arai K, Kuwabara S, Ludolph AC, Roselli F, Yilmazer-Hanke D, Dupuis L. Loss of hypothalamic MCH decreases food intake in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2023;145(6):773-791 doi: 10.1007/s00401-023-02569-x ppublish
20. Brauchle F, Rapp D, Senel M, Huss A, Dreyhaupt J, Klose V, Süße M, Stürner KH, Leyboldt F, Tu-mani H, Lewerenz J. Clinical associations and characteristics of the polyspecific intrathecal immune response in elderly patients with non-multiple sclerosis chronic autoimmune-inflammatory neurological diseases - a retrospective cross-sectional study. *Front Neurol* 2023;14:1193015 doi: 10.3389/fneur.2023.1193015
21. Brockmann SJ, Buck E, Casoli T, Meirelles JL, Ruf WP, Fabbietti P, Holzmann K, Weishaupt JH, Ludolph AC, Conti F, Danzer KM. Mitochondrial genome study in blood of maternally inherited ALS cases. *Hum Genomics* 2023;17(1):7 doi: 10.1186/s40246-023-00516-1
22. Bussy A, Levy JP, Best T, Patel R, Cupo L, Van Langenhove T, Nielsen JE, Pijnenburg Y, Waldö ML, Remes AM, Schroeter ML, Santana I, Pasquier F, Otto M, Danek A, Levin J, Le Ber I, Van-denberghe

- R, Synofzik M, Moreno F, de Mendonça A, Sanchez-Valle R, Laforce R, Langheinrich T, Gerhard A, Graff C, Butler CR, Sorbi S, Jiskoot L, Seelaar H, van Swieten JC, Finger E, Tartaglia MC, Masellis M, Tiraboschi P, Galimberti D, Borroni B, Rowe JB, Bocchetta M, Rohrer JD, Devenyi GA, Chakravarty MM, Ducharne S; GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). Cerebellar and subcortical atrophy contribute to psychiatric symptoms in frontotem-poral dementia. *Hum Brain Mapp* 2023;44(7):2684-2700 doi: 10.1002/hbm.26220 ppublish
23. Catanese A, Rajkumar S, Sommer D, Masrori P, Hersmus N, Van Damme P, Witzel S, Ludolph A, Ho R, Boeckers TM, Mulaw M. Multiomics and machine-learning identify novel transcriptional and mutational signatures in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2023;146(9):3770-3782 doi: 10.1093/brain/awad075
24. Chapman CA, Polyakova M, Mueller K, Weise C, Fassbender K, Fließbach K, Kornhuber J, Lauer M, Anderl-Straub S, Ludolph A, Prudlo J, Staiger A, Synofzik M, Wiltfang J, Riedl L, Diehl-Schmid J, Otto M, Danek A; FTLD Consortium Germany; Hartwigsen G, Schroeter ML. Structural correlates of language processing in primary progressive aphasia. *Brain Comm* 2023;5(2):fcad076 doi: 10.1093/braincomms/fcad076 epublish
25. Ciećwierska K, Lulé D, Helczyk O, Nieporęcki K, Bielecki M, Baader S, Ludolph AC, Kuźma-Kozakiewicz M. Religiosity in patients with amyotrophic lateral sclerosis, a cross-country comparison. *Qual Life Res* 2023;32(8):2235-2246 doi: 10.1007/s11136-023-03383-4
26. Ciećwierska K, Lulé D, Bielecki M, Helczyk O, Maksymowicz-Śliwińska A, Finsel J, Nieporęcki K, Andersen PM, Ludolph AC, Kuźma-Kozakiewicz M. Quality of life and depression in patients with amyotrophic lateral sclerosis - does the country of origin matter? *BMC Palliat Care* 2023;22(1):72 doi: 10.1186/s12904-023-01189-2 epublish
27. de Coo IFM, Jesse S, Le TL, Sala C; European Phelan-McDermid syndrome consortium. Consensus recommendations on Epilepsy in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet* 2023 Jun;66(6):104746 doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104746
28. Del Chicca F, Richter H, Müller HP, Kassubek J. MRI-based quantification of adipose tissue distribution in healthy adult cats during body weight gain. *Front Vet Sci* 2023;10:1150085 doi: 10.3389/fvets.2023.1150085 epublish
29. Dorst J, Weydt P, Brenner D, Witzel S, Kandler K, Huss A, Herrmann C, Wiesenfarth M, Knehr A, Günther K, Müller K, Weishaupt JH, Prudlo J, Forsberg K, Andersen PM, Rosenbohm A, Schuster J, Roselli F, Dupuis L, Mayer B, Tumanı H, Kassubek J, Ludolph AC. Metabolic alterations precede neurofilament changes in presymptomatic ALS gene carriers. *EBioMedicine* 2023;90:104521 doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104521 ppublish
30. Duchow A, Bellmann-Strobl J, Friede T, Aktas O, Angstwurm K, Ayzenberg I, Berthele A, Dawin E, Engels D, Fischer K, Fläskamp M, Gighlhuber K, Grothe M, Havla J,

- Hümmert MW, Jarius S, Kaste M, Kern P, Kleiter I, Klotz L, Korporal-Kuhnke M, Kraemer M, Krumbholz M, Kümpfel T, Lohmann L, Ringelstein M, Rommer P, Schindler P, Schubert C, Schwake C, Senel M, Then Bergh F, Tkachenko D, Tumani H, Trebst C, Vardakas I, Walter A, Warnke C, Weber MS, Wickel J, Wildemann B, Winkelmann A, Paul F, Stellmann JP, Häußler V; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Time to Disability Milestones and Annualized Relapse Rates in NMOSD and MOGAD. *Ann Neurol* 2023 Dec 12. doi: 10.1002/ana.26858. Online ahead of print
31. Erhart DK, Ludolph AC, Althaus K. RCVS: by clinicians for clinicians-a narrative review. *J Neurol* 2023;270(2):673-688 doi: 10.1007/s00415-022-11425-z ppublish
 32. Erhart DK, Klose V, Schäper T, Tumani H, Senel M. CXCL13 in Cerebrospinal Fluid: Clinical Value in a Large Cross-Sectional Study *Int J Mol Sci* 2023;25(1):425 doi: 10.3390/ijms25010425
 33. Estevez-Fraga C, Elmalem MS, Papoutsi M, Durr A, Rees EM, Hobbs NZ, Roos RAC, Landwehrmeyer B, Leavitt BR, Langbehn DR, Scahill RI, Rees G, Tabrizi SJ, Gregory S. Progressive alterations in white matter microstructure across the timecourse of Huntington's disease. *Brain Behav* 2023;13(4):e2940 doi: 10.1002/brb3.2940 ppublish
 34. Estevez-Fraga C, Altmann A, Parker CS, Scahill RI, Costa B, Chen Z, Manzoni C, Zarkali A, Durr A, Roos RAC, Landwehrmeyer B, Leavitt BR, Rees G, Tabrizi SJ, McColgan P. Genetic topography and cortical cell loss in Huntington's disease link development and neurodegeneration. *Brain* 2023;146(11):4532-4546 doi: 10.1093/brain/awad275
 35. Fahmy N, Müller K, Andersen PM, Marklund SL, Otto M, Ludolph AC, Hamdi N. A novel homozygous p.Ser69Pro SOD1 mutation causes severe young-onset ALS with decreased enzyme activity. *J Neurol* 2023;270(3):1770-1773 doi: 10.1007/s00415-022-11489-x ppublish
 36. Fazeli B, Huss A, Gómez de San José N, Otto M, Tumani H, Halbigbauer S. Development of an ultrasensitive microfluidic assay for the analysis of Glial fibrillary acidic protein (GFAP) in blood. *Front Mol Biosci* 2023;10:1175230 doi: 10.3389/fmolb.2023.1175230 epubli
 37. Feil K, Berndt MT, Wunderlich S, Maegerlein C, Bernkopf K, Zimmermann H, Herzberg M, Tiedt S, Küpper C, Wischmann J, Schönecker S, Dimitriadis K, Liebig T, Dieterich M, Zimmer C, Kellert L, Boeckh-Behrens T; GSR Investigators [incl. Ludolph A]. Endovascular thrombectomy for basilar artery occlusion stroke: Analysis of the German Stroke Registry-Endovascular Treatment. *Eur J Neurol* 2023;30(5):1293-1302 doi: 10.1111/ene.15694
 38. Finger E, Malik R, Bocchetta M, Coleman K, Graff C, Borroni B, Masellis M, Laforce R, Greaves CV, Russell LL, Convery RS, Bouzigues A, Cash DM, Otto M, Synofzik M, Rowe JB, Galimberti D, Tiraboschi P, Bartha R, Shoesmith C, Tartaglia MC, van Swieten JC, Seelaar H, Jiskoot LC, Sorbi S, Butler CR, Gerhard A, Sanchez-

- Valle R, de Mendonça A, Moreno F, Vandenberghe R, Le Ber I, Levin J, Pasquier F, Santana I, Rohrer JD, Ducharme S; Genetic FTD Initiative, GENFI. Neurodevelopmental effects of genetic frontotemporal dementia in young adult mutation carriers. *Brain* 2023;146(5):2120-2131 doi: 10.1093/brain/awac446
39. Finsel J, Uttner I, Vázquez Medrano CR, Ludolph AC, Lulé D. Cognition in the course of ALS—a meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2023;24(1-2):2-13 doi: 10.1080/21678421.2022.2101379 ppublish
40. Finsel J, Winroth I, Cieciewska K, Helczyk O, Stenberg EA, Häggström AC, Ludolph AC, Uttner I, Semb O, Pilczuk B, Szejko N, Rosentul S, Lulé D, Kuźma-Kozakiewicz M, Andersen PM. Determining impairment in the Swedish, Polish and German ECAS: the importance of adjusting for age and education. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2023;24(5-6):475-48 doi: 10.1080/21678421.2023.2192248
41. Fissolo N, Benkert P, Sastre-Garriga J, Mongay-Ochoa N, Vilaseca-Jolonch A, Llufríu S, Blanco Y, Hegen H, Berek K, Perez-Miralles F, Rejdak K, Villar LM, Monreal E, Alvarez-Lafuente R, Soylyu OK, Abdelhak A, Bachhuber F, Tumani H, Martínez-Yélamos S, Sánchez-López AJ, García-Merino A, Gutiérrez L, Castillo-Trivino T, Lycke J, Rosenstein I, Furlan R, Filippi M, Téllez N, Ramió-Torrentà L, Lünnemann JD, Wiendl H, Eichau S, Khalil M, Kuhle J, Montalban X, Comabella M. Serum biomarker levels predict disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023 Nov 8:jnnp-2023-332251. doi: 10.1136/jnnp-2023-332251. Online ahead of print.
42. Flotats-Bastardas M, Bitzan L, Grell C, Martakis K, Winter B, Zemlin M, Wurster CD, Uzelac Z, Weiß C, Hahn A. Paradoxical increase of neurofilaments in SMA patients treated with onasemnogene abeparvovec-xioi. *Front Neurol* 2023;14:1269406 doi: 10.3389/fneur.2023.1269406
43. Foucher J, Winroth I, Lovik A, Sennfält S, Pereira JB, Fang F, Lule D, Andersen PM, Ingre C. Validity and reliability measures of the Swedish Karolinska version of the Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (SK-ECAS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2023 Jul 31:1-6. doi: 10.1080/21678421.2023.2239857 Online ahead of print.
44. Gallus M, Roll W, Dik A, Barca C, Zinnhardt B, Hicking G, Mueller C, Naik VN, Anstötz M, Krämer J, Rolfes L, Wachsmuth L, Pitsch J, van Loo KMJ, Räuber S, Okada H, Wimberley C, Strippel C, Gölombek KS, Johnen A, Kovac S, Groß CC, Backhaus P, Seifert R, Lewerenz J, Surges R, Elger CE, Wiendl H, Ruck T, Becker AJ, Faber C, Jacobs AH, Bauer J, Meuth SG, Schäfers M, Melzer N. Translational imaging of TSP0 reveals pronounced innate inflammation in human and murine CD8 T cell-mediated limbic encephalitis. *Sci Adv* 2023;9(23):eabq7595 doi: 10.1126/sciadv.abq7595
45. Gövert F, Abrante L, Becktepe J, Balint B, Ganos C, Hofstadt-van

- Oy U, Krogias C, Varley J, Irani SR, Paneva S, Titulaer MJ, de Vries JM, Boon AJW, Schreurs MWJ, Joubert B, Honnorat J, Vogrig A, Ariño H, Sabater L, Dalmau J, Scotton S, Jacob S, Melzer N, Bien CG, Geis C, Lewerenz J, Prüss H, Wandinger KP, Deuschl G, Leypoldt F. Distinct movement disorders in contactin-associated-protein-like-2 antibody-associated autoimmune encephalitis. *Brain* 2023 Feb 13;146(2):657-667 doi: 10.1093/brain/awac276 ppublish
46. Grüter T, Möllers FE, Tietz A, Dargvainiene J, Melzer N, Heidbreder A, Strippel C, Kraft A, Höftberger R, Schöberl F, Thaler FS, Wickel J, Chung HY, Seifert F, Tschernatsch M, Nagel M, Lewerenz J, Jarius S, Wildemann BC, de Azevedo L, Heidenreich F, Heusgen R, Hofstadt-van Oy U, Linsa A, Maaß JJ, Menge T, Ringelstein M, Pedrosa DJ, Schill J, Seifert-Held T, Seitz C, Tonner S, Urbanek C, Zittel S, Markewitz R, Korporal-Kuhnke M, Schmitter T, Finke C, Brüggemann N, Bien CI, Kleiter I, Gold R, Wandinger KP, Kuhlensäumer G, Leypoldt F, Ayzenberg I; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE). Clinical, serological and genetic predictors of response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease. *Brain* 2023;146(2):600-611 doi: 10.1093/brain/awac090 ppublish
47. Hapfelmeier A, On BI, Mühlau M, Kirschke JS, Berthele A, Gasperi C, Mansmann U, Wuschek A, Busas M, Boeker M, Bayas A, Senel M, Havla J, Kowarik MC, Kuhn K, Gatz I, Spengler H, Wiestler B, Grundl L, Sepp D, Hemmer B. Retrospective cohort study to devise a treatment decision score predicting adverse 24-month radiological activity in early multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864231161892 doi: 10.1177/17562864231161892
48. Hebestreit S, Schwahn J, Sandikci V, Maros ME, Valkadinov I, Yilmaz R, Eckrich L, Loghmani SB, Lesch H, Conrad J, Wenz H, Ebert A, Brenner D, Weishaupt JH. PSEN1/SLC20A2 double mutation causes early-onset Alzheimer's disease and primary familial brain calcification co-morbidity. *Neurogenetics* 2023;24(3):209-213 doi: 10.1007/s10048-023-00723-x
49. Hebestreit H, Lapstich AM, Brandstetter L, Krauth C, Deckert J, Haas K, Pfister L, Witt S, Schippers C, Dieris-Hirche J, Maisch T, Tüscher O, Bârlescu L, Berger A, Berneburg M, Britz V, Deibele A, Graeßner H, Gundel H, Heuft G, Lücke T, Mundlos C, Quitmann J, Rutsch F, Schubert K, Schulz JB, Schweiger S, Zeidler C, Zeltner L, de Zwan M; ZSE-DUO Working Group. Effect of the addition of a mental health specialist for evaluation of undiagnosed patients in centres for rare diseases (ZSE-DUO): a prospective, controlled trial with a two-phase cohort design. *EClinicalMedicine* 2023;65:102260 doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102260
50. Hegen H, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, Khalil M, Saadeh R, Teunissen C, Tumani H, Villar LM, Willrich MAV, Zetterberg H, Deisenhammer F. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Mult Scler* 2023;29(2):182-195 doi: 10.1177/13524585221134217

- ppublish
51. Hegen H, Walde J, Berek K, Arambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, Khalil M, Saadeh R, Teunissen C, Tumani H, Villar LM, Willrich MAV, Zetterberg H, Deisenhammer F. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler* 2023;29(2):169-181 doi: 10.1177/13524585221134213 ppublish
 52. Heinrich F, Cordts I, Günther R, Stolte B, Zeller D, Schröter C, Weyen U, Regensburger M, Wolf J, Schneider I, Hermann A, Metelmann M, Kohl Z, Linker RA, Koch JC, Radelfahr F, Schönfelder E, Gardt P, Mohajer-Peseschkian T, Osmanovic A, Klopstock T, Dorst J, Ludolph AC, Schöffski O, Boentert M, Hagenacker T, Deschauer M, Lingor P, Petri S, Schreiber-Katz O. Economic evaluation of Motor Neuron Diseases: a nationwide cross-sectional analysis in Germany. *J Neurol* 2023 ;270(10):4922-4938 doi: 10.1007/s00415-023-11811-1
 53. Hooshmand B, Appold F, Fissler P, Perneckzy R, Otto M, Tumani H, Kivipelto M, von Arnim CAF. Markers of Vitamin B12 Status in Relation to Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease and Cognitive Performance. *Ann Neurol* 2023;94(2):223-231 doi: 10.1002/ana.26673
 54. Hümmert MW, Stern C, Paul F, Duchow A, Bellmann-Strobl J, Ayzenberg I, Schwake C, Kleiter I, Hellwig K, Jarius S, Wildemann B, Senel M, Berthele A, Giglhuber K, Luessi F, Grothe M, Klotz L, Schülke R, Gingele S, Faiss JH, Walter A, Warnke C, Then Bergh F, Aktas O, Ringelstein M, Stellmann JP, Häußler V, Havla J, Pellkofer H, Kümpfel T, Kopp B, Trebst C. Cognition in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: A prospective multicentre study of 217 patients (CogniNMO-Study). *Mult Scler* 2023;29(7):819-831doi: 10.1177/13524585231151212
 55. Hümmert MW, Bütow F, Tkachenko D, Ayzenberg I, Pakeerathan T, Hellwig K, Klotz L, Häußler V, Stellmann JP, Warnke C, Goereci Y, Etgen T, Luessi F, Bronzlik P, Gingele S, Lauenstein AS, Kleiter I, Rommer PS, Paul F, Bellmann-Strobl J, Duchow A, Then Bergh F, Pul R, Walter A, Pellkofer H, Kümpfel T, Pomsch M, Kraemer M, Albrecht P, Aktas O, Ringelstein M, Senel M, Giglhuber K, Berthele A, Jarius S, Wildemann B, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Effects of the COVID-19 Pandemic on Patients With NMO Spectrum Disorders and MOG-Antibody-Associated Diseases: COPANMO(G)-Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10(2):e200082 doi: 10.1212/NXI.000000000200082
 56. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Giglhuber K, Häußler V, Havla J, Hellwig K, Hümmert MW, Kleiter I, Klotz L, Krumbholz M, Kümpfel T, Paul F, Ringelstein M, Ruprecht K, Senel M, Stellmann JP, Bergh FT, Tumani H, Wildemann B, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica

- Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol* 2023;270(7):3341-3368 doi: 10.1007/s00415-023-11634-0
57. Jesse S, Müller HP, Huppertz HJ, Andres S, Ludolph AC, Schön M, Boeckers TM, Kassubek J. Neurodegeneration or dysfunction in Phelan-McDermid syndrome? A multimodal approach with CSF and computational MRI. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):274 doi: 10.1186/s13023-023-02863-7
 58. Jesse S, Kuhlmann L, Hildebrand LS, Magelssen H, Schmaus M, Timmermann B, Andres S, Fietkau R, Distel LV. Increased Radiation Sensitivity in Patients with Phelan-McDermid Syndrome. *Cells* 2023;12(5):820 doi: 10.3390/cells12050820
 59. Jiskoot LC, Russell LL, Peakman G, Convery RS, Greaves CV, Bocchetta M, Poos JM, Seelaar H, Giannini LAA, van Swieten JC, van Minkelen R, Pijnenburg YAL, Rowe JB, Borroni B, Galimberti D, Masellis M, Tartaglia C, Finger E, Butler CR, Graff C, Laforce R Jr, Sanchez-Valle R, de Mendonça A, Moreno F, Synofzik M, Vandenberghe R, Ducharme S, le Ber I, Levin J, Otto M, Pasquier F, Santana I, Cash DM, Thomas D, Rohrer JD; Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). The Benson Complex Figure Test detects deficits in visuoconstruction and visual memory in symptomatic familial frontotemporal dementia: A GENFI study. *J Neurol Sci* 2023;446:120590 doi: 10.1016/j.jns.2023.120590 ppublish
 60. Kassubek R, Lulé D, Ludolph AC, Kassubek J, Müller HP. Bevacizumab is associated with cerebral microstructural alterations: a DTI study in high-grade glioma. *Front Neurol* 2023;14:1191226 doi: 10.3389/fneur.2023.1191226 epublish
 61. Kassubek J, Stocchi F, Martinez EB, Pahwa R, Ondo W, Zhang Y, Bowling A, Pappert E, Isaacson S, Wu S; CTH-302 Study Investigators*. Feasibility of home dose optimization of apomorphine sublingual film in Parkinson's disease patients with OFF episodes: results from the dose-optimization phase of an open-label, randomized crossover study. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864231209240 doi: 10.1177/17562864231209240
 62. Klein M, Abdel-Hadi C, Bühler R, Grabein B, Linn J, Nau R, Salzberger B, Schlüter D, Schwager K, Tumani H, Weber J, Pfister HW. German guidelines on community-acquired acute bacterial meningitis in adults. *Neurol Res Pract* 2023;5(1):44 doi: 10.1186/s42466-023-00264-6
 63. Klose V, Jesse S, Lewerenz J, Kassubek J, Dorst J, Tumani H, Ludolph AC, Roselli F. CSF oligoclonal IgG bands are not associated with ALS progression and prognosis. *Front Neurol* 2023;14:1170360 doi: 10.3389/fneur.2023.1170360 epublish
 64. Kocar TD, Denking M, Kassubek J. Neuroimaging and machine learning for brain age estimation. *Aging (Albany NY)*. 2023 Apr 28;15(8):2822-2823 doi: 10.18632/aging.204694 ppublish
 65. Kouba T, Frank W, Tykalova T, Mühlböck A, Klempf J, Lindenberg KS, Landwehrmeyer GB, Rusz J. Speech biomarkers in Huntington's

- disease: A cross-sectional study in pre-symptomatic, prodromal and early manifest stages. *Eur J Neurol* 2023;30(5):1262-1271 doi: 10.1111/ene.15726
66. Krämer HH, Bücker P, Jeibmann A, Richter H, Rosenbohm A, Jeske J, Baka P, Geber C, Wassenberg M, Fangerau T, Karst U, Schänzer A, van Thriel C. Gadolinium contrast agents: dermal deposits and potential effects on epidermal small nerve fibers. *J Neurol*. 2023 Aug;270(8):3981-3991 doi: 10.1007/s00415-023-11740-z
67. Kruse C, Maier F, Spottke A, Bach JP, Bartels C, Buerger K, Fellgiebel A, Fliessbach K, Frölich L, Hausner L, Hellmich M, Klöppel S, Klostermann A, Kornhuber J, Laske C, Peters O, Priller J, Richter-Schmidinger T, Schneider A, Shah-Hosseini K, Teipel S, von Arnim CAF, Wiltfang J, van der Worp H, Dodel R, Jessen F. Apathy in patients with Alzheimer's disease is a cost-driving factor. *Alzheimers Dement* 2023;19(7):2853-2864 doi: 10.1002/alz.12915
68. Kühlwein JK, Ruf WP, Kandler K, Witzel S, Lang C, Mulaw MA, Eki-ci AB, Weishaupt JH, Ludolph AC, Grozdanov V, Danzer KM. ALS is imprinted in the chromatin accessibility of blood cells. *Cell Mol Life Sci* 2023;80(5):131 doi: 10.1007/s00018-023-04769-w epublish
69. Kutzsche J, Schemmert S, Bujnicki T, Zafiu C, Halbgebauer S, Kraemer-Schulien V, Pils M, Blömeke L, Post J, Kulawik A, Jürgens D, Rossberg WM, Hümpel M, Bannach O, Otto M, Araujo JA, Willuweit A, Willbold D. Oral treatment with the all-d-peptide RD2 enhances cognition in aged beagle dogs - A model of sporadic Alzheimer's disease. *Heliyon* 2023;9(8):e18443 doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18443
70. Lampe L, Huppertz HJ, Anderl-Straub S, Albrecht F, Ballarini T, Bisenius S, Mueller K, Niehaus S, Fassbender K, Fliessbach K, Jahn H, Kornhuber J, Lauer M, Prudlo J, Schneider A, Synofzik M, Kassubek J, Danek A, Villringer A, Diehl-Schmid J, Otto M, Schroeter ML; FTLD Consortium Germany. Multiclass prediction of different dementia syndromes based on multicentric volumetric MRI imaging. *Neuroimage Clin* 2023;37:103320 doi: 10.1016/j.nicl.2023.103320 ppublish
71. Lange J, Gillham O, Flower M, Ging H, Eaton S, Kapadia S, Neueder A, Duchen MR, Ferretti P, Tabrizi SJ. PolyQ length-dependent metabolic alterations and DNA damage drive human astrocyte dysfunction in Huntington's disease. *Prog Neurobiol* 2023;225:102448 doi: 10.1016/j.pneurobio.2023.102448
72. Lapp HS, Freigang M, Hagenacker T, Weiler M, Wurster CD, Günther R. Biomarkers in 5q-associated spinal muscular atrophy-a narrative review. *J Neurol*.2023;270(9):4157-4178 doi: 10.1007/s00415-023-11787-y
73. Lehrieder D, Müller HP, Kassubek J, Hecht N, Thomalla G, Michalski D, Gattringer T, Wartenberg KE, Schultze-Amberger J, Huttner H, Kuramatsu JB, Wunderlich S, Steiner HH, Weissenborn K, Heck S, Günther A, Schneider H, Poli S, Dohmen C, Woitzik J, Jüttler E, Neugebauer H; DESTINY-R (Decompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the

- middle cerebral artery - Registry) Study Group and IGNITE (Initiative of German NeuroIntensive Trial Engagement) Study Group. Large diameter hemicraniectomy does not improve long-term outcome in malignant infarction. *J Neurol* 2023;270(8):4080-4089 doi: 10.1007/s00415-023-11766-3
74. Li S, Olde Heuvel F, Rehman R, Aousji O, Froehlich A, Li Z, Jark R, Zhang W, Conquest A, Woelfle S, Schoen M, O Meara CC, Reinhardt RL, Voehringer D, Kassubek J, Ludolph A, Huber-Lang M, Knöll B, Morganti-Kossmann MC, Brockmann MM, Boeckers T, Roselli F. Interleukin-13 and its receptor are synaptic proteins involved in plasticity and neuroprotection. *Nat Commun* 2023;14(1):200 doi: 10.1038/s41467-023-35806-8 epublish
75. Lombardo FL, Spila Alegiani S, Mayer F, Cipriani M, Lo Giudice M, Ludolph AC, McDermott CJ, Corcia P, Van Damme P, Van den Berg LH, Hardiman O, Nicolini G, Vanacore N, Dickie B, Albanese A, Puopolo M; TUDCA-ALS Study Group. A randomized double-blind clinical trial on safety and efficacy of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) as add-on treatment in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis (ALS): the statistical analysis plan of TUDCA-ALS trial. *Trials* 2023;24(1):792 doi: 10.1186/s13063-023-07638-w
76. Logroscino G, Piccininni M, Graff C, Hardiman O, Ludolph AC, Moreno F, Otto M, Remes AM, Rowe JB, Seelaar H, Solje E, Stefanova E, Traykov L, Jelic V, Rydell MT, Pender N, Anderl-Straub S, Barandiaran M, Gabilondo A, Krüger J, Murley AG, Rittman T, van der Ende EL, van Swieten JC, Hartikainen P, Stojmenovic GM, Mehrabian S, Benussi L, Alberici A, Dell'Abate MT, Zecca C, Borroni B; FRONTIERS group. Incidence of Syndromes Associated With Frontotemporal Lobar Degeneration in 9 European Countries. *JAMA Neurol* 2023;80(3):279-86 doi: 10.1001/jamaneurol.2022.5128 ppublish
77. Ludolph AC, Grandjean H, Reviere E, De Micheli V, Bianchi C, Cardosi L, Russ H, Silani V. The preferences of people with amyotrophic lateral sclerosis on riluzole treatment in Europe. *Sci Rep* 2023;13(1):22497 doi: 10.1038/s41598-023-49424-3
78. Ludolph A, Dupuis L, Kasarskis E, Steyn F, Ngo S, McDermott C. Nutritional and metabolic factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2023;19(9):511-524 doi: 10.1038/s41582-023-00845-8
79. Lutfullin I, Eveslage M, Bittner S, Antony G, Flaskamp M, Luessi F, Salmen A, Gisevius B, Klotz L, Korsukewitz C, Berthele A, Groppe S, Then Bergh F, Wildemann B, Bayas A, Tumani H, Meuth SG, Trebst C, Zettl UK, Paul F, Heesen C, Kuempfel T, Gold R, Hemmer B, Zipp F, Wiendl H, Lünemann JD; German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS). Association of obesity with disease outcome in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;94(1):57-61 doi: 10.1136/jnnp-2022-329685 ppublish
80. Madlener M, Strippel C, Thaler FS, Doppler K, Wandinger KP, Lewerenz J, Ringelstein M, Roessling R, Menge T, Wickel J, Kel-

- lingshaus C, Mues S, Kraft A, Linsa A, Tauber SC, Berg FT, Gerner ST, Paliantonis A, Finke A, Priller J, Schirotzek I, Süße M, Sühs KW, Urbanek C, Senel M, Sommer C, Kuempfel T, Pruess H, Fink GR, Leyboldt F, Melzer N, Malter MP; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE). Glutamic acid decarboxylase antibody-associated neurological syndromes: Clinical and antibody characteristics and therapy response. *J Neurol Sci* 2023;445:120540 doi: 10.1016/j.jns.2022.120540
81. Maksymowicz-Śliwińska A, Lulé D, Nieporęcki K, Ciećwierska K, Ludolph AC, Kuźma-Kozakiewicz M. The quality of life and depression in primary caregivers of patients with amyotrophic lateral sclerosis is affected by patient-related and culture-specific conditions. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2023;24(3-4):317-326 doi: 10.1080/21678421.2022.2126322 ppublish
82. Maksymowicz-Śliwińska A, Lulé D *Neurol*, Nieporęcki K, Ciećwierska K, Ludolph AC *Neurol*, Kuźma-Kozakiewicz M. Attitudes of caregivers towards prolonging and shortening life in advanced stages of amyotrophic lateral sclerosis. *Folia Neuropathol* 2023; 61(4): 349-359 doi: 10.5114/fn.2023.130444 ppublish
83. Marxreiter F, Lambrecht V, Mennecke A, Hanspach J, Jukic J, Regensburger M, Herrler J, German A, Kassubek J, Grön G, Müller HP, Laun FB, Dörfler A, Winkler J, Schmidt MA. Parkinson's disease or multiple system atrophy: potential separation by quantitative susceptibility mapping. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864221143834 doi: 10.1177/17562864221143834 epublish
84. Massa F, Martinuzzo C, Gómez de San José N, Pelagotti V, Kreshpa W, Abu-Rumeileh S, Barba L, Mattioli P, Orso B, Brugnolo A, Girtler N, Vigo T, Arnaldi D, Serrati C, Uccelli A, Morbelli S, Chincarini A, Otto M, Pardini M. Cerebrospinal fluid NPTX2 changes and relationship with regional brain metabolism metrics across mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2023 Dec 29. doi: 10.1007/s00415-023-12154-7. Online ahead of print.
85. McColgan P, Thobhani A, Boak L, Schobel SA, Nicotra A, Palermo G, Trundell D, Zhou J, Schlegel V, Sanwald Ducray P, Hawellek DJ, Dorn J, Simillion C, Lindemann M, Wheelock V, Durr A, Anderson KE, Long JD, Wild EJ, Landwehrmeyer GB, Leavitt BR, Tabrizi SJ, Doody R; GENERATION HD1 Investigators. Tominersen in Adults with Manifest Huntington's Disease. *N Engl J Med* 2023;389(23):2203-2205 doi: 10.1056/NEJMc2300400
86. Megat S, Mora N, Sanogo J, Roman O, Catanese A, Alami NO, Freischmidt A, Mingaj X, De Calbiac H, Muratet F, Dirrig-Grosch S, Dieterle S, Van Bakel N, Müller K, Sieverding K, Weishaupt J, Andersen PM, Weber M, Neuwirth C, Margelisch M, Sommacal A, Van Eijk KR, Veldink JH; Project Mine Als Sequencing Consortium; Lautrette G, Couratier P, Camuzat A, Le Ber I, Grassano M, Chio A, Boeckers T, Ludolph AC,

- Roselli F, Yilmazer-Hanke D, Millicamps S, Kabashi E, Storkebaum E, Sellier C, Dupuis L. Integrative genetic analysis illuminates ALS heritability and identifies risk genes. *Nat Commun* 2023;14(1):342 doi: 10.1038/s41467-022-35724-1 epublish
87. Menge S, Decker L, Freischmidt A. Restoring expression of Stathmin-2: a novel strategy to treat TDP-43 proteinopathies. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):266 doi: 10.1038/s41392-023-01533-1
88. Meyer T, Salkic E, Grehl T, Weyen U, Kettemann D, Weydt P, Günther R, Lingor P, Koch JC, Petri S, Hermann A, Prudlo J, Großkreutz J, Baum P, Boentert M, Metelmann M, Norden J, Cordts I, Weishaupt JH, Dorst J, Ludolph A, Koc Y, Walter B, Münch C, Spittel S, Dreger M, Maier A, Körtvélyessy P. Performance of serum neurofilament light chain in a wide spectrum of clinical courses of amyotrophic lateral sclerosis—a cross-sectional multicenter study. *Eur J Neurol* 2023;30(6):1600-1610 doi: 10.1111/ene.15773 ppublish
89. Michels S, Kurz D, Rosenbohm A, Peter RS, Just S, Bänzner H, Börtlein A, Dettmers C, Gold HJ, Kohler A, Naumann M, Ratzka P, Ludolph AC, Rothenbacher D, Nagel G, Dorst J; ALS Registry Swabia Study Group. Association of blood lipids with onset and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: results from the ALS Swabia registry. *J Neurol* 2023;270(6):3082-3090 doi: 10.1007/s00415-023-11630-4 ppublish
90. Miralles AJ, Unger N, Kannaiyan N, Rossner MJ, Dimou L. Analysis of the GPR17 receptor in NG2-glia under physiological conditions unravels a new subset of oligodendrocyte progenitor cells with distinct functions. *Glia* 2023; 71(6): 1536-1552 doi: 10.1002/glia.24356 ppublish
91. Möhn N, Mahjoub S, Duzzi L, Narten E, Grote-Levi L, Körner G, Seeliger T, Beutel G, Bollmann BA, Wirth T, Huss A, Tumani H, Grimmelmann I, Gutzmer R, Ivanyi P, Skripuletz T; ICOG-CCH (Immune Cooperative Oncology Group; Comprehensive Cancer Center Hannover). Monocyte chemoattractant protein 1 as a potential biomarker for immune checkpoint inhibitor-associated neurotoxicity. *Cancer Med* 2023;12(8):9373-9383 doi: 10.1002/cam4.5695 ppublish
92. Moonen S, Koper MJ, Van Schoor E, Schaeverbeke JM, Vandenberghe R, von Arnim CAF, Tousseyn T, De Strooper B, Thal DR. Pyroptosis in Alzheimer's disease: cell type-specific activation in microglia, astrocytes and neurons. *Acta Neuropathol* 2023;145(2):175-195 doi: 10.1007/s00401-022-02528-y ppublish
93. Morton L, Arndt P, Garza AP, Henneicke S, Mattern H, Gonzalez M Dityatev A, Yilmazer-Hanke D, Schreiber S, Dunay IR. Spatiotemporal dynamics of microglia phenotype in human and murine cSVD: impact of acute and chronic hypertensive states. *Acta Neuropathol Commun* 2023; 11(1): doi: 10.1186/s40478-023-01672-0 epublish
94. Mühlbäck A, Mana J, Wallner M, Frank W, Lindenberg KS, Hoffmann R, Klempířová O, Klempíř

- J, Landwehrmeyer GB, Bezdicsek O; REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network, the Enroll-HD investigators. Establishing normative data for the evaluation of cognitive performance in Huntington's disease considering the impact of gender, age, language, and education. *J Neurol* 2023;270(10):4903-4913 doi: 10.1007/s00415-023-11823-x
95. Mueller S, Decker L, Menge S, Ludolph AC, Freischmidt A. The Fragile X Protein Family in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Neurobiol* 2023;60(7):3898-3910 doi: 10.1007/s12035-023-03330-x
96. Müller HP, Behler A, Münch M, Dorst J, Ludolph AC, Kassubek J. Sequential alterations in diffusion metrics as correlates of disease severity in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2023;270(4):2308-2313 doi: 10.1007/s00415-023-11582-9 ppublish
97. Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, Vijverberg EGB, De Deyn PP, Ducharme S, Jonsson M, Schneider A, Rinne JO, Ludolph AC, Bodenschatz R, Kordasiewicz H, Swayze EE, Fitzsimmons B, Mignon L, Moore KM, Yun C, Baumann T, Li D, Norris DA, Crean R, Graham DL, Huang E, Ratti E, Bennett CF, Junge C, Lane RM. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med* 2023;29(6):1437-1447 doi: 10.1038/s41591-023-02326-3
98. Nagel G, Kurz D, Peter RS, Rosenbohm A, Koenig W, Dupuis L, Bänzner H, Börtlein A, Dempewolf S, Schabet M, Hecht M, Kohler A, Opherck C, Naegele A, Sommer N, Lindner A, Tumani H, Ludolph AC, Rothenbacher D. Cystatin C based estimation of chronic kidney disease and amyotrophic lateral sclerosis in the ALS registry Swabia: associated risk and prognostic value. *Sci Rep* 2023;13(1):19594 doi: 10.1038/s41598-023-46179-9
99. Nanetti L, Kearney M, Boesch S, Stovickova L, Ortigoza-Escobar JD, Macaya A, Gomez-Andres D, Roze E, Molnar MJ, Wolf NI, Darling A, Vasco G, Bertini E, Indelicato E, Neubauer D, Haack TB, Sagi JC, Danti FR, Sival D, Zanni G, Kolk A, Boespflug-Tanguy O, Schols L, van de Warrenburg B, Vidailhet M, Willemsen MA, Buijzer AI, Orzes E, Ripp S, Reinhard C, Moroni I, Mariotti C; ERN-RND Working Group for Management of Transition [incl. Landwehrmeyer B]. Child-to-adult transition: a survey of current practices within the European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN-RND). *Neurol Sci* 2023 Oct 19. doi: 10.1007/s10072-023-07101-3. Online ahead of print.
100. Nanning F, Braune K, Uttner I, Ludolph AC, Gorges M, Lulé D. Altered Gaze Control During Emotional Face Exploration in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurology* 2023;101(6):264-269 doi: 10.1212/WNL.0000000000207214
101. Oeckl P, Anderl-Straub S, Daneke A, Diehl-Schmid J, Fassbender K, Fliessbach K, Halbgebauer S, Huppertz HJ, Jahn H, Kassubek J, Kornhuber J, Landwehrmeyer B, Lauer M, Prudlo J, Schneider A, Schroeter ML, Steinacker P, Volk AE, Wagner M, Winkelmann

- J, Wiltfang J, Ludolph AC, Otto M; FTLD Consortium. Relationship of serum beta-synuclein with blood biomarkers and brain atrophy. *Alzheimers Dement* 2023;19(4):1358-1371 doi: 10.1002/alz.12790 ppublsh
102. Oeckl P, Janelidze S, Halbgebauer S, Stomrud E, Palmqvist S, Otto M, Hansson O. Higher plasma β -synuclein indicates early synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2023;19(11):5095-5102 doi: 10.1002/alz.13103
103. Oeckl P, Bluma M, Bucci M, Halbgebauer S, Chiotis K, Sandebring-Matton A, Ashton NJ, Molfetta GD, Grötschel L, Kivipelto M, Blennow K, Zetterberg H, Savitcheva I, Nordberg A, Otto M. Blood β -synuclein is related to amyloid PET positivity in memory clinic patients. *Alzheimers Dement* 2023;19(11):4896-4907 doi: 10.1002/alz.13046
104. Olde Heuvel F, Ouali Alami N, Aousji O, Pogatzki-Zahn E, Zahn PK, Wilhelm H, Deshpande D, Khatamsaz E, Catanese A, Woelfle S, Schön M, Jain S, Grabrucker S, Ludolph AC, Verpelli C, Michaelis J, Boeckers TM, Roselli F. Shank2 identifies a subset of glycinergic neurons involved in altered nociception in an autism model. *Mol Autism* 2023;14(1):21 doi: 10.1186/s13229-023-00552-7 epublish
105. Ott K, Heikkinen T, Lehtimäki KK, Paldanius K, Puoliväli J, Pussinen R, Andriambelason E, Huyard B, Wagner S, Schnack C, Wahler A, von Einem B, von Arnim CAF, Burmeister Y, Weyer K, Seilheimer B. Vertigoheel promotes rodent cognitive performance in multiple memory tests. *Front Neurosci* 2023;17:1183023 doi: 10.3389/fnins.2023.1183023
106. Palmqvist S, Stomrud E, Cullen N, Janelidze S, Manuilova E, Jethwa A, Bittner T, Eichenlaub U, Suridjan I, Kollmorgen G, Riepe M, von Arnim CAF, Tumani H, Hager K, Heidenreich F, Mattsson-Carlgren N, Zetterberg H, Blennow K, Hansson O. An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2023;19(4):1204-1215 doi: 10.1002/alz.12751 ppublsh
107. Pérez-Millan A, Borrego-Écija S, van Swieten JC, Jiskoot L, Moreno F, 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, Tiraboschi P, Seelaar H, Langheinrich T, Rohrer JD, Sala-Llonch R, Sánchez-Valle R; Genetic FTD Initiative, GENFI. Loss of brainstem white matter predicts onset and motor neuron symptoms in C9orf72 expansion carriers: a GENFI study. *J Neurol* 2023;270(3):1573-1586 doi: 10.1007/s00415-022-11435-x ppublsh
108. Petri S, Grehl T, Grosskreutz J, Hecht M, Hermann A, Jesse S, Lingor P, Löscher W, Maier A, Schoser B, Weber M, Ludolph AC. Guideline „Motor neuron diseases“ of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurol Res Pract* 2023;5(1):25 doi: 10.1186/s42466-

- 023-00251-x epublish
109. Piechota M, Latoszek E, Liszewska E, Hansíková H, Klempíř J, Mühlbäck A, Landwehrmeyer GB, Kuźnicki J, Czeredys M. Generation of two human iPSC lines from dermal fibroblasts of adult- and juvenile-onset Huntington's disease patients and two healthy donors. *Stem Cell Res* 2023;71:10319 doi: 10.1016/j.scr.2023.103194
110. Quandt F, Flottmann F, Madai VI, Alegiani A, Küpper C, Kellert L, Hilbert A, Frey D, Liebig T, Fiehler J, Goyal M, Saver JL, Gerloff C, Thomalla G, Tiedt S; GSR investigators and the VISTA-Endovascular Collaborators [incl. Ludolph A]. Machine Learning-Based Identification of Target Groups for Thrombectomy in Acute Stroke. *Transl Stroke Res* 2023;14(3):311-321 doi: 10.1007/s12975-022-01040-5
111. Raber FP, Gmeiner FV, Dreyhaupt J, Wolf A, Ludolph AC, Werner JU, Kassubek J, Althaus K. Thrombolysis in central retinal artery occlusion: a retrospective observational study. *J Neurol* 2023;270(2):891-897 doi: 10.1007/s00415-022-11439-7 ppublish
112. Ramachandran S, Grozdanov V, Leins B, Kandler K, Witzel S, Mulaw M, Ludolph AC, Weishaupt JH, Danzer KM. Low T-cell reactivity to TDP-43 peptides in ALS. *Front Immunol*;14:1193507 doi: 10.3389/fimmu.2023.1193507
113. Regensburger M, Ip CW, Kohl Z, Schrader C, Urban PP, Kassubek J, Jost WH. Clinical benefit of MAO-B and COMT inhibition in Parkinson's disease: practical considerations. *J Neural Transm (Vienna)* 2023;130(6):847-861 doi: 10.1007/s00702-023-02623-8 ppublish
114. Reilich P, Schöberl F, Hiebeler M, Tonon M, Ludolph AC, Senel M. Myelitis as a side effect of tofersen therapy in SOD1-associated ALS. *J Neurol* 2023 Dec 9. doi: 10.1007/s00415-023-12130-1. Online ahead of print
115. Rocchi L, Spampinato DA, Pezzopane V, Orth M, Bisiacchi Ps, Rothwell Jc, Casula Ep. Cerebellar noninvasive neuromodulation influences the reactivity of the contralateral primary motor cortex and surrounding areas: a TMS-EMG-EEG study. *Cerebellum* 2023;22(3):319-331 doi: 10.1007/s12311-022-01398-0
116. Ruf WP, Boros M, Freischmidt A, Brenner D, Grozdanov V, de Meirelles J, Meyer T, Grehl T, Petri S, Grosskreutz J, Weyen U, Guenther R, Regensburger M, Hagenacker T, Koch JC, Emmer A, Roediger A, Steinbach R, Wolf J, Weishaupt JH, Lingor P, Deschauer M, Cordts I, Klopstock T, Reilich P, Schoeberl F, Schrank B, Zeller D, Hermann A, Knehr A, Günther K, Dorst J, Schuster J, Siebert R, Ludolph AC, Müller K. Spectrum and frequency of genetic variants in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Commun* 2023;5(3):fcad152 doi: 10.1093/braincomms/fcad152 epublish
117. Ruf WP, Meirelles JL, Danzer KM. Spreading of alpha-synuclein between different cell types. *Behav Brain Res* 2023 Jan 5;436:114059 doi: 10.1016/j.bbr.2022.114059
118. Saft C, Burgunder JM, Dose M, Jung HH, Katzenschlager R, Priller J, Nguyen HP, Reetz K, Reilmann R, Seppi K, Landwehrmeyer GB. Symptomatic treatment

- options for Huntington's disease (guidelines of the German Neurological Society). *Neurol Res Pract* 2023;5(1):61 doi: 10.1186/s42466-023-00285-1
119. Saft C, Burgunder JM, Dose M, Jung HH, Katzenschlager R, Priller J, Nguyen HP, Reetz K, Reilmann R, Seppi K, Landwehrmeyer GB. Differential diagnosis of chorea (guidelines of the German Neurological Society). *Neurol Res Pract* 2023;5(1):63 doi: 10.1186/s42466-023-00292-2
120. Salmen A, Hoepner R, Fleischer V, Heldt M, Gisevius B, Motte J, Ruprecht K, Schneider R, Fisse AL, Grüter T, Lukas C, Berthele A, Giglhuber K, Flaskamp M, Mühlau M, Kirschke J, Bittner S, Groppa S, Lüssi F, Bayas A, Meuth S, Heesen C, Trebst C, Wildemann B, Then Bergh F, Antony G, Kümpfel T, Paul F, Nischwitz S, Tumani H, Zettl U, Hemmer B, Wiendl H, Zipp F, Gold R. Factors associated with depressive mood at the onset of multiple sclerosis - an analysis of 781 patients of the German NationMS cohort. *Ther Adv Neurol Disord* 2023;16:17562864231197309 doi: 10.1177/17562864231197309
121. Samra K, Macdougall A, Peakman G, Bouzigues A, Bocchetta M, Cash DM, Greaves CV, Convery RS, van Swieten JC, Jiskoot LC, Seelaar H, Moreno F, Sánchez-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, Tiraboschi P, Santana I, Pasquier F, Levin J, Otto M, Sorbi S, Rohrer JD, Russell LL; Genetic FTD Initiative (GENFI); Genetic FTD Initiative (GENFI). Neuropsychiatric symptoms in genetic frontotemporal dementia: developing a new module for Clinical Rating Scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;94(5):357-368 doi: 10.1136/jnnp-2022-330152
122. Samra K, MacDougall AM, Bouzigues A, Bocchetta M, Cash DM, Greaves CV, Convery RS, van Swieten JC, Seelaar H, 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, Tiraboschi P, Santana I, Pasquier F, Levin J, Otto M, Sorbi S, Rohrer JD, Russell LL; Genetic FTD Initiative (GENFI). Language impairment in the genetic forms of behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol* 2023;270(4):1976-1988 doi: 10.1007/s00415-022-11512-1 ppublish
123. Samra K, MacDougall AM, Bouzigues A, Bocchetta M, Cash DM, Greaves CV, Convery RS, Hardy C, van Swieten JC, Seelaar H, 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 Mendonça A, Butler CR, Gerhard A, Ducharme S, Le Ber I, Santana I, Pasquier F, Levin J, Otto M, Sorbi S, Warren JD, Rohrer JD, Russell LL; GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). Genetic forms of primary progressive aphasia within the GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GEN-

- FI) cohort: comparison with sporadic primary progressive aphasia. *Brain Commun* 2023;5(2):fcad036 doi: 10.1093/braincomms/fcad036 epubli
124. Samra K, MacDougall AM, Peakman G, Bouzigues A, Bocchetta M, Cash DM, Greaves CV, Convery RS, van Swieten JC, Jiskoot L, Seelaar H, 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, Tiraboschi P, Santana I, Pasquier F, Levin J, Otto M, Sorbi S, Rohrer JD, Russell LL; Genetic FTD Initiative (GENFI). Motor symptoms in genetic frontotemporal dementia: developing a new module for clinical rating scales. *J Neurol* 2023;270(3):1466-1477 doi: 10.1007/s00415-022-11442-y epubli
125. Samra K, MacDougall AM, Bouzigues A, Bocchetta M, Cash DM, Greaves CV, Convery RS, van Swieten JC, Jiskoot L, Seelaar H, 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, Tiraboschi P, Santana I, Pasquier F, Levin J, Otto M, Sorbi S, Rohrer JD, Russell LL; Genetic FTD Initiative (GENFI). Prodromal language impairment in genetic frontotemporal dementia within the GENFI cohort. *J Neurol Sci* 2023;451:120711 doi: 10.1016/j.jns.2023.120711
126. Schaefferbeke J, Tomé SO, Ronisz A, Ospitalieri S, von Arnim CAF, Otto M, Vandenberghe R, Thal DR. Neuronal loss of the nucleus basalis of Meynert in primary progressive aphasia is associated with Alzheimer's disease neuropathological changes. *Alzheimers Dement* 2023;19(4):1440-1451 doi: 10.1002/alz.12794
127. Schlett JS, Mettang M, Skaf A, Schweizer P, Errerd A, Mulugeta EA, Hein TM, Tsesmelis K, Tsesmelis M, Büttner UFG, Wendt H, Abaei A, Rasche V, Prex V, Nespoli E, Alami NO, Tews D, Walther P, Yilmazer-Hanke D, Oswald F, Dimou L, Wirth T, Baumann B. NF- κ B is a critical mediator of post-mitotic senescence in oligodendrocytes and subsequent white matter loss. *Mol Neurodegener* 2023;18(1):24 doi: 10.1186/s13024-023-00616-5
128. Schön M, Lapunzina P, Nevado J, Mattina T, Gunnarsson C, Hadzsiev K, Verpelli C, Bourgeron T, Jesse S, van Ravenswaaij-Arts CMA; European Phelan-McDermid syndrome consortium; Hennekam RC. Definition and clinical variability of SHANK3-related Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet* 2023;66(7):104754 doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104754
129. Schönecker S, Hoffmann V, Albashiti F, Thasler R, Hagedorn M, Louiset ML, Kopczak A, Rösler J, Baki E, Wunderlich S, Kohlmayer F, Kuhn K, Boeker M, Tünnerhoff J, Poli S, Ziemann U, Kohlbacher O, Althaus K, Müller S, Ludolph A, Kestler HA, Mansmann U, Dieterich M, Kellert L. PREDICT-juvenile-stroke: PRospective evaluation of a prediction score determining individual clinical outcome three months after ischemic stroke in

- young adults - a study protocol. *BMC Neurol* 2023;23(1):2 doi: 10.1186/s12883-022-03003-7 epubli
130. Schulze-Zachau V, Brehm A, Ntoulas N, Krug N, Tsogkas I, Blackham KA, Möhlenbruch MA, Jesser J, Cervo A, Kreiser K, Althaus K, Maslias E, Michel P, Saliou G, Riegler C, Nolte CH, Maier I, Jamous A, Rautio R, Ylikotila P, Fargen KM, Wolfe SQ, Castellano D, Boghi A, Kaiser DPO, Cuberi A, Kirschke JS, Schwarting J, Limbucci N, Renieri L, Al Kasab S, Spiotta AM, Fragata I, Rodriguez-Ares T, Maurer CJ, Berlis A, Moreu M, López-Frías A, Pérez-García C, Commodaro C, Pileggi M, Mascitelli J, Giordano F, Casagrande W, Purves CP, Bester M, Flottmann F, Kan PT, Edhayan G, Hofmeister J, Machi P, Kaschner M, Weiss D, Katan M, Fischer U, Psychogios MN. Incidence and outcome of perforations during medium vessel occlusion compared with large vessel occlusion thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2023 Jul 31:jnis-2023-02053 doi: 10.1136/jnis-2023-020531 Online ahead of print.
131. Seidel M, Rajkumar S, Steffke C, Noeth V, Agarwal S, Roger K, Lipecka J, Ludolph A, Guerrera CI, Boeckers T, Catanese A. Propranolol reduces the accumulation of cytotoxic aggregates in C9orf72-ALS/FTD in vitro models. *Curr Res Neurobiol* 2023;5:100105 doi: 10.1016/j.crneur.2023.100105
132. Semenkova A, Pigué O, Johnen A, Schroeter ML, Godulla J, Linnemann C, Mühlhauser M, Sauer T, Baumgartner M, Anderl-Straub S, Otto M, Felbecker A, Kressig RW, Berres M, Sollberger M. The Behavioural Dysfunction Questionnaire discriminates behavioural variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease dementia and major depressive disorder. *J Neurol* 2023;270(7):3433-3441 doi: 10.1007/s00415-023-11666-6
133. Shafiei G, Bazinet V, Dadar M, Manera AL, Collins DL, Dagher A, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R, 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, Sorbi S, Jiskoot LC, Seelaar H, van Swieten JC, Rohrer JD, Misic B, Ducharme S; Frontotemporal Lobar Degeneration Neuroimaging Initiative (FTLDNI); GENetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). Network structure and transcriptomic vulnerability shape atrophy in frontotemporal dementia. *Brain* 2023;146(1):321-336 doi: 10.1093/brain/awac069 ppublish
134. Shefner JM, Musaro A, Ngo ST, Lunetta C, Steyn FJ, Robitaille R, De Carvalho M, Rutkove S, Ludolph AC, Dupuis L. Skeletal muscle in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2023;146(11):4425-4436 doi: 10.1093/brain/awad202
135. Shefner JM, Al-Chalabi A, Andrews JA, Chio A, De Carvalho M, Cockroft BM, Corcia P, Couratier P, Cudkovicz ME, Genge A, Hardiman O, Heiman-Patterson T, Henderson RD, Ingre C, Jackson CE, Johnston W, Lechtzin N, Ludolph A, Maragakis NJ, Miller TM, Mora Pardina JS, Petri S, Simmons Z, Van Den Berg LH, Zin-

- man L, Kupfer S, Malik FI, Meng L, Simkins TJ, Wei J, Wolff AA, Rudnicki SA. COURAGE-ALS: a randomized, double-blind phase 3 study designed to improve participant experience and increase the probability of success. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2023;24(5-6):523-534 doi: 10.1080/21678421.2023.2216223
136. Song J, Dikwella N, Sinske D, Roselli F, Knöll B. SRF deletion results in earlier disease onset in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *JCI Insight* 2023;8(15):e167694 doi: 10.1172/jci.insight.167694
137. Stocchi F, Rascol O, Poewe W, Chaudhuri KR, Kassubek J, Lopez Manzanares L, Zhang Y, Bowling A, Pappert E, Wu S; for the CTH-302 Study Investigators. Apomorphine Sublingual Film Compared with Subcutaneous Apomorphine for OFF Episodes in Parkinson's Disease: An Open-Label, Randomized, Crossover Study. *J Parkinsons Dis* 2023;13(8):1329-1342 doi: 10.3233/JPD-230072
138. Strobel J, Müller HP, Ludolph AC, Beer AJ, Sollmann N, Kassubek J. New Perspectives in Radiological and Radiopharmaceutical Hybrid Imaging in Progressive Supranuclear Palsy: A Systematic Review. *Cells* 2023;12(24):2776 doi: 10.3390/cells12242776
139. Strippel C, Herrera-Rivero M, Wendorff M, Tietz AK, Degenhardt F, Witten A, Schroeter C, Nelke C, Golombeck KS, Madlener M, Rüber T, Ernst L, Racz A, Baumgartner T, Widman G, Doppler K, Thaler F, Siebenbrodt K, Dik A, Kerin C, Räuber S, Gallus M, Kovac S, Grauer OM, Grimm A, Prüss H, Wickel J, Geis C, Lewerenz J, Goebels N, Ringelstein M, Menge T, Tackenberg B, Kellinghaus C, Bien CG, Kraft A, Zettl U, Ismail FS, Ayzenberg I, Urbanek C, Sühs KW, Tauber SC, Mues S, Körtvélyessy P, Markewitz R, Paliantonis A, Elger CE, Surges R, Sommer C, Kümpfel T, Gross CC, Lerche H, Wellmer J, Quesada CM, Then Bergh F, Wandinger KP, Becker AJ, Kunz WS, Meyer Zu Hörste G, Malter MP, Rosenow F, Wiendl H, Kuhlenbäumer G, Leyboldt F, Lieb W, Franke A, Meuth SG, Stoll M, Melzer N; German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE). A genome-wide association study in autoimmune neurological syndromes with anti-GAD65 autoantibodies. *Brain* 2023;146(3): 977-990 doi: 10.1093/brain/awac119 ppublish
140. Suelves N, Saleki S, Ibrahim T, Palomares D, Moonen S, Koper MJ, Vrancx C, Vadukul DM, Papadopoulos N, Viceconte N, Claude E, Vandenberghe R, von Arnim CAF, Constantinescu SN, Thal DR, Decottignies A, Kienlen-Campard P. Senescence-related impairment of autophagy induces toxic intraneuronal amyloid- β accumulation in a mouse model of amyloid pathology. *Acta Neuropathol Commun* 2023;11(1):82 doi: 10.1186/s40478-023-01578-x
141. Teunissen CE, Kimble L, Bayoumy S, Bolsewig K, Burtscher F, Coppens S, Das S, Gogishvili D, Gomes BF, Gómez de San José N, Mavrina E, Meda F, Mohaupt P, Mravinacová S, Waury K, Wojdała AL, Abeln S, Chiasserini D, Hirtz C, Gaetani L, Bellomo G, Halbgabauer S, Lehmann S, Manberg

- A, Nilsson P, Otto M, Vanmechelen E, Verberk IMW, Willemse E, Zetterberg H; MIRIADE consortium. Methods to discover and validate biofluid-based biomarkers in neurodegenerative dementias. *Mol Cell Proteomics* 2023; 22(10): doi: 10.1016/j.mcpro.2023.100629 ppublish
142. Theis H, Bischof GN, Brügge-
mann N, Dargvainiene J, Drzezga
A, Grüter T, Lewerenz J, Leyboldt
F, Neumaier B, Wandinger KP, Ay-
zenberg I, van Eimeren T. In Vivo
Measurement of Tau Depositions
in Anti-IgLON5 Disease Using
[18F]PI-2620 PET. *Neurology*
2023;101(22):e2325-e2330 doi:
10.1212/WNL.0000000000207870
143. Tomé SO, Tsaka G, Ronisz A,
Ospitalieri S, Gawor K, Gomes LA,
Otto M, von Arnim CAF, Van Dam-
me P, Van Den Bosch L, Gheb-
medhin E, Laureysen C, Slegers
K, Vandenberghe R, Rousseau F,
Schymkowitz J, Thal DR. TDP-43
pathology is associated with in-
creased tau burdens and seeding.
Mol Neurodegener 2023;18(1):71
doi: 10.1186/s13024-023-00653-0
144. Tumani H, Coyle PK, Cárcamo
C, Cordioli C, López PA, Peterka
M, Ramo-Tello C, Zuluaga MI, Kos-
ter T, Vignos M. Treatment of older
patients with multiple sclerosis:
Results of an International Delphi
Survey. *Mult Scler J Exp Transl Clin*
2023;9(3):20552173231198588
doi: 10.1177/20552173231198588
145. Uhe T, Wasser K, Weber-
Krüger M, Schäbitz WR, Köhr-
mann M, Brachmann J, Laufs U,
Dichgans M, Gelbrich G, Petroff
D, Prettin C, Michalski D, Kraft A,
Etgen T, Schellinger PD, Soda H,
Bethke F, Ertl M, Kallmünzer B,
Grond M, Althaus K, Hamann GF,
Mende M, Wagner M, Gröschel S,
Uphaus T, Gröschel K, Wachter R;
Find-AF 2 study group. Intensive
heart rhythm monitoring to decre-
ase ischemic stroke and systemic
embolism-the Find-AF 2 study-
rationale and design. *Am Heart J*
2023; 265(): 66-76 doi: 10.1016/j.
ahj.2023.06.016 ppublish
146. Ullgren A, Öjjerstedt L, Olofs-
son J, Bergström S, Remnestål J,
van Swieten JC, Jiskoot LC, See-
laar H, Borroni B, Sanchez-Valle
R, Moreno F, Laforce R, Synofzik
M, Galimberti D, Rowe JB, Ma-
sellis M, Tartaglia MC, Finger E,
Vandenberghe R, de Mendonça A,
Tirabosch P, Santana I, Ducharme
S, Butler CR, Gerhard A, Otto M,
Bouzigues A, Russell L, Swift IJ,
Sogorb-Esteve A, Heller C, Rohrer
JD, Månberg A, Nilsson P, Graff C;
Genetic Frontotemporal Dementia
Initiative (GENFI). Altered plasma
protein profiles in genetic FTD - a
GENFI study. *Mol Neurodege-
ner* 2023;18(1):85 doi: 10.1186/
s13024-023-00677-6
147. van Lonkhuizen PJC, Frank
W, Heemskerk AW, van Duijn E,
de Bot ST, Mühlbäck A, Land-
wehrmeyer GB, Chavannes NH,
Meijer E; HEALTHE-RND consor-
tium. Quality of life, health-rela-
ted quality of life, and associated
factors in Huntington's disease:
a systematic review. *J Neurol*
2023;270(5):2416-2437 doi:
10.1007/s00415-022-11551-8
148. van de Zande NA, Bulk M, Na-
jac C, van der Weerd L, de Bresser
J, Lewerenz J, Ronen I, de Bot ST.
Study protocol of IMAGINE-HD:
Imaging iron accumulation and
neuroinflammation with 7T-MRI +

- CSF in Huntington's disease. *Neuroimage Clin* 2023;39:103450 doi: 10.1016/j.nicl.2023.103450
149. von Arnim CAF, Uttner I. [Rare forms of dementia-Atypical variants of Alzheimer's dementia]. *Inn Med (Heidelb)* 2023;64(2):121-126 doi: 10.1007/s00108-022-01461-2.
150. Vernikouskaya I, Müller HP, Roselli F, Ludolph AC, Kassubek J, Rasche V. AI-assisted quantification of hypothalamic atrophy in amyotrophic lateral sclerosis by convolutional neural network-based automatic segmentation. *Sci Rep* 2023;13(1):21505 doi: 10.1038/s41598-023-48649-6
151. Walinga M, Jesse S, Alhambra N; European Phelan-McDermid syndrome consortium; Van Buggenhout G. Consensus recommendations on altered sensory functioning in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet* 2023;66(5):104726 doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104726
152. Wagner S, Breitkopf M, Ahrens E, Ma H, Kuester O, Thomas C, von Arnim CAF, Walther A. Cognitive function in older patients and their stress challenge using different anesthesia regimes: a single center observational study. *BMC Anesthesiol* 2023;23(1):6 doi: 10.1186/s12871-022-01960-7
153. Weller JM, Dorn F, Meissner JN, Stösser S, Beckonert NM, Nordsiek J, Kindler C, Deb-Chatteerji M, Petzold GC, Bode FJ; GSR-ET investigators [incl. Ludolph A] Endovascular thrombectomy in young patients with stroke. *Int J Stroke* 2023;18(4):453-461 doi: 10.1177/17474930221119602
154. Weller J, Krzywicka K, van de Munckhof A, Dorn F, Althaus K, Bode FJ, Bandettini di Poggio M, Buck B, Kleinig T, Cordonnier C, Dizonno V, Duan J, Elkady A, Chew BLA, Garcia-Esperon C, Field TS, Legault C, Morin Martin M, Michalski D, Pelz J, Schoenenberger S, Nagel S, Petruzzellis M, Raposo N, Skjelland M, Zimatore DS, Aaron S, Sanchez van Kammen M, Aguiar de Sousa D, Lindgren E, Jood K, Scutelnic A, Heldner MR, Poli S, Arauz A, Conforto AB, Putaala J, Tatlisumak T, Arnold M, Coutinho JM, Günther A, Zimmermann J, Ferro JM. Endovascular treatment of cerebral sinus thrombosis due to vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Eur Stroke J.* 2023 Sep 28;23969873231202363. doi: 10.1177/23969873231202363 Online ahead of print
155. Whiteside DJ, Malpetti M, Jones PS, Ghosh BCP, Coyle-Gilchrist I, van Swieten JC, Seelaar H, Jiskoot L, Borroni B, Sanchez-Valle R, Moreno F, Laforce R, Graff C, Synofzik M, Galimberti D, Massellis M, Tartaglia MC, Finger E, Vandenberghe R, de Mendonça A, Tagliavini F, Butler CR, Santana I, Ber IL, Gerhard A, Ducharme S, Levin J, Danek A, Otto M, Sorbi S, Pasquier F, Bouzigues A, Russell LL, Rohrer JD, Rowe JB, Rittman T; GENFI consortium. Temporal dynamics predict symptom onset and cognitive decline in familial frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement* 2023;19(5):1947-1962 doi: 10.1002/alz.12824
156. Wiesenfarth M, Günther K, Müller K, Witzel S, Weiland U, Mayer K, Herrmann C, Brenner D, Schuster J, Freischmidt A, Lulé D,

- Meyer T, Regensburger M, Grehl T, Emmer A, Petri S, Großkreutz J, Rödiger A, Steinbach R, Klopstock T, Reilich P, Schöberl F, Wolf J, Hagenacker T, Weyen U, Zeller D, Ludolph AC, Dorst J. Clinical and genetic features of amyotrophic lateral sclerosis patients with C9orf72 mutations. *Brain Commun* 2023;5(2):fcad087 doi: 10.1093/braincomms/fcad087 epublish
157. Wiesenfarth M, Huppertz HJ, Dorst J, Lulé D, Ludolph AC, Müller HP, Kassubek J. Structural and microstructural neuroimaging signature of C9orf72-associated ALS: A multiparametric MRI study. *Neuroimage Clin* 2023;39:103505 doi: 10.1016/j.nicl.2023.103505
158. Wittayer M, Weber CE, Kittel M, Platten M, Schirmer L, Tumani H, Gass A, Eisele P. Cerebrospinal fluid-related tissue damage in multiple sclerosis patients with iron rim lesions. *Mult Scler* 2023;29(4-5):549-558 doi: 10.1177/13524585231155639 ppublish
159. Woelfle S, Deshpande D, Feldengut S, Braak H, Del Tredici K, Roselli F, Deisseroth K, Michaelis J, Boeckers TM, Schön M. CLARITY increases sensitivity and specificity of fluorescence immunostaining in long-term archived human brain tissue. *BMC Biol* 2023;21(1):113 doi: 10.1186/s12915-023-01582-6 epublish
160. Woelfle S, Pedro MT, Wagner J, Schön M, Boeckers TM. Expression profiles of the autism-related SHANK proteins in the human brain. *BMC Biol* 2023;21(1):254 doi: 10.1186/s12915-023-01712-0
161. Wohnrade C, Velling AK, Mix L, Wurster CD, Cordts I, Stolte B, Zeller D, Uzelac Z, Platen S, Hagenacker T, Deschauer M, Lingor P, Ludolph AC, Lulé D, Petri S, Osmanovic A, Schreiber-Katz O. Health-Related Quality of Life in Spinal Muscular Atrophy Patients and Their Caregivers-A Prospective, Cross-Sectional, Multi-Center Analysis. *Brain Sci* 2023;13(1):110 doi: 10.3390/brainsci13010110 epublish
162. Xia K, Klose V, Högel J, Huang T, Zhang L, Dorst J, Fan D, Ludolph AC. Lipids and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A two-sample Mendelian Randomization Study. *Eur J Neurol* 2023; 30(7): 1899-1906 doi: 10.1111/ene.15810 ppublish
163. Xia K, Witzel S, Witzel C, Klose V, Fan D, Ludolph AC, Dorst J. Mutation-specific metabolic profiles in presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2023;30(1):87-95 doi: 10.1111/ene.15584 ppublish
164. Yazar V, Ruf WP, Knehr A, Günther K, Ammerpohl O, Danzer KM, Ludolph AC. DNA Methylation Analysis in Monozygotic Twins Discordant for ALS in Blood Cells. *Epigenet Insights* 2023;16:25168657231172159 doi: 10.1177/25168657231172159 epublish
165. Yazar V, Kühlwein JK, Knehr A, Grozdanov V, Ekici AB, Ludolph AC, Danzer KM. Impaired ATF3 signaling involves SNAP25 in SOD1 mutant ALS patients. *Sci Rep* 2023;13(1):12019 doi: 10.1038/s41598-023-38684-8
166. Yildiz B, Schiedt L, Mulaw M, Bockmann J, Jesse S, Lutz AK, Boeckers TM. Shank3 related muscular hypotonia is accompanied by increased intracellular

calcium concentrations and ion channel dysregulation in striated muscle tissue. *Front Cell Dev Biol* 2023;11:1243299 doi: 10.3389/fcell.2023.1243299

167. Yilmaz R, Grehl T, Eckrich L, Marschalkowski I, Weishaupt K, Valkadinov I, Simic M, Brenner D, Andersen PM, Wolf J, Weishaupt JH. Frequency of C9orf72 and SOD1 mutations in 302 sporadic ALS patients from three German ALS centers. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2023;24(5-6):414-419 doi: 10.1080/21678421.2023.2165946



Universitätsklinikum Ulm
Abteilung für Neurologie
Oberer Eselsberg 45
D- 89081 Ulm



0731 - 177 1201



0731 - 177 1202



www.uniklinik-ulm.de/neurologie.html



www.rku.de/fachbereiche/neurologie



albert.ludolph@rku.de

© Adobe Stock #613750487