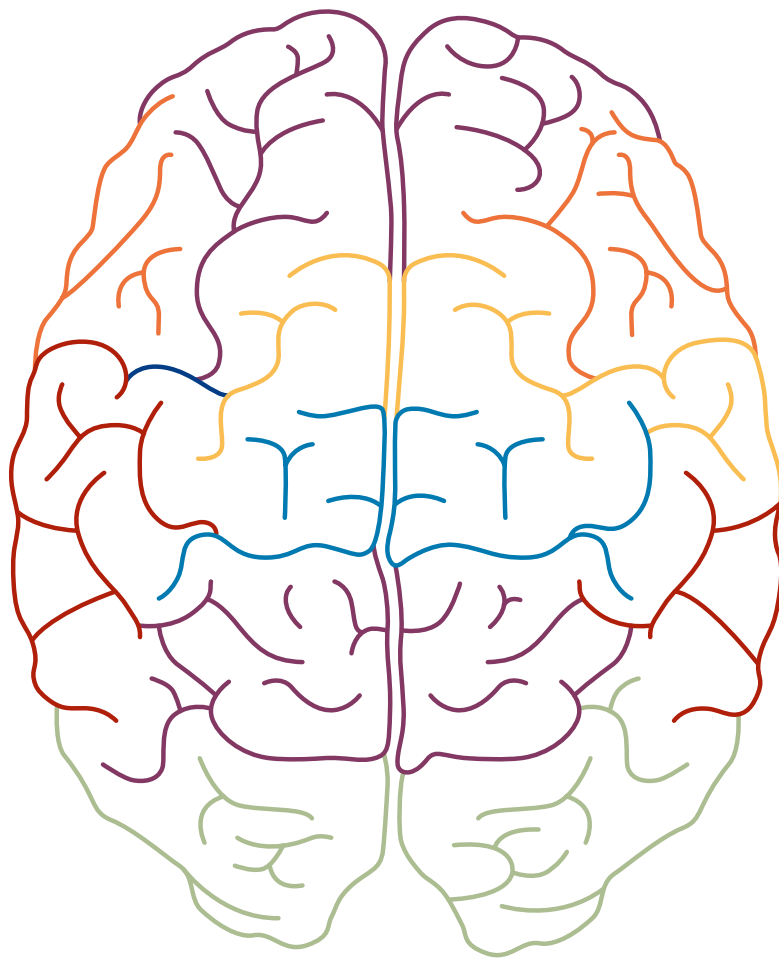


NEUROLOGIE

NEUROLOGY



BERICHT DER NEUROLOGISCHEN KLINIK 2022/2023
REPORT OF THE DEPARTMENT OF NEUROLOGY



INHALTSVERZEICHNIS | INDEX

1. Vorwort Preface	06
2. Mitarbeiter*innen Staff	14
3. Leistungsspektrum der Neurologischen Klinik Services	20
3.1. Kompetenzzentrum Schlaganfall mit überregionaler DSG-zertifizierter Stroke Unit Certified stroke center	22
3.2. Allgemeine Neurologie General neurology	27
3.3. Neurointensivstation Neurocritical care unit	28
3.4. Sektion Neurodegeneration Division for Neurodegenerative Diseases	30
3.5. Sektion Neuroimmunologie und Tagesklinik Division of Neuroimmunology and day clinic	34
3.6. Neurologischer Konsiliardienst Neurology consult service	36
3.7. Neuropsychologie Neuropsychology	37
3.8. Pflegedienst Nursing service	39
3.9. Sozialdienst Social service	46
3.10. Hochschulambulanz Outpatient clinic	47
3.10.1. Parkinson-Syndrome, M. Huntington und andere Bewegungsstörungen Parkinson's syndromes, Huntington's disease and other movement disorders	50
3.10.2. Amyotrophe Lateralsklerose und andere Motoneuronenerkrankungen Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases	53
3.10.3. Neurogenetik-Sprechstunde Neurogenetics consultation service	55
3.10.4. Epilepsiezentrum Epilepsy center	56
3.10.5. Kopfschmerzambulanz Headache outpatient clinic	58
3.10.6. Neuromuskuläres Zentrum Neuromuscular center	59
3.10.7. Ambulanz für entzündliche neuromuskuläre Erkrankungen Outpatient clinic for inflammatory neuromuscular diseases	62
3.10.8. Ambulanz für Multiple Sklerose und verwandte Erkrankungen Outpatient clinic for multiple sclerosis and related diseases	64
3.10.9. Neuroonkologische Ambulanz (Hirntumore) Neurooncology outpatient clinic (brain tumors)	69
3.10.10. Neurovaskuläre Ambulanz Neurovascular outpatient clinic	72
3.10.11. Schwindelambulanz Vertigo outpatient clinic	74

INHALTSVERZEICHNIS | INDEX

3.10.12.	Ambulanz für funktionelle Neurologische Störungen Outpatient clinic for functional neurological disorders	75
3.11.	Neurologische Notaufnahme Neurology Emergency Unit	78
4.	Klinisches Studienzentrum Clinical trial center	80
5.	Biobank Biobank	88
6.	Forschungsschwerpunkte Research topics	92
6.1.	Neuroonkologie Neuro-oncology.....	94
6.1.1.	Klinische Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie Clinical cooperation unit neuroimmunology and brain tumor immunology	96
6.1.1.1.	AG Zelltherapie Cell therapy team	98
6.1.1.2.	AG Immunologisches Mikromilieu Immunological microenvironment team	102
6.1.1.3.	AG Immuntherapie Hirntumor-Modelle Immunotherapy brain tumor models team	104
6.2.	Neurobiologie und Neuroinflammation Neurobiology and neuroinflammation	112
6.2.1.	AG Translationale Neurobiologie Translational neurobiology group	113
6.2.2.	AG Klinische Neuroimmunologie Clinical neuroimmunology group	116
6.3.	Neurodegeneration Neurodegeneration	120
6.3.1.	AG Molekulare Neurodegeneration Molecular neurodegeneration group	121
6.3.2.	AG Klinische Neurodegeneration Clinical neurodegeneration group	124
6.4.	Neurologische MR-Bildgebung Neurological MR imaging	128
6.4.1.	Lernen und Gedächtnis Learning and memory	134
6.4.2.	Arbeitsgruppe Quantitative MR-Bildgebung Research team MR imaging	136
6.4.3.	Klinische Kooperationseinheit Healthy Brain Clinical cooperation unit Healthy Brain	139
6.5.	Schlaganfallforschung Stroke research	142
6.5.1.	Arbeitsgruppe Heart and Brain Research team Heart and Brain	146
6.6.	Funktionelle neurologische Störungen Functional neurological disorders	148
6.7.	Neurologische Notfallmedizin Neurological emergency medicine	150
6.8.	Neuroprävention Neuroprevention	152

INHALTSVERZEICHNIS | INDEX

7. Lehre und Weiterbildung Teaching and training	156
7.1. Studentische Lehre MD pregraduate training	158
7.2. Modulares Facharztweiterbildungscurriculum der Neurologischen Klinik Modular neurology residency program	162
7.3. Neurowissenschaftliches Kolloquium Neuroscience seminar series	164
7.4. Interne Fortbildungen der Neurologischen Klinik Internal seminar series	165
7.5. Clinician Scientists Clinician scientists	168
8. Promotionen und Habilitationen Doctoral theses and habilitations	172
9. Auszeichnungen und Förderung Awards and scholarships	174
10. Drittmittel Third party funding	178
11. Veranstaltungen Events	182
12. Medien Media coverage	184
13. Wissenschaftliche Outreach-Aktivitäten Science outreach activities	186
13.1. Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN) Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN).....	188
13.2. Hertie Exzellenznetzwerk für klinische Neurowissenschaften Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience	192
14. Publikationen Publications	198
15. Patente Patents	217
16. Impressum Legal disclosure	218

1. VORWORT | PREFACE

Der dritte Bericht der Neurologischen Klinik umfasst die Jahre 2022 und 2023, die geprägt waren von der Rückkehr zur Normalität und neuen Projekten nach der COVID19-Pandemie. Lang eingespielte Automatismen im persönlichen und beruflichen Austausch mussten neu erlernt werden, manches hat sich bis heute nicht normalisiert. So finden viele Gremiensitzungen, Vorträge oder auch Boards dauerhaft virtuell statt. Diese Art der Kommunikation ist sicherlich effizient und erspart manchen Weg, lässt aber den persönlichen Austausch am Rande vermissen. Ich bin froh, dass dieser Austausch in den täglichen Besprechungen, bei Lehrveranstaltungen und Konferenzen wieder möglich ist – er ist für das Miteinander auch im beruflichen Kontext unerlässlich. Länger als erwartet haben unsere Patient*innen gebraucht, um sich mit plötzlich auftretenden Symptomen wieder in unsere Obhut zu begeben – zu groß war wohl die Sorge, sich im Klinikum anzustecken. Ich habe nach wie vor großen Respekt vor der hervorragenden Leistung des Teams der Neurologischen Klinik und ihrer zahlreichen Unterstützer*innen und bin dankbar für das gemeinsam Geleistete.

Die Sektion Neurodegeneration hat sich unter der Leitung von Herrn Prof. Jochen Weishaupt hervorragend entwickelt. Das Behandlungsangebot für Patient*innen mit Amyotropher Lateralsklerose wurde um innovative intrathekale Gentherapien im Rahmen von Studien und Härtefallprogrammen und um die nicht-invasive Beatmung zur Vorbereitung auf die Heimbeatmung erweitert. Die Heimbeatmung, die für Betroffene einen erheblichen Gewinn an Lebensqualität bedeutet, war nur durch ein gemeinsames, interprofessionelles Vorgehen möglich, was die ausgezeichnete Zusammenarbeit in der Neurologischen Klinik verdeutlicht. Das von der Dr. Rolf M. Schwiete-Stiftung geförderte Fahr-Netzwerk hat sich sehr gut entwickelt und wird zusammen mit der präklinischen Forschung wertvolle Erkenntnisse über die

The third report of the Department of Neurology covers the years 2022 and 2023, which are marked by the return to normality and new projects after the COVID-19 pandemic. Many long-established automatisms in personal and professional interactions had to be relearned, and some things are still not back to normal. For example, many committee meetings, presentations, and even board meetings are still held virtually. While this way of communicating is certainly more efficient and sometimes eliminates the need for travel, there is still a great lack of face-to-face interaction. I am glad that this exchange is once again possible in daily meetings, but also at conferences and teaching events – it is also essential for working together in a professional context. It took longer than expected for our patients to return to our care with sudden symptoms – they were probably too worried about catching the virus in the hospital. I still have great respect for the outstanding performance of the Neurology Clinic team and their many supporters and collaborators during the challenging post-pandemic period, and I am grateful for what they have achieved together.

The Division for Neurodegenerative Diseases has made excellent progress under the leadership of Prof. Jochen Weishaupt. The treatment options for patients with amyotrophic lateral sclerosis have been expanded to include innovative intrathecal gene therapies in trials and emergency programs, as well as non-invasive ventilation in preparation for home ventilation. The latter treatment option, which represents a significant improvement in the quality of life for the patients concerned, was only made possible by a joint, interprofessional approach, which illustrates the excellent cooperation in the Department of Neurology. The driving network funded by the Dr. Rolf M. Schwiete Foundation has developed excellently and, together with the preclinical research program, will provide valuable



Entstehung der seltenen Erkrankung Morbus Fahr und möglicherweise neue Ansätze zur Früherkennung und Therapie liefern. Die Sektion wird seit Oktober 2022 durch den Oberarzt PD Dr. Julian Conrad verstärkt. Damit erweitert sich das Spektrum um die klinisch-wissenschaftliche Anwendung innovativer MRT-Bildgebung und quantitativer neurophysiologischer Funktionstests mit Fokus auf Augenbewegungen und Netzhautveränderungen bei Patient*innen mit neurodegenerativen Erkrankungen mit Schwerpunkt auf Basalganglienerkrankungen.

Die Sektion Neuroimmunologie unter der Leitung von Herrn Prof. Lucas Schirmer hat die Angebote zur Diagnostik und Therapie neuroimmunologischer Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems sowie der Muskulatur in Spezialsprechstunden gebündelt und ausgebaut. Etablierte tagesklinische Versorgungsstrukturen ermöglichen umfassende Diagnostik und Behandlung in einem interdisziplinären Setting. Therapieentscheidungen bei komplexen Erkrankungen werden in einem spezialisierten Immunboard getroffen. Durch diesen interdisziplinären Ansatz ist die Sektion integraler Bestandteil des neu gegründeten

insights into the development of these rare, as yet unexplored neurodegenerative diseases and possibly new approaches to early detection and therapy. In October 2022, PD Dr. Julian Conrad joined the division. The scientific spectrum of the Division for Neurodegenerative Diseases has been expanded to include the clinical-scientific application of innovative MRI imaging and quantitative neurophysiological functional tests with a focus on eye movements and retinal changes in patients with neurodegenerative diseases with a focus on diseases of the basal ganglia.

In recent years, the Division of Neuroimmunology, headed by Prof. Lucas Schirmer, has bundled and continuously expanded its services for the diagnosis and treatment of neuroimmunological diseases of the central and peripheral nervous system and the musculoskeletal system in special consultation hours. Outpatient care structures have been established that allow for comprehensive diagnosis and treatment in an interdisciplinary setting. Treatment decisions for complex diseases are made by a specialized interdisciplinary immunology com-

Mannheim Center for Inflammation Medicine. Klinische Schwerpunkte haben sich im Bereich der Multiplen Sklerose und der entzündlichen Muskelerkrankungen gebildet. Die Neurologische Klinik wurde 2022 von der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft als MS-Schwerpunktzentrum zertifiziert. Die Rezertifizierung des Neuromuskulären Zentrums erfolgte im Januar 2024. Wissenschaftliche Schwerpunkte wurden im Bereich der einzelzellauflösenden Gewebeanalyse neuroinflammatorischer Erkrankungen und der grenzüberschreitenden Datenerhebung zur Verbesserung der Behandlung von Patient*innen mit Multipler Sklerose im Rahmen des CLINNOVA-Projektes ausgebaut.

Bemerkenswert ist die zunehmende Verzahnung von Wissenschaft, Ausbildung und Patientenversorgung. Mit Frau Dr. Weber, Herrn Dr. Richter und Herrn Dr. Graßl konnten 3 Ärzt*innen als Physician Scientists über das intramurale Förderprogramm in ihrer Forschung unterstützt werden. Zahlreiche weitere Ärzt*innen haben intra- und extramurale Drittmittel für ihre Forschungsprojekte eingeworben und sich an diesen beteiligt. Es ist toll zu sehen, wie dieses Wissen und die Begeisterung für die Forschung an Doktorand*innen und neue Assistenzärzt*innen weitergegeben wird.

Durch interprofessionelle Arbeit, flankiert durch den ärztlichen Schichtdienst und die strukturierte intensivmedizinische Weiterbildung, ist es unter der Leitung von Frau Prof. Angelika Alonso gelungen, das Therapieangebot – die nicht-invasive Beatmung habe ich erwähnt – auf unserer in 2024 rezertifizierten Stroke Unit mit 13 Betten und der neurologischen Intermediate Care Station auszubauen. Besonders hervorgehoben wurde das vorbildhafte Einarbeitungskonzept. Durch die Stärkung des Pflorgeteams, das einen bewundernswerten Teamgeist und einen beachtlichen Kompetenzzuwachs erfahren hat, gelang es, das Behandlungsangebot auf 17 Betten zu erweitern. In gemeinsamer Anstrengung wurde die digitale Patientendokumentation eingeführt und an die Bedürfnisse der Schlaganfalltherapie angepasst. Rückblickend auf 25 Jahre Stroke Unit – ein Jubilä-

mittee. Thanks to this interdisciplinary approach, the section is an integral part of the newly founded Mannheim Center for Inflammation Medicine. Special focus areas have been established in the field of multiple sclerosis and inflammatory muscle diseases. The Department of Neurology was certified as an MS Focus Center by the German Multiple Sclerosis Society in 2022. The Neuromuscular Center was re-certified in January 2024. The scientific focus has been expanded in the area of single-cell-resolving tissue analysis of neuroinflammatory diseases as well as in the area of cross-border data collection and data exchange to improve the treatment of multiple sclerosis patients as part of the CLINNOVA project.

The increasing integration of science, education and patient care is remarkable. With Dr. Weber, Dr. Richter and Dr. Grassl, three physicians have been supported in their research projects as physician scientists through the intramural funding program, and numerous other physicians have acquired and participated in intramural and extramural third-party funding for their research projects. It is great to see how this knowledge and enthusiasm for research is passed on to graduate students and new young physicians.

Through consistent interprofessional work, flanked by the medical shift service and structured further training in intensive care medicine, we have succeeded, under the leadership of Professor Angelika Alonso, in consistently expanding the range of therapies – I have already mentioned non-invasive ventilation – on our stroke unit with 13 beds and the neurological intermediate care unit, which will be re-certified in 2024. The exemplary induction concept was particularly praised. Thanks to the consistent strengthening of the nursing team, which is characterized by a real and admirable team spirit, and a further significant increase in expertise, we have succeeded in expanding the range of treatments to 17 beds. In a joint effort, the digital patient

um, das wir im Jahr 2024 feiern werden – können wir auf das Erreichte auf allen Ebenen stolz sein.

In der neurologischen Notfallmedizin wurden wesentliche Digitalisierungsprojekte von der prähospitalen Übermittlung klinischer Daten in der neurologischen Notfallmedizin bis zur Einführung automatisierter Analysetools für die neurovaskuläre Akutbildgebung wissenschaftlich begleitet. Die Einwerbung landes- und bundesgeförderter Forschungsprojekte erlaubt die konsequente Weiterentwicklung digitaler Tools zur Verbesserung der Behandlung von Patient*innen mit neurologischen Notfallkrankungen, deren Zahl nach der Pandemie wieder zugenommen hat. Mit großem Elan wurde das von Frau Prof. Kristina Szabo und Frau PD Dr. Carolin Hoyer mitkoordinierte interdisziplinäre 5G-Projekt vorangetrieben mit dem Ziel, die präklinische Schlaganfalltherapie durch den mobilen Datenaustausch in einer mobilen Stroke Unit für Mannheim entscheidend zu verbessern.

Das klinische Studienzentrum wurde unter der Leitung von Frau Dr. Iris Mildenberger und Frau Melanie Tappmeyer personell ausgebaut. So können wir unseren Patient*innen für auch seltene Erkrankungen wie Hirntumoren, Amyotrophe Lateralsklerose, Myasthenia gravis und entzündliche Myopathien experimentelle Therapien im Rahmen kontrollierter Studien anbieten und sie so an der Entwicklung neuer Therapien in Situationen teilhaben lassen, die mit herkömmlicher Behandlung oft nicht beherrschbar sind. Im Bereich der neuroonkologischen Studien wurde 2023 die Rekrutierung einer eigeninitiierten klinischen Studie eines Impfstoffs gegen mutiertes IDH bei Patient*innen mit Gliom (AMPLIFY-NEOVAC) erfolgreich abgeschlossen. Eine weitere eigeninitiierte klinische Studie (INTERCEPT H3) eines Vakzins gegen K27M-mutiertes Histon H3 bei Patient*innen mit diffusem Mittelliniengliom wurde erfolgreich in die Klinik translatiert und erste Patient*innen werden in dieser Studie behandelt.

Das breite diagnostische und therapeutische Angebot der neurologischen Hochschulambulanz wurde

documentation system was introduced and adapted to the needs of stroke therapy. Looking back on 25 years of the Stroke Unit - an anniversary we will celebrate in 2024 – we can be proud of the developments and achievements at all levels.

We also continued to drive and scientifically support key digitization projects in neurological emergency medicine, from pre-hospital transfer of clinical data in neurological emergency medicine to the introduction of automated analysis tools for acute neurovascular imaging. The acquisition of numerous state and federally funded research projects allows us to consistently develop digital tools to improve the treatment of patients with neurological emergencies, the number of which has increased again following the pandemic. The interdisciplinary 5G project, funded by the German government and co-coordinated by Professor Szabo and Professor Hoyer, has been driven forward with great enthusiasm with the aim of significantly improving pre-clinical stroke therapy in Mannheim through mobile data exchange in a mobile stroke unit.

Under the leadership of Dr. Iris Mildenberger and Ms. Melanie Tappmeyer, the Clinical Trials Centre has been continuously expanded in terms of personnel and content. As a result, we are able to offer our patients experimental therapies for many rare diseases, such as brain tumors, ALS, myasthenia gravis and inflammatory myopathies, within the framework of controlled trials, and to participate in the development of new therapies in situations that are often not amenable to conventional treatment. In neuro-oncology, an investigator-initiated clinical trial of a mutant IDH vaccine in glioma patients (AMPLIFY-NEOVAC) successfully completed enrolment in 2023. Another investigator-initiated clinical trial (INTERCEPT H3) of a vaccine against the K27M mutated histone H3 in patients with diffuse midline glioma has been successfully translated into the clinic and the first patients are being treated in this trial.

strukturell mit unserem Studienzentrum verzahnt. So stellen wir sicher, dass wir unseren Patient*innen neue Behandlungskonzepte im Rahmen klinischer Studien anbieten können und durch ein Biorepositorium Tumor-, Blut- und Liquorproben für wissenschaftliche Analysen nutzbar machen. Hier bieten neue Einzelzell-Sequenziermethoden die Möglichkeit, seltene chronisch-entzündliche Erkrankungen des Nervensystems zu entschlüsseln, so dass diese zukunftsweisende Plattform auch zunehmend klinische Relevanz erlangt. Die gemeinsam mit dem DKFZ in der Klinischen Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie etablierten Technologieplattformen, mit denen Immunantworten bei Tumorerkrankungen auch funktionell charakterisiert werden können, eröffnen ganz neue Möglichkeiten für die Entwicklung personalisierter Immuntherapien.

In der Aus- und Weiterbildung sind wir in den meisten Fällen wieder zu Präsenzveranstaltungen zurückgekehrt, haben aber einige virtuelle Angebote beibehalten, wie z. B. die neu etablierten Fallbeispiele für problemorientiertes Lernen. Bedside-Teaching und gemeinsames Lernen in Kleingruppen können jedoch nicht durch virtuelle Formate ersetzt werden. Das Weiterbildungscurriculum für Assistenzärzt*innen, unser internes neurologisches Mittwochskolloquium mit fokussierten Fortbildungsvorträgen, Updates zu Studienergebnissen sowie regelmäßige Morbiditäts- und Mortalitätskonferenzen finden ebenso wie das neurowissenschaftliche Donnerstagskolloquium mit externen Dozent*innen wieder in Präsenz statt und ermöglichen so intensivere Diskussionen und Austausch.

In 2022 und 2023 war die Neurologische Klinik bei Publikationen und Drittmittelinwerbungen erfolgreicher denn je und hat sich als eine der forschungsstärksten Kliniken der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) etabliert. Mit besonders großem Stolz erfüllt mich, dass diese Erfolge in verschiedenen wissenschaftlichen Schwerpunkten gleichermaßen erzielt wurden. So sind die wissenschaftlichen Aktivitäten fester Bestandteil von zwei Sonderforschungsbereichen

The wide range of diagnostic and therapeutic services offered by the Neurological Outpatient Clinic are physically and structurally linked to our growing trial centre. This ensures that we can offer our patients new treatment concepts within the framework of clinical trials and make tumor, blood and cerebrospinal fluid samples available for scientific analysis via a biorepository. Here, too, new single-cell sequencing methods offer the possibility of deciphering rare chronic inflammatory diseases of the nervous system, so this pioneering platform is becoming increasingly clinically relevant. The technology platforms established together with the DKFZ in the Clinical Cooperation Unit Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology, which can also be used to functionally characterize immune responses in tumor diseases, open up completely new possibilities for the development of personalized immunotherapies.

Once the pandemic was over, we returned to offering most of our education and training programs in a face-to-face format, although we retained some virtual offerings, such as the newly established problem-based learning case studies. However, bedside teaching and collaborative learning in small groups cannot be replaced by virtual formats. The educational curriculum for junior doctors, our internal neurological Wednesday colloquium with focused educational lectures, updates on study results and regular morbidity and mortality conferences, and the neuroscientific Thursday colloquium with external speakers will continue to take place in person, allowing for more in-depth discussion and exchange.

Even after the pandemic, the Department of Neurology was more successful than ever in terms of publications and third-party funding, and has established itself as one of the strongest research departments at the University Medical Centre Mannheim. I am particularly proud that these successes have been achieved in many different scientific areas. The scientific activities are an integral part of two

(SFB 1366 und SFB 1389), die jeweils um eine weitere Förderphase verlängert wurden, zwei Graduiertenkollegs (GRK 2099, 2727), einer Forschergruppe (FOR 2690), einem Schwerpunktprogramm (SPP 2395), dem Hertie Exzellenznetzwerk für Klinische Neurowissenschaften, dem EU-geförderten internationalen Doktorandenprogramm Glioresolve, dem DKFZ-Hector Krebsinstitut an der UMM, von Landes- und bundesgeförderten Projekten zur digitalen Gesundheitsinnovation, aber auch dem Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN), dem European Center for Angiosciences (ECAS), dem Mannheim Cancer Center (MCC), dem Zentrum für Präventivmedizin und Digitale Gesundheit (CPD) und dem Mannheim Institute for Innate Immunoscience (MI3). Ermöglicht werden diese Entwicklungen durch eine starke Vernetzung in der Region mit den lebens- und grundlagenwissenschaftlichen Einrichtungen der Health + Life Science Alliance Heidelberg Mannheim.

Die Erfolge und vor allem das Engagement des gesamten Teams der Neurologischen Klinik stimmen mich zuversichtlich für die kommenden Herausforderungen. Mit Spannung und Optimismus blicken wir auf die Entwicklungen und gemeinsamen Projekte mit unseren Partnern und Freunden am Standort Heidelberg sowie auf die Exzellenzinitiative der Universität Heidelberg. Ich bedanke mich bei allen meinen Mitarbeiter*innen, unseren Kooperationspartner*innen, Partnerkliniken und -abteilungen sowie dem Klinikum, der Medizinischen Fakultät Mannheim und dem DKFZ, der Universität Heidelberg, der Stadt Mannheim, den Unterstützer*innen der Neurologischen Klinik und bei allen Leser*innen für Ihr Interesse.



Prof. Dr. med. Michael Platten
Klinikdirektor | Chairman

Mannheim im Juli 2024 | in July 2024

Collaborative Research Centres (SFB 1366 and SFB 1389), each of which has been extended for a further funding period, two Research Training Groups (GRK 2099, 2727), a Research Unit (FOR 2690), a Priority Programme (SPP 2395), the Hertie Network of Excellence for Clinical Neurosciences, the EU-funded international PhD programme Glioresolve, the DKFZ Hector Cancer Institute at the UMM, the Mannheim Centre for Translational Neuroscience (MCTN), the European Centre for Angiosciences (ECAS), the Mannheim Cancer Centre (MCC), the Baden-Württemberg Centre for Digital Early Diagnosis and Prevention of Vascular and Metabolic Diseases (BW-ZDFP) and the Mannheim Institute for Innate Immunoscience (MI3). These scientific developments are embedded in and made possible by a strong scientific network in the region with the life sciences and basic research institutions in the Health + Life Science Alliance Heidelberg Mannheim funded by the state Baden-Württemberg.

These successes and, above all, the commitment of the entire team at the Department of Neurology make me confident about the challenges and developments that lie ahead. We are excited and optimistic about the developments and joint projects with the Heidelberg site and the Heidelberg University Excellence Initiative. I would like to thank all my colleagues, our cooperation partners, the partner clinics and departments, the hospital, the Mannheim Medical Faculty and the DKFZ, the University of Heidelberg, the city of Mannheim, the supporters of the Department of Neurology and all our readers for their interest.



@platten_michael



Michael Platten



NEURO- LOGISCHE KLINIK



gemeinsam



erfolgreich





zusammen

unschlagbar



ausgezeichnet

stark



2. MITARBEITER*INNEN | STAFF

KLINIKDIREKTOR | CHAIRMAN

Prof. Dr. med. Michael Platten

DIREKTIONSASSISTENZ | ASSISTANT TO THE DIRECTOR

Claudia Koch ■ Annette Pscheidt ■ Gina Tiedke (bis 06/2024 | until 06/2024) ■ Lilith Ükil

POSTBEARBEITUNG UND BÜROMATERIALVERWALTUNG | MAIL HANDLING AND OFFICE SUPPLIES MANAGEMENT

Maria Garcia-Knapp

LEITENDE OBERÄRZT*INNEN | EXECUTIVE CONSULTANTS

Prof. Dr. med. Kristina Szabo (Leitende Oberärztin | Managing executive consultant) ■ Prof. Dr. med. Angelika Alonso (Geschäftsführende Oberärztin | Managing executive consultant) ■ Prof. Dr. med. Lucas Schirmer (Geschäftsführender Oberarzt | Managing executive consultant)

SEKTION NEURODEGENERATION | DIVISION FOR NEURODEGENERATIVE DISEASES

Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt

SEKTIONSASSISTENZ NEURODEGENERATION | ASSISTANT DIVISION FOR NEURODEGENERATIVE DISEASES

Alexandra Stanek

SEKTION NEUROIMMUNOLOGIE | DIVISION OF NEUROIMMUNOLOGY

Prof. Dr. med. Lucas Schirmer

PROFESSUR FÜR NEUROLOGISCHE BILDGEBUNG | PROFESSORSHIP FOR NEUROLOGICAL IMAGING

Prof. Dr. med. Achim Gass

OBERÄRZT*INNEN | SENIOR PHYSICIANS

Dr. med. Dr. rer. nat. Lukas Bunse ■ Prof. Dr. med. Philipp Eisele ■ Dr. med. Valentin Held ■ PD Dr. med. Carolin Hoyer ■ Dr. med. Katharina Sahm ■ Dr. med. Hans-Werner Rausch ■ PD Dr. med. Julian Conrad ■ Dr. med. Iris Mildnerberger

FUNKTIONSOBERARZT | SENIOR SERVICE PHYSICIAN

Dr. med. Hendrik Lesch

FACHÄRZT*INNEN | NEUROLOGISTS

Dr. med. Niko Engelke ■ Dr. rer. nat. Iva Gasparovic-Curtini (bis 06/2024 | until 06/2024) ■ Dr. med. Annika Marzina ■ Dr. med. Tatjana Pap ■ Dr. med. Claudia Weber



ASSISTENZÄRZT*INNEN | RESIDENTS

Thaer Waleed Saleh Aldoulat ▪ Dr. med. Kathrin Bail ▪ Paula Barthel ▪ Louisa Becker ▪ Rim Benouahi ▪ Sanaa Elbanna ▪ Dr. med. Alexander Fierek ▪ Sarah Ghanayem ▪ Dr. med. Niklas Graßl ▪ Regina Freystetter (née Stacheneder) ▪ Jasper Hesebeck-Brinckmann ▪ Ana-Maria Iorgu ▪ Anna Kocharyan ▪ Dr. med. Josephine Kraus ▪ Dr. med. Sarah Lina Kurpjuweit ▪ Dr. med. Ann-Kathrin Nold ▪ Panagiota Papanastasiou-Sidira ▪ Markus Radder ▪ Fidan Rahimova ▪ Dr. phil. nat. Benjamin Richter (bis 03/2024 | until 03/2024) ▪ Tim Trobisch ▪ Dr. med. Ivan Valkadinov ▪ Dusan Vukicevic ▪ Kanchi Weishaupt ▪ Sven Wischnewski ▪ Dr. med. Matthias Wittayer (bis 02/2024 | until 02/2024)

PFLEGE | NURSING SERVICE

STROKE UNIT

Phil Adams ▪ Omar Al Hussein ▪ Yazan Al Mouzayen ▪ Ann-Kathrine Alferts ▪ Sophie Braun ▪ Tobias Büchler ▪ Antonio Castro ▪ Janet Dubaïc ▪ Agatha Epp ▪ Lena-Marie Förg ▪ Jan-Lukas Fricke ▪ Sonja Goeckel ▪ Anna-Kaya Groth ▪ Tobias Gutperle ▪ Kristin Haydari (Stationsleitung Stroke Unit/13-2 | Division management Stroke Unit/13-2) ▪ Natalie Herzog ▪ Arhebell Jaen ▪ Christina Behnes (née Huber) ▪ Adrian Klefenz ▪ Ljubica Klepic ▪ Thomas Laier ▪ Jason Mann ▪ Vincent Misch ▪ Mara Müller (née Alt) ▪ Clive Onyango ▪ Bernardo Persello ▪ Kristina Petkau ▪ Calogera Piazza ▪ Lars Rupprecht ▪ Claudia Rynska ▪ Hudyn Samontina ▪ Jens Schneider ▪ Yannik Schoppmann ▪ Aaron Schüle ▪ Olga Schwarzkopf ▪ Christian Trautmann ▪ Heike Vater ▪ Kreszentia Volk ▪ Linda Wagner (stellv. Stationsleitung Stroke Unit/13-2 | Deputy division management Stroke Unit/13-2) ▪ Petra Weiß ▪ Alexandra Zaehringer

STATION 13-2/14-2

Desislava Arabadzhieva ▪ Kennidy Borres ▪ Koumpra Chatzi-Kyrlint ▪ Mara Damjanovic ▪ Hamid Dzino ▪ Aura Maria Giraldo ▪ Viktoria German (stellv. Stationsleitung 14-2 | Deputy division management 14-2) ▪ Jaqueline Gmahl ▪ Simon Guthier ▪ Linda Kazemi ▪ Jessica Krämer (komm. Stationsleitung 14-2 | Provisional division management 14-2) ▪ Evelina Lulay ▪ Lana Martinovic ▪ Sandra Odobasic-Stivan ▪ Änne Herrmann (née Petereit) ▪ Annette Pinger ▪ Mariola Rakuzy ▪ Heike Scharnbeck ▪ Heinz Schmiedl ▪ Sabrina Schramm ▪ Ilknur Tat ▪ Mariia Ukhmanovych ▪ Dorart Veseli ▪ Petra Wagenfuehrer

ATEMTHERAPIE | RESPIRATORY THERAPY

Petra Denzer (Atemtherapeutin | Respiratory therapist) ▪ Frank Willkomm (Atemtherapeut | Respiratory therapist)

HOCHSCHULAMBULANZ | OUTPATIENT CLINIC

Claudia Uhr (Ambulanzschwester | Outpatient nurse) ▪ Jessica Brand

LOGOPÄDIE | SPEECH THERAPY

Alessa Nick (Logopädin | Speech therapist)

NEUROPSYCHOLOGIE | NEUROPSYCHOLOGY

Dr. rer. nat. Anne Ebert (Klinische Neuropsychologin | Clinical neuropsychologist; GNP) ▪ Vesile Sandikci, M. Sc. (Psychologin | Psychologist)

SOZIALDIENST | SOCIAL SERVICE

Waltraud Kark (Dipl. Sozialarbeiterin | Dipl. Social worker)

CASE MANAGEMENT | CASE MANAGEMENT

Vanessa Herrmann ▪ Ayleen Reinhard

MEDIZINISCH-TECHNISCHE ANGESTELLTE | MEDICAL TECHNICAL ASSISTANCE

NEUROLOGISCHE DIAGNOSTIK | NEUROLOGICAL DIAGNOSTICS

Erika Baljuk ▪ Birgit Fuchs ▪ Petra Kuprion ▪ Diana Schröder

MRT | MRI

Petra Stoiber (Medizinisch technische Radiologieassistentin | Medical technical radiology assistant)

STUDY NURSES | STUDY NURSES

Madeleine Hohaus ▪ Gabriele Jentsch (bis 03/2024 | until 03/2024) ▪ Katrin Kauf ▪ Antje Knehr (Neurogenetik-Koordinatorin | Neurogenetics coordinator) ▪ Kathrin Knoll ▪ Sabrina Köhler ▪ Diana Meyer ▪ Yvonne Neu (Medizinische Technologin für Laboratoriumsanalytik | Medical technologist for laboratory analysis) ▪ Büsra Ozan ▪ Svenja-Maria Pahlke ▪ Rita Quintel ▪ Pamela Stöcklein ▪ Melanie Tappmeyer (Leitende Study Nurse, Studienkoordinatorin | Lead study nurse, study coordinator)

QUALITÄTSMANAGEMENT | QUALITY MANAGEMENT

Katrin Knoll (Qualitätsmanagement DRG | Quality Management DRG)

WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER*INNEN | SCIENTIFIC STAFF

Dr. rer. nat. Theresa Bunse (Teamleiterin | Team leader) ▪ Dr. rer. nat. Nirmeen Elmadany (Postdoktorandin bis 12/2023 | Postdoctoral scientist until 12/2023) ▪ Dr. rer. medic. Isabel Göhring (Wissenschaftliche Referentin | Scientific referent) ▪ Dr. rer. nat. Seyed Babak Loghmani (Wissenschaftler | Scientist) ▪ Dr. rer. nat. Rosanna Parlato (Wissenschaftlerin | Senior scientist) ▪ Dipl. Inform. Christina Roßmanith (Informatikerin | Computer scientist) ▪ Dr. rer. nat. Rüstem Yilmaz (Postdoktorand bis 12/2023 | Postdoctoral scientist until 12/2023)

WISSENSCHAFTLICHE DOKTORAND*INNEN | PHD STUDENTS

Dennis Agardy ▪ Ketrin Dimco ▪ Yasmin Douahem ▪ Julia Dyckow ▪ Henrike Feldmann ▪ Celine Geywitz ▪ Sophie Hebestreit ▪ Isabel Loss ▪ Celia Lerma Martin ▪ Julian Pfeiffer ▪ Alice de Roia ▪ Janine Schwahn ▪ Parmpreet Singh ▪ Jahnvi Srinidhi ▪ Jonathan Uhl ▪ David Vonhören ▪ Amel Zulji

MTA FORSCHUNGLABOR | RESEARCH LABORATORY TECHNICIANS

Andrea Braun-Kornmüller ▪ Lukas Eckrich ▪ Gordon Haltenhof (bis Oktober 2023 | until October 2023) ▪ Anna Rödl ▪ Ina Simeth ▪ Melita Simic

EXTERNE LEHRBEAUFTRAGTE | EXTERNAL LECTURERS

Prof. Dr. med. Hansjörg Bänzner ▪ PD Dr. med. Christian Blahak ▪ Prof. Dr. med. Anastasios Chatzikonstantinou ▪ Prof. Dr. med. Michael Daffertshofer ▪ PD Dr. med. Martin Griebe ▪ Prof. Dr. med. Rolf Kern ▪ PD Dr. med. Stefan Kreisel ▪ PD Dr. Katrin Morgen ▪ Prof. Dr. med. Stefan Schwarz ▪ Prof. Dr. Marc Wolf ▪ Prof. Dr. med. Johannes Wöhrle ▪ Prof. Dr. med. Marc Fatar

ALUMNI | ALUMNI

Dr. rer. nat. Doreen Balß (Wissenschaftliche Koordinatorin | Scientific coordinator) ▪ Dr. med. David Brenner (Neurologe | Neurologist) ▪ Christina Dannhäuser (Stationsleitung 14-2 | Division management 14-2) ▪ Mazlum Degerli (Pflege | Nursing service) ▪ Halid Dil (Neurologische Ambulanz | Outpatient clinic) ▪ Alican Dogan (Pflege | Nursing service) ▪ Eva Eichner (Study Nurse | Study Nurse) ▪ Dr. med. Alexandra Filipov (Fachärztin | Neurologist) ▪ Dr. Maximilian Fries (Assistenzarzt | Resident) ▪ Monika Führich (Pflege | Nursing service) ▪ Kim Gisbertz (Pflege | Nursing service) ▪ Marina Grunz (Pflege | Nursing service) ▪ Agnes Hauck (MTA Diagnostik | MTA Diagnostic) ▪ Marten Junge (Assistenzarzt | Resident) ▪ Michael Kilian (Wissenschaftler | Scientist) ▪ Meliha Mecit (Pflege | Nursing service) ▪ Julia Menke (Assistenzärztin | Resident) ▪ Jetmira Pellumbi (Pflege | Nursing service) ▪ Christian Schmitz (Assistenzarzt | Resident) ▪ Sarah Schmeichel (Pflege | Nursing service) ▪ Nina Schwind (Assistenzärztin | Resident) ▪ Nadja Wölfel (Pflege | Nursing service) ▪ Dr. Matthias Storz (Assistenzarzt | Resident) ▪ Jovana Todorovic (Study Nurse | Study Nurse) ▪ Beate Zeidler (Pflege | Nursing service) ▪ Ludmila Umanski (Biologielaborantin | Biology laboratory assistant)

NEUROLOGISCHE KLINIK

KLINIKDIREKTOR

KLINIKLEITUNG

Professur für Translationale Neurologie
Sektion Neurodegeneration
Prof. Dr. J. Weishaupt

Professur für Translationale Neurobiologie
Sektion Neuroimmunologie
Prof. Dr. L. Schirmer

Professur für Neurologische Bildung
Prof. Dr. A. Gass

PATIENTENVERSORGUNG

AMBULANZEN

Neurodegenerative Erkrankungen
Prof. Dr. J. Weishaupt, PD Dr. J. Conrad

Neurogenetik-Sprechstunde
Prof. Dr. J. Weishaupt

Epilepsieambulanz
Dr. V. Held

Kopfschmerzambulanz
Prof. Dr. K. Szabo, Dr. J. Kraus

Neuromuskuläres Zentrum
Prof. Dr. L. Schirmer, Dr. H.-W. Rausch,
Dr. V. Held, Prof. Dr. J. Weishaupt,
PD Dr. J. Conrad

**Multiple Sklerose und verwandte
Erkrankungen**
Prof. Dr. L. Schirmer, Prof. Dr. A. Gass,
Prof. Dr. P. Eisele

**Entzündliche neuromuskuläre
Erkrankungen**
Dr. H.-W. Rausch, Prof. Dr. L. Schirmer

Neuroonkologische Ambulanz
Prof. Dr. M. Platten, Dr. K. Sahn,
Dr. I. Mildemberger

Neurovaskuläre Ambulanz
Prof. Dr. A. Alonso, Prof. Dr. P. Eisele

Schwindelambulanz
Dr. V. Held

Funktionelle Störungen
Dr. V. Held

Neurologische Notaufnahme
PD Dr. C. Hoyer, Prof. Dr. K. Szabo

STATIONÄRE VERSORGUNG

Stroke Unit / IMC
Prof. Dr. A. Alonso, Prof. Dr. P. Eisele

**Station 13-2,
Schlaganfall Kompetenzzentrum**
Prof. Dr. A. Alonso, Prof. Dr. P. Eisele

**Station 14-2,
Allgemeine Neurologie**
Prof. Dr. J. Weishaupt, PD Dr. J. Conrad,
Dr. V. Held

Sektion Neurodegeneration
Prof. Dr. J. Weishaupt, PD Dr. J. Conrad

**Sektion Neuroimmunologie und
Tagesklinik**
Prof. Dr. L. Schirmer, Dr. H.-W. Rausch

Privatstation
Prof. Dr. M. Platten, Dr. V. Held

Intensivstation
Prof. Dr. A. Alonso, Prof. Dr. K. Szabo,
Prof. Dr. P. Eisele

Konsiliardienst
Prof. Dr. K. Szabo, PD Dr. C. Hoyer

FUNKTIONSEINRICHTUNGEN

Neuroimaging
Prof. Dr. A. Gass, Prof. Dr. P. Eisele,
Prof. Dr. K. Szabo

Neuropsychologie
Dr. A. Ebert

Logopädie
A. Nick

Sozialdienst
W. Kark

Case Management
V. Herrmann, A. Reinhard

Medizinisch Technischer Dienst
D. Schröder

Biobank
Dr. I. Mildemberger

Klinisches Studienzentrum
Dr. I. Mildemberger, M. Tappmeyer

Pflegedienst
J. Krämer (komm.), K. Haydari

Klinische Neurophysiologie
Dr. H.-W. Rausch, PD Dr. J. Conrad

Neurovaskulärer Ultraschall
Prof. Dr. A. Alonso

Neuromuskulärer Ultraschall
Dr. H.-W. Rausch

Prof. Dr. M. Platten

Prof. Dr. K. Szabo (Leitende Oberärztin), Prof. Dr. A. Alonso (Geschäftsf. Oberärztin), Prof. Dr. L. Schirmer (Geschäftsf. Oberarzt)

Controlling / Finanzen
Dr. V. Held, C. Koch

Direktionsassistentz
C. Koch, A. Pscheidt, G. Tiedke

Personal
Prof. Dr. K. Szabo

Wissenschaftliche Administration
Dr. I. Göhring

LEHRE

Studentische Lehre

Prof. Dr. P. Eisele
Prof. Dr. L. Schirmer
A. Pscheidt

Aus- und Weiterbildung

Prof. Dr. K. Szabo
Prof. Dr. L. Schirmer

FORSCHUNG

Neuroonkologie – KKE Neuroimmunologie & Hirntumorimmunologie
Prof. Dr. M. Platten

AG Zelltherapie

Dr. Dr. L. Bunse

AG Immunologisches Mikromilieu

Dr. K. Sahm

AG Immuntherapie Hirntumor-Modelle

Dr. T. Bunse

Neuroimmunologie

Prof. Dr. L. Schirmer

AG Translationale Neurobiologie

Prof. Dr. L. Schirmer

AG Klinische Neuroimmunologie

Prof. Dr. L. Schirmer, Dr. H.-W. Rausch

Neurodegeneration

Prof. Dr. J. Weishaupt

AG Molekulare Neurodegeneration

Prof. Dr. J. Weishaupt

AG Klinische Neurodegeneration

Prof. Dr. J. Weishaupt, PD Dr. J. Conrad

Neuroimaging

Prof. Dr. A. Gass, Prof. Dr. P. Eisele

AG Quantitatives Neuroimaging

Prof. Dr. P. Eisele

AG Lernen und Gedächtnis

Prof. Dr. K. Szabo

Schlaganfallforschung und Neuroprävention

Prof. Dr. K. Szabo, Prof. Dr. A. Alonso

Funktionelle neurologische Störungen

Dr. V. Held

Neurologische Notfallmedizin

Prof. Dr. K. Szabo, PD Dr. C. Hoyer





3. LEISTUNGSSPEKTRUM DER NEUROLOGISCHEN KLINIK | SERVICES

3.1. KOMPETENZZENTRUM SCHLAGANFALL MIT ÜBERREGIONALER DSG-ZERTIFIZIERTER STROKE UNIT | CERTIFIED STROKE CENTER

Die Stroke Unit der UMM wurde 1998 als eine der ersten Stroke Units in Baden-Württemberg eröffnet. Zunächst mit fünf Betten gestartet, verfügt die Stroke Unit heute über 17 monitorüberwachte Betten. Hiervon wurden 13 Betten im Jahr 2021 durch die Deutsche Schlaganfallgesellschaft und die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe als überregionale Stroke Unit zertifiziert, weitere vier Betten stehen als neurologische Intermediate Care Station Patient*innen mit anderweitigen überwachungspflichtigen neurologischen Erkrankungen zur Verfügung. Hinzu kommen zehn Betten auf der Station 13-2 in einer räumlichen Einheit für die Weiterversorgung stabiler Patient*innen mit Schlaganfall.

The UMM stroke unit opened in 1998 as one of the first stroke units in Baden-Württemberg. Starting with five beds, the stroke unit now has 17 monitored beds. Of these, 13 beds have been certified by the German Stroke Society and the German Stroke Foundation as a supraregional stroke unit, while another four beds are available as a neurological intermediate care unit for patients with other neurological diseases requiring monitoring. In addition, ten beds are available on ward 13-2 for the further treatment of stable stroke patients.





Die Erkrankungsschwere der Schlaganfallpatient*innen hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen, so dass sich unser Behandlungsspektrum angepasst hat und die Stroke Unit auch die Behandlung von kritisch kranken Patient*innen nach neurochirurgischen Operationen, mit invasiver Blutdruckmessung oder intrakranieller Hirndruckmessung auf hohem Niveau gewährleistet. Hierfür steht ein multidisziplinäres Team aus vaskulären Neurolog*innen, speziell geschulten Pflegekräften mit Weiterbildung zur „Stroke Nurse“ sowie einem spezialisierten Therapeutenteam zur Verfügung. Um die Weiterbildung unserer Pflegekräfte zu „Stroke Nurses“ zu optimieren, bieten wir in Zusammenarbeit mit der Akademie der UMM seit Herbst 2023 regelmäßig einen von der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zertifizierten „Stroke Nurse“-Kurs in 5 Blockwochen mit einem Umfang von 200 Unterrichtsstunden an, der auch für externe Absolventen offen ist. Das Team aus Logopäd*innen sowie Physio- und Ergotherapeut*innen wurde durch die Einstellung einer zweiten Atemtherapeutin verstärkt, die neben der Versorgung von

The severity of stroke patients has increased significantly in recent years, so our treatment spectrum has been adapted and the Stroke Unit also ensures the treatment of critically ill patients after neurosurgery, with invasive blood pressure measurement or intracranial pressure measurement at a high level. A multidisciplinary team of vascular neurologists, specially trained stroke nurses and a specialized team of therapists are available. In order to optimize the training of our nursing staff to become “Stroke Nurses”, we are offering a “Stroke Nurse” course in cooperation with the UMM Academy since autumn 2023. This course is certified by the German Stroke Society and comprises 5 block weeks with a total of 200 teaching hours. The team of speech therapists, physiotherapists and occupational therapists has been strengthened by the appointment of a second respiratory therapist who, in addition to caring for patients with neurodegenerative diseases, regularly works in the stroke unit. In order to meet the increased demands of the stroke unit, a three-shift system was introduced in the medical service at the

IntelliVue MP50



PHILIPS

neurodegenerativ erkrankten Patient*innen regelmäßig auf der Stroke Unit im Einsatz ist. Um den gestiegenen Anforderungen der Stroke Unit gerecht zu werden, wurde Ende 2019 ein 3-Schichtsystem im ärztlichen Dienst eingeführt, was wesentlich zur Kontinuität und Qualität der aktuellen ärztlichen Betreuung beigetragen hat. Die Einführung des Dokumentationssystems „IntelliSpace Critical Care and Anaesthesia (ICCA)“, das seit einigen Jahren erfolgreich auf den Intensivstationen des Hauses eingesetzt wird, macht die Abläufe auf der Stroke Unit effizienter und erleichtert den Informationsaustausch mit den Intensivstationen.

Der Stellenwert unserer überregionalen Stroke Unit spiegelt sich auch in der Datenerfassung durch die externe Qualitätssicherung QiG wider: Die Rate an Patient*innen mit akutem Schlaganfall, die akut mittels Thrombolyse oder Thrombektomie behandelt werden konnten, liegt mit über knapp 39 % im Jahr 2022 nochmals höher als in den Vorjahren und weit über dem baden-württembergischen Durchschnitt von knapp 24 %. In enger Zusammenarbeit mit den Kolleg*innen der Zentralen Notaufnahme sowie des Rettungsdienstes konnten die Abläufe bereits im Vorfeld der Stroke Unit-Aufnahme erheblich verbessert werden. Dementsprechend liegt auch der Anteil der Patienten mit frühzeitiger Thrombolyse mit knapp 80 % deutlich über dem Durchschnittswert in Baden-Württemberg von knapp 65 %.

end of 2019, which has significantly contributed to the continuity and quality of the current medical care. The introduction of the “IntelliSpace Critical Care and Anaesthesia (ICCA)” documentation system, which has been successfully used in the hospital's intensive care units for several years, makes the processes in the stroke unit more efficient and facilitates the exchange of information with the intensive care units.

The importance of our supraregional stroke unit is also reflected in the data collected by the external quality assurance QiG: The rate of patients with acute stroke who could be treated acutely with thrombolysis or thrombectomy is once again higher than in previous years at just under 39% and is well above the Baden-Württemberg average of just under 24%. In close cooperation with colleagues from the central emergency department and the ambulance service, the processes prior to admission to the stroke unit have already been significantly improved. As a result, the proportion of patients receiving early thrombolysis is just under 80%, well above the Baden-Württemberg average of just under 65%.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Angelika Alonso | Prof. Dr. med. Philipp Eisele

phone +49 621/383-3628 | fax +49 621/383-2124

angelika.alonso@umm.de | philipp.eisele@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/stationen/stroke-unit-und-neurologische-ueberwachungsstation-schlaganfallstationen/





3.2. ALLGEMEINE NEUROLOGIE | GENERAL NEUROLOGY

Unsere Station für allgemeine Neurologie und Neurodegeneration 14-2 verfügt über 27 Betten in modernen Einzel-, Zweibett- und Vierbettzimmern. Auf der Station werden alle neurologischen Krankheitsbilder spezialisiert behandelt. Schwerpunkte sind insbesondere die Bereiche: Multiple Sklerose, Epilepsie, Neuroonkologie, neurodegenerative Erkrankungen, Erkrankungen des peripheren Nervensystems, akute und chronische Schmerzzustände, neuromuskuläre Erkrankungen und Schwindel.

Langzeit-Video-EEG-Ableitungen sind für Patient*innen mit Anfallserkrankungen möglich. Für Patient*innen mit ALS kann eine nicht-invasive Beatmung als Form der Atemtherapie gewährleistet werden. Patient*innen mit Morbus Parkinson sowie ältere Patient*innen mit chronischen neurologischen Erkrankungen behandeln wir intensiv und gemeinsam mit unseren neuropsychologischen Kolleg*innen, den Kolleg*innen der Geriatrie und einem interdisziplinären Team aus Pflegekräften und Therapeut*innen verschiedener Fachrichtungen.

Our General Neurology and Neurodegeneration Ward 14-2 has 27 beds in modern single, double and four-bed rooms. The ward provides specialized care for all neurological disorders. The main areas of focus are: multiple sclerosis, epilepsy, neuro-oncology, neurodegenerative diseases, diseases of the peripheral nervous system, acute and chronic pain conditions, neuromuscular diseases and vertigo.

Long-term video EEG recordings are available for patients with seizure disorders. Non-invasive ventilation can be provided as a form of respiratory therapy for patients with ALS. Patients with Parkinson's disease and elderly patients with chronic neurological diseases are treated intensively in collaboration with our colleagues in neuropsychology, geriatrics and an interdisciplinary team of nurses and therapists from various disciplines.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt | PD Dr. Julian Conrad | Dr. Valentin Held

phone +49 621/383-2436 | fax +49 621/383-3807

jochen.weishaupt@umm.de | julian.conrad@umm.de | valentin.held@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/stationen/station-fuer-allgemeine-neurologie-und-neurodegeneration/



3.3. NEUROINTENSIVSTATION | NEUROCRITICAL CARE UNIT

Die Intensivkapazitäten der UMM verteilen sich je nach Krankheitsbild auf drei Intensivstationen. Patient*innen der operativen Fachabteilungen werden auf der anästhesiologischen Intensivstation, Patient*innen der Neurochirurgie auf der neurochirurgisch-anästhesiologischen Intensivstation versorgt. Intensivpflichtige Patient*innen der Neurologischen Klinik sowie der Inneren Medizin werden auf den beiden räumlich benachbarten interdisziplinären konservativen Intensivstationen 10-4 und 11-4 behandelt. Im Jahr 2023 wurde zusätzlich ein Intermediate Care Bereich mit 4 Betten integriert.

Das Krankheitsspektrum der neurologischen Patient*innen umfasst hierbei u. a. schwere neurovaskuläre Erkrankungen wie (maligne) Hirninfarkte oder Hirnblutungen, den Status epilepticus, entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) wie Meningoenzephalitiden und Autoimmunenzephalitiden oder akute Krisen bei neuromuskulären oder neurodegenerativen Erkrankungen. Durch den zusätzlichen neurologischen Intermediate Care Bereich der Stroke Unit werden fast ausschließlich beatmungspflichtige Patient*innen auf der Intensivstation von unserem Ärzteteam betreut.

Um eine kontinuierliche fachneurologische Betreuung der neurologischen Intensivpatient*innen zu gewährleisten, ist eine sechsmonatige Rotation erfahrener Assistenzärzt*innen auf die interdisziplinäre Intensivstation Teil des Ausbildungscurriculums, in der die Assistenzärzt*innen alle intensivmedizinischen Behandlungstechniken einschließlich des differenzierten Beatmanagements erlernen. Die Versorgung der neurologischen Intensivpatient*innen wird hierbei von langjährig in der neurologischen Intensivmedizin erfahrener oberärztlichem Personal supervidiert. Eine Weiterbildungsermäch-

Depending on the clinical picture, the intensive care capacity of the UMM is divided into three intensive care units (ICU). Patients from the surgical departments are treated in the Anesthesiology ICU, while neurosurgical patients are treated in the Neurosurgery-Anesthesiology ICU. Patients requiring intensive care from the Department of Neurology and the Department of Internal Medicine are treated in two adjacent interdisciplinary conservative ICUs, 10-4 and 11-4. A 4-bed intermediate care unit was also integrated in 2023.

The spectrum of neurological patients includes severe neurovascular diseases such as (malignant) cerebral infarction or cerebral hemorrhage, status epilepticus, inflammatory diseases of the central nervous system (CNS) such as meningoencephalitis and autoimmune encephalitis, or acute crises in neuromuscular or neurodegenerative diseases. Due to the additional neurological intermediate care area of the stroke unit, our medical team almost exclusively cares for patients requiring mechanical ventilation in the intensive care unit.

To ensure continuity of neurological care for neurological ICU patients, the training curriculum includes a six-month rotation for experienced residents in the multidisciplinary ICU, where they learn all the techniques of intensive care medicine, including differentiated ventilation management. The care of neurological intensive care patients is supervised by senior physicians with many years of experience in neurological intensive care medicine. An 18-month postgraduate fellowship in neurological intensive care medicine is available.

In addition to neurological intensive care patients, patients with neurological problems are also cared

Im Jahr 2023 wurde ein zusätzlicher neurologischer Intermediate Care Bereich auf der Stroke Unit integriert, in dem beatmungspflichtige Patient*innen betreut werden.

In 2023, an additional neurological intermediate care section was integrated into the stroke unit, where patients requiring ventilation are cared for.

tigung für 18 Monate für die Zusatzbezeichnung „Neurologische Intensivmedizin“ liegt vor.

Zusätzlich zu den neurologischen Intensivpatient*innen werden auf den operativen Intensivstationen sowie auf der interdisziplinären konservativen Intensivstation Patient*innen mit neurologischen Fragestellungen konsiliarisch mitbetreut. Hierzu zählen u. a. neurologische Komplikationen metabolischer/infektiös-septischer Erkrankungen wie Enzephalopathien oder Critical-Illness-Neuropathien/Myopathien. Ein Schwerpunkt ist die interdisziplinäre Versorgung von Patienten nach überlebtem Herzkreislaufstillstand (post-cardiac arrest) mit umfassender neurologischer Prognosedagnostik. Im Jahr 2023 wurde das Cardiac Arrest Center der UMM erfolgreich recertifiziert. Einen besonderen Stellenwert nimmt die Diagnostik zur Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls ein, die gemeinsam mit Fachkolleg*innen der Inneren Medizin und der Anästhesiologie durchgeführt wird. Die UMM arbeitet eng mit der Deutschen Stiftung Organtransplantation zusammen. Neben der Inneren Medizin und der Anästhesiologie stellt die Neurologie einen eigenen Transplantationsbeauftragten.

for in the surgical intensive care unit and in the interdisciplinary conservative intensive care unit. This includes neurological complications of metabolic/infectious/septic diseases such as encephalopathies or critical illness neuropathies/myopathies. One focus is the interdisciplinary care of patients who have survived a cardiac arrest (post-cardiac arrest) with comprehensive neurological prognostic diagnostics. The UMM Cardiac Arrest Center was successfully recertified in 2023. Special emphasis is placed on the diagnosis of irreversible loss of brain function, which is carried out in cooperation with colleagues from internal medicine and anesthesiology. The UMM works closely with the German Organ Transplantation Foundation. In addition to the Department of Internal Medicine and the Department of Anesthesiology, the Department of Neurology has its own transplant coordinator.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Angelika Alonso | Prof. Dr. med. Kristina Szabo
phone +49 621/383-1199 | fax +49 621/383-2008
angelika.alonso@umm.de | kristina.szabo@umm.de
www.umm.de/neurologische-klinik/stationen/neurologische-intensivstation/



3.4. SEKTION NEURODEGENERATION | DIVISION FOR NEURODEGENERATIVE DISEASES

Seit Juli 2020 besteht die Sektion Neurodegeneration als Teil der Neurologischen Klinik der UMM. Die Sektion Neurodegeneration mit der Professur für Translationale Neurologie (Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt) bietet hochspezialisierte Patientenversorgung und klinische Studien im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen und verbindet diese mit translational ausgerichteter Grundlagenforschung. In der Sektion Neurodegeneration werden Patient*innen mit dem ganzen Spektrum neurodegenerativer Erkrankungen ambulant und stationär behandelt. Ein besonderer international anerkannter Schwerpunkt liegt dabei auf Motoneuronerkrankungen (insbesondere Amyotrophe Lateralsklerose, ALS) und Bewegungsstörungen (z. B. Parkinson-Syndrome) sowie der Diagnostik und Therapie seltener genetisch bedingter neurodegenerativer Erkrankungen (z. B. primäre Gehirnverkalkung (PBC), früher Morbus Fahr).

Die klinische Versorgung beinhaltet unter anderem auch eine spezialisierte Atmungstherapie einschließlich nächtlicher Kapnometrie sowie die Einstellung und Optimierung einer nicht-invasiven Beatmung bei Patient*innen mit neuromuskulären Erkrankungen. Die Sektion Neurodegeneration hat sich auch als Zentrum für die Durchführung klinischer Studien im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen etabliert. In der Sektion Neurodegeneration werden seit 2024 Patient*innen mit ALS durch intrathekale Gabe eines Gen-spezifischen Medikaments behandelt.

Die klinische Neurodegeneration wird seit Oktober 2022 durch den Oberarzt PD Dr. Julian Conrad verstärkt. Damit erweitert sich das wissenschaftliche Spektrum der Sektion Neurodegeneration um die klinisch-wissenschaftliche Anwendung innovativer MRT-Bildgebung und quantitativer neurophysiolo-

The Division for Neurodegenerative Diseases has been part of the Department of Neurology at the UMM since July 2020. The Division for Neurodegenerative Diseases with the Professorship for Translational Neurology (Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt) offers highly specialized patient care and clinical studies in the field of neurodegenerative diseases and combines this with translational basic research. The Division for Neurodegenerative Diseases provides inpatient and outpatient care for patients with the full spectrum of neurodegenerative diseases. A special internationally recognized focus is on motor neuron diseases (especially amyotrophic lateral sclerosis, ALS) and movement disorders (e.g. Parkinson's syndromes) as well as the diagnosis and treatment of rare genetic neurodegenerative diseases (e.g. primary brain calcification (PBC), formerly Fahr's disease).

Clinical care also includes specialized respiratory therapy including nocturnal capnometry and the adjustment and optimization of non-invasive ventilation in patients with neuromuscular diseases. The Division for Neurodegenerative Diseases has also established itself as a center for conducting clinical studies in the field of neurodegenerative diseases. Since 2024, the Division for Neurodegenerative Diseases has been treating patients with ALS by intrathecal administration of a gene-specific drug.

Since October 2022, the Division for Neurodegenerative Diseases has been strengthened by the addition of senior physician PD Dr. Julian Conrad. The scientific spectrum of the Neurodegeneration Section has been expanded to include the clinical-scientific application of innovative MRI imaging and quantitative neurophysiological function tests (quantitative oculomotor function, vestibular func-



gischer Funktionstests (quantitative Okulomotorik, vestibuläre Funktionstestung, räumliche Orientierung) bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen mit Schwerpunkt auf Basalganglienerkrankungen (Parkinson-Krankheit, atypische Parkinson-Syndrome, PFBC). Klinisch wird die Betreuung von Parkinson-Patienten im ambulanten und stationären Bereich (Parkinson-Komplextherapie) intensiviert und alle verfügbaren Therapien für die Parkinson-Krankheit angeboten. Dazu gehört in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neurochirurgie auch die Indikationsstellung, Implantation und Nachsorge von Patienten mit Tiefer Hirnstimulation (THS).

Die Sektion Neurodegeneration ist in mehrere nationale Netzwerke eingebunden, wie z. B. in das Deutsche ALS-Netzwerk (MND-NET) oder das Netzwerk für fronto-temporale Lobärdegeneration (FTLD-NET). Darüber hinaus wurde von der Sektion Neurodegeneration das erste Patientenregister für primäre familiäre Gehirnverkalkung (PFBC, ehemals Morbus Fahr) gegründet.

tion testing, spatial orientation) in patients with neurodegenerative diseases with a focus on diseases of the basal ganglia (Parkinson's disease, atypical Parkinson's syndromes, PFBC). Clinical care of Parkinson's patients in outpatient and inpatient settings (Parkinson's complex therapy) is intensified and all available therapies for Parkinson's disease are offered. In interdisciplinary cooperation with the Department of Neurosurgery, this also includes the indication, implantation and aftercare of patients with deep brain stimulation (DBS).

The Division for Neurodegenerative Diseases is involved in several national networks, such as the German ALS Network (MND-NET) and the Frontotemporal Lobar Degeneration Network (FTLD-NET). In addition, the Division for Neurodegenerative Diseases has established the first patient registry for primary familial brain calcifications (PFBC, formerly Fahr's disease).

Die Sektion Neurodegeneration hat das erste Patientenregister für primäre familiäre Gehirnverkalkung (ehemals Morbus Fahr) gegründet.

The Division for Neurodegenerative Diseases has established the first patient registry for primary familial brain calcifications (formerly Fahr's disease).

Der translationale Anspruch der Sektion Neurodegeneration wird unter anderem auch durch die Verknüpfung des klinischen mit dem wissenschaftlichen Laborbereich ermöglicht. Dies ermöglicht eine effiziente Sammlung humaner Biomaterialien, z. B. zur Generierung von Patient*innen abgeleiteten induzierten pluripotenten Stammzellen in Kooperation mit dem Hector-Institut für Translationale Hirnforschung des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim. Ein ähnlicher Ansatz wird in Bezug auf humangenetische wissenschaftliche Studien verfolgt, bei denen über die Entdeckung neuer Krankheitsgene oder -mutationen bis hin zur Generierung neuer genetischer Mausmodelle die personelle, konzeptionelle und logistische Nähe zum klinischen Bereich genutzt wird.

The translational approach of the Division for Neurodegenerative Diseases is also enabled by the combination of clinical and scientific laboratories. This allows the efficient collection of human biomaterials, e.g. for the generation of patient-derived induced pluripotent stem cells in cooperation with the Hector Institute for Translational Brain Research at the Central Institute of Mental Health in Mannheim. A similar approach is pursued in human genetic research, where the discovery of new disease genes or mutations through to the generation of new genetic mouse models takes advantage of the human, conceptual and logistical proximity to the clinical area.

KONTAKT | CONTACT

Molekulare und klinische Neurodegeneration

Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt

Leiter der Sektion Neurodegeneration | Division for Neurodegenerative Diseases
phone +49 621/383-1770 | fax +49 621/383-8459
jochen.weishaupt@umm.de

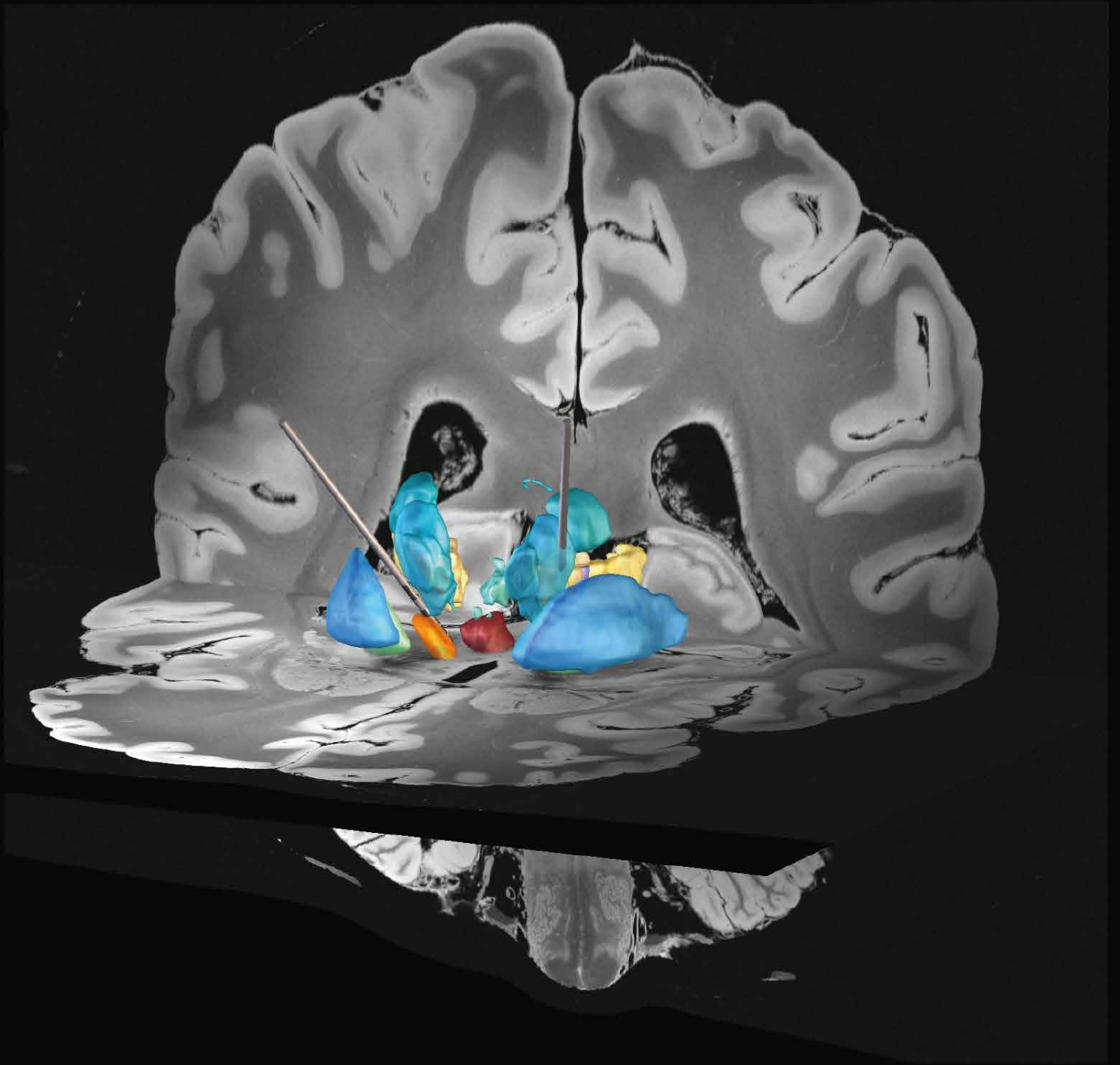
Klinische Neurodegeneration

PD Dr. med. Julian Conrad

Sektion Neurodegeneration | Division for Neurodegenerative Diseases
phone +49 621/383-9025 | fax +49 621/383-8459
julian.conrad@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/sektion-neurodegeneration/





3.5. SEKTION NEUROIMMUNOLOGIE UND TAGES- KLINIK | DIVISION OF NEUROIMMUNOLOGY AND DAY CLINIC

Die Sektion Neuroimmunologie spannt den Bogen zur Entzündungsmedizin und setzt grundlagenwissenschaftlich gewonnene Erkenntnisse in neue therapeutische Konzepte bei entzündlichen Muskel-, Nerven und Hirnerkrankungen um.

The Division of Neuroimmunology spans the spectrum of inflammatory medicine, translating basic science into novel therapeutic concepts for inflammatory muscle, nerve and brain diseases.

Mit der Sektion für Neuroimmunologie ist seit Juli 2022 ein neuer Bereich in der Neurologischen Klinik der UMM entstanden. Die Sektion Neuroimmunologie mit der Professur für Translationale Neurobiologie (Prof. Dr. med. Lucas Schirmer) spannt hinsichtlich neuroimmunologischer Erkrankungen einen Bogen von der Grundlagenwissenschaft bis zur hochspezialisierten Patientenversorgung und zu klinischen Studien.

In der Sektion Neuroimmunologie bieten wir für das gesamte Spektrum entzündlicher Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems ambulante, tagesklinische und stationäre Diagnostik- und Therapieangebote an.

Angegliedert an unsere Spezialambulanzen kann über unsere Infusionsambulanz die ambulante Gabe von Immuntherapien erfolgen. Hierbei geht es überwiegend um das Monitoring und die Durchführung intravenöser Immuntherapien, jedoch findet auch regelhaft eine Anleitung für die korrekte und sichere Durchführung subkutaner Injektionen statt.

Um eine optimale Behandlungsplanung zu gewährleisten finden wöchentlich interdisziplinäre Besprechungen statt. Diese enge Abstimmung ermöglicht vom ersten Tag der Diagnosestellung an einen reibungslosen Übergang in die Langzeittherapie. Dabei wird den Patient*innen bereits bei Erstdiagnose bzw. Änderung der Erkrankungsdynamik der Einschluss in eine Therapiestudie mit Zugang zu innovativen, maßgeschneiderten Therapieansätzen angeboten. Wir stehen auch in engem Austausch mit niedergelassenen Kolleg*innen und bieten regelmäßig Termine für Konsultationen und Zweitmeinungen an.

The Division of Neuroimmunology, founded in July 2022, belongs to the Department of Neurology at the UMM. The Division of Neuroimmunology with the Professorship for Translational Neurobiology (Prof. Dr. med. Lucas Schirmer) spans the spectrum from basic research to highly specialized patient care and clinical studies in neuroimmunological diseases.

The Division of Neuroimmunology offers outpatient, day clinic and inpatient diagnostic and therapeutic services for the entire spectrum of inflammatory diseases of the central and peripheral nervous system.

Our outpatient infusion clinic, which is affiliated with our special outpatient clinics, can administer immunotherapies on an outpatient basis. This primarily involves the monitoring and administration of intravenous immunotherapies, but also includes regular instruction in the correct and safe administration of subcutaneous injections.

Weekly multidisciplinary meetings are held to ensure optimal treatment planning. This close consultation and coordination allows us to ensure a smooth transition to long-term treatment from the first day of diagnosis. As part of this process, it is possible to give patients access to innovative, tailored treatment approaches at the time of initial diagnosis or as their disease dynamics change by enrolling them in a treatment trial. We also maintain close contact with colleagues in private practice, offering regular consultations and second opinions.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Lucas Schirmer

Leitung der Sektion Neuroimmunologie und Tagesklinik
Geschäftsführender Oberarzt und Lehrkoordinator
Professur für Translationale Neurobiologie
lucas.schirmer@umm.de

Dr. med. Hans-Werner Rausch

Leitung des Neuromuskulären Zentrums Rhein-Neckar am Standort Mannheim
Sprecher des Neuromuskulären Zentrums Rhein-Neckar
Oberarzt der Sektion Neuroimmunologie und Tagesklinik
hans-werner.rausch@umm.de

phone +49 621/383-2442 | fax +49 621/383-2158
www.umm.de/neurologische-klinik/sektion-neuroimmunologie/



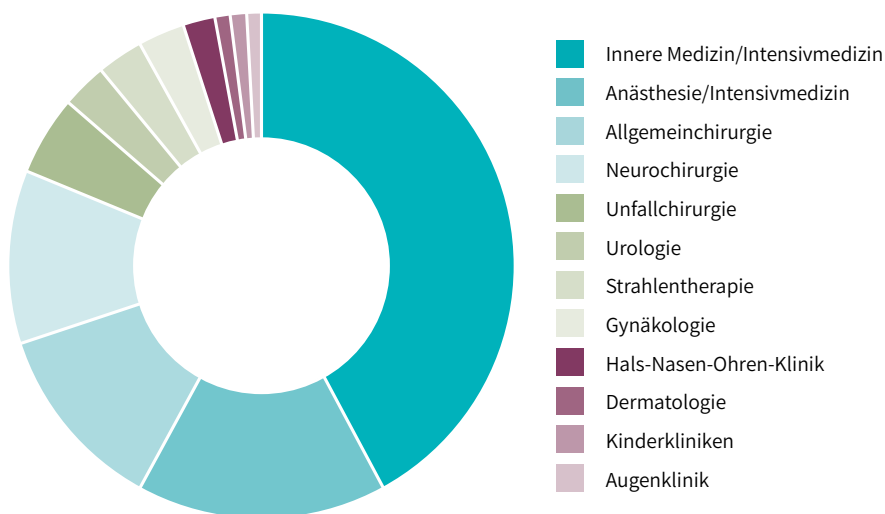
3.6. NEUROLOGISCHER KONSILIARDIENST | NEUROLOGY CONSULT SERVICE

Der Konsiliardienst betreut stationäre Patient*innen aller Kliniken der UMM durch ein abgeordnetes assistenz- und oberärztliches Team der Neurologischen Klinik. Wesentliche Aspekte der konsiliarischen neurologischen Betreuung sind die Beurteilung neurologischer Leitsymptome, die Diagnosestellung und Therapie akuter neurologischer Krankheitsbilder und die Beratung im Rahmen vorbestehender neurologischer Erkrankungen.

In enger Zusammenarbeit mit den Kolleg*innen des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit erfolgt die Behandlung von Patient*innen mit komorbiden psychiatrischen Erkrankungen.

The Consultation Service provides inpatient care at all UMM clinics through a team of assistant and senior physicians seconded from the Department of Neurology. The main aspects of the neurological consultation service are the assessment of neurological symptoms, the diagnosis and treatment of acute neurological disorders and the consultation on pre-existing neurological disorders.

Patients with comorbid psychiatric disorders are treated in close collaboration with colleagues from the Central Institute of Mental Health.



Anfragen an den neurologischen Konsiliardienst // Sources of referrals to the neurology consultation service

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Kristina Szabo | PD Dr. med. Carolin Hoyer
phone +49 621/383-8463 | fax +49 621/383-8207
kristina.szabo@umm.de | carolin.hoyer@umm.de

3.7. NEUROPSYCHOLOGIE | NEUROPSYCHOLOGY

Die klinische Neuropsychologie befasst sich mit Störungen höherer Hirnfunktionen bei Patient*innen mit Hirnschädigungen unterschiedlichster Ätiologie. Die klinische Tätigkeit umfasst die neuropsychologische Untersuchung und Befunderstellung, die interdisziplinäre Besprechung der Befunde mit dem anfordernden ärztlichen Personal sowie die Beratung von Patient*innen und Angehörigen. Die Arbeitsgruppe Neuropsychologie verfügt über ein breites Spektrum an Testverfahren. Dabei kommen auch computergestützte Verfahren zum Einsatz.

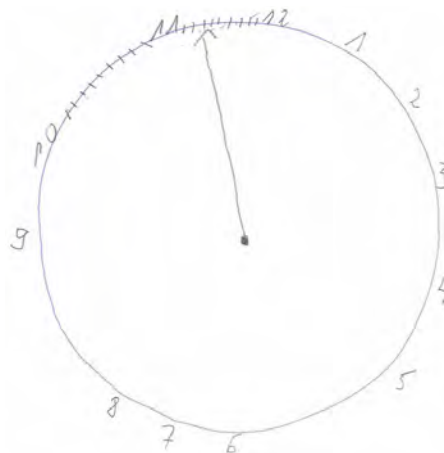
Typische Fragestellungen umfassen beispielsweise:

- Differenzialdiagnostik von Demenzen (inklusive Verlaufsuntersuchungen vor und nach Liquor-Ablass bei Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus)
- Erhebung eines umfassenden kognitiven Status bei verschiedensten Erkrankungen
- Erhebung eines präoperativen Status bei Patient*innen vor geplanter Tiefenhirnstimulation

Clinical neuropsychology is concerned with higher cortical function deficits in patients with brain damage of differing etiology. The clinical work of our neuropsychological team comprises neuropsychological assessment and report of patients treated at the Department of Neurology, interdisciplinary discussion of diagnostic findings as well as patient counseling. The neuropsychological team has a wide selection of tests available, depending on the diagnostic question computerized tests are used.

Typical diagnostic questions are:

- Differential diagnosis of dementia (including neuropsychological screening prior and after lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus)
- Cognitive status assessment in various neurological diseases
- Assessment of preoperative status in patients prior to deep brain stimulation



Patientenbeispiel Uhrentest nach Shulman: Gefordert ist das Zeichnen eines Ziffernblattes mit allen Ziffern und dem Zeigerstand „Zehn nach Elf“. Beispiel 1 zeigt Störungen von Planung, Monitoring und Semantik, Beispiel 2 zeigt Störungen von Monitoring und Feedbackverwertung. // Patient example Shulman's clock drawing test: The task is to draw a clock face with all digits and the hand position "ten past eleven". Example 1 shows errors in planning, monitoring and semantics, example 2 shows errors in monitoring and feedback use.



Turm von London: Neuropsychologische Untersuchung des Planungs- und Problemlöseverhaltens. Die Aufgabe besteht darin, die Kugeln in möglichst wenigen Zügen von einer vorgegebenen Startposition in eine ebenfalls vorgegebene Zielposition zu versetzen. // Tower of London: Neuropsychological assessment of planning and problem solving behavior. The task is to move the balls from a given starting position to a given target position in as few moves as possible.

- Untersuchung spezifischer Funktionen oder Syndrome (z. B. Diskonnektionssyndrome, Gyrus-Angularis-Syndrom, Balint-Syndrom; differenzierte selektive Untersuchung z. B. von Aufmerksamkeits-, exekutiven oder visuell-räumlichen Funktionen)
- Erhebung des kognitiven Status bei Patient*innen vor geplante(m) epilepsiechirurgischen Eingriff (mit Fokus auf Funktionen, die funktionell-neuroanatomisch im Operationsareal vermutet werden)
- Abschätzung von Rehabedarf und -potential bei Patient*innen nach Schlaganfall
- Verlaufskontrollen bei ambulanten und stationären Patient*innen
- Assessment of specific functions or syndromes (e.g. disconnection syndromes, angular gyrus syndrome, Balint syndrome; differentiated selective assessment of attention, executive or visuo-spatial functions)
- Assessment of cognitive status in patients prior to epilepsy surgery (focusing on functions which are probably neuroanatomically located in the planned resection area)
- Follow-up assessments in in- and out-patients
- Appraisal of rehabilitation indication und potential in stroke patients

Die wissenschaftliche Tätigkeit der Arbeitsgruppe Neuropsychologie umfasst die Mitarbeit an wissenschaftlichen Projekten, die statistische Beratung in der Projektplanungsphase sowie die Datenanalyse und -interpretation.

The scientific work of our neuropsychological team comprises collaborations in research projects of the Department of Neurology, statistical consulting service for planning of new projects, data analysis and interpretation as well as designing of charts for co-workers of the Department of Neurology.

KONTAKT | CONTACT

Dr. rer. nat. Anne Ebert

Klinische Neuropsychologin GNP | Clinical Neuropsychologist GNP
anne.ebert@umm.de

M. Sc. Psychologie Vesile Sandikci

Wissenschaftliche Mitarbeiterin | Research assistant
vesile.sandikci@umm.de

phone +49 621/383-3081 | fax +49 621/383-2158
www.umm.de/neurologische-klinik/team/neuropsychologie/



3.8. PFLEGEDIENST | NURSING SERVICE

Der neurologische Pflegedienst der UMM umfasst Bereiche mit unterschiedlichen Schwerpunkten:

- Die Stroke Unit mit neurologischer Intermediate Care (IMC) Station sowie das dazugehörige Kompetenzzentrum Schlaganfall (Station 13-2)
- Die neurologische Allgemeinstation (Station 14-2) mit der Spezialisierung auf neurodegenerative Erkrankungen

Arbeiten auf der Stroke Unit – ein stetiger Fortschritt

Das Team der Stroke Unit/Station 13-2 ist in den letzten 2 Jahren weiter gewachsen. Ein speziell geschultes Team aus jungen, motivierten Mitarbeitenden, teils Berufsanfänger*innen sowie langjährig erfahrenen Kolleg*innen, ergänzt sich in intensiver Zusammenarbeit gegenseitig in seiner Fachkompetenz. Die Anzahl der qualifizierten Stroke Nurses mit fachspezifischer Weiterbildung lag Ende 2023 bei 8 Pflegekräften, weitere 5 befanden sich in Ausbildung. Es besteht auch die Möglichkeit, Mitarbeiten-

The neurological nursing service at the UMM is divided into several areas:

- The Stroke Unit with Neurological Intermediate Care Unit (IMC) and associated Stroke Competence Center (ward 13-2)
- The neurological general ward (ward 14-2) with specialization in neurodegenerative diseases

Working on the stroke unit - steady progress

The team at the Stroke Unit/ward 13-2 has continued to grow over the past two years. We have a specially trained team of young, motivated staff, some of whom are new to the profession, as well as colleagues with many years experience, who complement each other in terms of expertise and intensively collaborate. The number of qualified stroke nurses with specialist training was 8 at the end of 2023, with a further 5 in training. Depending on their interests and personal aptitude, employees also have the opportunity to acquire specific qualifica-

de je nach Interesse und persönlicher Eignung gezielt im Rahmen einer Fort- oder Weiterbildung zu qualifizieren. Dazu bieten 7 Praxisanleiter Angebote in der Praxisanleitung, dem IMC-Kurs oder zu therapeutischen Konzepten wie Basale Stimulation®, dem Bobath-Rehabilitationskonzept, Kinaesthetics und der LiN®-Lagerung (Lagerung in Neutralstellung) an. Dies ermöglicht eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit einem hohen Maß an Professionalität und medizinischem, pflegerischem und therapeutischem Fortschritt. Das Motto „Voneinander lernen“ ist gelebte Kultur und wird als Bereicherung im Pflegealltag empfunden.

Da es bei diesen Konzepten vor allem mit Mobilisation/Positionierung, Wahrnehmungsförderung und Rehabilitation geht, ergibt sich eine intensive Zusammenarbeit im therapeutischen Team, bestehend aus Pflegekräften, Physiotherapeut*innen, Ergotherapeut*innen, Logopäd*innen und behandelnden Ärzt*innen. Ziel ist es durch schnelles Handeln in der Akutsituation „Time is Brain“ sowie durch individuelle Frührehabilitation im interprofessionellen Team die Versorgung der Patient*innen im weiteren Verlauf bestmöglich zu gestalten. Je schneller ein Mensch nach einem Schlaganfall medizinisch versorgt wird, desto größer sind seine Chancen, verloren gegangene Funktionen wiederzuerlangen und nach dem Schlaganfall in ein unabhängiges Leben zurückkehren. Das ist ein wesentlicher Baustein in der Versorgung von Schlaganfallpatient*innen.

Um die interprofessionelle Arbeit auf der Stroke Unit digital auszubauen, wurde die Therapie- und Pflegedokumentation im Juli 2022 auf das klinikerprobte Patientendatenmanagementsystem ICCA umgestellt. Mobile digitale Endgeräte ermöglichen eine zeitnahe Dokumentation und Verfügbarkeit der Daten. Der Dokumentationsprozess hat somit Zeitressourcen für das multiprofessionelle Team geschaffen, die für die Patientenversorgung genutzt werden können.

tions through further education courses offered by 7 practical instructors. This can include courses in practical teaching, the IMC course and therapeutic concepts, such as Basal Stimulation®, the Bobath rehabilitation concept, kinaesthetics and LiN® (neutral positioning). This enables interdisciplinary cooperation with a high degree of professionalism and medical, nursing and therapeutic progress. The motto “learning from each other” applies to everyday culture and is perceived as an enrichment in everyday care.

As these concepts are primarily concerned with mobilization/positioning, cognition and rehabilitation, there is an intensive collaboration within the therapeutic team consisting of nurses, physiotherapists, occupational therapists, speech therapists and attending physicians. The goal is always to provide the best possible care for the patient as the disease progresses by acting quickly in the acute “time is brain” situation and by providing individualized early rehabilitation in an interprofessional team. The sooner a person receives medical care after a stroke, the better his or her chances are of regaining lost functions and returning to an independent life. This is an essential building block in the care of stroke patients.

In order to digitally expand the interprofessional work in the stroke unit, the therapy and care documentation was converted to the clinically proven ICCA patient data management. Mobile digital devices allow for timely documentation and availability of data. The documentation process has freed up time for the multi-professional team to focus on patient care. The well-practiced team of nurses in the stroke unit and the variety of clinical pictures are very interesting and instructive. This provides an attractive environment for the academy students to continue their work as nurses in the stroke unit after their training. The team and the practical trainers place special emphasis on the involvement of the students during their internship. This ensures

Die Therapie- und Pflegedokumentation auf der Stroke Unit wurde auf das Patientendatenmanagementsystem ICCA umgestellt.

The ICCA patient data management system was implemented to document therapy and care in the stroke unit.



Das eingespielte Pflegeteam der Stroke Unit und die Vielfalt der Krankheitsbilder sind für die Auszubildenden der Akademie interessant, lehrreich und attraktiv, um nach der Ausbildung als examinierte Pflegekraft auf der Stroke Unit zu arbeiten. Um einen kontinuierlichen Verbesserungsprozess in der Ausbildung zu gewährleisten, legen das Team und die Praxisanleiter besonderen Wert auf die Einbeziehung der Auszubildenden während ihres Einsatzes. Das Team und die Auszubildenden profitieren voneinander. Der „frische Wind“ und die Unterstützung durch die Auszubildenden auf der einen Seite und die Wertschätzung und der Respekt des Teams auf der anderen Seite sind Garantien für die Gewinnung und Bindung neuer Mitarbeiter*innen. Der besondere Spirit der Stroke Unit/Station 13-2 und das innovative Arbeiten auf Augenhöhe machen die Freude an der Arbeit aus.

Neurologische Pflege auf der Station 14-2

Als Universitätsklinikum und Maximalversorger in der Metropolregion Rhein-Neckar gehören innovative Behandlungsansätze und stetiger medizinischer Fortschritt zum Klinikalltag. Die neurologische Pflege

ist ein kontinuierlicher Verbesserungsprozess auf der Ausbildungsstufe. Sowohl das Team als auch die Auszubildenden profitieren voneinander. Die „frische Luft“ und die Unterstützung der Auszubildenden auf der einen Seite, und die Wertschätzung und der Respekt des Teams auf der anderen Seite, gewährleisten die Rekrutierung und den Erhalt neuer Mitarbeiter. Es ist der besondere Geist der Stroke Unit/Ward 13-2, die innovative Arbeit auf Augenhöhe, die den Job so angenehm macht.

Neurological nursing on ward 14-2

As a university hospital and therefore a maximum care provider in the Rhine-Neckar metropolitan region, innovative treatment approaches and constant medical progress are part of everyday clinical practice. Neurological care on ward 14-2 is characterized by a high degree of complexity and represents an important pillar of therapeutic treatment. The demands on the nursing staff are manifold.



ge auf der Station 14-2 zeichnet sich durch eine hohe Komplexität aus und stellt eine wichtige Säule der therapeutischen Behandlung dar. Die Anforderungen an das Pflegepersonal sind vielfältig.

Das Behandlungsspektrum bei den Patient*innen umfasst die Notfallversorgung, kurative und rehabilitative sowie palliative Behandlungen. Auch psychische Auffälligkeiten im Rahmen der Erkrankung gehören zu den Krankheitsbildern. Neben der Betreuung von Patient*innen mit entzündlichen Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems bildet auch die Versorgung von Patient*innen mit neurodegenerativen und neuroonkologischen Erkrankungen einen Schwerpunkt. Im Schwerpunktbereich Neurodegeneration arbeiten die Pflegekräfte eng mit den Atemtherapeut*innen bei der Mitbehandlung von ALS Patient*innen in der nicht-invasiven Beatmung zusammen.

Um den steigenden Anforderungen gerecht zu werden, ist eine ständige Fort- und Weiterbildungsbereitschaft des Pflegepersonals erforderlich. In den Bereichen Neurodegeneration und Neuroonkologie werden konsequent Fort- und Weiterbildungen an-

The treatment spectrum for patients includes emergency care, curative, rehabilitative and palliative treatments. Mental abnormalities associated with the disease are also part of the clinical picture. In addition to caring for patients with inflammatory diseases of the central and peripheral nervous system, there is also a focus on the care of patients with neurodegenerative and neuro-oncological diseases. In the area of neurodegeneration, nurses work closely with respiratory therapists to treat ALS patients with non-invasive ventilation.

To meet the increasing demands, nurses must be willing to continue their education. In the areas of neurodegeneration and neurooncology, continuous education and training is offered and implemented to ensure optimal patient care.

The implementation of area nursing on all three shifts strengthens the essential relationship of trust between patients and nursing staff and optimizes the essential patient observation. It allows for the involvement of trainees, giving them the opportunity to take responsibility in collaboration with practical instructors and experienced nursing staff. This

geboten und durchgeführt, um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten.

Die Umsetzung der Bereichspflege in allen drei Schichten festigt das unabdingbare Vertrauensverhältnis zwischen Patient*innen und Pflegenden und optimiert die essentielle Patientenbeobachtung. Sie ermöglicht die Einbindung der Auszubildenden, die so die Möglichkeit erhalten, in Zusammenarbeit mit Praxisanleiter*innen und erfahrenen Pflegekräften Verantwortung zu übernehmen. Dies geschieht in enger Zusammenarbeit mit der UMM Akademie, in der auch ein Teil des neurologischen Unterrichts von den Pflegekräften der Station 14-2 übernommen wird.

Insbesondere bei unseren Patient*innen, die Erkrankungen bzw. Schädigungen des ZNS oder degenerative Veränderungen (z. B. durch Multiple Sklerose oder Schlaganfall) aufweisen, wird großer Wert auf die konsequente Umsetzung therapeutischer Konzepte gelegt. Einige unserer Mitarbeiter*innen haben Fachexpertise zu spezialisierten Konzepten wie der Basalen Stimulation®, dem Bobath-Rehabilitationskonzept, Kinaesthetics und der LiN®-Lagerung erworben. Auch hier gilt „Time is Brain“. Mit

is done in close collaboration with the UMM Academy, where some of the neurological teaching is also done by the nursing staff on ward 14-2.

We place great emphasis on the consistent implementation of therapeutic concepts in nursing care, especially specialized concepts for our patients with CNS diseases or damage or degenerative changes (e.g. due to multiple sclerosis or stroke). Some of our employees have acquired expertise in special concepts such as Basal Stimulation®, the Bobath rehabilitation concept, kinaesthetics and LiN® (neutral positioning). The principle of “time is brain” also applies here. Rehabilitative care for patients should begin during the acute phase, as this is the only way to ensure effective continuation in a rehabilitation clinic with the best possible outcome for the patient.

This is ensured via the interprofessionalism and close coordination with physicians, physiotherapists, occupational therapists, speech therapists, neuropsychologists and respiratory therapists.



**ERLEBEN SIE EINEN RASANTEN
EINBLICK IN DIE TÄGLICHE
ARBEIT DER PFLEGEKRÄFTE
DER NEUROLOGIE.**



dem Beginn einer rehabilitativen Betreuung der Patient*innen in der Akutphase, kann eine effektive Fortsetzung in einer Rehabilitationsklinik mit bestmöglichem Ergebnis für die Betroffenen gelingen.

Die Interprofessionalität und die enge Abstimmung mit Ärzt*innen, Physiotherapeut*innen, Ergotherapeut*innen, Logopäd*innen, Neuropsycholog*innen und Atemtherapeut*innen sind ein Garant dafür.

Stationsübergreifende Atemtherapie

Seit 2022 gibt es eine Weiterbildung zu den Grundlagen der Beatmung bei Patient*innen mit neurologischen Erkrankungen, damit die Station 14-2 in Zusammenarbeit mit den Atemtherapeut*innen der Sektion Neurodegeneration auch eine nicht-invasive Beatmung bei ALS-Patient*innen gewährleisten kann. Seit 2023 arbeitet die Stroke Unit/Station 13-2 enger mit der Station 14-2 zusammen, um auch nicht-invasiv beatmete Patient*innen mit Tracheostoma zu betreuen oder wenn Patient*innen mit Atemproblemen auf der Stroke Unit/Station 13-2 auftauchen (z. B. Schlaganfallpatient*innen mit Pneumonie). Es werden auch Patient*innen von extern zur Tracheostomie einbestellt. Ein Großteil des Teams der Stroke Unit/Station 13-2 ist bereits atemtherapeutisch geschult, um auch nicht-invasiv beatmete Patient*innen mit Tracheostoma oder Patient*innen mit Atemproblemen, wie z. B. Schlaganfallpatient*innen mit Pneumonie auf der Stroke Unit/Station 13-2 zu betreuen.

Inter-ward respiratory therapy

Since 2022, there has been further training in the basics of ventilation for patients with neurological diseases, so that ward 14-2 can also provide non-invasive ventilation for ALS patients in collaboration with the respiratory therapists from the Division for Neurodegenerative Diseases. Since 2023, the Stroke Unit/ward 13-2 has also been working more closely with ward 14-2 to care for non-invasively ventilated patients with tracheostomies or when patients with respiratory problems present to the Stroke Unit/ward 13-2 (e.g. stroke patients with pneumonia). Patients are also referred for tracheostomy from outside the hospital. Much of the Stroke Unit/ward 13-2 team is already trained in respiratory therapy and courses are offered twice a year. Respiratory therapists of the Division for Neurodegenerative Diseases work across wards when respiratory problems arise in neurology.

Das Behandlungsangebot für Patient*innen wurde um die nicht-invasive Beatmung erweitert.

The treatment options for patients have been expanded to include non-invasive ventilation.



KONTAKT | CONTACT

Kristin Haydari (Stroke Unit) | Jessica Krämer (Station 13-2 und Station 14-2)
phone +49 621/383-2502 | fax +49 621/383-2124 (Stroke Unit/Station 13-2)
phone +49 621/383-2806 | fax +49 621/383-1980 (Station 14-2)
kristin.haydari@umm.de | jessica.kraemer@umm.de
www.umm.de/neurologische-klinik/team/pflege/
www.umm.de/neurologische-klinik/stationen/



3.9. SOZIALDIENST | SOCIAL SERVICE



Fast alle neurologischen Erkrankungen bringen zeitlich begrenzte oder dauerhafte Veränderungen und Einschränkungen für das tägliche Leben der Betroffenen mit sich. Das betrifft Patient*innen und Angehörige gleichermaßen. Um den Patient*innen eine bestmögliche Versorgung nach der Akuttherapie zu bieten, verfügt die Neurologische Klinik über eine eigene Sozialarbeiterin. Diese berät und informiert Patient*innen und Angehörige über:

- Rehabilitation/Anschlussheilbehandlung
- Sozialrechtliche Fragen (Krankengeld, Pflegegeld, Rente, Schwerbehindertenausweis)
- Möglichkeiten der Versorgung nach dem Krankenhausaufenthalt (ambulante Hilfen, Kurzzeit- oder Dauerpflege im Pflegeheim, Hospiz)
- Informationen zu Beratungsstellen und Hilfsangeboten außerhalb des Krankenhauses
- Vorsorgevollmacht, Patientenverfügung und gesetzliche Betreuung

Almost all neurological diseases result in temporary or permanent changes and restrictions in the daily life of those affected. This strikes patients and relatives alike. In order to offer all patients the best possible care after acute therapy, the Department of Neurology has an experienced and specialized social worker at its disposal. She advises and informs patients and relatives about:

- Rehabilitation/follow-up treatment
- Social law issues (sick pay, care allowance, pension, severely handicapped pass)
- Options of care after the hospital stay (outpatient help, short-term or long-term care in a nursing home, hospice)
- Information on health advisory boards and offers of help outside the hospital
- Health care proxy, patient's provision and legal support

- Psychosoziale Beratung und entlastende Gespräche

Die gut organisierte Zusammenarbeit mit allen Berufsgruppen der Neurologischen Klinik, die Teilnahme an den Visiten auf der Stroke Unit/IMC und der Normalstation, sowie ausführliche Gespräche mit Patient*innen und Angehörigen ermöglichen ihr, die für Patient*innen optimale Versorgung nach dem Krankenhausaufenthalt zeitnah zu organisieren. Neben den stationären Patient*innen der Neurologischen Klinik werden auch ambulante Patient*innen des Neuroonkologischen Zentrums (NOZ) und der Hochschulambulanz umfassend beraten und unterstützt.

- Psychosocial counseling and relief discussions

The well-organized cooperation with all occupation groups in the Department of Neurology, participation in the ward rounds on the Stroke center/IMC and on the common ward, as well as detailed discussions with patients and relatives enable her to provide optimal care for patients promptly after their hospital stay. In addition to inpatients at the Department of Neurology, outpatients from the Neuro-oncological Center (NOZ) and the university outpatient department are also comprehensively counseled and supported.

KONTAKT | CONTACT

Waltraud Kark

Dipl. Sozialarbeiterin | Dipl. Social worker

phone +49 621/383-3655 | fax +49 621/383-1631

waltraud.kark@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/fuer-patientinnen-und-angehoerige/sozialdienst/



3.10. HOCHSCHULAMBULANZ | OUTPATIENT CLINIC

Die Hochschulambulanz richtet sich an Patient*innen mit neurologischen Erkrankungen, die der besonderen Möglichkeiten der Universitätsmedizin bedürfen, etwa weil die Erkrankung besonders selten, komplex oder schwer verlaufend ist. Weiterhin dient sie dazu, Studierende und junge Ärzt*innen aus- und fortzubilden und die medizinische Forschung voranzutreiben.

The University Outpatient Clinic is an offer for patients with neurological diseases who require the special facilities of university medicine, for example because their disease is particularly rare, complex or severe. It also serves the education and training of students and young neurologists and the advancement of medical research.

Entsprechend den Schwerpunkten unserer Forschungs- und klinischen Arbeitsgruppen unterteilt sie sich in folgende Spezialambulanzen, in denen die Patient*innen von den entsprechenden Expert*innen behandelt werden:

- Parkinson-Syndrome, M. Huntington und andere Bewegungsstörungen
- Amytrophe Lateralsklerose (ALS) und andere Motoneuronerkrankungen
- Neurogenetik-Sprechstunde
- Epilepsieambulanz
- Kopfschmerzambulanz
- Neuromuskuläres Zentrum
- Ambulanz für entzündliche neuromuskuläre Erkrankungen
- Ambulanz für Multiple Sklerose und verwandte Erkrankungen
- Neuroonkologische Ambulanz (Hirntumoren)
- Neurovaskuläre Ambulanz
- Schwindelambulanz
- Funktionelle Neurologische Störungen

Durch den Aufbau der Sektionen Neurodegeneration und Neuroimmunologie wurden neue Angebote für Patient*innen mit Motoneuron- und Parkinsonerkrankungen und immunvermittelten neuromuskulären Erkrankungen geschaffen.

With the establishment of the Division for Neurodegenerative Diseases and the Division of Neuroimmunology, new services have been created for patients with motor neuron disease, Parkinson's disease and immune-mediated neuromuscular diseases.

In der Hochschulambulanz steht das ganze Spektrum moderner neurologischer Diagnostik zur Verfügung. Weiterhin besteht eine enge Zusammenarbeit mit anderen Abteilungen, wie etwa der Neuroradiologie und den Hochschulambulanzen anderer Kliniken der UMM. Patient*innen, bei denen sich zeigt, dass sie eine stationäre Behandlung benötigen werden auf der Station in enger Abstimmung mit den dortigen Behandlern weiterbetreut. Die Hochschulambulanz bietet nicht nur fachliche Spezialexpertise. Sie ermöglicht auch den direkten Zugang zu zusätzlichen medizinischen Angeboten und individuellen Therapien.

Durch den Aufbau der Sektionen Neurodegeneration und Neuroimmunologie konnten neue Angebote insbesondere für Patient*innen mit Motoneuron- und Parkinsonerkrankungen und immunvermittelten neuromuskulären Erkrankungen geschaffen werden. Darüber hinaus wurde die Neurologische Klinik der UMM im Juli 2022 von der Deutschen Multiple Skle-

Depending on the specific focus of our research and clinical work groups, it is divided into the following specialized outpatient clinics, where patients are treated by specialists:

- Parkinson's syndromes, Huntington's disease and other movement disorders
- Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and other motor neuron diseases
- Neurogenetics consultation
- Epilepsy outpatient clinic
- Headache outpatient clinic
- Neuromuscular Center
- Outpatient clinic for inflammatory neuromuscular diseases
- Outpatient clinic for multiple sclerosis and related diseases
- Neuro-oncology outpatient clinic (brain tumors)
- Neurovascular outpatient clinic
- Outpatient clinic for vertigo
- Outpatient clinic for functional neurological disorders

The entire spectrum of modern neurological diagnostics is available at the University Outpatient Clinic. There is also close cooperation with other departments, such as Neuroradiology and other University Outpatient Clinics at the UMM, as well as with national and international colleagues. Patients requiring inpatient care are treated on the ward in close cooperation with the ward staff. The University Outpatient Clinic therefore not only offers specialist expertise. It also provides direct access to additional medical services and individualized therapies.

With the establishment of the Division for Neurodegenerative Diseases and the Division of Neuroimmunology, new services have been created, especially for patients with motor neuron disease, Parkinson's disease and immune-mediated neuromuscular diseases. In addition, the Department of Neurology at the UMM has been awarded the title of "Focus Center for Multiple Sclerosis" by the Ger-



rose Gesellschaft (DMSG) und dem Landesverband Baden-Württemberg AMSEL, Aktion Multiple Sklerose Erkrankter, als Schwerpunktzentrum für Multiple Sklerose ausgezeichnet. Mit dem Zertifikat würdigt die DMSG, dass die UMM die strengen Qualitätskriterien der Fachgesellschaft bei der ambulanten und stationären Versorgung von Menschen mit dieser unheilbaren chronischen Erkrankung erfüllt. Mit dem MS-Schwerpunktzentrum hat die UMM eine hochspezialisierte Ambulanz geschaffen, die sich auf Multiple Sklerose und verwandte Erkrankungen konzentriert.

Für Patienten, die die Ambulanz aus verschiedenen Gründen nicht besuchen können, bieten wir zertifizierte Videosprechstunden an, soweit dies medizinisch sinnvoll ist.

man Multiple Sclerosis Society (DMSG) and the Baden-Württemberg state association AMSEL, Aktion Multiple Sklerose Erkrankter. With this certificate, the DMSG recognizes that the UMM meets the strict quality criteria of the professional association in the outpatient and inpatient care of people with this incurable chronic disease. With the Focus Center for Multiple Sclerosis, the UMM has created a highly specialized outpatient clinic that focuses on multiple sclerosis and related diseases.

For patients who are unable to visit the clinic for various reasons, we offer certified video consultations when medically appropriate.

KONTAKT | CONTACT

Claudia Uhr | Jessica Brand
phone +49 621/383-2442 | fax +49 621/383-2158
www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanzen/



3.10.1. PARKINSON-SYNDROME, M. HUNTINGTON UND ANDERE BEWEGUNGSSTÖRUNGEN | PARKINSON'S SYNDROMES, HUNTINGTON'S DISEASE AND OTHER MOVEMENT DISORDERS

Huntington-Erkrankung

Die Huntington-Erkrankung ist eine erbliche, neurodegenerative Erkrankung, die zu einer meist hyperkinetischen Bewegungsstörung (Chorea), seltener zu Parkinson-ähnlichen Symptomen, neuropsychiatrischen Symptomen und Demenz führen kann. Die genetische Ursache ist eine pathologische Verlängerung einer DNA-Wiederholungssequenz im Huntingtin-Gen. Die Therapie der Huntington-Erkrankung ist derzeit rein symptomatisch und zielt auf die Linderung von Bewegungsstörungen und psychiatrischen Symptomen ab.

Parkinson-Syndrome

Der Morbus Parkinson (idiopathisches Parkinson-Syndrom) ist das häufigste Parkinson-Syndrom. Ebenfalls häufig sind das vaskuläre Parkinson-Syndrom oder symptomatische Parkinson-Syndrome, z. B. als unerwünschte Wirkung von Medikamenten. Seltener sind atypische Parkinson-Syndrome (MSA, PSP, CBD). Die richtige Diagnose ist entscheidend für die Wahl der Therapie. Die detaillierte Zusatzdiagnostik bei Vorliegen eines Parkinson-Syndroms kann eine zerebrale Bildgebung (Computertomographie), eine okulomotorische Testung, eine Nervenwasseruntersuchung und eine nuklearmedizinische Bildgebung (DaTSCAN®; MIGB-Szintigrafie) umfassen.

Die motorischen Symptome des Morbus Parkinson (Zittern, Unterbeweglichkeit, Steifigkeit) sind in der Regel gut therapierbar. Je nach Krankheitsstadium kommen hier individuell verschiedene

Huntington's Disease

Huntington's disease is an inherited neurodegenerative disorder that can lead to a hyperkinetic movement disorder (chorea) and, less commonly, to Parkinson's-like symptoms, neuropsychiatric symptoms, and dementia. The genetic cause is a pathological expansion of a DNA repeat sequence in the huntingtin gene. Treatment of Huntington's disease is currently symptomatic, aimed at alleviating movement disorders and psychiatric symptoms.

Parkinson's syndrome

Parkinson's disease (idiopathic Parkinson's syndrome) is the most common form of Parkinson's disease. Vascular Parkinson's syndrome or symptomatic Parkinson's syndromes are also common, for example as a side effect of medication. Atypical Parkinson's syndromes (MSA, PSP, CBD) are less common. The correct diagnosis is crucial for the choice of therapy. Detailed additional diagnostics in the presence of Parkinson's syndrome may include brain imaging (computed tomography), oculomotor testing, cerebrospinal fluid examination, and nuclear imaging (DaTSCAN®; MIGB scintigraphy).

The motor symptoms of Parkinson's disease (tremor, immobility, rigidity) usually respond well to treatment. Different forms of treatment are used depending on the stage of the disease. The spectrum of Parkinson's disease therapies includes dopaminergic therapy with various classes of drugs,

Behandlungsformen zum Einsatz. Das Spektrum der Parkinson-Therapie umfasst die dopaminerge Therapie mit verschiedenen Substanzklassen, die Tiefenhirnstimulation oder die enterale Gabe von L-DOPA über eine Pumpe und eine Duodenalsonde. Unser Team verfügt über langjährige Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Parkinson-Syndromen. Als Mitglied des deutschen Kompetenznetzes Parkinson arbeiten wir klinisch und wissenschaftlich eng mit anderen Zentren zusammen, um die Behandlung und Erforschung der Krankheit gemeinsam voranzubringen. Das Fortschreiten der Erkrankung mit unterschiedlichen Symptomschwerpunkten im Krankheitsverlauf erfordert eine individuelle und stadienabhängige Anpassung der symptomatischen Therapie(-formen).

Ataxien

Eine Ataxie (Koordinationsstörung) kann alle oder nur bestimmte Bewegungsabläufe betreffen. Eine Ataxie kann als Einzelsymptom oder als Teil eines Syndroms mit anderen Symptomen auftreten. Die Ursachen von Ataxien sind vielfältig – eine Ursache sind neurodegenerative Erkrankungen, die nicht selten genetisch bedingt sind. Zu den neurodegenerativen Ataxien zählen die erblichen Ataxien (sog. Heredoataxien, u. a. spinocerebelläre Ataxien [SCA]) und die sporadischen Ataxien (u.a. Multisystematrophie vom zerebellären Typ [MSA-C]). Die genaue diagnostische Zuordnung ist wichtig, da die medikamentöse Therapie von den zugrunde liegenden Ursachen abhängen kann. Für einige genetisch bedingte Formen stehen genspezifische Therapien kurz vor der klinischen Prüfung (z. B. SCA2).

Ebenso wichtig ist ein individualisiertes und multimodales Behandlungskonzept mit sozialmedizinischer Unterstützung, psychiatrischer Mitbetreuung, adäquater Hilfsmittelversorgung und regelmäßiger multimodaler Therapie mit Logopädie, Ergo- und

deep brain stimulation, or enteral administration of L-DOPA via a pump and duodenal tube.

Our team has many years of experience in the diagnosis and treatment of patients with Parkinson's disease. As a member of the German Parkinson Competence Network, we work closely with other centers, both clinically and scientifically, to advance the treatment and research of the disease. The progression of the disease with different symptom focuses in the course of the disease requires an individual and stage-dependent adaptation of the symptomatic therapy (forms).

Ataxia

Ataxia (lack of coordination) may affect all movements or only certain movements. Ataxia may occur as a single symptom or as part of a syndrome with other symptoms. There are many causes of ataxia, including neurodegenerative diseases, which are often genetic. Neurodegenerative ataxias include inherited ataxias (known as heredoataxias, including spinocerebellar ataxias [SCA]) and sporadic ataxias (including multisystem atrophy of the cerebellar type [MSA-C]). Accurate diagnostic classification is important because drug therapy may depend on the underlying causes. For some genetic forms, gene-specific therapies are about to enter clinical trials (e.g. SCA2).

Equally important is an individualized and multimodal treatment concept with socio-medical support, psychiatric co-care, adequate provision of assistive devices and regular multimodal therapy with speech therapy, occupational therapy and physiotherapy, each tailored to the individual's needs.

Physiotherapie, die jeweils auf die individuellen Bedürfnisse abgestimmt werden.

In unserer Spezialsprechstunde oder bei einem stationären Aufenthalt bieten wir an:

- Erstdiagnostik und Zweitmeinung bei Verdacht auf Chorea Huntington, Parkinson-Syndrom, neurodegenerative oder genetisch bedingte Ataxie
- Verlaufskontrolle und Optimierung der medikamentösen Therapie bei gesicherter Diagnose
- Bei gesicherter Diagnose eines Parkinson-Syndroms Prüfung der Indikation zur Implantation eines Tiefenhirnstimulators oder einer L-DOPA Pumpe und Beratung hierzu
- Optimierung der medikamentösen Therapie bzw. Optimierung der Funktion eines Tiefenhirnstimulators
- Stadienabhängige Evaluation des Hilfsmittelbedarfs, Hilfsmittelberatung und Hilfsmittelversorgung
- Genetische Beratung, Veranlassung humangenetischer Diagnostik und Befundbesprechung (siehe Abschnitt 3.10.3. Neurogenetik-Sprechstunde)
- Multimodale Therapie mit Ergo- und Physiotherapie, Logopädie sowie medikamentöse Einstellung
- Stadiengerechte Anpassung der symptomatischen Therapie und Versorgung
- Sozialmedizinische Beratung
- Teilnahme an Studien

Our outpatient and inpatient services cover the entire diagnostic and therapeutic spectrum of Huntington's disease, Parkinson's syndromes and ataxias.

In our special consultation hours or during an inpatient stay, we offer:

- Initial diagnosis and second opinion for suspected Huntington's disease, Parkinson's disease, neurodegenerative or genetic ataxia
- Follow-up and optimization of drug therapy if diagnosis is confirmed
- If a diagnosis of Parkinson's disease is confirmed, evaluation and counseling regarding the indication for implantation of a deep brain stimulator or L-DOPA pump
- Optimization of medication therapy or deep brain stimulator function
- Stage-specific assessment of the need for assistive devices, advice on assistive devices, and provision of assistive devices
- Genetic counseling, initiation of human genetic diagnostics, and discussion of results (see section 3.10.3. Neurogenetic consultation service)
- Multimodal therapy with occupational and physical therapy, speech therapy, and medication adjustment
- Staged-appropriate adjustment of symptomatic therapy and care
- Sociomedical consultation
- Participation in studies

KONTAKT | CONTACT

PD Dr. med. Julian Conrad | Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt

Sektion Neurodegeneration | Division for Neurodegenerative Diseases

phone +49 621/383-1771 | fax +49 621/383-8459

julian.conrad@umm.de | jochen.weishaupt@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanzen/parkinson-syndrome-m-huntington-und-andere-bewegungsstoerungen/



3.10.2. AMYOTROPHE LATERALSCLEROSE UND ANDERE MOTONEURONERKRANKUNGEN | AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS AND OTHER MOTOR NEURON DISEASES

Motoneuronenerkrankungen führen zum Verlust von motorischen Nervenzellen (Motoneuronen) in der Hirnrinde und/oder im Hirnstamm und im Rückenmark. Unser Team verfügt über langjährige Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Motoneuronenerkrankungen, wie Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Spinale Muskelatrophie (SMA) und Spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA, Morbus Kennedy), Primäre Lateralsklerose (PLS) und Hereditäre Spastische Spinalparalyse (HSP), wobei ein besonderer Schwerpunkt auf familiären bzw. genetischen Formen liegt. Als Mitglied des Deutschen Netzwerks für Motoneuronenerkrankungen (MND-NET) arbeiten wir klinisch und wissenschaftlich mit anderen Zentren zusammen, um die Behandlung und Erforschung der Erkrankung gemeinsam voranzutreiben. Die Diagnose einer Motoneuronenerkrankung wird in erster Linie durch die Anamnese und die neurologische Untersuchung gestellt. Die weiterführende Diagnostik dient vor allem dem Ausschluss anderer Erkrankungen und umfasst in der Regel eine MRT-Untersuchung des Kopfes und Rückenmarks, Blutuntersuchungen, eine Lumbalpunktion, sowie Muskel- und Nervenmessungen. Das Fortschreiten der Erkrankung mit im Krankheitsverlauf unterschiedlichen Symptomschwerpunkten erfordert eine individuelle und stadienabhängige Anpassung der symptomatischen Therapie, die eine spezialisierte Expertise voraussetzt. Unser ambulantes und stationäres Angebot deckt das gesamte diagnostische und therapeutische Spektrum der Motoneuronenerkrankungen ab.

Motor neuron diseases result in the loss of motor neurons in the cerebral cortex and/or brainstem and spinal cord. Our team has many years of experience in the diagnosis and treatment of patients with motor neuron diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), spinal muscular atrophy (SMA) and spinobulbar muscular atrophy (SBMA, Kennedy disease), primary lateral sclerosis (PLS) and hereditary spastic paraplegia (HSP), with a special focus on familial and genetic forms. As a member of the German Network for Motor Neuron Diseases (MND-NET), we work closely with other centers, both clinically and scientifically, to advance the treatment and research of the disease. The diagnosis of motor neuron disease is based primarily on the patient's medical history and neurological examination. Further diagnostics are primarily used to rule out other diseases and usually include an MRI scan of the head and spinal cord, blood tests, a lumbar puncture, and muscle and nerve measurements. The progression of the disease with different symptom focuses during the course of the disease requires an individual and stage-dependent adaptation of the symptomatic therapy, which requires specialized expertise. Our outpatient and inpatient services cover the entire diagnostic and therapeutic spectrum of motor neuron diseases.

In unserer Spezialsprechstunde oder bei einem stationären Aufenthalt bieten wir an:

- Erstdiagnostik und Zweitmeinung bei Verdacht auf Motoneuronerkrankung
- Mitversorgung bei bereits gesicherter Diagnose und Begleitung über den gesamten Krankheitsverlauf hinweg
- Stadienabhängige Evaluation des Hilfsmittelbedarfs, Hilfsmittelberatung und Hilfsmittelversorgung
- Genetische Beratung, Veranlassung einer human-genetischen Diagnostik sowie Befundbesprechung (siehe Abschnitt 3.10.3. Neurogenetik-Sprechstunde)
- Genspezifische Therapie (Tofersen)
- Nächtliche, nicht-invasive Blutgasanalyse bei Verdacht auf Atemmuskelschwäche
- Einleitung einer nicht-invasiven Heimbeatmung
- Optimierung einer bereits bestehenden nicht-invasiven oder invasiven Heimbeatmung
- Etablierung einer PEG-Ernährungssonde in Kooperation mit der Gastroenterologie
- Sozialmedizinische Beratung
- Teilnahme an Biomarker-, Versorgungs- sowie Therapiestudien

In our special consultation hours or during an inpatient stay, we offer:

- Initial diagnosis and second opinion for suspected motor neuron disease
- Co-management if the diagnosis has already been confirmed and support throughout the course of the disease
- Stage-specific assessment of the need for assistive devices, advice on assistive devices and provision of assistive devices
- Genetic counselling, initiation of human genetic diagnostics and discussion of results (see section 3.10.3. Neurogenetics consultation service)
- Gene specific therapy (Tofersen)
- Nocturnal non-invasive blood gas analysis for suspected respiratory muscle weakness
- Initiation of non-invasive home ventilation
- Optimization of existing non-invasive or invasive home ventilation
- Placement of a PEG feeding tube in collaboration with the Department of Gastroenterology
- Sociomedical consultation
- Participation in biomarker, care and therapy studies

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt

Sektion Neurodegeneration | Division for Neurodegenerative Diseases

phone +49 621/383-1771 | fax +49 621/383-8459

jochen.weishaupt@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanzen/als-und-andere-motoneuronerkrankungen/



3.10.3. NEUROGENETIK-SPRECHSTUNDE |

NEUROGENETICS CONSULTATION SERVICE

Bei den meisten neurodegenerativen Erkrankungen gibt es familiäre Formen, die durch bestimmte Genveränderungen hervorgerufen werden. Je nach Vererbungsmodus können mehrere Familienmitglieder betroffen sein, manchmal über mehrere Generationen hinweg. Manche Genveränderungen sind nur inkomplett penetrant, d. h. sie führen nicht immer zum Ausbruch der Erkrankung und können Generationen überspringen. Manche erblichen Veränderungen können in derselben Familie ganz unterschiedliche Krankheitsbilder auslösen. Das Wissen, ob eine Erkrankung genetisch bedingt ist, ist prognostisch, aber zunehmend auch therapeutisch relevant, da für eine wachsende Zahl neurodegenerativer Erkrankungen genspezifische Therapien bereits zugelassen sind oder sich in der klinischen Testung befinden. In jedem Fall erfordert ein Gentest, insbesondere ein so genannter prädiktiver Test (d. h. vor Ausbruch der Erkrankung), eine ausführliche Aufklärung vor Einleitung einer entsprechenden Diagnostik. Sobald das Ergebnis vorliegt, erfolgt eine persönliche Besprechung des Befundes, da die Diagnose einer genetischen Erkrankung oder einer Veranlagung Konsequenzen für das Leben bzw. auch die Lebensplanung des Betroffenen und seiner Familie haben kann. Auch ist das Ergebnis einer humangenetischen Untersuchung nicht immer eindeutig, was ebenfalls einer eingehenden Beratung bedarf.

Most neurodegenerative diseases run in families and are caused by specific genetic mutations. Depending on the mode of inheritance, several family members may be affected, sometimes over several generations. Some genetic changes are only incompletely penetrant, i.e. they do not always lead to the onset of the disease and can skip generations. Some hereditary changes can cause completely different clinical pictures in the same family. Knowing whether a disease is genetic is important for prognosis and, increasingly, for therapy, as gene-specific therapies have been approved for a growing number of neurodegenerative diseases or are currently undergoing clinical testing. In any case, a genetic test, especially a so-called predictive test (i.e. before the onset of the disease), requires detailed information before the corresponding diagnostics are initiated. As soon as the result is available, a personal discussion of the findings takes place, since the diagnosis of a genetic disease or predisposition can have consequences for the life or life planning of the person concerned and his or her family. In addition, the result of a human genetic test is not always conclusive, which also makes detailed counseling necessary.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt

Sektion Neurodegeneration | Division for Neurodegenerative Diseases

phone +49 621/383-1771 | fax +49 621/383-8459

jochen.weishaupt@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanzen/neurogenetik-sprechstunde/



3.10.4. EPILEPSIEZENTRUM | EPILEPSY CENTER

Das Mannheimer Epilepsiezentrum behandelt Patient*innen mit Anfallserkrankungen ambulant und stationär und verfügt über modernste diagnostische Verfahren einschließlich Video-EEG-Monitoring, spezialisierte MRT-Techniken (z. B. funktionelle MRT), PET und Neuropsychologie. Regional und überregional können Patient*innen mit komplexen Epilepsiesyndromen oder Therapieproblemen vorgestellt werden.

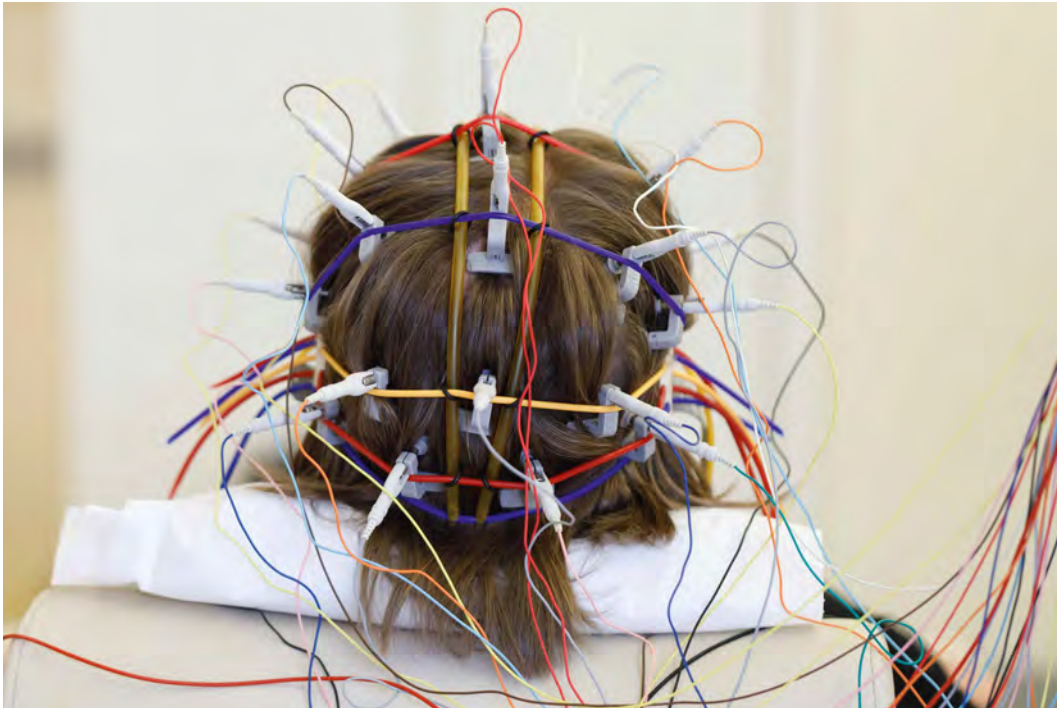
Das Mannheimer Epilepsiezentrum hat sich besonders folgende Ziele gesetzt:

- **Umfassende Beratung**
Beratung von Patient*innen mit Epilepsieerkrankungen im gesamten Spektrum (vom Anfall, neu diagnostizierte Epilepsien bis hin zu chronischen Verlaufsformen) und zu allen Aspekten der Medikation bis zu Sozial- und Berufsberatung.
- **Individuelle Schwerpunkte**
Die Behandlung richtet sich nach den Prioritäten des zu Behandelnden und seiner besonderen Situation, sei es ein erster Anfall, eine therapieresistente Epilepsie, Schwangerschaft, Alter, nicht-epileptische Anfälle oder Evaluation eines epilepsiechirurgischen Eingriffs.
- **Sorgfältige Diagnose**
Eine sorgfältige und systematische diagnostische Abklärung umfasst auch andere anfallsartige Störungen, etwa Kreislaufstörungen, Synkopen, Bewegungsstörungen.
- **Modernste Methodik**
Bereitstellung moderner diagnostischer Methoden: 3 Tesla-MRT, funktionelles MRT, PET, Neuropsychologie, EEG, Video-EEG-Monitoring.
- **Individuelle Therapieplanung**
Individuelle Therapieplanung unter Einbeziehung aller medikamentösen Ansätze sowie der resektiven und funktionellen (Vagusnervstimulation) Epilepsiechirurgie.

The Mannheim Epilepsy center is able to treat patients with seizure in an inpatient or outpatient setting. It is equipped with state-of-the-art diagnostic devices such as video-EEG-monitoring, specialized MRI-protocols (e.g. 3T MRI, functional MRI), PET, neuropsychological evaluation. Patients from the Mannheim region or even further away can be evaluated for complex epilepsy syndromes or special treatment problems.

We have set the following aims for the treatment of our patients:

- **Comprehensive Consultation**
A comprehensive consultation comprising the entire spectrum from a first seizure to chronic forms of epilepsy, and medical therapy to social and occupational aspects.
- **Individual Priorities**
Treatment will center on the patients priorities and special needs, be it first seizure, medical refractory epilepsy, pregnancy, old-age, non-epileptic seizures, evaluation for epilepsy surgery.
- **Diligent Diagnosis**
A thorough evaluation and diligent diagnosis is the basis of any treatment. It will comprise other, non-epileptic paroxysmal disorders, such as circulatory disturbances, movement disorders and psychogenic, non-epileptic seizures.
- **State-of-the-Art Methods**
Availability of 3T-MRI, functional MRI, PET, comprehensive neuropsychological testing, EEG and video-EEG-monitoring.
- **Individual Treatment**
All treatment options will be evaluated from the whole spectrum of medications to surgical options (resective and functional, i.e. vagal nerve stimulation) and advice on social and occupational aspects.



- **Kooperation**

Die Behandlung wird mit den anderen behandelnden Ärzt*innen koordiniert, sei es, in der hausärztlichen Praxis oder der ambulanten Neurologie. Patient*innen, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff in Frage kommen, werden in einem Netzwerk der baden-württembergischen Epilepsiezentren diskutiert. Der Eingriff wird ggf. im Epilepsiezentrum Freiburg durchgeführt.

- **Cooperation**

The treatment will be coordinated with other treating physicians from the GP to the general neurologist. Patients who are candidates for epilepsy surgery will be discussed in a network of Epilepsy Centres in Baden-Württemberg. Surgery is conducted at the Freiburg Epilepsy Centre.

KONTAKT | CONTACT

Dr. med. Valentin Held

phone +49 621/383-2442 | fax +49 621/383-2148

valentin.held@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanzen/epilepsiezentrum/



3.10.5. KOPFSCHMERZAMBULANZ | HEADACHE OUTPATIENT CLINIC

Die Internationale Kopfschmerzgesellschaft (IHS) unterscheidet in ihrer Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen insgesamt 367 Hauptdiagnosen. In unserer universitären Kopfschmerzambulanz behandeln wir Patient*innen mit chronischen primären Kopfschmerzerkrankungen. Dazu gehören neben einigen seltenen Kopfschmerzerkrankungen vor allem die drei häufigsten Kopfschmerzerkrankungen Migräne, Kopfschmerz vom Spannungstyp und trigemino-autonomer Kopfschmerz. Kopfschmerzerkrankungen stellen die zweitwichtigste Ursache für den Verlust von Lebenszeit durch Behinderung, insbesondere in der Gruppe der unter 50-Jährigen, dar. Vor diesem Hintergrund ist unsere Therapie in der Neurologischen Hochschulambulanz darauf ausgelegt, frühzeitige und langfristige Therapiekonzepte zu entwickeln und entsprechende Weichen für die weitere Versorgung der Patient*innen durch die Primärversorger zu stellen, um die Entwicklung einer chronischen Schmerzerkrankung möglichst frühzeitig zu adressieren. Unsere Kopfschmerzambulanz richtet sich hierbei ausdrücklich nicht nur an Patient*innen, die zur Zweitmeinung überwiesen werden, sondern auch an Patient*innen zur neurologischen Erstabklärung.

The International Headache Society (IHS) distinguishes a total of 367 main diagnoses in its classification of headache disorders. In our university headache outpatient clinic, we treat patients with chronic primary headache disorders. In addition to some rare headache disorders, these include the three most common headache disorders: migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia. Headache disorders are among the most prevalent and disabling conditions worldwide, particularly in the under-50 age group. Against this background, our therapy at the university headache outpatient clinic aims to develop early and long-term treatment concepts and to set the course for the further care of patients by primary care providers in order to address the development of a chronic pain disorder as early as possible. Our headache outpatient clinic is not only for patients who are referred for a second opinion, but also for patients for an initial neurological assessment.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Kristina Szabo | Dr. med. Ann-Kathrin Nold

phone +49 621/383-2442 | fax +49 621/383-2158

kristina.szabo@umm.de | ann-kathrin.nold@umm.de

Terminvergabe Kopfschmerzambulanz

Jessica Brand

phone +49 621/383-2442

kopfschmerzambulanz@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanzen/kopfschmerzambulanz/



3.10.6. NEUROMUSKULÄRES ZENTRUM |

NEUROMUSCULAR CENTER

Unsere Neuromuskuläre Ambulanz bietet für Patient*innen umfassende Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten bei Erkrankungen des peripheren Nervensystems, der neuromuskulären Übertragung und der Skelettmuskulatur an. Hierzu kann in Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen das gesamte Spektrum der neuromuskulären Diagnostik abgebildet werden: Neurographien der großen und kleinen Nervenfasern einschließlich quantitativ-sensorischer Testung, Elektromyographie, Ableitung evozierter Potentiale, Muskelfunktionstests, Nerven- und Muskelsonographie, Nerven-Muskelnspintomographie, Labordiagnostik sowie Biopsien von Nerven, Muskeln und Haut.

Die Neuromuskuläre Ambulanz ist Teil des von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) zertifizierten Neuromuskulären Zentrums Rhein-Neckar. Unsere Partner sind die Neuromuskulären Ambulanzen des Universitätsklinikums Heidelberg, des Klinikums Ludwigshafen, des Städtischen Klinikums Karlsruhe, das Diakonissenkrankenhaus Mannheim sowie die Neuropathologie Mainz. In diesem Rahmen finden gemeinsame Konferenzen zur interdisziplinären Fallbesprechung und zum wissenschaftlichen Austausch statt. Darüber hinaus besteht innerhalb der UMM eine enge Kooperation mit der Sektion für Neuropädiatrie bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit neuromuskulären Krankheitsbildern.

Als Teil des Neuromuskulären Zentrums Rhein-Neckar betreuen wir in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Fachärzt*innen regelmäßig gemeinsam Patient*innen mit neuromuskulären Erkrankungen (z. B. Muskeldystrophien, myotone Dystrophien, mitochondriale Myopathien oder hereditäre Neuropathien) und stehen als Ansprechpartner für spe-

Our Neuromuscular Outpatient Clinic offers patients comprehensive diagnostic and therapeutic options for diseases of the peripheral nervous system, neuromuscular transmission and skeletal muscles. In collaboration with other specialist disciplines, the full spectrum of neuromuscular diagnostics can be covered: Neurography of large and small nerve fibres including quantitative sensory testing, electromyography, evoked potential recording, muscle function testing, nerve and muscle sonography, nerve-muscle magnetic resonance imaging, laboratory diagnostics and biopsies of nerves, muscles and skin.

The Neuromuscular Outpatient Clinic is part of the Neuromuscular Centre Rhine-Neckar, which is certified by the German Society for Muscle Diseases (DGM). Our partners are the Neuromuscular Outpatient Clinics of Heidelberg University Hospital, Ludwigshafen Hospital, Karlsruhe City Hospital, Mannheim Deaconess Hospital and the Neuropathology Department in Mainz. Joint conferences for interdisciplinary case discussions and scientific exchange take place within this framework. There is also a close collaboration with the Department of Neuro-paediatrics at the University Hospital Mannheim in the treatment of children and adolescents with neuromuscular diseases.

As part of the Rhine-Neckar Neuromuscular Centre, we regularly treat patients with neuromuscular diseases (e.g. muscular dystrophies, myotonic dystrophies, mitochondrial myopathies or hereditary neuropathies) in collaboration with specialists in private practice. In this context, we advise our patients on the possibility of participating in clinical trials.

zielle Fragestellungen im Laufe der Erkrankung zur Verfügung. In diesem Rahmen beraten wir unsere Patient*innen über die Möglichkeit zur Teilnahme an klinischen Studien.

Als besonderer Schwerpunkt unserer Neuromuskulären Ambulanz und als integraler Bestandteil der Sektion Neuroimmunologie konnte in den letzten Jahren die Diagnostik und vor allem die Therapie immunvermittelter neuromuskulärer Erkrankungen etabliert werden. Zur regelmäßigen Betreuung und Therapie von Patient*innen mit chronisch entzündlichen Erkrankungen von Nerven und Muskeln sowie der neuromuskulären Übertragung bieten wir eine speziell dafür eingerichtete Sprechstunde sowie eine Infusionsambulanz an (siehe Abschnitt 3.10.7. Ambulanz für entzündliche neuromuskuläre Erkrankungen).

Ebenso besteht eine integrale Zusammenarbeit mit unserer Sektion für Neurodegeneration zur Abklärung von Motoneuronerkrankungen und anschließender therapeutischer Weiterbetreuung mit speziell dafür eingerichteten ambulanten und stationären Angeboten.

Für Patient*innen mit funktionellen neurologischen Störungen kann eine differentialdiagnostische Mitbeurteilung und weiterführende Betreuung erfolgen (Dr. Valentin Held).

As a special focus of our Neuromuscular Outpatient Clinic and as an integral part of the Division of Neuroimmunology, the diagnosis and especially the treatment of immune-mediated neuromuscular diseases has become established. For the regular care and treatment of patients with chronic inflammatory diseases of nerves and muscles as well as neuromuscular transmission, we offer a specially equipped consultation hour and an infusion outpatient clinic (see section 3.10.7. Outpatient clinic for inflammatory neuromuscular diseases).

There is also an integral collaboration with our Division of Neurodegeneration for the assessment of motor neuron disease and subsequent therapeutic care with specially designed outpatient and inpatient programs.

For patients with functional neurological disorders, differential diagnostic co-assessment and further care can be provided (Dr. Valentin Held).

KONTAKT | CONTACT

Dr. med. Hans-Werner Rausch

Leitung des Neuromuskulären Zentrums Rhein-Neckar am Standort Mannheim

Sprecher des Neuromuskulären Zentrums Rhein-Neckar

Oberarzt der Sektion Neuroimmunologie und Tagesklinik

hans-werner.rausch@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanzen/neuromuskulaeres-zentrum/



WEITERE INFORMATIONEN | FURTHER INFORMATION

- Deutsche GBS CIDP Initiative e.V. : www.gbs-selbsthilfe.org
 - Treat-NMD: www.treat-nmd.de
 - Myositis-Netz: www.myositis-netz.de
-



3.10.7. AMBULANZ FÜR ENTZÜNDLICHE NEURO- MUSKULÄRE ERKRANKUNGEN | OUTPATIENT CLINIC FOR INFLAMMATORY NEUROMUSCULAR DISEASES

Im Rahmen unserer Ambulanz für entzündliche neuromuskuläre Erkrankungen bieten wir für Patient*innen umfassende Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten bei entzündlichen Erkrankungen des peripheren Nervensystems an. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Diagnostik und Therapie von entzündlichen Erkrankungen der Skelettmuskulatur und der neuromuskulären Endplatte. Hierzu können wir in Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen wie der Sektion für Rheumatologie und den Kliniken für Hämatologie-Onkologie und Gastroenterologie-Infektiologie das gesamte Spektrum der neuromuskulären und laborchemischen Entzündungsdiagnostik abbilden.

Unsere Ambulanz ist eingebettet in die Infrastruktur des Neuromuskulären Zentrums Rhein-Neckar, das von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) zertifiziert ist. Ferner sind wir Mitglied des Myositis-Netz e.V., einem Verbund ausgewiesener Kliniken mit spezifischer Expertise bei der Diagnostik, Behandlung und Erforschung von entzündlichen Muskelkrankungen. Unsere regionalen klinischen Partner sind die neuromuskulären Ambulanzen des Universitätsklinikums Heidelberg, des Klinikums Ludwigshafen, des Klinikums Karlsruhe, des Diakonissenkrankenhaus Mannheim sowie die universitären Institute für Neuropathologie in Mainz und Heidelberg.

Als Teil des Neuromuskulären Zentrums Rhein-Neckar betreuen wir in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Fachärzt*innen Patient*innen mit entzündlichen Nerven-Muskel-Erkrankungen und stehen für spezielle Fragestellungen bei Diagnosestellung und Therapiesteuerung als kompetenter

In our outpatient clinic for immune-mediated neuromuscular diseases, we offer patients comprehensive diagnostic and therapeutic options for inflammatory diseases of the peripheral nervous system. Special emphasis is placed on the diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the skeletal muscles (myositis and in particular inclusion body myositis) and the neuromuscular junction (myasthenia gravis and related conduction disorders of the neuromuscular junction). In collaboration with other specialist disciplines such as the Rheumatology Section and the Haematology-Oncology and Gastroenterology-Infec-tiology Clinics, we are able to cover the full spectrum of laboratory diagnostics of neuromuscular diseases and inflammation markers.

Our outpatient clinic for immune-mediated neuromuscular diseases is embedded in the infrastructure of the Neuromuscular Centre Rhine-Neckar, which is certified by the German Society for Muscular Diseases (DGM). We are also a member of the Myositis Network, an association of recognized clinics with specific expertise in the diagnosis, treatment and research of inflammatory muscle diseases. Our regional clinical partners are the Neuromuscular Outpatient Clinics at Heidelberg University Hospital, Ludwigshafen Hospital, Karlsruhe Hospital, the Deaconess Hospital in Mannheim and the University Institutes of Neuropathology in Mainz and Heidelberg.

As part of the Rhine-Neckar Neuromuscular Centre, we care for patients with inflammatory nerve-muscle diseases in collaboration with specialists in private practice and are available as a competent

universitärer Partner zur Verfügung. Im Rahmen eines regelmäßigen inter- und multidisziplinären Entzündungsboards bieten wir eine umfassende Diagnostik von immunvermittelter Erkrankungen mit Schwerpunkt auf rheumatologischen und hämatologischen Overlap-Syndromen an. Darauf aufbauend erarbeiten wir zusammen mit den Patient*innen ein individuelles Therapiekonzept.

Zusätzlich zur Diagnostik und Therapie von entzündlichen neuromuskulären Erkrankungen bieten wir eine Spezialsprechstunde und Infusionsambulanz für Patient*innen mit Immunneuropathien (u. a. GBS, CIDP, MMN, anti-MAG vermittelte Autoimmun-Neuropathie) und Myositiden (u. a. Einschlusskörpermyositis, Dermatomyositis, immunvermittelte nekrotisierende Myopathien) an. Ferner sind wir regelhaft an internationalen klinischen Studien beteiligt und verweisen auf unsere Studien im Bereich der Sektion Neuroimmunologie in Abschnitt 4. Klinisches Studienzentrum.

Auch im Bereich der neuromuskulären Endplatten-erkrankungen (u. a. Myasthenia gravis, Lambert-Eaton Syndrom) bieten wir neben der Diagnostik eine regelmäßige Mitbetreuung zur Therapieoptimierung an. Darüber hinaus besteht im Falle der Indikation zur Thymektomie über unsere Kolleg*innen der Thoraxchirurgie in Mannheim und Heidelberg die Möglichkeit für eine minimal-invasive Operation mit anschließender international hochstehender histo- und molekularpathologischer Diagnostik am Pathologischen Institut der UMM an.

university partner for special questions regarding diagnosis and therapy management. As part of a regular inter- and multidisciplinary Inflammation Board we offer comprehensive diagnostics of immune-mediated diseases with a focus on rheumatological and haematological overlap syndromes. On this basis, we work with patients to develop an individualized treatment plan.

In addition to the diagnosis and treatment of inflammatory neuromuscular diseases, we offer a special outpatient consultation and infusion service for patients with immunoneuropathies (including GBS, CIDP, MMN, anti-MAG-mediated autoimmune neuropathy) and myositis (including inclusion body myositis, dermatomyositis, immune-mediated necrotizing myopathies). We are also regularly involved in international clinical trials and refer to our studies in the Division of Neuroimmunology in section 4 Clinical trial center

In the field of autoimmune disease of the neuromuscular junction (including myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome), we offer regular co-supervision for therapy optimization in addition to diagnostics. If thymectomy is indicated, our colleagues in thoracic surgery in Mannheim and Heidelberg offer the possibility of minimally invasive surgery followed by internationally recognized histological and molecular diagnostics.

KONTAKT | CONTACT

Dr. med. Hans-Werner Rausch | Prof. Dr. med. Lucas Schirmer

phone +49 621/383-2442 | fax +49 621/383-2158

hans-werner.rausch@umm.de | lucas.schirmer@medma.uni-heidelberg.de

www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanzen/entzuendliche-neuromuskulaere-erkrankungen/



3.10.8. AMBULANZ FÜR MULTIPLE SKLEROSE UND VERWANDTE ERKRANKUNGEN | OUTPATIENT CLINIC FOR MULTIPLE SCLEROSIS AND RELATED DISEASES

Die Neurologische Klinik wurde 2022 von der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft als MS-Schwerpunktzentrum zertifiziert

The Department of Neurology was certified as an MS Focus Center by the German Multiple Sclerosis Society in 2022.

Als zertifiziertes Schwerpunktzentrum der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) bieten wir eine Spezialambulanz für Multiple Sklerose (MS) und verwandte entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems an. In Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen wie der Rheumatologischen Ambulanz und den Kliniken für Hämatologie-Onkologie und Gastroenterologie-Infektiologie decken wir das gesamte Spektrum der laborchemischen Entzündungsdiagnostik ab. Darüber hinaus besteht eine enge Kooperation mit der Sektion für Neuropädiatrie bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit neuroimmunologischen Krankheitsbildern. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Augenheilkunde untersuchen wir die vordere Sehbahn mittels optischer Kohärenztomographie im Rahmen entzündlicher Veränderungen entlang der Sehnerven und in Abgrenzung zu anderen Erkrankungen.

Ein besonderer Schwerpunkt der MS-Ambulanz ist der Einsatz der immunologischen Labordiagnostik sowie der MRT-Bildgebung als integraler Bestandteil der Patientenbetreuung und der Planung personalisierter Therapiestrategien. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, in der Biobank der Neurologischen Klinik verschiedene Biomaterialien (u. a. Blut, Liquor, Stuhl, Gewebeproben aus ohnehin geplanten Untersuchungen) mit modernsten Methoden und nach strengen Standards zu asservieren und mit relevanten klinischen Daten (z. B. Diagnose, Therapie) zu verknüpfen.

So untersuchen wir grundsätzlich bei allen unseren Untersuchungen das Gehirn und auch das Rückenmark und setzen immer moderne Analyseverfahren

As a certified focus centre of the German Multiple Sclerosis Society (DMSG), we offer a special outpatient clinic for multiple sclerosis (MS) and related inflammatory diseases of the central nervous system. In cooperation with other specialist disciplines such as the Rheumatology Outpatient Clinic and the Clinics for Haematology-Oncology and Gastroenterology-Infektiologie, we cover the entire spectrum of laboratory chemical inflammation diagnostics. In addition, there is close cooperation with the Section for Neuropaediatrics in the treatment of children and adolescents with neuroimmunological diseases. In collaboration with the Department of Ophthalmology, we examine the anterior visual pathway using optical coherence tomography in the context of inflammatory changes along the optic nerves and in differentiation from other diseases.

A particular focus of the MS Outpatient Clinic is the use of immunologic laboratory diagnostics and MRI imaging as an integral part of patient care and planning of personalized treatment strategies. In addition, the biobank of the Department of Neurology offers the possibility to preserve various biomaterials (including blood, cerebrospinal fluid, stool, tissue samples from scheduled examinations) using state-of-the-art methods and according to strict standards and to link them with relevant clinical data (e.g. diagnosis, therapy).

We always examine the brain and spinal cord, and we always use advanced sequencing and analysis methods to detect subtle signs of inflammatory activity in MS. This allows us to make prognostic as-

ein, um subtile Zeichen einer entzündlichen Aktivität bei MS zu erkennen. Auf diese Weise ist es möglich, prognostische Einschätzungen zu erhalten, die eine große Hilfe sind, wenn die Diagnose MS gestellt wird und Fragen zu möglichen Veränderungen im Leben der Betroffenen auftauchen. Unser multidisziplinäres Team bietet Unterstützung bei vielen aufkommenden Fragen. Dies kann die Klärung von Fragen zu extern erhobenen Befunden und die Absicherung der Diagnose (Zweitmeinung) sein. Häufig ist auch eine weiterführende neuropsychologische Diagnostik sinnvoll, um eine realistische Einschätzung der Auswirkungen der MS im Alltag zu erhalten.

Die Labordiagnostik (insbesondere AQP4- und MOG-Serumantikörperdiagnostik) ermöglicht auch die Abgrenzung der MS-Diagnose von verwandten Erkrankungen wie Neuromyelitis Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankungen (MOGAD).

Die Besprechung und Einleitung einer medikamentösen Immuntherapie nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft ist ein komplexer Prozess, da viele Faktoren berücksichtigt werden müssen und eine Vielzahl von Therapien zur Verfügung steht. Die Durchführung der Infusionstherapie, die Überwachung des Krankheitsverlaufs und die Überprüfung der Wirksamkeit der Immuntherapie sind weitere wichtige Bestandteile unserer multimodalen Diagnostik im Sinne einer personalisierten Präzisionsmedizin. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs und des Krankheitsverlaufs werden heute möglichst viele formale Kriterien herangezogen. Ebenso erfolgt eine Überwachung der Sicherheit (Pharmakovigilanz) bei laufender Immuntherapie. Auch Lifestyle-Interventionen und ein möglichst gesunder Lebensstil (Ernährung, Erholung, Resilienz, Bewegung und Schlaf) ist für MS-Patienten, ein wesentlicher Bestandteil unserer Therapie.

Darüber hinaus führen wir eine Reihe von frühen interventionellen (Phase I-III) und nicht-interventionellen klinischen Beobachtungsstudien (Phase

assessments that can be very helpful in diagnosing MS and answering questions about possible changes in a person's life. Our multidisciplinary team can help with many of the questions that arise. This may include clarifying questions about findings from outside sources and confirming the diagnosis (second opinion). Further neuropsychological assessment is often useful to provide a realistic assessment of the impact of MS on daily life.

Laboratory diagnostics (especially AQP4 and MOG serum antibody diagnostics) also make it possible to differentiate the diagnosis of MS from related diseases such as neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and MOG antibody-associated diseases (MOGAD).

Discussing and initiating drug immunotherapy according to the latest scientific evidence is a complex process, as many factors need to be taken into account and a variety of therapies are available. The implementation of infusion therapy, the monitoring of disease progression and the verification of the efficacy of immunotherapy are further important components of our multimodal diagnostics in the sense of personalized precision medicine. Today, as many formal criteria as possible are used to assess treatment success and disease progression. Safety monitoring (pharmacovigilance) must also be performed during ongoing immunotherapy. Lifestyle interventions are also complex, and a healthy lifestyle (diet, rest, exercise, sleep) is an essential part of our therapy for MS patients.

In addition, we are conducting a number of early interventional (Phase I-III) and non-interventional observational clinical studies (Phase IV) aimed at improving patient care, understanding disease mechanisms and diagnosis, and identifying treatment options. We regularly participate in international clinical trials in the field of MS and related inflammatory diseases and refer to our separate trial overview in the field of neuroimmunology. As part of the

IV) durch, die darauf abzielen, die Therapie für die betroffenen Patient*innen zu verbessern und ein besseres Verständnis der Krankheitsmechanismen sowie der Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten zu erlangen. Wir nehmen regelmäßig an internationalen klinischen Studien auf dem Gebiet der MS und verwandter entzündlicher Erkrankungen teil und verweisen auf unsere separate Studienübersicht im Bereich der Neuroimmunologie. Im Rahmen der multi-nationalen Projektförderung CLINNOVA sind wir federführend am Aufbau einer prospektiven MS-Kohorte beteiligt in Kooperation mit neurologischen MS-Zentren in Freiburg, Luxemburg, Strasbourg und Basel beteiligt. Ziel ist ein besseres Verständnis der MS und der Mechanismen der Krankheitsprogression. Darüber hinaus untersuchen wir in Kooperation mit dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim und der Neurologischen Universitätsklinik Ulm unterschiedliche und sich überlappende Krankheitsmechanismen bei MS und dem Long-COVID-Syndrom.

Wir verstehen unser MS-Schwerpunktzentrum als Ergänzung zum Angebot der niedergelassenen neurologischen Kolleg*innen, mit denen wir in ständigem Austausch stehen. Für die Vorstellung in unserer Sprechstunde ist daher eine direkte Überweisung durch einen niedergelassenen Neurologen notwendig. Unser Zentrum arbeitet nach den Leitlinien der DMSG und den Leitlinien des Klinischen Kompetenznetzes Multiple Sklerose.

multinational CLINNOVA project, we are playing a leading role in establishing a prospective MS cohort in collaboration with neurological MS centers in Freiburg, Luxembourg, Strasbourg and Basel. The aim is to better understand MS and the mechanisms of disease progression. In addition, in cooperation with the Central Institute for Mental Health in Mannheim and the Neurological Clinic of the University of Ulm, we are investigating different and overlapping disease mechanisms in MS and Long COVID syndrome.

We see our MS Focus Center as a complement to the services offered by our local neurological colleagues, with whom we are in constant contact. A direct referral from a practicing neurologist is required to be seen in our clinic. Our center works according to the guidelines of the DMSG and the guidelines of the Multiple Sclerosis Clinical Competence Network.



MS-Schwerpunktzentrum nach den
Vergabekriterien der DMSG, Bundesverband e.V.

KONTAKT | CONTACT

Dr. med. Hans-Werner Rausch | Prof. Dr. med. Lucas Schirmer

phone +49 621/383-2442 | fax +49 621/383-2158

hans-werner.rausch@umm.de | lucas.schirmer@medma.uni-heidelberg.de

www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanzen/ambulanz-fuer-multiple-sklerose-und-verwandte-erkrankungen/





3.10.9. NEUROONKOLOGISCHE AMBULANZ (HIRNTUMOREN) | NEUROONCOLOGY OUTPATIENT CLINIC (BRAIN TUMORS)

Die Neuroonkologische Ambulanz betreut im Interdisziplinären Tumorzentrum Mannheim des Mannheim Cancer Centers (MCC) sowie dem Tagestherapiezentrum und dem klinischen Studienzentrum neben Patient*innen mit primären und sekundären Tumoren des Gehirns, Rückenmarks und peripheren Nervensystems auch Patient*innen mit neurologischen Komplikationen von Krebserkrankungen wie Epilepsien, paraneoplastischen neurologischen Syndromen sowie infektiösen und toxischen neurologischen Folgen von Krebstherapien. Ein wesentlicher Fokus liegt auf der Behandlung von Patient*innen mit hirneigenen Tumoren und Hirnmetastasen. Durch ein breites Angebot an klinischen Studien und der Etablierung eigeninitiiert früher multizent-

In addition to patients with primary and secondary tumors of the brain, spinal cord, and peripheral nervous system, the neuro-oncology outpatient clinic also treats patients with neurological complications of cancer such as epilepsy, paraneoplastic neurological syndromes, and infectious and toxic neurological consequences of cancer therapies at the Interdisciplinary Tumor Center Mannheim of the Mannheim Cancer Center (MCC) as well as at the Day-Treatment Center and the Clinical Study Center. A major focus is the treatment of patients with brain tumors and brain metastases. A wide range of clinical studies and the establishment of self-initiated early multicenter phase 1 studies in close cooperation with the DKFZ Hector Cancer Institute at



Die Neuroonkologische Ambulanz betreut Patient*innen mit primären und sekundären Tumoren des Gehirns, Rückenmarks und peripheren Nervensystems sowie Patient*innen mit neurologischen Komplikationen von Krebserkrankungen. Die neuroonkologischen Sprechstunden unserer Ambulanz sind Teil des zertifizierten Neuroonkologischen Zentrum Mannheims (NOZ). // The neuro-oncology outpatient clinic cares for patients with primary and secondary tumors of the brain, spinal cord, and peripheral nervous system, as well as for patients with neurological complications of cancer. The neuro-oncology outpatient clinic is part of the certified Neuro-oncology Center Mannheim (NOZ).

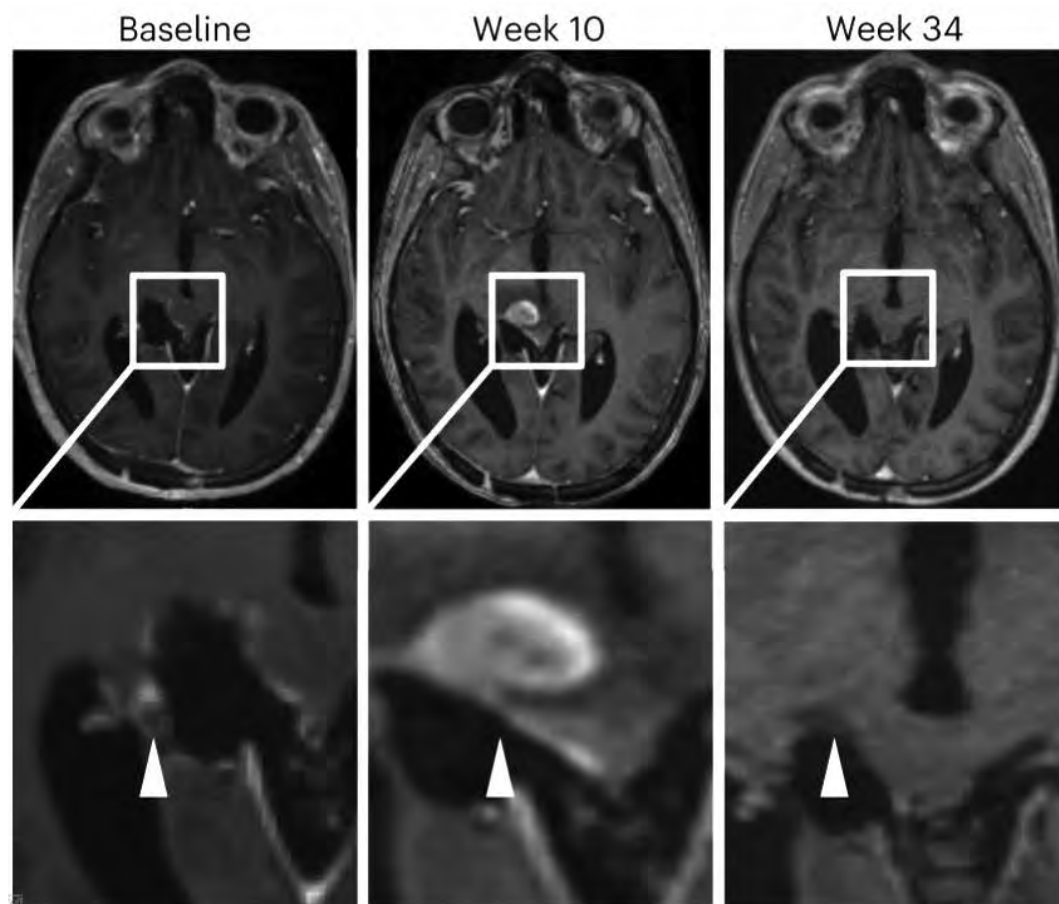


trischer Phase 1-Studien in enger Kooperation mit dem DKFZ Hector Krebs-Institutes an der UMM wird unseren Patient*innen der Zugang zu innovativen Therapien ermöglicht. Diese werden gemeinsam mit der Klinischen Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie sowie weiteren Forschungsabteilungen am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) mit einem Schwerpunkt auf innovative Immuntherapien selbst entwickelt und wissenschaftlich ausgewertet. Die Betreuung von Patient*innen mit neuroonkologischen Erkrankungen geschieht in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit mit den Kliniken für Neurochirurgie und Radioonkologie sowie der Abteilung für Neuroradiologie im von der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Neuroonkologischen Zentrum (NOZ) Mannheim im MCC. Die enge Kooperation mit dem Institut für Neuropathologie sowie der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg erlaubt neben modernsten molekulargenetischen Analysen des Tumorgewebes die Implementie-

the UMM provide our patients with access to innovative therapies. These are developed and scientifically evaluated together with the Clinical Cooperation Unit Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology as well as other research departments of the German Cancer Research Center (DKFZ) with a focus on innovative immunotherapies. Patients with neuro-oncological diseases are cared for in close interdisciplinary cooperation with the Departments of Neurosurgery and Radiation Oncology as well as the Department of Neuroradiology at the Neurooncology Center (NOZ) Mannheim at the MCC, which is certified by the German Cancer Society. Close cooperation with the Institute of Neuropathology and the Department of Neurology at the University Hospital of Heidelberg enables the implementation of innovative treatment concepts at the highest international level, as well as state-of-the-art molecular genetic analysis of tumor tissue. Treatment decisions for patients with tumors of the central nervous system are made in weekly interdisciplinary tumor

Die Etablierung eigeninitiiertener früher multizentrischer Phase 1-Studien ermöglicht Patient*innen Zugang zu innovativen Therapien.

The establishment of self-initiated early multicenter phase 1 studies provides patients access to innovative therapies.



Klinisches Ansprechen auf den H3K27M-gerichteten Impfstoff. T1-gewichtete kontrastverstärkte MRT-Sequenzen der Pseudoprogression von Patient ID 1 zu Studienbeginn, in Woche 10 und in Woche 34. Weiße Pfeile markieren Tumorläsionen mit Pseudoprogression in Woche 10. // Clinical response to the H3K27M-targeted vaccine. T1-weighted with contrast enhancement MRI sequences of pseudoprogression of patient ID 1 at baseline, week 10 and week 34. White arrows indicate tumor lesion with pseudoprogression at week 10. [Grassl et al., Nature Medicine, 2023](#)

rung von innovativen Behandlungskonzepten auf internationalem Spitzenniveau. Therapieentscheidungen für Patient*innen mit Tumoren des Zentralnervensystems werden in wöchentlichen interdisziplinären Tumorboards gemeinsam mit den beteiligten Disziplinen getroffen. Die Beteiligung an nationalen Forschungsverbänden wie dem Sonderforschungsbereich 1389 UNITE Glioblastoma, dem Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience, dem Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung, sowie zukünftig dem Europäischen Zentrum für Neuroonkologie unterstützt den itera-

boards together with the participating disciplines. Participation in national research networks such as the Collaborative Research Center 1389 UNITE Glioblastoma, the Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience, the German Consortium for Translational Cancer Research and, in the future, the European Center for Neurooncology, supports the iterative process of developing and testing new therapeutic procedures. The intensive care of neuro-oncology patients is also ensured by video consultations as a supplement to the treatment offered. Our patients continue to appreciate this form

tiven Prozess der Entwicklung und Testung neuer Therapieverfahren. Die intensive Betreuung von neuroonkologischen Patient*innen wird auch durch Videosprechstunden als zusätzliche Ergänzung des Behandlungsangebotes sichergestellt. Diese Form der Betreuung wird von unseren Patient*innen weiterhin dankbar aufgenommen. Gleichzeitig wurden die Kapazitäten für Zweitmeinungen in unserer Ambulanz erweitert. Die Angebote experimenteller Therapien im Rahmen von Studien, die gerade für neuroonkologische Patient*innen von großer Bedeutung sind wurden innerhalb der letzten 2 Jahre ausgebaut. Ein Beispiel ist die mutationsspezifische Impfung gegen die bei diffusen Mittelliniengliomen häufige H3K27M-Mutation, die in der KKE Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie am DKFZ (siehe Abschnitt 6.1.1. Klinische Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie) entwickelt wurde. Diese experimentelle Therapie wurde in acht Patient*innen mit diffusen Mittelliniengliomen erprobt und wissenschaftlich ausgewertet (Grassl et al., Nature Medicine, 2023 und Abbildung). Die von der Deutschen Krebshilfe geförderte multizentrische Phase 1 Studie INTERCEPT H3 (ClinicalTrials.gov Identifier NCT04808245) soll nun die Sicherheit und Machbarkeit dieser Impftherapie in Kombination mit einer Strahlentherapie und einem Immunverstärker bei dieser seltenen und häufig aggressiv verlaufenden Erkrankung überprüfen.



of care. At the same time, the capacity for second opinions in our outpatient clinic was expanded. The range of experimental therapies offered as part of clinical trials, which are particularly important for neuro-oncology patients, has been expanded over the past two years. One example is the mutation-specific vaccination against the H3K27M mutation, which is common in diffuse midline gliomas and was developed in the CCU Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology at the DKFZ (see section 6.1.1. Clinical cooperation unit neuroimmunology and brain tumor immunology). This experimental therapy was tested and scientifically evaluated in eight patients with diffuse midline gliomas (Grassl et al., Nature Medicine, 2023 and Figure). The multicenter phase 1 INTERCEPT H3 trial (ClinicalTrials.gov identifier NCT04808245), funded by German Cancer Aid, will now test the safety and feasibility of this vaccination therapy in combination with radiotherapy and an immune booster in this rare and often aggressive disease.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Michael Platten | Dr. med. Iris Mildenerger | Dr. med. Katharina Sahn

phone +49 621/383-4219 | fax +49 621/383-1975

michael.platten@umm.de | iris.mildenerger@umm.de | katharina.sahn@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanz/neuroonkologische-ambulanz-hirntumoren/

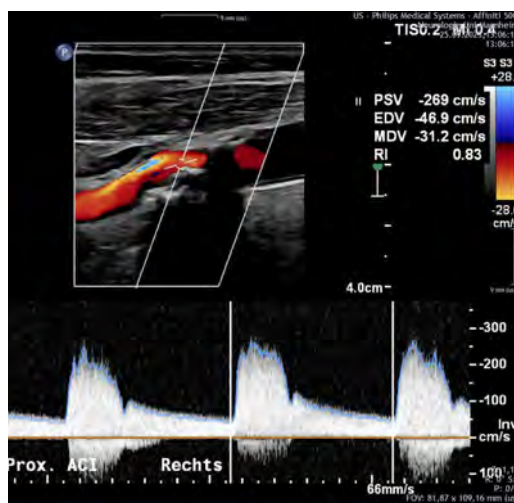
www.umm.de/neuroonkologisches-zentrum-mannheim/



3.10.10. NEUROVASKULÄRE AMBULANZ | NEUROVASCULAR OUTPATIENT CLINIC

Die Neurovaskuläre Ambulanz bietet Diagnostik und Beratung bei komplexen Gefäßerkrankungen an. Hierzu zählen zum Beispiel Patient*innen mit extra- oder intrakraniellen Mehrgefäßprozessen sowie Patient*innen mit höhergradigen Gefäßstenosen oder Gefäßdissektionen, die u. a. von niedergelassenen Fachkolleg*innen der Neurologie und der Angiologie überwiesen werden. Die sonographische Diagnostik erfolgt auf technisch höchstem Stand durch spezialisierte Untersucher*innen mit langjähriger Erfahrung in der vaskulären Sonographie. Supervidiert wird die Befunderhebung durch Oberärzte mit DEGUM-Zertifikat. Ein DEGUM-Zertifikat Stufe 1 kann hausintern über einen neurologischen DEGUM-Ausbilder erworben werden. Die Diagnostik wird bei Bedarf durch funktionelle neurosonographische Techniken und zerebrale bzw. vaskuläre Kernspintomographie in Zusammenarbeit mit Kolleg*innen der Neuroradiologie ergänzt. Die Behandlung von Patient*innen mit Vaskulitiden stellt dabei eine Schnittstelle zur Hochschulambulanz für neuroimmunologische Erkrankungen und den Kolleg*innen der V. Medizinischen Klinik dar. Patient*in-

The Neurovascular Outpatient Clinic is a university-based outpatient clinic offering diagnosis and advice for complex vascular diseases. These include patients with extracranial or intracranial multivascular processes, as well as patients with high-grade vascular stenoses or dissections, who are referred by neurologists, angiologists and others. Sonographic diagnosis is performed at the highest technical level by specialized examiners with many years of experience in vascular sonography. The results are supervised by senior consultants with DEGUM certification. A DEGUM level 1 certificate can be obtained in-house from a neurological DEGUM trainer. If necessary, functional neurosonography and cerebral or vascular magnetic resonance imaging are used in collaboration with our neuroradiology colleagues. The management of patients with vasculitis represents an interface with the University Outpatient Clinic for Neuroimmunological Diseases and colleagues at the V. Medical Clinic. Patients with vascular malformations are treated on an interdisciplinary basis with colleagues from vascular Neurosurgery.



Farbkodierte Duplexsonographie einer hochgradigen Stenose der inneren hirnversorgenden Halsschlagader (Arteria carotis interna). Die Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße ist wichtiger Bestandteil zur Beurteilung des Risikos für eine Hirndurchblutungsstörung (häufigste Form des „Schlaganfalls“). Mit der Duplexsonographie kann der Stenosegrad über die Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit in der Stenose und die Reduktion des Gefäßdurchmessers bestimmt werden. // Colour-coded duplex sonography of a high-grade stenosis of the internal carotid artery supplying the brain. The examination of the vessels supplying the brain is an important part of assessing the risk of a cerebral circulatory disorder (the most common form of “stroke”). Duplex sonography can be used to determine the degree of stenosis via the increase in flow velocity in the stenosis and the reduction in vessel diameter.

nen mit Gefäßmalformationen werden interdisziplinär mit Kolleg*innen der vaskulären Neurochirurgie behandelt. Ein besonderer neurovaskulärer Schwerpunkt an der UMM ist die Diagnostik und Therapie der Moya-Moya-Erkrankung und verwandter Syndrome. Regelmäßige gemeinsame Fallkonferenzen mit den Fachdisziplinen Neuroradiologie und Neurochirurgie bilden hier die Grundlage des interdisziplinären Behandlungskonzeptes.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Nachsorge von Patient*innen nach akutem Schlaganfall und komplexen Gefäßbefunden. Wiedervorstellungen nach stationärem Aufenthalt in individuellen Zeitintervallen sichern hier den regelrechten Verlauf nach Karotisrevaskularisation und dienen der Reevaluation der sekundärprophylaktischen Therapie. Hierbei legen wir besonderen Wert auf die wiederholte Motivation der Patient*innen zur Lebensstiländerung, insbesondere Nikotinkarenz, Gewichtskontrolle und sportliche Aktivität. Fragestellungen zu Fettstoffwechselstörungen werden in Kooperation mit der Lipidambulanz der V. Medizinischen Klinik behandelt. Die medikamentöse Therapie der vaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie wird in Zusammenarbeit mit den Hausärzt*innen optimiert.

Die medikamentösen und interventionellen Behandlungsempfehlungen orientieren sich dabei stets am aktuellen Stand der Wissenschaft. Durch die Teilnahme an klinischen Studien trägt die Neurovaskuläre Ambulanz zum kontinuierlichen Erkenntnisgewinn bei.

A special neurovascular focus at the UMM is the diagnosis and treatment of Moya-Moya disease and related syndromes. Regular joint case conferences with the specialist disciplines of Neuroradiology and Neurosurgery form the basis of the interdisciplinary treatment concept.

Another focus of the neurovascular outpatient clinic is the follow-up of patients with acute stroke and complex vascular findings. Follow-up visits after hospitalization at individual time intervals ensure regular follow-up after carotid revascularization and serve to re-evaluate secondary prophylactic therapy. We place special emphasis on repeatedly motivating patients to make lifestyle changes, especially nicotine cessation, weight control, and physical activity. Special issues related to lipid metabolism disorders are addressed in collaboration with the Lipid Outpatient Clinic of the V. Medizinische Klinik. Drug therapy for vascular risk factors such as arterial hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia is optimized in collaboration with primary care physicians.

Medical and interventional treatment recommendations are always based on the latest scientific findings. By participating in clinical studies, the Neurovascular Outpatient Clinic contributes to the continuous advancement of knowledge.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Angelika Alonso | Prof. Dr. med. Philipp Eisele
phone +49 621/383-2442 | fax +49 621/383-2158
angelika.alonso@umm.de | philipp.eisele@umm.de
www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanzen/neurovaskulaere-ambulanz/



3.10.11. SCHWINDELAMBULANZ | VERTIGO OUTPATIENT CLINIC



Schwindel ist ein häufiges Symptom, kann aber vielfältige Ursachen haben, die dann einer gezielten Therapie bedürfen. Aufgrund der vielfältigen möglichen Ursachen bedarf es oft einer Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen, da sonst Betroffene keine Diagnose, eine falsche Diagnose oder die richtige Diagnose, aber zu spät erhalten, oder lediglich die Aussage, dass es eine Ursache aus einer anderen Disziplin sein müsse. Daher bieten die Kliniken für Neurologie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der UMM eine gemeinsame, interdisziplinäre Schwindelsprechstunde unter Leitung von Frau Prof. Dr. Schell aus der HNO-Klinik und Herrn Dr. Held aus der neurologischen Klinik an.

Die Sprechstunde richtet sich an Patient*innen mit chronischen Schwindel- und Gleichgewichts-

Dizziness is a common symptom, but it can have a variety of causes that require targeted treatment. Due to the wide range of possible causes, it is often necessary for different medical disciplines to work together, otherwise patients may receive no diagnosis, an incorrect diagnosis, the correct diagnosis but too late, or simply the statement that it must be a cause from another discipline. For this reason, the Department of Neurology and the Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery offer a joint, interdisciplinary dizziness consultation under the direction of Prof. Dr. Schell from the ENT Clinic and Dr. Held from the Department of Neurology.

The consultation aims at patients with chronic dizziness and balance problems. In addition to a specific otorhinolaryngological and neurological clinical

beschwerden. Neben einer gezielten hals-nasen-ohrenärztlichen und neurologischen klinischen Untersuchung erfolgt eine ausführliche apparative Vestibularisdiagnostik mit modernsten Untersuchungsmethoden. Vor allem im Bereich der seltenen Schwindelerkrankungen (z. B. superiore Bogengangsdehiszenz, bilaterale Vestibulopathie, Vestibularisparoxysmie) besitzt Frau Prof. Dr. Schell große klinische Expertise und Forschungserfahrung. Herr Dr. Held besitzt darüber hinaus besondere klinische Erfahrung mit komplexen neurologischen Schwindelursachen und insbesondere der persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). In interdisziplinärer Zusammenarbeit soll so zukünftig die Versorgung unserer Schwindelpatient*innen verbessert werden.

cal examination, a detailed vestibular diagnosis is performed using the latest examination methods. Prof. Dr. Schell has extensive clinical expertise and research experience, particularly in the area of rare vestibular disorders (e.g., superior semicircular canal dehiscence, bilateral vestibulopathy, vestibular paroxysmia). Dr. Held also has special clinical experience with complex neurological causes of vertigo, particularly persistent postural perceptual vertigo (PPPD). This interdisciplinary collaboration will enhance the care of our vertigo patients in the future.

KONTAKT | CONTACT

Dr. med. Valentin Held

phone +49 621/7383-2442 | fax +49 621/7383-2148

valentin.held@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanzen/schwindelambulanz/



3.10.12. AMBULANZ FÜR FUNKTIONELLE NEUROLOGISCHE STÖRUNGEN | OUTPATIENT CLINIC FOR FUNCTIONAL NEUROLOGICAL DISORDERS

Funktionelle Neurologische Störungen (FNS) sind eine Gruppe von Erkrankungen, die mit neurologischen Symptomen wie Lähmungen und anderen Bewegungsstörungen, Taubheitsgefühlen, Bewusstseinsstörungen und Störungen von Konzentration oder des Gedächtnisses einhergehen, die durch eine Störung der Funktion des Gehirns ausgelöst wird. Dies unterscheidet sie von vielen anderen Erkrankungen, denen

Functional Neurological Disorders are a group of diseases associated with typical neurological symptoms, such as paralysis and other movement disorders, numbness, loss of consciousness, and impaired concentration or memory, that are caused by a disorder in the functioning of the brain. This distinguishes them from many other diseases that are based on damage to the structure of the brain.

eine Schädigung der Struktur des Gehirns zugrunde liegt. Sie zählen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen, wobei die richtige Diagnose einer funktionellen Neurologischen Störung häufig spät oder gar nicht gestellt wird. Dadurch erhalten diese Patient:innen dann keine korrekte Behandlung, teils falsche, möglicherweise sogar schädliche Behandlungen, oder die Behandlung setzt erst spät ein, wenn Symptome schon chronisch geworden sind.

Die Ambulanz für Funktionelle Neurologische Störungen richtet sich an Patient:innen, bei denen die Diagnose gesichert ist oder auch nur im Raum steht.

Die Schwerpunkte der Ambulanz sind:

- Sicherung der Diagnose einer FNS, bzw. einer korrekten anderen Diagnose
- Aufklärung über das Krankheitsbild und wie es entsteht
- Beratung zur Therapie
- Unterstützung bei der Therapieplanung
- Ggf. Einbindung in geeignete Forschungsprojekte

Wir sind vernetzt in der interprofessionellen Arbeitsgemeinschaft Funktionelle Neurologische Störungen (www.ag-fns.de). Zusammen mit den Kolleg*innen der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin am ZI in Mannheim betreiben wir ein Forschungsprojekt zu funktionellen neurologischen Störungen (www.zi-mannheim.de/forschung/probanden-gesucht/funktionelle-neurologische-symptome-und-gefuehlsregulation.html)

Functional Neurological Disorders are among the most common neurological disorders, although the correct diagnosis of a functional neurological disorder is often made late or not at all. As a result, these patients do not receive the right treatment, sometimes the wrong treatment, possibly even harmful treatment, or treatment is started too late, when the symptoms have become chronic.

The Outpatient Clinic for Functional Neurological Disorders focuses on patients whose diagnosis has been confirmed or is pending.

The focus of the outpatient clinic is:

- Confirmation of the diagnosis of Functional Neurological Disorders or other correct diagnosis
- Providing information about the clinical picture and its development
- Advice on therapy
- Assisting with treatment planning
- Participation in appropriate research projects, if necessary

We are part of the interprofessional working group on Functional Neurological Disorders (www.ag-fns.de). Together with colleagues from the Department of Psychosomatic and Psychotherapeutic Medicine at the Central Institute of Mental Health in Mannheim, we are conducting, we are conducting a research project on functional neurological disorders (www.zi-mannheim.de/forschung/probanden-gesucht/funktionelle-neurologische-symptome-und-gefuehlsregulation.html)

KONTAKT | CONTACT



Dr. med. Valentin Held

phone +49 621/383-2442 | fax +49 621/383-2158

valentin.held@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/ambulanz/ambulanz-fuer-funktionelle-neurologische-stoerungen/



3.11. NEUROLOGISCHE NOTAUFNAHME | NEUROLOGY EMERGENCY UNIT

Eine der größten Herausforderungen, vor denen die neurologische Notfallmedizin im Allgemeinen und die Schlaganfallmedizin im Speziellen steht, ist die Optimierung insbesondere der präklinischen Versorgung unserer Patient*innen und im Weiteren eine optimale früh-innerklinische Diagnostik und Therapie. Allerdings sind neurologische Notfälle für Nicht-Neurolog*innen aufgrund des unspezifischen Beschwerdecharakters nicht immer als solche zu erkennen. Jedoch haben die präklinische korrekte Erkennung und Einschätzung neurologischer Beschwerden und Symptome einen hohen Stellenwert – zum einen vor dem Hintergrund des Zeitaspekts, andererseits wegen der hier schon erfolgenden

One of the greatest challenges in neurological emergency medicine in general, and stroke medicine in particular, is to optimize the pre-hospital care of our patients and, subsequently, to optimize early in-hospital diagnosis and treatment. Neurological emergencies are not always recognized as such by non-neurologists due to the non-specific nature of the symptoms. However, the correct pre-hospital recognition and assessment of neurological complaints and symptoms is of great importance – on the one hand because of the time aspect, and on the other hand because of the choice of the target hospital, which is already made at this point, since an optimal pre-hospital assessment helps to avoid



Patient*innen mit neurologischen Notfällen werden durch ein ärztliches Team in der Zentralen Notaufnahme der UMM 24/7 behandelt. // Patients with neurological emergencies are treated by a medical team in the UMM's Central Emergency Department 24/7.



Wahl des Zielkrankenhauses, denn eine optimale präklinische Evaluation hilft, Sekundärtransporte zu vermeiden und so Patient*innen dem geeigneten Krankenhaus schnellstmöglich zuzuführen. Um diese Aspekte zu unterstützen, wurde durch uns der Einsatz des NIDA-Tracker-Systems an der UMM etabliert. So haben die Mitarbeiter*innen der Rettungsdienste die Möglichkeit, Notfallpatient*innen über das NIDA-Tracker-System bei uns vorab anzukündigen und auf diesem Weg relevante medizinische Informationen elektronisch zu übermitteln. Hieraus ergibt sich klinikseitig ein weiterer Ansatz zur Optimierung der Prozesse an der präklinisch-klinischen Schnittstelle. Wir nutzen außerdem die Software Brainomix für die KI-basierte Analyse von CT-Bildern von Patient*innen mit akutem Schlaganfall. Durch vielfältige Maßnahmen konnten wir insbesondere in der Akutbehandlung des Schlaganfalls die frühen innerklinischen Prozesszeiten – wie sie im Rahmen der Qualitätssicherung vorgeschrieben sind – weiter beschleunigen.

secondary transports and thus to transfer patients to the appropriate hospital as quickly as possible. To support these aspects, we have established the use of the NIDA Tracker system at the UMM. This allows the emergency services to notify us in advance of emergency patients via the NIDA tracker system and to transmit relevant medical information electronically. On the hospital side, this is another approach to optimizing processes at the preclinical-clinical interface. We also use Brainomix software for AI-based analysis of CT image data from patients with acute stroke. Thanks to a variety of measures, we have been able to further accelerate the early intra-hospital process times required by quality assurance, particularly in the acute treatment of stroke.

Fortschritt durch Digitalisierung: Das Notfallassistenzsystem NIDA dient der Verbesserung der Schlaganfallversorgung an der Schnittstelle zwischen Präklinik und Klinik.

Digital Progress: Emergency assistance system NIDA improves emergency care at the interface between preclinical and clinical care.

KONTAKT | CONTACT

PD Dr. med. Carolin Hoyer | Prof. Dr. med. Kristina Szabo

phone +49 621/383-8463 | fax +49 621/383-8207

carolin.hoyer@umm.de | kristina.szabo@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/notaufnahme-und-konsiliardienst/



4. KLINISCHES STUDIENZENTRUM | CLINICAL TRIAL CENTER

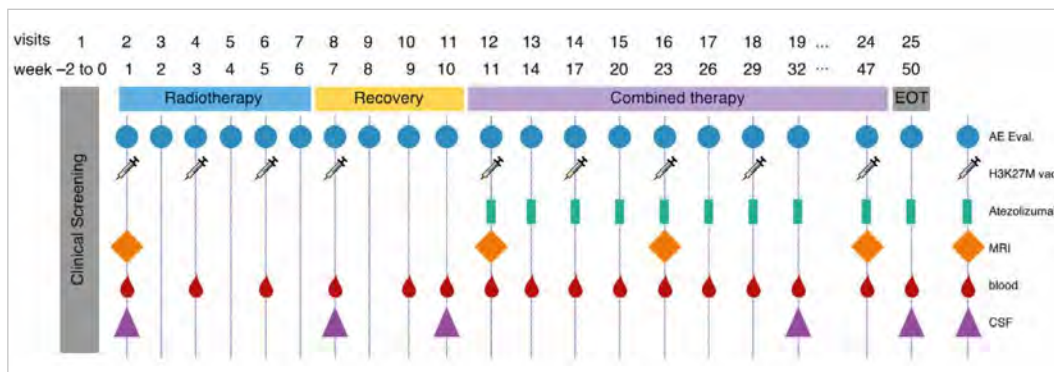
Zentrale Aufgabe des klinischen Studienzentrums der Neurologischen Klinik ist die Vorbereitung und Durchführung von klinischen Studien. Nachdem bereits in den letzten Jahren die Studienaktivität kontinuierlich weiter ausgebaut wurde, konnten 2022 und 2023 weitere wichtige Erfolge erzielt werden. Das Team unter Studienkoordinatorin Melanie Tappmeyer hat sich weiter vergrößert. Neben den bisherigen Schwerpunkten Neuroonkologie, Neurovaskuläre Erkrankungen und Neuroimmunologische Erkrankungen konnten die Studienaktivitäten im Bereich Neurodegeneration weiter ausgebaut werden. So wird seit 2023 das moderne genspezifische Medikament Tofersen – welches in Deutschland noch nicht regulär zugelassen ist – in einem Härtefallprogramm an Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose verabreicht. Diese Patienten wurden aus dem MND-NET rekrutiert, einem klinischen und wissenschaftlichen Netzwerk von 21

The central task of the Clinical Study Center of the Department of Neurology is the preparation and conduct of clinical trials. Following the continuous expansion of study activities in recent years, further important successes have been achieved in 2022 and 2023. The team around study coordinator Melanie Tappmeyer has been further expanded. In addition to the previous focus on neuro-oncology, neurovascular diseases and neuroimmunological diseases, study activities in the field of neurodegeneration have been further expanded. Since 2023, patients with amyotrophic lateral sclerosis have been treated with the modern gene-specific drug tofersen, which is not yet regularly approved in Germany. These patients were recruited from MND-NET, a clinical and scientific network of 21 German motor neuron centers. In addition, enrollment was successfully completed in the pivotal Phase 3 PHOENIX study, a 48-week study evaluating AMX0035 in

Moderne genspezifische Therapien werden Patient*innen zugänglich gemacht.

Advanced gene-specific therapies brought to patients.





Intercept H3 Behandlungsschema: H3K27M-vac wird 15 Patienten mit neu diagnostiziertem diffusem Mittelliniengliom mit H3K27M-Mutation gleichzeitig mit einer Standardstrahlentherapie und anschließend in Kombination mit Atezolizumab verabreicht. Langfristige Blut- und Liquorproben werden Immunogenitätstests ermöglichen und dreimonatige MRT-Untersuchungen werden zusammen mit regelmäßigen klinischen Bewertungen zur Bestimmung des klinischen Ansprechens verwendet. // Intercept H3 treatment schedule: H3K27M-vac will be administered to 15 patients with newly diagnosed H3K27M mutant diffuse midline glioma concomitant to standard radiotherapy and subsequently in combination with atezolizumab. Longitudinal blood and cerebrospinal fluid (CSF) sampling will allow immunogenicity testing and three-monthly MRIs together with regular clinical evaluation will be used to determine clinical response. [Grassl et al., Neurol Res Pract., 2023](#)

deutschen Zentren für Motoneuronenerkrankungen. Zudem konnte die Rekrutierung für die zulassungsrelevante Phase-3-Studie PHOENIX, eine 48-wöchige Studie, in der der Wirkstoff AMX0035 bei ALS-Patienten untersucht wurde, und die anschließende offene Verlängerungsphase, in der alle Teilnehmenden mit AMX0035 behandelt wurden, erfolgreich abgeschlossen werden. Die PHOENIX-Studie ist eine Zusammenarbeit zwischen europäischen und US-amerikanischen Forschungs- und Behandlungszentren für ALS. Im Bereich Neuroimmunologie befinden sich neben dem bisherigen Schwerpunkt neuer immunomodulatorischer Therapieansätze in der Therapie der Multiplen Sklerose nun auch Therapiestudien für Patient*innen mit Myasthenia gravis sowie Myopathien in Vorbereitung. Im Bereich neuroonkologischer Studien besteht weiterhin ein breites Angebot innovativer Therapiestudien sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivsituation für Patient*innen mit Hirntumoren. Die Translation eigener Forschungsergebnisse aus der Klinischen Kooperationseinheit Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie, der Brückenabteilung mit dem

ALS patients, and the subsequent open-label extension phase in which all participants were treated with AMX0035. The PHOENIX study is a collaboration between European and U.S. ALS research and treatment centers. In the field of neuroimmunology, in addition to the previous focus on new immunomodulatory therapy approaches for the treatment of multiple sclerosis, therapy studies are now being prepared for patients with myasthenia gravis and myopathies. In the area of neuro-oncology, there is still a wide range of innovative therapy studies for patients with brain tumors, both in primary and relapsed settings. The translation of our own research results from the Clinical Cooperation Unit Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology, the bridging department to the DKFZ, is a special focus of our center. On the one hand, recruitment for a self-initiated clinical trial of a vaccine against mutated IDH in glioma patients (AMPLIFY-NEOVAC) was successfully completed in 2023. On the other hand, an internally initiated clinical trial (INTERCEPT H3) of a vaccine against K27M-mutated histone H3 in patients with diffuse midline gliomas was successfully

Die eigeninitiierte klinische Studie INTERCEPT H3 wurde erfolgreich in die Klinik translatiert.

The investigator-initiated clinical trial INTERCEPT H3 was successfully translated into the clinic.

DKFZ, stellt dabei einen besonderen Schwerpunkt unseres Zentrums dar. Hier konnte 2023 zum einen die Rekrutierung einer eigeninitiierten klinischen Studie eines Vakzins gegen mutiertes IDH bei Patient*innen mit Gliomen (AMPLIFY-NEOVAC) erfolgreich abgeschlossen werden. Zum anderen konnte eine ebenfalls eigeninitiierte klinische Studie (INTERCEPT H3) eines Vakzins gegen K27M-mutiertes Histon H3 bei Patient*innen mit diffusen Mittelliniengliomen erfolgreich in die Klinik translatiert werden und bereits die ersten Patient*innen in dieser Studie behandelt werden.

Das Studienzentrum arbeitet bei der Durchführung der Studien eng mit der I. und III. Medizinischen Klinik, den Kliniken für Neurochirurgie und Radioonkologie, der Abteilung Neuroradiologie sowie dem Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums Heidelberg zusammen.

translated into the clinic and the first patients have already been treated in this trial.

The study center works closely with the Medical Departments I and III, the Department of Neurosurgery and Radiation Oncology, the Department of Neuroradiology and the Institute of Neuropathology at the University Hospital of Heidelberg.

KONTAKT | CONTACT



Dr. med. Iris Mildenerger | Melanie Tappmeyer
phone +49 621/383-3085 | fax +49 621/383-1465
studienzentrum-neurologie@umm.de
www.umm.de/neurologische-klinik/studienzentrum/



IN 2022–2023 ABGESCHLOSSENE STUDIEN ODER IN DER ABSCHLUSSPHASE BEFINDEND |

STUDIES COMPLETED IN 2022–2023 OR IN THE COMPLETION PHASE

Studie Study	ID	Beschreibung Condition	Studientyp Study type	Studiendauer Duration of study	Status ²	Leitung Lead
NEUROONKOLOGIE NEURO-ONCOLOGY						
N ² M ² (NOA-20)	NCT03158389 ^a	Glioblastom Glioblastoma	Intervention – Phase I/II	Q3/2018 – Q1/2024	Abschluss Close out	Prof. Platten
VXM01	NCT03750071 ^a	Rezidivierendes Glioblastom Recurrent Glioblastoma	Intervention – Phase I/II	Q4/2018 – Q1/2023	Beendet Completed	Prof. Platten
MIRAGE	NCT03345095 ^a	Neu diagnostiziertes Glioblastom Newly diagnosed Glioblastoma	Intervention – Phase III (Follow Up)	Q1/2019 – 04/2022	Beendet Completed	Dr. Mildemberger
EOBGM1-18 (ROSALIE)	NCT04116658 ^a	Glioblastom Glioblastoma	Intervention – Phase I/II	Q2/2020 – Q2/2024	Abschluss Close out	Dr. Mildemberger
NEUROVASKULÄR NEUROVASCULAR						
RASUNOA-Prime	NCT02533960 ^a	Ischämischer Schlaganfall Ischemic Stroke	Observational (Follow Up)	Q4/2015 – Q1/2022	Beendet Completed	Prof. Fatar
SWIFT-Direct	NCT03192332 ^a	Ischämischer Schlaganfall Ischemic Stroke	Intervention (Follow Up)	Q1/2018 – Q1/2022	Beendet Completed	Prof. Alonso
SANO	FKZ:01NVF17032 ^f	Nachsorge nach einem Schlaganfall Aftercare after stroke	Intervention (Follow Up)	Q1/2019 – Q2/2022	Beendet Completed	Prof. Szabo
ANNEXa-I	2018-002620-17	Intrakranielle Blutungen Intracranial Hemorrhages	Intervention – Phase IV	Q3/2019 – Q4/2023	Beendet Completed	Prof. Alonso
ACTIMIS (Act-017)	NCT03803007 ^a	Akuter ischämischer Schlaganfall Acute Ischemic Stroke	Intervention – Phase I/II	Q4/2020 – Q2/2023	Beendet Completed	Prof. Alonso
ELAN	NCT03148457 ^a	Ischämischer Schlaganfall Ischaemic Stroke	Intervention	Q3/2021 – Q4/2023	Beendet Completed	Prof. Alonso
KOPFSCHMERZERKRANKUNGEN HEADACHE DISORDERS						
Einfluss von Schmerzbewältigungsstrategien auf die zerebrale Reizverarbeitung bei chronischen Schmerzpatienten Influence of pain coping strategies on cerebral stimulus processing in chronic pain patients			Beobachtungsstudie Observational study	Q1/2021 – Q4/2023	Beendet Completed	Prof. Szabo
EPILEPSIE EPILEPSY						
ToSEE	FKZ:01GL1804 ^d	Epileptischer Anfall Status epilepticus	Intervention	Q2/2020 – Q1/2024	Abschluss Close out	Prof. Alonso
NEUROIMMUNOLOGIE NEUROIMMUNOLOGY						
POWER@MS1	NCT03968172 ^a	Multiple Sklerose Multiple Sclerosis	Intervention	Q2/2020 – Q4/2023	Beendet Completed	Prof. Gass
NEURODEGENERATION NEURODEGENERATION						
SMArtCARE	DRKS00012699 ^b	Spinale Muskelatrophie Spinal muscular atrophy	Register	Q1/2019 – Q4/2022	Beendet Completed	Dr. Held

LAUFENDE STUDIEN | ONGOING STUDIES

Studie Study	ID	Beschreibung Condition	Studientyp Study type	Studienbeginn ¹ Study start ¹	Status ²	Leitung Lead
NEUROONKOLOGIE NEURO-ONCOLOGY						
AMPLIFY-NEOVAC	NCT03893903 ^a	Bösartiges Gliom Malignant Glioma	Intervention – Phase I	Q4/2018	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Platten
NOA-13 (PZNSL)	DRKS00011220 ^b	ZNS-Lymphom ZNS-Lymphoma	Register	Q4/2018	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Dr. Mildenerger
INDIGO (AG-881)	NCT04164901 ^a	Grade 2/Residual Recurrent Glioma	Intervention – Phase III	Q4/2020	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Platten
INTERCEPT H3	NCT04808245 ^a	Neu diagnostiziertes H3-mutiertes Gliom Newly diagnosed H3-mutated Glioma	Intervention – Phase I	Q4/2022	Studie rekrutiert Recruiting	Prof. Platten
CAR2BRAIN	NCT03383978 ^a	Rezidivierendes HER2-positives Glioblastom Recurrent HER2-positive Glioblastoma	Intervention – Phase I	2022	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Dr. Ratliff (Neurochirurgie Neurosurgery) Dr. Mildenerger (Stellvertretung Deputy)
IMPROVE-CODEL (NOA-18)	NCT05331521 ^a	Oligodendrogliom (seltene Tumore) Oligodendroglioma (rare tumors)	Intervention – Phase III	Q2/2022	Studie rekrutiert Recruiting	Dr. Mildenerger
IT-PD-1	NCT05112549 ^a	Leptomeningeale Erkrankung Leptomeningeal Disease	Intervention – Phase I	Q3/2022	Studie rekrutiert Recruiting	Dr. Mildenerger
CV-GBLM-001	NCT05938387 ^a	Operativ reseziertes Glioblastom Surgically resected glioblastoma	Intervention – Phase I	Q2/2023	Studie rekrutiert Recruiting	Dr. Mildenerger
EORTC-1634 Persomed	NCT04402073 ^a	Medulloblastom Medulloblastoma	Intervention – Phase II	Q3/2023	Studie rekrutiert Recruiting	Dr. Mildenerger
ACTION (ONC201)	NCT05580562 ^a	Neu diagnostiziertes diffuses Gliom mit H3 K27M-Mutation Newly diagnosed H3 K27M-mutant diffuse glioma	Intervention – Phase III	Q3/2023	Studie rekrutiert Recruiting	Dr. Dr. Bunse
GBM AGILE	NCT03970447 ^a	Glioblastom Glioblastoma	Intervention – Phase II/III	Q4/2023	Studie initiiert Study initiated	Dr. Dr. Bunse

Studie Study	ID	Beschreibung Condition	Studientyp Study type	Studienbeginn ¹ Study start ¹	Status ²	Leitung Lead
----------------	----	--------------------------	-------------------------	---	---------------------	----------------

NEUROVASKULÄR | NEUROVASCULAR

ACST-2	NCT00883402 ^a	Karotisverengung Carotid Stenosis	Intervention (Follow-Up)	10/2017	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Alonso
ENRICH-AF	NCT03950076 ^a	Intrakranielle Blutungen/ Vorhofflimmern Intracranial Hemorrhages /Atrial Fibrillation	Intervention – Phase IV	Q3/2021	Studie rekrutiert Recruiting	Prof. Alonso
IMPROVE	NCT04738071 ^a	Schlaganfall/persistierendes Foramen Ovale Stroke/Persistent Foramen Ovale	Register	Q1/2022 – Q3/2023	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Szabo
ASTRO-DE	NCT05127941 ^a	Intrakranielle Blutungen Intracranial Hemorrhages	Observational	Q1/2022	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Alonso
CLEARANCE	NCT04298723 ^a	Vorhofflimmern Atrial fibrillation	Intervention	Q4/2021	Studie rekrutiert Recruiting	Prof. Akin (Kardiologie Cardiology) Prof. Alonso (Stellvertretung Deputy)
DISTAL	NCT05029414 ^a	Akuter ischämischer Schlaganfall Acute Ischemic Stroke	Intervention	Q3/2023	Studie rekrutiert Recruiting	Prof. Alonso
DOASENSE	DRKS0003099 ^b	Ischämischer Schlaganfall Ischemic Stroke	Nicht-interventionell Non-interventional	Q2/2023	Studie rekrutiert Recruiting	Prof. Szabo
LOCASnow	n/a	Langfristiges Outcome von Überlebenden eines komatösen Herzstillstands Longterm Outcome of comatose cardiac arrest survivors	Beobachtungsstudie Observational study	Q3/2023	Studie initiiert Study initiated	Prof. Alonso

NEUROIMMUNOLOGIE | NEUROIMMUNOLOGY

Confidence	EUPAS22951 ^g	Multiple Sklerose Multiple Sclerosis	Nicht-interventionell Non-interventional	Q4/2018	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Szabo
evolution-RMS1	NCT04338022 ^a	Rezidivierende Multiple Sklerose Relapsing Multiple Sclerosis	Intervention – Phase III	Q4/2020	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Schirmer
METEOROID	NCT05271409 ^a	MOG-assoziierte Krankheit (MOGAD) MOG-associated disease (MOGAD)	Intervention – Phase III	Q3/2022	Studie rekrutiert Recruiting	Prof. Schirmer

CLINNOVA	DRKS00032184 ^b	Multiple Sklerose Multiple Sclerosis	Register	Q1/2023	Studie rekrutiert Recruiting	Prof. Schirmer
MoOzaRt	ML42393 ^b	Multiple Sklerose/Fatigue Multiple Sclerosis/Fatigue	Nicht-interventionell Non-interventional	Q2/2023	Studie rekrutiert Recruiting	Prof. Schirmer

NEURODEGENERATION | NEURODEGENERATION

FTLD-NET	Network ^e	Frontotemporale Lobärdegeneration Frontotemporal lobar degeneration	Beobachtungsstudie/ Biobank Observational study/biobank	Q4/2020	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Weishaupt
ROCK-ALS	NCT03792490 ^a	Amyotrophe Lateralsklerose Amyotrophic Lateral Sclerosis	Intervention – Phase II	Q3/2021	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Weishaupt
MND-NET	Network ^e	Motoneuronerkrankungen Motor neuron diseases	Beobachtungsstudie/ Biobank Observational study/biobank	Q4/2021	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Weishaupt
PHOENIX	NCT05021536 ^a	Amyotrophe Lateralsklerose Amyotrophic Lateral Sclerosis	Intervention – Phase III	Q4/2021	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Weishaupt
Fahr-NET	Network ^e	Morbus Fahr (Primäre familiäre Hirnverkalkung) Morbus Fahr (Primary familial brain calcification)	Beobachtungsstudie/ Biobank Observational study/biobank	Q4/2021	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Weishaupt
PHOENIX - OLE	Network ^e	Amyotrophe Lateralsklerose Amyotrophic Lateral Sclerosis	Intervention – Phase IIIb	Q4/2022	Aktiv, Rekrutierung beendet Active, Recruiting finished	Prof. Weishaupt

WEITERE | OTHERS

Gedächtnisstudie	n/a	Gedächtnis Memory	Beobachtungsstudie Observational study	Q1/2023	Studie rekrutiert Recruiting	Prof. Szabo
------------------	-----	---------------------	--	---------	--------------------------------	-------------

LEGENDE DER TABELLE | TABLE LEGEND

^aClinicalTrials.gov Identifier, ^bDRKS-ID | German Clinical Trials Register ID, ^cEudraCT Nummer | EudraCT number, ^dBMBF Förderung | BMBF funding, ^eKonsortium oder Netzwerk(projekt) | Consortium or network(project), ^fInnovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, ^gEU PAS Register Number, ^hPaul-Ehrlich-Institut Studiencode | Paul-Ehrlich-Institut study code; ¹tatsächlicher Beginn der Studie an der Neurologischen Klinik | actual start of the study at the neurological clinic; ²Status mit Stichtag 31. Dezember 2023 am Ende des Berichtszeitraums | Status with cut-off date December 31, 2023 at the end of the reporting period; Studie initiiert | Study initiated = Studie befindet sich in der Vorbereitung zur Rekrutierung von Teilnehmern | Study is in preparation for the recruitment of participants; Studie rekrutiert | Recruiting = Die Studie rekrutiert Teilnehmer | The study is recruiting participants; Aktiv, Rekrutierung beendet | Active, Recruiting finished = Die Studie läuft, und die Teilnehmer erhalten eine Intervention oder werden untersucht, aber potenzielle Teilnehmer werden derzeit nicht rekrutiert oder eingeschlossen | The study is ongoing, and participants are receiving an intervention or being examined, but potential participants are not currently being recruited or enrolled; Studie beendet | Completed = Die Studie wurde regulär beendet und die Teilnehmer werden nicht mehr untersucht oder behandelt | The study has ended normally, and participants are no longer being examined or treated; Abschluss | Close out = Verfahren, das sicherstellt, dass alle Aktivitäten im Rahmen der klinischen Prüfung ordnungsgemäß abgestimmt, aufgezeichnet und am Ende der Prüfung gemeldet werden | Process that ensures, that all the clinical trial activities are rightly reconciled, recorded, and reported at the end of the study trial. OLE = offene Erweiterungsstudie | open label extension; n/a = nicht verfügbar | not applicable

5. BIOBANK | BIOBANK

Für das Verständnis der Entstehung und des Verlaufs neurologischer Erkrankungen sowie für die Entwicklung neuer Therapien ist die Untersuchung menschlicher Biomaterialien von zentraler Bedeutung. Im Rahmen der Ende 2019 gegründeten Biobank der Klinik für Neurologie verfolgten wir unser Ziel eine umfassende und qualitativ hochwertige Sammlung verschiedener Biomaterialien (u. a. Blut, Liquor, Stuhl, Speichel, Gewebeproben) mit modernsten Methoden und nach strengen Standards aufzubauen. Diese Biomaterialien bilden die Grundlage für innovative wissenschaftliche Projekte mit dem übergeordneten Ziel, die Entstehungsmechanismen neurologischer Erkrankungen zu verstehen und neue Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Unsere Kapazitäten konnten wir kontinuierlich weiter ausbauen. Nachdem die Biobank der Neurologischen Klinik im Jahr 2021 noch ca. 1800 Proben umfasste, ist sie zwischenzeitlich auf über 6000 Proben von ca. 800 Patient*innen angewachsen.

Aktuelle Forschungsprojekte, die unter Beteiligung der Biobank durchgeführt werden, beschäftigen sich unter anderem mit der Analyse patientenindividueller Immunantworten bei Hirntumorpatient*innen und der Detektion von Angriffspunkten für eine personalisierte Tumorimmuntherapie (Neuroonkologie), Haptoglobin-Genotypen bei Patient*innen mit Multipler Sklerose (Neuroimmunologie), risikovermittelnden geschlechtsbezogenen Biomarkern bei Schlaganfallpatient*innen (Neurovaskulär, BIO-STROKE), genetischen und molekularen Mechanismen der Amyotrophen Lateralsklerose sowie des Morbus Fahr und anderen seltenen neurodegenerativen Erkrankungen (Neurodegeneration).

Seit September 2023 arbeitet die Biobank der Klinik für Neurologie eng mit der Integrierten Biobank Mannheim zusammen. Im Rahmen dieses Integrati-

The study of human biomaterials is of central importance to understand the onset and progression of neurological diseases and to the development of new therapies. As part of the Department of Neurology's biobank, which was established at the end of 2019, we have pursued the goal of building up a comprehensive and high-quality collection of various biomaterials (including blood, cerebrospinal fluid, stool, saliva, and tissue samples) using state-of-the-art methods in accordance with strict standards. These biomaterials form the basis for innovative scientific projects with the overall goal of understanding the mechanisms of neurological diseases and developing new treatment options.

We have been able to continuously expand our capacities. In 2021, the biobank of the Department of Neurology contained approximately 1,800 samples, and has since grown to more than 6,000 samples from approximately 800 patients.

Current research projects involving the biobank include the analysis of patient-specific immune responses in brain tumor patients and the identification of targets for personalized tumor immunotherapy (neuro-oncology), haptoglobin genotypes in patients with multiple sclerosis (neuroimmunology), risk-mediating gender-related biomarkers in stroke patients (neurovascular, BIOSTROKE), genetic and molecular mechanisms of amyotrophic lateral sclerosis as well as Fahr's disease and other rare neurodegenerative diseases (neurodegeneration).

Since September 2023, the biobank of the Department of Neurology has been working closely with the Integrated Biobank Mannheim. In the course of this integration process, we were able to combine the experience of our biobank with the existing extensive sample collection with the central sample processing and storage processes of the Integrated





onsprozesses konnten wir die Erfahrungen unserer Biobank mit der bereits bestehenden umfangreichen Probensammlung mit zentralen Probenbearbeitungs- und Lagerungsprozessen der Integrierten Biobank Mannheim zusammenführen und wertvolle Synergien schaffen. Mit diesem wichtigen Schritt werden interdisziplinäre und standortübergreifende Forschungsprojekte weiter vereinfacht. Für das Jahr 2024 ist die Integration mit dem an der UMM und weiteren Universitätskliniken geplanten Broad Consent vorgesehen. Hier ist ein UMM-internes Pilotprojekt mit der Neurologischen Ambulanz in Planung.

Ein solches Biobankprojekt ist nur durch die große Bereitschaft unserer Patient*innen möglich, den wissenschaftlichen Fortschritt durch ihre Biomaterialspende zu unterstützen. Für diesen zentralen und wichtigen Beitrag danken wir an dieser Stelle all unseren Patient*innen ganz herzlich.

Biobank Mannheim and create valuable synergies. This important step will further facilitate interdisciplinary and multi-site research projects. Integration with the Broad Consent planned at the UMM and other university hospitals is planned for 2024. An internal UMM pilot project with the Neurological Outpatient Clinic is planned.

Such a biobank project is only possible thanks to the great willingness of our patients to support scientific progress with their biomaterial donations. We would like to take this opportunity to thank all our patients for this central and important contribution.

KONTAKT | CONTACT

Dr. med. Iris Mildenerger

phone +49 621/383-6476 | fax +49 621/383-1465

iris.mildenerger@umm.de | www.umm.de/neurologische-klinik/forschung/biobank

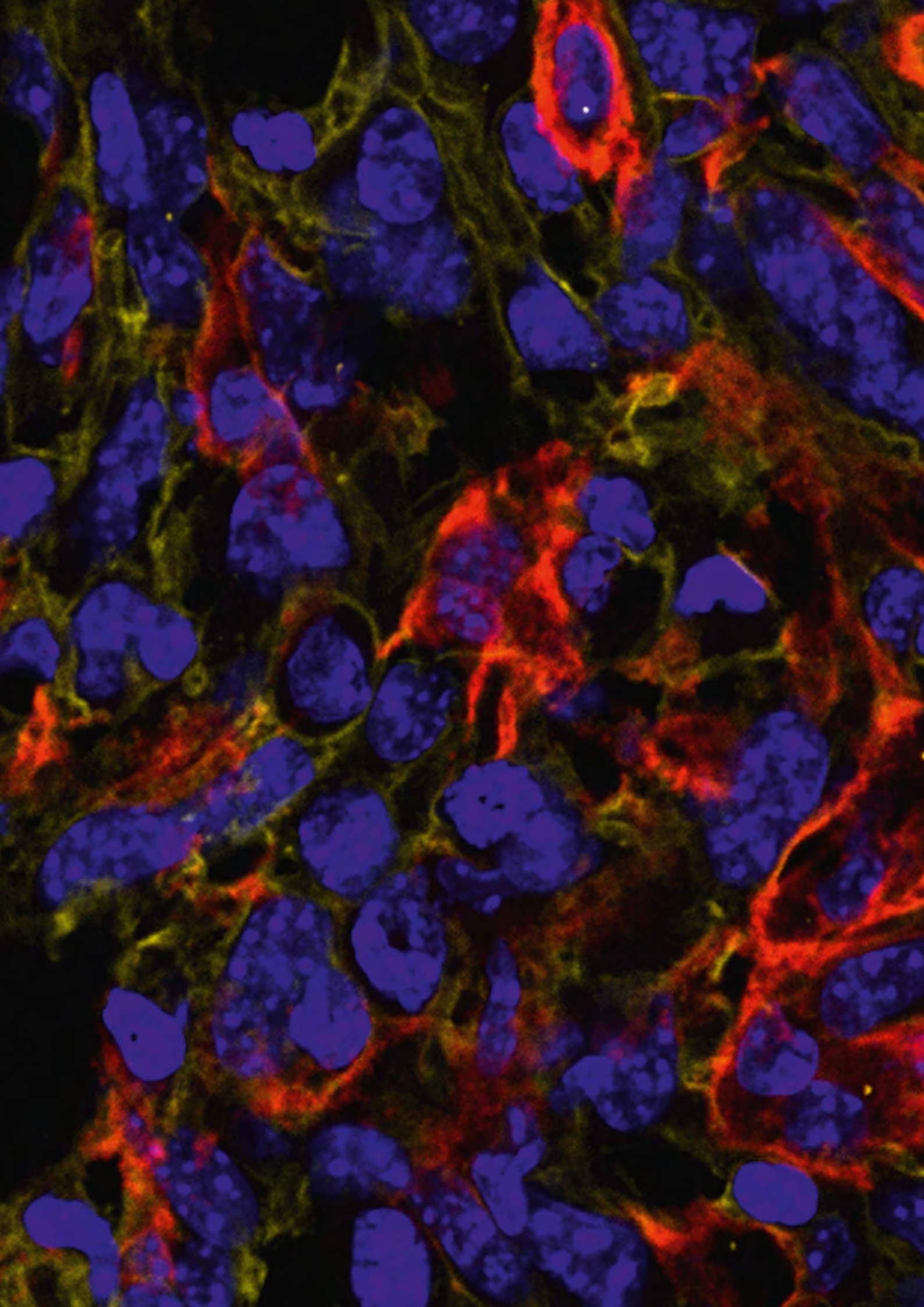


AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- Friedrich M, Hahn M, Michel J, Sankowski R, Kilian M, Kehl N, Günter M, Bunse T, Pusch S, von Deimling A, Wick W, Autenrieth SE, Prinz M, Platten M, Bunse L. Dysfunctional dendritic cells limit antigen-specific T cell response in glioma. *Neuro Oncol.* 2023. 25(2):263-276. doi: 10.1093/neuonc/noac138
 - Grassl N, Poschke I, Lindner K, Bunse L, Mildenerger I, Boschert T, Jähne K, Green EW, Hülsmeier I, Jünger S, Kessler T, Suwala AK, Eisele P, Breckwoldt MO, Vajkoczy P, Grauer OM, Herrlinger U, Tonn JC, Denk M, Sahm F, Bendszus M, von Deimling A, Winkler F, Wick W, Platten M, Sahm K. A H3K27M-targeted vaccine in adults with diffuse midline glioma. *Nat Med.* 2023. 29(10):2586-2592. doi: 10.1038/s41591-023-02555-6
 - Kilian M, Sheinin R, Tan CL, Krämer C, Friedrich M, Kaminitz A, Sanghvi K, Lindner K, Chih YC, Cichon F, Richter B, Jung S, Jähne K, Ratliff M, Prins R, Etminan N, von Deimling A, Wick W, Madi A, Bunse L, Platten M. MHC class II-restricted antigen presentation is required to prevent dysfunction of cytotoxic T cells by blood-borne myeloids in brain tumors. *Cancer Cell.* 2023. 41(2):235-251.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2022.12.007
 - 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
 - Dorst J, Weydt P, Brenner D, Witzel S, Kandler K, Huss A, Herrmann C, Wiesenfarth M, Knehr A, Knehr A, Günther K, Müller K, Weishaupt JH, Prudlo J, Forsberg K, Andersen PM, Rosenbohm A, Schuster J, Roselli F, Dupuis L, Mayer B, Tumani 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
-

MITARBEITER*INNEN | STAFF

Andrea Braun-Kornmüller (Biologielaborantin | Biology laboratory assistant) ▪ Lukas Eckrich (Biologisch-technischer Assistent | Biological technical assistant) ▪ Henrike Feldmann (Doktorandin | PhD Student) ▪ Anna Rödl (Medizinisch-technische Assistentin für Funktionsdiagnostik | Medical technical assistant for functional diagnostics) ▪ Ina Simeth (Biologisch-technische Assistentin | Biological technical assistant)





6. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE |
RESEARCH TOPICS

6.1. NEUROONKOLOGIE | NEURO-ONCOLOGY

Die Neuroonkologie ist fester Bestandteil der stationären und ambulanten Versorgung von Patient*innen der Neurologie an der UMM. Ein interdisziplinäres Team von ärztlichen, pflegerischen, technischen und administrativen Mitarbeiter*innen sowie Sozialarbeit, Psychologie und Psychoonkologie betreut Patient*innen mit primären und sekundären Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems auf den Stationen, im Tagestherapiezentrum sowie im Interdisziplinären Tumorzentrum Mannheim. Die stationäre Behandlung erfolgt unter dem Dach des zertifizierten Neuroonkologischen Zentrums (Sprecher: Prof. Dr. med. Michael Platten), in dem die Kliniken für Neurologie, Neurochirurgie und Radioonkologie mit den diagnostischen Abteilungen (Radiologie, Neuroradiologie) zusammenarbeiten. Das interdisziplinäre neuroonkologische Studienteam betreut Patient*innen im Rahmen von klinischen Studien, die den Zugang zu innovativen Therapien ermöglichen. Diese interdisziplinäre klinische Struktur ist eng verzahnt mit einem übergeordneten strukturierten Forschungsprogramm, um in einem iterativen Zyklus biomarkerbasiert neue therapeutische Zielstrukturen zu identifizieren und diese mit eigenen therapeutischen Ansätzen in frühen klinischen Studien in die Anwendung zu überführen.

In den Jahren 2022 und 2023 wurde die intensive Zusammenarbeit mit dem neuroonkologischen Schwerpunkt am Standort Heidelberg kontinuierlich fortgesetzt und ausgebaut. Dies zeigt sich in der gemeinsamen Durchführung zahlreicher Forschungsprojekte aus, deren Integrationszentrum der gemeinsame Sonderforschungsbereich SFB 1389 „Überwindung der Therapieresistenz von Glioblastomen – kurz UNITE Glioblastoma“ ist, der im Jahr 2023 positiv begutachtet und für weitere 4 Jahre gefördert wurde. Durch die intensive Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuropathologie des Universi-

ty Neuro-oncology is an integral part of the inpatient and outpatient care of neurological patients at the UMM. An interdisciplinary team of medical, nursing, technical and administrative staff as well as social work, psychology and psycho-oncology care for patients with primary and secondary tumors of the central and peripheral nervous system on the wards, in the day therapy center and in the Interdisciplinary Tumor Center Mannheim. Inpatient treatment is provided under the umbrella of the certified Neuro-Oncology Center (spokesperson: Prof. Dr. med. Michael Platten), in which the clinics for neurology, neurosurgery and radio-oncology work together with the diagnostic departments (radiology, neuroradiology). The interdisciplinary neuro-oncology study team cares for patients in clinical trials that provide access to innovative therapies. This interdisciplinary clinical structure is closely linked to an overarching structured research program to identify new therapeutic targets based on biomarkers in an iterative cycle and to translate these into our own therapeutic approaches in early clinical trials.

In 2022 and 2023, the intensive collaboration with the neuro-oncology focus at the Heidelberg site continued and was expanded. This is reflected in the joint implementation of numerous research projects, the integration center of which is the joint Collaborative Research Center CRC 1389 “Overcoming the Therapeutic Resistance of Glioblastomas – UNITE Glioblastoma for short”, which was positively reviewed in 2023 and funded for another 4 years. In close cooperation with the Institute of Neuropathology at the University Hospital in Heidelberg, tumors are diagnosed at the highest molecular level. Based on gene sequencing, targeted therapies can be selected for individual patients. In addition to the weekly neuro-oncological tumor boards, the molecular tumor board of the Mann-

tätsklinikums Heidelberg werden Tumorerkrankungen auf höchstem Niveau molekular diagnostiziert. Anhand von Gensequenzierungen können zielgerichtete Therapien patientenindividuell ausgewählt werden. Neben den wöchentlichen neuroonkologischen Tumorboards werden hierfür zunehmend auch das molekulare Tumorboard des Mannheim Cancer Centers genutzt. Durch die Etablierung des DKFZ-Hector Krebsinstituts an der UMM (Direktorin: Prof. Dr. Dr. Sonja Loges) ergaben sich völlig neuartige Möglichkeiten für die Durchführung früher klinischer Studien im Bereich innovativer Therapien von neuroonkologischen Patient*innen. Der personelle und inhaltliche Ausbau des Klinischen Studienzentrums der Neurologischen Klinik, die enge Kooperation mit dem neuroonkologischen Schwerpunkt am Standort Heidelberg und die translationalen Aktivitäten der Klinischen Kooperationseinheit „Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie“ am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg haben die Etablierung eigeninitiiert, multizentrischer Phase 1-Studien ermöglicht. Gleichzeitig können im Rahmen der reversen Translation wichtige Fragen zu Wirkmechanismen innovativer Therapien anhand von biologischen Proben, die im Rahmen der Behandlung gewonnen werden, beantwortet werden. In diesem Sinne hat sich der neuroonkologische Schwerpunkt als Katalysator für die iterative Entwicklung innovativer Therapien fest etabliert und überregionale Bedeutung erlangt.

heim Cancer Center is increasingly being used for this purpose. The establishment of the DKFZ-Hector Cancer Institute at the UMM (Director: Prof. Dr. Dr. Sonja Loges) has opened up completely new possibilities for conducting early clinical trials in the field of innovative therapies for neuro-oncological patients. The expansion of the Clinical Trial Center of the Department of Neurology, the close cooperation with the Department of Neurooncology in Heidelberg and the translational activities of the Clinical Cooperation Unit “Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology” at the German Cancer Research Center (DKFZ) in Heidelberg have enabled the establishment of self-initiated, multicenter phase 1 studies. At the same time, important questions about the mechanisms of action of innovative therapies can be answered in the context of reverse translation using biological samples obtained during treatment. In this sense, the focus on neuro-oncology has established itself as a catalyst for the iterative development of innovative therapies and has gained supraregional importance.

6.1.1. KLINISCHE KOOPERATIONSEINHEIT NEUROIMMUNOLOGIE UND HIRNTUMORIMMUNOLOGIE | CLINICAL COOPERATION UNIT NEUROIMMUNOLOGY AND BRAIN TUMOR IMMUNOLOGY

Bei der Klinischen Kooperationseinheit (KKE) „Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie“ handelt es sich um eine Brückenabteilung der Neurologischen Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim und des DKFZ in Heidelberg. Die Arbeitsgruppen der KKE „Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie“ beschäftigen sich mit der Immunregulation des Zentralnervensystems (ZNS). Unsere Expertise liegt in der Analyse des Tumormikromilieus, der Hochdurchsatz-Einzelzell-Sequenzierung von Immunzellen sowie der Charakterisierung und Modulation von Immunzellrezeptoren, sowohl in Mausmodellen als auch in klinischen Proben von Patient*innen.

Ein besonderes Interesse gilt der Entwicklung immuntherapeutischer Verfahren zur Behandlung von Gliomen, einer speziellen Form von Hirntumoren, und der Überführung innovativer Konzepte zur Immuntherapie von Hirntumoren in frühe Phase 1-Studien. Die Prognose von Patient*innen mit Gliomen insbesondere mit aggressiven malignen Astrozytomen oder Glioblastomen ist nach wie vor schlecht. Ihre vollständige operative Entfernung ist praktisch unmöglich. Auch nach Strahlen- und Chemotherapie wachsen sie regelmäßig nach. Rezidive sind meist noch aggressiver als primäre Gliome. Darüber hinaus gelten Hirntumoren aufgrund ihres Wachstums im Gehirn als besondere Herausforderung, da der Zugang durch das Immunsystem eingeschränkt ist und nur wenige Erkennungsmerkmale bekannt sind.

Die Entwicklung von Tumorimpfstoffen, insbesondere von mutationsspezifischen Impfstoffen und zielgerichteten T-Zelltherapien, gilt als vielversprechen-

The Clinical Cooperation Unit (CCU) “Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology” is a bridging unit between the Department of Neurology at the Mannheim Medical Faculty and the DKFZ in Heidelberg. The research groups of the CCU “Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology” focus on the immune regulation of the central nervous system (CNS). Our expertise lies in the analysis of the tumor microenvironment, high-throughput single-cell sequencing of immune cells, and the characterization and modulation of immune cell receptors, both in mouse models and in clinical samples from patients.

Of particular interest is the development of immunotherapeutic approaches for the treatment of gliomas, a specific type of brain tumor, and the translation of innovative concepts for immunotherapy of brain tumors into early phase 1 trials. The prognosis for patients with gliomas, particularly aggressive malignant astrocytomas or glioblastomas, remains poor. These tumors are among the most common brain tumors in adults and are feared because their complete surgical removal is virtually impossible and they regularly grow back even after radiation and chemotherapy. Recurrences tend to be even more aggressive than primary gliomas. In addition, brain tumors are considered particularly challenging due to their growth in the brain, where the immune system has limited access and few detection features are known.

der Ansatz in der Krebsimmuntherapie und steht im Mittelpunkt unserer Forschung in der translationalen Neuroonkologie. Bisherige Forschungsergebnisse zeigen, wie wir in den letzten Jahren rational konzipierte Tumorimpfstoffe in klinische Studien überführt haben. So lenkt z. B. ein von uns entwickelter mutationsspezifischer Impfstoff Immunzellen auf Gliomzellen, die ein durch Mutation verändertes Protein Isocitratdehydrogenase (IDH) 1 aufweisen. In unserer multizentrischen klinischen Studie AMPLIFY-NEOVAC (ClinicalTrials.gov identifier NCT03893903 und Bunse et al., 2022, Neurol Res Pract), deren Rekrutierung in 2023 erfolgreich abgeschlossen werden konnte, löste dieser Impfstoff im Tumorgewebe die gewünschte Immunreaktion aus und erwies sich als sicher. 72 Prozent der vollständig geimpften Personen lebte noch sechs Jahre nach der Impfung. Durch reverse Translationsstudien mit Hilfe von Einzelzellauflösenden Analysen haben wir unser Verständnis der Wirkmechanismen verbessert.

Darüber hinaus haben wir in einer koordinierten Anstrengung wichtige Arbeitsabläufe zur Identifizierung und Testung immunogener Neoepitope und tumorreaktiver T-Zellrezeptoren aus experimentellen und humanen Gliomen entwickelt und die Untersuchung gemeinsamer Mutationen auf ihre Immunogenität vorangetrieben. So führte z. B. die Analyse klinischer Proben aus der abgeschlossenen multizentrischen NOA-16 Studie (ClinicalTrials.gov identifier NCT02454634) zur Identifizierung IDH1-mutierter spezifischer T-Zellrezeptoren (Platten et al., 2021, Nature). Die bedeutende Rolle der T-Zellrezeptoren bei Gliomen untersuchen wir auch im Zusammenhang mit anderen gliomspezifischen Neoepitopen, wie z. B. H3K27M, gegen den wir einen Peptidimpfstoff entwickelt haben, der bei Patient*innen mit diffusen Mittelliniengliomen eine effektive mutationsspezifische Immunantwort auslöste (Grassl et al., 2023, Nat Med; Boschert et al., 2024, Sci Adv). In der multizentrischen INTERCEPT H3 Studie (ClinicalTrials.gov identifier NCT04808245 und Grassl et al., 2023, Neurol Res Pract) werden Patient*innen mit

The development of tumor vaccines, in particular mutation-specific vaccines and targeted T-cell therapies, is considered a promising approach in cancer immunotherapy and is the focus of our research in translational neuro-oncology. Our research to date demonstrates how we have translated rationally designed tumor vaccines into clinical trials in recent years. For example, we have developed a mutation-specific vaccine that targets immune cells to glioma cells with a mutated isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 protein. In our multicenter clinical trial AMPLIFY-NEOVAC (ClinicalTrials.gov identifier NCT03893903 and Bunse et al., 2022, Neurol Res Pract), which successfully completed enrollment in 2023, this vaccine induced the desired immune response in tumor tissue and proved to be safe. 72 percent of fully vaccinated subjects were still alive six years after vaccination. We have improved our understanding of the mechanisms of action through reverse translation studies using single-cell resolution analysis.

In addition, we have developed key workflows in a coordinated effort to identify and test immunogenic neoepitopes and tumor-reactive T cell receptors from experimental and human gliomas and have advanced the study of common mutations for their immunogenicity. For example, analysis of clinical samples from the completed multicenter NOA-16 trial (ClinicalTrials.gov identifier NCT02454634) led to the identification of IDH1-mutated specific T cell receptors (Platten et al., 2021, Nature). We are also investigating the important role of T cell receptors in gliomas in the context of other glioma-specific neoepitopes, such as H3K27M, against which we have developed a peptide vaccine that elicited an effective mutation-specific immune response in patients with diffuse midline gliomas (Grassl et al., 2023, Nat Med; Boschert et al., 2024, Sci Adv). In the multicenter INTERCEPT H3 trial (ClinicalTrials.gov identifier NCT04808245 and Grassl et al., 2023, Neurol Res Pract), patients with H3K27M-mutated gliomas will be treated with a peptide vaccine in

Die KKE „Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie“ überführt innovative Konzepte zur Immuntherapie von Hirntumoren in frühe Phase 1-Studien.

The CCU “Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology” translates innovative concepts for immunotherapy of brain tumors into early phase 1 clinical trials.

H3K27M-mutierten Gliomen mit einer Peptidvakzine in Kombination mit dem Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab behandelt und die T-Zellrezeptoren identifiziert, charakterisiert und in Bezug auf ihre Verwendung für eine Zelltherapie analysiert. Im TiermodeLL ist uns dies bereits gelungen (Kilian et al., Clinical Cancer Research, 2022). Eine klinische Phase-1-Studie mit dem Titel „Intraventricular Transgenic T Cell Receptor Therapy for the Treatment of Glioblastoma“ (INVENT4GB) wird derzeit vorbereitet, um die Machbarkeit und Sicherheit der intravenösen und intrazerebroventrikulären Gabe von PTPRZ1-T-Zellrezeptor-transgenen T-Zellen bei Patienten mit rezidiviertem Glioblastom zu untersuchen.

Parallel zur Entwicklung von Impfstoffen untersuchen wir, wie die Mikroumgebung in Gliomen die Aktivität von Immunzellen beeinflusst. Die aus dem Gleichgewicht geratene Immunregulation des ZNS kann auf der einen Seite zu Autoimmunitätsreaktionen führen und demgegenüber zur Immunsuppression im Tumormikromilieu. Erkenntnisse zu molekularen Mechanismen der Immunsuppression können helfen, therapeutische Krebsimpfungen und andere Immuntherapien wirksamer zu machen (Kilian et al., 2023, Cancer Cell).

combination with the checkpoint inhibitor atezolizumab and the T cell receptors will be identified, characterized and analyzed with regard to their use in cell therapy. We have already achieved this in an animal model (Kilian et al., Clinical Cancer Research, 2022). A Phase 1 clinical trial entitled “Intraventricular Transgenic T Cell Receptor Therapy for the Treatment of Glioblastoma” (INVENT4GB) is currently being prepared to evaluate the feasibility and safety of intravenous and intracerebroventricular administration of PTPRZ1 T cell receptor transgenic T cells in patients with relapsed glioblastoma.

In parallel to vaccine development, we are investigating how the microenvironment in gliomas influences the activity of immune cells. Dysregulated immune regulation in the CNS can lead to autoimmunity and immunosuppression in the tumor microenvironment. Understanding the molecular mechanisms of immunosuppression may help improve the efficacy of therapeutic cancer vaccines and other immunotherapies (Kilian et al., 2023, Cancer Cell).

6.1.1.1. AG ZELLTHERAPIE | CELL THERAPY TEAM

TEAM-LEITUNG | TEAM LEADER

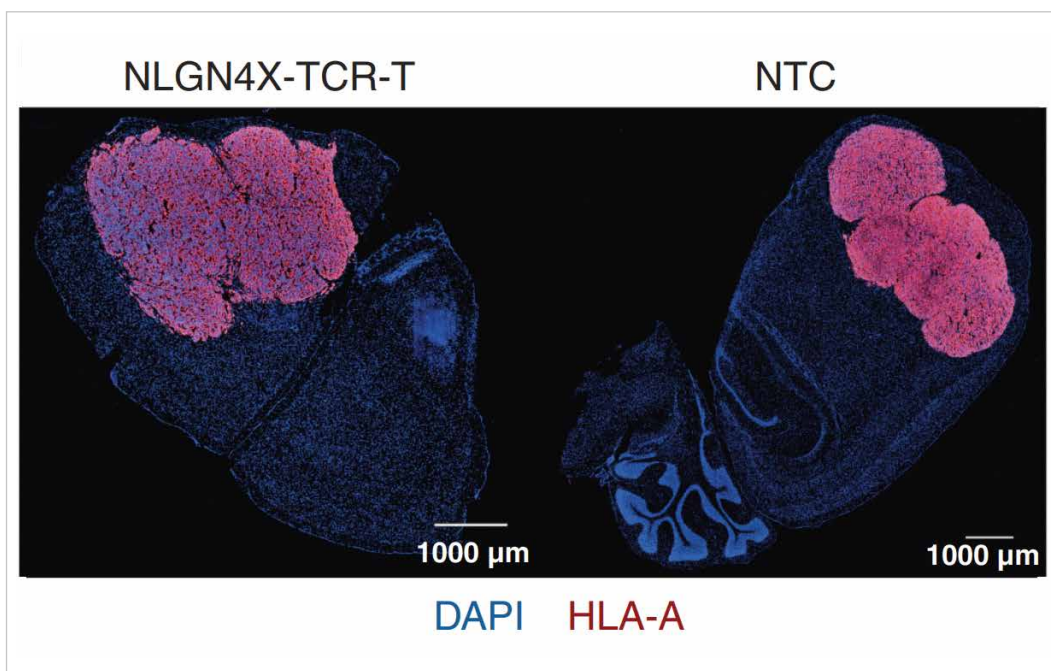
Dr. Dr. Lukas Bunse

Die AG Zelltherapie entwickelt präklinische transgene Immunrezeptorzelltherapien für Patienten mit Hirntumoren und Autoimmunerkrankungen des ZNS. Eine frühe klinische Umsetzung der entwickelten Therapiestrategien in einem Bench-to-Bedside-to-Bench-Ansatz wird angestrebt. Um neue, wirksamere Behandlungsmöglichkeiten für Betroffene zu finden, erproben wir sogenannte adoptive T-Zelltherapien mit genetisch veränderten T-Zellen. Dabei werden dem Patienten T-Zellen entnommen,

The Cell Therapy team is developing preclinical transgenic immune receptor cell therapies for patients with brain tumors and autoimmune diseases of the CNS. The goal is early clinical translation of the developed therapeutic strategies in a bench-to-bedside-to-bench approach. To find new, more effective treatment options for patients, we are testing adoptive T cell therapies using genetically modified T cells. T cells are removed from the patient, modified in the laboratory, and then returned to the patient. This cel-

im Labor modifiziert und ihm zurückübertragen. Dieser zelluläre Ansatz, der bei Lymphompatienten zu bemerkenswerten Rückbildungen geführt hat ist bei Hirntumoren aufgrund des Mangels an geeigneten Zelloberflächenantigenen, der Neurotoxizität, eines Immunprivilegs des ZNS per se und hirntumor-spezifischer Mechanismen der Immunabwehr bisher eine Herausforderung. In enger Zusammenarbeit mit dem Immunogenomics Team und den Forschungsgruppen am DKFZ entwickelt die AG Zelltherapie neuartige episomale Vektoren für die Immunrezeptorzelltherapie, die auf patientenspezifische Gliom-assoziierte und Gliom-spezifische Antigene abzielen. Darüber hinaus betreibt das Team Grundlagenforschung mit transgenen humanisierten experimentellen Systemen, um Hirntumor-spezifische Mechanismen der Immunresistenz zu verstehen und anzugehen.

lular approach, which has led to remarkable regressions in lymphoma patients, has been challenging in brain tumors due to the lack of suitable cell surface antigens, neurotoxicity, immune privilege of the CNS per se and brain tumor-specific immune defense mechanisms. In close collaboration with the immunogenomics team and the research groups at the DKFZ, the cell therapy team is developing novel episomal vectors for immune receptor cell therapy targeting patient-specific glioma-associated and glioma-specific antigens. In addition, the team is conducting basic research with transgenic humanized experimental systems to understand and address brain tumor-specific mechanisms of immune resistance.



Beispiel einer Immunfluoreszenzfärbung der Expression von HLA-A, einem auf das humane Leukozytenantigen (HLA)-A*02 beschränkten tumorassoziierten Antigen, das von NLGN4X getragen wird: Dargestellt sind ein mit NLGN4X-T-Zellrezeptor-T behandeltes Tier und ein unbehandeltes Tier im Spätstadium. // Exemplary immunofluorescence staining of HLA-A expression, a human leukocyte antigen (HLA)-A*02-restricted tumor-associated antigen, carried by NLGN4X: One NLGN4X-T cell receptor-T-treated animal and one untreated animal at late stage timepoint shown. Krämer et al., *Neuro Oncol*, 2024

Transgene T-Zellen gegen bösartige Hirntumoren

In einer aktuellen Studie setzten wir auf das neuartige Konzept der T-Zellrezeptor-transgenen Zellen: Dazu wurden Hirntumorpatienten zunächst mit einem antigenen Abschnitt des Proteins NLGN4X (Neurologin4X) geimpft, das in Glioblastomzellen in großen Mengen gefunden wird, im gesunden Hirngewebe aber kaum nachweisbar ist. Aus dem Blut der geimpften Personen isolierten wir dann diejenigen T-Zellen, die durch NLGN4X aktiviert worden waren und somit einen T-Zellrezeptor trugen, der dieses Glioblastom-assoziierte Antigen spezifisch „erkennt“.

Anschließend wurde das Gen für den NLGN4X-spezifischen T-Zell-Rezeptor isoliert und in vitro in T-Zellen aus Spenderblut eingebaut. Auf diese Weise wurden große Mengen von T-Zellen mit identischer Spezifität hergestellt, die das Krebsantigen NLGN4X erkennen. Die NLGN4X-spezifischen T-Zellen waren dann in der Lage, Hirntumorzellen in vitro abzutöten. Im Tiermodell sprachen 40 % der geimpften Mäuse auf das Therapieprinzip an und die Tumoren schrumpften. Dies könnte ein vielversprechender Ansatz für die Entwicklung neuer Immuntherapien gegen Glioblastome sein.

Weiter fortgeschritten in der klinischen Entwicklung als die T-Zellrezeptor-transgenen Zellen sind Zelltherapien mit sogenannten CAR-T-Zellen, die bereits zur Behandlung von Leukämien und Lymphomen zugelassen sind. Die beiden zelltherapeutischen Ansätze unterscheiden sich jedoch in einem wichtigen Punkt. Mit den T-Zellrezeptor-transgenen Zellen können wir auch auf solche Antigene abzielen, die nur im Inneren der Krebszellen vorkommen und deren Bruchstücke über als die MHC Klasse 1 bezeichneten Präsentationsmoleküle auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Mit dem Rezeptor der CAR-T-Zellen ist dies nicht möglich.

Transgenic T cells against malignant brain tumors

In a recent study, we used the novel concept of T cell receptor transgenic cells: First, we vaccinated brain tumor patients with an antigenic fragment of the protein NLGN4X (neurologin4X), which is abundant in glioblastoma cells but barely detectable in healthy brain tissue. We then isolated those T cells from the blood of vaccinated individuals that had been activated by NLGN4X and thus carried a T cell receptor that specifically “recognized” this glioblastoma-associated antigen.

The gene for the NLGN4X-specific T cell receptor was then isolated and incorporated into T cells from donor blood in vitro. This generated large numbers of T cells with identical specificity to recognize the NLGN4X cancer antigen. The NLGN4X-specific T cells were then able to kill brain tumor cells in vitro. In the animal model, 40% of the vaccinated mice responded to the therapeutic principle and the tumors shrank. This could be a promising approach for the development of new immunotherapies against glioblastoma.

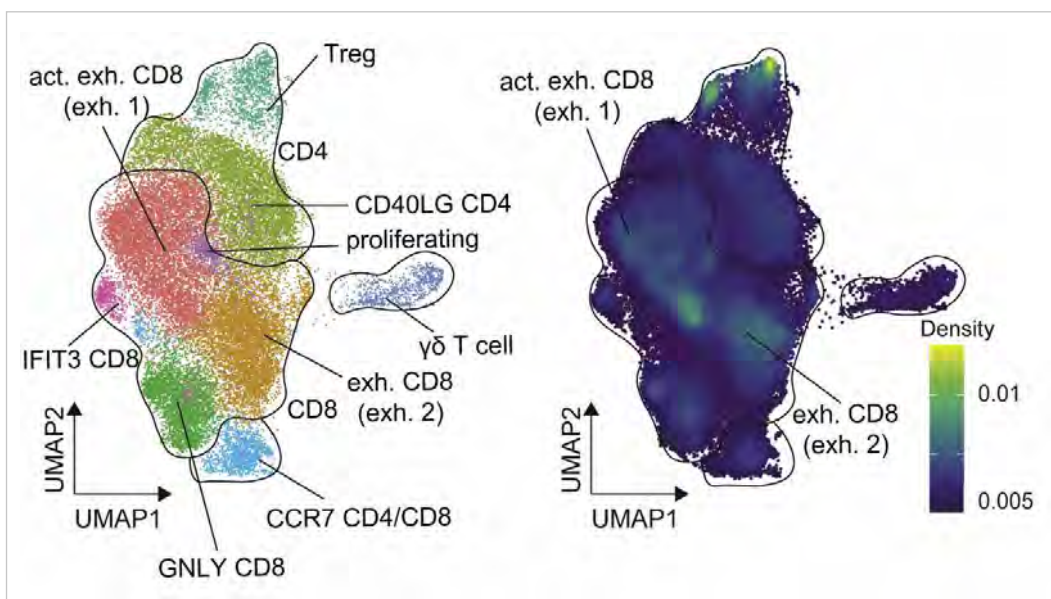
CAR T-cell-based therapies, which have been approved for the treatment of leukemia and lymphomas, are further along in clinical development than transgenic T-cell receptor cells. However, the two cell therapy approaches differ in one important respect. With the transgenic T cell receptor cells, we can also target antigens that are present only inside the cancer cells and whose fragments are presented on the cell surface via presentation molecules known as MHC class 1. This is not possible with the CAR T cell receptor.

Die Funktionsfähigkeit der Immunabwehr in Hirntumoren hängt entscheidend von bestimmten Helferzellen ab

Trotz erstaunlicher Erfolge scheitern die Krebs-Immuntherapien oft daran, dass die Abwehrzellen durch eine stark immunsuppressive Mikroumgebung im Tumor ausgebremst werden. T-Killerzellen, die eigentlichen Vollstrecker im Kampf des Abwehrsystems gegen den Krebs, wandern zwar in Hirntumoren ein und erkennen dort Krebsantigene, verlieren dann aber schnell ihre Funktionsfähigkeit. Diese ausgebremsten T-Zellen wieder funktionsfähig zu machen, ist derzeit die größte Herausforderung bei der Entwicklung von Immuntherapien gegen Hirntumoren. Wir untersuchten daher an Hirntumormodellen in Mäusen und Patientengewebe, unter welchen Bedingungen sich T-Killerzellen ertüchtigen

Functionality of immune defense in brain tumors depends on specific helper cells

Despite amazing successes, cancer immunotherapies often fail because immune cells are thwarted by a highly immunosuppressive tumor microenvironment. T-killer cells, the true enforcers in the immune system's fight against cancer, migrate into brain tumors and recognize cancer antigens, but then quickly lose their ability to function. The major challenge in developing immunotherapies for brain tumors is to restore the function of these dysfunctional T cells. We have therefore used mouse models of brain tumors and patient tissue to investigate the conditions under which T killer cells can be restored (Kilian et al., *Cancer Cell*, 2023). T helper cells, which activate T killer cells, only become active when they are presented with antigens from can-



Das Fehlen von MHCII Präsentationsmolekülen führt zur Erschöpfung der CD8+-T-Zellen beim menschlichen Glioblastom: Die UMAP (kurz für Uniform Manifold Approximation and Projection) Darstellung auf der linken Seite visualisiert Einzelzell-RNA-Sequenzierungsdaten verschiedener humaner T-Zellen. Die UMAP-Dichtedarstellung auf der rechten Seite zeigt eine Signatur des dysfunktionalen Zustands der CD8+ T-Zellen in der Mikroumgebung des Tumors. // Lack of MHC class II drives CD8+ T cell exhaustion in human glioblastoma: The UMAP (short for Uniform Manifold Approximation and Projection) plot on the left visualizes single-cell RNA sequencing data of different T cells. The UMAP density plot on the right visualizes a dysfunctional CD8+ T cell state signature in the tumor microenvironment. [Kilian et al., *Cancer Cell*, 2023](#)

lassen (Kilian et al., Cancer Cell, 2023). T-Helferzellen, die T-Killerzellen aktivieren, haben die Eigenheit nur dann aktiv zu werden, wenn ihnen die Antigene von Krebszellen, auf so genannten MHCII-Molekülen präsentiert werden. Wir erkannten, dass in Hirntumoren eine bestimmte Art von aus dem Blut eingewanderten Immunzellen, die myeloischen Zellen, diese MHCII Präsentationsmoleküle nicht mehr auf ihrer Oberfläche tragen. Dadurch sind die myeloischen Zellen nicht mehr in der Lage, T-Helferzellen im Tumor zu aktivieren. Werden die T-Helferzellen jedoch durch MHCII-präsentierte Tumorantigene aktiviert, erlangen die T-Killerzellen ihre Funktionsfähigkeit wieder. Wir erkannten, dass wir bei der Entwicklung von Immuntherapien gegen Hirntumoren nicht nur auf die T-Killerzellen setzen dürfen, sondern auch MHCII-aktivierte T-Helferzellen berücksichtigen müssen. Die Ergebnisse lieferten uns auch Hinweise für den Wirkmechanismus der von uns entwickelten Impfungen gegen IDH1R132H und H3K27M, die ebenfalls T-Helferzellen aktivieren.

cer cells on so-called MHCII molecules. We discovered that in brain tumors, a certain type of immune cells that have migrated from the blood, the myeloid cells, no longer carry these MHCII presentation molecules on their surface. As a result, the myeloid cells are no longer able to activate T helper cells in the tumor. However, if the T-helper cells are activated by MHCII-presenting tumor antigens, the T-killer cells regain their ability to function.

We realized that in developing immunotherapies for brain tumors, we must not only rely on T-killer cells, but also take into account MHCII-activated T-helper cells. The results also gave us clues about the mechanism of action of our vaccines against IDH1R132H and H3K27M, which also activate T helper cells.

6.1.1.2. AG IMMUNOLOGISCHES MIKROMILIEU | IMMUNE MICROENVIRONMENT TEAM

TEAM-LEITUNG | TEAM LEADER

Dr. Katharina Sahn

Die AG Immunologisches Mikromilieu konzentriert sich auf die Identifizierung von immuntherapeutischen Targets im Mikromilieu des ZNS mit dem Ziel, die Immunantwort des Patienten gegen maligne Hirntumoren zu verbessern. Präklinische Hirntumormodelle und klinische Proben von primären Hirntumoren und autoimmuner Enzephalomyelitis werden verwendet, um die zellulären Mechanismen der Immunregulation im ZNS zu entschlüsseln. Wichtige Forschungsthemen sind die Entwicklung von Immuntherapeutika gegen K27M-mutierte Histone H3 in Mittellinien-Gliomen und die Rolle von

The Immunological Microenvironment team focuses on the identification of immunotherapeutic targets in the CNS microenvironment with the goal of improving the patient's immune response against malignant brain tumors. Preclinical brain tumor models and clinical samples from primary brain tumors and autoimmune encephalomyelitis are used to decipher the cellular mechanisms of immune regulation in the CNS. Important research topics include the development of immunotherapeutics against K27M-mutated histone H3 in midline gliomas, the role of tumor blood vessels in the activati-

Tumorblutgefäßen bei der Aktivierung, Transmigration und Effektorfunktion von Antigen-spezifischen T-Zellen, der Einfluss von Metaboliten des Kynurenin-Stoffwechsels und der Arylkohlenwasserstoff-Rezeptor-Signalgebung auf die Tumormunität.

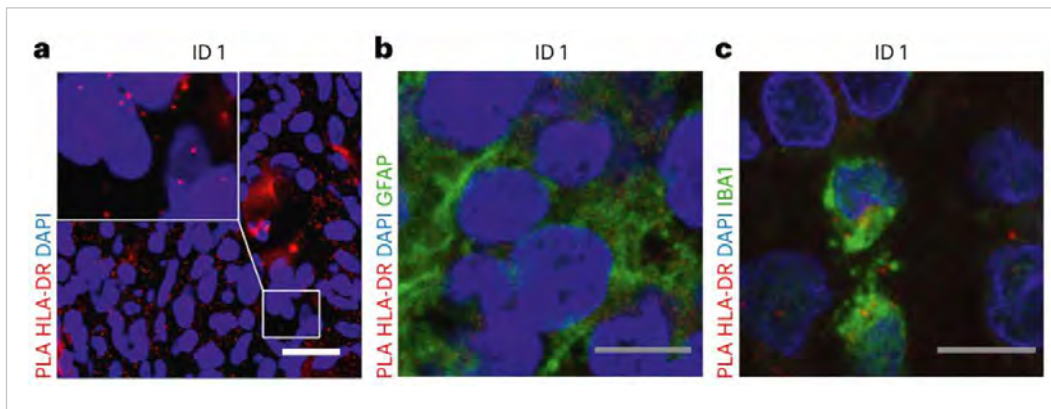
Mutationsspezifischer Peptidimpfstoff gegen Mittellinien-Gliome erstmals bei Patienten eingesetzt

In unserer noch laufenden klinischen Phase 1-Studie INTERCEPT H3 haben wir erstmals acht erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenen Mittellinien-Gliomen mit einem Peptidimpfstoff behandelt (Grassl et al., Nature Medicine, 2023). Diffuse Mittellinien-Gliome zählen zu den aggressivsten Hirntumoren. Sie treten meist in der Nähe des Hirnstamms auf und sind operativ nur schwer zugänglich. Auch Chemo- oder Strahlentherapie sind nur begrenzt wirksam. Charakteristisch für diese Krebsart sind Mutationen im Gen für das Histon H3 (H3K27M), einem Verpackungsprotein der DNA. Unser Peptid-

on, transmigration and effector function of antigen-specific T cells, and the influence of metabolites of kynurenine metabolism and aryl hydrocarbon receptor signaling on tumor immunity.

Mutation-specific peptide vaccine against midline gliomas used in patients for the first time

In our ongoing Phase 1 INTERCEPT H3 clinical trial, we treated eight adult patients with advanced midline gliomas for the first time with a peptide vaccine (Grassl et al., Nature Medicine, 2023). Diffuse midline gliomas are among the most aggressive types of brain tumors. They usually occur in children and young adults near the brain stem and are difficult to access surgically. Chemotherapy and radiotherapy have limited efficacy. This type of cancer is characterized by mutations in the gene for histone H3 (H3K27M), a DNA packaging protein. Our peptide vaccine mimics a mutation in the histone H3 protein that is typical of this type of cancer. The vaccine



H3K27M Neopepitop kolokalisiert mit humanem Leukozytenantigen (HLA) Klasse II-DR auf Tumorzellen und myeloischen Zellen: a-c, Repräsentativer Proximity Ligation Assay (PLA) von primärem Tumorgewebe von Patient ID 1 mit H3K27M- und HLA-DR-Antikörpern (rot) in Kombination mit 4',6-Diamidino-2-phenylindol (DAPI)-Kernfärbung (blau) allein (a), Co-Färbung mit GFAP (grün) (b) und Co-Färbung mit ionisiertem Calcium-bindenden-Adaptermolekül-1 IBA1 (grün). // H3K27M neopeptide colocalizes with human leukocyte antigen (HLA) class II-DR on tumor cells and myeloid cells: a-c, Representative proximity ligation assay (PLA) of primary tumor tissue of patient ID 1 with H3K27M and HLA-DR antibodies (red) in combination with 4',6-diamidino-2-phenylindol (DAPI) nuclear staining (blue) alone (a), co-staining with GFAP (green) (b) and co-staining with ionized calcium-binding adaptor molecule 1 (IBA1) (green) (c). Grassl et al., Nature Medicine, 2023

impfstoff imitierte die für diese Krebsart typische mutationsbedingte Veränderung im Histon H3-Protein. Der Impfstoff erwies sich als sicher und löste die erwünschten gegen den Hirntumor gerichteten Immunreaktionen aus. Bei einer Patientin, die eine starke Immunreaktion zeigte, bildete sich der Tumor vollständig zurück. Sie blieb 31 Monate lang tumorfrei. Wir beobachteten auch, dass die Immunreaktionen mit der Zeit nachließen, so dass eine wiederholte Verabreichung des Impfstoffs eine anhaltende Wirkung unterstützen könnte.

was safe and induced the desired immune response against the brain tumor. In one patient who had a strong immune response, the tumor regressed completely and she remained tumor-free for 31 months. We also observed that the immune responses waned over time, suggesting that repeated doses of the vaccine could provide a durable effect.

6.1.1.3. AG IMMUNTHERAPIE HIRNTUMOR-MODELLE | IMMUNOTHERAPY BRAIN TUMOR MODELS TEAM

TEAM-LEITUNG | TEAM LEADER

Dr. Theresa Bunse

Trotz der strengen Kontrolle der Immunprozesse im ZNS ist die ZNS-Immunität bei Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose und bei ZNS-Tumoren wie Gliomen oder Hirnmetastasen, bei denen eine aktive Immunsuppression stattfindet, dereguliert. Trotz der Erfolge bei anderen soliden Tumoren haben Immuntherapien wie die Checkpoint-Inhibition bei Hirntumoren keine ausreichende Immunreaktivierung erreicht. Das Team konzentriert sich darauf, die komplexen Mechanismen zu verstehen, die dem Ansprechen oder der Resistenz auf Krebsimmuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren zugrunde liegen, mit dem Ziel, Angriffspunkte zu finden, um die klinischen Ergebnisse zu verbessern. Daten deuten auf eine kritische Rolle des myeloischen Kompartiments, wie infiltrierende Makrophagen, sowie des T-Zellrezeptorrepertoires und der Klonalität hin.

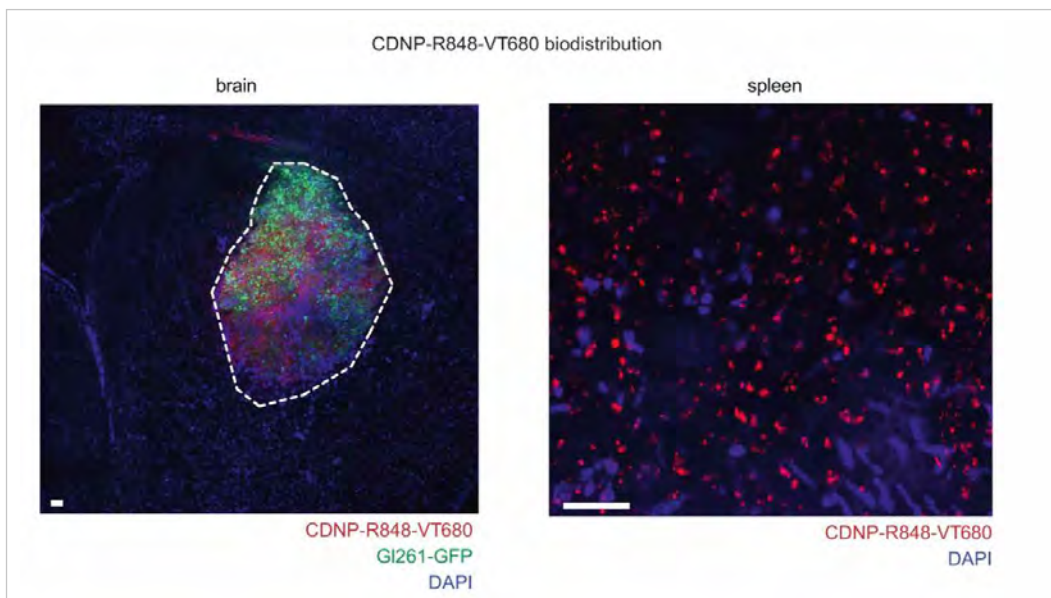
Despite the tight control of immune processes in the CNS, CNS immunity is deregulated in autoimmune diseases such as multiple sclerosis and in CNS tumors such as gliomas or brain metastases where active immunosuppression occurs. Despite success in other solid tumors, immunotherapies such as checkpoint inhibition have not achieved sufficient immune reactivation in brain tumors. The team is focused on understanding the complex mechanisms underlying response or resistance to cancer immunotherapies with checkpoint inhibitors, with the goal of identifying targets to improve clinical outcomes. Data suggest a critical role for the myeloid compartment, such as infiltrating macrophages, as well as T cell receptor repertoire and clonality.

Systemische Verabreichung von Nanopartikeln, die einen immunstimulierenden Wirkstoff einkapseln, um den Wirkstofftransport zu den Tumorzellen zu erhöhen.

Transformierte Tumor-assoziierte Makrophagen (TAMs) können eine entscheidende Rolle in der Tumor-assoziierten Immunsuppression spielen. Daher haben wir in einem experimentellen Maus-Gliom-Modell untersucht, ob sowohl Gliom-assoziierte Makrophagen als auch hirnresidente Mikroglia durch intravenöse Verabreichung von Nanopartikeln, die den immunstimulierenden Wirkstoff CDNP-R848 einkapseln, als Ziel dienen können, um myeloische Zellen in der Gliom-Mikroumgebung zu reprogrammieren (Turco et al., Nat Comm, 2023 und Abb.). Unsere Studie zeigte, dass die Aufnahme von CDNP-R848 im Vergleich zu hirnresidenten Mikrogliazellen hauptsächlich über die Zirkulation durch

Systemic delivery of nanoparticles encapsulating an immunostimulant to enhance drug delivery to tumor cells.

Transformed tumor-associated macrophages (TAMs) may play a critical role in tumor-associated immunosuppression. Therefore, we investigated whether both glioma-associated macrophages and brain-resident microglia can be targeted by intravenous administration of nanoparticles encapsulating the immunostimulatory agent CDNP-R848 to reprogram myeloid cells in the glioma microenvironment in an experimental mouse glioma model (Turco et al., Nat Comm, 2023 and Fig.). Our study showed that the uptake of CDNP-R848 compared to brain-resident microglial cells is mainly via the circulation through the phagocytic function of TAMs recruited into the tumor microenvironment. Direct release into the tumor microenvironment through a disrupted blood-



Ein repräsentatives histologisches Bild zeigt die Anreicherung von NP-R848 in der Tumormikroumgebung des Gl261-Glioms, aber nicht im angrenzenden gesunden Gehirn. Die gestrichelte Linie markiert die Gliomgrenze. Die mikroskopische Aufnahme einer vollständig präparierten Milz zeigt die Aufnahme von NP-R848 in Milzphagozyten. // Representative histological image shows NP-R848 accumulation in the tumor microenvironment of Gl261 glioma but not in the adjacent healthy brain. Dashed line indicates glioma border. Micrograph of whole-mounted spleen shows NP-R848 uptake in splenic phagocytes. Turco et al., Nat Comm, 2023

die phagozytische Funktion von TAMs erfolgt, die in der Mikroumgebung des Tumors rekrutiert werden. Eine direkte Freisetzung der Substanz in die Mikroumgebung des Tumors durch eine gestörte Blut-Hirn-Schranke fand in geringerem Maße statt. Die Behandlung mit CDPN-R848 führte zu einer Reprogrammierung des Phänotyps der Gliom-infiltrierenden T-Zellen und zu einer proinflammatorischen Verschiebung der Mikroumgebung des Tumors. Insgesamt führte CDPN-R848 zu einer Tumorregression, indem es gezielt Makrophagen im Blut angreift, ohne eine adaptive Immunität zu erfordern. Diese Studie ebnet den Weg für die Verabreichung von Medikamenten über die Blut-Hirn-Schranke für die Immuntherapie von Gliomen.

In den kommenden Jahren werden wir uns im Rahmen der Hirntumorimmunologischen und neurobiologischen Grundlagenforschung auf Untersuchungen zur Optimierung immunkompetenter Immunzellen konzentrieren. Dazu haben wir einen auf erklärbarer künstlicher Intelligenz basierenden Classifier entwickelt, der tumorreaktive T-Zellrezeptoren aus tumorinfiltrierenden T-Zellen mittels Einzelzell-RNA-Sequenzierung identifiziert (Tan et al. 2024, Nat Biotechnol). Wir planen, verschiedene tumorreaktive Zellrezeptoren und chimäre Antigenrezeptoren zu entwickeln und zu testen sowie immunmodulierende Medikamente zu evaluieren, um möglichst effektive T-Zellen für die Therapie einsetzen zu können. Für uns ist es wichtig zu wissen, welche erfolgreich getesteten T-Zellrezeptoren und Modulationen des Immunmikromilieus es T-Zellen ermöglichen, eine ausreichende T-Zellaktivierung zur Kontrolle von Hirntumoren zu induzieren. Die Schlüsseltechnologie ist Gegenstand der im September 2022 gegründeten DKFZ-Ausgründung Tcelltech (www.tcelltech.eu).

In enger Kooperation mit dem DKFZ Hector Krebsinstitut an der UMM hat sich ein Teil unseres Teams seit 2022 zum Ziel gesetzt, die durch das immun-

brain barrier occurred to a lesser extent. Treatment with CDPN-R848 resulted in a reprogramming of the phenotype of glioma-infiltrating T cells and a pro-inflammatory shift of the tumor microenvironment. Overall, CDPN-R848 induced tumor regression by targeting blood macrophages without the need for adaptive immunity. This study paves the way for drug delivery across the blood-brain barrier for glioma immunotherapy.

In the coming years, we will focus on studies to optimize immunocompetent immune cells as part of basic research in brain tumor immunology and neurobiology. To this end, we have developed an artificial intelligence-based classifier that identifies tumor-reactive T cell receptors from tumor-infiltrating T cells using single-cell RNA sequencing (Tan et al. 2024, Nat Biotechnol). We plan to develop and test various tumor reactive cell receptors and chimeric antigen receptors, as well as evaluate immunomodulatory drugs, to most effectively use T cells for therapy. It is important for us to know which successfully tested T cell receptors and modulations of the immune microenvironment enable T cells to induce sufficient T cell activation to control brain tumors. This key technology is the subject of the DKFZ spin-off Tcelltech (www.tcelltech.eu).

In close collaboration with the DKFZ Hector Cancer Institute at the UMM, part of our team aims to use complementary genetic approaches to restore the function of immune cells that have been compromised by the immunosuppressive tumor microenvironment. We aim to improve the homing and function of cytotoxic T cells in the brain tumor microenvironment by specifically modifying the DNA of selected genes (gene editing). The development of genetically modified immune cells for the treatment of tumor diseases represents a completely new immunotherapeutic approach. In addition, new vector technologies allow the target-

suppressive Mikromilieu im Tumor geschwächten Immunzellen durch komplementäre gentechnische Ansätze wieder funktionsfähig zu machen. Wir wollen die Ansiedlung und Funktion zytotoxischer T-Zellen im Mikromilieu des Hirntumors durch gezielte Veränderung der DNA ausgewählter Gene (Gen-Editing) verbessern. Die Entwicklung genetisch veränderter Immunzellen zur Behandlung von Tumorerkrankungen stellt einen völlig neuen immuntherapeutischen Ansatz dar. Darüber hinaus ermöglichen neue Vektor-technologien die gezielte Manipulation von Immunzellfunktionen (Kilian et al. Clin Cancer Res, 2022).

Parallel dazu werden wir im Rahmen der klinischen Neuroonkologie an der Verbesserung von T-Zell-basierten Therapien für Hirntumorpatienten arbeiten und adoptive T-Zelltherapien untersuchen. Die Entwicklung von gegen Gliome gerichteten Zelltherapien mit T-Zellrezeptor-transgenen T-Zellen und deren Validierung in präklinischen Modellen wurde bereits erfolgreich durchgeführt (Kilian et al., Clin Cancer Res, 2022; Krämer et al. Neuro-Onco, 2023) und die Erprobung von T-Zellrezeptor-transgenen T-Zellen kann in die klinische Testung überführt werden.

Unsere Forschungsaktivitäten sind eingebettet Verbundprojekte, die sich mit den immunmodulierenden Effekten der Strahlentherapie bei Hirntumoren (SFB 1366), Resistenzmechanismen gegenüber Checkpoint Inhibitoren bei Gliomen (SFB 1389) und Hirnmetastasen (GRK 2099), der Rolle von Makrophagen bei Gliomen (GRK 2727, SPP2295), dem Immunmikromilieu IDH-mutierter Gliome (EU Glioresolve) sowie in Kooperation mit dem Helmholtz-Institut für Translationale Onkologie (HI-TRON) mit neuen zellbasierten Therapieverfahren beschäftigen. Im Rahmen des Hertie Exzellenznetzwerkes für klinische Neurowissenschaften arbeiten Dr. Katharina Sahm an der Weiterentwicklung zielgerichteter Impfstoffe zur Behandlung bösartiger Hirntumoren (Grassl et al., Nature Medicine, 2023) und Dr. Dr. Lukas Bunse an der Entwicklung genetisch modifizierter T-Zellen (Krämer et al., Neuro Onco, 2024),

ted manipulation of immune cell functions (Kilian et al. Clin Cancer Res, 2022).

In parallel, we are working in clinical neuro-oncology to improve T-cell-based therapies for brain tumor patients and are investigating adoptive T-cell therapies. The development of cell therapies against gliomas with T cell receptor transgenic T cells and their validation in preclinical models has already been successfully completed (Kilian et al., Clin Cancer Res, 2022; Krämer et al. Neuro-Onco, 2023).

Our research activities are embedded in collaborative projects dealing with the immunomodulatory effects of radiotherapy in brain tumors (CRC 1366), resistance mechanisms to checkpoint inhibitors in gliomas (CRC 1389) and brain metastases (GRK 2099), the role of macrophages in gliomas (CRC 2727, SPP2295), the immune microenvironment of IDH-mutant gliomas (EU Glioresolve) and, in cooperation with the Helmholtz Institute for Translational Oncology (HI-TRON), novel cell-based therapies. As part of the Hertie Network of Excellence for Clinical Neurosciences, Dr. Katharina Sahm is working on the further development of targeted vaccines for the treatment of malignant brain tumors (Grassl et al., Nature Medicine, 2023) and Dr. Dr. Lukas Bunse on the development of genetically modified T cells (Krämer et al., Neuro Onco, 2024), which are equipped with specific immune receptors to effectively combat primary brain tumors (see also section 13.2. Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience). Synthetic immune cells can replace natural immune cells and be used for diagnostic and therapeutic purposes. As part of the University of Heidelberg's flagship initiative "Engineering Molecular Systems", the interdisciplinary spotlight project "Synthetic Immunology" combines basic research on immune cell responses and their modulation. In addition, this interdisciplinary project brings together our researchers with those working on the engineering of molecular systems to jointly develop new diagnostic tools and therapies.



@platten_michael



@Platten_lab



Michael Platten



die mit spezifischen Immunrezeptoren ausgestattet sind, um primäre Hirntumoren effektiv zu bekämpfen (siehe auch Abschnitt 13.2. Hertie Exzellenznetzwerk für klinische Neurowissenschaften). Synthetische Immunzellen können natürliche Immunzellen ersetzen und für diagnostische und therapeutische Zwecke eingesetzt werden. Das interdisziplinäre Spotlight Projekt „Synthetische Immunologie“ verbindet als Teil der Flagship-Initiative „Engineering Molecular Systems“ der Universität Heidelberg die Grundlagenforschung zur Immunzellantwort und deren Modulation. Darüber hinaus vereint dieses interdisziplinäre Projekt unsere Forscher mit Forschenden, die sich mit dem Engineering molekularer Systeme beschäftigen, um gemeinsam neue Diagnoseinstrumente und Therapien zu entwickeln.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Michael Platten
michael.platten@umm.de

ASSISTENZ | ASSISTANTS

Claudia Koch (Assistenz | Assistant) | Dr. rer. nat. Marie-Christine Wagner (Projektmanagement | Project management)
claudia.koch@umm.de | marie-christine.wagner@dkfz-heidelberg.de
www.dkfz.de/en/neuroimmunologie

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- **Bunse L**, Rupp AK, Poschke I, **Bunse T**, Lindner K, Wick A, Blobner J, Misch M, Tabatabai G, Glas M, Schnell O, Gempt J, Denk M, Reifenberger G, Bendszus M, Wuchter P, Steinbach JP, Wick W, **Platten M**. AMPLIFY-NEOVAC: a randomized, 3-arm multicenter phase I trial to assess safety, tolerability and immunogenicity of IDH1-vac combined with an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1 in isocitrate dehydrogenase 1 mutant gliomas. *Neurol Res Pract.* 2022. 4(1):20. doi: 10.1186/s42466-022-00184-x
- **Lu K**, **Michel J**, **Kilian M**, **Aslan K**, **Qi H**, **Kehl N**, **Jung S**, **Sanghvi K**, **Lindner K**, **Zhang XW**, **Green EW**, **Poschke I**, **Ratliff M**, **Bunse T**, **Sahm F**, **von Deimling A**, **Wick W**, **Platten M**, **Bunse L**. T cell receptor dynamic and transcriptional determinants of T cell expansion in glioma-infiltrating T cells. *Neuro-Oncol Adv.* 2022. 4(1):vdac140. doi:10.1093/nojnl/vdac140

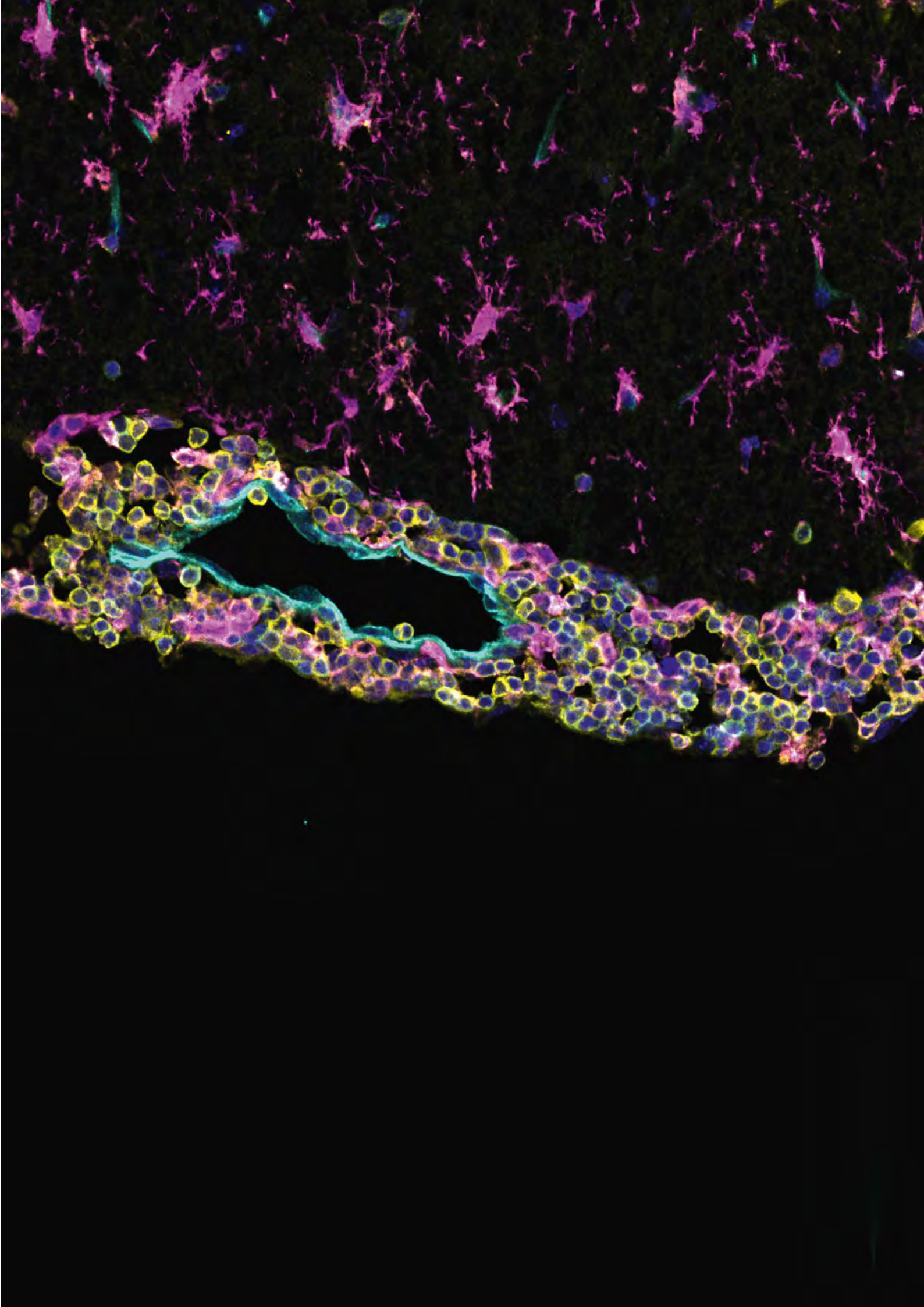
- **Abu Hejleh AP, Huck K, Jähne K, Tan CL, Lanz TV, Epping L, Sonner JK, Meuth SG, Henneberg A, Opitz CA, Herold-Mende C, Sahm F, Platten M, Sahm K.** Endothelial indoleamine-2,3-dioxygenase-1 is not critically involved in regulating antitumor immunity in the central nervous system. *Int J Tryptophan Res.* 2023. 16:11786469231153111. doi: 10.1177/11786469231153111
- **Friedrich M, Hahn M, Michel J, Sankowski R, Kilian M, Kehl N, Günter M, Bunse T, Pusch S, von Deimling A, Wick W, Autenrieth SE, Prinz M, Platten M, Bunse L.** Dysfunctional dendritic cells limit antigen-specific T cell response in glioma. *Neuro Oncol.* 2023. 25(2):263-276. doi: 10.1093/neuonc/noac138
- **Grassl N, Poschke I, Lindner K, Bunse L, Mildenerberger I, Boschert T, Jähne K, Green EW, Hülsmeier I, Jünger S, Kessler T, Suwala AK, Eisele P, Breckwoldt MO, Vajkoczy P, Grauer OM, Herrlinger U, Tonn JC, Denk M, Sahm F, Bendszus M, von Deimling A, Winkler F, Wick W, Platten M, Sahm K.** A H3K27M-targeted vaccine in adults with diffuse midline glioma. *Nat Med.* 2023. 29(10):2586-2592. doi: 10.1038/s41591-023-02555-6
- **Grassl N, Sahm K, Süße H, Poschke I, Bunse L, Bunse T, Boschert T, Mildenerberger I, Rupp AK, Ewinger MP, Lanz LM, Denk M, Tabatabai G, Ronellenfisch MW, Herrlinger U, Glas M, Krex D, Vajkoczy P, Wick A, Harting I, Sahm F, von Deimling A, Bendszus M, Wick W, Platten M.** INTERCEPT H3: A multicenter phase I peptide vaccine trial for the treatment of H3-mutated diffuse midline gliomas. *Neurol Res Pract.* 2023. 5(1):55. doi: 10.1186/s42466-023-00282-4
- **Kilian M, Friedrich M, Sanghvi K, Green E, Pusch S, Kawauchi D, Löwer M, Sonner JK, Krämer C, Zaman J, Jung S, Breckwoldt MO, Willimksy G, Eichmüller SB, von Deimling A, Wick W, Sahm F, Platten M, Bunse L.** T-cell Receptor Therapy Targeting Mutant Capicua Transcriptional Repressor in Experimental Gliomas. *Clin Cancer Res.* 2022. 28:378-389. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1881
- **Kober C, Roewe J, Schmees N, Roese L, Roehn U, Bader B, Stoeckigt D, Prinz F, Gorjánác M, Roider HG, Olesch C, Leder G, Irlbacher H, Lesche R, Lefranc J, Oezcan-Wahlbrink M, Sati Batra A, Elmadany N, Carretero R, Sahm K, Oezen I, Cichon F, Baumann D, Sadik A, Opitz C, Weinmann H, Hartung IV, Kreft B, Offringa R, Platten M, Gutcher I.** Targeting the aryl hydrocarbon receptor (AhR) with BAY 2416964: a selective small molecule inhibitor for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2023. 11(11):e007495. doi: 10.1136/jitc-2023-007495
- **Kilian M, Sheinin R, Tan CL, Krämer C, Friedrich M, Kaminitz A, Sanghvi K, Lindner K, Chih YC, Cichon F, Richter B, Jung S, Jähne K, Ratliff M, Prins R, Etminan N, von Deimling A, Wick W, Madi A, Bunse L, Platten M.** MHC class II-restricted antigen presentation is required to prevent dysfunction of cytotoxic T cells by blood-borne myeloids in brain tumors. *Cancer Cell.* 2023. 41(2):235-251.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2022.12.007
- **Krämer C, Kilian M, Chih YC, Kourtesakis A, Hoffmann DC, Boschert T, Koopmann P, Sanghvi K, De Roia A, Jung S, Jähne K, Day B, Shultz LD, Ratliff M, Harbottle R, Green EW, Will R, Wick W, Platten M, Bunse L.** NLGN4X TCR transgenic T cells to treat gliomas. *Neuro Oncol.* 2024. 26(2):266-278. doi: 10.1093/neuonc/noad172
- **Turco V, Pfeleiderer K, Hunger J, Horvat NK, Karimian-Jazi K, Schregel K, Fischer M, Brugnara G, Jähne K, Sturm V, Streibel Y, Nguyen D, Altamura S, Agardy DA, Soni SS, Alsasa A, Bunse T, Schlesner M, Muckenthaler MU, Weissleder R, Wick W, Heiland S, Vollmuth P, Bendszus M, Rodell CB, Breckwoldt MO, Platten M.** T cell-independent eradication of experimental glioma by intravenous TLR7/8-agonist-loaded nanoparticles. *Nature Commun.* 2023. 14(1):771. doi: 10.1038/s41467-023-36321-6

MITARBEITER*INNEN | STAFF

Dennis Agardy (Wissenschaftlicher Doktorand | PhD student) ▪ Kuralay Aman (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Isabelle Bernhardt (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Tamara Boschert (Wissenschaftliche Doktorandin | PhD student) ▪ Dr. med. Dr. rer. nat. Lukas Bunse (Teamleiter | Team leader) ▪ Dr. rer. nat. Theresa Bunse (Teamleiterin | Team leader) ▪ David Palmero Cantón (Wissenschaftlicher Doktorand | PhD student) ▪ Yu-Chan Chih (Wissenschaftlicher Doktorand | PhD student) ▪ Clara Tejido Dierssen (Wissenschaftliche Doktorandin | PhD student) ▪ Amelie Dietsch (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Dr. rer. nat. Nirmeen Elmadany (Postdoktorandin bis 12/2023 | Postdoctoral scientist until 12/2023) ▪ Julia Gellert (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Dr. med. Niklas Graßl (Assistenzarzt | Resident) ▪ Dr. rer. nat. Edward Green (DKFZ; Teamleiter | Team leader) ▪ Zeren Hu (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Niklas Kehl (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Philipp Koopmann (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Christopher Krämer (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Katharina Lindner (Wissenschaftliche Doktorandin | PhD student) ▪ Julius Michel (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Dr. med. Iris Mildenerger (Teamleiterin | Team leader) ▪ Marie-Therese Neuhoß (Wissenschaftliche Doktorandin | PhD student) ▪ Alina Paul (Wissenschaftliche Doktorandin | PhD student) ▪ Isabel Poschke (DKFZ; Teamleiter | Team leader) ▪ Dr. med. Benjamin Richter (Assistenzarzt bis 03/2024 | Resident until 03/2024) ▪ Jakob Rosenbauer (DKFZ; Postdoktorand | Postdoctoral scientist) ▪ Dr. rer. nat. Khwab Sanghvi (Postdoktorand | Postdoctoral scientist) ▪ Dr. med. Katharina Sahn (Teamleiterin | Team leader) ▪ Georgios Samaras (Wissenschaftlicher Doktorand | PhD student) ▪ André Maximilian Scheiner (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Robi Schramm (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Saskia Stange (Wissenschaftliche Doktorandin | PhD student) ▪ Chin Leng Tan (Wissenschaftlicher Doktorand | PhD student) ▪ David Vönhören (Wissenschaftlicher Doktorand | PhD student) ▪ Binghao Zhao (Medizinischer Doktorand | MD student)

FÖRDERINSTITUTIONEN | FUNDING INSTITUTIONS

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ▪ Deutsche Krebshilfe ▪ Helmholtz Gemeinschaft ▪ Gemeinnützige Hertie Stiftung ▪ Else Kröner Fresenius Stiftung ▪ Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ▪ Flagship-Initiative „Engineering Molecular Systems“ (FI-EMS) ▪ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) ▪ Dr. Rolf M. Schwiete Stiftung ▪ European Union



6.2. NEUROBIOLOGIE UND NEUROINFLAMMATION | NEUROBIOLOGY AND NEUROINFLAMMATION

In der Sektion Neuroimmunologie bieten wir ambulante, tagesklinische und stationäre Diagnostik und Therapie für das gesamte Spektrum entzündlicher Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems an. Angegliedert an unsere Spezialambulanzen kann über unsere Infusionsambulanz die ambulante Gabe von Immuntherapien erfolgen. Hierbei geht es vor allem um die Überwachung und Durchführung von intravenösen Immuntherapien, aber auch die Anleitung zur korrekten und sicheren Durchführung von subkutanen Injektionen wird regelmäßig durchgeführt. Um eine optimale Behandlungsplanung zu gewährleisten, findet im Rahmen regelmäßiger multidisziplinärer Besprechungen für stationäre und ambulante Patienten ein reger Austausch zwischen den verschiedenen Diagnostik- und Behandlungsteams statt. Durch diese enge Abstimmung und Koordination ist es uns möglich, vom ersten Tag der Diagnosestellung an einen nahtlosen Übergang in die Langzeitbetreuung zu ermöglichen und Therapien zu planen. In diesem Zusammenhang besteht auch die Möglichkeit, Patienten bereits bei Erstdiagnose bzw. bei Änderung der Krankheitsdynamik die Teilnahme an klinischen Studien und damit an innovativen und maßgeschneiderten Therapieansätzen zu ermöglichen. Darüber hinaus stehen wir in engem Austausch mit niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen und bieten regelmäßig Konsiliar- und Zweitmeinungstermine an. Der klinischen Sektion angegliedert sind die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen, die sich einerseits mit der MR-Forschung im Bereich der Multiplen Sklerose (Kontakt: Prof. Dr. A. Gass, Prof. Dr. P. Eisele) und andererseits mit den molekularen Grundlagen (AG Translationale Neurobiologie) und klinischen Aspekten (AG Klinische Neuroimmunologie) der Krankheitsprogression chronisch-entzündlicher Erkrankungen des Nervensystems vom Gehirn bis zur Muskulatur beschäftigen (Kontakt: Prof. Dr. L. Schirmer, Dr. H.-W. Rausch).

The Division of Neuroimmunology provides outpatient, day-care and inpatient diagnostic and treatment services for the full spectrum of inflammatory diseases of the central and peripheral nervous system. In conjunction with our special outpatient clinics, our infusion outpatient clinic is able to administer immunotherapies on an outpatient basis. This primarily involves the monitoring and administration of intravenous immunotherapies, but we also provide regular education on the correct and safe administration of subcutaneous injections. To ensure optimal treatment planning, regular multidisciplinary meetings are held for both inpatients and outpatients to ensure a lively exchange between the various diagnostic and treatment teams. This close consultation and coordination allows us to facilitate a seamless transition to long-term care and to plan therapies from the first day of diagnosis. In this context, it is also possible to offer patients the opportunity to participate in clinical trials and thus in innovative and personalized therapeutic approaches as soon as they are diagnosed or when the dynamics of their disease change. In addition, we are in close contact with colleagues in private practice and offer regular consultation and second opinion appointments. The scientific working groups of the Division of Neuroimmunology deal with the molecular basis (working group Translational Neurobiology) and clinical aspects (working group Clinical Neuroimmunology) of the progression of chronic inflammatory diseases of the nervous system from the brain to the muscles (contact: Prof. Dr. L. Schirmer, Dr. H.-W. Rausch) and are supported by the MR research group in the field of multiple sclerosis (contact: Prof. Dr. A. Gass, Prof. Dr. P. Eisele).

Ein wesentlicher Schwerpunkt unserer klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Aktivitäten ist ein besseres Verständnis der molekularen und zelltypspezifischen Krankheitsmechanismen, die chronischen Entzündungen in Muskel- und Nervengewebe zugrunde liegen. Dazu arbeiten wir mit modernsten Hochdurchsatzverfahren, um Protein- und Genexpressionssignaturen zu entschlüsseln und zielgerichtete, personalisierte Präzisionstherapien zu entwickeln. Unsere langfristige Vision ist es, in Zukunft den Krankheitsverlauf so gut zu verstehen, dass wir ihn aufhalten und parallel dazu Reparaturprozesse einleiten und die Entzündung stoppen können.

A major focus of our clinical and basic science activities is to better understand the molecular and cell type-specific disease mechanisms underlying chronic inflammation in muscle and nerve tissue. To this end, we are working with state-of-the-art high-throughput methods to decipher protein and gene expression signatures and to develop targeted, personalized precision therapies. Our long-term vision is to understand the progression of the disease to the point where we can stop it and, in parallel, initiate repair processes and stop the inflammation.

6.2.1. AG TRANSLATIONALE NEUROBIOLOGIE | TRANSLATIONAL NEUROBIOLOGY GROUP

Messungen der zelltypspezifischen Genexpression bei Multipler Sklerose:

Ein wissenschaftlicher Schwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt seit einigen Jahren auf dem besseren Verständnis der zellulären und molekularen Veränderungen, die dem Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose (MS) zugrunde liegen. Um solche Unterschiede besser zu verstehen, haben wir einzelne Zellen aus verschiedenen anatomischen Regionen (Großhirnrinde, Kleinhirn, Rückenmark) isoliert und anschließend die Genexpression ausgelesen. Wir konnten zeigen, dass bei MS die reaktiven und damit pathologischen Signaturen zwischen den Regionen ähnlich sind. Im Gegensatz dazu konnten wir in physiologischem Gewebe deutliche regionale Unterschiede messen (Trobisch et al., Acta Neuropathol, 2022).

Measuring cell type-specific gene expression in multiple sclerosis:

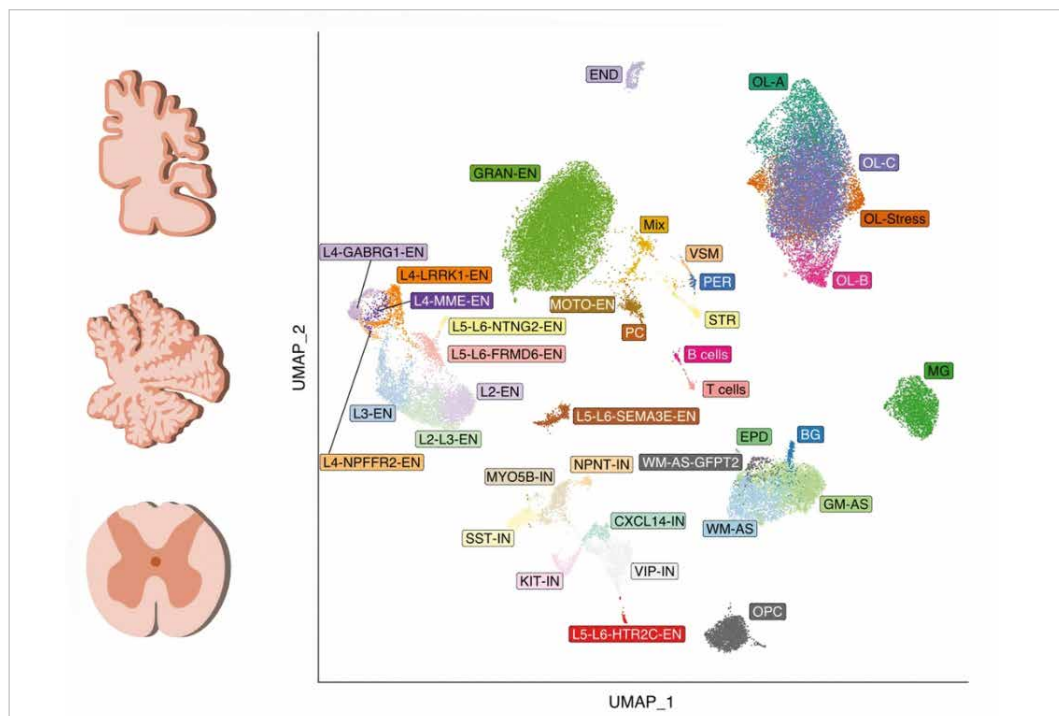
A scientific focus of the research group for several years has been to better understand the cellular and molecular changes that underlie disease progression in multiple sclerosis (MS). To better understand such differences, we have isolated single cells from different anatomical regions (cerebral cortex, cerebellum, spinal cord) and then read out the gene expression. We were able to show that in MS the reactive and therefore pathological signatures are similar between regions. In contrast, we were able to measure clear regional differences in physiological tissue (Trobisch et al., Acta Neuropathol, 2022).

Modulation der neuronalen Erregbarkeit als Behandlungsansatz bei Neuroinflammation:

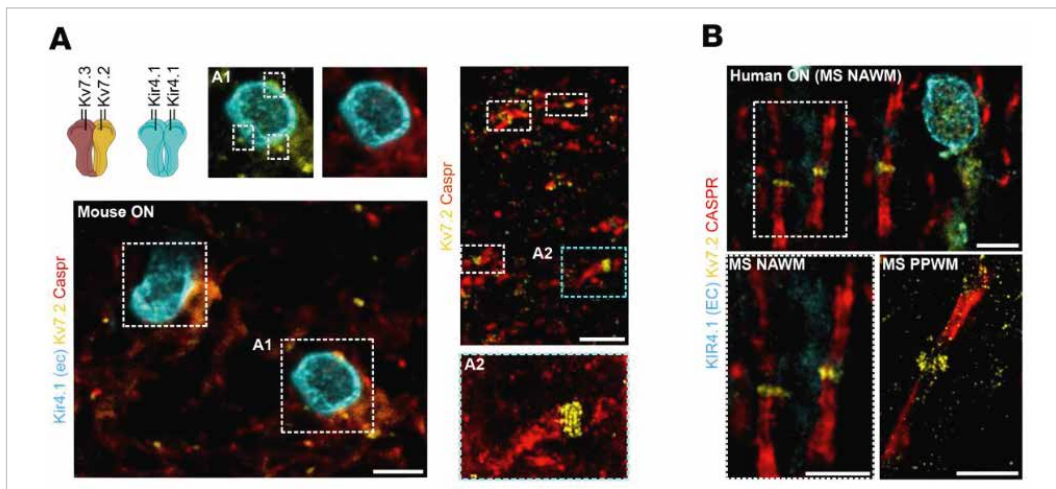
Ein Fokus unserer wissenschaftlichen Arbeit ist ein besseres Verständnis der Interaktion zwischen Nervenzellen und den sie umgebenden Gliazellen. In einer kürzlich erschienenen Publikation konnten wir zeigen, dass ein fehlregulierter Kaliumhaushalt im Kontext chronischer Neuroinflammation zu neuronaler Übererregbarkeit und letztlich zu Neurodegeneration führt. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass dieser fehlregulierte Mechanismus therapeutisch als mögliches neuroprotektives Therapiekonzept bei Multipler Sklerose genutzt werden kann (Kapell et al., J Clin Invest, 2023).

Modulation of neuronal excitability as a therapeutic approach to neuroinflammation:

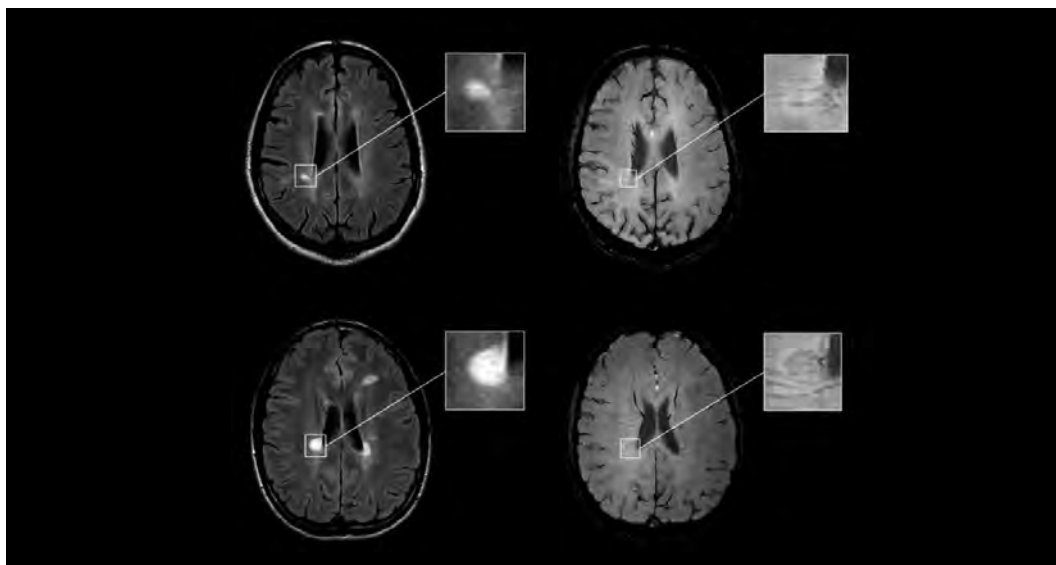
One focus of our scientific work is to better understand the interaction between neurons and their surrounding glial cells. In a recent publication, we showed that dysregulated potassium balance in the context of chronic neuroinflammation leads to neuronal hyperexcitability and ultimately neurodegeneration. Furthermore, we were able to show that this dysregulated mechanism can be therapeutically exploited as a possible neuroprotective therapeutic concept in multiple sclerosis (Kapell et al., J Clin Invest, 2023).



Transkriptomische Integration und zelltypspezifische Charakterisierung von regionenübergreifenden Einzelnucleus RNA Sequenzierprofilen aus MS- und Kontrollgewebe des zentralen Nervensystems. Manifold Approximation and Projection Diagram (UMAP), das die Zellkerne des Großhirns, des Kleinhirns und des Rückenmarks in 38 zelltypspezifische Cluster unterteilt. // Transcriptomic integration and cell type-specific characterization of cross-regional single nucleus RNA sequencing profiles from MS and control central nervous system tissues. Manifold approximation and projection (UMAP) plot depicting nuclei from cerebrum, cerebellum and spinal cord partitioned into 38 cell type-specific clusters. [Trobisch et al., Acta Neuropathol, 2022](#)



Die Dreifachfärbung des Contactin-assoziierten Proteins 1 (Caspr1), des oligodendroglialen Kaliumkanals Kir4.1 (einwärts gerichteter Kanal) [extrazelluläres Epitop, EC] und des axonalen Kv7.2 (nach außen gerichteter Kaliumkanal) zeigten eine spezifische Ranvier-Schnürring Expression von Kv7.2 (flankiert von Caspr-Immunreaktivität) neben der Immunreaktivität des oligodendroglialen Kir4.1-Kanals im Sehnerv der Maus (A) und des Menschen (B). // Triple staining of contactin-associated protein 1 (Caspr1), oligodendroglial Kir4.1 (inward-rectifying) potassium channel [extracellular epitope, EC] and axonal Kv7.2 (outward-rectifying) potassium channel) revealed specific nodal expression of Kv7.2 (flanked by Caspr immunoreactivity) adjacent to oligodendrocyte-Kir4.1 channel immunoreactivity in mouse (A) and human (B) optic nerve (ON). [Kapell et al., J Clin Invest, 2023](#)



MR-Bilder zeigen, dass paramagnetische Randsaumläsionen (PRL) (untere Bilder) im Vergleich zu nicht-PRL (obere Bilder) durch einen hypointensen paramagnetischen Randsaum in der susceptibilitätsgewichteten Bildgebung (SWI, rechte Bilder) gekennzeichnet sind, der den FLAIR-hyperintensiven Läsionskern (linke Bilder) umgibt. // MR images showing that paramagnetic rim lesions (PRLs) (bottom images) versus non-PRLs (top images) are characterized by a hypointense paramagnetic rim on susceptibility-weighted imaging (SWI, right images) surrounding the FLAIR-hyperintense lesion core (left images). [Hofmann et al., Acta Neuropathol, 2023](#)

Entschlüsselung der Immun-Glia-Interaktionen bei Multipler Sklerose:

Wir untersuchen Immun-Glia-Interaktionen innerhalb spezifischer räumlicher Nischen bei MS. Ein Fokus liegt dabei auf den entzündlichen Läsionsrändern chronisch aktiver MS-Läsionen. In einer aktuellen Publikation konnten wir zeigen, dass myeloide Zellen (Makrophagen, Mikroglia) wesentlich für die Eisenaufnahme am Läsionsrand verantwortlich sind und somit einen wichtigen zellulären Biomarker darstellen (Hofmann et al., Acta Neuropathol, 2023).

Deciphering immune-glia interactions in multiple sclerosis:

We are investigating immune-glia interactions within specific spatial niches in MS. One focus is the inflammatory rim of chronically active MS lesions. In a recent publication, we showed that myeloid cells (macrophages, microglia) are mainly responsible for iron uptake at the lesion margin and thus represent an important cellular biomarker (Hofmann et al., Acta Neuropathol, 2023).

6.2.2. AG KLINISCHE NEUROIMMUNOLOGIE | CLINICAL NEUROIMMUNOLOGY GROUP

Etablierung einer modernen Datenintegration für neuroimmunologische Erkrankungen:

Moderne Datenintegration in der Medizin basiert auf der visionären Initiative zur Schaffung von Kohortenstudien, die eine umfassende Erhebung und Analyse von Gesundheitsdaten ermöglichen. Durch die Integration von Daten aus verschiedenen medizinischen Quellen wie elektronischen Patientenakten, Laborbefunden und bildgebenden Verfahren, die in der klinischen Routine massenhaft anfallen, entstehen detaillierte, strukturierte Datensätze, die Einblicke in die komplexen Krankheitsmuster neuroimmunologischer Erkrankungen ermöglichen. In Kooperation mit unseren Kollegen vom Datenintegrationszentrum (DIZ) und der Integrierten Biobank Mannheim (IBM) erarbeiten wir eine moderne Informationstechnologie und Datenbankstruktur für klinische Kohorten, um die multimodale Datenerhebung im klinischen Alltag effizient zu gestalten. Dabei arbeiten wir mit verschiedenen nationalen (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, DMSG)

Establishing modern data integration for neuroimmunological diseases:

Modern data integration in medicine is based on the visionary initiative to create cohort studies that enable comprehensive collection and analysis of health data. The integration of data from multiple medical sources, such as electronic health records, laboratory results and imaging studies, generated en masse in routine clinical practice, creates detailed, structured data sets that provide insights into the complex disease patterns of neuroimmunological disorders. In cooperation with our colleagues from the Data Integration Center (DIZ) and the Integrated Biobank Mannheim (IBM), we are developing a modern information technology and database structure for clinical cohorts to efficiently organize multimodal data collection in everyday clinical practice. We are working with various national (German Multiple Sclerosis Society, DMSG) and international collaborative projects (CLINNOVA) to enable more precise diagnoses, personalized therapies and improved healthcare for individual

und internationalen Kooperationsprojekten (CLINNOVA) zusammen, mit dem Ziel, zukünftig präzisere Diagnosen, personalisierte Therapieansätze und eine verbesserte Gesundheitsversorgung sowohl für den einzelnen Patienten als auch für die Gesamtbevölkerung zu ermöglichen. Mit Hilfe fortgeschrittener Analysetechnologien wie maschinelles Lernen und künstliche Intelligenz sollen in einem nächsten Schritt für die Gesundheitsforschung relevante Muster, Trends und Risikofaktoren identifiziert werden.

Zelluläres und molekulares Immunmonitoring bei neuroimmunologischen Erkrankungen:

Der konsequente Einsatz neuer Immuntherapien in der klinischen Routine, aber auch in Studien, erfordert die kontinuierliche Weiterentwicklung eines umfassenden Verständnisses der Auswirkungen verschiedener Therapieansätze auf das Immunsystem. Aber auch unabhängig von einer Therapie spielt das zelluläre und molekulare Immunmonitoring eine Schlüsselrolle bei der Untersuchung entzündlicher Erkrankungen wie z. B. Post-COVID, Myasthenia gravis, Multiple Sklerose oder der chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie. Durch den Einsatz hochentwickelter Techniken wie der fluoreszenzaktivierten Zellsortierung (FACS), der Proteomik und der Transkriptomanalyse wollen wir eine genaue Charakterisierung des Immunsystems und seiner Interaktionen mit Entzündungsprozessen in diesen Entitäten erreichen. Dieser Ansatz bildet schließlich die Grundlage für personalisierte Behandlungsansätze, die auf die spezifischen immunologischen Profile und Bedürfnisse von Patienten mit neuroimmunologischen Erkrankungen zugeschnitten sind.

patients and the population as a whole. The next step will be to use advanced analytics technologies such as machine learning and artificial intelligence to identify patterns, trends and risk factors relevant to health research.

Cellular and molecular immune monitoring in neuroimmunological diseases:

The consistent use of new immunotherapies in clinical routine, but also in trials, requires the continuous development of a comprehensive understanding of the effects of different therapeutic approaches on the immune system. Cellular and molecular immune monitoring also plays a key role in the study of inflammatory diseases such as post-COVID, myasthenia gravis, multiple sclerosis or chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Using sophisticated techniques such as fluorescence-activated cell sorting (FACS), proteomics and transcriptome analysis, we aim to precisely characterize the immune system and its interactions with inflammatory processes in these entities. This approach will ultimately form the basis for personalized treatment approaches tailored to the specific immunological profiles and needs of patients with neuroimmunological diseases.

NETZWERKE UND ZENTREN | NETWORKS AND CENTERS

- Interdisziplinäres Zentrum für Neurowissenschaften der Universität Heidelberg (IZN) | Interdisciplinary Center for Neurosciences of the University of Heidelberg (IZN)
www.izn.uni-heidelberg.de
 - Mannheimer Zentrum für Translationale Neurowissenschaften (MCTN) | Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN)
www.umm.uni-heidelberg.de/mctn/people/lucas-schirmer/
 - Mannheimer Institut für Angeborene Immunität (MI3) | Mannheim Institute for Innate Immunoscience (MI3)
www.umm.uni-heidelberg.de/mi3/
 - Human Cell Atlas (HCA) | Human Cell Atlas
www.humancellatlas.org
 - 4EU+ European University Alliance | 4EU+ European University Alliance
www.4euplus.eu
-



@schirmerlab

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. Lucas Schirmer

lucas.schirmer@medma.uni-heidelberg.de

www.umm.de/neurologische-klinik/forschung/forschungsschwerpunkte/translationale-neurobiologie/

www.schirmerlab.com

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- **Hofmann A**, Krajnc N, Dal-Bianco A, Riedl CJ, Zrzavy T, **Lerma-Martin C**, Kasprian G, **Weber CE**, Pezzini F, Leutmezer F, Rommer P, Bsteh G, **Platten M**, **Gass A**, Berger T, **Eisele P**, Magliozzi R, **Schirmer L**, Hametner S. Myeloid cell iron uptake pathways and paramagnetic rim formation in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2023 . 146(5):707-724. doi: 10.1007/s00401-023-02627-4
 - **Kapell H**, Fazio L, **Dyckow J**, **Schwarz S**, Cruz-Herranz A, Mayer C, Campos J, D Este E, Möbius W, Cordano C, Pröbstel AK, Gharagozloo M, **Zulji A**, Narayanan Naik V, Delank AK, Cerina M, Müntefering T, **Lerma-Martin C**, Sonner JK, Sin JH, Disse P, Rychlik N, Sabeur K, Chavali M, Srivastava R, Heidenreich M, Fitzgerald KC, Seebohm G, Stadelmann C, Hemmer B, **Platten M**, Jentsch TJ, Engelhardt M, Budde T, Nave KA, Calabresi PA, Friese MA, Green AJ, Acuna C, Rowitch DH, Meuth SG, **Schirmer L**. Neuron-oligodendrocyte potassium shuttling at nodes of Ranvier protects against inflammatory demyelination. *J Clin Invest.* 2023. 133(7):e164223. doi: 10.1172/JCI164223
 - **Trobisch T**, **Zulji A**, **Stevens NA**, **Schwarz S**, **Wischniewski S**, **Öztürk M**, Perales-Patón J, Haeussler M, Saez-Rodriguez J, Velmeshev D, **Schirmer L**. Cross-regional homeostatic and reactive glial signatures in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2022. 144(5):987-1003. doi: 10.1007/s00401-022-02497-2
-

MITARBEITER*INNEN | STAFF

Julia Dyckow (Veterinärin, Naturwissenschaftliche Doktorandin | PhD student) ▪ Iva Gašparović-Curtini (Fachärztin | Neurologist) ▪ Celine Geywitz (Naturwissenschaftliche Doktorandin | PhD student) ▪ Annika Hofmann (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Hannah Kapell (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Katrin Kauf (Laborverwaltung | Lab administrator) ▪ Dr. med. Anna Kocharyan (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Michael Kutza (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Natalie Ludwig, M.Sc (Naturwissenschaftliche Doktorandin | PhD student) ▪ Celia Lerma Martin, M. Sc. (Naturwissenschaftliche Doktorandin | PhD student) ▪ Vanessa Michler (Laborleitung | Lab manager) ▪ Dr. med. Hans-Werner Rausch (Oberarzt | Senior physician) ▪ Sophia Schwarz (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Patricia Sekol (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Thomas Thäwel (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Tim Trobisch (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Sven Wischnewski (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Kübra Yagci (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Amel Zulji, M. Sc. (Naturwissenschaftlicher Doktorand | PhD student)

FÖRDERINSTITUTIONEN | FUNDING INSTITUTIONS

European Research Council (ERC) ▪ Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ▪ National Multiple Sclerosis Society (NMSS) ▪ International Progressive MS Alliance ▪ Gemeinnützige Hertie Stiftung ▪ Universität Heidelberg ▪ Heidelberg Karlsruhe Strategic Partnership (HEIKA)

6.3. NEURODEGENERATION |

NEURODEGENERATION

Die Forschungsgruppen der Sektion Neurodegeneration untersuchen die Molekulargenetik neurodegenerativer Erkrankungen und entwickeln in vitro und in vivo Modelle für die Suche nach therapeutischen Molekülen, sowie quantifizierbare klinische Marker für die Früherkennung und den Krankheitsverlauf neurodegenerativer Erkrankungen. Schwerpunkte sind die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), die Primäre Gehirnverkalkung (PBC; früher M. Fahr) sowie Parkinson-Syndrome. In der Humangenetik werden Hochdurchsatz-Sequenzierungsverfahren eingesetzt, um neue Krankheitsgene und Mutationen zu identifizieren. Die Pathogenese dieser Erkrankungen wird mit molekular- und zellbiologischen Standardmethoden sowie modernsten Techniken wie Single Nucleus Sequencing, Spatial Genomics und Transcriptomics untersucht. Ausgehend von neu identifizierten genetischen Krankheitsursachen werden entsprechende präklinische Modelle, zellfreie biochemische Ansätze und Zellkulturmethoden einschließlich kultivierter, aus Patient*innen-Stammzellen abgeleiteter humaner Motoneurone oder Astrozyten angewandt (Kooperation mit dem Hector Institut für Translationale Hirnforschung (HITBR) in Mannheim). Darüber hinaus hat sich der klinische Zweig der Sektion Neurodegeneration auch zu einem Zentrum für klinische Studien, insbesondere hinsichtlich ALS entwickelt. Ein wachsender Schwerpunkt auf die neurogenetische Erkrankung PBC umfasst ebenfalls sowohl mechanistische in vitro und in vivo Untersuchungen, Biomarkerentwicklung für PBC sowie das zunehmend überregional und international beachtete Patientenregister „Fahr-NET“.

Ziel ist es, durch eine translationale Strategie und die direkte Validierung von Forschungsergebnissen an Patientenbioproben neue therapeutische

The research groups in the Division for Neurodegenerative Diseases investigate the molecular genetics of neurodegenerative diseases and develop in vitro and in vivo models for the search of therapeutic molecules as well as quantifiable clinical markers for the early detection and progression of neurodegenerative diseases. The focus is on amyotrophic lateral sclerosis (ALS), primary brain calcification (PBC; formerly known as Fahr's disease) and Parkinson's disease. In human genetics, high-throughput sequencing is used to identify novel disease genes and mutations. The pathogenesis of these diseases is then studied using standard molecular and cell biology methods as well as cutting-edge techniques such as single-nucleus sequencing, spatial genomics and transcriptomics. Based on newly identified genetic causes of disease, appropriate preclinical models, cell-free biochemical approaches and cell culture methods are applied, including cultured human motor neurons or astrocytes derived from patient stem cells (cooperation with the Hector Institute for Translational Brain Research (HITBR) in Mannheim). In addition, the clinical branch of the Division for Neurodegenerative Diseases has become a center for clinical trials, particularly in ALS. A growing focus on the neurogenetic disease PBC also includes mechanistic in vitro and in vivo studies, biomarker development for PBC, and the increasingly nationally and internationally recognized patient registry “Fahr-NET”.

The goal is to identify new therapeutic targets and laboratory parameters for their validation in clinical trials through a translational strategy and direct validation of research findings in patient biosamples. In the area of clinical neurodegeneration, research is also being conducted to establish quantifiable markers for the early detection and progression

Angriffspunkte sowie Laborparameter für deren Validierung in klinischen Studien zu finden. Zudem wird im Bereich der klinischen Neurodegeneration an der Etablierung quantifizierbarer Marker für die Früherkennung und den Krankheitsverlauf der Parkinson-Krankheit und anderer neurodegenerativer Erkrankungen mit Schwerpunkt auf MRT-Bildgebung und neurophysiologischen Funktionsuntersuchungen geforscht. Hierzu wurden in der von PD Dr. Conrad 2023 gegründeten AG Klinische Neurodegeneration modernste Bildgebungsverfahren für die Parkinson-Krankheit (Neuromelanin-Imaging, Quantitative Suszeptibilitätskartierung und modernste Technologien zur Aufzeichnung von Augenbewegungen am Standort etabliert.

of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases, with a focus on MRI imaging and neurophysiological functional testing. To this end, state-of-the-art imaging techniques for Parkinson's disease (neuromelanin imaging, quantitative susceptibility mapping) and the latest technologies for recording eye movements have been established in the Clinical Neurodegeneration group founded by PD Dr. Conrad in 2023.

6.3.1. AG MOLEKULARE NEURODEGENERATION | MOLECULAR NEURODEGENERATION GROUP

Human- und Molekulargenetik der ALS:

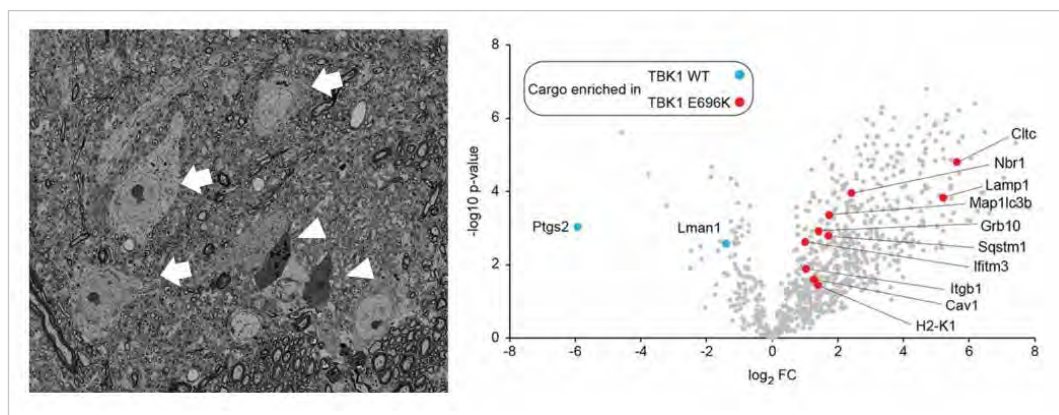
Die Sektion Neurodegeneration nutzt humangenetische Methoden, um Mutationen in neuen Krankheitsgenen zu identifizieren, die ALS oder PBC auslösen. Diese Erkenntnisse führen zu einer verbesserten Diagnostik, sowie zu neuen Krankheitsmodellen und neuen Einsichten in die Krankheitsentstehung. Basierend auf einem eigens generierten in vivo-Modell mit knock-in einer ALS TBK1-Mutation konnte gezeigt werden, dass Mutationen in der multifunktionalen Kinase TANK-binding kinase 1 (TBK1) zu einer lysosomalen Pathologie und Neurodegeneration, jedoch nicht zu Neuroinflammation führen (Brenner et al., J Exp Med, 2024). Mit Hilfe eines iPSC-abgeleiteten Motoneuron-Modells wurde der molekulargenetische Mechanismus von ALS-verursachenden Kinesin family member 5A (KIF5A)-Mutationen untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass KIF5A-Mutationen zu einer massiven

Human and molecular genetics of ALS:

The Division for Neurodegenerative Diseases uses human genetic methods to identify mutations in novel disease genes that cause ALS or PBC. These findings lead to improved diagnostics, new disease models and new insights into the pathogenesis of the disease. Using a specially generated in vivo model with a knock-in ALS TBK1 mutation, it was shown that mutations in the multifunctional TANK-binding kinase 1 (TBK1) lead to lysosomal pathology and neurodegeneration, but not to neuroinflammation (Brenner et al., J Exp Med, 2023). Using an iPSC-derived motor neuron model, the molecular genetic mechanism of ALS-causing Kinesin family member 5A (KIF5A) mutations was investigated. It was shown that KIF5A mutations lead to massive aggregation of the mutant KIF5A protein and act via a dominant toxic gain-of-function (Pant et al., EMBO Rep, 2022). The newly generated mouse models are

Aggregation des mutanten KIF5A Proteins führen und über eine dominante toxische „gain-of-function“ wirken (Pant et al., EMBO Rep, 2022). Die neu generierten Mausmodelle werden derzeit auch zur Untersuchung der Interaktion zwischen Krankheitsmutationen und Altern eingesetzt.

also being used to study the interaction between disease mutations and aging.



Lysosomale und motoneuronale Pathologie durch eine TBK1 Missense-Mutation. Elektronenmikroskopische Untersuchung des Rückenmarks von TBK1E696K/E696K Knock-in Mäusen. Pfeile zeigen auf intakte Motoneurone. Pfeilspitzen zeigen auf degenerierte Motoneurone (links). Organellen-spezifische Proximity-Labeling Proteomik (rechts) in murinen Fibroblasten zeigte eine deutliche Anreicherung von lysosomalen Proteinen in Autophagosomen als Folge einer Störung der Lysophagie durch TBK1E696K/E696K Knock-in Mutation (Kooperation mit Christian Behrends, Christian München und David Brenner). // Lysosomal and motor neuron pathology caused by a TBK1 missense mutation. Electron microscopy of the spinal cord of TBK1E696K/E696K knock-in mice. Arrows indicate intact motor neurons. Arrowheads point to degenerated motor neurons (left). Organelle-specific proximity labelling proteomics (right) in murine fibroblasts showed a clear accumulation of lysosomal proteins in autophagosomes as a result of a disruption of lysophagy by the TBK1E696K/E696K knock-in mutation (cooperation with Christian Behrends, Christian Munich and David Brenner). [Brenner et al., J Exp Med, 2024](#)

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- Brenner D, Sieverding K, Srinidhi J, Zellner S, Secker C, Yilmaz R, Dyckow J, Amr S, Ponomarenko A, Tunaboylu E, Douahem Y, Schlag JS, Rodríguez Martínez L, Kislinger G, Niemann C, Nalbach K, Ruf WP, Uhl J, Hollenbeck J, Schirmer L, Catanese A, Lobsiger CS, Danzer KM, Yilmazer-Hanke D, Münch C, Koch P, Freischmidt A, Fetting M, Behrends C, Parlato R, Weishaupt JH. A TBK1 variant causes autophagolysosomal and motoneuron pathology without neuroinflammation in mice. *J Exp Med*. 2024. 221(5):e20221190. doi: 10.1084/jem.20221190
- 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

- Megat S, [...], **Weishaupt J**, [...], Dupuis L. Integrative genetic analysis illuminates ALS heritability and identifies risk genes. *Nat Commun.* 2023. 14(1):8026. doi: 10.1038/s41467-023-43710-4
- Pant DC, Parameswaran J, Rao L, Loss I, Chilukuri G, **Parlato R**, Shi L, Glass JD, Bassell GJ, Koch P, Yilmaz R, Weishaupt JH, Gennerich A, Jiang J. ALS-linked KIF5A Δ Exon27 mutant causes neuronal toxicity through gain-of-function. *EMBO Rep.* 2022. 23(8):e54234. doi: 10.15252/embr.202154234
- Streit L, Kuhn T, Vomhof T, Bopp V, Ludolph AC, **Weishaupt JH**, Gebhardt JCM, Michaelis J, Danzer KM. Stress induced TDP-43 mobility loss independent of stress granules. *Nat Commun.* 2022. 13(1):5480. doi: 10.1038/s41467-022-32939-0
- van Rheenen W, [...], **Weishaupt JH**, **Brenner D**, [...], Veldink JH. Common and rare variant association analyses in amyotrophic lateral sclerosis identify 15 risk loci with distinct genetic architectures and neuron-specific biology. *Nat Genet.* 2022. doi: 10.1038/s41588-022-01020-3
- **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

Neue Biomarker für die Entwicklung von Therapien für neurodegenerative Erkrankungen:

In der Sektion Neurodegeneration werden neue Laborbiomarker zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs und des Therapieansprechens, aber auch zur Beurteilung der Pathogenität von Patientenmutationen eingesetzt. So konnte z. B. die Pathogenität einer der häufigsten bei ALS-Patienten gefundenen genetischen Varianten durch den Rückgang von Schädigungsmarkern unter Therapie mit einem gen-spezifischen Medikament nachgewiesen werden (Weishaupt et al., *Comm Med*, im Druck). Das Screening nach Biomarkern, die neuronale oder gliale Schädigungen bei PBC anzeigen, gibt Hinweise auf die Geschwindigkeit sowie die zelluläre Pathologie der Erkrankung (Schwahn et al., in Vorbereitung). Parallel dazu werden in enger Kooperation mit der Screening-Plattform ksilink in Strasbourg, Frankreich auch automatisierbare Stammzell-basierte Modelle und Bildgebungs-basierte Marker etabliert, die für ein effizientes Screening nach therapeutischen Molekülen gegen TBK1- und KIF5A-Mutationen geeignet sind.

Novel biomarkers for the development of therapies for neurodegenerative diseases:

In the Division for Neurodegenerative Diseases, new laboratory biomarkers are being used to assess disease progression and response to therapy, but also to assess the pathogenicity of mutations in patients. For example, the pathogenicity of one of the most common genetic variants found in ALS patients was demonstrated by the decrease in damage markers under therapy with a gene-specific drug (Weishaupt, Körtvelyessy et al., *Comm Med*, in press). Screening for biomarkers that indicate neuronal or glial damage in PBC provides information on the speed and cellular pathology of the disease (Schwahn et al., in preparation). In parallel, in close collaboration with the ksilink screening platform in Strasbourg, France, we are establishing automatable stem cell-based models and imaging-based markers for efficient screening of therapeutic molecules against TBK1 and KIF5A mutations.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- Buck E, Oeckl P, Grozdanov V, Bopp V, Kühlwein JK, Ruf WP, Wiesner D, Roselli F, Weishaupt JH, Ludolph AC, Otto M, Danzer KM. Increased NF-L levels in the TDP-43G298S ALS mouse model resemble NF-L levels in ALS patients. *Acta Neuropathol.* 2022. 144(1):161-164. doi: 10.1007/s00401-022-02436-1
-

6.3.2. AG KLINISCHE NEURODEGENERATION | CLINICAL NEURODEGENERATION GROUP

Erweiterung der klinischen Kohorten:

Der Ausbau der klinischen Kohorten für die Parkinson und PBC wird im kommenden Jahr in Kooperation mit der Klinik für Augenheilkunde (Prof. Robert P. Finger) um die optische Kohärenztomographie als nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur Erkennung struktureller Veränderungen im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen ergänzt. Darüber hinaus wird im Rahmen von Verbundprojekten (MND-NET) die diagnostische Wertigkeit der quantitativen strukturellen Bildgebung (QSM) für die ALS-Diagnostik untersucht. Im Oktober 2023 veranstaltete die Sektion Neurodegeneration anlässlich ihres dreijährigen Bestehens ein klinisch-wissenschaftliches Symposium zur Parkinson-Krankheit. In diesem Rahmen berichteten Forscher der UMM und überregional anerkannte Experten über Neuerungen und Perspektiven in der Frühdiagnostik und Therapie der Parkinson-Krankheit.

Expanding clinical cohorts:

The expansion of the Parkinson's and PBC clinical cohorts will be complemented in the coming year, in collaboration with the Department of Ophthalmology (Prof. Robert P. Finger), by the addition of optical coherence tomography as a non-invasive imaging modality to detect structural changes in neurodegenerative diseases. In addition, the diagnostic value of quantitative structural imaging (QSM) for the diagnosis of ALS is being investigated in collaborative projects (MND-NET). On the occasion of its third anniversary, the Neurodegeneration Section organised a clinical-scientific symposium on Parkinson's disease. At this event, researchers from the UMM and nationally recognised experts reported on innovations and perspectives in the early diagnosis and treatment of Parkinson's disease.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

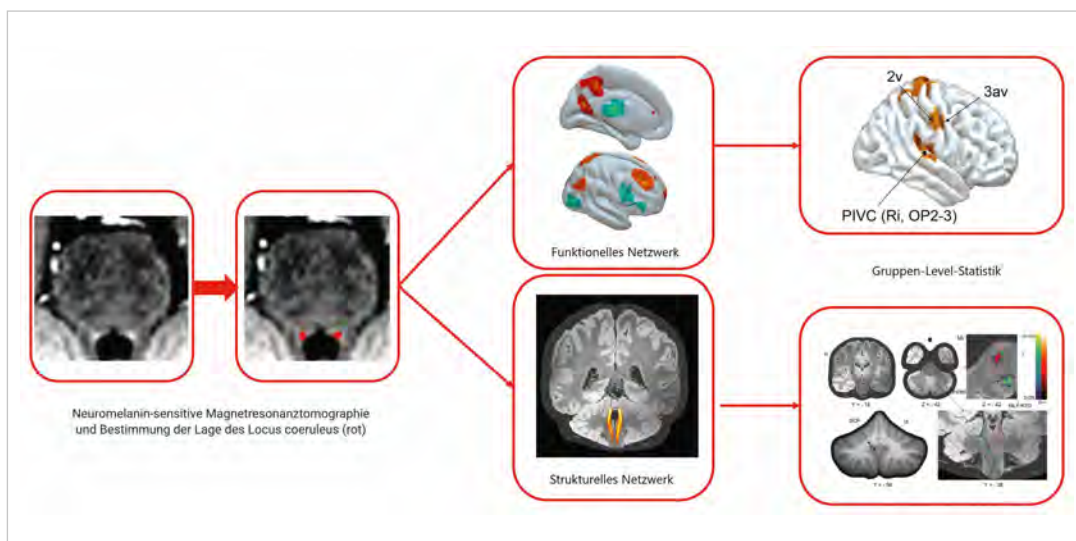
- **Conrad J, Baier B, Eberle L, Ruehl RM, Boegle R, Zwergal A, Dieterich M.** Network architecture of verticality processing in the human thalamus. *Ann Neurol.* 2023. 94(1):133-145. doi: 10.1002/ana.26652
- **Conrad J, Huppert A, Ruehl RM, Wuehr M, Schniepp R, Zu Eulenburg P.** Disability in cerebellar ataxia syndromes is linked to cortical degeneration. *J Neurol.* 2023. 270(11):5449-5460. doi: 10.1007/s00415-023-11859-z

Klinische Therapiestudien:

Die Sektion Neurodegeneration hat sich als Studienstandort für ALS-Therapiestudien etabliert. Für eine kürzlich abgeschlossene Phase III-Studie rekrutierte die Mannheimer Sektion Neurodegeneration deutschlandweit die größte Anzahl an Patient*innen. Die Sektion Neurodegeneration ist eines der wenigen ALS-Zentren, das eine Gen-spezifische intrathekale Therapie bei Patientinnen mit einer Mutation im Gen SOD1-Gen durchführt. Darüber hinaus konnte sich die Sektion Neurodegeneration in Kooperation mit der Abteilung für Gerontopsychiatrie am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (Prof. Lutz Frölich) als Studienstandort für eine Studie zur Modifikation des Krankheitsverlaufs bei mild cognitive impairment und früher Alzheimer-Erkrankung qualifizieren.

Clinical therapy trials:

The Division for Neurodegenerative Diseases has established itself as a study centre for ALS therapy trials. The Division for Neurodegenerative Diseases in Mannheim recruited the largest number of patients in Germany for a recently completed phase III trial. The Division for Neurodegenerative Diseases is one of the few ALS centres performing gene-specific intrathecal therapy in patients with a mutation in the SOD1 gene. In addition, in collaboration with the Department of Gerontopsychiatry at the Central Institute of Mental Health (Prof. Lutz Frölich), the Division for Neurodegenerative Diseases has qualified as a study site for a study on modifying the course of mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease.





KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt | PD Dr. med. Julian Conrad

jochen.weishaupt@umm.de | julian.conrad@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/forschung/forschungsschwerpunkte/neurodegeneration/

MITARBEITER*INNEN | STAFF

Paula Barthel (Assistenzärztin | Resident) ▪ PD Dr. med. David Brenner (Neurologe bis 03/2022 | Neurologist until 03/2022) ▪ Vincent Buffler (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ PD Dr. med. Julian Conrad (Oberarzt | Senior Physician) ▪ Petra Denzer (Atemtherapeutin | Respiratory therapist) ▪ Ketrin Dimco (Naturwissenschaftliche Doktorandin | PhD Student) ▪ Yasmin Douahem (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Lukas Eckrich (BTA | BTA) ▪ Sophie Hebestreit (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Jasper Hesebeck-Brinckmann (Assistenzarzt | Resident) ▪ Madeleine Hohaus (Study Nurse | Study Nurse) ▪ Antje Knehr (Neurogenetik-Koordinatorin | Neurogenetic coordination) ▪ Dr. rer. nat. Seyed Babak Loghmani (Postdoktorand | Postdoctoral scientist) ▪ Isabel Loss (Naturwissenschaftliche Doktorandin | PhD student) ▪ Diana Meyer (Study Nurse | Study Nurse) ▪ Dr. rer. nat. Rosanna Parlato (Leitende Wissenschaftlerin | Senior scientist) ▪ Julian Pfeiffer (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Bertrand Popa (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Jakob Riffel (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Janine Schwahn (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Melita Simic (Biologisch-technische Assistentin | Biological-technical assistant) ▪ Parmpreet Singh (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Jahnavi Srinidhi (Naturwissenschaftliche Doktorandin | PhD Student) ▪ Alexandra Stanek (Sektionsassistentin | Secretary) ▪ Jonathan Uhl (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Dr. med. Ivan Valkadinov (Assistenzarzt | Resident) ▪ Kanchi Weishaupt (Assistenzärztin | Resident) ▪ Frank Willkomm (Atemtherapeut | Respiratory therapist) ▪ Dr. rer. nat. Rüstem Yilmaz (Postdoktorand bis 12/2023 | Postdoctoral scientist until 12/2023)

FÖRDERINSTITUTIONEN | FUNDING INSTITUTIONS

BMBF ▪ Schwiete-Stiftung ▪ DFG ▪ Intramurale Förderung



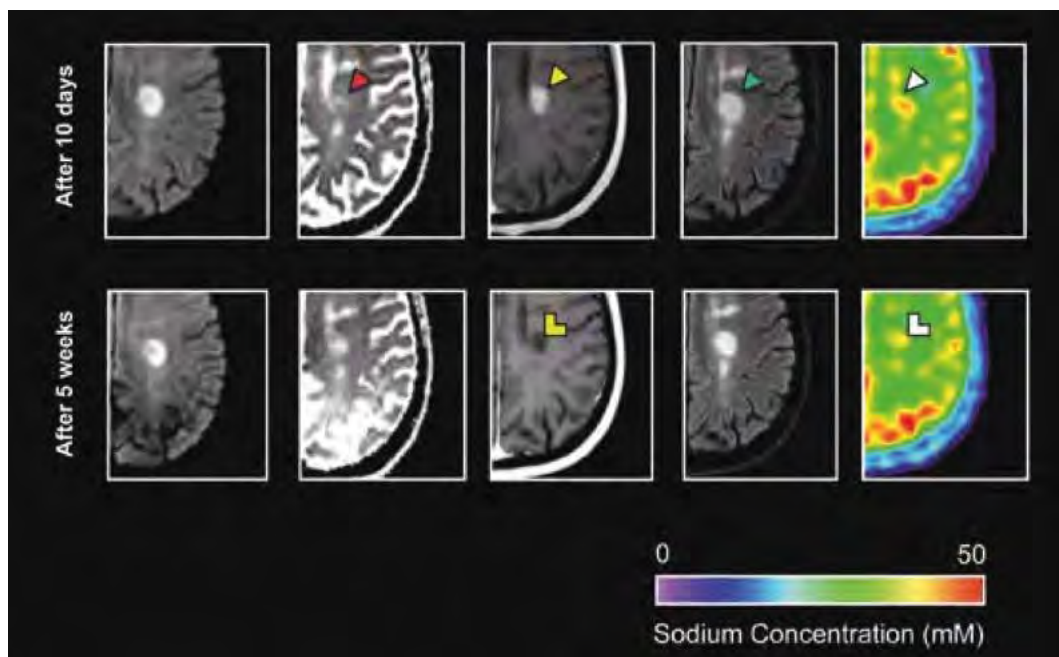
6.4. NEUROLOGISCHE MR-BILDGEBUNG | NEURO- LOGICAL MR IMAGING

Natrium-MRT

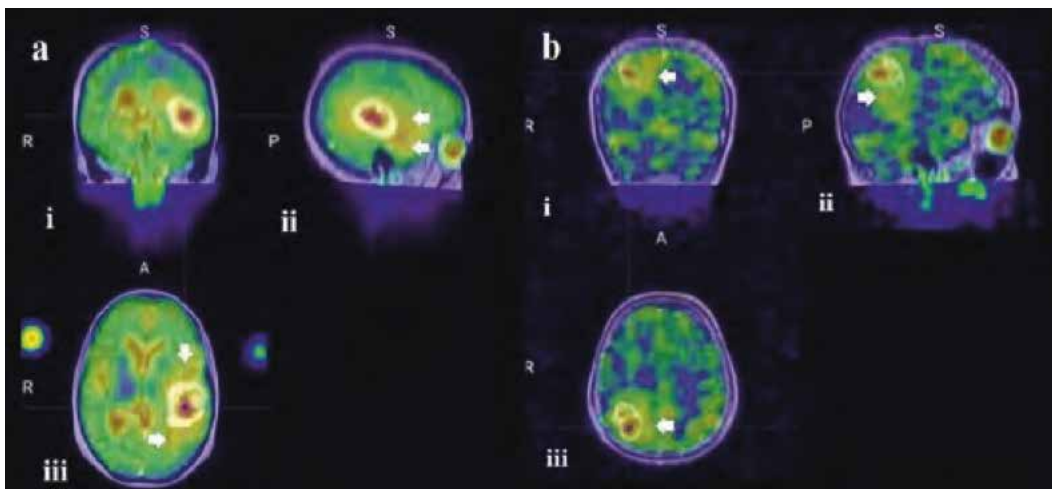
Die Natrium-MRT-Bildgebung ermöglicht die Charakterisierung von gesundem Hirngewebe und pathologischen Veränderungen in einer zusätzlichen Dimension. Wir haben die Gehirne gesunder Kontrollpersonen und die Läsionsmerkmale von MS-Läsionen und Glioblastomen genauer analysiert. Die ödematöse MS-Läsion, die Kontrastmittel aufnimmt, zeigt regelmäßig die höchsten Natriumwerte (siehe Abbildung). Das Natriumsignal ist in den ödematösen Gewebsbereichen stark erhöht. Der weite extrazelluläre Raum in dieser Situation kann mit hoher Sensitivität dargestellt werden. Deshalb haben wir

Sodium MRI

Sodium MR imaging allows characterization of healthy brain tissue and pathological changes in an additional dimension. We analyzed the brains of healthy controls and the lesion characteristics of MS lesions and glioblastomas. The edematous MS lesion that regularly receives contrast shows the highest sodium levels (see Figure). The sodium signal is greatly enhanced in the edematous tissue areas. The large extracellular space in this situation can be imaged with high sensitivity. We therefore examined the changes in sodium concentration during wakefulness and sleep in healthy subjects. There



Darstellung einer akuten Kontrastmittel-aufnehmenden MS Läsion mit Zeichen eines vasogenen Ödems (obere Reihe; deutlich erhöhtes Natriumsignal (Pfeil)). Nach Abklingen der akuten Entzündungsaktivität und Rückgang des vasogenen Ödems ist auch der Natriumanstieg im Verlauf wieder rückläufig. // Illustration of an acute contrast-enhancing MS lesion with signs of vasogenic edema (top row; significantly increased sodium signal (arrow)). As the acute inflammatory activity subsides and the vasogenic edema regresses, the sodium increase decreases over time.



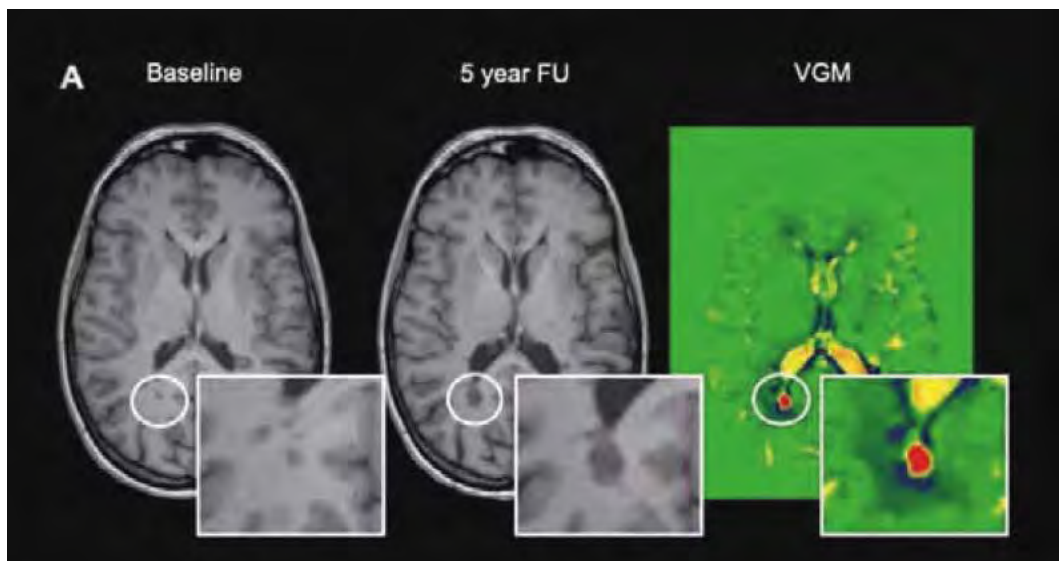
Koronare (i), sagittale (ii) und axiale (iii) Ansichten der farbkodierten ^{23}Na -MR-Bildgebung von zwei Patient*innen, die mit T1w-MPRAGE- bzw. T1-Gadolinium-verstärkten 1H-MR-Bildgebungssequenzen ko-registriert und digital überlagert wurden. Die höchste ^{23}Na -SI (rote Farbe) ist in Bereichen zu sehen, die dem pseudozystischen T1-hypointensen Zentrum der kontrastmittelverstärkten Läsion entsprechen. // Coronal (i), sagittal (ii), and axial (iii) views of color-coded ^{23}Na MR images of two patients co-registered with T1w MPRAGE and T1 gadolinium-enhanced 1H MR imaging sequences, respectively, were digitally overlaid. The highest ^{23}Na -SI (red color) is seen in areas corresponding to the pseudocystic T1 hypointense center of the contrast-enhanced lesion.

bei gesunden Probanden die Veränderungen der Natriumkonzentration im Wachzustand und im Schlaf untersucht. Es zeigte sich tatsächlich ein Unterschied mit einem Natriumanstieg während des Schlafes (Napping) im Vergleich zum Wachzustand. Dies ist wahrscheinlich auf den engeren extrazellulären Raum im Wachzustand zurückzuführen. Insofern ist ein Einblick in die Dynamik des glymphatischen Systems des ZNS möglich. In diesen Projekten besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Computerunterstützte Klinische Medizin.

Bei der Analyse von sieben Patient*innen mit Glioblastom und konventionellem und Natrium-MRT fand sich ein stark erhöhtes Natriumsignal im pseudozystisch umgewandelten Zentrum der Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen. Das umgebende, vermutlich ödematös veränderte Gewebe zeigte ein weniger stark erhöhtes Natriumsignal.

was indeed a difference with an increase in sodium during sleep (napping) compared to wakefulness. This is probably due to the narrower extracellular space during wakefulness. This provides insight into the dynamics of the glymphatic system of the CNS. In these projects there is a close cooperation with the Chair of Computer-Assisted Clinical Medicine.

In the analysis of seven patients with glioblastoma and conventional and sodium MRI, a strongly increased sodium signal was found in the pseudocystically transformed center of the contrast-enhancing lesions. The surrounding, presumably edematous tissue showed a less pronounced increased sodium signal.



Beispiel einer sich langfristig über einen Zeitraum von fünf Jahren vergrößerten Läsion, deren Ausdehnung im VGM-Bild rot dargestellt ist. Im Gegensatz dazu ist die Gewebeschrumpfung in kühlem Blau zu sehen. Die Randbereiche der Hinterhörner der Seitenventrikel zeigen eine Gewebeschrumpfung, während der Liquorraum an Ausdehnung zugenommen hat. // Example of a long-term enlarging lesion over a period of five years, the extent of which is shown in red in the VGM image. In contrast, tissue shrinkage is shown in cool blue. The margins of the posterior horns of the lateral ventricles show tissue shrinkage while the CSF space has increased in size. [Weber et al., Mult Scler Relat Disord, 2022](#)

Voxel-Guided Morphometry (VGM)-Analysen

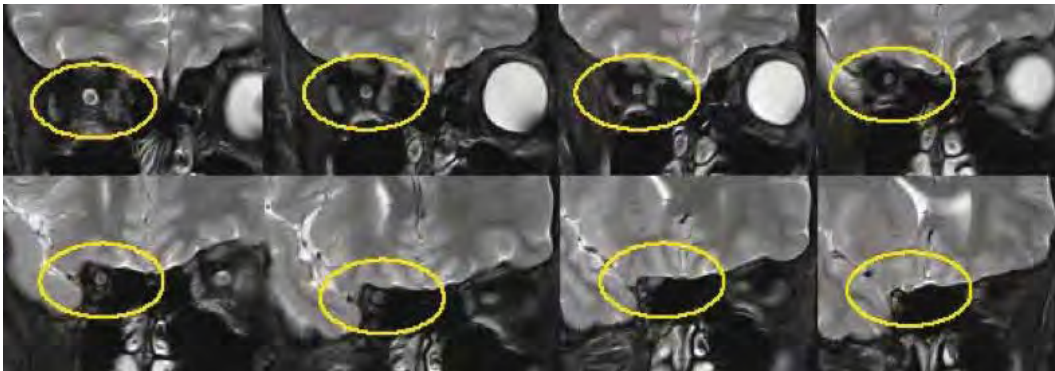
VGM-Analysen ermöglichen einen detaillierten Vergleich der Entwicklung von MS-Läsionen, um chronisch entzündliche und heilende Läsionen von stabilen Läsionen zu unterscheiden.

Im Rahmen des Projektes „Entwicklung und Integration einer neuen Magnetresonananzanalyse-methode basierend auf Voxel-guided Morphometry (VGM) zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität bei Patient*innen mit Multipler Sklerose (MS)“ wurde der sehr zeitaufwendige VGM-Algorithmus durch den Einsatz von KI weiterentwickelt (in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Ing. Frank G. Zöllner und Alena Schnurr (Lehrstuhl für Computerunterstützte Klinische Medizin), Dr. rer. nat. Andreas Dabringhaus und Dr. med. Matthias Kraemer (Brainalyze GbR),

Voxel-Guided Morphometry (VGM) analysis

VGM analysis allows detailed comparison of MS lesion evolution to distinguish chronic inflammatory and healing lesions from stable lesions.

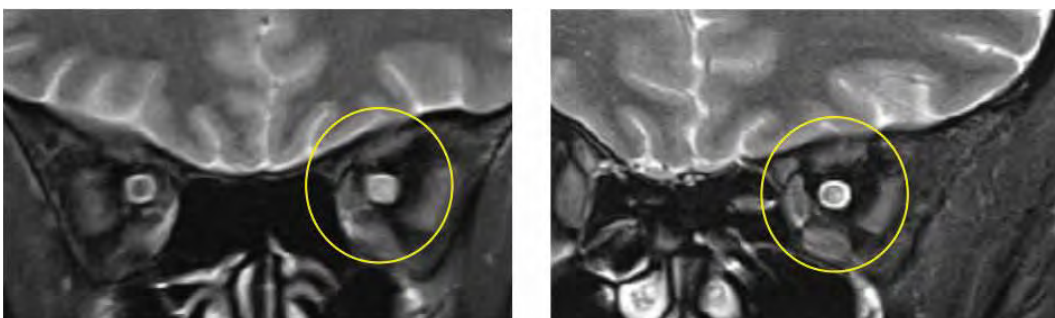
As part of the project “Development and integration of a new magnetic resonance analysis method based on Voxel Guided Morphometry (VGM) for the assessment of disease activity in patients with multiple sclerosis (MS)”, the very time-consuming VGM algorithm was further developed through the use of AI. In cooperation with Prof. Dr. Ing. Frank G. Zöllner, Alena Schnurr (Chair of Computer-Assisted Clinical Medicine), Dr. rer. nat. Andreas Dabringhaus and Dr. med. Matthias Kraemer (Brainalyze GbR), Dr. rer. nat. Johannes Gregori (mediri GmbH) and Mr. Raimar Kern (MedicalSyn GmbH, Stuttgart). Using two



Schräg koronare, senkrecht zum Verlauf des rechten Nervus opticus positionierte hochaufgelöste fettunterdrückte T2-gewichtete Messung. Die reduzierten Partialvolumeneffekte zeigen mehr Details des Nervus opticus und des umgebenden Liquorraumes, der physiologischerweise etwas weiter hinter dem Augapfel liegt als in den hinteren Abschnitten der Orbita. Der runde Nervus opticus verändert beim Durchtritt durch den Canalis opticus leicht seine Form und erscheint oval. // Oblique coronal high-resolution fat-suppressed T2-weighted measurement positioned perpendicular to the course of the right optic nerve. The reduced partial volume effects show more detail of the optic nerve and the surrounding cerebrospinal fluid space, which is physiologically slightly further behind the eyeball than in the posterior sections of the orbit. The round optic nerve changes its shape slightly as it passes through the optic canal and appears oval.

Dr. rer. nat. Johannes Gregori (mediri GmbH) und Raimar Kern (MedicalSyn GmbH). Anhand von zwei Trainingsdatensätzen konnte in iterativen Teilarbeiten ein KI-gestützter VGM-Algorithmus erstellt werden. Tatsächlich ist der neue KI-Algorithmus deutlich schneller und kann die übliche Rechenzeit massiv verkürzen.

training data sets, an AI-based VGM algorithm was developed in iterative sub-works. In fact, the new AI algorithm is significantly faster and can massively reduce the usual computation time. Computation time of Deep VGM was 99.62% shorter than VGM.



Konventionelle koronare (links) und schräg koronare (rechts), senkrecht zum Verlauf des rechten Nervus opticus positionierte hochaufgelöste fettunterdrückte T2-gewichtete Messung. Die reduzierten Partialvolumeneffekte zeigen mehr Details und die partielle hyperintense Läsion des Nervus opticus. // Conventional coronal (left) and oblique coronal (right) high-resolution fat-suppressed T2-weighted measurement positioned perpendicular to the course of the right optic nerve. The reduced partial volume effects show more detail and the partial hyperintense lesion of the optic nerve.

Untersuchungen des Nervus opticus (Sehnerv)

Der Nervus opticus stellt einen wichtigen Teil des visuellen Systems dar, der insbesondere in systematischen Studien bei MS und NMO Einblicke in die Pathophysiologie entzündlich-demyelinisierender Erkrankungen liefern kann. Zur detaillierteren Darstellung der vorderen Sehbahn bei normalen Kontrollprobanden haben wir eine neue Messtechnik eingesetzt, die auch partielle Läsionen des Nervus opticus in der koronaren Darstellung erlaubt (Abbildung).

Optic nerve studies

The optic nerve is an important part of the visual system that can provide insight into the pathophysiology of inflammatory-demyelinating diseases, particularly in systematic studies of MS and NMO. For a more detailed representation of the anterior visual pathway in normal control subjects, we used a new measurement technique that allows partial lesions of the optic nerve in the coronal view (Figure).

WEITERE AKTIVITÄTEN | FURTHER ACTIVITIES

- Mitarbeit an der Weiterentwicklung von MRT Richtlinien bei der Untersuchung von MS-Patient*innen und neurologischen Erkrankungen im GBA.
- Zweitmeinungsbeurteilung von PML Verdachtsfällen bei multipler Sklerose und von ARIA Verdachtsfällen beim M. Alzheimer.
- Mitarbeit an den Empfehlungen zur Untersuchungstechnik bei PML in Forschungsstudien (NIH Initiative).
- Assoziiertes deutsches Zentrum (Host Institution Basel) in MAGNIMS Forschungsprojekten (www.magnims.eu/)
- Participation in the further development of MRI guidelines for the examination of MS patients and neurological diseases in the GBA
- Second opinion evaluation of suspected PML cases in multiple sclerosis and suspected ARIA cases in Alzheimer's disease
- Participation in the recommendations for examination techniques for PML in research studies (NIH initiative)
- Associated German center (host institution Basel) in MAGNIMS research projects (www.magnims.eu/)

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Achim Gass

Professur für Neurologische Bildgebung | Professorship for neurological imaging

phone +49 621/383-3553 | fax +49 621/383-3807

achim.gass@medma.uni-heidelberg.de

www.umm.de/neurologische-klinik/neurologische-bildgebung/



AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- Eisele P, Wittayer M, Weber CE, Platten M, Schirmer L, Gass A. Impact of disease-modifying therapies on evolving tissue damage in iron rim multiple sclerosis lesions. *Mult Scler*. 2022. 28(14):2294-2298. doi: 10.1177/13524585221106338
 - Weber CE, Wittayer M, Kraemer M, Dabringhaus A, Bail K, Platten M, Schirmer L, Gass A, Eisele P. Long-term dynamics of multiple sclerosis iron rim lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2022. 57:103340. doi: 10.1016/j.msard.2021.103340
 - Wenzel N, Wittayer M, Weber CE, Schirmer L, Platten M, Gass A, Eisele P. MRI predictors for the conversion from contrast-enhancing to iron rim multiple sclerosis lesions. *J Neurol*. 2022. 269(8):4414-4420. doi: 10.1007/s00415-022-11082-2
 - Nold AK, Wittayer M, Weber CE, Platten M, Gass A, Eisele P. Short-term brain atrophy evolution after initiation of immunotherapy in a real-world multiple sclerosis cohort. *J Neuroimaging*. 2023. 33(6):904-908. doi: 10.1111/jon.13146
 - Wenzel N, Wittayer M, Weber CE, Platten M, Gass A, Eisele P. Multiple sclerosis iron rim lesions are linked to impaired cervical spinal cord integrity using the T1/T2-weighted ratio. *J Neuroimaging*. 2023. 33(2):240-246. doi: 10.1111/jon.13076
 - 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
 - Wittayer M, Weber CE, Krämer J, Platten M, Schirmer L, Gass A, Eisele P. Exploring (peri-) lesional and structural connectivity tissue damage through T1/T2-weighted ratio in iron rim multiple sclerosis lesions. *Magn Reson Imaging*. 2023. 95:12-18. doi: 10.1016/j.mri.2022.10.009
 - Raj A, Gass A, Eisele P, Dabringhaus A, Kramer M, Zöllner FG. A generalizable deep voxel-guided morphometry algorithm for the detection of subtle lesion dynamics in multiple sclerosis. *Front Neurosci*. 2024. 18:1326108. doi: 10.3389/fnins.2024.1326108
-

MITARBEITER*INNEN | STAFF

Noémia Cremer (Medizinische Doktorandin | MD student) ■ Julia Dzimiera (Medizinische Doktorandin | MD student) ■ Prof. Dr. med. Philipp Eisele (Oberarzt | Senior physician) ■ Sebastian Kläs (Medizinischer Doktorand | MD student) ■ Dipl.-Inform. Christina Roßmanith (Informatikerin | Computer scientist) ■ Petra Stoiber (MTRA | MTRA) ■ Myriam Utting (Medizinische Doktorandin | MD student) ■ Prof. Dr. med. Kristina Szabo (Leitende Oberärztin | Managing executive consultant)

FÖRDERINSTITUTIONEN | FUNDING INSTITUTIONS

Wirtschaftsministerium Baden-Württemberg

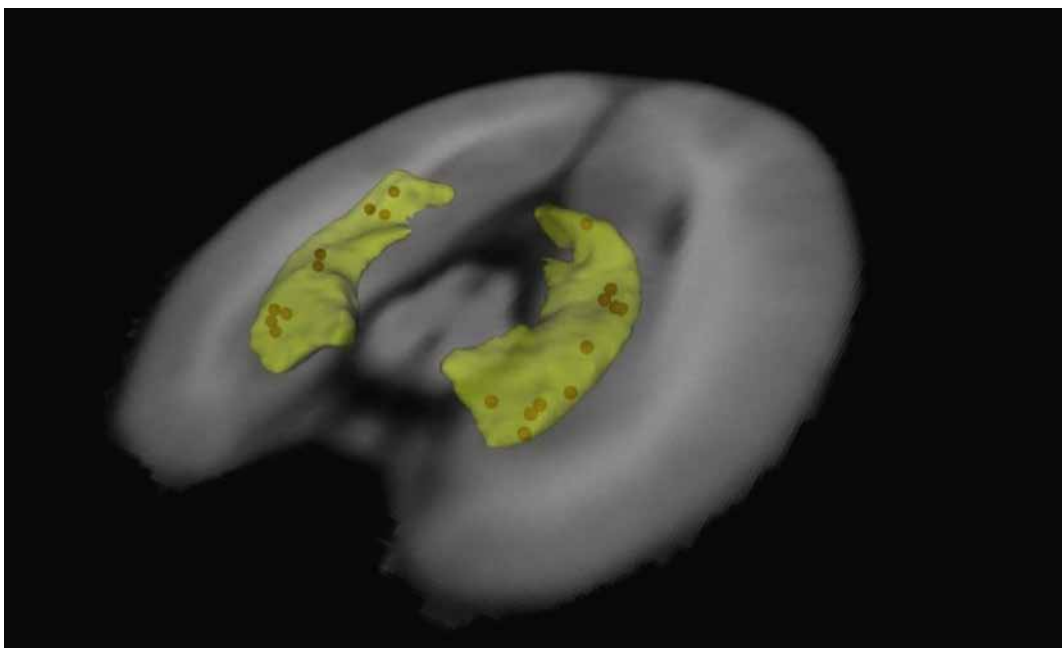
6.4.1. LERNEN UND GEDÄCHTNIS | LEARNING AND MEMORY

Die Aktivitäten der Arbeitsgruppe konzentrieren sich auf die transiente globale Amnesie (TGA) aus klinischer, neuropsychologischer und bildgebender Perspektive. Unsere Gruppe hat eine der weltweit größten prospektiven TGA-Datenbanken aufgebaut und vereint langjährige Expertise auf diesem Gebiet. Als eine der ersten konnten wir DWI-hyperintense hippocampale Läsionen im MRT als entitätsspezifischen bildgebenden Befund bei TGA-Patient*innen demonstrieren und die Relevanz der MRT insbesondere bei jenen Patient*innen zeigen, bei denen eine relevante diagnostische Restunsicherheit besteht.

Aktuell wird in einem in Kooperation mit der Abteilung für Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit

The group focuses on transient global amnesia (TGA) from a clinical, neuropsychological and imaging perspective. Our group has established one of the world's largest prospective TGA databases and combines many years of expertise in this field. We were one of the first to demonstrate DWI-hyperintense hippocampal lesions on MRI as an entity specific imaging finding in TGA patients and to show the relevance of MRI, especially in those patients with relevant residual diagnostic uncertainty.

We are currently analyzing polygenic risk scores in TGA patients in collaboration with the Department of Genetic Epidemiology in Psychiatry at the Central Institute of Mental Health in Mannheim. We hope that this will provide insights into the aetiology and



3D-Volumetrie des Hippokampus mit schematischer Überlagerung der akuten TGA Läsionen aus einem Kollektiv von 13 TGA-Patienten. // 3D volumetry of the hippocampus with schematic overlay of acute TGA lesions from a collective of 13 TGA patients.

in Mannheim eine Analyse polygener Risikoscores bei TGA-Patient*innen durchgeführt. Dadurch hoffen wir uns Einblicke in die bislang unzureichend geklärte Ätiologie bzw. Pathophysiologie der TGA. Weiterhin steht eine Studie kurz vor dem Abschluss, in der die Bedeutung des Hippocampus für den semantischen Gedächtnisabruf untersucht wird. Hierbei werden Patient*innen in der sowohl in der Akutphase der TGA als auch im Verlauf umfassend neuropsychologisch getestet.

pathophysiology of TGA, which are still poorly understood. In addition, a study investigating the role of the hippocampus in semantic memory retrieval is nearing completion. Patients are being extensively neuropsychologically assessed both in the acute phase of TGA and during its course.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Kristina Szabo

kristina.szabo@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/neurologische-bildgebung/lernen-und-gedaechtnis-neuroplastizitaet/



AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- Sandikci V, Ebert A, Zurwesten L, Platten M, Szabo K, Hoyer C. The remains of the day: neuropsychological findings in postacute transient global amnesia. *J Neurol*. 2022. 269(9):4764-4771. doi: 10.1007/s00415-022-11110-1
- Sandikci V, Ebert A, Hoyer C, Platten M, Szabo K. Impaired semantic memory during acute transient global amnesia. *J Neuropsychol*. 2022. 16:149-160. doi: 10.1111/jnp.12251
- Wittayer M, Hoyer C, Roßmanith C, Platten M, Gass A, Szabo K. Hippocampal subfield involvement in patients with transient global amnesia. *J Neuroimaging*. 2022. 32:264–267. doi: 10.1111/jon.12973
- Sander D, Bartsch T, Connolly F, Enzinger C, Fischer U, Nellesen N, Poppert H, Szabo K, Topka H. Guideline “Transient Global Amnesia (TGA)” of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie): S1-guideline. *Neurol Res Pract*. 2023. 5(1):15. doi: 10.1186/s42466-023-00240-0. Correction: 2023. 5(1):64. doi: 10.1186/s42466-023-00296-y

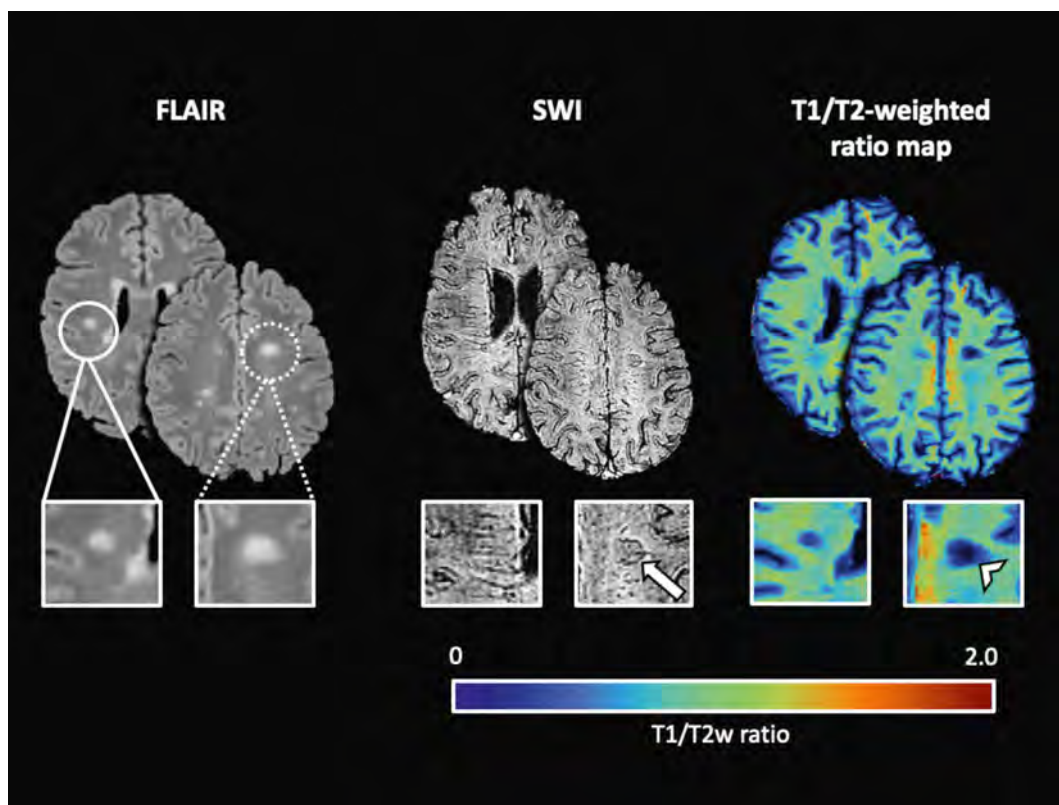
MITARBEITER*INNEN | STAFF

Dr. rer. nat. Anne Ebert (Neuropsychologin | Neuropsychologist) ▪ Prof. Dr. med. Achim Gass (Oberarzt | Senior physician) ▪ PD Dr. med. Carolin Hoyer (Oberärztin | Senior physician) ▪ Sarah Oßwald (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Dipl.-Inform. Christina Roßmanith (Informatikerin | Computer scientist) ▪ Vesile Sandikci (Neuropsychologin | Neuropsychologist) ▪ Petra Stoiber (MTA | MTA)

6.4.2. ARBEITSGRUPPE QUANTITATIVE MR-BILD- GEBUNG | RESEARCH TEAM MR IMAGING

Ziel der Arbeitsgruppe „Quantitative MR-Bildgebung“ ist die Charakterisierung von (mikrostrukturellen) Gewebeeränderungen mittels innovativer multi-parametrischer MRT bei neurologischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems mit dem Schwerpunkt Multiple Sklerose (MS).

The aim of the Quantitative MR Imaging group is to characterize (microstructural) tissue changes in neurological diseases of the central nervous system with a focus on multiple sclerosis (MS) using innovative multi-parametric MRI.



Von links nach rechts: Fluid-attenuated Inversion Recovery (FLAIR), suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) und semiquantitative T1/T2-Ratio Maps zeigen repräsentative Beispiele einer Eisenringläsion (iron rim lesion (IRL), gepunkteter Kreis) und eine Nicht-IRL (geschlossener Kreis). Untere Reihe: Vergrößerungen der entsprechenden Läsionen. Die Eisenringläsion (Pfeil in SWI) weist niedrigere T1/T2-Ratio Werte im Sinne einer stärkeren Gewebedestruktion auf (Pfeilspitze).
// From left to right: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), susceptibility-weighted imaging (SWI), and semiquantitative T1/T2 ratio maps show representative examples of an iron rim lesion (IRL) (dotted circle) and a non-IRL (closed circle). Bottom row: magnifications of the corresponding lesions. The iron rim lesion (arrow in SWI) shows lower T1/T2 ratio values in the context of greater tissue destruction (arrowhead).

Wenzel et al., Neuroimaging, 2023

Hierfür setzen wir moderne Messtechniken (u. a. diffusions-gewichtete MRT, Natrium (^{23}Na) MRT, MR-Fingerprinting, suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI)) und entsprechende Nachbearbeitungsanalysen (u. a. Hirnatrophieanalyse, Texturanalyse, Voxel-basierte Morphometrie (VBM)) ein. Der multiparametrische Ansatz ermöglicht Einblicke in die pathophysiologischen Abläufe von Krankheitsprozessen auf zellulärer und subzellulärer Ebene und damit die Erfassung pathologischer Veränderungen.

Ein aktueller Forschungsschwerpunkt ist die Charakterisierung chronisch aktiver MS-Läsionen. Als „chronisch aktiv“ werden chronische, nicht kontrastmittelaufnehmende Läsionen bezeichnet, die eine fokale Entzündungsaktivität entwickeln und aufrechterhalten. Sie sind gekennzeichnet durch fortschreitende Gewebeschädigung, Verlust von Axonen, Neurodegeneration und chronische Entzündung. Im Randbereich, der sich in vivo als hypointenser Ring in der SWI darstellt (sog. „iron rim lesions“), befinden sich im Rahmen der aktiven Demyelinisierung eisenbeladene Makrophagen sowie reaktive Astrozyten.

In aktuellen Studien untersuchten wir den Zusammenhang zwischen chronisch aktiven Läsionen, klinischen, Liquor- und MRT-Parametern bei Patient*innen mit Multipler Sklerose. Insbesondere konnten wir zeigen, dass chronisch aktive Läsionen eine ausgeprägte Gewebeschädigung aufweisen und mit dem klinischen Behinderungsgrad assoziiert sind.

To this end, we use advanced measurement techniques (including diffusion-weighted MRI, sodium (^{23}Na) MRI, MR fingerprinting, susceptibility-weighted imaging (SWI)) and corresponding post-processing analyses (including brain atrophy analysis, texture analysis, voxel-based morphometry (VBM)). The multi-parametric approach provides insight into the pathophysiological processes of diseases at the cellular and subcellular level and thus allows the detection of pathological changes.

A current research focus is the characterization of chronically active MS lesions. “Chronically active” refers to chronic, non-contrast enhancing lesions that develop and maintain focal inflammatory activity. They are characterized by progressive tissue damage, axonal loss, neurodegeneration and chronic inflammation. In the rim area, which appears in vivo as a hypointense ring on SWI (so-called “iron rim lesions”), iron-loaded macrophages and reactive astrocytes are present in the context of active demyelination.

In recent studies, we investigated the relationship between chronic active lesions and clinical, CSF and MRI parameters in patients with multiple sclerosis. In particular, we were able to show that chronic active lesions show pronounced tissue damage and are associated with the degree of clinical disability.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Philipp Eisele

philipp.eisele@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/neurologische-bildgebung/quantitative-mr-bildgebung/



AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- **Weber CE, Wittayer M, Kraemer M, Dabringhaus A, Bail K, Platten M, Schirmer L, Gass A, Eisele P.** Long-term dynamics of multiple sclerosis iron rim lesions. *Mult Scler Relat Disord.* 2022. 57:103340. doi: 10.1016/j.msard.2021.103340
 - **Wenzel N, Wittayer M, Weber CE, Schirmer L, Platten M, Gass A, Eisele P.** MRI predictors for the conversion from contrast-enhancing to iron rim multiple sclerosis lesions. *J Neurol.* 2022. 269(8):4414-4420. doi: 10.1007/s00415-022-11082-2
 - **Nold AK, Wittayer M, Weber CE, Platten M, Gass A, Eisele P.** Short-term brain atrophy evolution after initiation of immunotherapy in a real-world multiple sclerosis cohort. *J Neuroimaging.* 2023. 33(6):904-908. doi: 10.1111/jon.13146
 - **Wenzel N, Wittayer M, Weber CE, Platten M, Gass A, Eisele P.** Multiple sclerosis iron rim lesions are linked to impaired cervical spinal cord integrity using the T1/T2-weighted ratio. *J Neuroimaging.* 2023. 33(2):240-246. doi: 10.1111/jon.13076
 - **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
 - **Wittayer M, Weber CE, Krämer J, Platten M, Schirmer L, Gass A, Eisele P.** Exploring (peri-) lesional and structural connectivity tissue damage through T1/T2-weighted ratio in iron rim multiple sclerosis lesions. *Magn Reson Imaging.* 2023. 95:12-18. doi: 10.1016/j.mri.2022.10.009
-

MITARBEITER*INNEN | STAFF

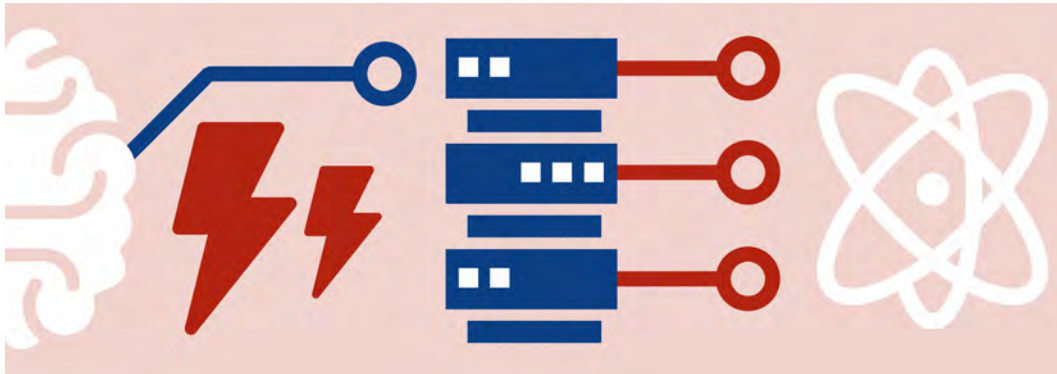
Prof. Dr. med. Achim Gass (Professur für Neurologische Bildgebung | Professorship for neurological imaging)
▪ Marie Kleinsorge (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Dr. med. Ann-Kathrin Nold (Assistenzärztin | Resident) ▪ Julia Pfirrmann (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Friederike Rarbach (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Matthias Reichl (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Dipl.-Inform. Christina Roßmanith (Informatikerin | Computer scientist) ▪ Petra Stoiber (MTA | MTA) ▪ Dr. med. Claudia Weber (Fachärztin | Neurologist) ▪ Dr. med. Matthias Wittayer (Assistenzarzt bis 02/2024 | Resident until 02/2024)

FÖRDERINSTITUTIONEN | FUNDING INSTITUTIONS

Medizinische Fakultät Mannheim, ICON

6.4.3. KLINISCHE KOOPERATIONSEINHEIT

HEALTHY BRAIN | CLINICAL COOPERATION UNIT HEALTHY BRAIN

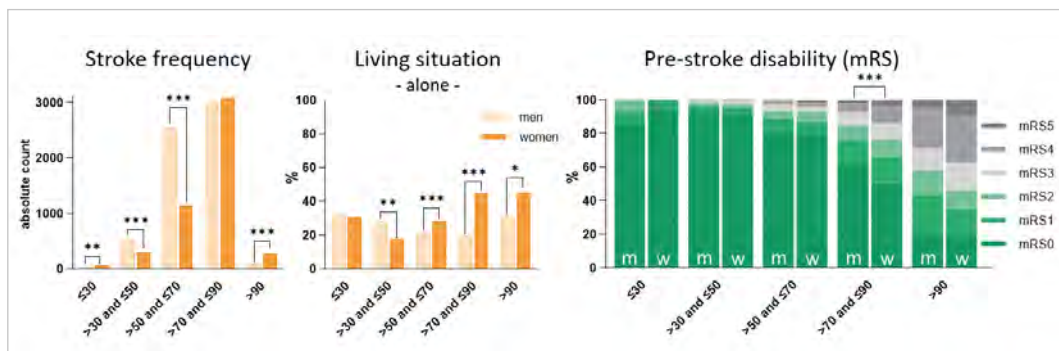


Sämtliche präventive Strategien verfolgen das Ziel, durch eine differenzierte Beurteilung Risikofaktoren für die Entwicklung einer Erkrankung zu identifizieren bzw. bei deren Vorhandensein die Manifestation potenziell massiv alltagseinschränkender neurologischer Erkrankungen zu verhindern sowie Patient*innen mit bereits eingetretener Erkrankung vor einer Progredienz zu bewahren. In diesem Kontext ist die Klinische Kooperationseinheit (KKE) „Healthy Brain“ in der Neurologie und Neurochirurgie verortet, die neurologische Sektion bearbeitet Fragestellungen zu Kopfschmerzerkrankungen und Schlaganfall.

Im Rahmen der KKE-Projektarbeit konnten wir zeigen, dass im Vergleich zu 2019 die Zahl der Notfallvorstellungen aufgrund von Kopfschmerzen in Phasen hoher COVID-19-Impfaktivität im Jahr 2021 um über 70 % zunahm, ca. 25 % der Vorstellungen im Jahr 2021 erfolgten aufgrund einer patient*innen-seitig vermuteten Assoziation mit einer vorherigen Impfung. Vor dem Hintergrund öffentlicher Informationsverbreitung und dadurch induzierter Nocebo-Effekte illustriert dieses Studienergebnis die Auswirkungen der Kommunikation von medizinischen Fakten und Informationen in Krisensituationen

he aim of all preventive strategies is to identify risk factors for the development of a disease through a differentiated assessment or, if they are present, to prevent the manifestation of neurological diseases that could potentially severely restrict everyday life and to protect patients who have already developed the disease from progression. In this context, the Clinical Cooperation Unit (CCU) “Healthy Brain” is located in the Department of Neurology and Neurosurgery; the neurological section deals with issues related to headache disorders and stroke.

As part of the KKE project, we were able to show that the number of emergency consultations for headache increased by more than 70% in 2021 compared to 2019 during periods of high COVID-19 vaccination activity; about 25% of consultations in 2021 were due to a suspected association with a previous vaccination on the part of the patient. In the context of public information dissemination and nocebo effects, this study result illustrates the impact of communicating medical facts and information in crisis situations on practical aspects of emergency medical care (Wittayer et al., Gesundheitswesen, 2024). In addition, by analyzing the age-dependent asso-



Fallzahlen von Männern und Frauen mit akutem Schlaganfall (links). Relative Häufigkeiten der vorbestehenden körperlichen Behinderung gemäß (mRS) im Alltag bei Männern und Frauen in unterschiedlichen Altersgruppen (rechts). mRS = modified Rankin scale; m = männlich, w = weiblich. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. // Absolute counts of acute ischemic stroke (left), relative frequencies of living alone (middle) and pre-stroke disability (right) in men and women across the age spectrum. mRS = modified Rankin scale, m = men, w = women; *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$. Hoyer et al., J Pers Med, 2022

auf praktische Aspekte notfallmedizinischer Versorgung (Wittayer et al., Gesundheitswesen, 2024). Weiterhin konnten wir mit einer Analyse der altersabhängigen Assoziationen zwischen Geschlecht und Risikofaktoren, Vorerkrankungen sowie Lebenssituation bei Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall zeigen, dass Frauen im Alter von 70–90 Jahren einen deutlichen Anstieg der Schlaganfallhäufigkeit aufwiesen, signifikant häufiger allein lebten und einen signifikant höheren Grad an vor dem Schlaganfall bereits bestehender Behinderung als Männer hatten (Hoyer et al., J Pers Med, 2022). Dies unterstreicht die Relevanz klinischer Forschung zur Identifizierung und Analyse relevanter geschlechtsspezifischer Biomarker und Verlaufsmotoren.

ciations between gender and risk factors, pre-existing conditions and living situation in patients with ischaemic stroke, we were able to show that women aged 70–90 years had a significantly increased incidence of stroke, were significantly more likely to live alone and had a significantly higher degree of disability before stroke than men (Hoyer et al., J Pers Med, 2022). This highlights the importance of clinical research to identify and analyze sex-specific biomarkers and progression modulators.



KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Kristina Szabo (Neurologie) | Dr. med. Katharina Hackenberg (Neurochirurgie)
 kristina.szabo@umm.de | katharina.hackenberg@umm.de
 www.umm.uni-heidelberg.de/cpd/klinische-kooperationseinheiten/kke-healthy-brain/

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- Hoyer C, Schlenker J, Sandikci V, Ebert A, Wittayer M, Platten M, Szabo K. Sex-Specific Differences in Pre-Stroke Characteristics Reveal Vulnerability of Elderly Women. J Pers Med. 2022. 12(3):344. doi: 10.3390/jpm12030344
 - Wittayer M, Sandikci V, Ebert A, Koehler C, Szabo K, Hoyer C. [Potential Impact of Public Communication on Emergency Presentations due to Headache during the Covid-19 Pandemic]. Gesundheitswesen. 2024. 86(3):232-236. doi: 10.1055/a-2146-6286
-

MITARBEITER*INNEN | STAFF

PD Dr. med. Carolin Hoyer (Oberärztin | Senior physician) ▪ Clemens Köhler (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Azerkan Ogan (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Jan Schlenker (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Dr. med. Matthias Wittayer (Assistenzarzt bis 02/2024 | Resident until 02/2024)

FÖRDERINSTITUTIONEN | FUNDING INSTITUTIONS

Land Baden-Württemberg: Förderprogramm Kooperationsverbund Hochschulmedizin Baden-Württemberg
– Kompetenznetzwerk Präventivmedizin

6.5. SCHLAGANFALLFORSCHUNG |

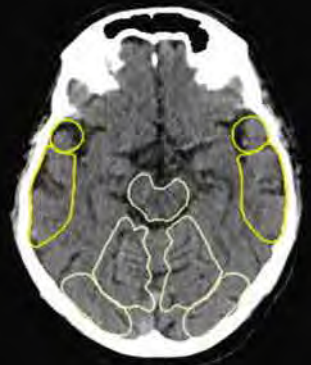
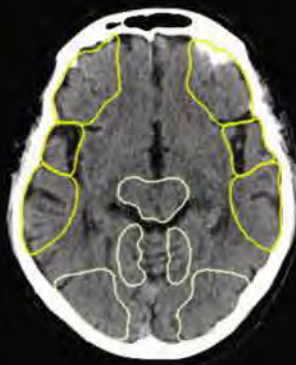
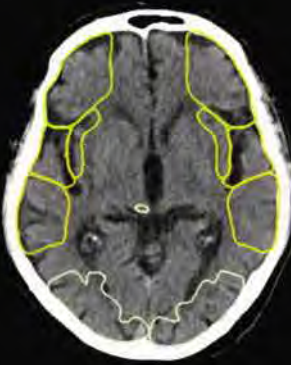
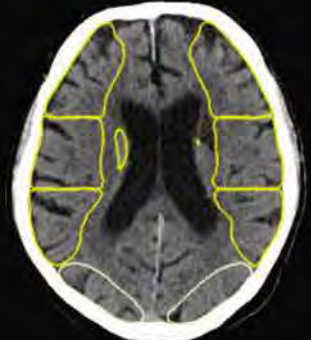
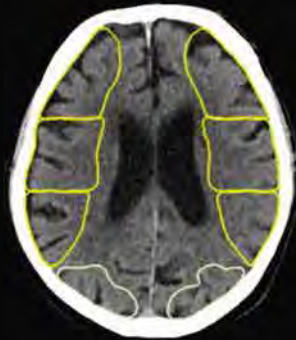
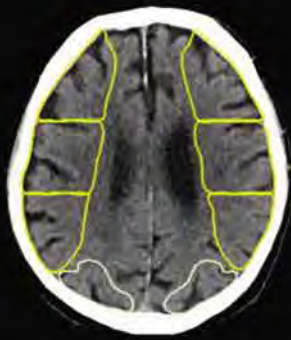
STROKE RESEARCH

Unsere klinische Schlaganfallforschung umfasst den gesamten diagnostischen und therapeutischen Prozess des Schlaganfalls, vom präklinischen Management bis hin zur Entwicklung dedizierter Präventionsstrategien. Wir arbeiten eng mit anderen Arbeitsgruppen innerhalb der UMM, aber auch mit Kolleg*innen in Deutschland, Europa und weltweit zusammen und nehmen an einer Reihe von großen multizentrischen klinischen Studien teil. So konnten wir mit einer hohen Rekrutierungsrate zu den Ergebnissen der ELAN-Studie (früher Behandlungsbeginn mit direkten oralen Antikoagulantien nach einem Hirnschlag aufgrund eines Vorhofflimmerns des Herzens im Vergleich zur gängigen Standardpraxis (späterer Behandlungsbeginn) beitragen. In Zusammenarbeit mit den Kolleg*innen der Neuroradiologie waren wir an der SWIFT-DIRECT-Studie beteiligt, die

Our clinical stroke research covers the entire diagnostic and therapeutic process of stroke, from preclinical management to the development of specific prevention strategies. We work closely with other research groups within the UMM, but also with colleagues in Germany, Europe and worldwide, and participate in a number of large multicenter clinical trials. For example, we were able to contribute to the results of the ELAN trial (early start of treatment with direct oral anticoagulants after stroke due to atrial fibrillation compared to standard practice (later start of treatment)) with a high recruitment rate. In collaboration with our colleagues in neuroradiology, we were involved in the SWIFT-DIRECT trial, which demonstrated an additional benefit of intravenous thrombolysis in patients with mechanical recanalization of large vessel occlusion.



Unsere klinische Schlaganfallforschung deckt den gesamten diagnostischen und therapeutischen Prozess des Schlaganfalls ab und berücksichtigt Aspekte der Ausbildung, Forschung und der interdisziplinären Zusammenarbeit. // Our clinical stroke research covers the complete diagnostic and therapeutic process of stroke and combines aspects of education, research and interdisciplinary collaborative efforts.



einen zusätzlichen Nutzen der intravenösen Thrombolyse bei Patienten mit mechanischer Rekanalisation von Großgefäßverschlüssen nachweisen konnte. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Identifikation geeigneter Biomarker und die Bedeutung ihrer Evaluation für neurovaskuläre Erkrankungen. Um für solche Analysen Proben nach höchsten Standards zur Verfügung stellen zu können, wird die Ende 2019 eingerichtete Biobank der Klinik für Neurologie für die Durchführung projektbezogener Vorhaben genutzt. Die Biobank bietet hervorragende Möglichkeiten zur Bearbeitung weiterer neurowissenschaftlicher Forschungsfragen und trägt damit wesentlich zur Ermöglichung entsprechender Projektkooperationen bei.

Another focus is the identification of suitable biomarkers and the importance of their evaluation for neurovascular diseases. In order to provide samples of the highest quality for such analyses, the biobank established at the Department of Neurology at the end of 2019 is used for project-related investigations. The biobank offers excellent opportunities to work on further neuroscientific research questions and thus makes a significant contribution to facilitating corresponding project collaborations.

Zu den Forschungsschwerpunkten der Arbeitsgruppe gehören:

- Unterstützung der präklinischen Schlaganfallversorgung zur Beschleunigung diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Notaufnahme
- Erforschung Prognose-relevanter Parameter nach ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall
- Einfluss einer Schluckstörung auf das funktionelle Outcome nach Schlaganfall

The group's research focus includes:

- Supporting preclinical stroke care to expedite diagnostic and therapeutic interventions in the emergency department
- Investigation of prognostic parameters after ischemic and hemorrhagic stroke
- Impact of dysphagia on functional outcome after stroke



KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Angelika Alonso | Prof. Dr. med. Kristina Szabo

angelika.alonso@umm.de | kristina.szabo@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/forschung/forschungsschwerpunkte/klinische-schlaganfallforschung/

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- **Alonso A, Kollmar R, Dimitriadis K.** New aspects in neurointensive and emergency medicine: the most important studies in a review and overview. *Nervenarzt.* 2022. 93(12):1228-1234. doi: 10.1007/s00115-022-01285-3

- **Filipov A, Fuchshuber H, Kraus J, Ebert AD, Sandikci V, Alonso A.** Measuring of Advanced Glycation End Products in Acute Stroke Care: Skin Autofluorescence as a Predictor of Ischemic Stroke Outcome in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2022. 11(6):1625. doi: 10.3390/jcm11061625
- Fischer U et al.; SWIFT DIRECT Collaborators (among others **Alonso A**). Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2022. 400(10346):104-115. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00537-2
- **Förster A, Ramos A, Wenz H, Böhme J, Groden C, Alonso A.** GLOS and HARM in patients with transient neurovascular symptoms with and without ischemic infarction. *J Neuroradiol.* 2022. 49(3):244-249. doi: 10.1016/j.neurad.2021.03.007
- **Grassl N, Ebert AD, Szabo K, Aghazadeh Y, Platten M, Alonso A.** Pearls and Oysters: Hemiballism and orbitofrontal-like syndrome in a patient with unilateral tuberothalamic stroke. *Neurology.* 2022. 99(14):625-627. doi: 10.1212/WNL.0000000000201066
- **Hoyer C, Schlenker J, Sandikci V, Ebert A, Wittayer M, Platten M, Szabo K.** Sex-Specific Differences in Pre-Stroke Characteristics Reveal Vulnerability of Elderly Women. *J Pers Med.* 2022. 12(3):344. doi: 10.3390/jpm12030344
- **Hoyer C, Winzer S, Matthé E, Heinle I, Sandikci V, Nabavi D, Platten M, Puetz V, Szabo K.** Current diagnosis and treatment practice of central retinal artery occlusion: results from a survey among German stroke units. *Neurol Res Pract.* 2022. 4(1):30. doi: 10.1186/s42466-022-00193-w
- **Daun C, Ebert A, Sandikci V, Britsch S, Szabo K, Alonso A.** Use of Prognostication Instruments in Prognostication Procedures of Postanoxic Coma Patients over Time: A Retrospective Study. *J Clin Med.* 2023. 12(10):3357. doi: 10.3390/jcm12103357
- Fischer U, [...], **Alonso A**, [...], Dawson J; ELAN Investigators. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2023. 388(26):2411-2421. doi: 10.1056/NEJMoa2303048
- **Lesch H, Wittayer M, Dias M, Nick A, Ebert A, Eisele P, Alonso A.** Clinical Features and Voxel-Based-Symptom-Lesion Mapping of Silent Aspiration in Acute Infratentorial Stroke. *Dysphagia.* 2024 39(2):289-298. doi: 10.1007/s00455-023-10611-z
- **Mujanovic A**, [...], **Alonso A**, [...], Kaesmacher J; SWIFT DIRECT investigators. Value of intravenous alteplase before thrombectomy among patients with tandem lesions and emergent carotid artery stenting: A subgroup analysis of the SWIFT DIRECT trial. *Eur J Neurol.* 2024. 31(6):e16256. doi: 10.1111/ene.16256

MITARBEITER*INNEN | STAFF

Thaer Waleed Saleh Aldoulat (Assistenzarzt | Resident) ▪ Manuel Dias Barbosa (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Heike Fuchshuber (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Benedikt Grund (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ PD Dr. med. Carolin Hoyer (Oberärztin | Senior physician) ▪ Dr. med. Josephine Kraus (Assistenzärztin | Resident) ▪ Timo Krauß (Medizinischer Doktorand | MD student) ▪ Dr. med. Hendrik Lesch (Funktionsoberarzt | Senior service physician) ▪ Valeriya Nikolayenko (Medizinische Doktorandin | MD student) ▪ Linda Ophüls (Medizinische Doktorandin | MD student)

6.5.1. ARBEITSGRUPPE HEART AND BRAIN | RESEARCH TEAM HEART AND BRAIN

Kardiale und neurovaskuläre Erkrankungen haben eine große Schnittmenge im Kollektiv der betroffenen Patient*innen. So stellen kardiale Komplikationen die zweithäufigste Todesursache bei Schlaganfallpatient*innen in der Akutphase dar. Ein bisher nicht bekanntes chronisches Koronarsyndrom wird mit einer Prävalenz von bis zu 27 % unter Schlaganfallpatient*innen angegeben und ist prognosebestimmend.

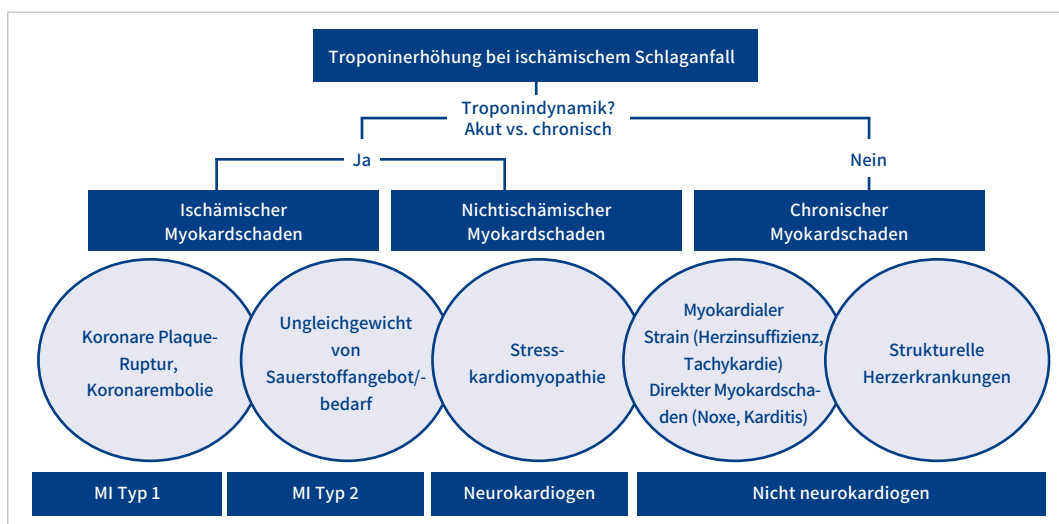
Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe untersucht die wechselseitigen Zusammenhänge zwischen dem Gehirn und dem Herzen. Am Beispiel der Troponinerhöhung beim akuten ischämischen Schlaganfall werden neben der Ursache auch das diagnostische und therapeutische Vorgehen unter Berücksichtigung der vorhandenen Evidenz untersucht.

Leuchtturmprojekt ist die von der Hector-Stiftung geförderte multizentrische, randomisierte COAST-Studie (Prognostic impact of COronary Angiography

Cardiac and neurovascular diseases have a large overlap in the group of affected patients. Cardiac complications are the second most common cause of death in stroke patients in the acute phase. A previously unknown chronic coronary syndrome has been reported with a prevalence of up to 27% in stroke patients and is prognostic.

The interdisciplinary working group investigates the interactions between the brain and the heart. Using the example of troponin elevation in acute ischemic stroke, the group is investigating not only the cause, but also the diagnostic and therapeutic approach, taking into account the available evidence.

The lighthouse project is the multicenter, randomized COAST study (Prognostic impact of COronary Angiography in patients with acute ischemic Stroke and Troponin elevation), funded by the Hector Foundation. The aim is to test the hypothesis that



Mögliche Ursachen einer Troponinerhöhung bei Schlaganfallpatient*innen. // Possible causes of elevated troponin levels in stroke patients. Kruska et al., Front Neurol, 2021

in patients with acute ischemic Stroke and Troponin elevation). Ziel ist es, die Hypothese zu überprüfen, ob eine frühe invasive Koronarangiographie (Herzkatheteruntersuchung) mit potenzieller Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisation (Stentimplantation oder Bypass) einer frühen nicht-invasiven Strategie ohne Koronarangiographie bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, dynamischer Troponin-Erhöhung und hohem kardiovaskulärem Risiko überlegen ist.

early invasive coronary angiography (cardiac catheterization) with a potential need for coronary revascularization (stent implantation or bypass) is superior to an early non-invasive strategy without coronary angiography in patients with acute ischemic stroke, dynamic troponin elevation and high cardiovascular risk.

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Ibrahim Akin | Prof. Dr. med. Angelika Alonso

I. Medizinische Klinik | First Department of Medicine / Neurologische Klinik | Department of Neurology
ibrahim.akin@umm.de | angelika.alonso@umm.de

www.umm.de/i-medizinische-klinik/forschung-lehre/forschungsschwerpunkte/klinische-forschung/arbeitsgruppe-heart-and-brain/



AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- **Alonso A, Kraus J, Ebert A, Nikolayenko V, Kruska M, Sandikci V, Lesch H, Duerschmied D, Platten M, Baumann S, Szabo K, Akin I, Fastner C.** Left atrial area index provides the best prediction of atrial fibrillation in ischemic stroke patients: results from the LAETITIA observational study. *Front Neurol.* 2023. 14:1237550. doi: 10.3389/fneur.2023.1237550
- **Fastner C, Szabo K, Samartzi M, Kruska M, Akin I, Platten M, Baumann S, Alonso A.** Treatment standards for direct oral anticoagulants in patients with acute ischemic stroke and non-valvular atrial fibrillation: A survey among German stroke units. *PLoS One.* 2022. 17. e0264122. doi: 10.1371/journal.pone.0264122
- **Kruska M, Kolb A, Fastner C, Mildenerger I, Hetjens S, Kittel M, Bail K, Behnes M, Akin I, Borggreffe M, Szabo K, Baumann S.** Coronary Artery Disease in Patients Presenting With Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack and Elevated Troponin Levels. *Front Neurol.* 2022. 12:781553. doi: 10.3389/fneur.2021.781553

MITARBEITER*INNEN | STAFF

Cardiology

Prof. Dr. med. Ibrahim Akin ■ Dr. med. Christian Fastner ■ Mathieu Kruska

Neurology

Prof. Dr. med. Angelika Alonso ■ Prof. Dr. med. Kristina Szabo ■ Dr. med. Josephine Kraus ■ Dr. med. Hendrik Lesch



6.6. FUNKTIONELLE NEUROLOGISCHE STÖRUNGEN | FUNCTIONAL NEUROLOGICAL DISORDERS

Funktionelle neurologische Störungen (FNS) sind unter den häufigsten Erkrankungen in der Neurologie. Bis zu 15 % der Patient*innen auf neurologischen Stationen haben eine FNS, teils in Kombination mit anderen neurologischen Erkrankungen. Obwohl detaillierte Beschreibungen schon seit mindestens Mitte des 19. Jahrhunderts vorliegen, bestehen bis heute weiterhin viele Unklarheiten zur Genese, Pathophysiologie und Therapie dieser Erkrankungen.

Gemeinsam mit Prof. Dr. Inga Niedfeldt von der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim führen wir ein Projekt durch, um insbesondere die Zusammenhänge zwischen einer gestörten Emotionsregulation und FNS weiter aufzuklären. In einem Teilprojekt untersuchen wir Patient*innen mit Sensibilitätsstörungen im Rahmen einer FNS oder einer anderen neurologischen Erkrankung mit Hilfe der Quantitativen Sensorischen Testung, um festzustellen, ob sich hier spezifische Muster zeigen.

Functional Neurological Disorders (FND) are among the most common disorders in neurology. Up to 15% of patients on neurological wards have FND, sometimes in combination with other neurological disorders. Although detailed descriptions have been available since at least the mid-19th century, there are still many uncertainties regarding the genesis, pathophysiology, and treatment of these disorders.

Together with the Clinic for Psychosomatics and Psychotherapeutic Medicine at the Central Institute for Mental Health in Mannheim, we are conducting a project to further clarify the relationship between impaired emotion regulation and FND in particular. In an ongoing project, we are examining patients with sensory disturbances in the context of FND or other neurological disorders using quantitative sensory tests to determine whether specific patterns emerge.

KONTAKT | CONTACT

Dr. med. Valentin Held

phone +49 621/383-2442 | fax +49 621/383-2158

valentin.held@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/forschung/forschungsschwerpunkte/funktionelle-neurologische-stoerungen/

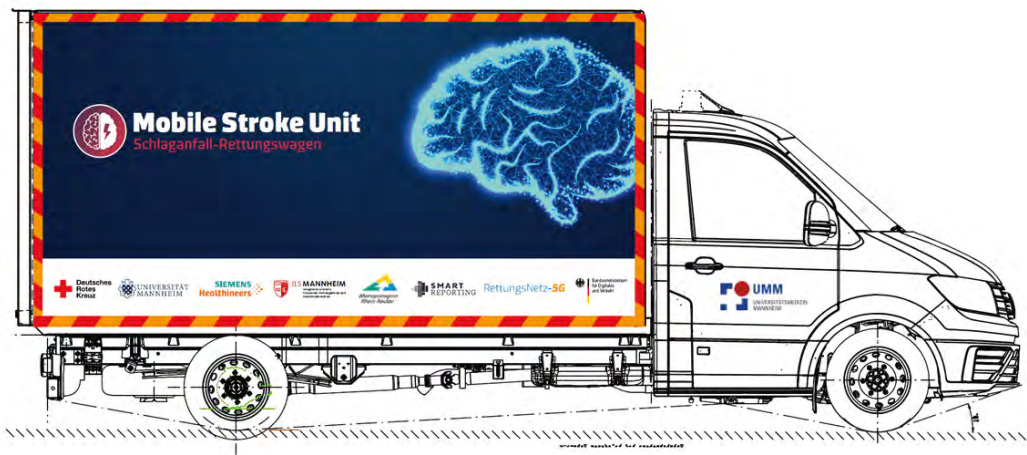


FÖRDERINSTITUTIONEN | FUNDING INSTITUTIONS

Deutsche Forschungsgemeinschaft



6.7. NEUROLOGISCHE NOTFALLMEDIZIN | NEURO- LOGICAL EMERGENCY MEDICINE



Außenansicht des Mannheimer Schlaganfall-Rettungswagens // Exterior view of the Mannheim stroke ambulance

Die Arbeitsgruppe Neurologische Notfallmedizin untersucht die notfallmedizinische Versorgung von Patient*innen mit neurologischen Krankheitsbildern. Aufbauend auf die Vorarbeiten der letzten Jahre standen zuletzt folgende Inhalte im Vordergrund:

- Entwicklung und wissenschaftliche Bewertung einer digital assistierten Unterstützung der Ersteinschätzung von eigenständig in der Notaufnahme vorstelligen neurologischen Patient*innen (Test- und Entwicklungszentrum für Digitale Patientenaufnahmesysteme, TEDIAS)
- Wir sind tragende Partner im Kooperationsprojekt RettungsNetz-5G, das vom Bundesministerium für Digitales und Verkehr gefördert wird. Die vielfältigen Möglichkeiten der Leistungsfähigkeit der Mobilfunktechnologie 5G werden für eine schnellere und bessere medizinische Notfallversorgung genutzt. Im Fokus unserer Arbeit stehen die Einrichtung einer telemedizinischen Kommunikation zwischen Rettungsdienst und Neurologie vor Ort sowie die vorbereitenden Schritte zur Implementierung

The Neurological Emergency Medicine working group focuses on the emergency medical care of patients with neurological disorders. Building on the preliminary work done in previous years, the working group has recently been focusing on the following topics:

- Development and scientific evaluation of digitally assisted support for the initial assessment of neurological patients presenting independently to the emergency department (Test and Development Center for Digital Patient Admission Systems, TEDIAS)
- We are a key partner in the collaborative project RettungsNetz-5G. The project, which is funded by the German Federal Ministry for Digital Affairs and Transport, uses the diverse possibilities of 5G mobile technology for faster and better emergency medical care. Our work focuses on the establishment of telemedical communication between the emergency medical services and neurology on site as well as the preparatory steps for the implementation of a Mobile Stroke

einer Mobilen Stroke Unit in die prä- und frühen innerklinischen Prozesse der akuten Schlaganfallversorgung an der UMM.

Unit - MSU - in the pre-hospital and early in-hospital processes of acute stroke care at the UMM.

Diese Vorhaben leisten einen wesentlichen Beitrag zur bedarfsorientierten Prozess- und Therapieoptimierung in der Notaufnahme, indem sie bereits früh in der Notfallkette ansetzen und die erforderlichen Diagnostik- und Behandlungsabläufe beschleunigen.

These projects make a significant contribution to demand-oriented process and therapy optimization in the emergency department by starting early in the emergency chain, taking into account essential individual aspects and accelerating the necessary diagnostic and treatment processes.

KONTAKT | CONTACT

PD Dr. med. Carolin Hoyer | Prof. Dr. med. Kristina Szabo

carolin.hoyer@umm.de | kristina.szabo@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/forschung/forschungsschwerpunkte/neurologische-notfallmedizin/



AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- Hoyer C, Schlenker J, Sandikci V, Ebert A, Wittayer M, Platten M, Szabo K. Sex-Specific Differences in Pre-Stroke Characteristics Reveal Vulnerability of Elderly Women. *J Pers Med*. 2022. 12(3):344. doi: 10.3390/jpm12030344
 - Hoyer C, Winzer S, Matthé E, Heinle I, Sandikci V, Nabavi D, Platten M, Puetz V, Szabo K. Current diagnosis and treatment practice of central retinal artery occlusion: results from a survey among German stroke units. *Neurol Res Pract*. 2022. 4(1):30. doi: 10.1186/s42466-022-00193-w
 - Rink JS, Froelich MF, Nour M, Saver JL, Szabo K, Hoyer C, Fassbender KC, Schoenberg SO, Tollens F. Lifetime economic potential of mobile stroke units in acute stroke care: A model-based analysis of the drivers of cost-effectiveness. *J Telemed Telecare*. 2022 Dec 9:1357633X221140951. doi: 10.1177/1357633X221140951
-

MITARBEITER*INNEN | STAFF

Alexander Grund (Medizinischer Doktorand | MD student) ■ Carla Wiegand (Medizinische Doktorandin | MD student)

FÖRDERINSTITUTIONEN | FUNDING INSTITUTIONS

Programm zur Förderung der Gleichstellung und Karriere von Ärztinnen und Wissenschaftlerinnen an der UMM ■ Bundesministerium für Digitales und Verkehr

6.8. NEUROPRÄVENTION | NEUROPREVENTION

Die neurologische Präventionsforschung ist strukturell in das Zentrum für Präventivmedizin und Digitale Gesundheit (CPD) durch die Klinische Kooperationseinheit „Healthy Brain“ integriert. Im CPD verfolgt die Neurologische Klinik interdisziplinär das Ziel, patientenorientierte Konzepte und Strategien zur Prävention neurologischer Erkrankungen zu stärken. Aufgrund ihrer Relevanz konzentriert sich die Neurologische Klinik dabei insbesondere auf neurovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall, Kopfschmerzerkrankungen, neurodegenerative und neuroinflammatorische Erkrankungen und frühe personalisierte Therapieoptionen bei Hirntumoren.

Prävention im Bereich Kopfschmerz und Schlaganfall

Schlaganfall und Kopfschmerzerkrankungen zeichnen sich durch ein hohes Potenzial aus, durch gezielte präventive Maßnahmen gesunde Lebensjahre für die Betroffenen zu gewinnen. Zur Umsetzung dieser Aktivitäten wurde im CPD mit Hilfe einer Förderung des Landes Baden-Württemberg die Klinische Kooperationseinheit „Healthy Brain“ (siehe Abschnitt 6.4.3. Klinische Kooperationseinheit Healthy Brain) in Zusammenarbeit der Neurologischen Klinik und der Neurochirurgischen Klinik etabliert. Ein Schwerpunkt liegt hier auch auf der Implementierung digital unterstützter Werkzeuge und telemedizinischer Kommunikationsmaßnahmen für eine schnellere und bessere medizinische Notfallversorgung (siehe Abschnitt 6.7. Neurologische Notfallmedizin). Bei bereits vom Schlaganfall Betroffenen wird im Rahmen der Nachsorge großer Wert auf die Aufklärung der Patient*innen zur Verhaltens- und Lebensstiländerung, insbesondere Nikotinkarenz, Gewichtskontrolle und sportliche Aktivität, gelegt (siehe Abschnitt 3.10.10. Neurovaskuläre Ambulanz). Darüber hinaus sollen öffentliche Vorträge für die Bevölkerung zu den Themen Kopf-

Neurological prevention research is structurally integrated into the Center for Preventive Medicine and Digital Health (CPD) through the Clinical Cooperation Unit “Healthy Brain”. In the CPD, the Department of Neurology pursues the interdisciplinary goal of strengthening patient-oriented concepts and strategies for the prevention of neurological diseases. Because of their relevance, the Department of Neurology focuses on neurovascular diseases such as stroke, headache disorders, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases, and early personalized treatment options for brain tumors.

Prevention of headaches and strokes

Stroke and headache disorders are characterized by a high potential to gain healthy years of life through targeted preventive measures. To implement these activities, the Clinical Cooperation Unit “Healthy Brain” (see section 6.4.3 Clinical cooperation unit Healthy Brain) was established at the CPD in cooperation with the Department of Neurology and the Department of Neurosurgery. Another focus is the implementation of digital tools and telemedical communication measures for faster and better emergency medical care (see section 6.7. Neurological emergency medicine). For patients who have already suffered a stroke, great importance is attached to educating patients about behavioral and lifestyle changes, in particular nicotine cessation, weight control and physical activity, as part of after-care (see section 3.10.10. Neurovascular Outpatient Clinic). In addition, public lectures on headache and stroke are given to raise awareness of one's own health in order to prevent complications.

schmerz und Schlaganfall das Bewusstsein für die eigene Gesundheit im Hinblick auf die Verbeugung von Komplikationen schärfen.

Prävention bei neurodegenerativen Erkrankungen

Früherkennung genetisch bedingter neurodegenerativer Erkrankungen

Durch multimodale Bildgebung und neuropsychologische Charakterisierung in Kombination mit molekulargenetischen Analyseverfahren zur vollständigen Sequenzierung aller proteincodierenden Bereiche der Gene eines Genoms können in der Sektion Neurodegeneration Patient*innen mit einer genetisch bedingten neurodegenerativen Erkrankung (siehe Abschnitt 3.4. Sektion Neurodegeneration) identifiziert und in entsprechende Registerstudien mit Biomaterialsammlung (MND-NET, Fahr-NET, FTLD-NET) eingeschlossen werden. Durch die genaue klinische Charakterisierung von Patient*innen mit verschiedenen Demenzerkrankungen kann eine frühzeitige ätiologische Diagnose gestellt werden, um die Patient*innen frühzeitig einer spezialisierten Therapie zur Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung zuführen zu können. Mit Hilfe von DNA-Banken wird nach neuen genetischen Faktoren gesucht, die zu einer verbesserten Diagnostik und andererseits zu einer präziseren Prognose und damit zu einer verbesserten Therapieplanung und Beratung beitragen. Darüber hinaus werden auf Basis der Biobank der Neurologischen Klinik (siehe Kapitel 5. Biobank) neue Therapie- und Diagnosekonzepte entwickelt, die auch die Suche nach neuen Biomarkern sowie die Translation grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse beinhalten.

Prävention des Krankheitsverlaufs durch genspezifische Therapie

Im Rahmen eines Härtefallprogramms wird seit 2023 das genspezifische Medikament Tofersen zur in-

Prevention of neurodegenerative diseases

Early detection of genetic neurodegenerative diseases

Using multimodal imaging and neuropsychological characterization in combination with molecular genetic analysis methods for the complete sequencing of all protein-coding regions of the genes of a genome, patients with a genetically caused neurodegenerative disease (see section 3.4. Division for Neurodegenerative Diseases) can be identified in the Division of Neurodegenerative Diseases and enrolled in corresponding registry studies with biomaterial collection (MND-NET, Fahr-NET, FTLD-NET). The precise clinical characterization of patients with different dementias allows an early etiologic diagnosis, so that patients can be treated at an early stage with a specific therapy to prevent the progression of the disease. DNA banks are being used to search for new genetic factors that will contribute to improved diagnostics and a more accurate prognosis, and thus to improved therapy planning and counseling. In addition, new therapeutic and diagnostic concepts are being developed based on the biobank of the Department of Neurology (see chapter 5. Biobank), including the search for new biomarkers and the translation of basic scientific findings.

Prevention of disease progression through gene-specific therapy

The gene-targeting drug tofersen has been available for intrathecal administration to patients with mutation-induced amyotrophic lateral sclerosis (ALS) since 2023 under an emergency program. In a randomized study, the drug showed a positive effect on the surrogate marker of disease progression (neurofilament light chain - NfL) and a tendency to slow clinical disease progression. The possibility of an individualized, gene-specific, disease-modifying therapy for ALS makes genetic testing of newly dia-

trathekalen Applikation für Patient*innen mit einer durch eine Mutation verursachten Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zur Verfügung gestellt. Das Medikament zeigte in einer randomisierten Studie einen positiven Effekt auf den Surrogatmarker der Krankheitsprogression (Neurofilament light chain - NfL) sowie eine tendenzielle Verlangsamung der klinischen Krankheitsprogression. Die Möglichkeit einer individualisierten, genspezifischen, krankheitsmodifizierenden Therapie der ALS macht eine genetische Testung von neu diagnostizierten ALS-Patient*innen zur Prävention der ALS-Progression notwendig.

Prävention des Verlustes an Lebensqualität durch nicht-invasive Heimbeatmung und perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)

Bei ALS-Patient*innen kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Störung der Atemmuskulatur. Dies führt zu einem nicht mehr erholsamen Nachtschlaf, zu vermehrter Tagesmüdigkeit und damit zu einem deutlichen Verlust an Lebensqualität. Ebenso führt eine Gewichtsabnahme zu einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung. Die Sektion Neurodegeneration bietet im stationären Rahmen die Anpassung einer nicht-invasiven Heimbeatmung und die Anlage einer PEG-Sonde an, um dem Verlust an Lebensqualität durch die Schwächung der Atemmuskulatur vorzubeugen und ein rasches Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

Neuroonkologische Prävention

Unsere Forschung in der translationalen Neuroonkologie (siehe Abschnitt 6.1. Neuroonkologie) konzentriert sich auf die Entwicklung innovativer immuntherapeutischer Ansätze, darunter mutationsspezifische Impfungen und zielgerichtete T-Zelltherapien. Personalisierte Therapien sollen eine gezieltere und effektivere Behandlung von Hirntumoren bereits im Frühstadium ermöglichen. Begleitet wird diese klinische Forschung durch revers-translazionale Untersuchungen an klinischen Bioproben (siehe Kapitel 5.

gnosed ALS patients necessary for the prevention of ALS progression.

Preventing loss of quality of life through non-invasive home ventilation and percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG)

In ALS patients, the respiratory muscles are affected as the disease progresses. This leads to a lack of restful sleep at night, increased daytime fatigue and a significant loss of quality of life. Weight loss also accelerates the progression of the disease. The Neurodegeneration Unit offers the adaptation of non-invasive home ventilation and the installation of a PEG tube in an inpatient setting to prevent the loss of quality of life due to weakening of the respiratory muscles and to prevent the rapid progression of the disease.

Neuro-oncological prevention

Our translational neuro-oncology research (see section 6.1. Neuro-oncology) focuses on the development of innovative immunotherapeutic approaches, including mutation-specific vaccinations and targeted T-cell therapies. Personalized therapies are intended to enable more targeted and effective treatment of brain tumors at an early stage. This clinical research is accompanied by reverse-translational studies on clinical biospecimens (see chapter 5. Biobank) to gain deeper insights into the underlying mechanisms and to identify biomarkers of disease progression. The goal is to be able to apply secondary prevention approaches at an early stage. In addition, the aim is to accelerate the translation of research results to ensure faster and more equitable access to trials and innovations. In the clinical context, neuro-oncological prevention focuses on the early identification of palliative symptoms and individual support needs in patients with neuro-oncological diseases. Needs-based palliative care for patients with neurological and neuro-oncological diagnoses plays an essential role in impro-

Biobank), um tiefere Einblicke in die zugrundeliegenden Mechanismen zu gewinnen und Biomarker für die Krankheitsprogression zu identifizieren. Ziel ist es, sekundärpräventive Ansätze frühzeitig einsetzen zu können. Darüber hinaus wird eine beschleunigte Translation von Forschungsergebnissen für einen schnelleren und gerechteren Zugang zu Studien und Innovationen angestrebt. Im klinischen Kontext liegt der Fokus der neuroonkologischen Prävention auf der präzisen Früherkennung von palliativen Symptomen und individuellen Unterstützungsbedürfnissen bei Patient*innen mit neuroonkologischen Erkrankungen. Die bedarfsgerechte palliative Betreuung von Patient*innen mit neurologischen und neuroonkologischen Diagnosen spielt eine essentielle Rolle bei der Verbesserung der Lebensqualität von Patient*innen mit Hirntumoren sowie deren sozialem Umfeld. Mit diesem Ansatz wollen wir die rechtzeitige Einleitung maßgeschneiderter Unterstützungsmaßnahmen ermöglichen. Dadurch sollen schwerwiegende Symptome, unerwünschte Notfall- und Krankenhausaufenthalte sowie akute Krisensituationen im Krankheitsverlauf vermieden werden.

Prävention bei neuroimmunologischen Erkrankungen

Ein Schwerpunkt der Sektion Neuroimmunologie ist die Sekundärprävention der Multiplen Sklerose. Ziel ist es, durch personalisierte multimodale Biomarker das Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen und durch gezielte Interventionen bleibende Behinderungen und Einschränkungen im Alltag zu verhindern. Hierzu wird im Rahmen des landesgeförderten CLINNOVA-Projekts „Grenzüberschreitende digitale Gesundheitsinitiative“ der Use Case Multiple Sklerose koordiniert, in dessen Rahmen multimodale Gesundheitsdaten von Patient*innen mit Multipler Sklerose aus Baden-Württemberg, Luxemburg, Frankreich und der Schweiz zusammengetragen, analysiert und nutzbar gemacht werden.

ving the quality of life of brain tumor patients and their social environment. With this approach, we want to enable the timely initiation of tailored support measures. The goal is to prevent severe symptoms, unwanted emergency and hospital visits, and acute crises during the course of the disease.

One focus of the Division of Neuroimmunology is the secondary prevention of multiple sclerosis. The aim is to use personalized multimodal biomarkers to detect disease progression at an early stage and to prevent permanent disability and limitations in daily life through targeted interventions. To this end, the multiple sclerosis use case is coordinated within the framework of the state-funded CLINNOVA project “Cross-border digital health initiative” in which multimodal health data of multiple sclerosis patients from Baden-Württemberg, Luxembourg, France and Switzerland are collected, analyzed and made usable.

Eine länderübergreifende Zusammenarbeit kann komplexe Krankheits- und Forschungsdaten für Therapieentscheidungen nutzbar machen.

Through cross-border collaboration, complex disease and research data can be made available for use in therapeutic decisions.



A photograph of three medical students in white lab coats. One student in the foreground is looking down at a model of a human brain on a table. Two other students are looking on. The background is a bright, clinical setting.

**7. LEHRE UND WEITERBILDUNG |
TEACHING AND TRAINING**

7.1. STUDENTISCHE LEHRE | MD PREGRADUATE TRAINING

Die Neurologie ist die Schlüsselmedizin des 21. Jahrhunderts. Nach Erhebungen des „European Brain Council“ leiden in Europa 220 Mio. Menschen an einer neurologischen Erkrankung. Die Neurologische Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg widmet sich mit ihrem Lehr-, Aus- und Weiterbildungsangebot dieser Herausforderung.

Das zentrale Lehrangebot der Neurologischen Klinik für Studierende der Medizin ist im Modellstudiengang MaReCuM (das Mannheimer Reformierte Curriculum für Medizin) angesiedelt. Auch am Masterstudiengang „Translational Medical Research“ unserer Fakultät beteiligt sich die Neurologische Klinik durch Seminarbeiträge im Fach Neurowissenschaften. Themen sind Störungen des motorischen Systems, entzündliche Erkrankungen des Nervensystems und der Muskulatur, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Tiermodelle des Schlaganfalls und MRT-Bildgebung in den Neurowissenschaften.

Im 3. Studienjahr führen wir die Studierenden im Rahmen der fächerübergreifenden klinischen Propädeutik in die neurologische Untersuchung und Anamneseerhebung ein. Dies erfolgt als sogenannter „Hochschuldidaktischer Dreisprung“ mit Anleitung durch die/den Neurolog*in, die Einübung durch einen studentischen Tutor gefolgt von der Kontrolle und Überprüfung unter erneuter ärztlicher Supervision. Zudem werden im Rahmen der wöchentlichen wechselnden Schwerpunktthemen eine Vorlesung sowie Seminare zum Thema „Schlaganfall“ angeboten.

Im 4. Studienjahr liegt der Schwerpunkt der studentischen Ausbildung im Fach Neurologie. In den ersten vier Wochen eines Theorieblock-Moduls findet

Neurology is the key medicine of the 21st century. According to the European Brain Council, 220 million people in Europe suffer from a neurological disease. The Department of Neurology at the Mannheim Medical Faculty of the University of Heidelberg is dedicated to meeting this challenge with its teaching, training and continuing education programs.

The Department of Neurology's core course for medical students is part of the MaReCuM (Mannheim Reformed Curriculum in Medicine) model course. The Department of Neurology is also involved in the Master program “Translational Medical Research” of the Medical Faculty of Mannheim by offering seminars in neuroscience. Topics include disorders of the motor system, inflammatory diseases of the nervous system and musculature, cerebrovascular disease, animal models of stroke, and MRI imaging in neuroscience.

In the 3rd year of study, students are introduced to neurological examinations and the taking of anamnesis as part of an interdisciplinary clinical pro-paedeutic. This is done as a so-called “university didactic triple jump” with instruction by a neurologist, practice by a student tutor, followed by control and review under medical supervision. In addition, a lecture and seminars on the topic of “stroke” are offered as part of the weekly changing focus topics.

In the 4th year, the focus of the student's education is on neurology. In the first four weeks of a theory block module, there is a series of lectures on neurological topics, accompanied by topic-related seminars. This is followed by the practical modules with modular bedside teaching in the interdisciplinary module “Neurological Diseases”. During bedside teaching, students are taught in small groups with grading for



eine Ringvorlesung der neurologischen Fächer statt, begleitet von themenbezogenen Seminaren. Darauf folgen die Praxismodule mit dem modular aufgebauten Unterricht am Krankenbett im fachübergreifend konzipierten Modul „Nervenkrankheiten“. Während des Unterrichts am Krankenbett erfolgt die Ausbildung der Studierenden in Kleingruppen mit Benotung des Kurstages. Zusätzlich haben die Studierenden des Modellstudiengangs die Möglichkeit, ganztägige Praktika auf den Stationen oder in den Hochschulambulanzen der Neurologischen Klinik (u. a. im Rahmen des Moduls „Ambulante Medizin“) zu absolvieren.

Im Rahmen des Praktischen Jahres (PJ) wird großer Wert auf eine strukturierte Ausbildung der Studierenden gelegt. Unter Supervision und Anleitung von Fach- und Oberärzt*innen werden systematisch wichtige praktische und theoretische Fähigkeiten vermittelt. Durch die Rotation in alle Bereiche (Normalstation, Stroke Unit, Ambulanzen, Notaufnahme) sammeln unsere PJ-Studierenden intensive

each day of the course. In addition, students in the model course have the opportunity to complete full-day rotations on the wards or in the university outpatient clinics of the Department of Neurology (also as part of the “Outpatient Medicine” module).

During the Practical Year (PJ), we place great emphasis on the structured training of our students. Important practical and theoretical skills are systematically taught under the supervision and guidance of consultants and attending physicians. Through rotation in all areas (normal ward, stroke unit, outpatient clinics, emergency department), our PJ students gain intensive practical experience. The daily early morning conference with CT and MRI image demonstrations and regular special PJ training by specialists and attending physicians complete the training during the internship year.

MD pregraduate training is organized by Prof. Dr. Lucas Schirmer and Prof. Dr. Philipp Eisele and administratively supported by Annette Pscheidt.

praktische Erfahrungen. Die täglich stattfindende Frühkonferenz mit CT- und MRT-Bilddemonstrationen, sowie regelmäßiges spezielles PJ-Training durch Fach- und Oberärzt*innen runden die Ausbildung während des Praktischen Jahres ab.

Die Studentische Lehre wird von Prof. Dr. Lucas Schirmer und Prof. Dr. Philipp Eisele organisiert und von Annette Pscheidt administrativ betreut.



KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Lucas Schirmer | Prof. Dr. med. Philipp Eisele | Annette Pscheidt

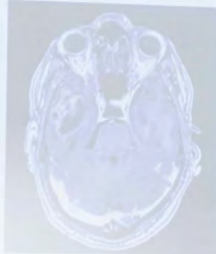
phone +49 621/383-2436 | fax +49 621/383-3807

lucas.schirmer@umm.de | philipp.eisele@umm.de | annette.pscheidt@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik | www.umm.de/neurologische-klinik/lehre-weiterbildung/studentische-lehre/

www.umm.de/neurologische-klinik | www.umm.de/neurologische-klinik/lehre-weiterbildung/pj-unterricht/

Panzytopenie unter CCNU Therapie



Glioblastom, IDH Wildtyp, WHO Grad 4, rechts temporal, ED 11/2021
Molekulargen: IDH1 R132H negativ, nukleäre ATRX-Expression erhalten, BRAF V600E negativ, H3.K27M negativ, H3.3 G34R negativ, MGMT-Promotor methyliert
Onkologischer Verlauf:
24.11.21 Resektion
01/22 Adjuvante RCH nach Stupp
02-08/22 6 Zyklen TMZ
10/23 Re-Bestrahlung
Aktuell: Rezidiv-Chemotherapie mit CCNU im 2. Zyklus



© 2023 UNIK



7.2. MODULARES FACHARZTWEITERBILDUNGS- CURRICULUM DER NEUROLOGISCHEN KLINIK | MODULAR NEUROLOGY RESIDENCY PROGRAM

Die Neurologische Klinik der UMM besitzt die volle Weiterbildungsmächtigung für das Fach Neurologie und weiterhin für die Zusatzweiterbildungen Neurologische Intensivmedizin und Medikamentöse Tumortherapie. Die Einarbeitungszeit neuer ärztlicher Mitarbeiter*innen beginnt mit einer vierwöchigen Orientierungsphase, die zum Ziel hat, dass Arbeitsabläufe und Tagesroutinen sowie Untersuchungsprozeduren in den einzelnen Arbeitsbereichen der Klinik kennengelernt werden. Das anschließende Facharztweiterbildungscurriculum der Neurologischen Klinik ist modular aufgebaut, wobei die Reihenfolge der Module individuell an die persönlichen Interessen und Ziele angepasst werden kann. Diese werden in jährlichen Mitarbeitergesprächen und regelmäßigen Perspektivgesprächen gemeinsam mit der Klinikleitung besprochen und festgelegt. Die Assistenzärzt*innen werden in der Weiterbildungszeit durch ein persönliches oberärztliches Mentoring unterstützt. Darüber hinaus finden wöchentliche Lehrvisiten, Fortbildungsveranstaltungen und regelmäßige wissenschaftliche Kolloquien mit externen Referenten statt.

Das modulare Facharztweiterbildungscurriculum der Neurologischen Klinik wird von Frau Prof. Dr. med. Kristina Szabo organisiert.

The Department of Neurology at the UMM has full accreditation for residency training in neurology, as well as for additional postgraduate training in neurological intensive care medicine and drug tumor therapy. The initial training period for new medical staff begins with a four-week orientation period, during which they are familiarized with the work processes and daily routines, as well as the examination procedures in the individual work areas of the clinic. The subsequent residency curriculum at the Neurology Clinic has a modular structure, allowing the sequence of modules to be tailored to individual interests and goals. These are discussed and determined during annual performance reviews and regular outlook meetings with the clinic leadership. Throughout their training, residents receive one-on-one mentoring from senior physicians. In addition, there are weekly teaching rounds, educational sessions, and regular scientific colloquia with invited external speakers.

The modular residency program in the Department of Neurology is organized by Prof. Dr. med. Kristina Szabo.

KONTAKT | CONTACT



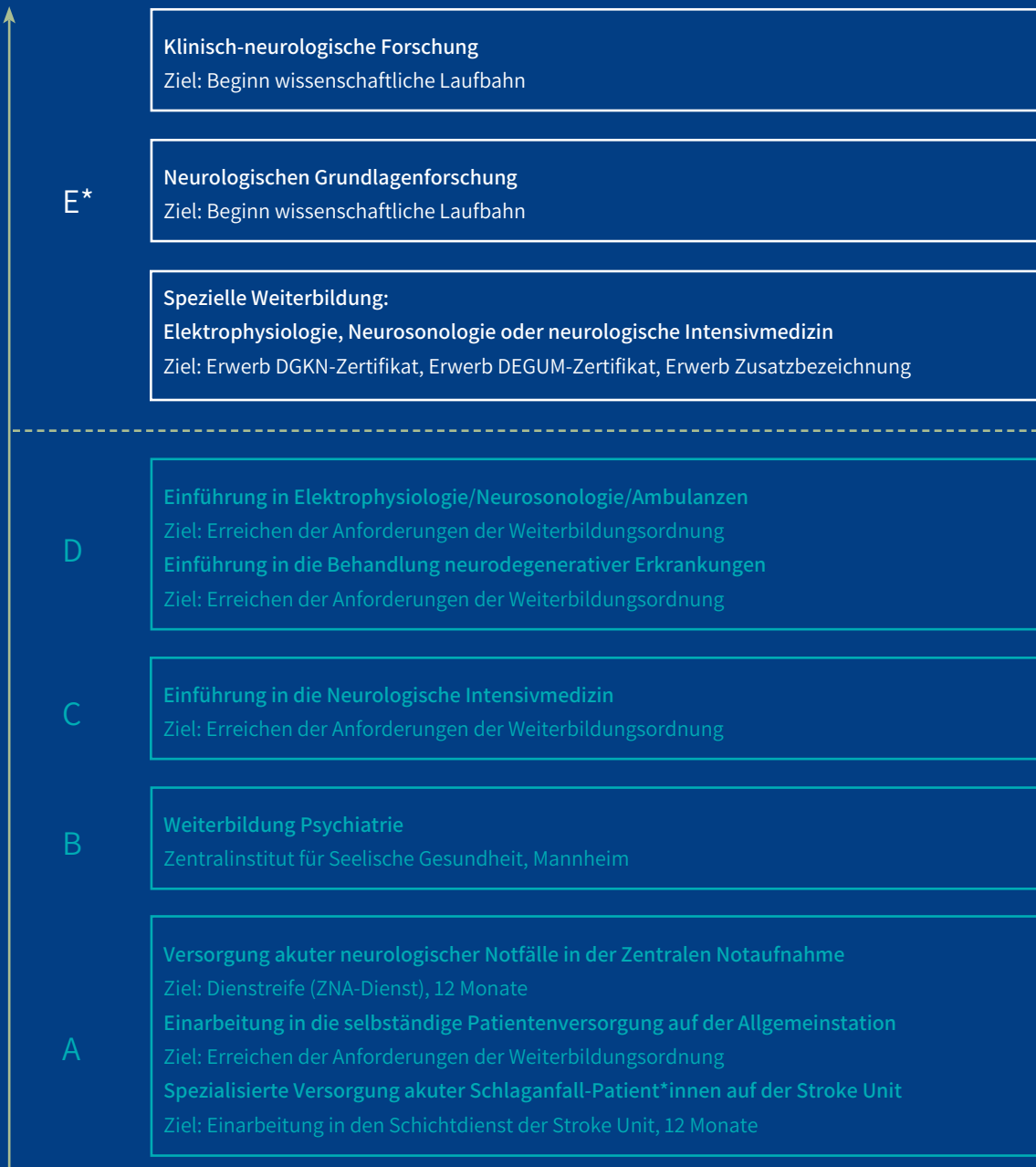
Prof. Dr. med. Kristina Szabo

phone +49 621/383-2918 | fax +49 621/383-3807

kristina.szabo@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/lehre-weiterbildung/facharztweiterbildung/

MODULARES FACHARZTWEITERBILDUNGSCURRICULUM



Individuelle Anpassung der Modulabfolge, persönliches Mentoring durch Oberärzt*innen

* Interessenorientierte Wahl der Module

7.3. NEUROWISSENSCHAFTLICHES KOLLOQUIUM | NEUROSCIENCE SEMINAR SERIES

2022

- 13.01.22 Prof. Dr. Claudia Sommer (Universitätsklinikum Würzburg) „Small Fiber Neuropathie: Assoziierte Erkrankungen und Pathophysiologie“
- 10.02.22 Prof. Dr. Walter Maetzler (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein) „Wearables für die Neurologie“
- 17.03.22 Prof. Dr. Hagen B. Hüttner (Universitätsklinikum Gießen, Neurologische Klinik) „Update zur Behandlung intrazerebraler Blutungen“
- 28.04.22 PD Dr. med. Roman Schniepp (Ludwig-Maximilians-Universität München) „Bewegungsanalyse in der Neurologie – Übersicht über Methodik und Anwendung“
- 30.06.22 Prof. Dr. Ulf Schminke (Universitätsmedizin Greifswald) „Neuromuskulärer Ultraschall und Immunneuropathien“

2023

- 19.01.23 Prof. Dr. Dr. Ghazaleh Tabatabai (Universitätsklinikum Tübingen) „Neues zu Hirnmetastasen und Meningeosis carcinomatosa“
- 16.03.23 Prof. Dr. Benedikt Schoser (Ludwig-Maximilians-Universität München) „Überblick/Ausblick auf Therapieoptionen bei Myopathien 2023“
- 30.03.23 PD Dr. Joachim Havla (Ludwig-Maximilians-Universität München) „Harmonisierte Datenerfassung und strukturierte Befundung für die Medizin der Zukunft: „Lessons learned“ im Use Case Multiple Sklerose des DIFUTURE Konsortiums“
- 22.11.23 Prof. Dr. Christoph Kleinschnitz (Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie) „Long-COVID: Wie sich Wissenschaft, Medien und Politik mit einem Virus infizierten“
- 13.12.23 Dr. Simon Hametner (Medizinische Universität Wien) „Über den Beitrag des Gehirn-Eisens zum Verständnis der Pathogenese und Bildgebung bei MS-Patienten“

Das Neurowissenschaftliche Kolloquium wird von Prof. Dr. med. Lucas Schirmer organisiert.
The neuroscience seminar series is organized by Prof. Dr. med. Lucas Schirmer.

7.4. INTERNE FORTBILDUNGEN DER NEUROLOGISCHEN KLINIK | INTERNAL SEMINAR SERIES

2022

- 12.01.22 Thrombolyse bei ischämischem Schlaganfall und Microbleeds (Thaer Waleed Saleh Aldoulat)
- 19.01.22 Hypakusis – ein Risikofaktor für Demenz? (Nele Laros)
- 26.01.22 Grippeimpfung zur Demenzprävention? (Nina Schwind – ZI Mannheim)
- 02.02.22 Fallvorstellung Stroke Unit
- 09.02.22 Verschluss des linken Herzohrs zur Senkung des Schlaganfallrisikos? (Dusan Vukicevic)
- 16.02.22 Nutzen der Hautbiopsie zur Frühdiagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms (Dr. med. Ivan Valkadinov)
- 23.02.22 Mobile Stroke Units und deren Einfluss auf das funktionelle Outcome nach ischämischem Schlaganfall (Julia Menke)
- 02.03.22 Additives EKG-Monitoring bei ischämischem Schlaganfall – MonDAFIS-Studie (Dr. med. Maximilian Fries)
- 09.03.22 Vitamin D und Calcium Substitution zur BPLS Prävention? (Dr. med. Kathrin Bail)
- 16.03.22 Sekt und Wein als neue Therapieoption bei Autoimmunerkrankungen? (Marten Junge)
- 23.03.22 Fallvorstellung ZNA
- 30.03.22 Update Transfusionsmedizin (Dr. med. Alexandra Filipov)
- 06.04.22 Fallvorstellung Stroke Unit
- 13.04.22 Multiple Sklerose und EBV – kommt die MS-Impfung? (Ann-Kathrin Nold)
- 20.04.22 Update zu Impfungen vor einer Immuntherapie (Marten Junge)
- 27.04.22 Ausdauersport zur Verbesserung der funktionellen Plastizität bei M. Parkinson (Niko Engelke)
- 04.05.22 Methylphenidat zur Behandlung der Apathie bei Alzheimer-Erkrankung (Dr. med. Tatjana Pap)
- 11.05.22 Fallvorstellung 14-2
- 18.05.22 Cenobamat als Therapieoption bei pharmakoresistenter Epilepsie (Dr. med. Iris Mildenberger)
- 25.05.22 Ketamin als prophylaktische Medikation für den Clusterkopfschmerz? (Dr. med. Matthias Wittayer)
- 01.06.22 Mechanische Thrombektomie bei niedrigem ASPECT Score (Dusan Vukicevic)
- 08.06.22 Asundexian – Antikoagulanz mit niedrigem Blutungsrisiko? (Panagiota Papanastasiou-Sidira)
- 15.06.22 Delir nach Schlaganfall – DREAMS Studie
- 22.06.22 „Kardiosphärische Zellen“ zur Therapie der Muskeldystrophie (Tim Trobisch)
- 29.06.22 Natalizumab alle 6 Wochen? – NOVA Studie (Anna Kocharyan)
- 06.07.22 Multiple Sklerose und EBV – Kommt die MS-Impfung? (Ann-Kathrin Nold)
- 13.07.22 CT oder Koronarangiographie bei „stabilem“ Brustschmerz – DISCHARGE Studie (Dr. med. Josephine Kraus)
- 20.07.22 Antikörper-Therapie bei Prionenerkrankungen (Dr. med. Alexander Fierek)
- 27.07.22 Erythropoietin zur Behandlung der Retrobulbärneuritis – TONE Studie (Dr. med. Hendrik Lesch)

- 05.10.22 Schlaganfallrisiko und SARS-CoV2 Impfung (Regina Stacheneder)
- 12.10.22 Stenting bei symptomatischen intrakraniellen Stenosen – CASSISS Studie (Rim Benouahi)
- 19.10.22 Elektrophysiologische Fortbildung: Pathologische Spontanaktivität (Dr. med. Tatjana Pap)
- 26.10.22 Journal Club (Prof. Dr. med. Philipp Eisele)
- 02.11.22 Fallvorstellung Ambulanzen
- 23.11.22 Hirntumorrisiko durch Handystrahlung (Dr. med. Dr. rer. nat. Lukas Bunse)
- 07.12.22 M & M Konferenz ZNA (Dr. med. Annika Marzina)
- 14.12.22 MRT-Fortbildung: Befundinterpretation von diffusionsgewichteter Bildgebung (Prof. Dr. med. Philipp Eisele)

2023

- 04.01.23 Testing Emotionalism After Recent Stroke – TEARS Studie (Christian Schmitz - ZI Mannheim)
- 11.01.23 Fallvorstellung Ambulanzen
- 18.01.23 Leitlinien-Update: Invasive Parkinson-Therapie (Dr. med. Ivan Valkadinov)
- 25.01.23 Tenecteplase zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls – TASTE-A Studie (Thaer Waheed Saleh Aldoulat)
- 01.02.23 Fortbildung Lecanemab (Prof. Dr. med. Achim Gass)
- 08.02.23 Fortbildung Neuroimmunologie (Dr. med. Gasparovic-Curtini/Prof. Dr. med. Lucas Schirmer)
- 15.02.23 Fortbildung Neuroonkologie (Dr. phil. nat. Benjamin Richter/Dr. med. Iris Mildemberger)
- 22.02.23 Fallvorstellung 14-2
- 01.03.23 Fortbildung cerebrovaskuläre Neurologie (Markus Radder/Prof. Dr. med. Philipp Eisele)
- 08.03.23 Fortbildung neurologische Notfallmedizin (Dr. med. Annika Marzina/PD Dr. med. Carolin Hoyer)
- 15.03.23 Fortbildung Schmerz (Dr. med. Matthias Wittayer/Prof. Dr. med. Kristina Szabo)
- 22.03.23 Fallvorstellung Stroke Unit
- 29.03.23 Fortbildung „Aktuelles zur Antikörper-Therapie bei Myasthenia gravis“ (Panagiota Papanastasiou-Sidira/Dr. med. Hans-Werner Rausch)
- 05.04.23 Fortbildung Neuroonkologie (Nachholtermin) (Dr. phil. nat. Benjamin Richter/Dr. med. Iris Mildemberger)
- 12.04.23 Fallvorstellung Ambulanz
- 19.04.23 Fortbildung Funktionelle Störungen (Dr. Gerrit Breitfelder - ZI Mannheim/Dr. med. Valentin Held)
- 26.04.23 Fortbildung MRT (Dr. med. Claudia Weber/Prof. Dr. med. Achim Gass)
- 10.05.23 Fortbildung Neurodegeneration (Jasper Hesebeck-Brinckmann/Dr. med. Julian Conrad)
- 17.05.23 Fortbildung Epilepsie (Lesch/Dr. med. Valentin Held)
- 24.05.23 Fortbildung cerebrovaskuläre Neurologie (Benouahi/Prof. Dr. med. Angelika Alonso)
- 31.05.23 Fortbildung Studienzentrum
- 07.06.23 M & M Konferenz
- 14.06.23 Fortbildung cerebrovaskuläre Neurologie (Regina Stacheneder/Prof. Dr. med. Philipp Eisele)
- 21.06.23 Fortbildung Neuroimmunologie (Tim Trobisch/Prof. Dr. med. Lucas Schirmer)



- 28.06.23 Fortbildung Elektrophysiologie (Dr. med. Dr. rer. nat. Lukas Bunse/Dr. med. Hans-Werner Rausch)
- 05.07.23 Fortbildung NIV
- 19.07.23 Fortbildung Transfusionsmedizin (Dr. Nicole Sitzmann)
- 11.10.23 M & M Konferenz (Team 14-2)
- 18.10.23 Fortbildung Elektrophysiologie (Team E'Phys)
- 25.10.23 Pro und Contra der „Richtlinie zur Ersteinschätzung des Versorgungsbedarfes in der Notfallversorgung“ des G-BA (Team ZNA)
- 08.11.23 ARIC Studie: kumulatives Demenzrisiko bei Gebrauch von Protonenpumpenhemmern (Ana-Maria Iorgu/Dr. med. Valentin Held)
- 15.11.23 CMOSS-Studie: Vorteil eines extrakraniell-intrakraniellen Bypasses bei symptomatischem Zerebralarterienverschluss? (Dr. med. Sarah Lina Kurpjuweit/Prof. Dr. med. Philipp Eisele)
- 22.11.23 ASPREE-Studie: Niedrig-dosiertes ASS in der Primärprävention (Sanaa Elbanna/Prof. Dr. med. Angelika Alonso)
- 29.11.23 Nikotinpflaster als Therapieoption bei Parkinson (Dr. med. Ivan Valkadinov/Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt)
- 06.12.23 Fortbildung EEG (Team EEG)
- 13.12.23 Neurometabolische Störungen und gliale Dysfunktion nach COVID-19 (Dr. rer. nat. Iva Gasparovic-Curtini/Prof. Dr. med. Lucas Schirmer)

Die internen Fortbildungen werden von Prof. Dr. med. Philipp Eisele organisiert.

The internal seminar series are organized by Prof. Dr. med. Philipp Eisele.

7.5. CLINICIAN SCIENTISTS | CLINICIAN SCIENTISTS

Einige junge Ärzt*innen wollen Patienten versorgen und gleichzeitig auf internationalem Niveau forschen. Diese Ärzt*innen bearbeiten Fragestellungen aus dem klinischen Alltag wissenschaftlich und sind maßgeblich am Transfer von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die Krankenversorgung beteiligt und damit unverzichtbar für Innovationen am Krankenbett. Ob man dafür klinische Studien durchführt, Bildgebungsverfahren auswertet oder tatsächlich im Labor steht, hängt von der jeweiligen Ärztin oder dem jeweiligen Arzt persönlich ab. Der duale Karriereweg der so genannten „Clinician Scientists“ ist jedoch in vielerlei Hinsicht herausfordernd und bedarf spezifischer Unterstützung.

In der Neurologischen Klinik der UMM konnten bisher mit Frau Dr. Claudia Weber, Herrn Dr. Benjamin Richter und Herrn Dr. Niklas Grassl 3 Ärzt*innen als Clinician Scientists über das intramurale Förderprogramm der Medizinischen Fakultät Mannheim in ihren Forschungsprojekten unterstützt werden. Jeder Clinician Scientist hat 2 Mentor*innen.

Some young physicians want to care for patients while conducting research at the international level. These physicians work on scientific questions related to everyday clinical practice and play a key role in translating basic research findings into patient care, making them essential to innovation at the bedside. Whether this involves conducting clinical trials, evaluating imaging modalities or actually working in the laboratory depends on the individual physician. However, the dual career of clinician scientist is challenging in many ways and requires special support.

In the Department of Neurology at the UMM, three physicians – Dr. Claudia Weber, Dr. Benjamin Richter and Dr. Niklas Grassl – have so far been supported in their research projects as clinician scientists by the intramural funding program of the Mannheim Medical Faculty. Each clinician scientist has 2 mentors.



Mentoren | Mentors:
Prof. Dr. med.
Philipp Eisele |
Prof. Dr. med.
Lucas Schirmer



„Mein besonderes Interesse gilt den modernen MRT-Bildgebungsverfahren, die zur Abklärung von Auffälligkeiten bei neuroimmunologischen Krankheitsbildern unverzichtbar geworden sind und die es ermöglichen, krankheitsbedingte Gewebsveränderungen in vivo darzustellen. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass chronisch aktive Läsionen als bildgebende Biomarker zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei der Multiplen Sklerose geeignet sind.“

“I am particularly interested in modern MRI imaging techniques, which have become indispensable for clarifying abnormalities in neuroimmunological diseases and for visualizing disease-related tissue changes in vivo. In recent years, chronic active lesions have been shown to be suitable imaging biomarkers for assessing disease progression in multiple sclerosis.”

Dr. med. Claudia Weber

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- **Weber CE et al.** Association of iron rim lesions with brain and cervical cord volume in relapsing multiple sclerosis. *Eur Radiol.* 2022. 32:2012-2022. doi: 10.1007/s00330-021-08233-w
- **Weber CE et al.** Long-term dynamics of multiple sclerosis iron rim lesions. *Mult Scler Relat Disord.* 2022. 57:103340. doi: 10.1016/j.msard.2021.103340



„Der Einsatz von mutationsspezifischen Impfstoffen zur Behandlung von Hirntumoren in frühen klinischen Studien ist ermutigend. Erst kürzlich konnten wir zeigen, dass eine Impfung gegen hochaggressive diffuse Mittelliniengliome mit klonaler Treibermutation das Tumorwachstum bei jungen Erwachsenen für eine gewisse Zeit bremst. Die Untersuchung von Patientenblut und -gewebe liefert uns dabei wichtige Hinweise auf den Wirkmechanismus der von uns entwickelten Impfstoffe.“

“The use of mutation-specific vaccines to treat brain tumours in early clinical trials is encouraging. We have just recently shown that a vaccine against highly aggressive diffuse midline gliomas with a clonal driver mutation slowed tumor growth for a period of time in young adults. Analyses of patients' blood and tissue provide important information about the mechanism of action of the vaccines we are developing.“

Dr. med. Niklas Graßl

Mentoren | Mentors:
Prof. Dr. med.
Michael Platten |
Prof. Dr. med.
Nima Etmnan

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- Grassl N et al. A H3K27M-targeted vaccine in adults with diffuse midline glioma. Nat Med. 2023. 29(10):2586-2592. doi: 10.1038/s41591-023-02555-6
- Grassl N et al. INTERCEPT H3: A multicenter phase I peptide vaccine trial for the treatment of H3-mutated diffuse midline gliomas. Neurol Res Pract. 2023. 5(1):55. doi: 10.1186/s42466-023-00282-4



„Mich reizt die Schnittstelle zwischen grundlagenorientierter und translationaler Forschung. Meine Arbeit konzentriert sich daher gegenwärtig auf die genetische Modifikation primärer T-Zellen mit dem Ziel, deren Infiltration und Funktionalität nach adoptivem T-Zell-Transfer in immunsuppressives Tumorgewebe zu verbessern.“

“I am interested in the interface between basic and translational research. My work is currently focused on the genetic modification of primary T cells to improve their infiltration and functionality after adoptive T cell transfer into immunosuppressive tumor tissue.”

Dr. phil. nat. Benjamin Richter

Mentoren | Mentors:
Prof. Dr. med.
Wolf-K. Hofmann |
Prof. Dr. med.
Michael Platten

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- Kilian M, [...], Richter B et al. MHC class II-restricted antigen presentation is required to prevent dysfunction of cytotoxic T cells by blood-borne myeloids in brain tumors. Cancer Cell. 2023. 41(2):235-251.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2022.12.007

8. PROMOTIONEN UND HABILITATIONEN | DOCTORAL THESES AND HABILITATIONS

ABGESCHLOSSENE MEDIZINISCHE PROMOTIONEN | COMPLETED MD THESES

2022

- Dr. med. Oliver Lukas Martin: Analyse des Ressourcenverbrauches anhand des Heidelberger neurologischen Triage Systems in der zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Mannheim. Doktormutter: Prof. Dr. med. Kristina Szabo
- Dr. med. Katharina Vedder: Schlaganfall mit unklarem Symptombeginn: Unterschiede zwischen Patienten mit Wake Up Stroke und Daytime Unwitnessed Stroke. Doktormutter: Prof. Dr. med. Angelika Alonso
- Dr. med. Hanna Luise Schmidt: Assoziation psychiatrischer Prämorbidität mit Komplikationen und Outcome nach Schlaganfall. Doktormutter: Prof. Dr. med. Angelika Alonso
- Dr. med. Nora Janinhoff: Therapeutische Relevanz echokardiographischer Untersuchungsmethoden bei Schlaganfallpatienten. Doktorvater: Prof. Dr. med. Marc Fatar
- Dr. med. Katja Nagel: Charakterisierung der diffus veränderten weißen Substanz bei Multipler Sklerose mittels moderner 23Natrium-Magnetresonanztomographie. Doktorvater: Prof. Dr. med. Philipp Eisele
- Dr. med. Dagny Sonja Kmuiche: Analyse von Veränderungen der weißen Hirnsubstanz bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Doktorvater: PD Dr. med. Martin Griebe

2023

- Dr. med. Felix Kahlert: Voxel-basierte DW-MRT-Analyse des Zusammenhangs von Schlaganfalllokalisierung und hochgradiger symptomatischer Stenose der ipsilateralen A. carotis interna. Doktormutter: Dr. med. Kristina Szabo
- Dr. med. Lenja Weber: Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Primärversorgung von PatientInnen mit akuten zerebrovaskulären Erkrankungen. Doktormutter: PD Dr. med. Carolin Hoyer
- Dr. med. Katharina Stellrecht: Inanspruchnahme der Zentralen Notaufnahme durch selbstständig vorstellende Patienten mit neurologischen Beschwerden. Doktormutter: Dr. med. Kristina Szabo
- Dr. med. Xin Wen Zhang: Veränderungen des Tumormikromilieus durch zelluläre Immuntherapien in experimentellen Tumormodellen. Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten
- Dr. med. Kevin Hai-Ning Lu: Identifizierung und Charakterisierung antigenspezifischer T-Zell-Antworten gegen Glioblastome. Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten
- Dr. med. Magdalena Schühle (geb. Kramer): The effect of dietary tryptophan deprivation on autoreactive T cells and the gut microbiome. Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten
- Dr. med. Christopher Krämer: Development and microenvironment-guided optimization of personalized immunotherapeutic strategies in brain tumors. Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten

ABGESCHLOSSENE NATURWISSENSCHAFTLICHE PROMOTIONEN | COMPLETED PHD THESES

2022

- Dr. rer. nat. Elham Fakhr: Identification and characterization of T cell receptors reactive to the E7(11-19) epitope of HPV-16. Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten
- Dr. rer. nat. Ankita Sati: Evaluating the role of the aryl hydrocarbon receptor and CXCL10 in regulating the tumor immune microenvironment. Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten

2023

- Dr. rer. nat. Jessica Hunger: Non-invasive tracking of T cell recruitment to the tumor microenvironment in a murine glioma model by high field cellular MRI. Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten
- Dr. rer. nat. Khwab Sanghvi: Approaches to address the immunogenicity and immunosuppressive features of isocitrate dehydrogenase 1 mutant gliomas. Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten
- Dr. rer. nat. Katharina Lindner: Identification and validation of neoepitope-specific T cell receptors for glioma immunotherapy. Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten
- Dr. rer. nat. Alice De Roia: Non-viral nS/MAR vector-Based Genetic Modification of T Cells: Revolutionizing Adoptive Cell Therapies. Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Platten

HABILITATIONEN | HABILITATIONS

2022

- Dr. med. David Brenner (ehemals Neurologische Klinik, jetzt Universitätsklinikum Ulm), Antrittsvorlesung am 30.09.2022: Genetik der Amyotrophen Lateralsklerose

2023

- Dr. med. Julian Conrad, Antrittsvorlesung am 01.12.2023: Die Vermessung der Gravizeption

INTERESSE AN EINER DOKTORARBEIT IM FACH NEUROLOGIE? | INTERESTED IN A MD/PHD THESIS IN NEUROLOGY?

Bewerbungen samt Lebenslauf und kurzer Beschreibung zur Art und den Inhalten der Doktorarbeit können jederzeit geschickt werden. // Applications including curriculum vitae and a brief description of the nature and content of the doctoral thesis can be sent at any time. neuropromotion@medma.uni-heidelberg.de

9. AUSZEICHNUNGEN UND FÖRDERUNG | AWARDS AND SCHOLARSHIPS

2022

DR. RER. NAT. MICHAEL KILIAN

- Anerkennung von erbrachten Spitzenleistungen | Recognition of outstanding achievements: „T helper cells for personalized cell therapy in glioma“, Medizinische Fakultät Mannheim, 2022

PROF. DR. MED. LUCAS SCHIRMER

- W3-Heisenberg-Proessur für „Translationale Neurobiologie“ | W3 Heisenberg Professorship for “Translational Neurobiology”, 2022
- Sobek-Nachwuchspreis 2022 | Sobek Young Talent Award 2022

Lucas Schirmer, seit 1. Juli 2022 Inhaber einer W3-Heisenberg-Proessur für „Translationale Neurobiologie“ an der UMM, wurde am 29. Juli 2022 mit dem Sobek-Nachwuchspreis 2022 ausgezeichnet. Der mit 15.000 € dotierte Preis wird einmal jährlich von der Roman, Marga und Mareille Sobek-Stiftung vergeben. Die Sobek-Stiftung zeichnet gemeinsam mit dem AMSEL e.V. und dem DMSG-Bundesverband wissenschaftliche Arbeiten zur Multiplen Sklerose aus, deren Erkenntnisse als richtungsweisend für die Erforschung der Erkrankung gelten.

Lucas Schirmer, holder of a W3 Heisenberg Professorship for “Translational Neurobiology” at the UMM since July 1, 2022, was awarded the Sobek Young Talent Prize 2022 on July 29, 2022. The €15,000 prize is awarded once a year by the Roman, Marga and Mareille Sobek Foundation. Together with AMSEL e.V. and the German Multiple Sclerosis Society (DMSG), the Sobek Foundation honors scientific work on multiple sclerosis whose results are considered groundbreaking for research into the disease.



Prof. Dr. Lucas Schirmer (rechts) und Laudator Prof. Dr. Klaus V. Toyka (links), Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Sobek-Stiftung. // Prof. Dr. Lucas Schirmer (right) and laudator Prof. Dr. Klaus V. Toyka (left), Chairman of the Scientific Advisory Board of the Sobek Foundation. © AMSEL e.V. / Frank Eppler

PROF. DR. MED. MICHAEL PLATTEN

- Highly Cited Researcher, cross-field, Clarivate Analytics 2022

DR. RER. NAT. THERESA BUNSE

- Vision Zero Innovationspreis 2022 | Vision Zero Innovation Award 2022

DR. MED. CLAUDIA WEBER

- Clinician Scientist Programm | Clinician Scientist Program “Interfaces and Interventions in Complex Chronic Conditions (ICON)”: „Charakterisierung von krankheitsbedingten Gewebsveränderungen in der Mikrostruktur in- und außerhalb von chronisch aktiven MS-Läsionen mittels multiparametrischer MRT Techniken“, Medizinische Fakultät Mannheim 2022

DR. RER. NAT. NIRMEEN ELMADANY

- DFG-geförderte Walter-Benjamin-Stelle für das Projekt | DFG-funded Walter-Benjamin position for the project “Targeting A20 to Activate Glioblastoma Immune Microenvironment and Improve the Response to Immunotherapy”

DR. RER. NAT. RÜSTEM YILMAZ

- DFG-geförderte Walter-Benjamin-Stelle für das Projekt | DFG-funded Walter-Benjamin position for the project “Biochemical and single-cell gene expression analyses of ALS-causing KIF5A mutations“

YASMIN DOUAHEM

- Intramurales MD Stipendium | Intramural MD scholarship: „Untersuchung der Relevanz TBKI-vermittelter Autophagie in einem Mausmodell für Morbus Huntington“, 2022

JULIAN Pfeiffer

- Intramurales MD Stipendium | Intramural MD scholarship: „Charakterisierung von Mäusen mit Knock-In der KIF5A p.R1007G Mutation“, 2022

THOMAS THÄWEL

- Intramurales MD Stipendium | Intramural MD scholarship: „Selektive Vulnerabilität kortikospinaler Nervenzellpopulationen bei inflammatorischer Demyelinisierung“, 2022

2023

DR. MED. DR. RER. NAT. LUKAS BUNSE

- Paper of the Month, Else Kröner Fresenius Foundation (EKFS), Januar 2023
“MHC class II-restricted antigen presentation is required to prevent dysfunction of cytotoxic T cells by blood-borne myeloids in brain tumors” Kilian et al., *Cancer Cell*, 2023
- Life Science Bridge Award, 2023

Der Life Sciences Bridge Award wurde am 22. September 2023 im Literaturhaus in Frankfurt am Main verliehen. Die Aventis Foundation zeichnete den Arzt Lukas Bunse und den Chemiker Johannes Karges mit je 100.000 € für ihre wegweisenden Ergebnisse in der Krebsforschung aus.

The Life Sciences Bridge Award was awarded on September 22 at the Literaturhaus in Frankfurt am Main. The Aventis Foundation honored physician Lukas Bunse and chemist Johannes Karges with €100,000 each for their pioneering results in cancer research.



Dr. Dr. Lukas Bunse (links) und Prof. Dr. Werner Esterl (rechts), Vorsitzender der Jury des Life Sciences Bridge Award // Dr. Dr. Lukas Bunse (left) and Prof. Dr. Werner Esterl (right), chairmen of the Life Sciences Bridge Award jury. © Uwe Dettmar

- Novartis-Preis für therapierelevante immunologische Forschung 2023 | Novartis Prize for therapy-relevant immunological research 2023

Für seine Forschung zur Entwicklung und klinischen Umsetzung von immuntherapeutischen Strategien für Hirntumorpatienten ist Lukas Bunse mit dem Novartis-Preis für therapierelevante immunologische Forschung 2023 ausgezeichnet worden. Der mit 10.000 € dotierte Preis wird alle zwei Jahre von der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) in Zusammenarbeit mit der Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung vergeben und zeichnet Arbeiten aus, die eine Brücke zwischen immunologischer und klinischer Forschung schlagen. Die Preisverleihung fand am 29. September 2023 während der gemeinsamen Jahrestagung der Société Française d'Immunologie und der DGfI in Straßburg statt.



v.l.: Prof. Dr. Reinhold Förster, Präsident der DGfI, Dr. Andreas Kreiss (Novartis-Stiftung für Therapeutische Forschung), Dr. Dr. Lukas Bunse, Prof. Dr. Jürgen Ruland (Laudator bei der Preisverleihung) // from left: Prof. Dr. Reinhold Förster, President of the DGfI, Dr. Andreas Kreiss (Novartis Foundation for Therapeutic Research), Dr. Dr. Lukas Bunse, Prof. Dr. Jürgen Ruland (laudator at the award ceremony)

© Philippe Groslier

Lukas Bunse has been awarded the Novartis Prize for Therapy-Relevant Immunological Research 2023 for his research into the development and clinical translation of immunotherapeutic strategies for brain tumor patients. The €10,000 prize is awarded every two years by the German Society of Immunology (DGfI) in cooperation with the Novartis Foundation for Therapeutic Research and recognizes work that bridges the gap between immunological and clinical research. The award ceremony took place on September 29, 2023, during the joint annual meeting of the Société Française d'Immunologie and the DGfI in Strasbourg.

DR. MED. HENDRIK LESCH

- SEED Förderung | SEED funding: „Untersuchung der Rolle der Substanz P in der Schlaganfall-assoziierten Immunsuppression und Identifikation von Biomarkern zur Prädiktion prognosebestimmender Komplikationen bei akutem Schlaganfall“, Medizinische Fakultät Mannheim 2023

DR. PHIL. NAT BENJAMIN RICHTER

- Clinician Scientist Programm | Clinician Scientist Program “Interfaces and Interventions in Complex Chronic Conditions (ICON)”: „Gentransfer miFels S/MAR-Vektoren zur zellulären Immuntherapie maligner Gliome“, Medizinische Fakultät Mannheim 2023

PD DR. MED. CAROLIN HOYER

- Gleichstellungsförderung | Gender equality promotion: „Die transiente globale Amnesie als translationales Modell einer Hippocampusdysfunktion“, Medizinische Fakultät Mannheim 2023

PROF. DR. MED. MICHAEL PLATTEN

- Highly Cited Researcher, cross-field, Clarivate Analytics 2023

10. DRITTMITTEL | THIRD PARTY FUNDING

ABGESCHLOSSENE PROJEKTE | COMPLETED PROJECTS

Förderinstrument Funding source	Titel Title	Zeitraum Duration
DFG ^c – Sonderforschungsbereich Collaborative Research Center	SFB 1389 – Unite Glioblastoma/1. Förderphase 1 st funding phase <ul style="list-style-type: none"> • Teilprojekt B01: Mechanismen des Ansprechens und der Resistenz gegenüber Immun-Checkpoint-Blockade in Gliomen Subproject B01: Mechanisms of response and resistance to checkpoint blockade in gliomas • Teilprojekt B03: Identifikation und zielgerichtete Blockade immunsuppressiver Programme in IDH-mutierten Gliomen Subproject B03: Targeting immunosuppressive programs in isocitrate dehydrogenase mutant gliomas 	2019 – 2023
Land Baden-Württemberg	Aufbau Baden-Württemberg Zentrum für Digitale Früherkennung und Prävention (BW-ZDFP) vaskulärer und metabolischer Erkrankungen	2020 – 2022
Baden-Württemberg Stiftung – Internationale Spitzenforschung	RE-IGNITE – RESolvInG ImmuNITY to targEt Brain Tumors	2020 – 2023
BMBF ^a	SOXALS – Präklinische confirmatorische Studie: Untersuchung von S-Oxprenolol im Vergleich zu etablierten Medikamenten in ALS-Mausmodellen	2020 – 2023
Gemeinnützige Hertie-Stiftung	Hertie Academy of Clinical Neuroscience (Hertie Fellow: Katharina Sahn)	2020 – 2023
Stiftung Deutsche Krebshilfe	FI-EMS – Flagship-Initiative Engineering Molecular Systems: A follow-up screen S/MAR sequences that enable intergenerational inheritance of DNA vectors as a new platform for preclinical models and future gene therapies	2021 – 2022
International Progressive MS Alliance, USA	Decoding the role of CD163 for progressive MS	2021 – 2022
Heidelberg Karlsruhe Strategic Partnership (HEIKA)	Decoding astroglial CD44 function in neuroinflammation	2021 – 2022
Land Baden-Württemberg – Förderprogramm Kooperationsverbund Hochschulmedizin	Projekt „Healthy Brain“ des Kompetenznetzwerk Präventivmedizin Baden-Württemberg	2021 – 2022
Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus Baden-Württemberg	TEDIAS – Test- und Entwicklungszentrum für Digitale Anamnesesysteme	2021 – 2023
Stiftung Deutsche Krebshilfe	Untersuchung der Funktion von NK-Zellen in Hirntumoren.	2021 – 2023
Health + Life Science Alliance Heidelberg Mannheim	ExploreTech project: Validating single-cell transcriptomic tissue mapping in neuroinflammation	2022 – 2023
Gemeinnützige Hertie-Stiftung – Programm medMS MyLab	Single-cell discovery pipeline to dissect lesion progression and develop personalized treatment strategies in multiple sclerosis	2019 – 2024
DFG ^c – Sachbeihilfe Research Grant	Psychophysik der Funktionellen Neurologischen Symptome und die Rolle der Emotionsregulation bei deren Entstehung Psychophysics of functional neurological symptoms and the role of emotion regulation in their development	2020 – 2024

LAUFENDE PROJEKTE | ONGOING PROJECTS

Förderinstrument Funding source	Titel Title	Zeitraum Duration
DFG ^c – Sachbeihilfe Research Grant	Entschlüsselung von Alkoholsucht-assoziiierter Genregulation auf Einzelzellebene Deciphering alcohol addiction associated gene regulation changes on a single cell level	2020 – 2025
DFG ^c – Sachbeihilfe Research Grant	FOR 2690 “Translational Pruritus Research” • Teilprojekt: Transkriptomische Muster der dermalen Schwann-Zell-Reaktivität bei neuropathischem Juckreiz und Schmerz Subproject: Transcriptomic patterns of dermal Schwann cell reactivity in neuropathic itch and pain	2021 – 2024
DFG ^c – Graduiertenkolleg Research Training Group	GRK 2099 – Hallmark of Skin Cancer/2. Förderperiode 2 nd funding phase • Project: Response and Resistance to Checkpoint Blockade in melanoma brain metastases	2021 – 2024
Dr. Rolf M. Schwiete Stiftung	T-Zell-Rezeptor-transgene Zelltherapie für Hirntumorpatienten	2021 – 2024
Dr. Rolf M. Schwiete Stiftung	Krankheitsregister Fahr-NET Patient registry Fahr-NET	2021 – 2024
Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg	CLINNOVA – Unlocking the potential of data science and A.I. in health care (Kooperationsprojekt Cooperation) • Use Case Multiple Sklerose	seit since 2021
EU ^d – ERC Starting Grant	DecOmPress – Decoding spatio-temporal omics in progressive neuroinflammation	2021 – 2026
BMDV ^b	Rettungsnetz 5G – 5G-Technologien zur Verbesserung der Akutversorgung bei der Notfallversorgung von Schlaganfallpatient*innen durch schnelleren Datentransfer (Kooperationsprojekt Cooperation)	2022 – 2024
DFG ^c – Sachbeihilfe Research Grant	Entdeckung neuer Ursachen und Modifier der amyotrophen Lateralsklerose durch nukleäre und mitochondriale Ganzgenomsequenzierung Uncovering novel causes and modifiers of amyotrophic lateral sclerosis by nuclear and mitochondrial genome sequencing	2022 – 2024
National MS Society	Compartmentalized Inflammation in Multiple Sclerosis	2022 – 2025
DFG ^c – Graduiertenkolleg Research Training Group	GRK 2727: Innate Immune Checkpoints in Cancer and Tissue Damage (InCheck) • Subproject: Decoding and regulating iron homeostasis in myeloid cells in neuroinflammation • Subproject: Modulating innate checkpoints for brain tumor immunotherapy	2022 – 2026
EU – HORIZON TMA MSCA Doctoral Networks	GLIORESOLVE – Training the next-generation of European Glioblastoma (translational) researchers, to RESOLVE precision targeting of the brain tumour microenvironment	2022 – 2026

Förderinstrument Funding source	Titel Title	Zeitraum Duration
DFG ^c – Heisenberg Förderung Heisenberg Grant	Dekodierung molekularer Merkmale zelltypspezifischer Reaktivität bei Neuroinflammation Decoding molecular traits of cell type-specific reactivity in neuroinflammation	2022 – 2027
Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg	Health + Life Science Alliance Heidelberg Mannheim	seit since 2023
DKFZ Hector Krebsinstitut an der UMM	Engineering immunity to malignant gliomas (ENIGMA)	2023 – 2024
Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg	Multimodale Charakterisierung liquorspezifischer Signaturen bei Long-COVID (Kooperation)	2023 – 2025
DFG ^c – Schwerpunktprogramme Priority programmes	Priority Programme SPP 2395 <ul style="list-style-type: none"> • Teilprojekt: Mikrogliale Immun-Surveillance von onkogenem IDH (CONVINCE-IDH) Subproject: Microglial immunosurveillance of oncogenic IDH – (CONVINCE-IDH) • Teilprojekt: MacTrac – Verfolgung räumlich-zeitlicher Trajektorien von Makrophagen-Subtypen bei entzündlicher Demyelinisierung Subproject: MacTrac – Tracking spatio-temporal trajectories of macrophage subtypes in inflammatory demyelination 	2023 – 2025
DFG ^c – Sachbeihilfe Research Grant	Kartierung der Neurodegeneration in sensorischen Systemen bei Multiple Sklerose Profiling neurodegeneration of sensory systems in multiple sclerosis	2023 – 2026
DFG ^c – Sonderforschungsbereich Collaborative Research Center	SFB 1366 – Vascular Control of Organ Function/2. Förderphase 2 nd funding phase <ul style="list-style-type: none"> • Teilprojekt C01: Vaskuläre Kontrolle der Tumormunität im ZNS Subproject C01: Vascular control of tumor immunity in the central nervous system 	2023 – 2026
Gemeinnützige Hertie-Stiftung	Hertie Academy of Clinical Neuroscience (Hertie Fellow: Lukas Bunse)	2023 – 2026
DFG ^c – Sonderforschungsbereich Collaborative Research Center	SFB 1389 – Unite Glioblastoma/2. Förderphase 2 nd funding phase <ul style="list-style-type: none"> • Teilprojekt B01: Mechanismen des Ansprechens und der Resistenz auf gliomspezifische T-Zellen Subproject B01: Mechanisms of response and resistance to glioma-specific T-Cells • Teilprojekt B03: Identifikation und zielgerichtete Blockade immunsuppressiver Programme in Isozitatdehydrogenase mutierten Gliomen Subproject B03: Targeting immunosuppressive programs in isocitrate dehydrogenase mutant gliomas • Teilprojekt B06N: Visualisierung und Charakterisierung der Immunantworten in H3K27M-mutierten Gliomen Subproject B06N: Visualization and Characterization of immune responses in H3K27M mutant gliomas 	2023 – 2027

LEGENDE | LEGEND

^aBMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung | Federal Ministry of Education and Research, ^bBMDV – Bundesministerium für Digitales und Verkehr | Federal Ministry for Digital and Transport, ^cDFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft | German Research Foundation, ^dEU – Europäische Union | European Union



11. VERANSTALTUNGEN | EVENTS

2022

- 29.06.22 3. Mannheimer Neurovaskuläres Symposium, Organisation: Prof. Dr. med. Michael Platten, Prof. Dr. med. Angelika Alonso
- 15.03.22 MCTN Lecture: Prof. Anne-Katrin Pröbstel (Universitätsspital Basel, Schweiz) „Gut microbiota-immune interaction in neuroinflammation“ Organisation: Dr. rer. medic. Isabel Göhring, Host: Prof. Dr. med. Lucas Schirmer
- 10.06.22 MCTN Seminar: Prof. Tom Lloyd (Johns Hopkins University School of Medicine, USA) „Inclusion Body Myositis: neurodegenerative or autoimmune?“ Organisation: Dr. rer. medic. Isabel Göhring, Host: Prof. Dr. med. Lucas Schirmer
- 09.11.22 MCTN Seminar: Dr. Omer Bayraktar (Wellcome Sanger Institute, UK) „Dissecting cellular circuits in neurological disorders using spatial genomics“ Organisation: Dr. rer. medic. Isabel Göhring, Host: Prof. Dr. med. Lucas Schirmer

2023

- 26.01.23 Online-Symposium „Spitzenleistungen“: Vortrag von Dr. rer. nat. Michael Kilian „T helper cells for personalized cell therapy in glioma“ im Rahmen des Förderinstruments „Anerkennung von erbrachten Spitzenleistungen“ der Medizinischen Fakultät Mannheim
- 31.01.23 Medizin für Mannheim – Vorhofflimmern: Schlaganfall – eine gefürchtete Komplikation; Prof Dr. med. Angelika Alonso
- 02.03.23 Cancer Neuroscience Seminarserie: Vortrag von Prof. Dr. med. Michael Platten „Establishing Neuro-Immuno-Oncology as a Pillar for Cancer Neuroscience“ am DKFZ
- 25.04.23 Medizin für Mannheim – Kopfschmerz:
 - „Kopfschmerzen, eine Volkskrankheit“; Prof Dr. med. Michael Platten
 - „Kopfschmerzen – (k)ein Notfall“; PD Dr. med. Carolin Hoyer
 - „Häufige Kopfschmerzen und ihre Behandlung“; Prof. Dr. med. Kristina Szabo
- 29.04.23 3. ALS-Infotag der Metropolregion Rhein-Neckar; Organisation: Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt
- 23.06.23 Gastvortrag: Prof. Rohit Bakshi (Harvard Medical School, USA) „Giving multiple sclerosis a new image“ Host: Prof. Dr. med. Achim Gass

MEDIZIN IN MANNHEIM: VORTRÄGE



**Vorhofflimmern:
Schlaganfall – eine ge-
fürchtete Komplikation**



**Schlaganfall:
Erkennen – Behandeln –
Vorbeugen**



Kopfschmerz

-
- 28.06.23** MCTN Seminar: Dr. Fabian Kern (Helmholtz-Institute for Pharmaceutical Research Saarland) „Unravelling the aging brain at single-cell and spatial resolution“; Host: Prof. Dr. med. Lucas Schirmer
- 07.10.23** Parkinson-Symposium; Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Jochen Weishaupt
- 26.10.23** UMM Grand Rounds: Vortrag von Prof. Dr. med. Kristina Szabo „Transient global amnesia as a window into memory“
- 21.11.23** Zentrumstreffen Neuromuskuläres Zentrum Rhein-Neckar; Leitung: Dr. med. Hans-Werner Rausch
- 24.11.23** Stroke Unit Betreibertreffen 2023: Vorträge von Alessa Nick „Dysphagiemanagement“ und Prof. Dr. med. Angelika Alonso „Vorgehen bei akuten mittelgroßen intrakraniellen Gefäßverschlüssen (DMVO)“
- 28.11.23** Medizin für Mannheim – Schlaganfall: Erkennen, Behandeln, Vorbeugen:
- „Schlaganfallsymptome erkennen und richtig behandeln“; Prof. Dr. med. Philipp Eisele
 - „Was erwartet mich im Krankenhaus?“; PD Dr. med. Carolin Hoyer
 - „Komplikationen des Schlaganfalls vorbeugen“; Alessa Nick
- 07.12.23** MCTN Symposium „Imaging in Neuroscience“

12. MEDIEN | MEDIA COVERAGE



@platten_michael

Besuchen Sie die Neurologische Klinik in den Sozialen Medien und informieren Sie sich über die aktuellsten Entwicklungen, Veröffentlichungen, Veranstaltungen und vieles mehr in unserer Klinik.

Visit the Department of Neurology on social media for the latest developments, publications, events and more at our clinic.

2022



@Neuro_MA

- 04.02.22 ZDF heute journal: Impfung gegen Hirntumoren
- 16.02.22 Radio Regenbogen: Prof. Weishaupt über Morbus Fahr
- 11.05.22 RON-TV-Interview: Schlaganfall bei Kindern und Babys
- 13.05.22 Pressemitteilung: Hella Bühler Preis für Lukas Bunse
- 19.07.22 Pressemitteilung: Lucas Schirmer auf Heisenberg-Professur für Translationale Neurobiologie berufen
- 29.07.22 Pressemitteilung: Lucas Schirmer mit Sobek-Nachwuchspreis ausgezeichnet
- 02.08.22 Pressemitteilung: Ausgezeichnet: UMM ist Schwerpunktzentrum für Multiple Sklerose (MS)



Michael Platten

2023



[www.umm.de/
neurologische-
klinik/](http://www.umm.de/neurologische-klinik/)

- 20.01.23 Pressemitteilung: Erforschung von Fatigue bei Long-COVID
- 24.01.23 Pressemitteilung: Was die Abwehrzellen in Hirntumoren funktionsfähig hält
- 31.01.23 Pressemitteilung: Standort Heidelberg/Mannheim wird im Rahmen des Exzellenz-Netzwerks zur Nachwuchsförderung in der translationalen Hirnforschung weiter gefördert
- 31.01.23 Vorträge, Pressemitteilung und Video zum Thema „Vorhofflimmern“ im Rahmen der UMM-Veranstaltungsreihe „Medizin für Mannheim“
- 30.03.23 Pressemitteilung: Neues aus der MS-Forschung: Kaliumkanäle als Strategie, um Nervenzellen vor Entzündung und Entmarkung zu schützen
- 17.04.23 Pressemitteilung: ALS verlangsamen: UMM setzt neues Gen-Medikament ein
- 19.04.23 RNF Studiogespräch: Prof. Platten im Gespräch zum Thema Kopfschmerzen „Wann ist häufig zu oft?“
- 25.04.23 Vorträge und Videos zum Thema „Kopfschmerz“ im Rahmen der UMM-Veranstaltungsreihe „Medizin für Mannheim“

- 13.07.23 RNF: Prof. Platten zu Gast bei Wolfgang Heim zu den Themen Immuntherapie, Stammzellentherapie, Gentherapie, Künstliche Intelligenz
- 21.09.23 Pressemitteilung DKFZ: Mutationsspezifischer Peptidimpfstoff gegen Mittellinien-Gliome erstmals bei Patienten eingesetzt
- 22.09.23 Pressemitteilung DKFZ: Life Sciences Bridge Award für Lukas Bunse
- 22.09.23 MDR AKTUELL – Das Nachrichtenradio hat über die Verleihung des Life Sciences Bridge Award der Aventis Foundation berichtet, unter anderem an Dr. Dr. Lukas Bunse
- 26.09.23 HR-Info und HR 2 haben über die Verleihung des Life Sciences Bridge Award der Aventis Foundation berichtet, unter anderem an Dr. Dr. Lukas Bunse
- 27.09.23 Pressemitteilung DKFZ: Transgene T-Zellen gegen bösartige Hirntumoren
- 09.11.23 Pressemitteilung UKHD: Dietmar-Hopp Stiftung fördert Forschung zu Krebserkrankungen des Gehirns mit 20 Millionen Euro
- 28.11.23 Vorträge und Videos zum Thema „Schlaganfall“ im Rahmen der UMM-Veranstaltungsreihe „Medizin für Mannheim“

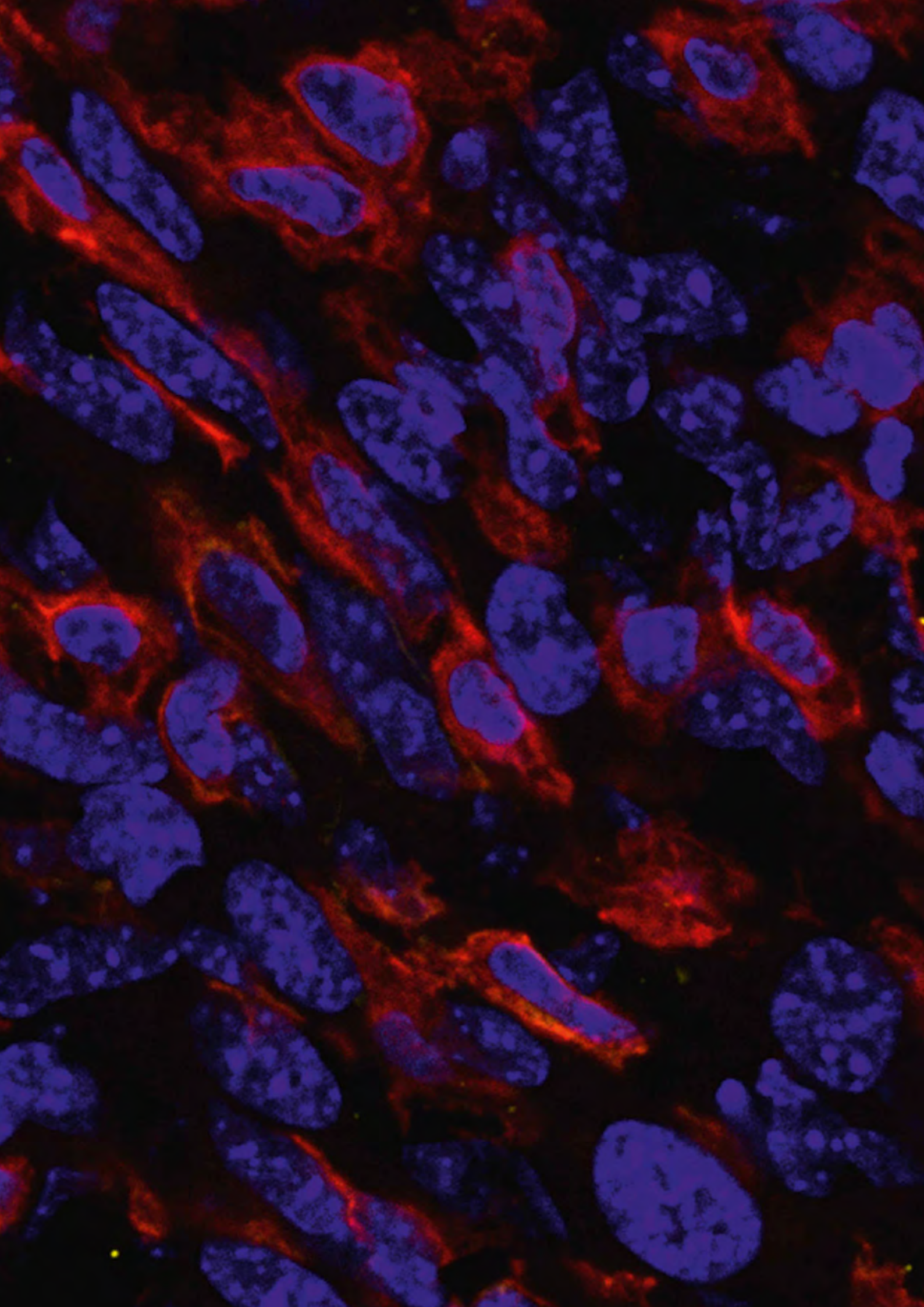
ZERTIFIKATSVERLEIHUNGEN




Zertifikatsverleihung als „MS Schwerpunktzentrum“ am 15.7.2022 in der Neurologischen Bibliothek der UMM. // The presentation of the certificate as “MS Schwerpunktzentrum” took place on 15 July 2022 in the Neurological Library of the UMM.



Helmut Geiger, Projektverantwortlicher der AMSEL, Aktion Multiple Sklerose Erkrankter (Mitte) überreicht das Zertifikat als „MS Schwerpunktzentrum“ an Prof. Dr. med. Lucas Schirmer (links) und Prof. Dr. med. Achim Gass (rechts). // Helmut Geiger, project manager of AMSEL, Aktion Multiple Sklerose Erkrankter (center), presents the certificate as “MS Schwerpunktzentrum” to Prof. Dr. med. Lucas Schirmer (left) and Prof. Dr. med. Achim Gass (right).



A fluorescence microscopy image showing a dense population of cells. The nuclei are stained blue, and the cytoplasm or other cellular structures are stained red. The overall appearance is that of a tissue section or a cell culture. The text is overlaid on a white rectangular background in the center of the image.

**13. WISSENSCHAFTLICHE OUT-
REACH-AKTIVITÄTEN |
SCIENCE OUTREACH ACTIVITIES**

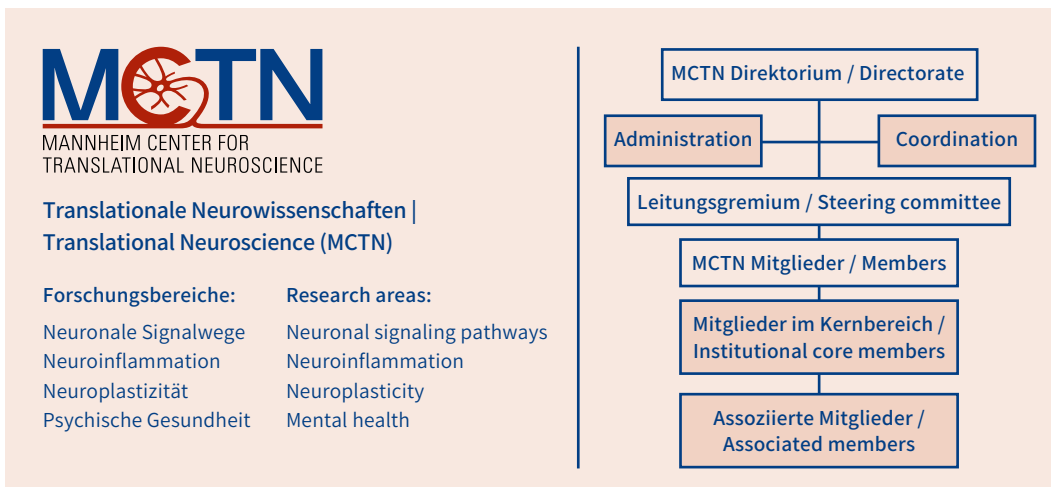
13.1. MANNHEIMER ZENTRUM FÜR TRANSLATIONALE NEUROWISSENSCHAFTEN | MANNHEIM CENTER FOR TRANSLATIONAL NEUROSCIENCE (MCTN)

Das Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN) wurde im Dezember 2019 als wissenschaftliche Einrichtung an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg gegründet, um die Translation in den Neurowissenschaften zu fördern. Das MCTN wird von Prof. Dr. Michael Platten als Direktor geleitet. Stellvertretende Direktoren sind Prof. Dr. Simon Wiegert als Vertreter der Vorklinik und Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg als Vorstandsvorsitzender des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI). Simon Wiegert wurde im Oktober 2022 als Nachfolger von Prof. Rolf-Detlef Treede zum Professor für Neurophysiologie und Leiter der Abteilung Neurophysiologie ernannt. Seine Forschung konzentriert sich auf das Verständnis, wie strukturelle und funktionelle synaptische Veränderungen die neuronale Funktion und die Informationsverarbeitung in neuronalen Netzwerken beeinflussen. Das MCTN bildet ein starkes Netzwerk interdisziplinärer Neurowissenschaftler*innen aus den Bereichen molekulare und zelluläre Neurophysiologie und Neuroanatomie, Neuroimaging, Neuropsychologie, klinische Neurologie und Neurochirurgie sowie Psychiatrie der UMM und des ZI. Darüber hinaus hat die Medizinische Fakultät Mannheim eine neue Heisenberg-Professur für Translationale Neurobiologie eingerichtet, auf die Lucas Schirmer im Juli 2022 berufen wurde. Lucas Schirmer erforscht die Mechanismen chronischer Entzündung und Nervenzellschädigung bei Multipler Sklerose und verwandten Erkrankungen.

Um den Standort Mannheim strukturell zu stärken fördert die DFG die Anschaffung eines Multiphotonenmikroskops. Unter der Federführung von Prof.

The Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN) was founded in December 2019 as a scientific institution at the Mannheim Medical Faculty of the University of Heidelberg to promote translation in the neurosciences. The MCTN is headed by Prof. Dr. Michael Platten as director. The deputy directors are Prof. Dr. Simon Wiegert, representing the preclinical area, and Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg, director of the Central Institute of Mental Health (ZI). Simon Wiegert was appointed Professor of Neurophysiology and Head of the Department of Neurophysiology in October 2022, succeeding Prof. Rolf-Detlef Treede. His research focuses on understanding how structural and functional synaptic changes influence neuronal function and information processing in neuronal networks. The MCTN forms a strong network of interdisciplinary neuroscientists from the fields of molecular and cellular neurophysiology and neuroanatomy, neuroimaging, neuropsychology, clinical neurology and neurosurgery as well as psychiatry at the UMM and the CIMH. In addition, the Mannheim Medical Faculty has established a new Heisenberg Professorship for Translational Neurobiology, to which Lucas Schirmer was appointed in July 2022. Lucas Schirmer's research focuses on the mechanisms of chronic inflammation and neuronal damage in multiple sclerosis and related diseases.

The German Research Foundation (DFG) is funding the acquisition of a multiphoton microscope to strengthen the Mannheim site. Under the direction of Prof. Dr. Simon Wiegert, a proposal for an "Upright Two-Photon Microscope for Intravital Fluorescence



Links: Der Forschungsbereich Translationale Neurowissenschaften wurde institutionalisiert und umfasst 4 Forschungsbereiche; Rechts: Organisationsstruktur // Left: The research area Translational Neurosciences has been institutionalized and comprises 4 research areas, Right: Organizational structure

Dr. Simon Wiegert wurde im August 2023 ein Antrag für ein „Aufrechtes Zwei-Photonen-Mikroskop für intravitale Fluoreszenzmikroskopie und Photostimulation“ im Rahmen des Programms Forschungs-großgeräte nach Art. 91b GG bei der Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) eingereicht und positiv begutachtet. Das Mikroskop wird voraussichtlich im Frühjahr 2025 installiert und beispielsweise für die Langzeitbeobachtung von Immunreaktionen auf Hirntumore, die Dynamik von Hirnzellen während pathologischer Zustände wie Neuroinflammation und die rein optische Untersuchung zellulärer Netzwerke durch optogenetische Manipulation und funktionelles Auslesen zellulärer und subzellulärer Funktionen im Gehirn eingesetzt. Zur Einführung in das Thema präsentierten Wissenschaftler*innen auf dem „Symposium Imaging in Neuroscience“ im Dezember 2023 an der UMM ihre neuesten Forschungsergebnisse und diskutierten neue Entwicklungen im Bereich der Live-Bildgebung und der Untersuchung der Physiologie und Pathophysiologie des Gehirns auf verschiedenen räumlichen und zeitlichen Skalen. Zusätzlich wurden ab 2022 MCTN-Vorträge und -Seminare mit externen Gästen initiiert, um den MCTN-Mitgliedern aus den 4 Forschungsbereichen

Microscopy and Photostimulation” was submitted to the DFG in August 2023 as part of the large-scale research equipment program according to Art. 91b GG and was positively evaluated. The microscope is expected to be installed in the spring of 2025 and will be used, among other things, for the long-term observation of immune reactions to brain tumors, the dynamics of brain cells under pathological conditions such as neuroinflammation, and the purely optical investigation of cellular networks through optogenetic manipulation and functional readout of cellular and subcellular functions in the brain. As an introduction to the topic, scientists presented their latest research results and discussed new developments in the field of live imaging and the study of brain physiology and pathophysiology at different spatial and temporal scales at the “Symposium Imaging in Neuroscience” at the UMM in December 2023. In addition, MCTN lectures and seminars with external guests were initiated in 2022 to give MCTN members from the 4 research areas and all interested scientists within the Mannheim Medical Faculty the opportunity to exchange ideas with experienced researchers from the neuroscience community. Among the external guests were

und allen interessierten Wissenschaftlern innerhalb der Medizinischen Fakultät Mannheim die Möglichkeit zu geben, sich mit erfahrenen Forschern innerhalb der neurowissenschaftlichen Community auszutauschen. Unter den externen Gästen waren Prof. Anne-Katrin Pröbstel (Universitätsspital Basel, Schweiz), Prof. Jan Born (Universität Tübingen, Deutschland), Prof. Tom Lloyd (Johns Hopkins University School of Medicine, USA), Dr. Omer Bayraktar (Wellcome Sanger Institute, UK), Dr. Fabian Kern (Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland, Deutschland) und Prof. Adriano Aguzzi (Universitätsspital Zürich, Schweiz).

Hervorzuheben ist auch die weiterhin erfolgreiche Beteiligung an großen Forschungsverbänden. Die beiden Sonderforschungsbereiche „Understanding and targeting resistance in glioblastoma“ (SFB 1389) und „From nociception to chronic pain: Structure-function properties of neural pathways and their reorganization“ (SFB 1158) sowie der SFB/Transregio „Losing and Regaining Control over Drug Intake – From Trajectories to Mechanisms to Interventions“ (SFB/TRR 265), an denen MCTN-Mitglieder der Medizinischen Fakultät Mannheim und des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit beteiligt sind, haben sich erfolgreich für eine weitere Förderperiode qualifiziert. Die Sprecherfunktion des SFB/TRR 265 wurde auf das ZI Mannheim übertragen. Das MCTN bietet damit eine Plattform für grundlagenforschungorientierte, translationale und klinische Neurowissenschaftler der Medizinischen Fakultät Mannheim, um eng mit den lebenswissenschaftlichen Forschungseinrichtungen der Universität Heidelberg und den außeruniversitären Forschungseinrichtungen in der Health + Life Science Alliance Heidelberg Mannheim zusammenzuarbeiten.

Prof. Anne-Katrin Pröbstel (University Hospital Basel, Switzerland), Prof. Jan Born (University of Tübingen, Germany), Prof. Tom Lloyd (Johns Hopkins University School of Medicine, USA), Dr. Omer Bayraktar (Wellcome Sanger Institute, UK), Dr. Fabian Kern (Helmholtz Institute for Pharmaceutical Research Saarland, Germany) and Prof. Adriano Aguzzi (University Hospital Zurich, Switzerland).

The continued successful participation in large research networks should also be emphasized. The two collaborative research centers “Understanding and Targeting Resistance in Glioblastoma” (SFB 1389) and “From Nociception to Chronic Pain: Structure-function properties of neural pathways and their reorganization” (SFB 1158) and the SFB/Transregio “Losing and Regaining Control over Drug Intake - From Trajectories to Mechanisms to Interventions” (SFB/TRR 265), in which MCTN members of the Mannheim Medical Faculty and the Central Institute of Mental Health are involved, have successfully qualified for a further funding period. The coordinating function of the SFB/TRR 265 has been transferred to the CIMH in Mannheim. The MCTN thus provides a platform for basic, translational and clinical neuroscientists from the Mannheim Medical Faculty to collaborate closely with the life science research institutions of the University of Heidelberg and the non-university research institutions of the Health + Life Science Alliance Heidelberg Mannheim.

ERREICHTE ZIELE 2022 – 2023 | ACHIEVEMENTS FROM 2022 – 2023

- Stärkung des MCTN durch Nach- und Neubesetzung von Professuren
 - Veröffentlichung von mehr als 200 Publikationen im Zusammenhang mit dem MCTN in den Jahren 2022 und 2023
 - Ausbau der MCTN-Informationenwebsite zur Bündelung spezifischer Informationen für MCTN-Mitglieder und Interessierte
 - Organisation wissenschaftlicher Vorträge mit externen Referenten und Organisation neurowissenschaftlicher Veranstaltungen wie z. B. Symposien
 - Veröffentlichung des ersten MCTN-Berichts der Gründungs- und Aufbauphase 2020–2022
 - Kommunikation neurowissenschaftlicher Aktivitäten und Erfolge in den sozialen Medien zur Informationsverbreitung
 - Erfolgreiche Einwerbung von Drittmitteln für neue Technologien im Bereich der Strukturentwicklung
-
- Strengthen the MCTN through continued and new professorships
 - Publication of more than 200 papers related to the MCTN in the years 2022 and 2023
 - Expansion of the MCTN information website to provide a centralized source of specific information for MCTN members and interested parties.
 - Organization of scientific lectures with external speakers and organization of neuroscientific events such as symposia
 - Publication of the first MCTN report of the foundation and development phase 2020–2022
 - Communication of neuroscientific activities and successes via social media to disseminate information
 - Successful acquisition of external funding for new technologies in the area of structural development
 - Cross-departmental and cross-institutional participation in funded collaborative projects

KONTAKT | CONTACT

Prof. Dr. med. Michael Platten

Direktor des MCTN | Director of MCTN

Dr. rer. medic. Isabel Göhring

MCTN Koordination | MCTN coordination

phone +49 621/383-8066

mctn@medma.uni-heidelberg.de

www.umm.uni-heidelberg.de/mctn/



X
@MCTNeuroscience



13.2. HERTIE EXZELLENZNETZWERK FÜR KLINISCHE NEUROWISSENSCHAFTEN | HERTIE NETWORK OF EXCELLENCE IN CLINICAL NEUROSCIENCE

Als einer von sechs Standorten ist die Neurologische Klinik Mannheim gemeinsam mit der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg (Leitung Prof. Dr. med. W. Wick) Teil des Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience, einem Netzwerk der besten deutschen Wissenschaftsstandorte auf dem Gebiet der klinischen und translationalen Hirnforschung. Der Standort Mannheim wird im Lenkungsausschuss durch Prof. Dr. med. Michael Platten vertreten. Ziel der von der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung geförderten Wissenschaftsallianz ist die Vernetzung und Förderung deutscher Spitzenstandorte, um herausragenden Nachwuchswissenschaftlern Entwicklungsperspektiven zu bieten.

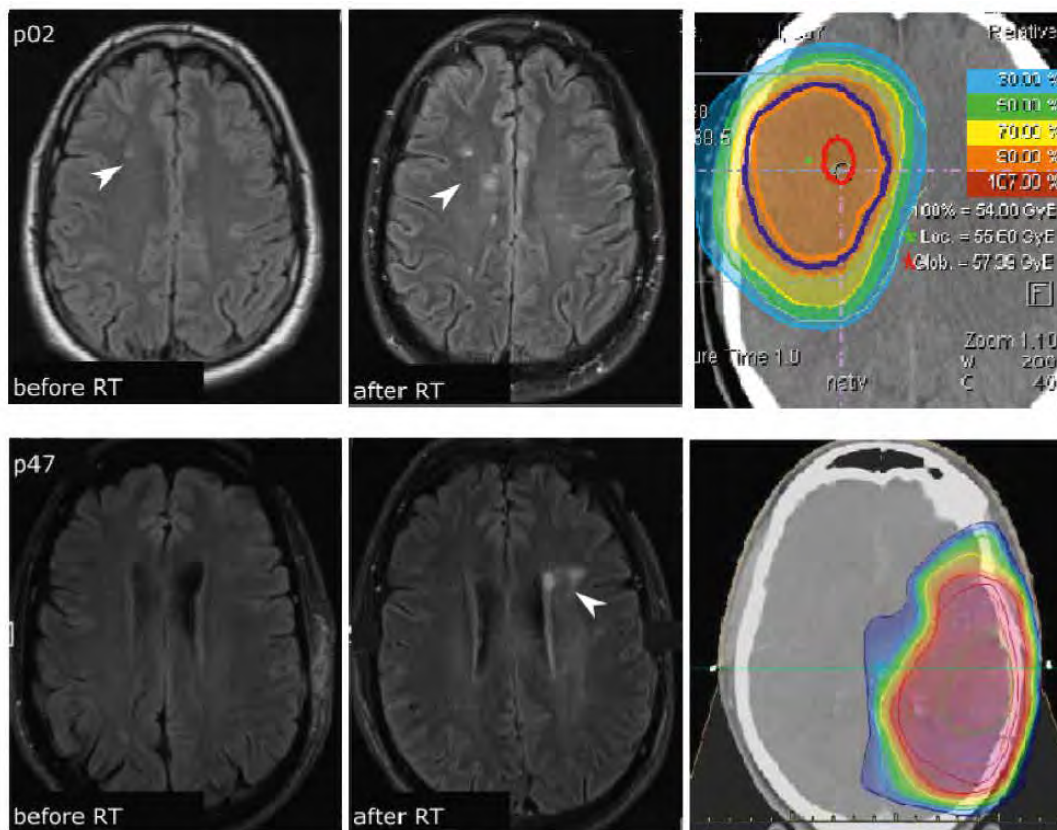
Der Forschungsschwerpunkt des Standortes Mannheim liegt gemeinsam mit dem Partnerstandort Heidelberg im Bereich der translationalen Hirntumorforschung als Schnittstelle zwischen Neurowissenschaften und Onkologie. Im Rahmen der Hertie Academy of Clinical Neuroscience werden am Standortverbund Heidelberg/Mannheim seit 2020 vier klinisch tätige Nachwuchsforschende (Fellows) aus den Bereichen der grundlagenorientierten und klinischen Hirnforschung gefördert.

Als Fellow 2020 am Standort Mannheim hat sich Dr. Katharina Sahm in den vergangenen Jahren mit dem Einsatz von zielgerichteten Impfstoffen zur Behandlung von bösartigen Mittellinien-Gliomen beschäftigt. Diffuse Mittellinien-Gliome gehören zu den aggressivsten Hirntumoren. Sie treten meist bei Kindern und jungen Erwachsenen in der Nähe des Hirnstamms auf und sind daher operativ schwer zugänglich. Auch Chemo- und Strahlentherapie sind nur begrenzt wirksam. Charakteristisch

The Department of Neurology at the University Hospital of Mannheim, together with the Department of Neurology at the University Hospital of Heidelberg (headed by Prof. Dr. med. W. Wick), is one of six locations in the Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience, a network of the best German scientific locations in the field of clinical and translational brain research. The Mannheim site is represented in the steering committee by Prof. Dr. med. Michael Platten. The goal of the scientific alliance, which is funded by the non-profit Hertie Foundation, is to network and promote Germany's top research centers in order to offer outstanding young scientists development prospects.

The research focus of the Mannheim site, together with the partner site Heidelberg, is on translational brain tumor research at the interface between neurosciences and oncology. As part of the Hertie Academy of Clinical Neuroscience, four clinically active young researchers (fellows) from the fields of basic and clinical brain research receive support at the Heidelberg/Mannheim site network since 2020.

As a 2020 Fellow at the Mannheim site, Dr. Katharina Sahm has spent the last few years working on the use of targeted vaccines for the treatment of malignant midline gliomas. Diffuse midline gliomas are among the most aggressive types of brain tumors. They usually occur in children and young adults near the brain stem and are therefore difficult to access surgically. Chemotherapy and radiation also have limited effectiveness. This type of cancer is characterized by mutations in the gene for histone H3 (H3K27M), a DNA packaging protein. In an ongoing Phase 1 clinical trial, eight adult patients with



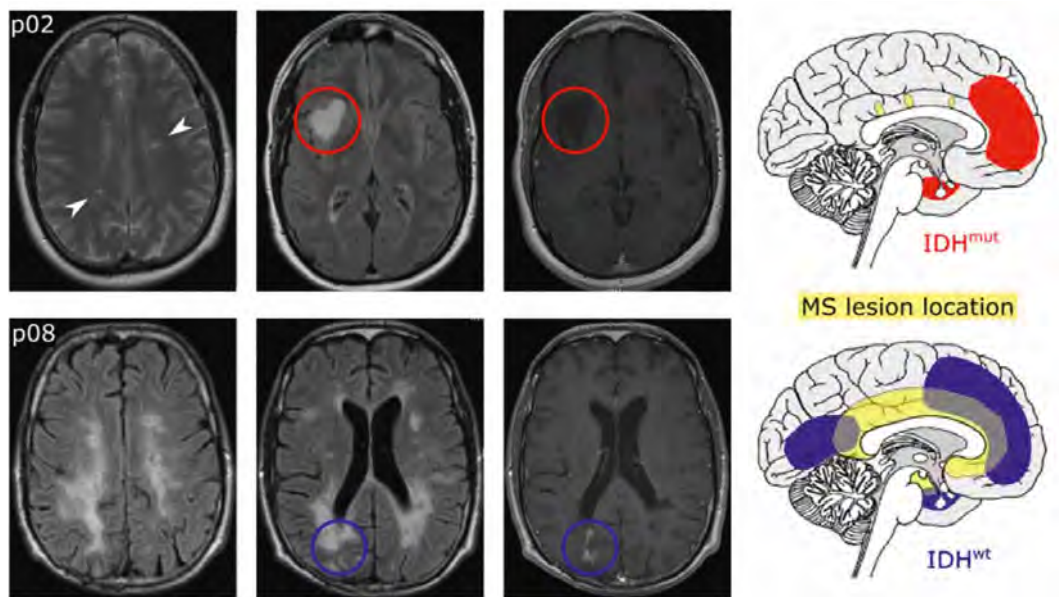
Zusammenhang zwischen Strahlentherapie und Krankheitsaktivität bei Multipler Sklerose // Association between radiotherapy and multiple sclerosis disease activity. [Sahm et al., Commun Med, 2023](#)

für diese Krebsart sind Mutationen im Gen für das Histon H3 (H3K27M), einem Verpackungsprotein der DNA. Im Rahmen einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Phase 1-Studie wurden erstmals acht erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenen Mittellinien-Gliomen mit einem Peptidimpfstoff behandelt, der eine für diese Krebsart typische mutationsbedingte Veränderung im Histon-H3-Protein nachahmt. Der Impfstoff erwies sich als sicher und löste die gewünschten Immunreaktionen gegen den Hirntumor aus (Grassl et al., Nat. Med., 2023).

Darüber hinaus untersuchte Katharina Sahm als Projektleiterin im Sonderforschungsbereich 1366 „Vaskuläre Kontrolle der Organfunktion“ die kombinierte Radioimmuntherapie zur Behandlung von Gliomen. In einer multizentrischen Kohorte von Patienten, bei

advanced midline gliomas were treated for the first time with a peptide vaccine that mimics a mutation in the histone H3 protein typical of this type of cancer. The vaccine was safe and induced the desired immune response against the brain tumor (Grassl et al., Nat. Med., 2023).

In addition, Katharina Sahm, as project leader in the Collaborative Research Center 1366 (“Vascular Control of Organ Function”), investigated combined radioimmunotherapy for the treatment of gliomas. In a multicenter cohort of patients diagnosed with both a primary brain tumor and multiple sclerosis (MS) - two paradigmatic but contrasting conditions for the study of neuroimmunological mechanisms – it was shown that inflammatory disease activity increases in 42% of MS patients after radiothera-



Radiologische Merkmale von Patienten mit Multipler Sklerose und Gliom. Links: MRT mit axialen FLAIR- und kontrastverstärkten T1-Bildern eines Patienten mit Multipler Sklerose und IDH-mutiertem Astrozytom WHO-Grad 2 (p02, obere Reihe) und eines Patienten mit Multipler Sklerose und IDH-Wildtyp-Glioblastom WHO-Grad 4 (p08, untere Reihe). Rechts: Schematische Darstellung der räumlichen Beziehung von MS-Läsionen und IDH-mutierten Astrozytomen (rot) oder IDH-Wildtyp-Glioblastomen (blau) bei Patienten mit Begleiterkrankungen. // Radiological characteristics of patients with multiple sclerosis and concurrent glioma. Left: MRI with axial FLAIR and contrast-enhanced T1 images of a patient with multiple sclerosis and concurrent IDH-mutant astrocytoma WHO grade 2 (p02, upper row) and of a patient with multiple sclerosis and IDH-wildtype glioblastoma WHO grade 4 (p08, lower row). Right: Schematic representation of the spatial relation of multiple sclerosis lesions and IDH-mutant astrocytomas (red) or IDH-wildtype glioblastomas (blue) in patients with concurrent diseases. [Sahm et al., Commun Med, 2023](#)

denen sowohl ein Gliom als auch Multiple Sklerose (MS) diagnostiziert wurde – zwei paradigmatische, aber konträre Bedingungen für die Untersuchung neuroimmunologischer Mechanismen – konnte gezeigt werden, dass die entzündliche Krankheitsaktivität bei 42 % der MS-Patienten nach einer Strahlentherapie des Hirntumors zunimmt (Sahm et al., Commun Med, 2023). Dies deutet auf eine Empfindlichkeit des MS-Gehirngewebes gegenüber entzündungsfördernden Reizen wie ionisierender Strahlung hin. Immunevasion ist ein Merkmal des diffusen Glioms, während Entzündung charakteristisch für MS ist. Diese gegensätzlichen Mechanismen treten bei Patienten auf, die gleichzeitig an MS und Gliomen leiden. Diese Studie war die erste, die die Tumoreigenschaften, das Ansprechen auf die Tumorthherapie und die Auswirkungen auf die MS-Aktivität bei einer Patientenkohorte mit beiden Erkrank-

py of the brain tumor (Sahm et al., Commun Med, 2023). This suggests a sensitivity of MS brain tissue to pro-inflammatory stimuli such as ionizing radiation. Immune evasion is a feature of diffuse glioma, whereas inflammation is characteristic of MS. These opposing mechanisms occur in both MS and glioma patients. This multicenter study was the first to evaluate tumor characteristics, response to tumor therapy, and impact on MS activity in a cohort of patients with both diseases. These data support the concept of radiation-induced inflammation in MS, with nearly half of the patients showing clinical or radiographic signs of disease activity after glioma radiotherapy, whereas they had no detectable disease activity before radiotherapy. One patient showed a complete long-term response after radiation-induced pseudoprogression. The role of second-

kungen untersuchte. Diese Daten unterstützen das Konzept der strahleninduzierten Entzündung bei MS, wobei fast die Hälfte der Patienten nach der Gliom-Strahlentherapie klinische oder radiologische Anzeichen von Krankheitsaktivität zeigten, während sie vor der Strahlentherapie keine erkennbare Krankheitsaktivität aufwiesen. Ein Patient zeigte ein vollständiges Langzeitansprechen nach strahleninduzierter Pseudoprogression. Die Rolle von sekundären Immuneffekten, einschließlich der Freisetzung von Tumorantigenen, für das Ansprechen auf eine Strahlentherapie ist bekannt, und die Kombination von Strahlen- und Immuntherapie hat auch bei Hirntumoren synergistische Effekte gezeigt. Aufgrund dieses paradigmatischen Zusammentreffens immunologisch gegensätzlicher ZNS-Erkrankungen könnten unsere Daten das Konzept einer kombinierten Radioimmuntherapie zur Behandlung von Hirntumoren unterstützen. Allerdings könnte die Strahlentherapie von Gliomen einen möglichen Risikofaktor für die Krankheitsaktivität der MS darstellen.

dary immune effects, including the release of tumor antigens, in the response to radiotherapy is well known, and the combination of radiotherapy and immunotherapy has also shown synergistic effects in brain tumors. Because of this paradigmatic coincidence of immunologically opposing CNS diseases, our data may support the concept of combined radioimmunotherapy for the treatment of brain tumors. However, radiotherapy of gliomas may be a potential risk factor for MS disease activity.

KONTAKT | CONTACT

Dr. med. Katharina Sahm

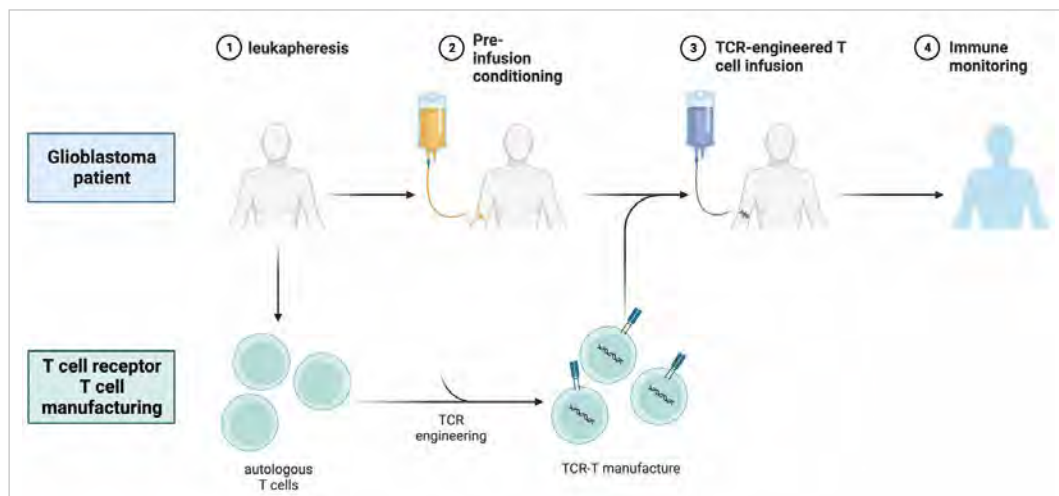
katharina.sahm@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/forschung/hertie-network-of-excellence-in-clinical-neuroscience/



AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- **Grassl N, Poschke I, Lindner K, Bunse L, Mildenerger I, Boschert T, Jähne K, Green EW, Hülsmeier I, Jünger S, Kessler T, Suwala AK, Eisele P, Breckwoldt MO, Vajkoczy P, Grauer OM, Herrlinger U, Tonn JC, Denk M, Sahm F, Bendszus M, von Deimling A, Winkler F, Wick W, Platten M, Sahm K.** A H3K27M-targeted vaccine in adults with diffuse midline glioma. *Nat Med.* 2023. 29(10):2586-2592. doi: 10.1038/s41591-023-02555-6
- **Sahm K, Kessler T, Eisele P, Ratliff M, Sperk E, König L, Breckwoldt MO, Seliger C, Mildenerger I, Schrimpf D, Herold-Mende C, Zeiner PS, Tabatabai G, Meuth SG, Capper D, Bendszus M, von Deimling A, Wick W, Sahm F, Platten M.** Concurrent gliomas in patients with multiple sclerosis. *Commun Med (Lond).* 2023. 3(1):186. doi: 10.1038/s43856-023-00381-y



Konzept der T-Zellrezeptor-transgenen T-Zelltherapie in Patienten mit Glioblastom, dem häufigsten primären Hirntumor. //
Concept of T-cell receptor transgenic T-cell therapy in patients with glioblastoma, the most common primary brain tumour.

Als Fellow 2023 am Standort Mannheim arbeitet Herr Dr. Dr. Lukas Bunse an der Entwicklung genetisch modifizierter T-Zellen, die mit spezifischen Immunrezeptoren ausgestattet sind, um primäre Hirntumore effektiv zu bekämpfen. Ziel ist es die tumorinfiltrierenden, also in das Tumorgewebe einwandernde Immunzellen funktionell zu verbessern, um die Immunabwehr der Patient*innen zu unterstützen.

As a Fellow 2023 at the Mannheim site, Dr. Dr. Lukas Bunse is working on the development of genetically modified T cells equipped with specific immune receptors to effectively combat primary brain tumors. The goal is to improve the function of tumor-infiltrating immune cells, i.e. those that infiltrate the tumor tissue, in order to support the patient's immune defense.

Glioblastome: T-Zellrezeptoren im Visier

Glioblastoma: Targeting T cell receptors

Primäre Hirntumoren sind nicht heilbar. Die multimodale Standardtherapie besteht aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Eine Vielzahl von Genen wird im Hirntumor übermäßig exprimiert. Einige der überexprimierten Proteine können als Peptidbruchstücke, sogenannte Epitope, auf Gewebekompatibilitätskomplexen präsentiert werden, wodurch die Hirntumorzelle durch zytotoxische T-Zellen erkannt und eliminiert werden kann. In einigen Peptidvakinestudien führte die Verabreichung von Peptiden mit Immunstimulanzien zu einer robusten T-Zell-spezifischen Immunantwort. Häufig sind diese Immunantworten absolut gesehen aber limitiert. In seiner aktuellen Studie setzt Lukas Bunse auf das Konzept der T-Zell-Rezeptor-

Primary brain tumors are incurable. The standard multimodal therapy consists of surgery, radiotherapy and chemotherapy. A large number of genes are overexpressed in brain tumors. Some of the overexpressed proteins can be presented as peptide fragments, called epitopes, on tissue histocompatibility complexes, allowing the brain tumor cell to be recognized and eliminated by cytotoxic T cells. In some peptide vaccine studies, administration of peptides with immunostimulants has resulted in robust T cell-specific immune responses. However, these immune responses are often limited in absolute terms. In his current study, Lukas Bunse focuses on the concept of T cell receptor transgenic cells. The T cell receptors of vaccine-

transgenen Zellen. Die T-Zellrezeptoren von Impfstoff-induzierten T-Zellen werden genetisch entschlüsselt und anschließend transgen in humanen T-Zellen exprimiert mit dem Ziel eine Vielzahl hochaktiver T-Zellen herzustellen, die alle das Krebsantigen erkennen (Krämer et al., Neuro Oncol, 2024). Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dann direkt in frühe klinische Studien einfließen.

induced T cells are genetically decoded and then transgenically expressed in human T cells with the aim of generating a large number of highly active T cells that all recognize the cancer antigen (Krämer et al., Neuro Oncol, 2024). The results of this work will be translated directly into early clinical trials.

KONTAKT | CONTACT

Dr. med. Dr. rer. nat. Lukas Bunse

lukas.bunse@umm.de

www.umm.de/neurologische-klinik/forschung/hertie-network-of-excellence-in-clinical-neuroscience/



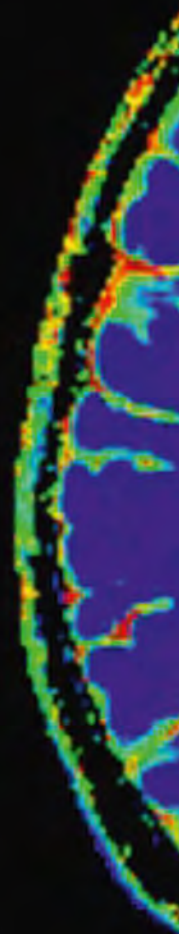
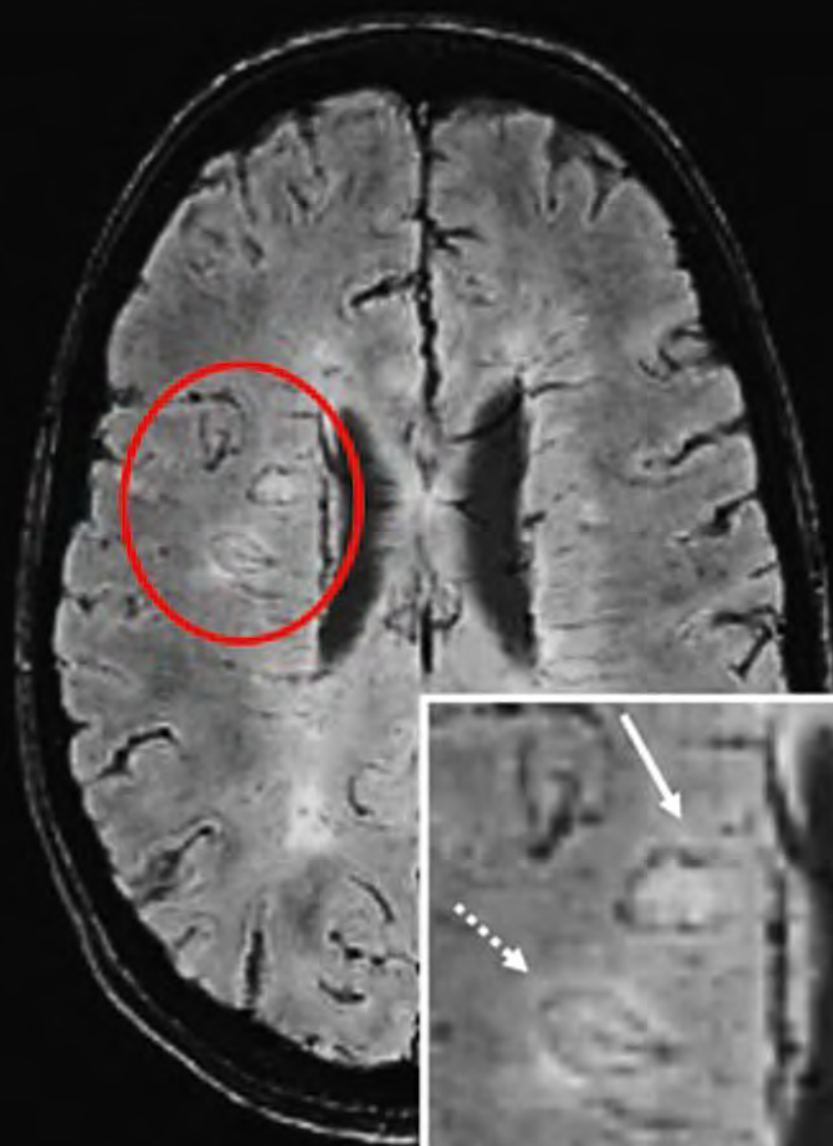
AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN | SELECTED PUBLICATIONS

- **Krämer C, Kilian M, Chih YC, Kourtesakis A, Hoffmann DC, Boschert T, Koopmann P, Sanghvi K, De Roia A, Jung S, Jähne K, Day B, Shultz LD, Ratliff M, Harbottle R, Green EW, Will R, Wick W, Platten M, Bunse L.** NLGN4X TCR transgenic T cells to treat gliomas. *Neuro Oncol.* 2024. 26(2):266-278. doi: 10.1093/neuonc/noad172
 - **Zhao B, Kilian M, Bunse T, Platten M, Bunse L.** Tumor-reactive T helper cells in the context of vaccination against glioma. *Cancer Cell.* 2023. 41(11):1829-1834. doi: 10.1016/j.ccell.2023.09.013
 - **Kilian M, Friedrich M, Sanghvi K, Green E, Pusch S, Kawauchi D, Löwer M, Sonner JK, Krämer C, Zaman J, Jung S, Breckwoldt MO, Willimksy G, Eichmüller SB, von Deimling A, Wick W, Sahm F, Platten M, Bunse L.** T cell receptor therapy targeting mutant capicua transcriptional repressor in experimental gliomas. *Clin Cancer Res.* 2022. 28:378-89. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1881
-

WEITERE INFORMATIONEN | FOR MORE INFORMATION

www.ghst.de/hertie-network/

FLAIR-/SWI



0



ADC

ADC



14. PUBLIKATIONEN |
PUBLICATIONS

3.0

ADC values (x 10⁻³ mm²/s)



ORIGINALARBEITEN | ORIGINAL ARTICLES

*Diese Autoren haben gleichermaßen beigetragen | These authors contributed equally, *Korrespondenz |
correspondence, † Geteilte Letztautorenschaft | Joint senior authors

2022

1. Adlung A, Licht C, Reichert S, Özdemir S, Mohamed SA, Samartzi M, Fatar M, Gass A, Prost EN, Schad LR. Quantification of tissue sodium concentration in the ischemic stroke: A comparison between external and internal references for ²³Na MRI. *J Neurosci Methods*. 2022. 382:109721. doi: 10.1016/j.jneumeth.2022.109721
2. Barut J, Rafa-Zabłocka K, Jurga AM, Bagińska M, Nalepa I, Parlato R[#], Kreiner G[#]. Genetic lesions of the noradrenergic system trigger induction of oxidative stress and inflammation in the ventral midbrain. *Neurochem Int*. 2022. 155:105302. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105302
3. Brenner D, Müller K, Lattante S, Yilmaz R, Knehr A, Freischmidt A, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH. FUS mutations dominate TBK1 mutations in FUS/TBK1 double-mutant ALS/FTD pedigrees. *Neurogenetics*. 2022. 23:59-65. doi: 10.1007/s10048-021-00671-4
4. Brewer RC, Ramadoss NS, Lahey LJ, Jahanbani S, Robinson WH, Lanz TV. BNT162b2 vaccine induces divergent B cell responses to SARS-CoV-2 S1 and S2. *Nat Immunol*. 2022. 23:33-39. doi: 10.1038/s41590-021-01088-9
5. Buck E, Oeckl P, Grozdanov V, Bopp V, Kühlwein JK, Ruf WP, Wiesner D, Roselli F, Weishaupt JH, Ludolph AC, Otto M, Danzer KM. Increased NF-L levels in the TDP-43G298S ALS mouse model resemble NF-L levels in ALS patients. *Acta Neuropathol*. 2022. 144(1):161-164. doi: 10.1007/s00401-022-02436-1
6. Bunse L*, Sommerer C*, Tan CL, Korell F, Schmitt A, Hückelhoven-Krauss A, Neuber B, Mertens T, Platten M, Green EW, Zeier M, Schmitt M. Common T-Cell-Receptor Motifs and Features in Patients with Cytomegalovirus (CMV)-Seronegative End-Stage Renal Disease Receiving a Peptide Vaccination against CMV. *Int J Mol Sci*. 2022. 23(3):1029. doi: 10.3390/ijms23031029
7. Caramanna I, de Kort JM, Brandes AA, Taal W, Platten M, Idbaih A, Frenel JS, Wick W, Preetha CJ, Bendszus M, Vollmuth P, Reijneveld JC, Klein M. Corticosteroids use and neurocognitive functioning in patients with recurrent glioblastoma: Evidence from European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial 26101. *Neurooncol Pract*. 2022. 9(4):310-316. doi: 10.1093/nop/npac022
8. Chunder R, Weier A, Mäurer H, Lubner N, Enders M, Lubner G, Heider T, Spitzer A, Tacke S, Becker-Gottot J, Kurts C, Iyer R, Ho PP, Robinson WH, Lanz TV, Kuerten S. Antibody cross-reactivity between casein and myelin-associated glycoprotein results in central nervous system demyelination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022. 119:e2117034119. doi: 10.1073/pnas.2117034119
9. Dash BP, Freischmidt A, Weishaupt JH, Hermann A. Downstream Effects of Mutations in SOD1 and TARDBP Converge on Gene Expression Impairment in Patient-Derived Motor Neurons. *Int J Mol Sci*. 2022. 23(17):9652. doi: 10.3390/ijms23179652
10. Dimitriadis K, Meis J, Neugebauer H, Barlind K, Neumann B, Gahn G, Lochner P, Knier B, Lindemann S, Sühs KW, Szabo K, Pfefferkorn T, Schirotzek I, Freilinger T, Burc B, Günther A, Wittstock M, Schramm P, Reimann G, Godau J, Nagy G, Koenig FB, Essig F, Klinker H, Hartmann C, Schmidbauer ML, Steinberg T, Lefterova L, Klose C, Bösel J; IGNITE study group. Neurologic manifestations of COVID-19 in critically ill patients: results of the prospective multicenter registry PANDEMIC. *Crit Care*. 2022. 26(1):217. doi: 10.1186/s13054-022-04080-3.

11. Dzinovic I, Boesch S, Škorvánek M, Nespál J, Švantnerová J, Pavelekova P, Havránková P, Tsoma E, Indelicato E, Runkel E, Held V, Weise D, Janzarik W, Eckenweiler M, Berweck S, Mall V, Haslinger B, Jech R, Winkelmann J, Zech M. Genetic overlap between dystonia and other neurologic disorders: A study of 1,100 exomes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022.102:1-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.07.003
12. Eisele P, Wittayer M, Weber CE, Platten M, Schirmer L, Gass A. Impact of disease-modifying therapies on evolving tissue damage in iron rim multiple sclerosis lesions. *Mult Scler*. 2022. 28(14):2294-2298. doi: 10.1177/13524585221106338
13. Endres D, Lungen E, Hasan A, Kluge M, Fröhlich S, Lewerenz J, Bschor T, Haußleiter IS, Juckel G, Then Bergh F, Ettrich B, Kertzschler L, Oviedo-Salcedo T, Handreka R, Lauer M, Winter K, Zumdick N, Drews A, Obrocki J, Yalachkov Y, Bubl A, von Podewils F, Schneider U, Szabo K, Mattern M, Philipsen A, Domschke K, Wandinger KP, Neyazi A, Stich O, Prüss H, Leyboldt F, Tebartz van Elst L. Clinical manifestations and immunomodulatory treatment experiences in psychiatric patients with suspected autoimmune encephalitis: a case series of 91 patients from Germany. *Mol Psychiatry*. 2022. 27(3):1479-1489. doi: 10.1038/s41380-021-01396-4
14. Epping L, Schroeter CB, Nelke C, Bock S, Gola L, Ritter N, Herrmann AM, Räuber S, Henes A, Wasser B, Fernandez-Orth J, Neuhaus W, Bittner S, Budde T, Platten M, Kovac S, Seebohm G, Ruck T, Cerina M, Meuth SG. Activation of non-classical NMDA receptors by glycine impairs barrier function of brain endothelial cells. *Cell Mol Life Sci*. 2022. 79(9):479. doi: 10.1007/s00018-022-04502-z
15. Fastner C, Szabo K, Samartzi M, Kruska M, Akin I, Platten M, Baumann S, Alonso A. Treatment standards for direct oral anticoagulants in patients with acute ischemic stroke and non-valvular atrial fibrillation: A survey among German stroke units. *PLoS One*. 2022. 17: e0264122. doi: 10.1371/journal.pone.0264122
16. Filipov A, Fuchshuber H, Kraus J, Ebert AD, Sandikci V, Alonso A. Measuring of Advanced Glycation End Products in Acute Stroke Care: Skin Autofluorescence as a Predictor of Ischemic Stroke Outcome in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2022. 11(6):1625. doi: 10.3390/jcm11061625
17. Förster A, Apfaltrer P, Al-Zghloul M, Wenz H, Alonso A, Groden C. Diffusion Restricted Lesions in the Splenium of the Corpus Callosum. *In Vivo*. 2022. 36(3):1354-1359. doi: 10.21873/invivo.12838
18. Förster A, Ramos A, Wenz H, Böhme J, Groden C, Alonso A. GLOS and HARM in patients with transient neurovascular symptoms with and without ischemic infarction. *J Neuroradiol*. 2022. 49(3):244-249. doi: 10.1016/j.neurad.2021.03.007
19. Grudzenski S, Heger S, de Jonge A, Schipp J, Dumont E, Larrat B, Schad L, Platten M, Fatar M. Simulation, Implementation and Measurement of Defined Sound Fields for Blood-Brain Barrier Opening in Rats. *Ultrasound Med Biol*. 2022. 48:422-436 .doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.10.003
20. Halbgebauer S, Steinacker P, Verde F, Weishaupt J, Oeckl P, von Arnim C, Dorst J, Feneberg E, Mayer B, Rosenbohm A, Silani V, Ludolph AC, Otto M. Comparison of CSF and serum neurofilament light and heavy chain as differential diagnostic biomarkers for ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022. 93:93:68-74. doi: 10.1136/jnnp-2021-327129
21. Hobeau C, Lavallée PC, Charles H, Labreuche J, Albers GW, Caplan LR, Donnan GA, Ferro JM, Hennerici MG, Molina CA, Rothwell PM, Steg PG, Touboul PJ, Uchiyama S, Vicaut E, Wong KSL, Amarenco P. Risk of subsequent disabling or fatal stroke in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: an international, prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2022. 21:889-898. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00302-7
22. Hoyer C, Higashida K, Fabbian F, De Giorgi A, Sandikci V, Ebert A, Platten M, Okazaki S, Manfredini R, Szabo K. Chronobiology of transient global amnesia. *J Neurol*. 2022. 269:361-367. doi: 10.1007/s00415-021-10639-x

23. Hoyer C, Schlenker J, Sandikci V, Ebert A, Wittayer M, Platten M, Szabo K. Sex-Specific Differences in Pre-Stroke Characteristics Reveal Vulnerability of Elderly Women. *J Pers Med*. 2022. 12(3):34. doi: 10.3390/jpm12030344
24. Hoyer C*, Winzer S*, Matthé E, Heinle I, Sandikci V, Nabavi D, Platten M, Puetz V*, Szabo K*. Current diagnosis and treatment practice of central retinal artery occlusion: results from a survey among German stroke units. *Neurol Res Pract*. 2022. 4(1):30. doi: 10.1186/s42466-022-00193-w
25. Jarrell JA, Baker MC, Perugino CA, Liu H, Bloom MS, Maehara T, Wong HH, Lanz TV, Adamska JZ, Kongpachith S, Sokolove J, Stone JH, Pillai SS, Robinson WH. Neutralizing anti-IL-1 receptor antagonist autoantibodies induce inflammatory and fibrotic mediators in IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2022. 149:358-368. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.002
26. Kebir S, Lazaridis L, Wick W, Platten M, Tabatabai G, Combs SE, Schmidt T, Agkatsev S, Blau T, Mäurer I, Kahlert U, Sagerer A, Berberich A, Heider S, Mütter M, Bodensohn R, Behling F. Gender disparity regarding work-life balance satisfaction among German neuro-oncologists: a YoungNOA survey. *Neuro Oncol*. 2022. 24(9):1609-1611. doi: 10.1093/neuonc/noac114
27. Kehl N, Kilian M, Michel J, Wagner TR, Uhrig S, Brobeil A, Sester LS, Blobner S, Steiger S, Hundemer M, Weinhold N, Rippe K, Fröhling S, Eichmüller SB, Bunse L, Müller-Tidow C, Goldschmidt H, Platten M, Raab MS, Friedrich MJ. IgE type multiple myeloma exhibits hypermutated phenotype and tumor reactive T cells. *J Immunother Cancer*. 2022. 10(10):e005815. doi: 10.1136/jitc-2022-005815
28. Kilian M, Friedrich M, Sanghvi K, Green E, Pusch S, Kawauchi D, Löwer M, Sonner JK, Krämer C, Zaman J, Jung S, Breckwoldt MO, Willimksy G, Eichmüller SB, von Deimling A, Wick W, Sahm F, Platten M, Bunse L. T-cell Receptor Therapy Targeting Mutant Capicua Transcriptional Repressor in Experimental Gliomas. *Clin Cancer Res*. 2022. 28:378-389. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1881
29. Kruska M, Kolb A, Fastner C, Mildenerberger I, Hetjens S, Kittel M, Bail K, Behnes M, Akin I, Borggrete M, Szabo K, Baumann S. Coronary Artery Disease in Patients Presenting With Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack and Elevated Troponin Levels. *Front Neurol*. 2022. 12:781553. doi: 10.3389/fneur.2021.781553
30. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, Moon JS, Jude KM, Fernandez D, Fernandes RA, Gomez AM, Nadj GS, Bartley CM, Schubert RD, Hawes IA, Vazquez SE, Iyer M, Zuchero JB, Teegen B, Dunn JE, Lock CB, Kipp LB, Cotnam VC, Ueberheide BM, Aftab BT, Anderson MS, DeRisi JL, Wilson MR, Bashford-Rogers RJM, Platten M, Garcia KC, Steinman L, Robinson WH. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GialCAM. *Nature*. 2022. 603:321-327. doi: 10.1038/s41586-022-04432-7
31. Lu K, Michel J, Kilian M, Aslan K, Qi H, Kehl N, Jung S, Sanghvi K, Lindner K, Zhang XW, Green EW, Poschke I, Ratliff M, Bunse T, Sahm F, von Deimling A, Wick W, Platten M, Bunse L*. T cell receptor dynamic and transcriptional determinants of T cell expansion in glioma-infiltrating T cells. *Neuro-Oncol Adv*. 2022. 4(1):vdac140. doi:10.1093/noajnl/vdac140
32. Ludwig S, Schell A, Berkemann M, Jungbauer F, Zaubitzer L, Huber L, Warken C, Held V, Kusnik A, Teufel A, Ebert M, Rotter N. Post-COVID-19 Impairment of the Senses of Smell, Taste, Hearing, and Balance. *Viruses*. 2022. 14(5):849. doi: 10.3390/v14050849
33. Manta CP, Leibing T, Friedrich M, Nolte H, Adrian M, Schledzewski K, Krzistetzko J, Kirkamm C, David Schmid C, Xi Y, Stojanovic A, Tonack S, de la Torre C, Hammad S, Offermanns S, Krüger M, Cerwenka A, Platten M, Goerdt S, Géraud C. Targeting of Scavenger Receptors Stabilin-1 and Stabilin-2 Ameliorates Atherosclerosis by a Plasma Proteome Switch Mediating Monocyte/Macrophage Suppression. *Circulation*. 2022. 146(23):1783-1799. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058615

34. Müller K, Oh KW, Nordin A, Panthi S, Kim SH, Nordin F, Freischmidt A, Ludolph AC, Ki CS, Forsberg K, Weishaupt J, Kim YE, Andersen PM. De novo mutations in SOD1 are a cause of ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022. 93:201-206. doi: 10.1136/jnnp-2021-327520
35. Opie-Martin S, Iacoangeli A, Topp SD, Abel O, Mayl K, Mehta PR, Shatunov A, Fogh I, Bowles H, Limbachiya N, Spargo TP, Al-Khleifat A, Williams KL, Jockel-Balsarotti J, Bali T, Self W, Henden L, Nicholson GA, Ticozzi N, McKenna-Yasek D, Tang L, Shaw PJ, Chio A, Ludolph A, Weishaupt JH, Landers JE, Glass JD, Mora JS, Robberecht W, Damme PV, McLaughlin R, Hardiman O, van den Berg L, Veldink JH, Corcia P, Stevic Z, Siddique N, Silani V, Blair IP, Fan DS, Esselin F, de la Cruz E, Camu W, Basak NA, Siddique T, Miller T, Brown RH, Al-Chalabi A, Shaw CE. The SOD1-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration. *Nat Commun*. 2022. 13(1):6901. doi: 10.1038/s41467-022-34620-y
36. Osmanovic A, Gogol I, Martens H, Widjaja M, Müller K, Schreiber-Katz O, Feuerhake F, Langhans CD, Schmidt G, Andersen PM, Ludolph AC, Weishaupt JH, Brand F, Petri S, Weber RG. Heterozygous DHTKD1 Variants in Two European Cohorts of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Genes (Basel)*. 2022. 13(1):84. doi: 10.3390/genes13010084
37. Pant DC, Parameswaran J, Rao L, Loss I, Chilukuri G, Parlato R, Shi L, Glass JD, Bassell GJ, Koch P, Yilmaz R, Weishaupt JH, Gennerich A, Jiang J. ALS-linked KIF5A Δ Exon27 mutant causes neuronal toxicity through gain-of-function. *EMBO Rep*. 2022. 23(8):e54234. doi: 10.15252/embr.202154234
38. Park J, Tucci A, Cipriani V, Demidov G, Rocca C, Senderek J, Butryn M, Velic A, Lam T, Galanaki E, Cali E, Vestito L, Maroofian R, Deininger N, Rautenberg M, Admard J, Hahn GA, Bartels C, van Os NJH, Horvath R, Chinnery PF, Tiet MY, Hewamadduma C, Hadjivassiliou M, Tofaris GK; Genomics England Research Consortium, Wood NW, Hayer SN, Bender F, Menden B, Cordts I, Klein K, Nguyen HP, Krauss JK, Blahak C, Strom TM, Sturm M, van de Warrenburg B, Lerche H, Maček B, Synofzik M, Ossowski S, Timmann D, Wolf ME, Smedley D, Riess O, Schöls L, Houlden H, Haack TB, Hengel H. Heterozygous UCHL1 loss-of-function variants cause a neurodegenerative disorder with spasticity, ataxia, neuropathy, and optic atrophy. *Genet Med*. 2022. 24(10):2079-2090. doi: 10.1016/j.gim.2022.07.006
39. Ratliff M, Kim H, Qi H, Kim M, Ku B, Azorin DD, Hausmann D, Khajuria RK, Patel A, Maier E, Cousin L, Ogier A, Sahm F, Etmnan N, Bunse L, Winkler F, El-Khoury V, Platten M, Kwon YJ. Patient-Derived Tumor Organoids for Guidance of Personalized Drug Therapies in Recurrent Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2022. 23(12):6572. doi: 10.3390/ijms23126572
40. Reichl M, Wittayer M, Weber CE, Platten M, Gass A, Eisele P. Consistency of the „central vein sign“ in chronic multiple sclerosis lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2022. 58:103530. doi: 10.1016/j.msard.2022.103530
41. Reinhardt A, Pfister K, Schrimpf D, Stichel D, Sahm F, Reuss DE, Capper D, Wefers AK, Ebrahimi A, Sill M, Felsberg J, Reifenberger G, Becker A, Prinz M, Staszewski O, Hartmann C, Schittenhelm J, Gramatzki D, Weller M, Olar A, Rushing EJ, Bergmann M, Farrell MA, Blümcke I, Coras R, Beckervordersandforth J, Kim SH, Rogerio F, Dimova PS, Niehusmann P, Unterberg A, Platten M, Pfister SM, Wick W, Herold-Mende C, von Deimling A. Anaplastic ganglioglioma - a diagnosis comprising several distinct tumour types. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2022. 48(7):e12847. doi: 10.1111/nan.12847
42. Rosenbohm A, Pott H, Thomsen M, Rafehi H, Kaya S, Szymczak S, Volk AE, Mueller K, Silveira I, Weishaupt JH, Tönnies H, Seibler P, Zschiedrich K, Schaake S, Westenberger A, Zühlke C, Depienne C, Trinh J, Ludolph AC, Klein C, Bahlo M, Lohmann K. Familial Cerebellar Ataxia and Amyotrophic Lateral Sclerosis/Frontotemporal Dementia with DAB1 and C9ORF72 Repeat Expansions: An 18-Year Study. *Mov Disord*. 2022. 37(12):2427-2439. doi: 10.1002/mds.29221

43. Ruehl RM, Flanagan VL, Ophrey L, Raiser TM, Seiderer K, Ertl M, Conrad J, Zu Eulenburg P. The human egomotion network. *Neuroimage*. 2022. 264:119715. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119715
44. Ruf WP, Hannon E, Freischmidt A, Grozdanov V, Brenner D, Müller K, Knehr A, Günther K, Dorst J, Ammerpohl O, Danzer KM, Mill J, Ludolph AC, Weishaupt JH. Methylome analysis of ALS patients and presymptomatic mutation carriers in blood cells. *Neurobiol Aging*. 2022 116:16-24. doi: 10.1016/j.neurobiolaging
45. Runge J, Nagel JM, Cassini Ascencao L, Blahak C, Kiefe TM, Schrader C, Wolf ME, Saryyeva A, Krauss JK. Are Transventricular Approaches Associated With Increased Hemorrhage? A Comparative Study in a Series of 624 Deep Brain Stimulation Surgeries. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2022. 23(2):e108-e113. doi: 10.1227/ons.0000000000000275
46. Sadlonova M, Senges J, Nagel J, Celano C, Klasen-Max C, Borggreffe M, Akin I, Thomas D, Schwarzbach CJ, Kleeman T, Schneider S, Hochadel M, Süselbeck T, Schwacke H, Alonso A, Haass M, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. Symptom Severity and Health-Related Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: Findings from the Observational ARENA Study. *J Clin Med*. 2022. 11(4):1140. doi: 10.3390/jcm11041140
47. Sandikci V, Ebert A, Hoyer C, Platten M, Szabo K. Impaired semantic memory during acute transient global amnesia. *J Neuropsychol*. 2022. 16:149-160. doi: 10.1111/jnp.12251
48. Sandikci V*, Ebert A*, Zurwesten L, Platten M, Szabo K, Hoyer C. The remains of the day: neuropsychological findings in postacute transient global amnesia. *J Neurol*. 2022. 269(9):4764-4771. doi: 10.1007/s00415-022-11110-1
49. Schrader TA, Carmichael RE, Islinger M, Costello JL, Hacker C, Bonekamp NA, Weishaupt JH, Andersen PM, Schrader M. PEX11 β and FIS1 cooperate in peroxisome division independent of Mitochondrial Fission Factor. *J Cell Sci*. 2022. 135(13):jcs259924. doi: 10.1242/jcs.259924
50. Seckin M, Ricard I, Raiser T, Heitkamp N, Ebert A, Prix C, Levin J, Diehl-Schmid J, Riedl L, Roßmeier C, Hoen N, Schroeter ML, Marschhauser A, Obrig H, Benke T, Kornhuber J, Fließbach K, Schneider A, Wiltfang J, Jahn H, Fassbender K, Prudlo J, Lauer M, Duning T, Wilke C, Synofzik M, Anderl-Straub S, Semler E, Lombardi J, Landwehrmeyer B, Ludolph A, Otto M, Danek A; German FTLN consortium. Utility of the Repeat and Point Test for Subtyping Patients With Primary Progressive Aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2022. 36(1):44-51. doi: 10.1097/WAD.0000000000000482
51. Siebert A, Gatteringer V, Weishaupt JH, Behrends C. ALS-linked loss of Cyclin-F function affects HSP90. *Life Sci Alliance*. 2022. 5(12):e202101359. doi: 10.26508/lsa.202101359
52. Streit L, Kuhn T, Vomhof T, Bopp V, Ludolph AC, Weishaupt JH, Gebhardt JCM, Michaelis J, Danzer KM. Stress induced TDP-43 mobility loss independent of stress granules. *Nat Commun*. 2022. 13(1):5480. doi: 10.1038/s41467-022-32939-0
53. Strohm L, Hu Z, Suk Y, Rühmkorf A, Sternburg E, Gatteringer V, Riemenschneider H, Berutti R, Graf E, Weishaupt JH, Brill MS, Harbauer AB, Dormann D, Dengjel J, Edbauer D, Behrends C. Multi-omics profiling identifies a deregulated FUS-MAP1B axis in ALS/FTD-associated UBQLN2 mutants. *Life Sci Alliance*. 2022. 5(11):e202101327. doi: 10.26508/lsa.202101327
54. Trobisch T, Zulji A, Stevens NA, Schwarz S, Wischnewski S, Öztürk M, Perales-Patón J, Haeussler M, Saez-Rodriguez J, Velmeshev D, Schirmer L. Cross-regional homeostatic and reactive glial signatures in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2022. 144(5):987-100. doi: 10.1007/s00401-022-02497-2
55. Valsasina P, Gobbi C, Zecca C, Rovira A, Sastre-Garriga J, Kearney H, Yiannakas M, Matthews L, Palace J, Gallo A, Biseco A, Gass A, Eisele P, Filippi M, Rocca MA; MAGNIMS Study Group. Characterizing 1-year development of cervical cord atrophy across different MS phenotypes: A voxel-wise, multicentre analysis. *Mult Scler*. 2022. 28(6):885-899. doi: 10.1177/13524585211045545

56. Van Schoor E, Ospitalieri S, Moonen S, Tomé SO, Ronisz A, Ok O, Weishaupt J, Ludolph AC, Van Damme P, Van Den Bosch L, Thal DR. Increased pyroptosis activation in white matter microglia is associated with neuronal loss in ALS motor cortex. *Acta Neuropathol.* 2022. 144(3):393-411. doi: 10.1007/s00401-022-02466-9
57. Völk S, Pfirrmann M, Koedel U, Pfister HW, Lang T, Scheibe F, Salih F, Herzig-Nichtweiss J, Zimmermann J, Alonso A, Wittstock M, Totzeck A, Schramm P, Schirotzek I, Onur OA, Pelz JO, Ottomeyer C, Luger S, Barlinn K, Binder T, Wöbker G, Reimann G, Urbanek C, Heckelmann J, Lochner P, Berghoff M, Schönenberger S, Neumann B, Niesen WD, Dohmen C, Huttner HB, Günther A, Klein M. Decline in the number of patients with meningitis in German hospitals during the COVID-19 pandemic. *J Neurol.* 2022. 269(7):3389-3399. doi: 10.1007/s00415-022-11034-w
58. Weber CE, Krämer J, Wittayer M, Gregori J, Randoll S, Weiler F, Heldmann S, Roßmanith C, Platten M, Gass A, Eisele P. Association of iron rim lesions with brain and cervical cord volume in relapsing multiple sclerosis. *Eur Radiol.* 2022. 32:2012-2022. doi: 10.1007/s00330-021-08233-w
59. Weber CE*, Wittayer M*, Kraemer M, Dabringhaus A, Bail K, Platten M, Schirmer L, Gass A[†], Eisele P[#]. Long-term dynamics of multiple sclerosis iron rim lesions. *Mult Scler Relat Disord.* 2022. 57:103340. doi: 10.1016/j.msard.2021.103340
60. Wenzel N, Wittayer M, Weber CE, Schirmer L, Platten M, Gass A[†], Eisele P[#]. MRI predictors for the conversion from contrast-enhancing to iron rim multiple sclerosis lesions. *J Neurol.* 2022. 269(8):4414-4420. doi: 10.1007/s00415-022-11082-2
61. Wittayer M, Hoyer C, Roßmanith C, Platten M, Gass A, Szabo K. Hippocampal subfield involvement in patients with transient global amnesia. *J Neuroimaging.* 2022. 32:264-267. doi: 10.1111/jon.12973
62. Wittayer M, Weber CE, Platten M, Schirmer L, Gass A, Eisele P. Spatial distribution of multiple sclerosis iron rim lesions and their impact on disability. *Mult Scler Relat Disord.* 2022. 64:103967. doi: 10.1016/j.msard.2022.103967

2023

1. Abu Hejleh AP, Huck K, Jähne K, Tan CL, Lanz TV, Epping L, Sonner JK, Meuth SG, Henneberg A, Opitz CA, Herold-Mende C, Sahm F, Platten M, Sahm K[#]. Endothelial indoleamine-2,3-dioxygenase-1 is not critically involved in regulating antitumor immunity in the central nervous system. *Int J Tryptophan Res.* 2023. 16:11786469231153111. doi: 10.1177/11786469231153111
2. Abu Sammour D, Cairns JL, Boskamp T, Marsching C, Kessler T, Ramallo Guevara C, Panitz V, Sadik A, Cordes J, Schmidt S, Mohammed SA, Rittel MF, Friedrich M, Platten M, Wolf I, von Deimling A, Opitz CA, Wick W, Hopf C. Spatial probabilistic mapping of metabolite ensembles in mass spectrometry imaging. *Nat Commun.* 2023. 14(1):1823. doi: 10.1038/s41467-023-37394-z
3. Alonso A, Kraus J, Ebert A, Nikolayenko V, Kruska M, Sandikci V, Lesch H, Duerschmied D, Platten M, Baumann S, Szabo K, Akin I, Fastner C. Left atrial area index provides the best prediction of atrial fibrillation in ischemic stroke patients: results from the LAETITIA observational study. *Front Neurol.* 2023. 14:1237550. doi: 10.3389/fneur.2023.1237550
4. Brewer RC, Lanz TV, Hale CR, Sepich-Poore GD, Martino C, Swafford AD, Carroll TS, Kongpachith S, Blum LK, Elliott SE, Blachere NE, Parveen S, Fak J, Yao V, Troyanskaya O, Frank MO, Bloom MS, Jahanbani S, Gomez AM, Iyer R, Ramadoss NS, Sharpe O, Chandrasekaran S, Kelmenson LB, Wang Q, Wong H, Torres HL, Wiesen M, Graves DT, Deane KD, Holers VM, Knight R, Darnell RB, Robinson WH, Orange DE. Oral mucosal

- breaks trigger anti-citrullinated bacterial and human protein antibody responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2023. 15(684):eabq8476. doi: 10.1126/scitranslmed.abq8476
5. 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 Jul 28;17(1):70. doi: 10.1186/s40246-023-00516-1
 6. Burkert N, Roy S, Häusler M, Wuttke D, Müller S, Wiemer J, Hollmann H, Oldrati M, Ramirez-Franco J, Benkert J, Fauler M, Duda J, Goillard JM, Pötschke C, Münchmeyer M, Parlato R, Liss B. Deep learning-based image analysis identifies a DAT-negative subpopulation of dopaminergic neurons in the lateral Substantia nigra. *Commun Biol*. 2023 Nov 10;6(1):1146. doi: 10.1038/s42003-023-05441-6
 7. Cirzi C, Dyckow J, Legrand C, Schott J, Guo W, Perez Hernandez D, Hisaoka M, Parlato R, Pitzer C, van der Hoeven F, Dittmar G, Helm M, Stoecklin G, Schirmer L, Lyko F, Tuorto F. Queuosine-tRNA promotes sex-dependent learning and memory formation by maintaining codon-biased translation elongation speed. *EMBO J*. 2023. 42(19):e112507. doi: 10.15252/embj.2022112507
 8. Conrad J, Baier B, Eberle L, Ruehl RM, Boegle R, Zwergal A, Dieterich M. Network architecture of verticality processing in the human thalamus. *Ann Neurol*. 2023. 94(1):133-145. doi: 10.1002/ana.26652
 9. Conrad J, Huppert A, Ruehl RM, Wuehr M, Schniepp R, Zu Eulenburg P. Disability in cerebellar ataxia syndromes is linked to cortical degeneration. *J Neurol*. 2023. 270(11):5449-5460. doi: 10.1007/s00415-023-11859-z
 10. Daun C, Ebert A, Sandikci V, Britsch S, Szabo K, Alonso A. Use of Prognostication Instruments in Prognostication Procedures of Postanoxic Coma Patients over Time: A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2023 May 9;12(10):3357. doi: 10.3390/jcm12103357.
 11. Delazer L, Bao H, Lauseker M, Stauner L, Nübling G, Conrad J, Noachtar S, Havla J, Kaufmann E. Association between retinal thickness and disease characteristics in adult epilepsy: a cross-sectional OCT evaluation. *Epilepsia Open*. 2024. 9(1):236-249. doi: 10.1002/epi4.12859
 12. 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, Tumani 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
 13. Fischer U, Koga M, Strbian D, Branca M, Abend S, Trelle S, Paciaroni M, Thomalla G, Michel P, Nedeltchev K, Bonati LH, Ntaios G, Gattlinger T, Sandset EC, Kelly P, Lemmens R, Sylaja PN, Aguiar de Sousa D, Bornstein NM, Gdovinova Z, Yoshimoto T, Tiainen M, Thomas H, Krishnan M, Shim GC, Gumbinger C, Vehoff J, Zhang L, Matsuzono K, Kristoffersen E, Desfontaines P, Vanacker P, Alonso A, Yakushiji Y, Kulyk C, Hemelsoet D, Poli S, Paiva Nunes A, Caracciolo N, Slade P, Demeestere J, Salerno A, Kneihsl M, Kahles T, Giudici D, Tanaka K, Rätty S, Hidalgo R, Werring DJ, Göldlin M, Arnold M, Ferrari C, Beyeler S, Fung C, Weder BJ, Tatlisumak T, Fenzl S, Rezny-Kasprzak B, Hakim A, Salanti G, Bassetti C, Gralla J, Seiffge DJ, Horvath T, Dawson J; ELAN Investigators. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023. 388(26):2411-2421. doi: 10.1056/NEJMoa2303048
 14. Förster A, Ramos A, Wenz H, Groden C, Alonso A. Computed diffusion-weighted imaging in patients with transient neurovascular symptoms with and without ischemic infarction *J Neuroradiol*. 2024. 51(1):1-4. doi: 10.1016/j.neurad.2023.02.007
 15. Friedrich M, Hahn M, Michel J, Sankowski R, Kilian M, Kehl N, Günter M, Bunse T, Pusch S, von Deimling A, Wick W, Autenrieth SE, Prinz M, Platten M, Bunse L[#]. Dysfunctional dendritic cells limit antigen-specific T cell response in glioma. *Neuro Oncol*. 2023. 25(2):263-276. doi: 10.1093/neuonc/noac138

16. Friedrich MJ, Neri P, Kehl N, Michel J, Steiger S, Kilian M, Leblay N, Maity R, Sankowski R, Lee H, Barakat E, Ahn S, Weinhold N, Rippe K, Bunse L, Platten M, Müller-Tidow C, Goldschmidt H, Raab MS, Bahlis NJ. The Pre-existing T Cell Landscape Determines the Response to T Cell-Engagers Therapy. *Cancer Cell*. 2023. 41(4):711-725.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.008
17. Gelpi E, Klotz S, Beyerle M, Wischnewski S, Harter V, Kirschner H, Stolz K, Reisinger C, Lindeck-Pozza E, Zoufaly A, Leoni M, Gorkiewicz G, Zacharias M, Haberler C, Hainfellner J, Woehrer A, Hametner S, Roetzer T, Voigtländer T, Ricken G, Endmayr V, Haider C, Ludwig J, Polt A, Wilk G, Schmid S, Erben I, Nguyen A, Lang S, Simonitsch-Klupp I, Kornauth C, Nackenhorst M, Kläger J, Kain R, Chott A, Wasicky R, Krause R, Weiss G, Löffler-Rag J, Berger T, Moser P, Soleiman A, Asslaber M, Sedivy R, Klupp N, Klimpfinger M, Risser D, Budka H, Schirmer L, Pröbstel AK, Höftberger R. Multifactorial White Matter Damage in the Acute Phase and Pre-Existing Conditions May Drive Cognitive Dysfunction after SARS-CoV-2 Infection: Neuropathology-Based Evidence. *Viruses*. 2023. 15(4):908. doi: 10.3390/v15040908
18. Grassl N, Poschke I, Lindner K, Bunse L, Mildenerger I, Boschert T, Jähne K, Green EW, Hülsmeier I, Jünger S, Kessler T, Suwala AK, Eisele P, Breckwoldt MO, Vajkoczy P, Grauer OM, Herrlinger U, Tonn JC, Denk M, Sahm F, Bendszus M, von Deimling A, Winkler F, Wick W, Platten M*, Sahm K*. A H3K27M-targeted vaccine in adults with diffuse midline glioma. *Nat Med*. 2023. 29(10):2586-2592. doi: 10.1038/s41591-023-02555-6
19. Grassl N*, Sahm K*, Süße H, Poschke I, Bunse L, Bunse T, Boschert T, Mildenerger I, Rupp AK, Ewinger MP, Lanz LM, Denk M, Tabatabai G, Ronellenfitsch MW, Herrlinger U, Glas M, Krex D, Vajkoczy P, Wick A, Harting I, Sahm F, von Deimling A, Bendszus M, Wick W, Platten M. INTERCEPT H3: A multicenter phase I peptide vaccine trial for the treatment of H3-mutated diffuse midline gliomas. *Neurol Res Pract*. 2023. 5(1):55. doi: 10.1186/s42466-023-00282-4
20. 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
21. Herrmann-Werner A, Erschens R, Fries M, Wehner H, Zipfel S, Festl-Wietek T. The effects of diverse fidelity scenarios on stress in medical students when taking patients' medical histories: A longitudinal study. *Stress Health*. 2023. 39(3):553-561. doi: 10.1002/smi.3206
22. Herzig-Nichtweiß J, Salih F, Berning S, Malter MP, Pelz JO, Lochner P, Wittstock M, Günther A, Alonso A, Fuhrer H, Schönenberger S, Petersen M, Kohle F, Müller A, Gawlitza A, Gubarev W, Holtkamp M, Vorderwülbecke BJ; IGNITE! study group. Prognosis and management of acute symptomatic seizures: a prospective, multicenter, observational study. *Ann Intensive Care*. 2023. 13(1):85. doi: 10.1186/s13613-023-01183-0
23. Hofmann A, Krajnc N, Dal-Bianco A, Riedl CJ, Zrzavy T, Lerma-Martin C, Kasprian G, Weber CE, Pezzini F, Leutmezer F, Rommer P, Bsteh G, Platten M, Gass A, Berger T, Eisele P, Magliozzi R, Schirmer L*, Hametner S*. Myeloid cell iron uptake pathways and paramagnetic rim formation in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2023. 146(5):707-724. doi: 10.1007/s00401-023-02627-4
24. Hunger J, Schregel K, Boztepe B, Agardy DA, Turco V, Karimian-Jazi K, Weidenfeld I, Streibel Y, Fischer M, Sturm V, Kourtesakis A, Santarella-Mellwig R, Kilian M, Jähne K, Sahm K, Wick W, Bunse L, Heiland S, Bunse T, Bendszus M, Platten M, Breckwoldt MO. In vivo nanoparticle-based T cell imaging can predict therapy response towards adoptive T cell therapy in experimental glioma. *Theranostics*. 2023. 13(15):5170-5182. doi:10.7150/thno.87248

25. Kapell H, Fazio L, Dyckow J, Schwarz S, Cruz-Herranz A, Campos J, Mayer C, D´Este E, Möbius W, Cordano C, Pröbstel AK, Gharagozloo M, Zulji A, Naik VN, Delank A, Cerina M, Müntefering T, Lerma-Martin C, Sonner JK, Sin JH, Disse P, Rychlik N, Sabeur K, Chavali M, Srivastava R, Heidenreich M, Fitzgerald KC, Seebohm G, Stadelmann C, Hemmer B, Platten M, Jentsch TJ, Engelhardt M, Budde T, Nave KA, Calabresi PA, Friese MA, Green AJ, Acuna C, Rowitch DH, Meuth SG, Schirmer L. Neuron-oligodendrocyte potassium shuttling at nodes of Ranvier as a neuroprotective target during inflammatory demyelination. *J Clin Invest*. 2023. 133(7):e164223. doi: 10.1172/JCI164223
26. Karimian-Jazi K, Vollherbst DF, Schwarz D, Fischer M, Schregel K, Bauer G, Kocharyan A, Sturm V, Neuberger U, Jesser J, Herweh C, Ulfert C, Hilgenfeld T, Seker F, Preisner F, Schmitt N, Charlet T, Hamelmann S, Sahm F, Heiland S, Wick W, Ringleb PA, Schirmer L, Bendszus M, Möhlenbruch MA, Breckwoldt MO. MR microscopy to assess clot composition following mechanical thrombectomy predicts recanalization and clinical outcome. *J Neurointerv Surg*. 2024. 16(8):830-837. Epub 2023 Aug 1
27. Kessler T, Schrimpf D, Doerner L, Hai L, Kaulen LD, Ito J, van den Bent M, Taphoorn M, Brandes AA, Idbah A, Dômont J, Clement PM, Campone M, Bendszus M, von Deimling A, Sahm F, Platten M, Wick W, Wick A. Prognostic markers of DNA methylation and NGS sequencing in progressive glioblastoma from the EORTC-26101 trial. *Clin Cancer Res*. 2023. 29(19):3892-3900. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0926
28. Kober C, Roewe J*, Schmees N, Roese L, Roehn U, Bader B, Stoeckigt D, Prinz F, Gorjánác M, Roider HG, Olesch C, Leder G, Irlbacher H, Lesche R, Lefranc J, Oezcan-Wahlbrink M, Sati Batra A, Elmadany N, Carretero R, Sahm K, Oezen I, Cichon F, Baumann D, Sadik A, Opitz C, Weinmann H, Hartung IV, Kreft B, Offringa R, Platten M*, Gutcher I*. Targeting the aryl hydrocarbon receptor (AhR) with BAY 2416964: a selective small molecule inhibitor for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2023. 11(11):e007495. doi: 10.1136/jitc-2023-007495
29. Kilian M*, Sheinin R*, Tan CL, Krämer C, Friedrich M, Kaminitz A, Sanghvi K, Lindner K, Chih YC, Cichon F, Richter B, Jung S, Jähne K, Ratliff M, Prins R, Etmnan N, von Deimling A, Wick W, Madi A*, Bunse L*, Platten M*. MHC class II-restricted antigen presentation is required to prevent dysfunction of cytotoxic T cells by blood-borne myeloids in brain tumors. *Cancer Cell*. 2023. 41(2):235-251.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2022.12.007
30. Krämer C*, Kilian M*, Chih YC, Kourtesakis A, Hoffmann DC, Boschert T, Koopmann P, Sanghvi K, De Roia A, Jung S, Jähne K, Day B, Shultz LD, Ratliff M, Harbottle R, Green EW, Will R, Wick W, Platten M, Bunse L. NLGN4X TCR transgenic T cells to treat gliomas. *Neuro Oncol*. 2024. 26(2):266-278. doi: 10.1093/neuonc/noad172
31. Kühlwein JK, Ruf WP, Kandler K, Witzel S, Lang C, Mulaw MA, Ekici 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
32. Kuhrt LD, Motta E, Elmady N, Weidling H, Fritsche-Guenther R, Efe IE, Cobb O, Chatterjee J, Boggs LG, Schnauß M, Diecke S, Semtner M, Anastasaki C, Gutmann DH, Kettenmann H. Neurofibromatosis 1 (NF1) mutation results in impaired function of human induced pluripotent stem cell-derived microglia. *Dis Model Mech*. 2023. 16(12):dmm049861. doi: 10.1242/dmm.049861
33. Lavallée PC, Charles H, Albers GW, Caplan LR, Donnan GA, Ferro JM, Hennerici MG, Labreuche J, Molina C, Rothwell PM, Steg PG, Touboul PJ, Uchiyama S, Vicaut É, Wong LKS, Amarenco P; TIARegistry.org Investigators. Effect of atherosclerosis on 5-year risk of major vascular events in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: an international prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2023. 22(4):320-329. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00067-4
34. Lavallée PC, Charles H, Albers GW, Caplan LR, Donnan GA, Ferro JM, Hennerici MG, Labreuche J, Molina

- C, Rothwell PM, Steg PG, Touboul PJ, Uchiyama S, Vicaute É, Wong LKS, Amarenco P; TIARegistry.org Investigators. Underlying Causes of TIA and Minor Ischemic Stroke and Risk of Major Vascular Events. *JAMA Neurol.* 2023. 80(11):1199-1208. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.3344
35. Le Rhun E, Oppong FB, van den Bent M, Wick W, Brandes AA, Taphoorn MJ, Platten M, Idbaih A, Clement PM, Preusser M, Golfinopoulos V, Gorlia T, Weller M. Thrombocytopenia limits the feasibility of salvage lomustine chemotherapy in recurrent glioblastoma: a secondary analysis of EORTC 26101. *Eur J Cancer.* 2023. 178:13-22. doi:10.1016/j.ejca.2022.10.006
36. Lesch H, Wittayer M, Dias M, Nick A, Ebert A, Eisele P, Alonso A. Clinical Features and Voxel-Based-Symptom-Lesion Mapping of Silent Aspiration in Acute Infratentorial Stroke. *Dysphagia.* 2024. 39(2):289-298. doi: 10.1007/s00455-023-10611-z
37. Martí-Fàbregas J, Camps-Renom P, Best JG, Ramos-Pachon A, Guasch-Jiménez M, Martínez-Domeño A, Guisado-Alonso D, Gómez-Ansón BM, Ambler G, Wilson D, Lee KJ, Lim JS, Bae HJ, Shiozawa M, Koga M, Toyoda K, Hennerici MG, Chabriat H, Jouvent E, Kwun Wong DY, Mak H, Lau KK, Kim YD, Song TJ, Heo JH, Eppinger S, Gattringer T, Uysal E, Demirelli DS, Bornstein N, Ben Assayag E, Halleivi H, Molad JA, Nishihara M, Tanaka J, Hara H, Yakushiji Y, Coutts SB, Smith E, Polymeris AA, Wagner B, Seiffge D, Lyrer PA, Peters N, Engelster ST, Al-Shahi Salman R, Jäger HR, Lip GYH, Goeldlin M, Panos L, Karayiannis CC, Phan TG, Srikanth VK, Christ N, Gunkel S, Fluri F, Leung TW, Soo YOY, Chu W, Abrigo J, Barbato C, Browning S, Simister R, Mendyk AM, Bordet R, Hilal S, Gyanwali B, Chen C, Jung S, Orken DN, Werring D, Prats-Sanchez L; and Microbleeds International Collaborative Network (MICON). Stroke Risk and Antithrombotic Treatment During Follow-up of Patients With Ischemic Stroke and Cortical Superficial Siderosis. *Neurology.* 2023. 100(12):e1267-e1281. doi: 10.1212/WNL.0000000000201723
38. 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, Millecamps 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. Author correction: 2023. 14(1):8026. doi: 10.1038/s41467-023-43710-4
39. Meyer T, Schumann P, Weydt P, Petri S, Koc Y, Spittel S, Bernsen S, Günther R, Weishaupt JH, Dreger M, Kolzarek F, Kettemann D, Norden J, Boentert M, Vidovic M, Meisel C, Münch C, Maier A, Körtevelyessy P. Neurofilament light-chain response during therapy with antisense oligonucleotide Tofersen in SOD1-related ALS - treatment experience in clinical practice. *Muscle Nerve.* 2023 Jun;67(6):515-521. doi: 10.1002/mus.27818
40. 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, Körtevelyessy 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
41. Nagtegaal MA, Hermann I, Weingärtner S, Martínez-Heras E, Solana E, Llufríu S, Gass A, Poot DHJ, van Osch MJP, Vos FM, de Bresser J. White matter changes measured by multi-component MR Fingerprinting in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2023. 40:103528. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103528
42. Nold AK, Wittayer M, Weber CE, Platten M, Gass A, Eisele P. Short-term brain atrophy evolution after initiation of immunotherapy in a real-world multiple sclerosis cohort. *J Neuroimaging.* 2023. 33(6):904-908. doi: 10.1111/jon.13146

43. Papaioannou S, See JX, Jeong M, De La Torre C, Reiners-Koch P, Sati A, Mogler C, Platten M, Cerwenka A, Stojanovic A. Liver sinusoidal endothelial cells orchestrate NK cell recruitment and activation in acute inflammatory liver injury. *Cell Rep.* 2023. 42(8):112836. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112836
44. Park JH, Nordström U, Tsiakas K, Keskin I, Elpers C, Mannil M, Heller R, Nolan M, Alburaiqy S, Zetterström P, Hempel M, Schara-Schmidt U, Biskup S, Steinacker P, Otto M, Weishaupt J, Hahn A, Santer R, Marquardt T, Marklund SL, Andersen PM. The motor system is exceptionally vulnerable to absence of the ubiquitously expressed superoxide dismutase-1. *Brain Commun.* 2023. 5(1):fcad017. doi: 10.1093/braincomms/fcad017
45. Pepe G, Capocci L, Marracino F, Realini N, Lenzi P, Martinello K, Bovier TF, Bichell TJ, Scarselli P, Di Cicco C, Bowman AB, Digilio FA, Fucile S, Fornai F, Armirotti A, Parlato R, Di Pardo A, Maglione V. Treatment with THI, an inhibitor of Sphingosine-1-phosphate Lyase (SGPL1), modulates glycosphingolipid metabolism and results therapeutically effective in experimental models of Huntington's disease. *Mol Ther.* 2023. 31(1):282-299. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.09.004
46. Pelz JO, Kenda M, Alonso A, Etminan N, Wittstock M, Niesen WD, Lambeck J, Güresir E, Wach J, Lampmann T, Dziewas R, Wiedmann M, Schneider H, Bayas A, Christ M, Mengel A, Poli S, Brämer D, Lindner D, Pfrepper C, Roth C, Salih F, Günther A, Michalski D; IGNITE Study Group. Outcomes After Decompressive Surgery for Severe Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated or Not Associated with Vaccine-Induced Immune Thrombosis with Thrombocytopenia: A Multicenter Cohort Study. *Neurocrit Care.* 2024. 40(2):621-632. doi: 10.1007/s12028-023-01782-6
47. Ramachandran S, Grozdanov V, Leins B, Kandler K, Witzel S, Mulaw M, Ludolph AC, Weishaupt JH, Danzner KM. Low T-cell reactivity to TDP-43 peptides in ALS. *Front Immunol.* 2023. 14:1193507. doi: 10.3389/fimmu.2023.1193507
48. Rocca MA, Valsasina P, Meani A, Gobbi C, Zecca C, Barkhof F, Schoonheim MM, Strijbis EM, Vrenken H, Gallo A, Bisecco A, Ciccarelli O, Yiannakas M, Rovira A, Sastre-Garriga J, Palace J, Matthews L, Gass A, Eisele P, Lukas C, Bellenberg B, Margoni M, Preziosa P, Filippi M; MAGNIMS Study Group. Spinal cord lesions and brain grey matter atrophy independently predict clinical worsening in definite multiple sclerosis: a 5-year, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023. 94(1):10-18. doi: 10.1136/jnnp-2022-329854
49. 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
50. Sadlonova M, Salzmann S, Senges J, Celano CM, Huffman JC, Borggreffe M, Akin I, Thomas D, Schwarzbach CJ, Kleemann T, Schneider S, Hochadel M, Süsselbeck T, Schwacke H, Alonso A, Haass M, Ladwig KH, Herrmann-Lingen C. Generalized anxiety is a predictor of impaired quality of life in patients with atrial fibrillation: Findings from the prospective observational ARENA study. *J Psychosom Res.* 2024. Jan:176:111542. doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111542
51. Sahn K, Kessler T, Eisele P, Ratliff M, Sperk E, König L, Breckwoldt MO, Seliger C, Mildenerger I, Schrimpf D, Herold-Mende C, Zeiner PS, Tabatabai G, Meuth SG, Capper D, Bendszus M, von Deimling A, Wick W, Sahn F, Platten M. Concurrent gliomas in patients with multiple sclerosis. *Commun Med (Lond).* 2023. 3(1):186. doi: 10.1038/s43856-023-00381-y
52. Sander D, Bartsch T, Connolly F, Enzinger C, Fischer U, Nellesen N, Poppert H, Szabo K, Topka H. Guideline "Transient Global Amnesia (TGA)" of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für

- Neurologie): S1-guideline. *Neurol Res Pract.* 2023. 5(1):15. doi: 10.1186/s42466-023-00240-0. Correction: 2023. 5(1):64. doi: 10.1186/s42466-023-00296-y
53. Schregel K, Heinz L, Hunger J, Pan C, Bode J, Fischer M, Sturm V, Venkataramani V, Karimian-Jazi K, Agardy DA, Streibel Y, Zerelles R, Wick W, Heiland S, Bunse T, Tews B, Platten M, Winkler F, Bendszus M, Breckwoldt MO. A cellular ground truth to develop MRI signatures in glioma models by correlative light sheet microscopy and atlas-based co-registration. *J Neurosci.* 2023. 43(30):5574-5587. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1470-22.2023
 54. Soo Y, Zietz A, Yiu B, Mok VCT, Polymeris AA, Seiffge D, Ambler G, Wilson D, Leung TWH, Tsang SF, Chu W, Abrigo J, Cheng C, Lee KJ, Lim JS, Shiozawa M, Koga M, Chabriat H, Hennerici M, Wong YK, Mak H, Collet R, Inamura S, Yoshifuji K, Arsava EM, Horstmann S, Purrucker J, Lam BY, Wong A, Kim YD, Song TJ, Lemmens R, Eppinger S, Gattringer T, Uysal E, Demirelli DS, Bornstein NM, Assayag EB, Hallevi H, Molad J, Nishihara M, Tanaka J, Coutts SB, Kappelle LJ, Al-Shahi Salman R, Jager R, Lip GYH, Goeldin MB, Panos LD, Mas JL, Legrand L, Karayiannis C, Phan T, Bellut M, Chappell F, Makin S, Hayden D, Williams D, van Dam-Nolen DHK, Nederkoorn PJ, Barbato C, Browning S, Wiegertjes K, Tuladhar AM, Mendyk AM, Köhler S, van Oostenburgge R, Zhou Y, Xu C, Hilal S, Gyanwali B, Chen C, Lou M, Staals J, Bordet R, Kandiah N, de Leeuw FE, Simister R, Hendrikse J, Wardlaw J, Kelly P, Fluri F, Srikanth V, Calvet D, Jung S, Kwa VIH, Smith EE, Hara H, Yakushiji Y, Necioglu Orken D, Fazekas F, Thijs V, Heo JH, Veltkamp R, Ay H, Imaizumi T, Lau KK, Jouvent E, Toyoda K, Yoshimura S, Bae HJ, Martí-Fàbregas J, Prats-Sánchez L, Lyrer P, Best J, Werring D, Engelter ST, Peters N; Microbleeds International Collaborative Network. Impact of Cerebral Microbleeds in Stroke Patients with Atrial Fibrillation *Ann Neurol.* 2023. 94(1):61-74. doi: 10.1002/ana.26642
 55. Stacheneder R, Alt L, Straube A, & Ruscheweyh R (2022). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (t-DCS) of the Cerebellum on Pain Perception and Endogenous Pain Modulation: a Randomized, Monocentric, Double-Blind, Sham-Controlled Crossover Study. *Cerebellum (London, England)*, 10.1007/s12311-022-01498-x. 2023. 22(6):1234-1242. doi: 10.1007/s12311-022-01498-x
 56. Stüdle C, Nishihara H, Wischniewski S, Kulsvehagen L, Perriot S, Ishikawa H, Schrotten H, Frank S, Deigendesch N, Du Pasquier R, Schirmer L, Pröbstel AK, Engelhardt B. SARS-CoV-2 infects epithelial cells of the blood-cerebrospinal fluid barrier rather than endothelial cells or pericytes of the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS.* 2023. 20(1):76. doi: 10.1186/s12987-023-00479-4
 57. Turco V, Pfeleiderer K, Hunger J, Horvat NK, Karimian-Jazi K, Schregel K, Fischer M, Brugnara G, Jähne K, Sturm V, Streibel Y, Nguyen D, Altamura S, Agardy DA, Soni SS, Alsasa A, Bunse T, Schlesner M, Muckenthaler MU, Weissleder R, Wick W, Heiland S, Vollmuth P, Bendszus M, Rodell CB, Breckwoldt MO*, Platten M*. T cell-independent eradication of experimental glioma by intravenous TLR7/8-agonist-loaded nanoparticles. *Nature Commun.* 2023. 14(1):771. doi: 10.1038/s41467-023-36321-6
 58. Van NT, Zhang K, Wigmore RM, Kennedy AI, DaSilva CR, Huang J, Ambelil M, Villagomez JH, O'Connor GJ, Longman RS, Cao M, Snook AE, Platten M, Kasenty G, Sigal LJ, Prendergast GC, Kim SV. Dietary L-Tryptophan consumption determines the number of colonic regulatory T cells and susceptibility to colitis via GPR15. *Nat Commun.* 2023. 14(1):7363. doi: 10.1038/s41467-023-43211-4
 59. Velmeshev D, Perez Y, Yan Z, Valencia JE, Castaneda-Castellanos DR, Wang L, Schirmer L, Mayer S, Wick B, Wang S, Nowakowski TJ, Paredes M, Huang EJ, Kriegstein AR. Single-cell analysis of prenatal and postnatal human cortical development. *Science.* 2023. 382(6667):eadf0834. doi: 10.1126/science.adf0834
 60. Wenzel N, Wittayer M, Weber CE, Platten M, Gass A, Eisele P. Multiple sclerosis iron rim lesions are linked to impaired cervical spinal cord integrity using the T1/T2-weighted ratio. *J Neuroimaging.* 2023. 33(2):240-246. doi: 10.1111/jon.13076

61. 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
62. Wittayer M, Weber CE, Krämer J, Platten M, Schirmer L, Gass A, Eisele P. Exploring (peri-) lesional and structural connectivity tissue damage through T1/T2-weighted ratio in iron rim multiple sclerosis lesions. *Magn Reson Imaging.* 2023. 95:12-18. doi: 10.1016/j.mri.2022.10.009
63. Wittayer M, Sandikci V, Ebert A, Koehler C, Szabo K, Hoyer C. [Potential Impact of Public Communication on Emergency Presentations due to Headache during the Covid-19 Pandemic]. *Gesundheitswesen.* 2024. 86(3):232-236. doi: 10.1055/a-2146-6286
64. 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
65. Zaubitzer L, Ludwig S, Berkemann M, Walter B, Jungbauer F, Held V, Hegemann SCA, Rotter N, Schell A. The effects of COVID-19 on the vestibular system. *Front Neurol.* 2023. 14:1134540. doi: 10.3389/fneur.2023.1134540

ÜBERSICHTSARTIKEL | REVIEWS

2022

1. Alonso A, Kollmar R, Dimitriadis K. New aspects in neurointensive and emergency medicine: the most important studies in a review and overview. *Nervenarzt.* 2022. 93(12):1228-1234. doi: 10.1007/s00115-022-01285-3
2. Baldassari LE, Wattjes MP, Cortese ICM, Gass A, Metz I, Yousry T, Reich DS, Richert N. The neuroradiology of progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical trial perspective. *Brain.* 2022. 145(2):426-440. doi: 10.1093/brain/awab419
3. Bunse L, Bunse T, Krämer C, Chih YC, Platten M. Clinical and Translational Advances in Glioma Immunotherapy. *Neurotherapeutics.* 2022. 19(6):1799-1817. doi: 10.1007/s13311-022-01313-9
4. Elmadany N, Alhalabi OT, Platten M, Bunse L. Site-Specific Considerations on Engineered T Cells for Malignant Gliomas. *Biomedicines.* 2022. 10(7):1738. doi: 10.3390/biomedicines10071738
5. Hwang EI, Sayour EJ, Flores CT, Grant G, Wechsler-Reya R, Hoang-Minh LB, Kieran MW, Salcido J, Prins RM, Figg JW, Platten M, Candelario KM, Hale PG, Blatt JE, Governale LS, Okada H, Mitchell DA, Pollack IF. The current landscape of immunotherapy for pediatric brain tumors. *Nat Cancer.* 2022. 3:11-24. doi: 10.1038/s43018-021-00319-0
6. Singh K, Batich KA, Wen PY, Tan AC, Bagley SJ, Lim M, Platten M, Colman H, Ashley DM, Chang SM, Rahman R, Galanis E, Mansouri A, Puduvalli VK, Reardon DA, Sahebjam S, Sampson JH, Simes J, Berry DA, Zadeh G, Cloughesy TF, Mehta MP, Piantadosi S, Weller M, Heimberger AB, Khasraw M. Designing Clinical Trials for Combination Immunotherapy: A Framework for Glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2022. 28:585-593. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2681

2023

1. Dillioott AA, Al Nasser A, Elnagheeb M, Fifita J, Henden L, Keseler IM, Lenz S, Marriott H, Mccann E, Me-saros M, Opie-Martin S, Owens E, Palus B, Ross J, Wang Z, White H, Al-Chalabi A, Andersen PM, Benatar M, Blair I, Cooper-Knock J, Harrington EA, Heckmann J, Landers J, Moreno C, Nel M, Rampersaud E, Roggenbuck J, Rouleau G, Traynor B, Van Blitterswijk M, Van Rheenen W, Veldink J, Weishaupt J, Drury L, Harms MB, Farhan SMK; Amyotrophic lateral sclerosis spectrum disorders Gene Curation Expert Pa-nel. Clinical testing panels for ALS: global distribution, consistency, and challenges. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2023. 24(5-6):420-435. doi: 10.1080/21678421.2023.2173015
2. Foskolou IP, Bunse L, Van den Bossche J. 2-hydroxyglutarate rides the cancer-immunity cycle. *Curr Opin Biotechnol.* 2023. 83:102976. doi: 10.1016/j.copbio.2023.102976
3. Miller JJ, Gonzalez Castro LN, McBrayer S, Weller M, Cloughesy T, Portnow J, Andronesi O, Barnholtz-Sloan JS, Baumert BG, Berger MS, Bi WL, Bindra R, Cahill DP, Chang SM, Costello JF, Horbinski C, Huang RY, Jenkins RB, Ligon KL, Mellinshoff IK, Nabors LB, Platten M, Reardon DA, Shi DD, Schiff D, Wick W, Yan H, von Deimling A, van den Bent M, Kaelin WG, Wen PY. Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant gliomas: A Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on diagnosis, management, and future directi-ons. *Neuro Oncol.* 2023. 25(1):4-25. doi: 10.1093/neuonc/noac207
4. Platten M, Grassl N. Vaccines Targeting Gliomas: Antigens Matter. *J Clin Oncol.* 2023 41(7):1466-1469. doi: 10.1200/JCO.22.02616
5. Winkler F, Venkatesh HS, Amit M, Batchelor T, Demir IE, Deneen B, Gutmann DH, Hervey-Jumper S, Kuner T, Mabbott D, Platten M, Rolls A, Sloan EK, Wang TC, Wick W, Venkataramani V, Monje M. Cancer neuro-science: State of the field, emerging directions. *Cell.* 2023. 186(8):1689-1707. doi: 10.1016/j.cell.2023.02.002

FALLBERICHTE | CASE REPORTS

2022

1. Grassl N, Ebert AD, Szabo K, Aghazadeh Y, Platten M, Alonso A. Pearls and Oy-sters: Hemiballism and orbitofrontal-like syndrome in a patient with unilateral tuberothalamic stroke. *Neurology.* 2022. 99(14):625-627. doi: 10.1212/WNL.0000000000201066
2. Yilmaz R, Weishaupt K, Valkadinov I, Knehr A, Brenner D, Weishaupt JH. Quadruple genetic variants in a sporadic ALS patient. *Mol Genet Genomic Med.* 2022. 10(7):e1953. doi: 10.1002/mgg3.1953

2023

1. Nagel JM, Ghika J, Runge J, Wolf ME, Krauss JK. Case report: Pallidal deep brain stimulation for treat-ment of tardive dystonia/dyskinesia secondary to chronic metoclopramide medication. *Front Neurol.* 2023. 13:1076713. doi: 10.3389/fneur.2022.1076713

STUDIENPROTOKOLL | STUDY PROTOCOL

2022

1. Bunse L, Rupp AK, Poschke I, Bunse T, Lindner K, Wick A, Blobner J, Misch M, Tabatabai G, Glas M, Schnell O, Gempt J, Denk M, Reifenberger G, Bendszus M, Wuchter P, Steinbach JP, Wick W, Platten M. AMPLIFY-NEOVAC: a randomized, 3-arm multicenter phase I trial to assess safety, tolerability and immunogenicity of IDH1-vac combined with an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1 in isocitrate dehydrogenase 1 mutant gliomas. *Neurol Res Pract.* 2022. 4(1):20. doi: 10.1186/s42466-022-00184-x
2. Wick A, Sander A, Koch M, Bendszus M, Combs S, Haut T, Dormann A, Walter S, Pertz M, Merkle-Lock J, Selkrig N, Limprecht R, Baumann L, Kieser M, Sahm F, Schlegel U, Winkler F, Platten M, Wick W, Kessler T. Improvement of functional outcome for patients with newly diagnosed grade 2 or 3 gliomas with co-deletion of 1p/19q - IMPROVE CODEL: the NOA-18 trial. *BMC Cancer.* 2022. 22:645. doi: 10.1186/s12885-022-09720-z

2023

1. Bayas A, Berthele A, Blank N, Dreger P, Faissner S, Friese MA, Gerdes LA, Grauer OM, Häussler V, Heesen C, Janson D, Korporal-Kuhnke M, Kowarik M, Kröger N, Lünemann JD, Martin R, Meier U, Meuth S, Muraro P, Platten M, Schirmer L, Stürner KH, Stellmann JP, Scheid C, Bergh FT, Warnke C, Wildemann B, Ziemssen T. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a position paper and registry outline. *Ther Adv Neurol Disord.* 2023. 16:17562864231180730. doi: 10.1177/17562864231180730
2. Wick A, Sander A, Koch M, Bendszus M, Combs S, Haut T, Dormann A, Walter S, Pertz M, Merkle-Lock J, Selkrig N, Limprecht R, Baumann L, Kieser M, Sahm F, Schlegel U, Winkler F, Platten M, Wick W, Kessler T. Improvement of functional outcome for patients with newly diagnosed grade 2 or 3 gliomas with co-deletion of 1p/19q - IMPROVE CODEL: the NOA-18 trial. *BMC Cancer.* 2022. 22:645. doi: 10.1186/s12885-022-09720-z

EDITORIAL, KOMMENTAR | EDITORIAL, COMMENT

2022

1. Bunse L, Platten M. How mutant isocitrate dehydrogenase orchestrates immune cells. *Neuro Oncol.* 2022. 24:210-21. doi: 10.1093/neuonc/noab266
2. Domanskyi A, Parlato R. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2022. 11(3):504. doi: 10.3390/antiox11030504
3. McNeill A, Amador MD, Bekker H, Clarke A, Crook A, Cummings C, McEwen A, McDermott C, Quarrell O, Renieri A, Roggenbuck J, Salmon K, Volk A, Weishaupt J. International Alliance of ALS/MND Associations. Predictive genetic testing for Motor neuron disease: time for a guideline? *Eur J Hum Genet.* 2022. 30(6):635-636. doi: 10.1038/s41431-022-01093-y

2023

1. Singh K, Hotchkiss KM, Parney IF, De Groot J, Sahebjam S, Sanai N, Platten M, Galanis E, Lim M, Wen PY, Minniti G, Colman H, Cloughesy TF, Mehta MP, Geurts M, Arrillaga-Romany I, Desjardins A, Tanner K, Short S, Arons D, Duke E, Wick W, Bagley SJ, Ashley DM, Kumthekar P, Verhaak R, Chalmers AJ, Patel AP, Watts C, Fecci PE, Batchelor TT, Weller M, Vogelbaum MA, Preusser M, Berger MS, Khasraw M. Correcting the drug development paradigm for glioblastoma requires serial tissue sampling. *Nat Med.* 2023. 29(10):2402-2405. doi: 10.1038/s41591-023-02464-8
2. Zhao B, Kilian M, Bunse T, Platten M, Bunse L. Tumor-reactive T helper cells in the context of vaccination against glioma. *Cancer Cell.* 2023. 41(11):1829-1834. doi: 10.1016/j.ccell.2023.09.013

MEETING ABSTRACTS | MEETING ABSTRACTS

2022

Abstracts from the 17th Meeting of the European Association of Neuro-Oncology, September 2022

1. Idbaih A, Vieito M, Tabatabai G, Stradella A, Ghiringhelli F, Burger M, Mildnerberger I, Fagerberg J, Reardon D, Wick W. EO2401, a novel microbiome-derived therapeutic vaccine for patients with recurrent glioblastoma: ROSALIE study. *Neuro-Oncology*; 2022. 24:Issue Supplement_2. doi: 10.1093/neuonc/noac174.004

Abstracts from the 18th Meeting of the European Association of Neuro-Oncology, September 2023

2. Grassl N, Poschke I, Lindner K, Kromer K, Bunse L, Mildnerberger I, Jaehne K, Haltenhof G, Tan C, Green E, Kessler K, Suwala A, Sahm F, Eisele P, Breckwoldt M, Vajkoczy P, Grauer O, Herrlinger U, Tonn J, Denk M, Bendszus M, von Deimling A, Winkler F, Wick W, Lindner J, Platten M, Sahm K. PL01.4.A Late Breaking Abstract: A long peptide vaccine targeting the clonal driver mutation H3K27M in adult patients with diffuse midline glioma. *Neuro-Oncology*; 2023. 25:iii1 Issue Supplement_2. doi: 10.1093/neuonc/noad137.001

2023

Abstracts from the 18th Meeting of the European Association of Neuro-Oncology, September 2023

1. Grassl N, Poschke I, Lindner K, Kromer K, Bunse L, Mildnerberger I, Jaehne K, Haltenhof G, Tan C, Green E, Kessler K, Suwala A, Sahm F, Eisele P, Breckwoldt M, Vajkoczy P, Grauer O, Herrlinger U, Tonn J, Denk M, Bendszus M, von Deimling A, Winkler F, Wick W, Lindner J, Platten M, Sahm K. PL01.4.A Late Breaking Abstract: A long peptide vaccine targeting the clonal driver mutation H3K27M in adult patients with diffuse midline glioma. *Neuro-Oncology*; 2023. 25:iii1 Issue Supplement_2. doi: 10.1093/neuonc/noad137.001
2. Bunse L, Kratzmann M, Chih Y, Sanghvi K, de Roia A, Harbottle R, Eichmüller S, Benner A, Green E, Poschke I, Schmidt P, Steinbach J, Vajkoczy P, L Bullinger L, Tabatabai G, Stenzinger M, Bönig H, Wick W, Platten M. P06.05. A Intracerebroventricular TCR-Transgenic T cell therapy to treat glioblastoma (INVENT4GB). *Neuro-Oncology*; 2023. 25:ii46 Issue Supplement_2. doi: 10.1093/neuonc/noad137.145
3. Bunse L, Lindner K, Wick A, Poschke I, Freitag A, Edelmann D, Lanz L, Breckwoldt M, Sahm F, Schmitt

A, Schnell O, Hense J, Misch M, Krex D, Denk M, Steinbach J, von Deimling A, Schmitt M, Tabatabai G, M Bendszus M, Wick W, Platten M. KS01.5.A Late Breaking Abstract: Long-term follow-up of patients with newly diagnosed IDH-mutant astrocytoma after IDH1-vac treatment. *Neuro-Oncology*; 2023. 25:ii3 Issue Supplement_2 .doi: 10.1093/neuonc/noad137.007

4. Mildenberger IC, Perez-Montessoro V, Bunse L, Sahm F, Ratliff M, Giordano FA, Platten M. P02.07.A Immunological and epigenetic features of radiation necrosis in glioblastoma patients. *Neuro-Oncology*; 2023. 25:ii30-ii31 Issue Supplement_2. doi: 10.1093/neuonc/noad137.092

Abstract from the ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation Congress 2023

5. Thomann A, Schmitgen M, Szabo K, Ebert M, Reindl W, Wolf C. DOP18 I Brain structural correlates of fatigue in active and quiescent Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*; 17: i81-i8, Issue Supplement_1. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac190.0058

Abstract from the GTH Congress 2023 – 67th Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research – The patient as a benchmark

6. Ziegler M, Kern R, Szabo K, Hoyer C, Willmann O, Mink S, Harenberg J, Spannagel U, Weiss C, Hetjens S. T-12-01 I Use of DOAC Dipstick point-of-care testing in patients with acute stroke and transient ischemic attack. *Hamostaseologie* 2023; 43(S 01): S27-S28. doi: 10.1055/s-0042-1760497

Viszeralmedizin 2023 – 77. Jahrestagung der DGVS mit Sektion Endoskopie Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie mit den Arbeitsgemeinschaften der DGAV und Jahrestagung der CACP

7. Thomann A, Schmitgen M, Szabo K, Ebert M, Reindl W, Wolf C. KV049 I Hirnstrukturelle Korrelate extraintestinaler Symptome bei Patient:innen mit M. Crohn in verschiedenen Krankheitsstadien. *Z Gastroenterol* 2023; 61(08): e419-e420 I Thieme. doi: 10.1055/s-0043-1771746
www.thieme-connect.com/products/ejournals/conferencepdf/126907/10.1055/s-00000094.pdf

BUCHBEITRÄGE | BOOK CONTRIBUTIONS

2023

1. Neuroonkologie: Patientenzentrierte Pfade für Diagnostik und Therapie, Herausgeber: Ghazaleh Tabatabai, mit Beiträgen von: Niklas Graßl, Iris Mildenberger, Michael Platten, Katharina Sahm, Kohlhammer eLibrary. doi: 10.17433/978-3-17-041417-4
2. Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, Herausgeber: Hans Christoph Diener, Christian Gerloff, Marianne Dieterich und Matthias Endres mit einem Kapitel: Transiente globale Amnesie von Kristina Zabo und Michael Rosenkranz, Kohlhammer, ISBN: 978-3-17-039966-2

15. PATENTE | PATENTS

1. Friedrich M, Kilian M, Lu KH, Platten M, Bunse L. T cell-NK cell interaction inhibitors for use in disease treatment (PCT/EP2023/080370)
2. Bunse L, Chih Y, Green E, Kilian M, Krämer C, Platten M, Wick W. T cell receptor derived binding polypeptides (PCT/EP2023/061716, WO/2023/213904)
3. Weller M, Wick W, Wischhusen J, Platten M. A method of modulating cellular activity and agents useful for the same (US 7531575 B2)
4. Steinman L, Platten M, Ho PP, Selley ML. Method of modulating T cell functioning (US20080009519A1)
5. Kaper T, Platten M, Steinman L, Frommer W. Trp/his exchange and kynurenine induced Trp transport (US7935494B2)
6. Platten M, Opitz C, Wick W, Litzenburger U. Means and methods for treating and/or preventing natural AHR ligand-dependent cancer (PCT/EP2012/067504, WO 2013/034685)
7. Schmees N, Gutcher I, Irlbacher H, Bader B, Zhao N, Platten M, Roehn U, Zorn L, Roese L, Stoeckigt D. 3-oxo-2,6-diphenyl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamides (EP3464248A1)
8. Platten M, Schumacher T, Wick W. Peptides for use in treating or diagnosing IDH1R132H positive cancers (EP2800580B1)
9. Platten M, Bunse T, Wick W, Ochs K, Ott M, Bunse L. Histone anti-cancer vaccines (WO2017009349A1)
10. Koncarevic S, Kuhn K, Schulz-Knappe P, Pike IH, Opitz C, Platten M. Isotopic methods for measurement of tryptophan and metabolites thereof (US20180246118A1)
11. Platten M, Wick W, Bunse L, Bunse T, Sahm F. Method for the detection of antigen presentation (US20170254803A1)
12. Gutcher I, Roehn U, Schmees N, Zorn L, Roese L, Bader B, Kober C, Carretaro R, Stoeckigt D, Irlbacher H, Platten M. 2-heteroaryl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamides for the treatment of cancer (WO2018146010A1)
13. Gutcher I, Roehn U, Zorn L, Roese L, Bader B, Kober C, Carretaro R, Stoeckigt D, Platten M. 3-oxo-6-heteroaryl-2-phenyl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamides (WO2019101643A1)
14. LeFranc J, Schmees N, Roehn U, Zorn L, Guenther J, Gutcher I, Roese L, Bader B, Stoeckigt D, Platten M. 2-phenylpyrimidine-4-carboxamides as AHR inhibitors (WO2019101647A1)
15. LeFranc J, Schmees N, Roehn U, Zorn L, Guenther J, Gutcher I, Roese L, Bader B, Stoeckigt D, Platten M. 2-hetarylpyrimidine-4-carboxamides as aryl hydrocarbon receptor antagonist (WO2019101641A1)
16. Zorn L, Roehn U, Gutcher I, Roese L, Bader B, Kober C, Carretaro R, Stoeckigt D, Platten M. Sulphur substituted 3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamides (WO2019101642A1)
17. E. Green, C. Tan, M. Platten, K. Sanghvi, L. Bunse, K. Lindner. Antigen Reactive T-Cell Receptors (EP21164371.3)
18. Hemmer B, Srivastava R, Schirmer L. Diagnosis of multiple sclerosis (WO2015166057A1)

16. IMPRESSUM | LEGAL DISCLOSURE

HERAUSGEBER | EDITOR

Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg |
Medical Faculty Mannheim of Heidelberg University

KLINIKDIREKTOR | CHAIRMAN

Prof. Dr. med. Michael Platten

KONTAKT | CONTACT

Neurologische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Universitätsklinikum Mannheim GmbH
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
phone +49 621/383-2885 | fax +49 621/383-3807
michael.platten@umm.de | michael.platten@medma.uni-heidelberg.de
www.umm.de/neurologische-klinik/

ORGANISATION UND REDAKTION | EDITING

Prof. Dr. med. Michael Platten
Dr. rer. medic. Isabel Göhring

GRAFISCHE GESTALTUNG UND FOTOS | GRAPHIC DESIGN AND PHOTOGRAPHY

FGV Medienzentrum, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

BILDNACHWEISE, ZUSÄTZLICHE FOTOS | PICTURE CREDITS, ADDITIONAL PHOTOGRAPHY

S. 33 PD Dr. Julian Conrad, Sektion Neurodegeneration; S. 72 Neurologische Klinik, UMM; S. 92/93 Julia Gellert, KKE Neuroimmunologie and Hirntumorimmunologie; S. 111 Dennis Agardy, KKE Neuroimmunologie and Hirntumorimmunologie; S. 143 Neurologische Klinik, UMM; S. 156/157 Stefanie Eichler, www.stefanie-eichler-fotografie.de; S. 185 Philipp Egermann, UMM; S. 196 Dr. Dr. Lukas Bunse, AG Zelltherapie; S. 197/198 Wittayer et al., Mult Scler, 2023, doi: 10.1177/13524585231155639

DRUCK | PRINTING

NINO Druck GmbH

STAND | DATE OF PUBLICATION

Juli 2024 | July 2024

AUFLAGE | PRINT RUN

100





NEURO UMM

