



UniversitätsKlinikum Heidelberg



● NEUROLOGIE AM
● UNIVERSITÄTS-
● KLINIKUM
● HEIDELBERG
2 JAHRESBERICHT
2015-2016

NEUROLOGIE AM
UNIVERSITÄTSKLINIKUM
HEIDELBERG

2 JAHRESBERICHT
2015-2016

INHALTSVERZEICHNIS

	EDITORIAL	006
	ZURÜCK BLICKEN	
	NACH VORN SCHAUEN	
1	UNSERE GRUNDSÄTZE	009
	ZUSAMMENGEFASST/SUMMARIZED	010
2	STRUKTURIEREN	016
	ORGANISATION	
	ORGANIGRAMM	
3	SCHWERPUNKTE SETZEN	021
	NEUROONKOLOGIE	023
	VASKULÄRE NEUROLOGIE	029
	NEUROIMMUNOLOGIE	035
	AKUT- UND INTENSIVNEUROLOGIE	041
4	ZUKUNFT GESTALTEN	047
	SCHWERPUNKTE STÄRKEN	
	NEUE WEGE GEHEN	
5	ZUSAMMEN ARBEITEN	053
6	LEHREN	059
7	AMBULANTE PATIENTENVERSORGUNG	065
	UNSERE AMBULANZEN	
8	STATIONÄRE PATIENTENVERSORGUNG	075
	UNSERE STATIONEN	
9	FUNKTIONSBEREICHE	087
10	KLINISCHE STUDIEN	093
	TRIAL HIGHLIGHT	098
	NEUROPROTECTION IN MULTIPLE SCLEROSIS: AN UNMET MEDICAL NEED	
	RESEARCH HIGHLIGHT	100
	SOCIAL NETWORKING IN BRAIN TUMORS	
11	RESEARCH	103
	OUR RESEARCH GROUPS	
12	NETZWERKEN	147
13	PUBLIKATIONEN & ANERKENNUNGEN	157
14	KONTAKTE	183
	IMPRESSUM	

EDITORIAL



Ich freue mich, Ihnen den **2**-Jahresbericht (2015-2016) der **Abteilung für Neurologie** am Universitätsklinikum Heidelberg vorzustellen. Die zahlreichen Veränderungen und neuen Entwicklungen der letzten 2 Jahre möchten wir zum Anlass nehmen, zurückzublicken und nach vorn zu schauen.

ZURÜCKBLICKEN

WIR HABEN GELERNT, dass unsere – bei der Fusion der Abteilung für Allgemeine Neurologie und Neuroonkologie in 2014 – formulierten Ziele richtig und beständig gewesen sind. Herauszuheben sind die Fokussierung unserer klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte – **Neuroonkologie, Vaskuläre Neurologie, Neuroimmunologie** sowie **Akut- und Intensivneurologie**. Diese Schwerpunkte verbinden Patientenversorgung gemäß neuester Erkenntnisse und Leitlinien der Wissenschaft und der Praxis mit präklinischer und klinischer Forschung. Übergeordnetes Ziel ist die Entwicklung neuer verbesserter Behandlungsmöglichkeiten für unsere Patienten durch klinische Studien, die wir in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Studiennetzwerken durchführen. Mehr dazu erfahren Sie in **KAPITEL 3**.

Die Entwicklung eines stärker oberärztlich verantworteten Ambulanzbereichs, ein dritter Schichtdienst in der Notfallambulanz und Teleneurologie, Fokus auf echte Freistellung für **wissenschaftliche Tätigkeit** und die verstärkte Wiederaufnahme interner und externer **Fortbildungsangebote** für unsere Mitarbeiter sind weitere nennenswerte Meilensteine, die wir umgesetzt haben. Gemeinsam mit der Pflegedienstleitung haben wir darüber hinaus eine echte Personalaufstockung für die Versorgung unserer Akut- und Intensivpatienten erreicht.

Auch die klinischen, wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Leistungszahlen haben sich sehr positiv entwickelt. In 2015 haben wir über **8.400 stationäre** und **23.900 ambulante Patienten** betreut und behandelt. Hervorzuheben ist die enge und interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Neuroradiologie als Teil der Neurologischen Klinik, der Klinik für Neurochirurgie, den Abteilungen für Radioonkologie und Anästhesiologie, dem Institut für Humangenetik, der Augen-, Hals-Nasen-Ohren-, Kinder-, Haut- und Psychosomatischen Klinik sowie der Klinik für Innere Medizin. **KAPITEL 7** und **KAPITEL 8** fassen das Angebot und die Leistung unserer **Notfallambulanz, 10 Spezialambulanzen** und **5 Stationen** für Sie zusammen.

Aus den zahlreichen wissenschaftlichen und klinischen Projekten möchte ich die aus Heidelberg koordinierte DFG Forschergruppe „Kalzium-Homöostase bei Neuroinflammation und -degeneration“ (**FOR 2289**) mit den Standorten Homburg, Münster und Hamburg hervorheben. Ein weiteres Beispiel ist die aus Heidelberg geleitete, global rekrutierende Intensivstudie **SETPOINT2**, bei der an deutschen und US-amerikanischen Zentren an 380 Patienten Vorteile der Frühtracheotomie nach schwerem Schlaganfall hinsichtlich des Ergebnisses für die neurologische Funktion geprüft werden. **KAPITEL 10** gibt Ihnen einen Überblick über unsere Studienaktivitäten. In **Kapitel 11** stellen sich unsere 15 Forschungsgruppen vor.

NACH VORN SCHAUEN

WIR HABEN ERFAHREN, dass Entwicklung nicht einfach geplant, begonnen und abgeschlossen werden kann, sondern iterativ kontinuierlich verfolgt werden muss. Mit dem Ziel neurologische Erkrankungen besser zu verstehen, um daraus Fortschritte in Diagnostik und Therapie zu entwickeln, werden wir unsere Schwerpunkte fokussiert ausbauen und verstärken. Parallel richten wir unsere Expertise und Ressourcen auf neue Profildomänen aus, um unser wissenschaftliches und klinisches Portfolio zu erweitern und unserer Aufgabe gerecht zu werden. Lesen Sie mehr dazu in **KAPITEL 4**.

Priorität hat die fortgesetzte und ständige Schaffung von Freiräumen für kreative und spannende Projekte in der Wissenschaft und Medizin. Im Fokus steht hier die Entwicklung innovativer, öffentlich geförderter Studiendesigns, um unseren Patienten Zugang zu neuen Therapiekonzepten zu ermöglichen. Beispielgebend ist hier die Durchführung der interdisziplinären UMBRELLA-Studie **N²M²** (**NCT Neuro Master Match**), in welcher nach ausführlicher molekularer Untersuchung des Tumormaterials eine den molekularen Tumoreigenschaften entsprechend, präzisere Therapie bereits in der Primärbehandlung von Patienten mit Glioblastom erfolgen soll. Basierend auf Erkenntnissen eigener grundlagenwissenschaftlicher Arbeiten und einer randomisierten Phase II-Studie blicken wir gespannt den Ergebnissen der BMBF-geförderten, multizentrischen, randomisierten Phase III **TONE**-Studie entgegen, die untersucht, ob Erythropoietin im frühen Stadium der Optikusneuritis das Absterben von Nervenzellen verhindern kann.

Die bereits bestehenden Interaktionen mit unseren niedergelassenen Kollegen möchten wir weiter ausbauen. Im Rahmen des durch die Dietmar-Hopp-Stiftung geförderte Schlaganfall-KonSortium (**FAST**) Rhein-Neckar – bestehend aus der Neurologischen Klinik Heidelberg und über 30 geplanten, regionalen Partnerzentren – soll die technisch komplexe Behandlung der Thrombektomie flächendeckend allen geeigneten Patienten verfügbar gemacht werden. Ziel ist es, eine messbare Verbesserung der Versorgung von Schlaganfall-Patienten in der Region zu erreichen. Bitte sehen Sie dazu **KAPITEL 12**.

Zur Stärkung des neurowissenschaftlichen Schwerpunkts unserer Fakultät und der demographische Entwicklung der Region Rechnung tragend, sind für die kommenden Jahre Aktivitäten im Bereich Experimentelle Neurologie/Neurokognition sowie Bewegungsstörung und Degeneration in den Gremien von Fakultät und Universität gestartet. Angestrebt ist eine wissenschaftliche Entwicklung und klinische Schwerpunktbildung der genannten Bereiche in der Neurologischen Klinik durch die Einrichtung einer **W3 Professur für Bewegungsstörung und Degeneration** und einer **W3 Professur für Kognitive Neurologie** an der Medizinischen Fakultät Heidelberg.

Wir sind seit vielen Jahren stolz auf und dankbar für die **Mitarbeiter** in allen Bereichen der Klinik und wissenschaftlichen Arbeitsgruppen. Nur durch das persönliche Engagement jedes Einzelnen und die konstruktive Zusammenarbeit haben wir unsere anspruchsvollen Ziele in der Patientenversorgung und Forschung erreichen können. Dafür möchte ich mich bei allen Mitarbeitern herzlich bedanken. Ich blicke den nächsten Jahren gespannt entgegen und freue mich auf die gemeinsamen Aufgaben, die vor uns liegen.

Wolfgang Wick

2015
 236/142
 MITARBEITER/
 PFLEGE MITARBEITER
 23.886
 AMBULANTE PATIENTEN
 8.460
 STATIONÄRE PATIENTEN
 30
 KLINISCHE STUDIEN
 135
 PUBLIKATIONEN



UNSERE GRUNDSÄTZE

WEGWEISEND

Wir wollen Taktgeber für innovative Medizin und Forschung sein – jetzt und in Zukunft. Wir wollen neurologische Erkrankungen besser verstehen und daraus Fortschritte in Diagnostik und Therapie entwickeln.

MENSCHLICH

Im Fokus unserer Arbeit stehen unsere Patienten.

Unser interdisziplinäres Arbeiterteam plant die Behandlung für jeden unserer Patienten individuell auf die Bedürfnisse der Patienten und deren Angehörigen abgestimmt. Unsere Diagnostik- und Therapieverfahren werden nach den höchsten Qualitätsstandards durchgeführt.

INNOVATIV

Unsere akademische Forschung verfolgt das Ziel, neueste wissenschaftliche Erkenntnisse schnellstmöglich in der Patientenversorgung anzuwenden. So ermöglichen wir unseren Patienten Behandlungsverfahren auf dem neuesten Stand der Medizin.

GRENZEN ÜBERWINDEND

Unsere Arbeit erfolgt interdisziplinär über die Fachgrenzen hinweg. Wir arbeiten mit lokalen, nationalen und internationalen Partnern zusammen, um durch kollaborative Netzwerke Wissensaustausch in Forschung und Medizin zu fördern.

GEMEINSAM

Wir fördern qualifizierten Nachwuchs in Medizin, Wissenschaft und Pflege. Unser Umgang miteinander ist geprägt von gegenseitiger Wertschätzung und Respekt. Wir legen Wert auf transparente Kommunikation und arbeiten im Team.

1. ZUSAMMEN- GEFASST

In der **Abteilung für Neurologie** werden Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems und der Muskulatur behandelt. Die Abteilung erbringt mit über 230 Mitarbeitern und mehr als 140 Mitarbeitern aus dem Bereich Pflege (**KAPITEL 5**) die gesamte neurologische Diagnostik und Therapie des Universitätsklinikums Heidelberg.

Auf insgesamt 5 zumeist hochspezialisierten **Stationen** (**KAPITEL 8**) in der Kopfklinik (84 Betten), 2 Außenstationen- im Kreiskrankenhaus Heppenheim und in der GRN-Klinik Sinsheim (8+24 Betten) - sowie in der **Notfallambulanz** der Kopfklinik und unseren **10 Spezialambulanzen** (**KAPITEL 7**) betreuen und behandeln wir **>8.000 stationäre** und **>23.000 ambulante Patienten** pro Jahr. Im Jahr 2015 haben mehr als 500 unserer Patienten an klinischen Studien teilgenommen und dadurch von den neuesten medizinischen Entwicklungen profitiert (**KAPITEL 10**).

UNSERE SCHWERPUNKTE

(**KAPITEL 3**)



NEURO
ONKOLOGIE

NEUROONKOLOGIE - Wir nehmen eine internationale Spitzenstellung in der Neuroonkologie ein und sind integraler Bestandteil des Hirntumorprogramms des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. Pro Jahr behandeln wir >3.000 ambulante und >1.000 stationäre Patienten auf einer spezialisierten Station mit 22 Betten. Alleinstellungsmerkmale sind die Angebote innovativer, klinischer Studien, die Option molekularer Stratifizierung und die hohe Dichte an spezialisierten Mitarbeitern, die sich dieser seltenen aber gravierenden Erkrankungen annehmen und in grundlagenwissenschaftlichen Projekten weiterentwickeln.



VASKULÄRE
NEUROLOGIE

VASKULÄRE NEUROLOGIE - Die Heidelberger Stroke Unit ist eine der größten Einheiten für die Behandlung von akuten Schlaganfällen in Europa. Im Jahr 2015 wurden hier und auf der neurologischen Intensivstation >1.300 Patienten mit akutem Schlaganfall behandelt. Besonderen Schwerpunkt legen wir auf rekanalisierende Akutbehandlungen (z.B. die systemische Thrombolyse und die endovaskuläre Schlaganfalltherapie gemeinsam mit dem Team der Abteilung Neuroradiologie), die wir als überregionales Zentrum auch teleneurologisch vernetzt anbieten. Darüberhinaus entwickeln wir in klinischen Studien diese Therapien weiter.



NEURO
IMMUNOLOGIE

NEUROIMMUNOLOGIE - Die Expertise des Neuroimmunologie-Schwerpunkts ist die Erforschung der Multiplen Sklerose (MS), der Neuromyelitis optica, verschiedener Autoantikörper-assoziiierter neuroimmunologischer Erkrankungen sowie der Hirn-

tumor-Immunologie in enger Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem NCT. Der Fokus liegt dabei auf der Übertragung von Grundlagenwissenschaft in den klinischen Alltag im Rahmen von (inter)nationalen, multizentrischen Studien zur Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapien. Unsere neuroimmunologische Ambulanz ist von der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) als „anerkanntes MS-Zentrum“ zertifiziert.

AKUT- UND INTENSIVNEUROLOGIE - Die neurologische Intensivstation in Heidelberg bietet eine vollumfängliche, moderne neurologische Intensivmedizin und -ausbildung komplett aus neurologischer Hand an. Neben der stationären Therapie der Schwerstkranken übernehmen wir den Einsatz bei instabilen Patienten in der Notfallambulanz und Neuroradiologie sowie zusammen mit unseren anästhesiologischen Kollegen den Notfalldienst für die gesamte Kopfklinik und das NCT. Wissenschaftlich zählt unser Schwerpunktbereich zu den in der Intensivmedizin national und international anerkanntesten; es werden zahlreiche Studien, insbesondere zur Verbesserung der Behandlung beatmungspflichtiger Patienten mit schwerstem Schlaganfall, durchgeführt.



AKUT- UND
INTENSIV
NEUROLOGIE

UNSERE ZIELE

- AMBULANTE UND STATIONÄRE **BEHANDLUNG** VON PATIENTEN MIT NEUROLOGISCHEN ERKRANKUNGEN AUF **HÖCHSTEM NIVEAU**
- **INNOVATIVE GRUNDLAGEN- UND KLINISCHE FORSCHUNG** ZUR ENTWICKLUNG NEUER THERAPIEKONZEPTE
- KONTINUIERLICHE UND QUALIFIZIERTE **AUS- UND WEITERBILDUNG** UNSERER MITARBEITER IN ALLEN BEREICHEN

Der Abteilung sind **4 Professuren** und **15 Forschungsgruppen** (KAPITEL 11) zugeordnet. Sie setzen sich zum Ziel, neueste, wissenschaftliche Erkenntnisse frühzeitig in bessere Behandlungsstrategien und die klinische Anwendung zu übertragen. In 2015/2016 wurden unter Beteiligung unserer Mitarbeiter >300 Publikationen (KAPITEL 13) in einschlägigen Fachzeitschriften veröffentlicht.

Unsere Abteilung profitiert in hohem Maße von der Interaktion mit zahlreichen Abteilungen des Universitätsklinikums Heidelberg, Partnern des Neuenheimer biomedizinischen Campus und der Region sowie (inter)nationalen Kooperationen (KAPITEL 12). Beispiele sind die Studienaktivitäten in der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (**NOA**) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer (**EORTC**), das internationale Laborseminar mit der Abteilung für Neuroonkologie am Massachusetts General Hospital (Harvard University), die DFG Forschergruppe „Kalzium-Homöostase bei Neuroinflammation und-degeneration“ (**FOR 2289**), die global rekrutierende Intensivstudie zur frühen Tracheotomie (**SETPOINT2**) und die Konzeption strukturierter regionaler **Schlaganfallversorgung**, die Prof. Werner Hacke in den vergangenen 30 Jahren aufgebaut hat. Wesentliche Partner sind die Neurochirurgische Klinik, die Abteilungen für Neuroradiologie, Neuropathologie und Radioonkologie sowie das NCT, das DKFZ und die Universität Heidelberg.

1. SUMMARIZED

The Department of Neurology specializes in diseases of the central and peripheral nervous system and of the muscular system. With more than 230 employees and over 140 nursing staff members (CHAPTER 5), the department provides the entire neurological diagnostic assessment and treatment for the Heidelberg University Hospital.

We treat more than 23.000 outpatients and over 8.000 inpatients annually on five highly specialized wards (CHAPTER 8) located at the Kopfklinik with 84 beds, 2 external wards at the District Hospital Heppenheim and the GRN Hospital Sinsheim (8 + 24 beds), as well as in the emergency department, and 10 specialized outpatient clinics (CHAPTER 7). In 2015, over 500 of our patients participated in clinical studies and could thereby benefit from the latest therapeutic developments (CHAPTER 10).

OUR PROGRAMS

(CHAPTER 3)



NEURO ONCOLOGY

NEUROONCOLOGY – We hold an internationally leading position in neuro-oncology and are an integral part of the Neurooncology program at the National Center for Tumor Diseases (NCT) Heidelberg. Every year, we provide diagnostics and treatment for more than 3.000 outpatients and 1.000 stationary patients on a specialized ward with 22 beds. The Neurooncology program in Heidelberg offers unique features such as innovative clinical trials, the option of molecular stratification and targeted therapies, and a high number of specialized staff taking care of patients with these rare but severe disorders.



VASCULAR NEUROLOGY

VASCULAR NEUROLOGY – The Heidelberg Stroke Unit is one of the largest European units for the treatment of acute strokes. In 2015, over 1.360 acute stroke patients were treated here and in the neurological intensive care unit. We focus particularly on acute re-canalization treatment together with our colleagues from Neuroradiology (e.g. systemic thrombolysis and endovascular stroke therapy), which as a cross-regional center, we also offer via a teleneurological network. We are constantly further developing these therapies through clinical studies.



NEURO-IMMUNOLOGY

NEUROIMMUNOLOGY – Our expertise is the research on causes of multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica, antibody-associated neuroimmunological disorders as well as brain tumor immunology, in close cooperation with the German Cancer Research Center (DKFZ) and the NCT. The program focuses on the translation of basic research into clinical practice (bench to bedside) through national and international multi-center studies developing novel, targeted therapies. The neuroimmunological outpatient clinic has been certified as a 'recognized MS Center' by the German Multiple Sclerosis Association (DMSG).

ACUTE AND CRITICAL CARE NEUROLOGY – The neurological intensive care unit in Heidelberg offers comprehensive and state of the art neurological intensive care and training. Besides stationary care for the severely ill, we are also responsible for the care of unstable patients in the emergency and neuroradiology departments, and together with the anesthesiologists, for the emergency service of the entire Kopfklinik and NCT. Scientifically, we maintain an outstanding national and international reputation in the field of intensive care medicine. We undertake a large number of studies, especially to improve the care of patients requiring ventilation following a severe stroke.



GOALS

- INPATIENT AND OUTPATIENT **CARE AT THE HIGHEST LEVEL** FOR NEUROLOGICAL DISORDERS
- **INNOVATIVE BASIC AND CLINICAL RESEARCH** DRIVING THE DEVELOPMENT OF EFFECTIVE THERAPIES FOR NEUROLOGICAL DISEASES
- CONTINUOUS **TRAINING AND DEVELOPMENT** FOR OUR EMPLOYEES

The department has been assigned **4 professorships**. **15** associated **research groups** (**CHAPTER 11**) aim to translate state-of-the-art scientific insights into better treatment strategies and clinical application as fast as possible. In 2015/2016, our staff contributed to over **300 publications** (**CHAPTER 13**) in relevant journals.

Our department benefits significantly from the interaction with various other departments at the University Hospital, with **partners** at the Neuenheim biomedical campus and in the region, as well as through national and international cooperations (**CHAPTER 12**).

Examples include clinical trials in cooperation with the Neurooncology Working Group (**NOA**) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (**EORTC**), as well as the international laboratory seminar with the Neurooncology department at Massachusetts General Hospital (Harvard University), the DFG research group “Calcium homeostasis in neuro-inflammation and-degeneration“ (**FOR 2289**) with partner sites in Homburg, Münster and Hamburg, the globally recruiting intensive **SETPOINT2** trial on early tracheotomy, and the concept for structured regional **stroke care** (**CHAPTER 12.2. and 12.3**), established over 30 years by Prof. Werner Hacke. Our most important partners at Heidelberg University Hospital include the neurosurgery clinic, the departments of neuroradiology, neuropathology, as well as the NCT, DKFZ, and Heidelberg University.



1987 DIE NEUROLOGISCHE KLINIK ZIEHT INS NEUENHEIMER FELD UND PROF. DR. WERNER HACKE WIRD ÄRZTLICHER DIREKTOR DER NEUROLOGISCHEN KLINIK *1988* DIE INTENSIVSTATION ERÖFFNET *1998* DIE STROKE UNIT UND WACHSTATION WIRD IN BETRIEB GENOMMEN *2005* DIE INTENSIVSTATION WIRD AUF 9 BETTEN ERWEITERT *2007* DIE EIGENSTÄNDIGE ABTEILUNG NEUROONKOLOGIE WIRD AM UNIVERSITÄTSKLINIKUM UNTER PROF. WOLFGANG WICK EINGERICHTET *2007* DIE KLINISCHE KOOPERATIONSEINHEIT NEUROONKOLOGIE (PROF. DR. WOLFGANG WICK) WIRD AM DKFZ ETABLIERT *2009* DIE STROKE UNIT WIRD AUF 20 BETTEN AUSGEBAUT *2009* DIE KOOPERATION MIT DER GRN-KLINIK SINSHEIM WIRD GESTARTET *2012* DIE PROFESSUR EXPERIMENTELLE NEUROLOGIE (PROF. DR. FRANK WINKLER) WIRD GESCHAFFEN *2013* 16 BETTEN WERDEN ALS ÜBERREGIONALE STROKE UNIT NACH DEN KRITERIEN DER DEUTSCHEN SCHLAGANFALLGESELLSCHAFT ZERTIFIZIERT *2013* DIE KLINISCHE KOOPERATIONSEINHEIT NEUROIMMUNOLOGIE UND HIRNTUMORIMMUNOLOGIE (PROF. DR. MICHAEL PLATTEN) WIRD AM DKFZ ETABLIERT *2014* DIE ABTEILUNGEN ALLGEMEINE NEUROLOGIE UND NEUROONKOLOGIE WERDEN UNTER LEITUNG DES ÄRZTLICHEN DIREKTORS PROF. DR. W. WICK VEREINIGT *2014* DIE ABTEILUNGSSCHWERPUNKTE NEUROONKOLOGIE, VASKULÄRE NEUROLOGIE, NEUROIMMUNOLOGIE UND AKUT- UND INTENSIVNEUROLOGIE WERDEN DEFINIERT *2014* DIE PROFESSUR VASKULÄRE NEUROLOGIE (PROF. DR. PETER A. RINGLEB) UND SENIORPROFESSUR (PROF. DR. WERNER HACKE) WERDEN EINGERICHTET *2014* DIE KOOPERATION MIT DEM KREISKRANKENHAUS HEPPENHEIM WIRD INS LEBEN GERUFEN *2015* DIE PROFESSUR NEUROIMMUNOLOGIE UND HIRNTUMORIMMUNOLOGIE (PROF. DR. MICHAEL PLATTEN) WIRD EINGERICHTET *2016* DIE DFG FORSCHERGRUPPE „KALZIUM-HOMÖOSTASE BEI NEUROINFLAMMATION UND –DEGENERATION“ (FOR 2289, SPRECHERIN: PROF. DR. RICARDA DIEM) GEHT AN DEN START *2016* DAS SCHLAGANFALLKONSORTIUM RHEIN-NECKAR WIRD DURCH DIE DIETMAR-HOPP-STIFTUNG GEFÖRDERT UND INITIIERT



ZUSAMMENGEFASST

VERSORGEN ²⁰¹⁵

<i>5/11</i>	<i>8.460</i>	<i>23.886</i>	<i>30</i>
STATIONEN/ AMBULANZEN	STATIONÄRE PATIENTEN	AMBULANTE PATIENTEN	KLINISCHE STUDIEN

ERFORSCHEN ²⁰¹⁵

<i>4/15</i>	<i>135</i>	<i>€3,6 Mio.</i>
PROFESSUREN/ FORSCHUNGS- GRUPPEN	PUBLIKATIONEN	DRITTMITTEL

ORGANISIEREN ²⁰¹⁶

<i>236/142</i>	<i>4</i>	<i>1213h</i>
MITARBEITER/ PFLEGE- MITARBEITER	SCHWERPUNKTE	STUNDEN LEHRE, FORT- & WEITERBILDUNG

SUMMARIZED

TREAT ²⁰¹⁵

<i>5/11</i>	<i>8.460</i>	<i>23.886</i>	<i>30</i>
WARDS/ CLINICS	IN-PATIENTS	OUT-PATIENTS	CLINICAL TRIALS

RESEARCH ²⁰¹⁵

<i>4/15</i>	<i>135</i>	<i>€3,6 Mio.</i>
PROFESSOR- SHIPS/ RESEARCH GROUPS	PUBLICATIONS	RESEARCH GRANTS

ORGANIZE ²⁰¹⁶

<i>236/142</i>	<i>4</i>	<i>1213h</i>
STAFF MEMBERS/ NURSING STAFF	FOCUS PROGRAMS	HOURS OF TEACHING & EDUCATION

2. STRUKTURIEREN

2.1. ORGANISATION

- Die **Augen-, Hals-Nasen-Ohren-, Mund-Zahn-Kiefer-, Neurochirurgische** und **Neurologische Klinik** sowie die Abteilungen für **Radioonkologie** und **Strahlentherapie** und **Nuklearmedizin** der **Radiologischen Klinik** bilden zusammen eine konzeptionelle und räumliche Einheit in der Kopfklinik des Universitätsklinikums Heidelberg. Kurze Wege zwischen den Fachbereichen erlauben eine optimale Verzahnung von Forschung, Lehre und Krankenversorgung. Übergreifende Projekte zu wissenschaftlichen und medizinischen Fragestellungen ermöglichen, neue Potentiale zu schöpfen, Synergieeffekte zu erreichen und Spezialgebiete zu kreieren. Durch Querschnittsbereiche und eine intensivierte Abstimmung untereinander wird die Ausnutzung vorhandener Ressourcen optimiert. Die organisatorische Verantwortung für die allgemeinen Bereiche und die Vertretung der Gesamtinteressen werden vom geschäftsführenden Departmentvorstand der Kopfklinik (Sprecher: Prof. Dr. med. Wolfgang Wick) übernommen.

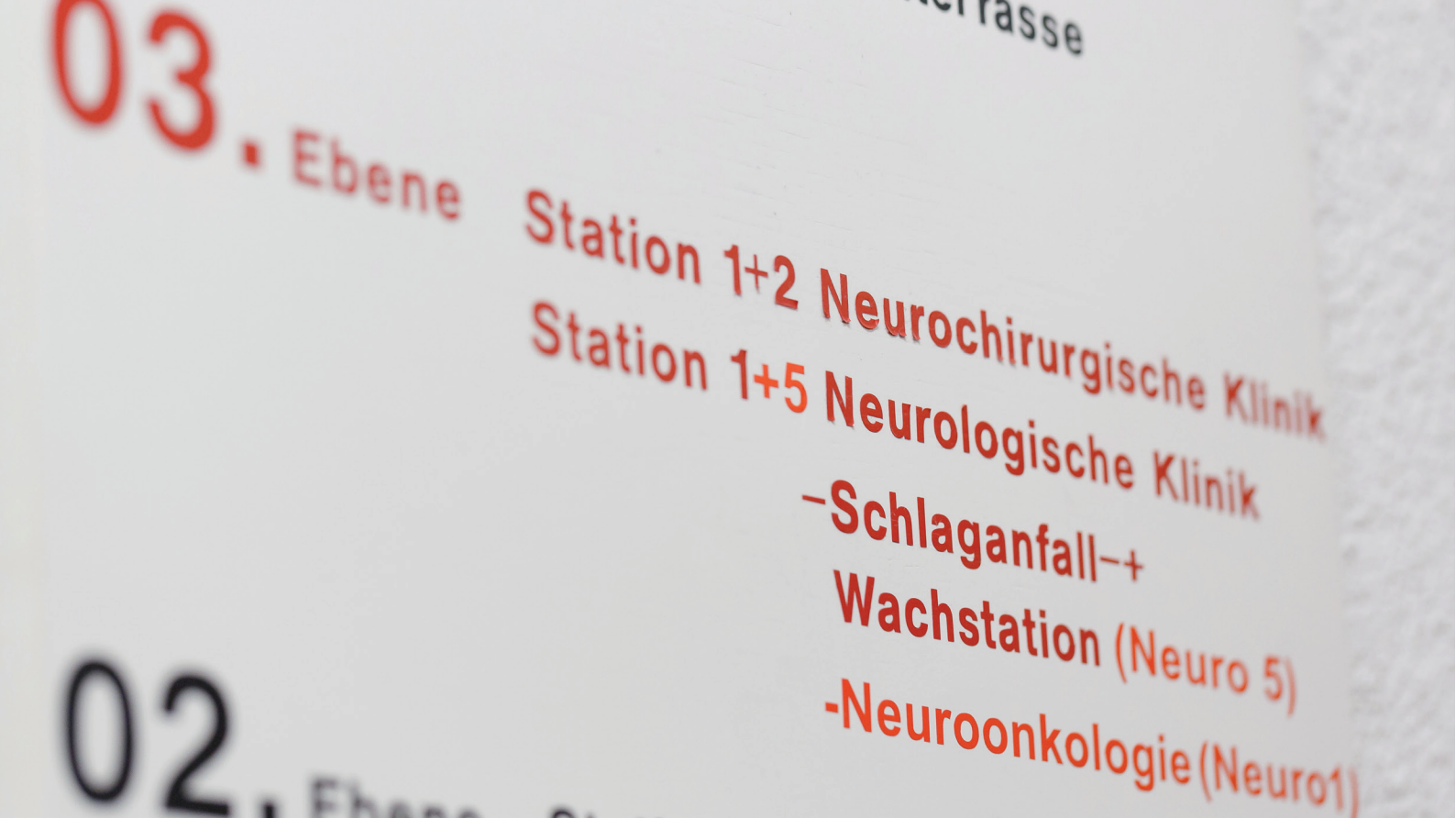
- Die **Neurologische Klinik** integriert die Abteilungen Neurologie und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Wick), Neuroradiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Martin Bendszus) und Neurobiologie (Direktorin: Prof. Dr. med. Hannah Monyer). Aufgabe der Neurologischen Klinik ist die ambulante und stationäre Versorgung aller Patienten mit neurologischen Erkrankungen, die Entwicklung neuer grundlagenwissenschaftlicher und patientenzentrierter Konzepte, Erstellung von Leitlinien und Standards sowie Aus-, Fort- und Weiterbildung aller für diese Aufgaben erforderlichen Berufsgruppen.

- **Schwerpunkte** unserer Abteilung Neurologie und Poliklinik sind **Neuroonkologie, Neuroimmunologie, vaskuläre Neurologie** und **Akut- und Intensivneurologie**. Diese Schwerpunkte verbinden interdisziplinäre Patientenversorgung nach höchsten Qualitätsstandards mit innovativer Forschung mit dem Ziel, wissenschaftliche Erkenntnisse effizient in die klinische Anwendung zu übertragen.

- Insgesamt arbeiten in unserer Abteilung über **230 Mitarbeiter** aus den Bereichen Medizin, Logopädie, Physio- und Ergotherapie, Wissenschaft, Studienmanagement, Dokumentation und Administration sowie mehr als 140 Mitarbeiter aus dem Bereich Pflege.

- Ambulant beraten und versorgen wir unsere Patienten in der **Notfallambulanz** der Kopfklinik und 10 **Spezialambulanzen**. In unseren Ambulanzen erfolgt eine hochspezialisierte Diagnostik, Beratung und Therapie von gesetzlich versicherten, Wahlleistungs- und internationalen Patienten. Außerdem erstellen diese Ambulanzen eine große Anzahl von Zweitmeinungen und sind die Basis für unsere Studienaktivitäten. Zur Gewährleistung der Qualität in der Versorgung von Schlaganfallpatienten stellt die Heidelberger Neurologie auch außerhalb der regulären Dienstzeiten ihre Expertise in kleineren entfernten Häusern ohne neurologische Hauptabteilung zur Verfügung. Zunehmende Bedeutung hat dadurch in den letzten Jahren die Versorgung im Rahmen des **Heidelberger Teleneurologischen Schlaganfall-Netzwerks** gewonnen.

KURZE WEGE ZWISCHEN DEN FACHBEREICHEN ERMÖGLICHEN EINE OPTIMALE VERZAHNUNG VON FORSCHUNG, LEHRE UND KRANKENVERSORGUNG, UM AUS ÜBERGREIFENDEN WISSENSCHAFTLICHEN UND MEDIZINISCHEN PROJEKTEN NEUE POTENTIALE ZU SCHÖPFEN, SYNERGIEEFFEKTE ZU ERREICHEN UND SPEZIALGEBIETE ZU KREIEREN.



- Unsere **stationären Patienten** werden in der Kopfklinik auf der Neuroonkologischen Station (Neuro 1), der Station für Allgemeine Neurologie (Neuro 2), der Privatstation (Neuro 3), der Intensivstation (Neuro 4) und der Stroke Unit und Wachstation (Neuro 5) mit insgesamt 86 Betten behandelt. Darüber hinaus betreuen wir Patienten in den Neurologischen Abteilungen der GNR Klinik Sinsheim und der Stroke Unit innerhalb der Kardiologie des Kreiskrankenhauses Heppenheim (24 bzw. 8 Betten). Ziel ist die allumfassende Versorgung von Menschen mit jedweder neurologischer Erkrankung.
- Die Funktionsbereiche **Neurosonologisches Labor**, **Klinische Neurophysiologie**, **EEG-Labor** und **Liquorlabor** unserer Abteilung ermöglichen apparative Zusatzdiagnostik auf höchstem Niveau.
- Die **Professuren** für Vaskuläre Neurologie (Prof. Dr. med. Peter A. Ringleb, Sektionsleiter), Neuroimmunologie (Prof. Dr. med. Michael Platten (in Kooperation mit dem DKFZ) und Experimentelle Neuroonkologie (Prof. Dr. med. Frank Winkler) und eine Seniorprofessur (Prof. Dr. med. Werner Hacke) sind der Abteilung assoziiert.
- Ärzte und Wissenschaftler der Abteilung leiten die folgenden renommierten **Forschungsgruppen: NEUROONKOLOGIE** ● KKE Neuroonkologie- *Wolfgang Wick* ● KKE Neuro- und Gehirntumor-Immunologie - Michael Platten ● Experimentelle Neuroonkologie- *Frank Winkler* ● Klinische Forschung Neuroonkologie- *Antje Wick / Wolfgang Wick* **VASKULÄRE NEUROLOGIE** ● Klinische Schlaganfallforschung - *Peter Ringleb / Simon Nagel / Timolaos Rizos* ● Schlaganfall-Versorgungsforschung – *Christoph Gumbinger* ● Seniorprofessur - *Werner Hacke* ● Genetik des Schlaganfalls - *Caspar Grond-Ginsbach* **NEUROIMMUNOLOGIE** ● Neuroinflammation und –Degeneration - *Ricarda Diem* ● Molekulare Neuroimmunologie - *Brigitte Wildemann* ● Neuroinfektiologie - *Thorsten Lenhard* **AKUT & INTENSIVNEUROLOGIE** ● Intensivmedizin des Schlaganfalls - *Julian Bösel / Silvia Schönenberger* **ALLGEMEINE NEUROLOGIE** ● Auditorische Wahrnehmung- *Alexander Gutschalk* ● Biomagnetismus- *André Rupp* ● Periphere Neurologie- *Markus Weiler*

236
MITARBEITER

142
PFLEGE MITARBEITER

4
PROFESSUREN

15
FORSCHUNGSGRUPPEN

5
STATIONEN

11
AMBULANZEN

4
FUNKTIONSBEREICHE

UniversitätsKlinikum Heidelberg

Neurologische Klinik

2. 2. ORGANIGRAMM

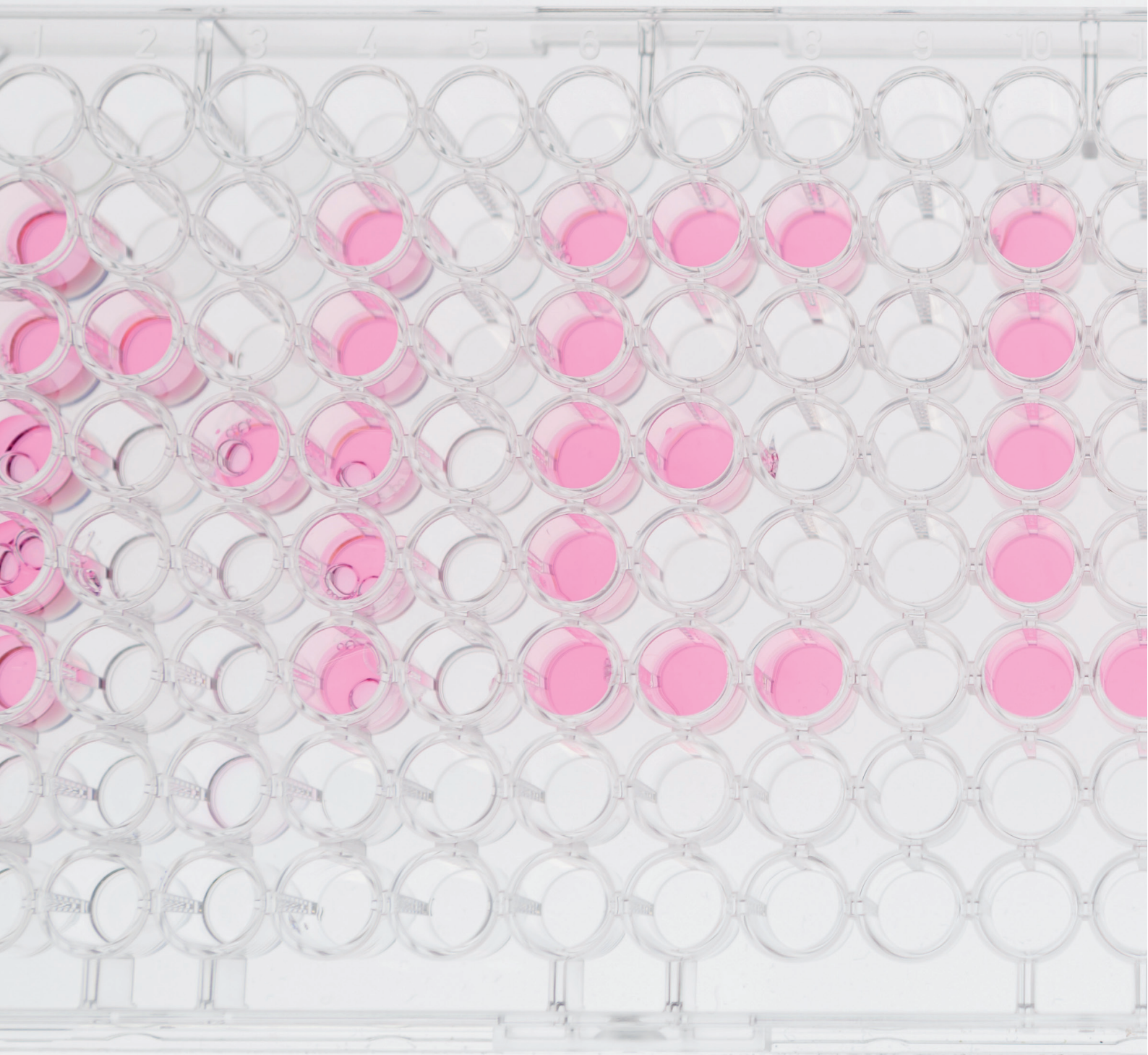
Personal Brigitte Wildemann	Klinikdirektor Wolfgang Wick	Sekretariat Annette Groß Silvana Caruso
Lehre Ricarda Diem	Klinikleitung Alexander Gutschalk (Ltd. OA *) Frank Winkler (Geschf. OA *), Simon Nagel (Geschf. OA *) Peter Ringleb (Sektionsleiter Vasculäre Neurologie)	Strategische Entwicklung Maja Zenz

ALLGEMEINE NEUROLOGIE			
SCHWERPUNKT NEUROONKOLOGIE	SCHWERPUNKT VASKULÄRE NEUROLOGIE	SCHWERPUNKT NEUROIMMUNOLOGIE	SCHWERPUNKT AKUT- & INTENSIVNEUROLOGIE
AMBULANZEN SPEZIALSPRECHSTUNDEN	STATIONÄRE BEREICHE	FUNKTIONS- BEREICHE	FORSCHUNG
Neuroonkologische Ambulanz W. Wick	Neuroonkologische Station (N1) Frank Winkler	Neuroonkologisches Labor Peter Ringleb	CCU Neuroonkology Wolfgang Wick
Neurovaskuläre Ambulanz P. Ringleb	Station für Allg. Neurologie (N2) Markus Weiler	Klinische Neurophysiologie Alexander Gutschalk	Experimental Neurooncology Frank Winkler
Notfall-Ambulanz S. Nagel	Intensivstation (N4) Julian Bösel	EEG Labor Frank Winkler	Neurooncology Clinical Trial Research Antje Wick Wolfgang Wick
Neuroimmunologische Ambulanz B. Wildemann/R. Diem	Privatstation (N3) Wolfgang Wick	Liquor Labor Brigitte Wildemann	CCU Neuro & Brain Tumor Immunology Michael Platten
Epilepsie-Ambulanz F. Winkler	Stroke Unit (N5) Timolaos Rizos		Neuroinflammation and -Degeneration Ricarda Diem
Neuromuskuläre Ambulanz M. Weiler	GNR Klinik Sinsheim Thorsten Lenhard		Molecular Neuroimmunology Brigitte Wildemann
Schmerzambulanz A. Wick	KKH Heppenheim Margit Millan		Neuroinfectiology Thorsten Lenhard
Amyloidose-Ambulanz E. Hund/J. Purrucker	Physio/Ergotherapie Marion Schnurr		Critical Care of Stroke Julian Bösel, Silvia Schönenberger
	Pflege N 1/2/3 Marco Stenzel		Stroke Clinical Trial Research Peter Ringleb, Simon Nagel, Timolaos Rizos
	Pflege N 4/5 Frank Bühler		Genetics of Stroke Casper Grand-Ginsbach
	Logopädie Joanna Stolzenburg		Stroke Outcomes Research Christoph Gumbinger
			Senior Professorship Werner Hacke
			Peripheral Neurology Markus Weiler
			Section Biomagnetism André Rupp
			Auditory Cognition Alexander Gutschalk

Abteilung Neurologie und Poliklinik am Universitätsklinikum Heidelberg

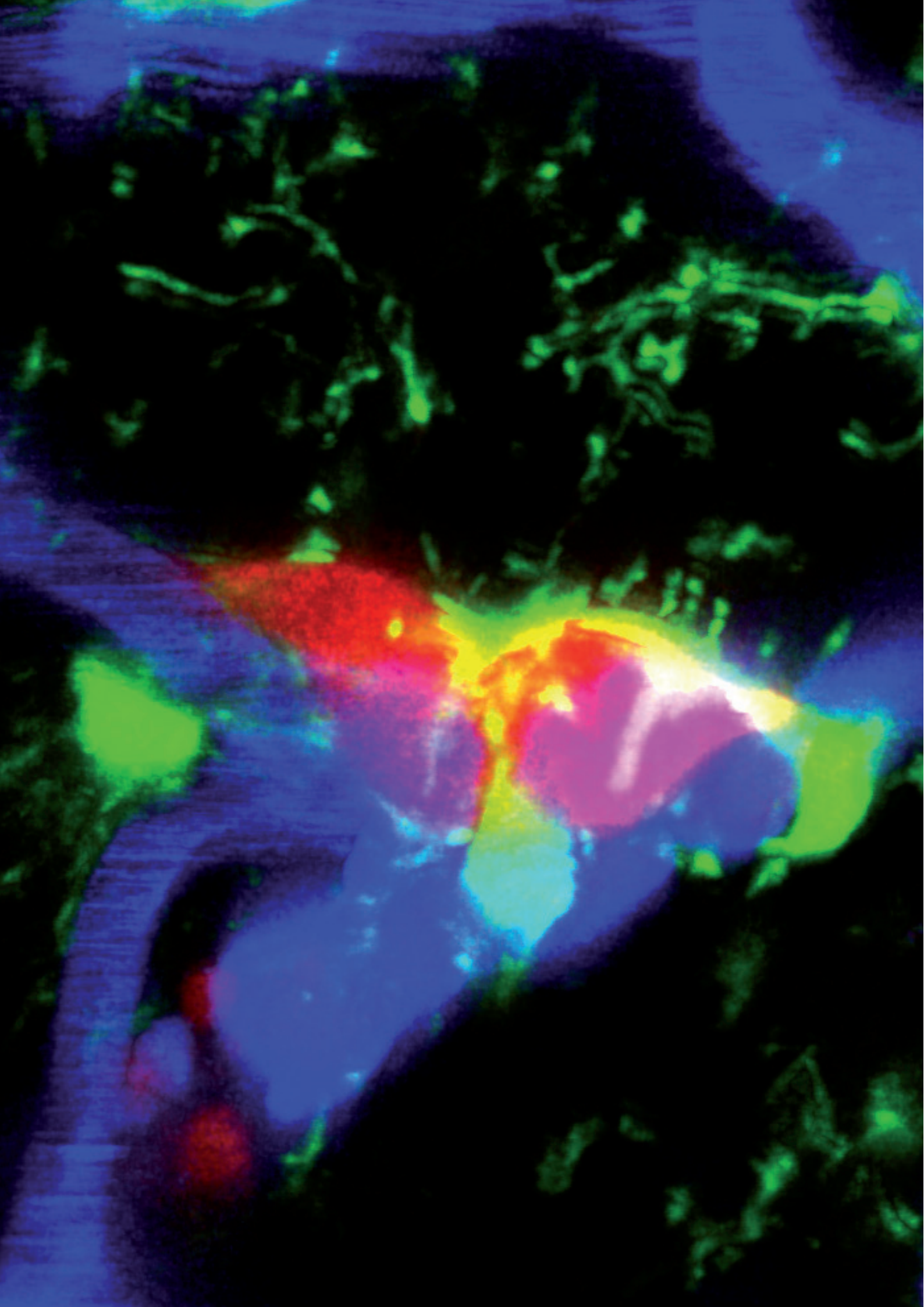
*Leitender Oberarzt Michael Platten; ab 1.9.2016 Alexander Gutschalk

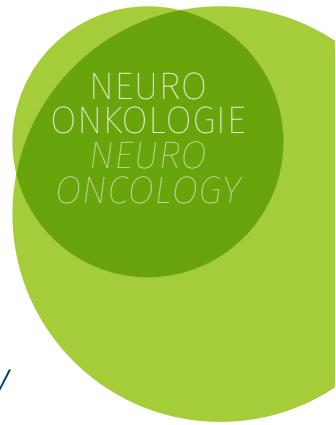
*Geschäftsführender Oberarzt Alexander Gutschalk; ab 1.9.2016 Simon Nagel und Frank Winkler



3. SCHWERPUNKTE SETZEN

Unsere Schwerpunkte **Neuroonkologie, Vaskuläre Neurologie, Neuroimmunologie** und **Akut- und Intensivneurologie** verbinden Patientenversorgung gemäß den neuesten Erkenntnissen und Leitlinien der Wissenschaft und Praxis mit präklinischer und klinischer Forschung. Übergeordnetes Ziel ist die Entwicklung klinischer Studien – in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Studiennetzwerken – zur frühzeitigen Überführung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die klinische Anwendung und zur Entwicklung besserer Behandlungsmöglichkeiten für unsere Patienten.





3. 1.

NEURO ONKOLOGIE

STRATEGIE

Der Schwerpunkt Neuroonkologie nimmt bezüglich Patientenzahlen, Grundlagen- und translationaler Forschung, klinischer Studien und Innovation eine international führende Stellung ein. Die Einrichtung zahlreicher neuer Forschungsgruppen in der Neuropathologie, der molekularen und der klinischen Neuroonkologie sowie der Molekulargenetik, bildgebenden Diagnostik und Radioonkologie haben es dem Universitätsklinikum Heidelberg, dem DKFZ und dem NCT ermöglicht, eine kritische Masse zu erreichen und die Neuroonkologie als einen prototypischen, interdisziplinären Profilbereich zu etablieren. Der Schwerpunkt bietet optimale Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten für alle Patienten mit Hirntumoren durch wissenschaftliche Exzellenz und hohe Standards in klinischer Forschung und klinischen Studien. Jedes Jahr werden über 3.000 Patienten mit Tumoren des zentralen Nervensystems beraten und mehr als 1.500 Patienten behandelt. Übergeordnetes Ziel ist die Entwicklung besserer Behandlungsverfahren durch Personalisierte Medizin in molekularer Diagnostik, Immuntherapie und Radioonkologie.

NEURO ONCOLOGY

STRATEGY

The Neurooncology Program holds a leading international position in terms of basic and translational research, trial activity, patient numbers and innovation. The combination of new chairs and young investigators in neuropathology, molecular and clinical neurooncology, as well as research units in molecular genetics, neuroimaging, and radiation oncology, has enabled the Heidelberg University Hospital, the DKFZ and the NCT to assemble a critical mass and install neurooncology as a prototypical interdisciplinary profile area. The program provides optimal diagnostics and treatment for all patients with brain tumors through scientific excellence and highest clinical and trial standards. Every year, we consult more than 3.000 patients and treat more than 1.500 patients with tumors of the nervous system. The overall aim is to enable practice changes through precision medicine in immunotherapy, radiation oncology, and targeted therapies.

ÜBERBLICK

Der Heidelberger Schwerpunkt Neuroonkologie bietet eine einzigartige, multidisziplinäre Infrastruktur für die Erforschung, Diagnostik und Behandlung von Hirntumoren und neurologischen Erkrankungen von erwachsenen und pädiatrischen Patienten. Über 20 klinische Abteilungen und Forschungsgruppen am Universitätsklinikum Heidelberg sowie am DKFZ und NCT unterstützen den Schwerpunkt. Seit 2007 wurde der Schwerpunkt durch die Einrichtung der Klinischen Kooperationsseinheit (KKE) für Neuroimmunologie und Hirntumorimmunologie (M. Platten, in Kooperation mit dem DKFZ), der KKE Neuroonkologie (W. Wick, in Kooperation mit dem DKFZ), der Nachwuchsgruppe für Hirntumor-Metabolismus (C. Opitz, im DKFZ), der Professur für Experimentelle Neuroonkologie (F. Winkler) und der Max-Eder-Nachwuchsgruppe für niedriggradige Gliome (S. Turcan) sowie durch die strategische Entwicklung zahlreicher Forschungsgruppen - einschließlich der Neuroonkologie (W. Wick), Radiologie (M. Bendszus, A. Radbruch), Radioonkologie (J. Debus, A. Abdollahi), Neuropathologie (A. von Deimling), Neurochirurgie (C. Herold-Mende) und Neurobiologie (A. Martin-Villalba) - verstärkt. Initiiert und entwickelt durch die pädiatrische Neuroonkologie bietet der Schwerpunkt Hirntumor-Patienten DNA-Methylierungsanalysen mit 450/850K-Arrays und bei Bedarf Panelsequenzierungen an, was eine präzise molekulare Diagnose inklusive Bewertung wichtiger einzelner Biomarker für prognostische aber auch therapeutische Zwecke ermöglicht.

Übergeordnetes Ziel unserer Forschung ist es, die Tumorbilogie von Hirntumoren zu verstehen und neue Erkenntnisse zeitnah in die klinische Anwendung zu übersetzen. So haben Arbeiten der Forschungsgruppen von Deimling und Wick zur Entwicklung neuer Biomarker und diagnostischer Tests bei Hirntumoren (Wiestler *Acta Neuropathol* 2014; Capper *Acta Neuropathol* 2013; Wiestler *Acta Neuropathol* 2013; Wick *Neurology* 2013; Sahm *Blood* 2012; teilweise durch das DKFZ HIPO-Programm finanziert) geführt. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Neuroradiologie (M. Bendszus, S. Heiland, P. Kickingereder, A. Radbruch und vielen anderen) haben wir neuartige MRT-Techniken in die Diagnostik und Nachsorge von Hirntumor-Patienten integriert. In einem weiteren Projekt wurden kürzlich multiparametrische Response Maps erstellt, einschließlich fortgeschrittener Perfusions- und Spektroskopietechniken für molekulare Bildgebung und der Extraktion von Merkmalen aus MRT-Rohdaten. Desweiteren haben Mitarbeiter unserer Abteilung (M. Platten, C. Opitz, W. Wick) erstmals die Bedeutung des Tryptophan Metaboliten Kynurenin als Immunsuppressivum und seine krebsfördernde Wirkung beschrieben, sowie den ersten bekannten endogenen Liganden des Aryl-Hydrocarbon-Rezeptors (Opitz, Litzemberger *Nature* 2011) entdeckt. Unlängst deckten die Arbeitsgruppen von F: Winkler, W. Wick und M. Platten neue Wachstums- und Resistenzmechanismen in Gliomen auf. *Membrane-Nanotubes* erwiesen sich als die elementaren Bausteine von infiltrierend wachsenden Gliomen, die ein adaptives, kommunizierendes Tumor-Netzwerk im Gehirn bilden und damit nahelegen, dass Gliome keine fokale, sondern eine Erkrankung des gesamten Gehirns darstellen (Osswald *Nature* 2015). Weitere Forschungsarbeiten zur klinischen Umsetzung in den Arbeitsgruppen Wick und Platten betreffen die Entwicklung des ersten prädiktiven Biomarkers für ältere Glioblastom-Patienten (Wick *Lancet Oncol* 2012).

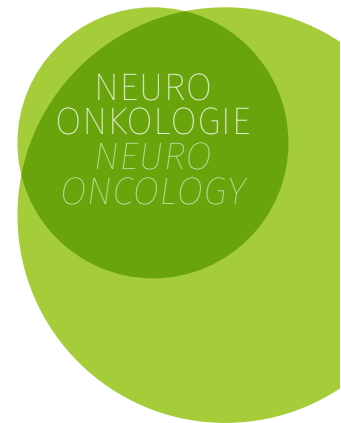
Hinsichtlich der Entwicklung innovativer klinischer Studien, hat die Abteilung federführend zu internationalen Studien zur Angiogenese bei malignen Gliomen beigetragen (Chinot, Wick *NEJM* 2014; Wick. *ASCO* 2016). Desweiteren haben die Klinischen Kooperationsseinheiten von M. Platten und W. Wick das mutierte IDH Protein als geeignetes Ziel für eine Immuntherapie identifiziert (Schumacher *Nature* 2014, Bunse *J Clin Invest* 2015) und eine First-in-Man Studie mit einem Impfstoff auf Peptidbasis, der sich

gegen mutierte IDH bei hoch-malignen Gliomen (WHO Grad III/IV) richtet, entwickelt. Eine Pilotstudie zur Immuntherapie (NOA-16) wurde in Heidelberg und an mehreren Partnerstandorten des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) eingeleitet. Eine weitere in Heidelberg koordinierte Studie nutzt die Peptidentwicklung innerhalb des EU Glioma Actively Personalized Vaccine Consortium (GAPVAC) für personalisierte immuntherapeutische Behandlung. Die APG101 Studie (W. Wick, M. Platten, A. von Deimling, M. Bendzsus) war die erste erfolgreiche kontrollierte Studie bei Glioblastom-Rezidiven bei einer Beobachtungszeit von 10 Jahren. Sie untersuchte den löslichen CD95-Rezeptor in Kombination mit Strahlentherapie und diente als Grundlage für die Entwicklung von Methylierung am CpG2 im CD95 Promoter als prädiktiven Biomarker (Wick *Clin Cancer Res* 2014).

OVERVIEW

The Neurooncology program ensures multidisciplinary and comprehensive research, diagnostics, a unique translational, and clinical infrastructure and trial portfolio for adult and pediatric patients with brain tumors and neurological problems associated with cancer. More than 20 clinical departments and research groups at Heidelberg University Hospital, DKFZ and NCT support the program. Since 2007, the profile area has been further developed by the Clinical Cooperation Unit (CCU) for Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology (M. Platten, in cooperation with DKFZ), the CCU for Neurooncology (W. Wick, in cooperation with the DKFZ), the Junior Group for Brain Tumor Metabolism (C. Opitz, at DKFZ), the Professorship for Experimental Neurooncology (F. Winkler), the Max Eder Junior Group on Low Grade Gliomas (S. Turcan) and the strategic development of research groups that encompass Neurooncology (W. Wick), Radiology (M. Bendzsus, A. Radbruch), Radiation Oncology (J. Debus, A. Abdollahi), Neuropathology (A. von Deimling), Neurooncology in Neurosurgery (C. Herold-Mende) and Neurobiology (A. Martin-Villalba). Originating from pediatric neurooncology, the program provides brain tumor patients with a genome-wide methylation analysis using 450/850k arrays and brain tumor panels. This allows a precise molecular diagnosis including assessment of important single biomarkers used for prognosis and therapy prediction.

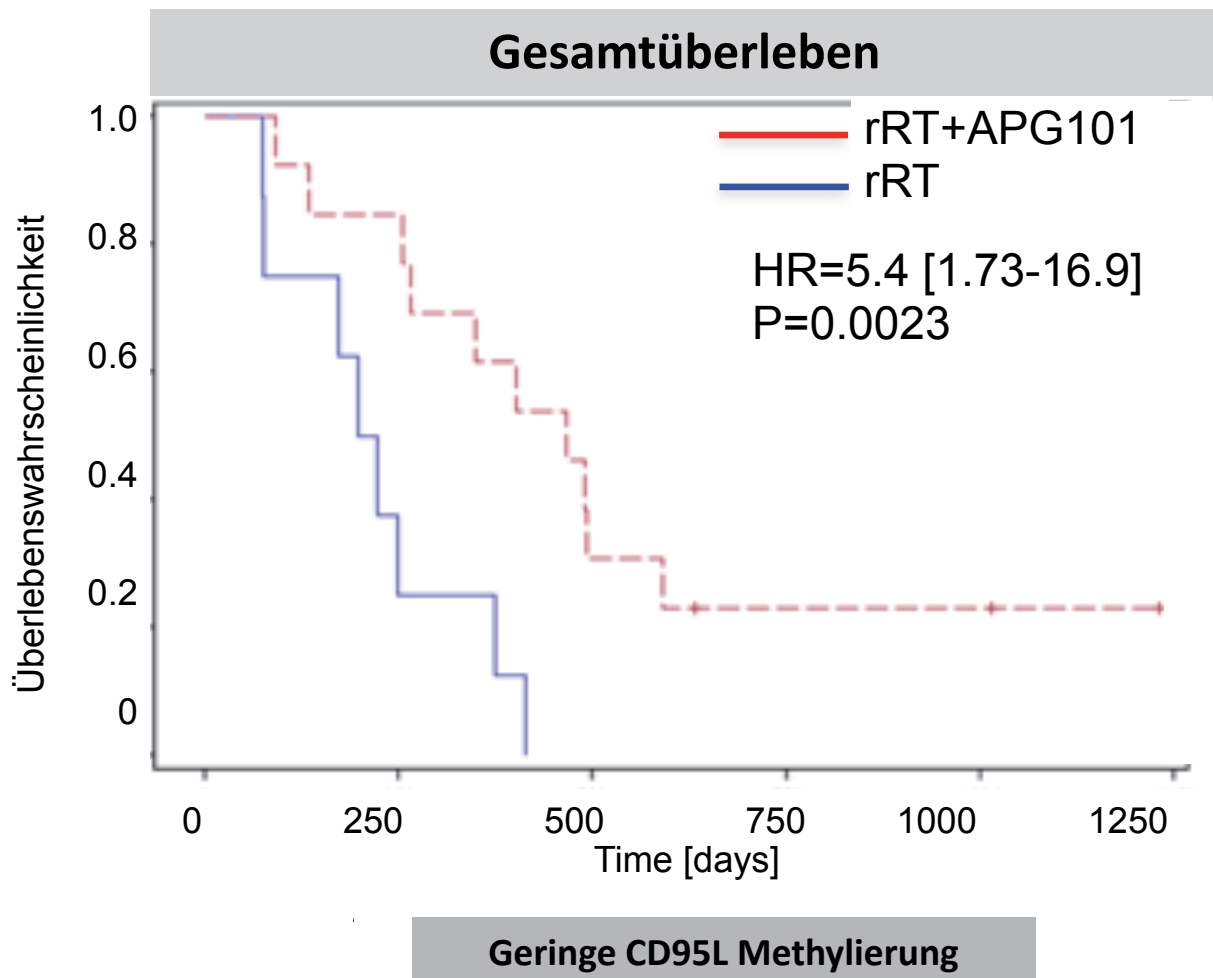
Within our department, scientific highlights include the work of the groups headed by M. Platten, C. Opitz, and W. Wick, unraveling the relevance of the tryptophan metabolite kynurenine as an immunosuppressive and cancer-promoting agent and the first known endogenous ligand of the arylhydrocarbon receptor (Opitz, Litzemberger *Nature* 2011). The groups of A. von Deimling and W. Wick have spearheaded the translation of new molecular parameters in brain tumors into biomarkers, including the development of diagnostic tests (Wiestler *Acta Neuropathol* 2014; Capper *Acta Neuropathol* 2013; Wiestler *Acta Neuropathol* 2013; Wick *Neurology* 2013; Sahm *Blood* 2012). This work has partially been supported by DKFZ HIPO. In cooperation with the Neuroradiology department (M. Bendzsus, S. Heiland, P. Kickingereeder, A. Radbruch and many others) we have integrated novel MRI techniques into diagnosis and follow-up of brain tumor patients. A recent project established multi-parametric response maps, including advanced perfusion and spectroscopic techniques for molecularly-based imaging and extraction of features from MRI raw data. Most recently, the Winkler, Wick and Platten groups discovered a novel growth and resistance mechanism in gliomas. Membrane nanotubes were shown to be the basic constituents of infiltrative gliomas creating an adaptive and communicating network of the tumor within the brain explaining resistance and allowing the consideration of gliomas not as focal but rather whole brain disease (Osswald *Nature* 2015).



ÜBERGEORDNETES ZIEL IST DIE ENTWICKLUNG BESSERER BEHANDLUNGSVERFAHREN DURCH PERSONALISIERTE MEDIZIN IN MOLEKULARER DIAGNOSTIK, IMMUNTHERAPIE UND RADIOONKOLOGIE

WE AIM AT PRACTICE CHANGES BY PRECISION MEDICINE IN IMMUNOTHERAPY, RADIATION ONCOLOGY, AND TARGETED THERAPIES

Due to the relevance of angiogenesis to malignant gliomas, the department has contributed significantly to larger international trial activities (Chinot, Wick *NEJM* 2014; Wick, *ASCO* 2016). The Platten and Wick groups have unraveled the mutant IDH protein as target for precision immunotherapy (Schumacher *Nature* 2014, Bunse *J Clin Invest* 2015). The groups have also joined forces to develop the preclinical basis and a first-in-man clinical trial with a peptide-based vaccine that targets mutant IDH in grade II-IV gliomas. A pilot immunotherapy trial (NOA-16) has been initiated in Heidelberg and at several partner sites of the German Cancer Consortium (DKTK). Another Heidelberg-coordinated trial takes advantage of the peptide development within the EU Glioma Actively Personalized Vaccine Consortium (GAPVAC) for personalized immunotherapy. Further work towards clinical translation includes the Wick and Platten groups' development of the first predictive biomarker for elderly glioblastoma patients (Wick *Lancet Oncol* 2012). The APG101 trial (W. Wick, M. Platten, A. von Deimling, M. Bendzus) was the first successfully controlled trial in recurrent glioblastoma in 10 years investigating the soluble CD95 receptor in combination with radiotherapy. It provided the basis for the development of methylation at CpG2 in the CD95 promoter as a predictive biomarker (Wick *Clin Cancer Res* 2014).

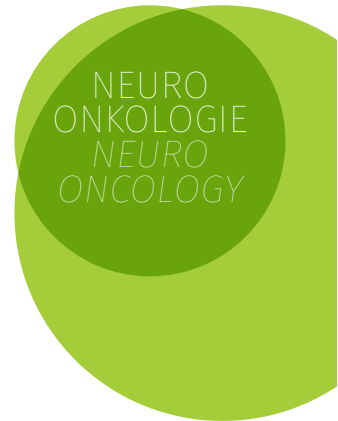


ZIELE

1. Entwicklung einer molekular-basierten Hirntumor-Diagnostik in Zusammenarbeit mit der Neuropathologie
2. Generierung einer Datenbank basierend auf genomischen und proteomischen Daten des Gene Glioma Networks des DKTK (Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung)
3. Definition klinisch relevanter Behandlungsergebnisse für Hirntumor-Patienten mit relativ guter Prognose bezgl. Kognition, Funktionsniveau, und gesundheitsbezogener Lebensqualität, im Rahmen des vom BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) geförderten IMPROVE-CODEL Konsortiums
4. Translation neuer Forschungsergebnisse in die klinische Praxis im Rahmen von molekular stratifizierten Studien mit zielgerichteten Substanzen, z.B. die von HIPO, dem NCT und der Deutschen Krebshilfe geförderte Umbrella Studie NCT Neuro Master Match (N²M²) bei Patienten mit MGMT unmethyliertem Glioblastom
5. Nachweise der Wirksamkeit und Praxistauglichkeit von personalisierter Immuntherapie, z.B. durch Weiterentwicklung der IDH-gerichteten Immuntherapie

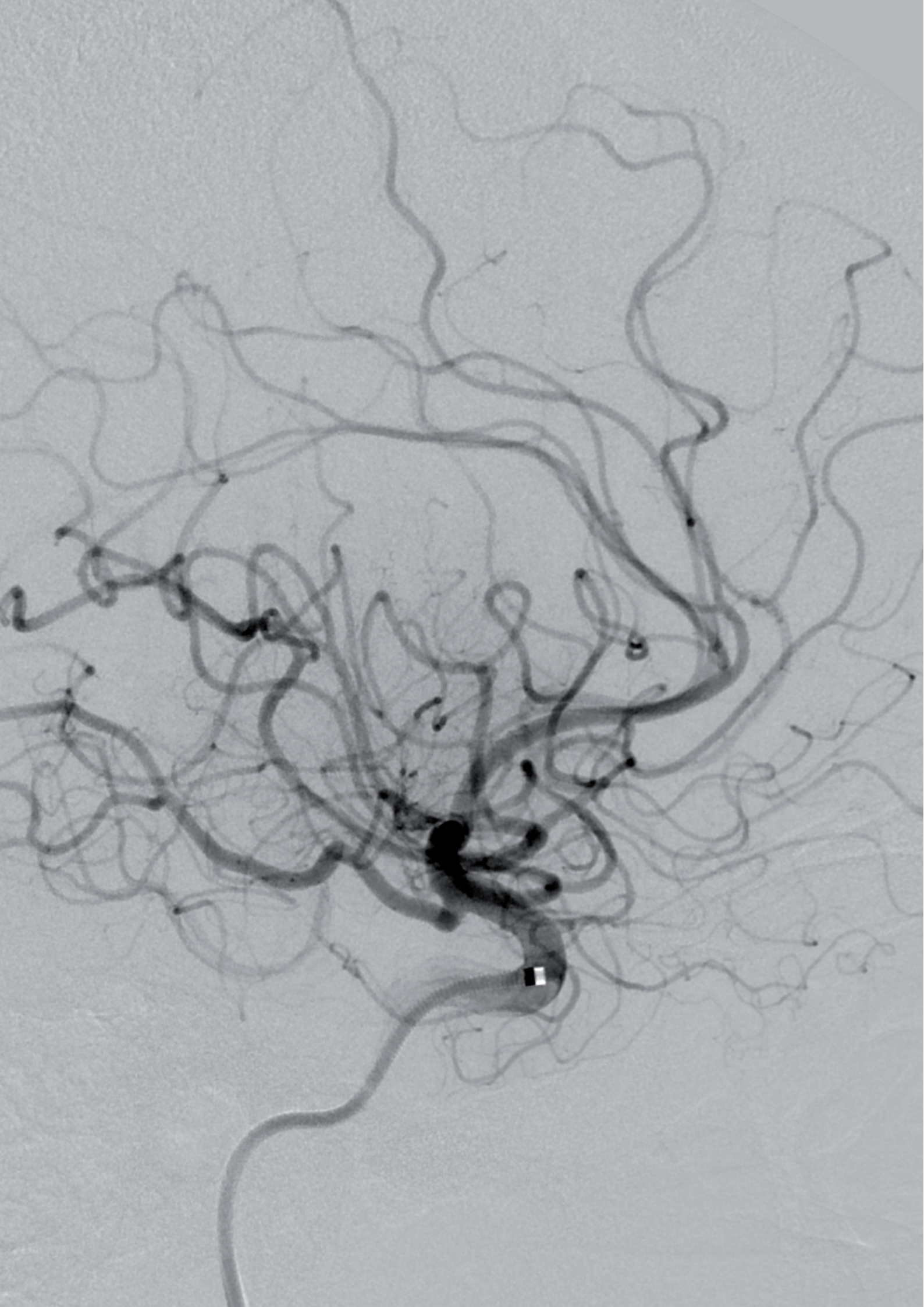
AIMS

1. Develop molecularly based brain tumor diagnostics in cooperation with Neuropathology
2. Generate a database building on genomic and proteomic data from the Gene Glioma Network of the German Cancer Consortium
3. Define clinically meaningful outcomes for brain tumor patients with relatively good prognosis, i.e. cognition, function and health-related quality of life within the new IMPROVE CODEL BMBF-funded consortium
4. Translate novel research findings into clinical practice by implementing molecularly stratified trials with targeted substances, e.g. NCT Neuro Master Match (N²M²) is a HIPO, NCT and German Cancer Aid funded umbrella trial for patients with MGMT unmethylated glioblastoma
5. Provide evidence for the feasibility and efficacy of personalized immunotherapy, e.g. by advancing IDH-directed immunotherapy



In a Phase II study, re-irradiation was compared alone and together with the recombinant protein APG101 blocking the CD95 signaling pathway. Epigenetic studies showed that patients with low CD95L promotor methylation seemed to have a greater benefit from the addition of APG101 to re-irradiation. In this group (red line), the risk of mortality was reduced by 82% (HR = 0.18) (Wick Clin Cancer Res 2014).

In einer Phase II Studie wurde eine Re-bestrahlung alleine und zusammen mit dem den CD95-Signalweg blockierenden rekombinanten Protein APG101 verglichen. Epigenetische Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit einer schwachen Methylierung des CD95L Promotors einen größeren Nutzen aus der Zugabe von APG101 zur Re-Bestrahlung zu ziehen schienen. In dieser Gruppe (rote Linie) war das Sterberisiko um 82% reduziert (HR=0.18) (Wick Clin Cancer Res 2014).



3. 2.

VASKULÄRE NEUROLOGIE

STRATEGIE

Ziel der Schwerpunkts Vaskuläre Neurologie ist die Verbindung interdisziplinärer Patientenversorgung auf höchstem Niveau mit innovativen klinischen Studien und umfassender Lehre. Der Schwerpunkt ist somit Garant dafür, dass die bahnbrechenden Arbeiten von Herrn Prof. Hacke und seine in den letzten Jahrzehnten aufgebauten Schlaganfall-Versorgungskonzepte fortgeführt werden. Die Kernaufgaben im Bereich der Patientenbetreuung werden im Wesentlichen von der Stroke Unit und Neurologischen Wachstation (Neuro 5) übernommen, in enger Zusammenarbeit mit den Teams der Notfallambulanz, der Intensivstation, der Neurovaskulären Ambulanz und des teleneurologischen Netzwerks sowie den Abteilungen für Neuroradiologie, Neurochirurgie, Gefäßchirurgie, Kardiologie und Angiologie. Die wissenschaftlichen Aktivitäten des Schwerpunkts konzentrieren sich auf die Planung und Durchführung von multizentrischen Studien zur Akutversorgung (ECASS4; Amiri IJS 2016) und Prävention (SPACE-2; Reiff IJS 2014) von Schlaganfall.

VASCULAR NEUROLOGY

STRATEGY

The Vascular Neurology program combines interdisciplinary patient care at the highest level, innovative clinical trial research and comprehensive students' training in vascular neurology. The program strives to continue the ground-breaking achievements of Werner Hacke for clinical treatment concepts and research. Core Activities of patient care are provided by the stroke unit and semi intensive care unit (Neuro 5) in close cooperation with the emergency room team, the teleneurology service, the intensive care unit and the departments of Neuroradiology, Neurosurgery, Emergency Medicine, Vascular Surgery, Cardiology and Angiology. Clinical trial research of the program focuses on planning and conducting multi-center clinical trials, especially in acute treatment (ECASS4; Amiri IJS 2016) and prevention (SPACE-2; Reiff IJS 2014) of stroke.

ÜBERBLICK

Als revolutionärer Durchbruch in der endovaskulären Versorgung von Schlaganfallpatienten zeigte die MR CLEAN Studie, die 2014 auf der World Stroke Conference in Istanbul vorgestellt wurde, dass die Thrombektomie im Vergleich mit der herkömmlichen Thrombolysetherapie den Gesundheitszustand des Patienten nachhaltig verbessern kann. Diese Ergebnisse wurden durch vier weitere Studien eindrucksvoll bestätigt, inklusive der Euro-US SWIFT PRIME Studie (Saver JL *N Engl J Med* 2015, siehe Abbildung), bei der Werner Hacke Mitglied des SWIFT PRIME Lenkungsausschusses war. Diese neuartigen Behandlungskonzepte bieten schwer betroffenen Schlaganfallpatienten erstmals eine gute Prognose. In der Neurologischen Klinik Heidelberg wird die medizinisch, organisatorisch und logistisch komplexe Thrombektomie-Behandlung interdisziplinär von der Notfallambulanz der Abteilung Neurologie, der Sektion für Interventionelle Neuroradiologie (Markus Möhlenbruch) in der Abteilung für Neuroradiologie (Martin Bendszus) und der Neurologische Intensivstation durchgeführt.

In 2015 verdoppelte sich die Anzahl der endovaskulären Schlaganfalltherapien und überschritt erstmals die Anzahl der Patienten, die eine alleinige Lysetherapie erhielten. Von 948 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall wurden 307 Patienten (32.3%) mit Rekanalisationsmaßnahmen behandelt, 76 Patienten mit systemischer Thrombolyse, 110 Patienten mit endovaskulärer Schlaganfalltherapie (Thrombektomie) und 121 Fälle mit einer Kombination aus beiden Modalitäten. Damit hat die Heidelberger Stroke Unit im Vergleich mit 14% im gesamten Land Baden-Württemberg einen besonders hohen Therapieanteil an Thrombolysen bzw. Thrombektomien. Darüber hinaus bestätigten Validierungsstudien der Arbeitsgruppe Schlaganfall-Versorgungsforschung (Christoph Gumbinger) erstmals die Sicherheit und Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse in der klinischen Routine (Gumbinger *BMJ* 2014).

Für eine verbesserte Betreuung und Behandlung von Schlaganfallpatienten in der Region wurde kürzlich das von der Dietmar-Hopp-Stiftung finanzierte SCHLAGANFALL-KONSORTIUM RHEIN NECKAR (FAST) in Zusammenarbeit mit über 30 geplanten Partnerzentren ins Leben gerufen. FAST soll für Schlaganfallpatienten in der Region durch gemeinsame Standardvorgehensweisen (SOPs), einheitliche IT Strukturen und Logistik sowie strukturierte Weiter- und Fortbildungen und eine zentrale Koordinierungsstelle eine bestmögliche Versorgung ermöglichen. Ziel ist es eine messbare Verbesserung der Versorgung von Schlaganfallpatienten in der Rhein-Neckar Region mit einer Senkung von Tod und Behinderung durch häufigere und schnellere adäquate Behandlung. Das Netzwerk soll paradigmatisch aufzeigen, wie durch strukturelle regionale Verbesserungen der Versorgungsqualität die Folgen einer Volkserkrankung reduziert werden können.

Peter Ringleb hat für die Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie die S2K Richtlinie *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls- Rekanalisierende Therapie* erarbeitet. Peter Ringleb ist zudem Mitglied des Lenkungsausschusses der S3 Richtlinien zur Carotisstenose (Eckstein *Dtsch Arztebl Int* 2013) und unterstützt ein nationales Qualitätssicherungsprojekt der Initiative Qualitätsmedizin (IQM). Weitere Kollegen der Sektion Vasculäre Neurologie sind Mitglieder der Arbeitsgruppe Schlaganfall und der Arbeitsgruppe Carotid Reconstruction der Geschäftsstelle Qualitätssicherung im Krankenhaus (GeQik®).

Zur Förderung von öffentlichem Bewusstsein und Bildung organisiert der Schwerpunkt regelmäßige Veranstaltungen. So bietet der Heidelberger Tag der Offenen Tür und Schlaganfalltag Informationen zu den neusten Behandlungsmöglichkeiten und zur

Prävention von Schlaganfall für Patienten, Angehörige und die breite Öffentlichkeit. Das von der Neurochirurgie, Neuroradiologie und Neurologie durchgeführte Neurovaskuläre Symposium bringt Kollegen aus unterschiedlichen Fachbereichen zusammen, um Ergebnisse aus laufenden Studien vorzustellen und neue Therapiekonzepte zu diskutieren.

OVERVIEW

As a revolutionary break-through in endovascular stroke care, the MR CLEAN study (Berkhemer *N Engl J Med* 2015)- first presented at the World Stroke Conference 2014 in Istanbul - confirmed the superiority of mechanical thrombectomy compared with standard therapy including systemic thrombolysis in selected patients in an early time window. This result was impressively confirmed in four other studies, including the Euro-US SWIFT PRIME study (Saver *N Engl J Med* 2015, see figure below), in which Werner Hacke was a member of the Steering Committee. These novel treatment concepts offer severely affected stroke patients – for the first time- a good chance of recovering independently. At the Heidelberg Neurology Clinic, the complex medical, organizational and logistical procedure of thrombectomy is performed with the highest level of expertise by the Section of Interventional Neuroradiology (Markus Möhlenbruch) at the Department of Neuroradiology (Martin Bendszus) in collaboration with the emergency room, stroke unit and intensive care unit teams of the Department of Neurology.

In 2015, the number of cases of endovascular stroke therapy was doubled and exceeded for the first time the number of patients who were i.v. lysed alone. Out of 948 patients with acute ischemic stroke, 307 (32,3%) patients were treated with a recanalizing treatment, 76 patients with systemic thrombolysis, 110 patients with an endovascular stroke treatment (thrombectomy) and in 121 cases a combination of both modalities was applied. Thus, the Heidelberg stroke care system has a particular high proportion of patients treated with thrombolysis or thrombectomy, as compared for instance with the state of Baden Württemberg with a rate of 14%. Towards outcome research, validation studies of the Stroke Outcomes Research Group (C. Gumbinger) confirmed for the first time the safety and efficacy of systemic thrombolysis in clinical routine (Gumbinger *BMJ* 2014).

To demonstrate improved outcome and quality of care for stroke patients through cooperation and structural improvements, we have recently established a regional stroke consortium (SCHLAGANFALLKONSORTIUM RHEIN NECKAR; **FAST**, funded by the Dietmar Hopp Stiftung) in cooperation with 35 planned partner sites. FAST aims at providing best possible care for stroke patients in the region by joint SOPs, IT structures, logistics, education modules and a central coordination office. The goal is a measurable improvement in the care of stroke patients in the Rhein-Neckar region with a reduction in death and disability due to more frequent and faster adequate treatment. The network is intended to show paradigmatically how structural regional improvements in the quality of care can reduce the consequences of a widespread disease.

Commissioned by the German Stroke Society (DSG) and German Neurology Society (DGN), Peter A. Ringleb defined in cooperation with the German Society of Neuroradiology (DGNR) the S2K-guideline „acute treatment of ischemic stroke catheterization therapy“ (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-140.html>). In addition, Peter Ringleb is a member of the steering group of the S3 guideline carotid stenosis (Eckstein *Dtsch Arztebl Int* 2013) and participates as a peer for the national quality assurance project 'Initiative Quality Medicine' (IQM). Further Colleagues of the Neurovascular

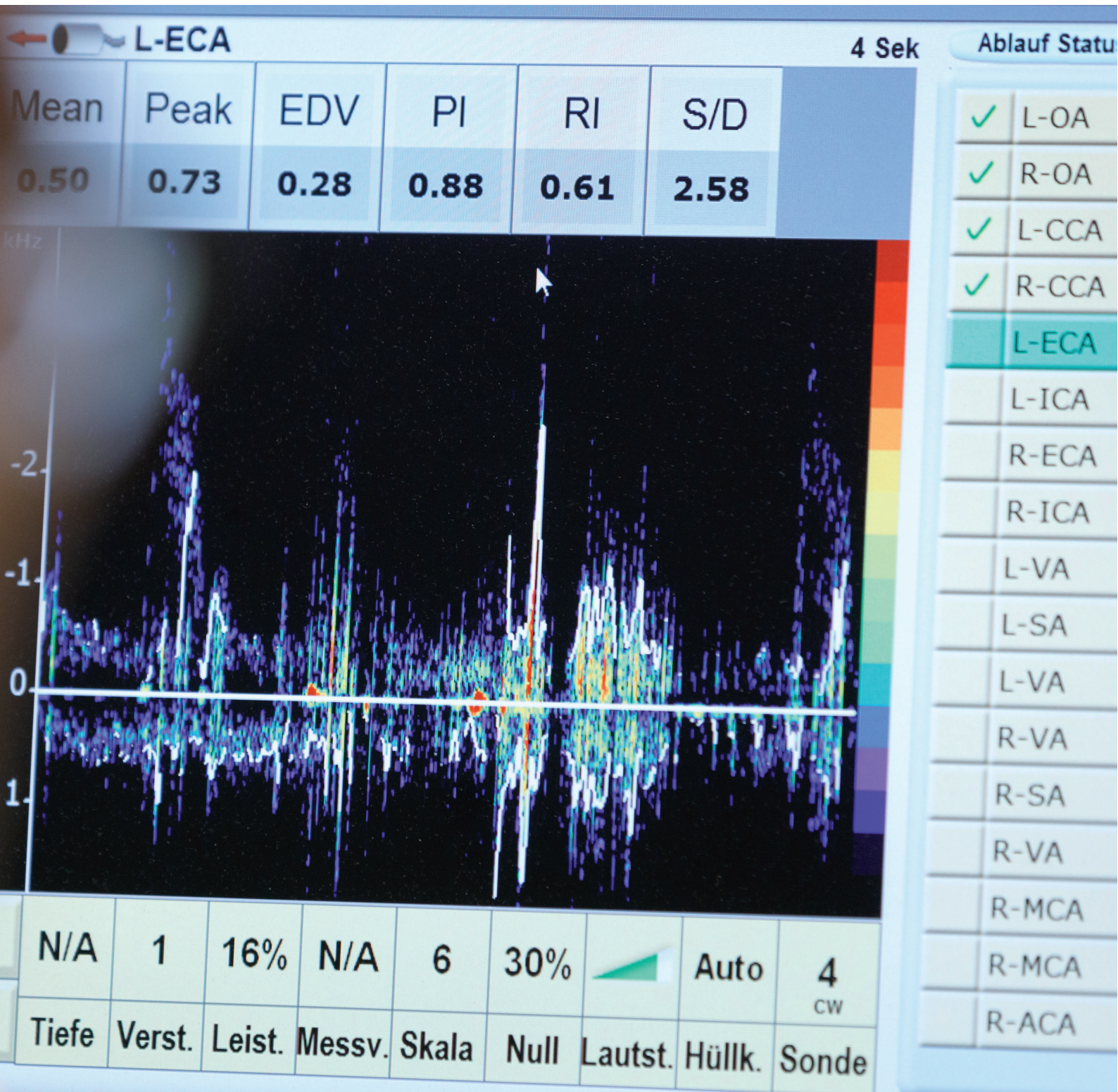


DAS REGIONALE SCHLAGANFALL-KONSORTIUM (FAST) SETZT SICH ZUM ZIEL QUALITATIV HOCHWERTIGE PATIENTENVERSORGUNG UND DEN SCHNELLEN ZUGANG ZU THROMBEKTOMIE-BEHANDLUNGEN FÜR ALLE SCHLAGANFALLPATIENTEN DER RHEIN-NECKAR REGION ZU ERMÖGLICHEN.

THE REGIONAL STROKE CONSORTIUM FAST AIMS AT PROVIDING HIGH-QUALITY PATIENT CARE AND FAST ACCESS TO THROMBECTOMY FOR ALL STROKE PATIENTS IN THE RHEIN-NECKAR REGION.

Section are members of the working group Stroke as well as in the working group Carotid Reconstruction of the GeQik®.

To foster public awareness and education, the program organizes regular events for colleagues, patients and the regional population. The regular Heidelberg Open-Day and Stroke Day provide information on prevention and treatment options for acute stroke. The bi-annual Neurovascular Symposium organized by the Departments of Neurology, Neurosurgery and Neuroradiology (2014 and 2016) brings together colleagues of various disciplines to present and discuss data on current studies and novel endovascular therapy concepts.

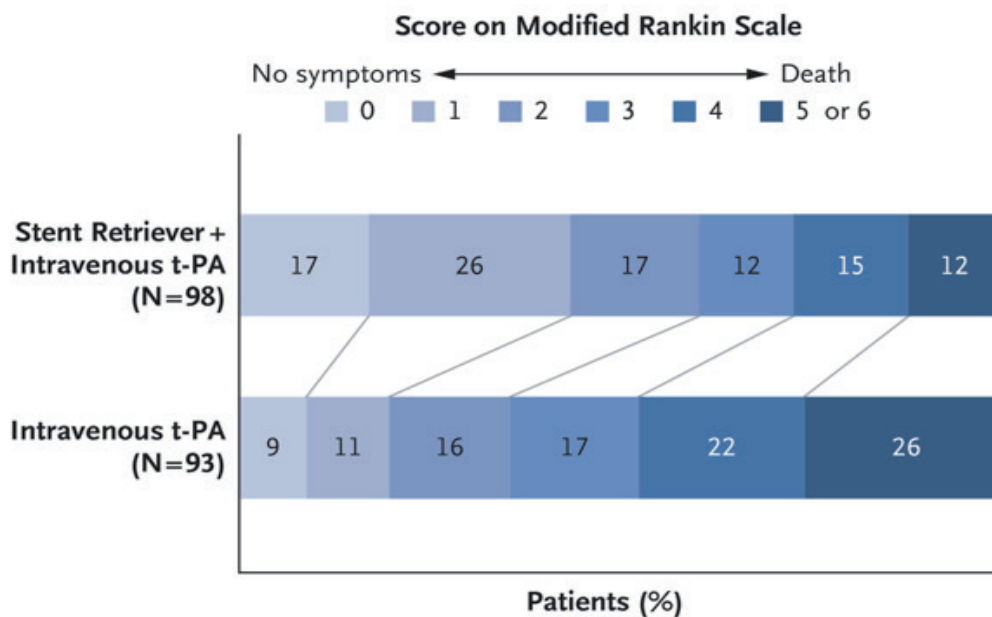


ZIELE

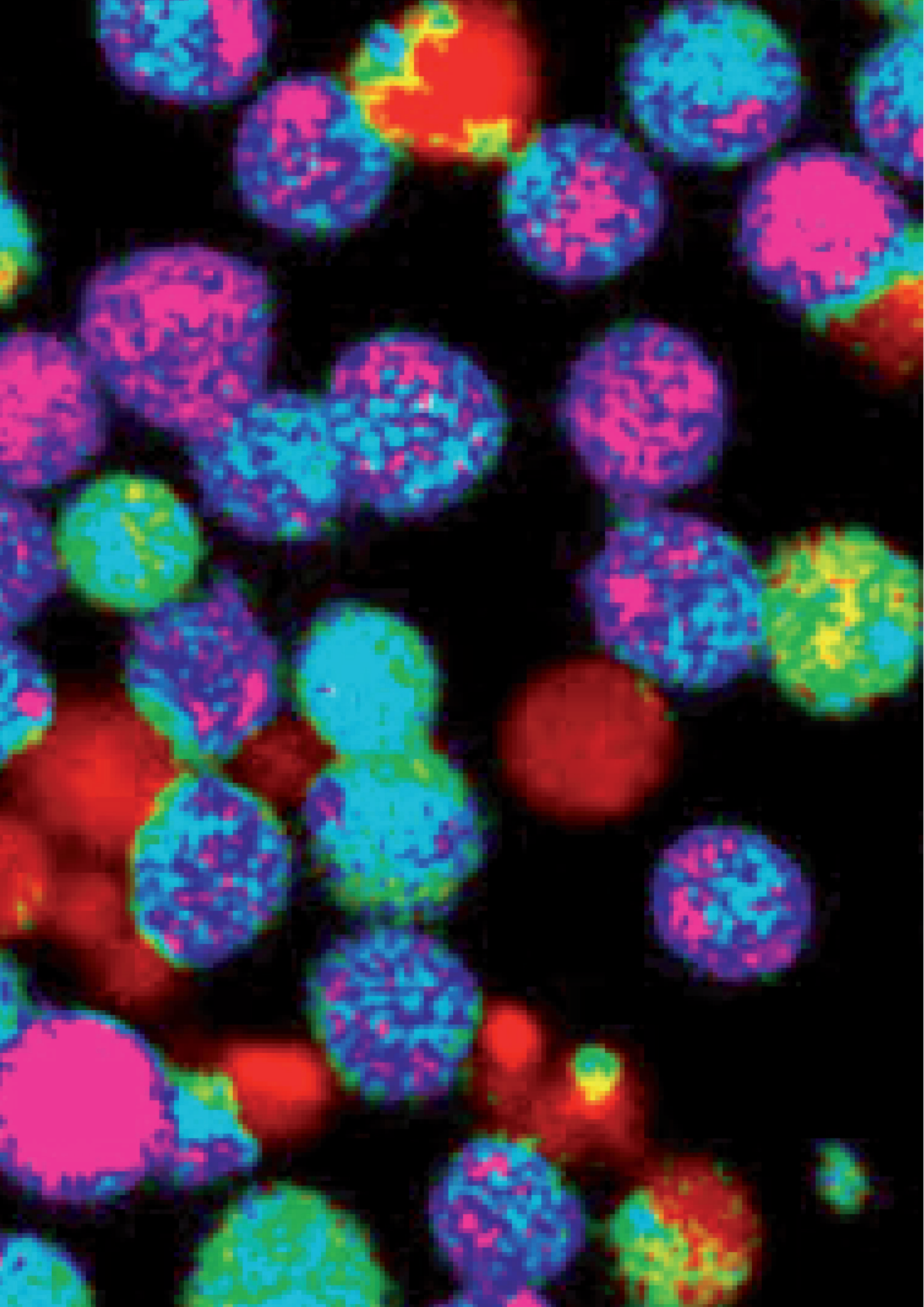
1. Verstärkte Rekrutierung von Patienten in klinische Studien, um den Zugang zu neuen Behandlungskonzepten zu ermöglichen
2. Initiierung und Koordination von innovativen klinischen Studienkonzepten
3. Etablierung eines überregionalen Netzwerks, das hochwertige und effiziente Patientenversorgung und endovaskuläre Schlaganfalltherapie für alle Patienten in der Rhein-Neckar Region ermöglicht (FAST)
4. Teilnahme an nationalen und internationalen Gremien (Arbeitsgemeinschaft Schlaganfallstationen Baden-Württemberg (ASBW), Deutsche Schlaganfall Gesellschaft, European Stroke Organization) und Federführung in der Entwicklung von Leitlinien
5. Intensivierung der Grundlagenforschung in der vaskulären Neurologie

AIMS

1. Increase number of patients enrolled in clinical trials to provide access to novel treatments
2. Initiation and coordination of innovative clinical trial concepts
3. Establishment of a cross-regional network to provide high-quality and efficient patient care and endovascular stroke therapy for all patients in the Rhein-Neckar region (FAST)
4. Participation in national and international boards (Stroke Unit Association Baden Württemberg, German Stroke Society, European Stroke Organization) and lead in guideline development
5. Strengthen basic science in vascular neurology



Modifizierter Rankin Score am Tag 90 der SWIFT-Prime Studie / Modified Rankin Score at day 90 in the SWIFT-Prime study (Saver JL, N Engl J Med 2015; 372: 2285-2295)



3. 3.

NEURO-
IMMUNOLOGIE

STRATEGIE

Der Schwerpunkt Neuroimmunologie unserer Klinik hat in den letzten Jahren strukturell, grundlagenwissenschaftlich und in der Patientenversorgung wesentliche neue Impulse erhalten. Mit der Zusammenführung der Abteilungen Neuroonkologie und Allgemeine Neurologie sind auch die jeweiligen neuroimmunologischen Schwerpunkte vereint worden, sodass sich in den verschiedenen Bereichen Synergien ergeben. In 2016 wurden >500 stationäre und >1.500 ambulante Patienten sowie >300 Patienten in der Infusionsambulanz, oftmals im Rahmen klinischer Studien, behandelt.

Der Schwerpunkt arbeitet eng mit den klinischen Nachbardisziplinen Neuroophthalmologie, Neuroradiologie und Neuropathologie sowie den neurobiologischen Arbeitsgruppen auf dem Campus zusammen. Er spannt den Bogen von tierexperimentellen Untersuchungen zu grundlegenden immunologischen und neurodegenerativen Mechanismen der MS und Optikusneuritis über liquoranalytische und bildgebende Untersuchungen bis hin zu Mechanismen der Immunregulation bei MS und der Pathophysiologie Autoantikörper-vermittelter Erkrankungen des ZNS (z.B. Neuromyelitis optica (NMO), autoimmune zerebellare Ataxien) bis hin zu experimentellen Interventionsstudien bei MS, NMO und Hirntumoren. Mit Hilfe dieser Strategie sollen neue diagnostische und therapeutische Konzepte unmittelbar in der Patientenversorgung implementiert werden. Das Team des Neuroimmunologie-Schwerpunkts legt großen Wert auf die rasche Weitergabe neuer Erkenntnisse an Kollegen („MS-Update“, jährlich im September) und an Patienten (MS-Patiententag, jedes Jahr im Januar) der Rhein-Neckar Region.

NEURO-
IMMUNOLOGY

STRATEGY

In recent years, the Neuroimmunology program gained essential stimuli with regard to structure, basic science, and patient care. Along with the departments of Neurooncology and General Neurology, the respective Neuroimmunology programs have also been joined, creating synergies in various areas. In 2016, we treated >500 inpatients, >1.500 outpatients and >300 patients in the infusion outpatient clinic, often as part of clinical studies.

The program collaborates closely with the clinical neighboring disciplines Neuroophthalmology, Neuroradiology, Neuropathology and Immunology, as well as the neurobiological groups on the campus. It ranges from experimental studies in animals to basic immunological and neurodegenerative mechanisms of MS and optic neuritis, liquor analytical and imaging examination, immunoregulatory mechanisms in MS, the pathophysiology of auto antibody-mediated diseases of the CNS such as neuromyelitis optica (NMO) and autoimmune cerebellar ataxia, and experimental intervention studies in MS, NMO and brain tumors. These strategies will help to implement new diagnostic and therapeutic concepts directly into patient care. The Neuroimmunology team is committed to pass on latest findings and insights to colleagues (“MS-Update“, annually in September) and patients (annual MS Patient Day) in the Rhein-Neckar region.

ÜBERBLICK

Die wissenschaftlichen Aktivitäten des Programms umfassen die Analyse grundlegender Mechanismen der Entstehung der MS und Optikusneuritis im Tiermodell (Fairless *J Neurosci* 2012; Lanz *PNAS* 2013; Hoffmann *J Neuropathol Exp Neurol* 2013) und, als Bestandteil des BMBF-geförderten Klinischen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS), die Untersuchung prinzipieller Immunzell dysfunktionen bei Patienten mit MS (Haas *J Immunol* 2007, Haas *J Autoimmun* 2011, Schwarz *J Immunol* 2013, Balint *Neurology* 2013) sowie die Identifikation neuer Biomarker unter MS-Immuntherapie (Haas *Mult Scler* 2016), die Etablierung neuer bildgebender Parameter zur Verlaufsbeobachtung der Optikusneuritis (Laible *PLoS One* 2016) und die Durchführung Investigator-initiiertes multizentrischer Studien (Diem *BMJ Open* 2016). Hier bestehen enge Kooperationen zu der Abteilung Neuroradiologie im Bereich Hochfeld-Tier-MRT.

Neben Förderungen durch die Exzellenzinitiative der Universität Heidelberg und der Helmholtz-Gemeinschaft (W3-Professur und Helmholtz-Hochschul-Gruppe für Experimentelle Neuroimmunologie, Michael Platten) hat der Schwerpunkt Ende 2015 mit der Einwerbung der DFG-Forschergruppe FOR2289 („Calcium homeostasis in neuroinflammation and -degeneration: New targets for therapy of multiple sclerosis?“) eine entscheidende strukturelle Verstärkung erfahren. Im Januar 2016 konnte die Forschergruppe mit einer Förderung von zunächst €2,7 Mio. ihre Arbeit an den Standorten Heidelberg, Homburg, Münster und Hamburg aufnehmen. Beteiligte Institutionen sind die Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (Sprecherin Ricarda Diem), die Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, die Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms Universität Münster und das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Die Forschergruppe setzt sich aus Wissenschaftlern verschiedener Institutionen und Fachdisziplinen zusammen (Anatomie, Biophysik, Neurobiologie, Pharmakologie, Physiologie sowie experimentelle und klinische Neurologie und Neuroimmunologie) und verfolgt das Ziel, Calcium-abhängige Krankheitsprozesse der MS zu erkennen, innovative Methoden insbesondere der Bildgebung zu entwickeln und Angriffspunkte für neue Therapien zu finden. Sämtliche Projekte der Forschergruppe kombinieren elektrophysiologische, molekular- und zellbiologische Methoden, State-of-the-Art Mikroskopie-Techniken und/oder durch experimentelle Kontrastmittel gestützte MRT-Bildgebung mit Studien an MS-Modellen. Dabei ist das visuelle System von besonderem Interesse: Es ist regelmäßig im Rahmen einer MS betroffen und die Entzündung des Sehnerven stellt eine der häufigsten Erstmanifestationen der Erkrankung dar.

Neben der zum Teil federführenden Teilnahme an internationalen multizentrischen Zulassungsstudien wird basierend auf grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen (Diem *Brain* 2005) und einer randomisierten Phase II-Studie (Sühs *Ann. Neurol* 2012) eine BMBF geförderte, multizentrische randomisierte Studie der Phase III (**TONE**; Diem *BMJ Open* 2016; **KAPITEL 10**) durchgeführt. In dieser Studie soll die Frage beantwortet werden, ob Erythropoietin im frühen Stadium der Optikusneuritis das Absterben von Nervenzellen in der Retina verhindert.

Der Neuroimmunologie-Schwerpunkt gehört, vertreten durch die Arbeitsgruppe um Brigitte Wildemann, außerdem zu den weltweit führenden Zentren im Bereich Autoantikörper-assoziiertes entzündliches Erkrankungen des ZNS, insbesondere der Neuromyelitis optica (NMO) (Jarius und Wildemann *Nat Rev Neurol* 2010, Jarius *J Neuroinflammation* 2012), sowie, unterstützt durch das BMBF-geförderte KKNMS und die Dietmar-Hopp-Stiftung, der MOG-IgG-positiven Enzephalomyelitis (Jarius *J Neuroinflammation* 2016 a-c). Darüber hinaus beteiligt sich das Programm u.a. als nationaler

Koordinator (Eculizumab bei NMO, Platten, Diem) an multizentrischen Therapie- sowie Kohortenstudien (SUSAC-Syndrom, Wildemann). Als Mitglieder des KKNMS, der nationalen NMO-Studiengruppe NEMOS und des International Panel for NMO Diagnosis (IPND) waren Mitglieder der Arbeitsgruppe aktiv an der Erstellung der nationaler Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der MS und der internationalen NMO-Diagnosekriterien beteiligt.

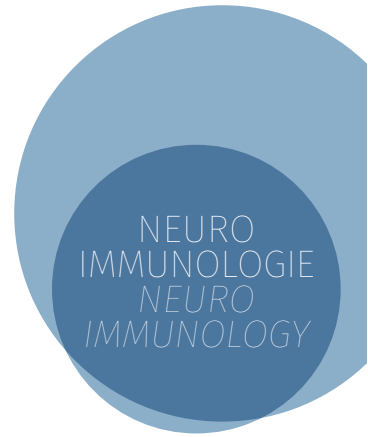
OVERVIEW

The scientific activities of the Neuroimmunology Program include the analysis of basic mechanisms of cause and development of MS and optic neuritis in animal models (Fairless *J Neurosci* 2012; Lanz *PNAS* 2013; Hoffmann *J Neuropathol Exp Neurol* 2013), examination of principal immune cell dysfunctions in patients with MS, identification of new biomarkers in MS immune therapies (Haas *J Immunol* 2007, Haas *J Autoimmun* 2011, Haas *Mult Scler* 2016, Schwarz *J Immunol* 2013, Balint *Neurology* 2013; as part of the BMBF-funded Clinical Competence Network on Multiple Sclerosis (KKNMS)), establishing new imaging parameters to monitor the development of neuromyelitis optica (Laible *PLoS One* 2016), as well as the implementation of investigator-initiated multicenter studies (Diem *BMJ Open* 2016). Close collaborations exist in the area of high field animal MRI with the Neuroradiology department.

Besides funding through the Excellence Initiative of Heidelberg University and the Helmholtz Association (W3Professorship and Helmholtz Young Investigators Group for Experimental Neuroimmunology, Michael Platten), the program received significant structural reinforcement in late 2015 through the acquisition of the DFG group FOR2289 (“Calcium homeostasis in neuroinflammation and -degeneration: New targets for therapy of multiple sclerosis?”). With initial funding of €2.7m the group commenced work in January 2016, at locations in Heidelberg, Homburg, Münster and Hamburg. Institutions involved are the Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (Spokesperson Ricarda Diem), the Medical Faculty of the Saarland University, the Medical Faculty of the Westphalian Wilhelm University Münster, and the University Hospital Hamburg-Eppendorf. The group consists of scientists from various institutions and disciplines, i.e. anatomy, biophysics, neurobiology, pharmacology, physiology, and experimental and clinical neurology and neuroimmunology. Their aim is to recognize calcium-dependent disease processes of MS, to develop innovative imaging methods, and to find suitable targets for new therapies. All the group’s projects combine electro-physiological, molecular and cell biological methods, state of the art microscopy techniques and/or experimental contrast-enhanced imaging techniques in animal models. The visual system is of particular interest: It is usually affected in the course of MS and an inflammation of the optic nerve is among the most frequent initial manifestations of the disease.

Besides playing a leading role in international multicenter registry studies, we are conducting – based on results of a randomized Phase II study (Sühs *Ann. Neurol* 2012) – a BMBF-funded multicenter randomized phase III study (TONE; Diem *BMJ Open* 2016; KAPITEL 10). This trial examines whether erythropoietin prevents the death of nerve cells in the retina during the early stage of neuromyelitis optica.

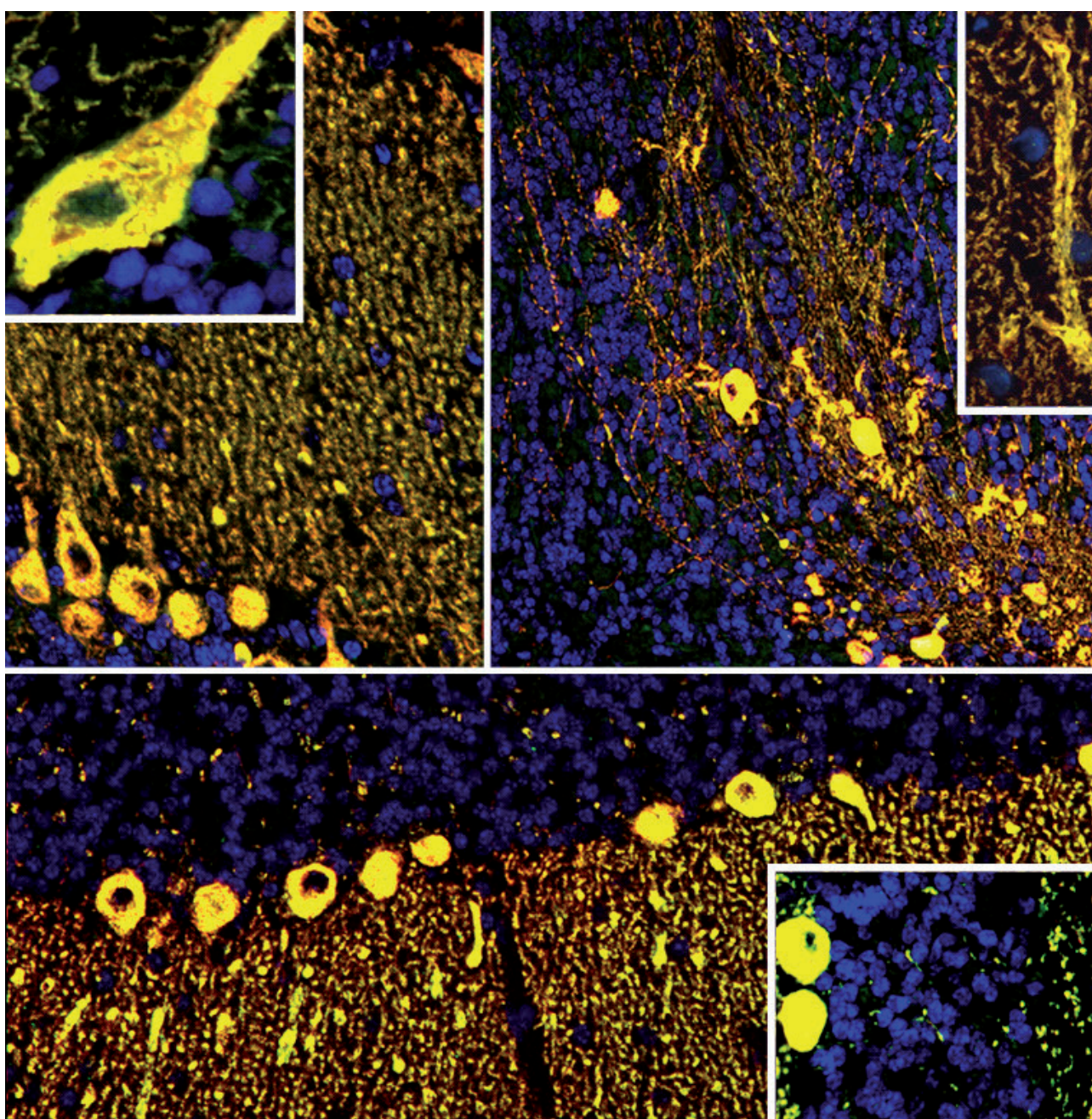
Represented by the group around Brigitte Wildemann, the Neuroimmunology program is one of the world’s leading centers in the area of antibody-associated inflammatory



DER NEUROIMMUNOLOGIE-SCHWERPUNKT VERFOLGT EINEN “BENCH-TO-BEDSIDE-AND-BACK”-ANSATZ, UM NEUROPROTEKTIVE THERAPIEN SCHNELL UND SICHER ZUM PATIENTEN ZU BRINGEN.

THE NEUROIMMUNOLOGY PROGRAM PURSUES A “BENCH-TO-BEDSIDE-AND-BACK” APPROACH TO BRING NEUROPROTECTIVE THERAPIES QUICKLY AND SAFELY TO PATIENTS.

diseases of the CNS, in particular of euromyelitis optica (NMO), and of MOG-IgG-positive encephalomyelitis, supported by the BMBF-funded KKNMS and the Dietmar-Hopp-Foundation. Moreover, as a national coordinator (Eculizumab in NMO, Platten, Diem), the program participates in multicenter therapy and cohort studies (SUSAC syndrome, Wildemann). As members of the KKNMS, the national NMO study group NEMOS and the International Panel for NMO Diagnosis (IPND), members of our group were actively involved in the development of national guidelines for diagnostics and therapy of MS, and the international NMO diagnostic criteria.

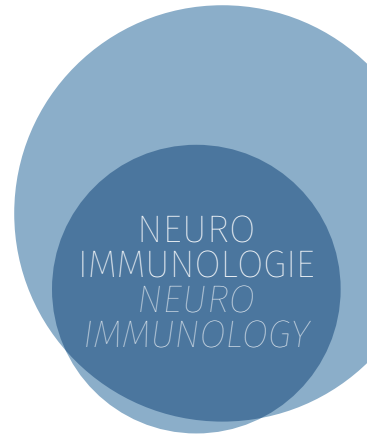


ZIELE

1. Etablierung neuer Therapieverfahren zur neuroprotektiven Behandlung der Optikusneuritis (Erythropoetin, TONE-Studie)
2. Rationale Auswahl immunmodulierender und neuroprotektiver Therapien aus dem größer werdenden Portfolio an therapeutischen Optionen anhand geeigneter Biomarker
3. Etablierung neuer Therapiekonzepte zur Behandlung der chronischen MS anhand tierexperimenteller Studien (Calcium vermittelte Signale, Tryptophan-Stoffwechsel)
4. Verbesserung der Diagnose und Therapie der NMO und der MOG-IgG-positiven Enzephalomyelitis anhand großer nationaler Kohorten und multizentrischer Studien
5. Identifizierung neuer Autoantikörper-Marker bei Patienten mit neuroimmunologischen Erkrankungen

AIMS

1. Establishment of new therapies for the neuroprotective treatment of neuromyelitis optica (Erythropoetin, TONE study)
2. Rational selection of immunomodulatory and neuroprotective therapies from the growing portfolio of therapeutic options using suitable biomarkers
3. Establishment of new therapeutic concepts for treatment of chronic MS using a variety of animal models (Calcium signaling, tryptophan metabolism)
4. Improved diagnostics and therapy of neuromyelitis optica and MOG-IgG-positive encephalomyelitis through large national cohorts and multicenter trials
5. Identification of new antibody markers in patients with neuroimmunological disorders



Nachweis der Bindung von IgG-Autoantikörpern gegen den Inositol-1,4,5-trisphosphat-Rezeptor Typ 1 (ITPR1) aus dem Serum eines Patienten mit akuter autoimmuner zerebellärer Ataxie an die Dendriten, Somata und Axone zerebellärer Purkinje-Zellen mittel indirekter Immunfluoreszenz. Rote Fluoreszenz: kommerzieller Antikörper gegen ITPR1 (Nachweis mittels eines Alexa Fluor® 568-markierten Sekundärantikörpers); grüne Fluoreszenz: Patientenantikörper (Nachweis mittels eines Alexa Fluor® 488-markierten Sekundärantikörpers); gelbe Areale: Überlagerung der roten und grünen Fluoreszenz durch Bindung der beiden Antikörper an dasselbe Zielprotein; blaue Fluoreszenz: Zellkerne (DAPI).

Detection of binding of IgG auto-antibodies against the Inositol-1,4,5-trisphosphat receptor Type 1 (ITPR1) from serum of a patient with acute autoimmune cerebellar ataxia, to dendrites, somata and axons of cerebellar Purkinje cells by indirect immunofluorescence. Red fluorescence: commercial antibody against ITPR1 (detection by a secondary antibody conjugated with Alexa Fluor® 568); green fluorescence: patient antibody (detection by a secondary antibody conjugated with Alexa Fluor® 488); yellow areas: overlap of red and green fluorescence caused by binding of the two antibodies to the same target protein; blue fluorescence: nuclei (DAPI).



3. 4.

AKUT- UND
INTENSIV-
NEUROLOGIE


STRATEGIE

Der Schwerpunkt Akut- und Intensivneurologie hat eine besondere klinische und wissenschaftliche Tradition in der Notfall- und Intensivmedizin, die in Heidelberg seit über 30 Jahren begründet, gepflegt und weiterentwickelt wird. Mit Fokus auf Patienten mit schweren zerebrovaskulären Erkrankungen, die Intensivbetreuung und mechanische Beatmung benötigen, verfolgt das Team der Neurologischen Intensivstation in Heidelberg das Ziel, die Prognose für diese Patienten zu verbessern und Lebensqualität zurückzuerlangen. Im Jahr 2010 wurden >450 Patienten mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer 11 Tagen aufgenommen. Die Patientenzahlen stiegen 2015 auf >670 mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 8 Tagen. Diese schwer betroffenen und komplexen Patienten werden von einem Team aus über 40 spezialisierten Pflegekräften, 6 Assistenzärzten, einem Funktionsoberarzt, einer Oberärztin und einem Sektionsleiter, beide mit intensivneurologischer Spezialisierung, betreut. Das Team der neurologischen Intensivstation versorgt kritisch kranke Patienten in der Neurologischen Intensivstation (12 Betten) und in der Notfallambulanz und ermöglicht eine rasche Diagnose und optimale Behandlung durch strukturierte individualisierte Behandlungsplänen. Das Intensiv-Team ist außerdem verantwortlich für Notfalleinsätze und Reanimationen in der gesamten Kopfklinik. Übergeordnetes Ziel des Schwerpunkts ist die Entwicklung innovativer Ansätze in der neurointensivmedizinischen Versorgung und die maßgebliche Beteiligung an (inter)nationalen Kollaborationen, die sich mit der Optimierung der Betreuung von Patienten mit schweren neurologischen Krankheitsbildern in Notfall- und Intensivmedizin befassen.

ACUTE AND
CRITICAL CARE
NEUROLOGY

STRATEGY

The Acute and Critical Care Neurology Program is based on the strong clinical and scientific tradition in emergency and neurocritical care developed in Heidelberg over the last 30 years. With a focus on patients with severe cerebrovascular diseases requiring intensive care unit treatment and mechanical ventilation, Heidelberg has led the way to improve patients' prognosis and regain quality of life. In 2010, >450 patients were admitted to the Neurological Intensive Care Unit (NICU) with an average length of stay of 11 days. Numbers increased to >670 in 2015 with an average length of stay of 8 days. These severely afflicted and complex patients are taken care of by a team of over 40 specialized nurses, 6 residents, 1 resident-in-chief, 1 attending and 1 section head, the latter two holding sub-specializations in neurocritical care. The NICU team provides optimal diagnosis and individualized treatment plans for critically ill patients in the 12-bed-NICU, the ER and the angiography suite during endovascular interventions, and responds to resuscitation alarms of the entire Kopfklinik. Overarching goal of the program is the development of cutting-edge approaches in neurocritical care and to be involved in and lead (inter)national collaborations to further optimize the care of patients with devastating neurologic pathologies in the acute and intensive care setting.



AKUT- UND
INTENSIV
NEUROLOGIE
ACUTE AND
CRITICAL CARE
NEUROLOGY

ÜBERBLICK

Die Forschungsaktivität des Schwerpunkts Akut- und Intensivneurologie ist von jeher auf schwere zerebrovaskuläre Erkrankungen ausgerichtet, wie etwa raumfordernden ischämischen oder zerebralen Schlaganfall und intrazerebrale oder subarachnoidale Blutung. Der Schwerpunkt war maßgeblich an der Gründung der Arbeitsgemeinschaft für Neurointensivmedizin (ANIM) und der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv und Notfallmedizin (DGNI) beteiligt und stellt einen wichtigen Bildungsstandort für viele auf dem Gebiet weltweit führenden Wissenschaftler dar. Zu den vielen bahnbrechenden Erfolgen, die bereits unter Prof. Dr. Werner Hacke eingeleitet wurden, gehören wesentliche Fortschritte auf den Gebieten dekompressive Hemikraniektomie bei hemisphärischem Schlaganfall, Hypothermie und Microdialyse, Monitoring nach schwerem Schlaganfall sowie Management von Antikoagulationstherapien. Zwei jüngere Erfolge sind die DESTINYII Studie zur dekompressiven Hemikraniektomie bei älteren Schlaganfallpatienten (Jüttler *NEJM* 2014) und INCH Studie zu gefrorenem Frischplasma im Vergleich zu Prothrombinkomplex-Konzentrat bei intrazerebralen Blutungen von Patienten mit oraler Anticoagulation – Therapie (Steiner *Lancet Neurol* 2016).

Wissenschaftliche Arbeiten der Arbeitsgruppe Intensivmedizin des Schlaganfalls (J. Bösel) fokussieren auf eine Verbesserung der Oxygenierung des Gehirns nach schwerem Schlaganfall. Die Auswirkungen einer beeinträchtigten Sauerstoffzufuhr bei Schlaganfallpatienten mit einer Anämie wurde in der STRAIGHT Studie aufgezeigt (Kellert *Stroke* 2011). Nicht-invasives Neuromonitoring der Gehirnoxygenierung durch NIRS und die hieraus resultierenden prognostischen Möglichkeiten während einer Thrombektomie wurden in der COMMAND Studie dargestellt (Hametner *JCBFM* 2015). Sauerstoff und energiesparende innovative Sedierungstechniken wurden in Bezug auf Sicherheit und Durchführbarkeit der Leichtsedierung in den VANISH Studien untersucht (Bösel *Int Care Med* 2012; Purrucker *BJA* 2015). In engem Zusammenhang mit Oxygenierung bei Schlaganfallpatienten steht die Sicherung der Atemwege. Sicherheit, Durchführbarkeit und potentielle Vorteile einer frühzeitigen Tracheostomie wurden in der ersten prospektiven, randomisierten Pilot-Studie SETPOINT beleuchtet (Bösel *Stroke* 2013) und ein Triggerscore entwickelt, der eine Frühtracheostomie anzeigt (Schönenberger *Neurocrit Care* 2015). Als eine Besonderheit in Heidelberg war das Intensivstationsteam schon immer für das peri-interventionelle Management der endovaskulären Schlaganfalltherapie verantwortlich, die kürzlich zum Behandlungsstandard bei akuten Verschlüssen großer Gefäße bei ischämischem Schlaganfall erhoben wurde. Mit steigender Anzahl von Thrombektomien hat die Gruppe einen zentralen Beitrag zur Untersuchung und Verbesserung weiterer Aspekte des peri-interventionellen Management geleistet, inklusive der ersten randomisierten Studie SIESTA, die Leichtsedierung ohne Intubation mit intubierter Vollnarkose verglich (Schönenberger *Int J Stroke* 2015, Schönenberger *JAMA* 2016). Auf diesen und früheren Erfolgen aufbauend, wurde der Schwerpunkt erweitert, um internationale multizentrische Studien zu entwickeln und durchzuführen, wie beispielsweise die Folgestudie über Frühtracheotomie SETPOINT2 (Schönenberger *Int J Stroke* 2016). Auf nationaler und internationaler Ebene ist der Schwerpunkt Akut- und Intensivneurologie Teil mehrerer Kollaborationen und Netzwerke wie der DGNI (Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin) mit seinem Forschungsnetzwerk NRCS und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI). Er hat zudem wesentliche Beiträge zu zahlreichen internationalen, multizentrischen NICU Studien, wie zum Beispiel DESTINYII, DEPTH-SOS, INCH, CLEAR-IVH III und ATACH II geleistet.

OVERVIEW

Research at the Heidelberg NICU has always been focused on severe cerebrovascular brain diseases, such as ischemic space-occupying hemispheric or cerebellar stroke, intracerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage. The unit can be regarded as instrumental in the foundation of the Arbeitsgemeinschaft für Neurointensivmedizin (ANIM), the Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv und Notfallmedizin (DGNI) and an educational hub for many researchers leading the field today all over the world. Among the many breakthroughs that were started or accomplished under the leadership of Werner Hacke were major advances in decompressive hemicraniectomy for large hemispheric stroke, hypothermia for stroke, microdialysis monitoring in severe stroke, and management of anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. Two more recent trial successes were DESTINYII, decompressive hemicraniectomy in elderly stroke patients (Jüttler *NEJM* 2014) and INCH, fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage (Steiner *Lancet Neurol* 2016.)

Research of the **Critical Care of Stroke** group (J. Bösel) focuses on improving brain oxygenation after severe stroke. The impact of compromised oxygen delivery in stroke patients with NICU anemia was demonstrated in the STRAIGHT study (Kellert *Stroke* 2011). Noninvasive neuromonitoring of brain oxygenation by NIRS and its prognostic utility during thrombectomy was shown in the COMMAND study (Hametner *JCBFM* 2015). Oxygen- and energy-saving innovative sedation techniques were investigated with regard to safety and feasibility of volatile NICU sedation in the VANISH studies (Bösel *Int Care Med* 2012; Purrucker *BJA* 2015). Strongly connected with oxygenation is airway management of stroke patients. Safety, feasibility and potential benefits of early tracheostomy were elucidated in the first prospective pilot randomized trial SETPOINT (Bösel *Stroke* 2013) and a score developed to trigger early tracheostomy (Schönenberger *Neurocrit Care* 2015). Unique to Heidelberg, the NICU team has always been responsible for the peri-interventional management of endovascular stroke care, which has recently become standard of care for large vessel occlusion ischemic stroke. With thrombectomy rates rapidly rising, the group has been pivotal in further optimizing and investigating aspects of peri-interventional management including the first randomized trial to compare non-intubated sedation with intubated general anesthesia, SIESTA (Schönenberger *Int J Stroke* 2015; Schönenberger *JAMA* 2016). Based on these and other achievements in the past, the program was extended to develop and lead international multicenter trials, such as the follow-up trial on early tracheostomy, SETPOINT2 (Schönenberger *Int J Stroke* 2016).

The Acute and Critical Care Neurology Program is part of several research collaborations and networks, such as the DGNI and its research network German NeuroIntensive Trial Engagement (IGNITE), the Neurocritical Care Society (NCS) with its research network NRCS, or the Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI). It has made major contributions to many relevant multicenter NICU trials, such as DESTINYII, DEPTH-SOS, INCH, CLEAR-IVH III, and ATACH II.



DER SCHWERPUNKT AKUT- UND INTENSIVNEUROLOGIE VERFOLGT DAS ZIEL DIE VERSORGUNG VON PATIENTEN MIT SCHWERSTEN NEUROLOGISCHEN KRANKHEITSBILDERN IN DER AKUTEN UND INTENSIVMEDIZIN ZU VERBESSERN.

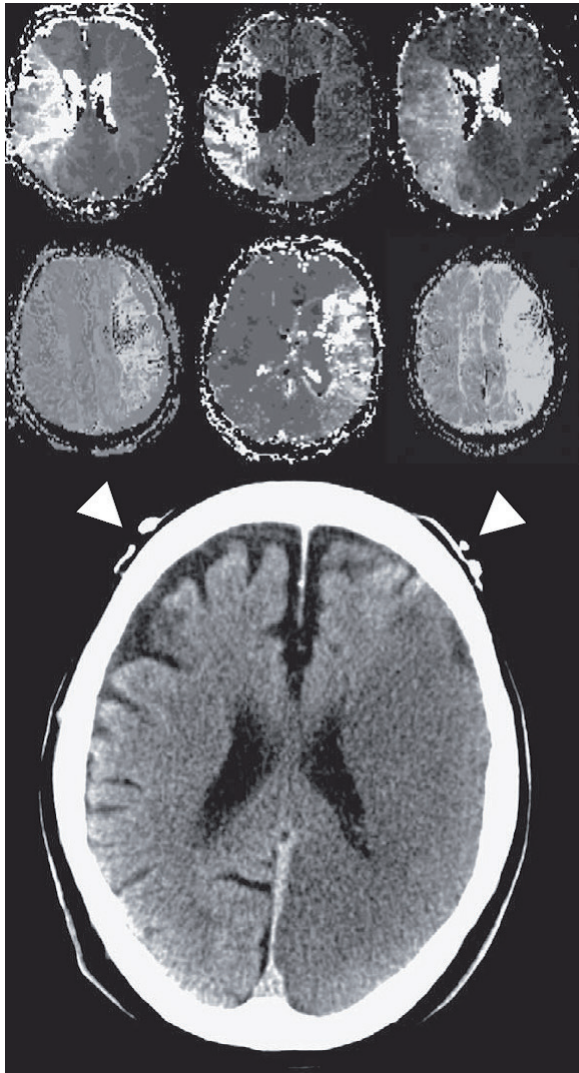
THE ACUTE AND CRITICAL CARE NEUROLOGY PROGRAM AIMS AT IMPROVING THE CARE OF PATIENTS WITH DEVASTATING NEUROLOGIC PATHOLOGIES IN THE ACUTE AND INTENSIVE CARE SETTING.

ZIELE

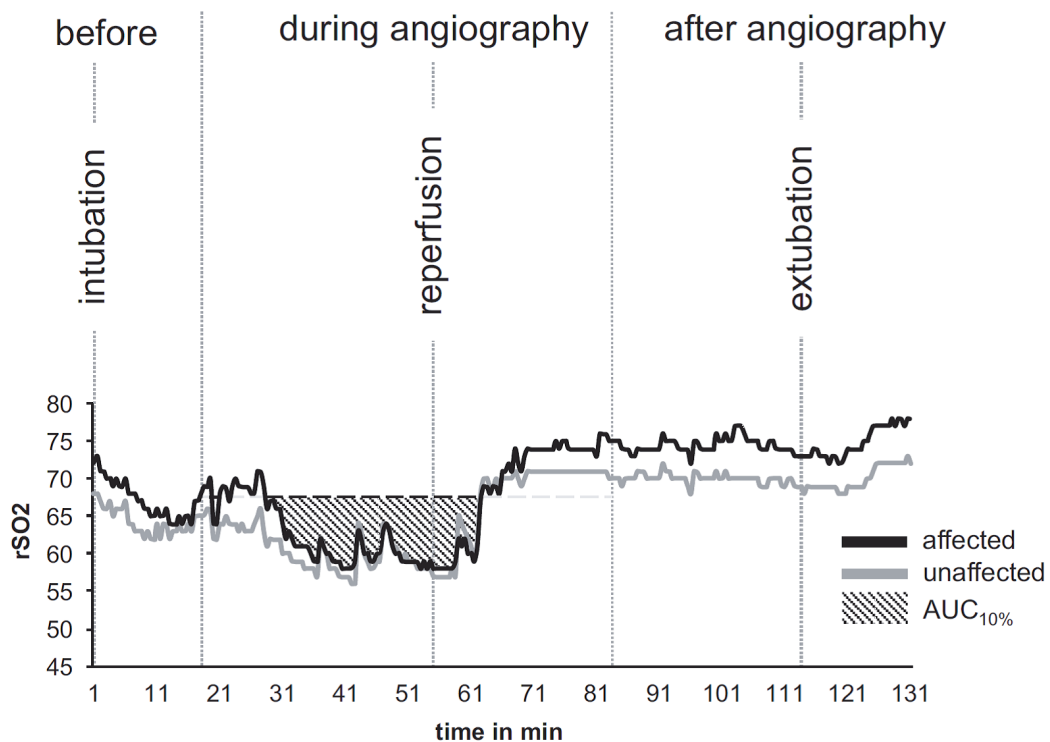
1. Aufzeigen der Auswirkungen einer Frühtracheostomie bei beatmeten Schlaganfallpatienten und funktionelle Langzeitergebnisse durch eine internationale multizentrische randomisierte Studie (SETPOINT2)
2. Weiterentwicklung von Grundlagen einer optimalen periinterventionellen Schlaganfallversorgung, durch Teilstudien zu Physiologie, Neuromonitoring und Medikamentenwirkung in der SIESTA Studienpopulation
3. Weiterführung und Ausweitung klinischer, multizentrischer und mechanistischer, monozentrischer Forschung bei Patienten mit schwersten Schlaganfällen, um Pathophysiologie und therapeutische Mechanismen aufzuklären und Therapien zu verbessern
4. Intensivierung klinischer Forschung über das Gebiet Schlaganfall hinaus und Auseinandersetzung mit ethischen Fragen wie z.B. Sterbebegleitung
5. Ausweitung der Forschung zu Akut- und Intensivneurologischen Krankheits-Management

AIMS

1. Demonstrate the effect of early tracheostomy in severe, ventilation-dependent stroke on long-term functional outcome by an international multicenter randomized trial (SETPOINT2)
2. Delineate mechanisms of optimal peri-interventional stroke care by sub-studies on physiology, neuromonitoring, and drug-effects in the SIESTA study population
3. Continue and extend clinical multicenter and mechanistic monocentric NICU research in patients with severe stroke to elucidate pathophysiologic and therapeutic mechanisms and improve therapy
4. Extend clinical NICU research beyond the field of stroke and including ethical questions (e.g. end-of-life care)
5. Expand research on acute critical neurologic disease management



Nicht-invasives Neuromonitoring von zerebraler Sauerstoffversorgung durch Nah-Infrarot-Spektroskopie während intensivmedizinischer und endovaskulärer Behandlung von Schlaganfällen / Non-invasive neuromonitoring of cerebral oxygenation by Near-Infrared Spectroscopy during intensive care and endovascular stroke treatment (Noninvasive cerebral oximetry during endovascular therapy for acute ischemic stroke: an observational study. Hametner C, Stanarcevic P, Stampfl S, Rohde S, Veltkamp R, Bösel J. J Cereb Blood Flow Metab. 2015).





WEGWEISEND

WIR WOLLEN NEUROLOGISCHE ERKRANKUNGEN BESSER VERSTEHEN,
UM DARAUS FORTSCHRITTE IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE ZU ENTWICKELN.

4. ZUKUNFT GESTALTEN

Wir wollen Taktgeber für innovative Forschung und Medizin sein – jetzt und in Zukunft. Mit diesen Zielen vor Augen, werden wir unsere bestehenden Schwerpunkte fokussiert ausbauen und verstärken. Parallel richten wir unsere Expertise und Ressourcen auf neue Bereiche aus, um unser wissenschaftliches und klinisches Portfolio zu erweitern. Unsere Ziele für die kommenden Jahre sind:

- Höchste **Qualität** in der Behandlung für die uns anvertrauten Patienten anzubieten
- Durch **innovative Wissenschaft** Treiber für eine internationale Entwicklung in der Neurologie zu sein
- **Attraktiver Arbeits-** und **Ausbildungsplatz** für talentierte Mitarbeiter zu sein
- Großen Herausforderungen in den Neurowissenschaften mit **patientenorientierten Projekten** zu begegnen.

4. 1. SCHWERPUNKTE STÄRKEN



NEURO ONKOLOGIE

SCHWERPUNKT NEUROONKOLOGIE

Der Schwerpunkt Neuroonkologie wurde in den letzten Jahren kontinuierlich durch zahlreiche programmatische und strukturelle Initiativen strategisch ausgebaut (KAPITEL 3.1). Seit Herbst 2016 verstärkt die **Max-Eder-Nachwuchsgruppe „Neurooncology of low-grade Gliomas“** von Sevin Turcan den Bereich der Neuroonkologie. Fokus der wissenschaftlichen Arbeit ist die Rolle von IDH1-Mutationen bei der Entstehung von Gliomen.

Die mit €2.4 Mio. vom BMBF geförderte Studie **IMPROVE CO-DEL**- Improvement of functional outcome for patients with newly diagnosed grade II or III glioma with co-deletion of 1p/19q- hatte im Juli diesen Jahres zusammen mit den DTK- und 20 weiteren NOA-Zentren ihr Kick-off Treffen. Die Studie möchte für die prognostisch günstigste Gruppe diffuser Gliome eine Verbesserung des funktionell und qualitativ intakten Überlebens durch Aufschieben der am ehesten neurotoxischen Chemoradiotherapie erreichen.

Eine konzeptionelle Besonderheit in 2016 und für die kommenden Jahre ist die Entwicklung der **NCT Neuro Master Match (N²M²)** Umbrella-Studie, in welcher nach präziser molekularer Untersuchung des Tumormaterials eine bessere Therapie bereits in der Primärbehandlung von Patienten mit Glioblastom und molekular vorhersagbar schlechtem Ansprechen auf die Standardtherapie erfolgen soll.

Übergeordnete – über die Versorgung der Patienten in der Region hinausgehende – Ziele des Schwerpunkts sind die Mitwirkung an der Weiterentwicklung und Standardisierung von Therapien durch kontrollierte multizentrische Studien, die Fortentwicklung der Datenbasis dieser mit etwa 4.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland seltenen Erkrankungen sowie die konsequente und rasche Umsetzung grundlagenwissenschaftlicher Konzepte in klinischen Studien für die Entwicklung neuer, innovativer Therapien. Die Expertise und enge Verzahnung von mehr als 20 klinischen und wissenschaftlichen Gruppen im Rahmen des NCT Neuroonkologie-Programms soll zukünftig als eine (inter)national sichtbare Exzellenz- und in einer übergeordneten Forschungsstruktur vernetzt werden. Ziel dieses Matrixzentrums (Brain Tumor Center) ist der Aufbau einer nationalen Studienzentrale.



VASKULÄRE NEUROLOGIE

SCHWERPUNKT VASKULÄRE NEUROLOGIE

Wesentliche Aufgabe und Herausforderung in der klinischen Schlaganfallversorgung im Rahmen des Schwerpunkts Vaskuläre Neurologie (KAPITEL 3.2) ist die Übertragung von Studienergebnissen zur endovaskulären Schlaganfalltherapie in die klinische Routine sowie eine überregionale Etablierung dieser Behandlungsmethode. Mit der Etablierung des Schlaganfall-KonSortiums (**FAST**) Rhein-Neckar – bestehend aus der Neurologischen Klinik Heidelberg und geplant mehr als 30 regionalen Partnerzentren – wird es möglich sein, für eine große Zahl Betroffener eine bestmögliche Versorgung anzubieten. Das Netzwerk erlaubt es, die technisch komplexe Behandlung der Thrombektomie flächendeckend geeigneten Patienten verfügbar zu machen. Dieses Projekt hat eine weit über die Rhein-Neckar-Region hinaus gehende Relevanz in Hinsicht auf Gesundheitsversorgung und Entwicklung von Versorgungsstrukturen der modernen akuten Schlaganfalltherapie. Durch die kontinuierliche Evaluation von Versorgungskonzepten und Patientenströmen sollen Modelle beschrieben werden, die auch in anderen Regionen und Ländern zur Anwendung kommen könnten (KAPITEL 12.3).

Die klinische Forschung des Schwerpunkts wird durch die Teilnahme an multizentrischen Studien zur Akuttherapie und Sekundärprävention gestärkt. Derzeit ist die aus Heidelberg und Hamburg koordinierte **TENSION**-Studie in Vorbereitung, in der die endovaskuläre Schlaganfalltherapie bei Patienten in verlängertem Zeitfenster und mit größeren Infarkten evaluiert werden soll. Darüber hinaus sind Studien notwendig, die die Option einer frühzeitigen und vollständigen Rekanalisation mit neuroprotektiven Substanzen kombiniert. Eine grundlagenorientierte Forschung des Schwerpunkts soll durch Anbindung an die onkologischen, immunologischen und neurovaskulär-radiologischen Wissenschaftler erreicht werden. Neue Ansätze zur Neuroprotektion unter Berücksichtigung der Entwicklungen der Erkenntnisse in der Mikrozirkulation, immunologische sowie Neuroplastizitätsforschung sollen auch der Translation neue Impulse geben.

SCHWERPUNKT NEUROIMMUNOLOGIE

Die wissenschaftlichen Arbeiten des Schwerpunkts Neuroimmunologie (**KAPITEL 3.3**), fokussieren sich auf die Bereiche Neurodegeneration und Neuroinflammation. Gemeinsam mit den Universitäten Freiburg und Ulm wurde ein Verbundprojekt Neuroinflammation der Sonderlinie Medizin des Landes Baden-Württemberg eingeworben. Das Ziel der BMBF-geförderten TONE Studie besteht in der Etablierung eines neuen Therapieverfahrens zur neuroprotektiven Behandlung der Optikusneuritis (**KAPITEL 10**). Weitere Projekte verfolgen die Identifizierung und Entwicklung geeigneter Biomarker, um eine rationale Auswahl immunmodulierender und neuroprotektiver Therapien aus dem größer werdenden Portfolio an therapeutischen Optionen zu ermöglichen. Anhand tierexperimenteller Studien- u.a. in den Bereichen Calcium-Signale und Tryptophan-Stoffwechsel- sollen neue Therapiekonzepte zur Behandlung der chronischen MS etabliert werden. Zudem streben wir an, durch die Initiierung und Durchführung großer nationaler Kohorten und multizentrischer Studien die Diagnose und Therapie der NMO maßgeblich zu verbessern (Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)-unterstützte Initiativen). Die Identifizierung neuer Autoantikörper-Marker bei Patienten mit neuroimmunologischen Erkrankungen ist ein weiteres Ziel des Schwerpunkts.

SCHWERPUNKT AKUT- UND INTENSIVNEUROLOGIE

Die wichtigste Maßnahme zur Stärkung des Schwerpunkts (**KAPITEL 3.4**) ist die Bildung der **Sektion Akut- und Intensivneurologie** unter der Leitung von Julian Bösel. Dies wird die systematische Untersuchung und eine optimale Früh- und Intensivbehandlung neurologisch kritisch Erkrankter auf ein noch belastbareres Niveau heben. Die Entwicklung einer Sektion Akut- und Intensivneurologie wird es zudem erlauben, die bisherigen Arbeiten auf der neurologischen Intensivstation und Studien der AG Critical Care of Stroke (**KAPITEL 11.12**) fortzuführen, auszubauen und deren Effektivität und Effizienz zu steigern. Ziel der Sektion ist die Stärkung der wissenschaftlichen und klinischen Aufgaben des periinterventionellen Managements. Hiermit ist vor allem die systematische Untersuchung der stabilisierenden und intensivmedizinischen Maßnahmen sowie die Verbesserung der Abläufe im Rahmen der Thrombektomie bei Patienten mit einem schweren akuten ischämischen Schlaganfall in der Kopfklinik gemeint.

Die Akut- und Notfallversorgung beginnt in der Prähospitalphase und in der Notaufnahme. Die Implementierung und wissenschaftliche Untersuchung von Standard Operating Procedures (SOP), optimierten Patientenpfaden und Teilen des internationalen **Emergency Neurologic Life Support (ENLS)** sind Ziele, die unsere Initiativen im Rahmen von FAST in der vaskulären und in der Intensivneurologie verbinden.



NEURO
IMMUNOLOGIE



AKUT- UND
INTENSIV
NEUROLOGIE

4. 2. NEUE WEGE GEHEN

WIR WERDEN UNSERE
BESTEHENDEN SCHWERPUNKTE
FOKUSSIERT AUSBAUEN UND
VERSTÄRKEN. PARALLEL
RICHTEN WIR UNSERE
EXPERTISE UND RESSOURCEN
AUF NEUE PROFILBEREICHE
AUS, UM UNSER WISSEN-
SCHAFTLICHES UND KLINISCHES
PORTFOLIO ZU ERWEITERN.

Hinsichtlich der Entwicklung neuer Profilbereiche sind für die kommenden Jahre Aktivitäten im Bereich Experimentelle Neurologie, Neurokognition sowie Degeneration und Bewegungsstörungen ins Auge gefasst und in den Gremien der Fakultät und Universität gestartet. Ziel ist eine wissenschaftliche Entwicklung und klinische Schwerpunktbildung beider Bereiche in der Neurologischen Klinik. Eine **W3 Professur für Neurodegeneration/-regeneration mit Schwerpunkt Bewegungsstörungen** soll einen wichtigen Anknüpfungspunkt für die aktuell auf dem Campus entwickelte Initiative zur Altersmedizin in Assoziation mit dem Zentrum für Molekulare Biologie (ZMBH) und klinisch auch mit dem Bethanien-Krankenhaus mit der Professur für Geriatrie bilden. Weitere Anknüpfungspunkte bestehen im Bereich der Neurowissenschaften (molekular und Sensorik/Motorik) und der Parkinson-Erkrankung (immunologische und epidemiologische Aspekte sowie technische Entwicklungen im Bereich der tiefen Hirnstimulation).

Durch die zukünftige **Kooperation** der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg mit den **Kliniken Schmieder** Heidelberg / Speyerer Hof wird die Zusammenarbeit mit regionalen Partnern gestärkt und die Versorgung von Schlaganfall-Patienten in der Region optimiert. Ziel ist es, die Versorgungskette für Schlaganfall-Patienten von der Prophylaxe und Akuttherapie bis hin zur Post-akut-Phase und Rehabilitation allumfassend klinisch sowie wissenschaftlich abzubilden.

Anfang 2016 wurde Michael Platten auf den Lehrstuhl für Neurologie an die Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg berufen. Wir werden in den nächsten Jahren die einmalige Chance haben, in den verschiedenen Schwerpunkten der Kliniken weitere Exzellenz zu entwickeln und gemeinsam Konzepte für ein international sichtbares neurologisches **Gravitationszentrum** in der **Rhein-Neckar-Region** zu etablieren. Neben der Freude über diesen Erfolg wird Michael Platten eine große Lücke in unserer Abteilung hinterlassen; andererseits ergeben sich nur durch diese Bewegungen Chancen für den Nachwuchs in der eigenen Klinik.

Die hochqualifizierte und umfassende Versorgung von Menschen mit verschiedenen Erkrankungen oder mehrfacher Behinderung ist eine Herausforderung - nicht nur für Menschen in der Übergangsphase von der Versorgung durch die Kinder- und Jugendmedizin - sondern auch für Patienten mit verschiedenen erblichen (Tumor-) Erkrankungen oder altersgebundenen Epilepsien. In Anlehnung an die sozialpädiatrischen Zentren möchten wir gemeinsam mit unseren klinischen Partnern eine **Plattform für ambulante neurologische und sozialmedizinische Versorgung** für Menschen mit komplexen und chronischen neurologischen Erkrankungen konzipieren und entwickeln.

Die Entwicklung neuer, effektiver und sicherer Therapien ist eine der dringlichsten Hauptaufgaben unserer Forschung (**KAPITEL 3, 10 und 11**). Um diesen Prozess zu unterstützen, werden wir die logistischen und strukturellen Voraussetzungen, die für die Durchführung von frühen klinischen Studien notwendig sind, weiter ausbauen

und optimieren. Im Fokus stehen hier die Entwicklung und der verstärkte Einsatz von geschultem und studien erfahrenem Personal im ambulanten und stationären Bereich sowie die Standardisierung und Zentralisierung von Studien-spezifischen Abläufen.

Die Entwicklung und Förderung unserer Mitarbeiter ist eins unserer wichtigsten Anliegen. Aktuell über- und erarbeiten wir individuelle und kontinuierliche **Einarbeitungskonzepte** und **Mentorenprogramme** für Mitarbeiter aller Bereiche. Durch eine gezielte und qualitätsgesicherte Einarbeitung durch fachexamierte Kollegen sollen neue Mitarbeiter frühzeitig kompetent und eigenverantwortlich ihren Aufgaben nachgehen und in ihren Verantwortungsbereichen eingesetzt werden können. Der Praxisbezug hat dabei für uns einen sehr hohen Stellenwert.





5. ZUSAMMENARBEITEN

Insgesamt arbeiten in unserer Abteilung über 230 Mitarbeiter: Fach- und Assistenzärzte, nicht-ärztliche wissenschaftliche Mitarbeiter, Therapeuten, Medizinische Fachangestellte, Medizinisch Technische Assistenten, Studienassistentinnen, Dokumentare, Service- und Versorgungsassistenten und administratives Personal sowie mehr als 140 Mitarbeiter aus dem Bereich Pflege. In enger Zusammenarbeit sichern sie die bestmögliche Versorgung und den reibungslosen und fachübergreifenden Behandlungsablauf für die Patienten unserer Abteilung. Unsere Zusammenarbeit ist geprägt von transparenter Kommunikation und Motivation, um eine Fokussierung auf die Patienten und deren Bedürfnisse und die Kontinuität der Versorgung in allen Bereichen zu gewährleisten.

5. 1. UNSERE MITARBEITER

ÄRZTLICHER DIREKTOR ● Prof. Dr. med. Dr. Wolfgang Wick **LEITENDER OBERARZT** ● Prof. Dr. med. Michael Platten (*Neuroonkologie/ Immunologie; bis 31.8.2016*) ● Prof. Dr. med. Alexander Gutschalk (*Kognitive Neurologie; ab 1.9.2016*) **GESCHÄFTSFÜHRENDE OBERÄRZTE** ● Prof. Dr. med. Alexander Gutschalk (*Kognitive Neurologie; bis 31.8.2016*) ● Prof. Dr. med. Frank Winkler (*Neuroonkologie; ab 1.9.2016*) ● Prof. Dr. med. Simon Nagel (*Vaskuläre Neurologie, Notfallmedizin; ab 1.9.2016*) **SEKTIONSLEITER** ● Prof. Dr. med. Dipl. Inf. (FH) Peter A. Ringleb (*Vaskuläre Neurologie*) ● PD Dr. André Rupp (*Biomagnetismus*) ● Prof. Dr. med. Julian Bösel (*Sektion Akut- und Intensivmedizin*) **OBERÄRZTE** ● Prof. Dr. med. Ricarda Diem (*Lehrkoordinatorin, Neuroinflammation – und Degeneration*) ● Dr. med. Thorsten Lenhard (*Stellv. Chefarzt Sinsheim*) ● Dr. med. Jens Regula (*Sinsheim*) ● PD Dr. med. Timolaos Rizos (*Schlaganfall*) ● Dr. med. Silvia Schönenberger (*Intensivmedizin; ab 1.9.2016*) ● Dr. med. Brigitte Storch-Hagenlocher (*Neuroinflammation*) ● Dr. med. Marlies Vogt-Schaden (*Neuroonkologie*) ● PD Dr.med. Markus Weiler (*Periphere Neurologie*) ● PD Dr.med. Antje Wick (*Klinische Studien/ Neuroonkologie; ab 1.12.2016*) ● Prof. Dr.med. Brigitte Wildemann (*Personal, Neuroinflammation*) **FUNKTIONSOBERÄRZTE** ● Dr. med. Hemasse Amiri (*Schlaganfall; ab 1.1.2017*) ● Dr. med. univ. Christian Hametner (*Intensivmedizin; ab 1.1.2017*) ● Dr. med. Matthias Kaltenmaier (*Botulinumtoxin*) ● Dr. med. Sarah Löw (*Neuroonkologie*) ● Dr.med. Andrea Viehöver (*Neuroinflammation*) **FACHÄRZTE** ● Dr. med. Christiane Grimm ● Dr. med. Christoph Gumbinger ● PD Dr. med. Solveig Horstmann ● Dr. med. Heike Jacobi ● Jonabelle Jansen ● Dr. med. Mirjam Korporal-Kuhnke ● Dr. med. Dieter Lemke (*Oberarzt Heppenheim*) ● Dr. med. Oliver Menn ● Margit Millán (*Oberärztin Heppenheim*) ● Dr. med. Christine Reichardt ● Dr. med. Tilman Reiff **ASSISTENZÄRZTE** ● Marlene Arzt ● Hanna Bölting ● Sina Burth ● Dr. med. Min Chen ● Mareva Ciatipis ● Dr. med. Katharina Drüschler ● Dr. med. Christina Geisbüsch ● Dr. med.

Rebecca Gottorf ● Simon Gritsch ● Dr. med. Carmen Haubner ● Dr. med. Anne Hertenstein ● Frankziska Ippen ● Laura Jäger ● Dr. med. Hannah Jaschonek ● Dr. med. Tobias Kessler ● Dr. med. Manja Kloss ● Eva Krause ● Dr. med. Mona Laible ● Dr. med. Ilon Liu ● Dr. med. Falke Mancke ● Mirko Messer ● Dr. med. Sibu Mundiyanapurath ● Dr. med. Katharina Ochs ● Dr. med. Christiane Opitz ● Dr. med. Hanna Oßwald ● Dr. med. Matthias Osswald ● Verena Panitz ● Dr. med. Jan Purrucker ● Christina Rasch ● Dr. med. Lars Riedemann ● Dr. med. Simon Schieber ● Dr. med. Katharina Schneider ● Dr. med. Malessa Schneiderbauer ● Dr. med. Alexander Schwarz ● Anna Brault ● Dr. Hanna Störch ● Matthias Ungerer ● Dr. med. Philipp Vermehren ● Christina Weber ● Dr. med. Isabell Weinzierl ● Sarah Weisang ● Peer-Matti Weislogel **NEUROPSYCHOLOGEN** ● Dr. sc. hum. Martin Andermann ● Dr. phil. Klaus Hess ● Dr. phil. Johanna Mair-Walther **PHYSIO/ ERGO-THERAPEUTEN** ● Beate Arnold (*Ergotherapie*) ● Nicole Berberich ● Birgit Drüke ● Nadia Emrich ● Heike Fleck ● Edith Frank ● Brigitte Haller ● Katrin Hausmann ● Sabine Hemberger ● Gerd Homma ● Maria Karch ● Marcel Mann ● Franziska Moers ● Heidi Rochau-Trumpp ● Adelheid Scherrmann ● Marion Schnurr (*Leitung*) ● Guido Stocker ● Sabina Weidtmann **LOGOPÄDEN** ● Joanna Stolzenburg (*Leitung*) ● Cinja Huber ● Nele Wieser **PFLEGESTATIONSLEITUNGEN UND STELLVERTRETER** ● Marco Stenzel, Christiane Heilmann (*Neuro 1*) ● Marco Stenzel, Christiane Heilmann (*Neuro 2*) ● Marco Stenzel, Christiane Heilmann (*Neuro 3*) ● Frank Bühler, Anja Ott, Claudia Moderow, Heiko Sommer (*Neuro 4*) ● Frank Bühler, Anja Ott, Claudia Moderow, Heiko Sommer (*Neuro 5*) ● Benjamin Brunn (*Notfallambulanz*) ● Anja Schumann (*Ambulanz/Leitstelle*) **PFLEGEMITARBEITER** ● Kirsten Adam ● Ayoub Addali ● Hamad Al-Zamani ● Joshua Albrecht ● Jessica Ascione ● Lisa Augsburg ● David Bähr ● Sarah Bauer ● Jutta Baumgartner ● Sina Bekyigit ● Dagmar Brenner ● Sabine Burgdörfer-Hudlett ● Sonja Bürklin ● Sonja Cramer ● Joana David Pacheco ● Oliver Deus ● Lisa-Marie Dietz ● Suzan Disikirik ● Thorsten Dresel ● Corinna Dubberke ● Stefanie Duwe ● Constanze Ebert ● Lina Eich ● Stephanie Eichstädter ● Johanna Eising ● Ayse Ekici ● Mehmer Ender ● Sandra Fasiello ● Ivonne Ferrer ● Rebecca Fischer

UNSERE ZUSAMMENARBEIT IST GEPRÄGT VON TRANSPARENTER KOMMUNIKATION UND MOTIVATION, UM EINE FOKUSSIERUNG AUF DEN PATIENTEN UND DESSEN BEDÜRFNISSE UND DIE KONTINUITÄT DER VERSORGUNG IN ALLEN BEREICHEN ZU GEWÄHRLEISTEN.

● Natalie Flick ● Christine Fortugno ● Monika Franken ● Florian Gilbert ● Peggy Gladewitz ● Teresa Gramlich ● Britta Gromer ● Franziska Gruber ● Maxime Gwosdz ● Stephanie Haensgen ● Marie-Christin Hafner ● Linda Harenberg ● Heike Harig ● Steffen Hausmann ● Christa Henner ● Petra Herrmann-Kunstein ● Mika Herwig ● Stefan Hesse ● Antje Hetzheim ● Irmgard Heubeck ● Ina Hornfeck ● Erika Janyska ● Tina Jentsch ● Dominik Jessen ● Ljiljana Jotic ● Elisa Kanis ● Christian Kindlein ● Diana Klatt ● Marc Klawitter ● Michael Klefenz ● Anna Koch ● Nicole Koch ● Mareike Kohl ● Tanja Köhler ● Poulie Koilparambil ● Inco Konwitz ● Michaela Krause ● Monika Krauß ● Snjezana Krcic-Jankovic ● Thomas Kremer ● Tanja Kreutzer ● Susanne Kron ● Julia Küster ● Julia Laible ● Helmut Leber ● Susanne Leyser-Hahn ● Virginia Loi ● Snjezana Lovric ● Marcel Lutz ● Simon Masdjudi ● Claudia Maurer ● Martina Mehler ● Lars Meister ● Malte Merkator ● Asja Milch ● Timo Mink ● Andrea Möckel ● Kai Moser ● Jennifer Mößner ● Linda Muck ● Vu Tri Dat Nguyen ● Gudrun Nitzsche ● Iris Oldenburg Wiebke ● Wiebke Palaske ● Patricia Peralta ● Melissa Pflüger ● Anja Prelog ● Maria Proniuk-Machura ● Marco Pumptow ● Maria Raab ● Anna Rafflewski ● Catja Reiter-Bahr ● Marius Riesterer ● Henry Schaffrath ● Angela Schlechta ● Denise Schleiweis ● Nancy Schlenter ● Ines Schmalz ● Birgit Schmid ● Jutta Schneller ● Astrid Schöwe ● Mandy Schultz ● Alexandra Schuster ● Nadine Schwenk ● Katharina Seer ● Barbara Seibert ● Dalma Serdas ● Antje Simon ● Peggy Starick ● Gabriele Steffen-Dietrich ● Antonia Steinmetz ● Petra Stern-Schab ● Marcela Tanase ● Ursula Ueberschaer ● Selda Ülker ● Karin Wagenblass ● Ursula Wagner ● Sandy Walter ● Thomas Wenzel ● Nadja Wooley ● Lisa Wunderlich ● Caren Zickgraf ● Daniela Zito ● Alisa Zöllner **MEDIZINISCH TECHNISCHE ASSISTENTEN** ● Barbara Burghardt ● Barbara Collins ● Ina Friedmann ● Andrea Helm ● Andrea Hinger ● Ilona Horn-Waldorf ● Dr. sc. hum. Georges Sam ● Monika Stegmaier ● Irina Stepanov ● Esther Tauberschmidt ● Corina Weber **STUDIENASSISTENZ** ● Ursula Aures ● Elisabeth Beyrle ● Perdita Beck ● Andrea Dormann ● Marion Laumann ● Heike Miethke ● Madlen Rädcl ● Ricarda Schlicksupp ● Barbara Stöhr ● Lourdes Treceno ● Sandy

Walter **SEKRETARIATE** ● Silvana Caruso (*Chefsekretariat*) ● Annette Groß (*Chefsekretariat*) ● Petra Günter (*Sektion Vaskuläre Neurologie*) ● Heide Rogatzki (*Sektion Biomagnetismus*) ● Katherina Krämer (*Oberarztsekretariat*) ● Simone Pawletzki (*Oberarztsekretariat*) ● Michaela Dollinger (*Stationssekretariat*) ● Patricia Volbehr (*Stationssekretariat*) ● Frau Beate Schlinck (*Studierendensekretariat*) ● Rosi Sommer (*Klinische Neurophysiologie*) ● Marion Wilczek (*Seniorprofessur und Gutachtenstelle*) **ABTEILUNGS- MANAGEMENT** ● Monika Franken (*Zentrales Patientenmanagement*) ● Stefan Moschny (*DRG-Management*) Nadine Maier (*Verwaltungsassistenz*) ● Birgit Elsen (*Sozialdienst*) ● Petra Henkelmann (*Sozialdienst*) ● Regina Menzel (*Sozialdienst*) **STRATEGISCHE ENTWICKLUNG** ● Dr. Maja Zenz **SENIORPROFESSUR** ● Prof. Dr. med. Dr. h.c. Werner Hacke **GUTACHTENSTELLE** ● Prof. emeritus Dr. med. Hans-Michael Meinck **FORSCHUNGSGRUPPENLEITER NEUROONKOLOGIE** ● KKE Neuroonkologie- *Wolfgang Wick* ● KKE Neuro- und Gehirntumor-Immunologie - *Michael Platten* ● Experimentelle Neuroonkologie - *Frank Winkler* ● Klinische Forschung Neuroonkologie - *Antje Wick / Wolfgang Wick* **VASKULÄRE NEUROLOGIE** ● Klinische Schlaganfallforschung- *Peter Ringleb / Simon Nagel / Timolaos Rizos* ● Schlaganfall-Versorgungsforschung – *Christoph Gumbinger* ● Seniorprofessur - *Werner Hacke* ● Genetik des Schlaganfalls - *Caspar Grond-Ginsbach* **NEUROIMMUNOLOGIE** ● Neuroinflammation und -Degeneration - *Ricarda Diem* ● Molekulare Neuroimmunologie- *Brigitte Wildemann* ● Neuroinfektiologie - *Thorsten Lenhard* **AKUT & INTENSIVNEUROLOGIE** ● Intensivmedizin des Schlaganfalls - *Julian Bösel / Silvia Schönenberger* **ALLGEMEINE NEUROLOGIE** ● Auditorische Wahrnehmung - *Alexander Gutschalk* ● Biomagnetismus - *André Rupp* ● Periphere Neurologie - *Markus Weiler*

Alle Mitarbeiter unserer Forschungsgruppen sind in **KAPITEL 11** aufgeführt.



6. LEHREN

6. 1. LEHRE

NEUROWISSENSCHAFTLICHES MODUL

Im klinischen Studienabschnitt des Medizinstudiums an der Universität Heidelberg- Heidelberger Curriculum Medicinale (HeiCuMed) – findet der Unterricht in interdisziplinären Themenblöcken und 2-4-wöchigen Modulen statt. Durch das Rotationsystem werden die Studenten in Kleingruppen unterrichtet, profitieren von individueller Betreuung und sammeln viel praktische Erfahrung. Hervorzuheben ist, dass durch das ganzjährig durchlaufende Kursprogramm von HeiCuMed sich den Studierenden ein zusammenhängender Freiraum von 8 Monaten für wissenschaftliche Tätigkeiten bietet.

Im Rahmen von HeiCuMed koordiniert die Abteilung (verantwortlich: Prof. Dr. med. Ricarda Diem) das Neurowissenschaftliche Modul (NeuCuMed), das im 3. Studienjahr abgehalten wird. NeuCuMed ist eine gemeinsame Entwicklung der Fächer Neurologie, Neurochirurgie, Neuroradiologie, Neuropsychologie, Augenheilkunde und HNO sowie angeschlossener Lehrkrankenhäuser bzw. externer Dozenten. Die Ärztliche Approbationsordnung (ÄAppO) fordert die praxisorientierte Prüfung, die sich aus einem Objective Structured Clinical Examination (OSCE) und einem Multiple Choice Questionnaire (MCQ) zusammensetzt. Voraussetzung für die Scheinvergabe sind die regelmäßige Teilnahme an Unterrichtsveranstaltungen im Modul und die regelmäßige elektronische Evaluation des Gesamtmoduls. Das Modul umfasst 4 Wochen und wird achtmal im Jahr durchgeführt. Es ist für 30 bis 40 Studenten ausgelegt und gliedert sich in folgende Abschnitte:

1 Propädeutik 2 Diagnostik und Therapie zerebrovaskulärer Erkrankungen 3 Tumorerkrankungen 4 Entzündliche ZNS-Erkrankungen 5 Neurodegenerative Erkrankungen 6 Neuromuskuläre und genetische Erkrankungen 7 Kognitive Störungen und Epilepsien 8 Schmerzsyndrome und PNS-Erkrankungen 9 Interdisziplinäre Krankheitsbilder 10 Spezielle neurologische Diagnostik 11 Traumatische ZNS-Erkrankungen und Bewusstseinsstörungen 12 Differentialdiagnostik.

INHALTE DER LEHRVERANSTALTUNG

PROPÄDEUTIK - Neurologisch-topische Diagnostik, neurologische Untersuchungstechniken und Anamneseerhebung werden im Unterricht am Krankenbett geübt und vertieft. Der Unterricht am Krankenbett findet in 4 Gruppen statt. Jede Gruppe hat einmal pro Woche einen Termin in der Neurologie, in der Neurochirurgie oder einem der Lehrkrankenhäuser (Kliniken Schmieder (Speyerer Hof)/Kurpfalzlinik). Die Gruppeneinteilung wird vor Modulbeginn über die Lernplattform Moodle vorgenommen.

LEITSYMPTOME - Gemäß der ÄAppO soll der Unterricht problemorientiert gestaltet werden. Lerninhalte wurden in einem Lernzielkatalog festgelegt und Leitsymptomen zugeordnet. Die Lerninhalte werden in Seminaren (Systematik) und in problemorientierten (POL) Tutorien (symptomorientiert) gelehrt. Die Themen „Schwindel“, „Störungen der Okulomotorik“ und „Demenz“ werden in interdisziplinären Seminaren unterrichtet.

ZIELE DER LEHRVERANSTALTUNG

- Verständnis der neuroanatomischen Grundlagen
- Erlernen des symptomorientierten, neurologischen Untersuchungsgangs und der Untersuchungstechniken
- Erheben einer situationsangepassten Anamnese
- Erstellen einer Hauptdiagnose und mögliche Differentialdiagnosen basierend auf den Ergebnissen der erhobenen Anamnese und der orientierenden neurologischen Untersuchung
- Erkennen der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten

PRAKTISCHES JAHR

Das Praktische Jahr (PJ) in unserer Abteilung bietet die Möglichkeit, praktische ärztliche Fähigkeiten und Fertigkeiten zu üben, sowie in diagnostische und therapeutische Entscheidungsprozesse eingebunden zu werden. Die Ausbildung erfolgt im Rahmen von 4-wöchigen Rotationen auf die Station für Allgemeine Neurologie, die Schlaganfallstation und die Neuroonkologische Station sowie in die Neurologische Notfallambulanz. Die Teilnahme an den internen Fortbildungen Neurologie-Seminar und Abteilungskolloquium ermöglichen es, wesentliche Aspekte klinischer und translationaler Forschung sowie interdisziplinärer Patientenversorgung zu vermitteln und gemeinsam mit internen und externen Kollegen zu diskutieren.

Jeder PJ-Student ist einem Mentor zugeteilt, und nach jedem Modul werden in gemeinsamen Treffen die realisierten Lehrziele und der Ausbildungsstand bewertet. Hierbei legen wir großen Wert auf die Selbsteinschätzung der Studenten. Zur Steuerung ist das PJ in drei Module eingeteilt, die jeweils unter den drei Schwerpunkten: **KÖNNEN**, **HANDELN** und **WISSEN** stehen (Konzept: Dr. Timolaos Rizos).

KÖNNEN - Hier geht es um eine Beleuchtung der praktischen Fertigkeiten im klinischen Alltag, wie Anamnese, Untersuchung, Prozeduren und die Durchführung/Bewertung apparativer Diagnostik

- Patienten neurologisch anamnestizieren und untersuchen.
- Patienten in der Visite vorstellen
- Patienten in der Frühbesprechung vorstellen
- Entlassbriefe schreiben
- Liquorpunktionen sicher beherrschen
- Ausgewählte dopplersonographische Befunde diagnostisch einordnen
- Ergebnisse evozierter Potentiale (EP) und Elektromyographien/-neurographien verstehen und einordnen
- Normale und ausgewählte pathologische EEGs befunden.

HANDELN - Hier geht es um eine Beleuchtung wichtiger kommunikativer, organisatorischer und planerischer Aspekte ärztlichen Handelns ● Tragfähige Arzt-Patienten-Beziehung aufbauen ● Professionelle Gesprächsführung auf verschiedenen Ebenen (Patient, Kollegen, Pflege, Angehörige, Ober- und Chefarzt) ● Professionelles, ärztliches Auftreten und eine entsprechende Haltung ● Diagnostikpläne erstellen ● Therapiepläne ● Begründete Entscheidungen fällen ● Den klinischen Alltag effizient organisieren.

WISSEN - Hier geht es um eine Überprüfung des Kenntnisstandes zu den wichtigen und häufigen neurologischen Krankheitsbildern ● Häufigste Ursachen von Schlaganfällen, deren Therapie und Sekundärprophylaxe ● Verlaufsformen, Diagnostik und Therapieoptionen der multiplen Sklerose ● Häufige Ursachen von Krampfanfällen, deren Diagnostik und Therapie ● Häufigsten Kopfschmerzformen, Diagnostik und Therapie ● Häufige periphere Nervenläsionen, deren Diagnostik und Therapie ● Häufigsten Formen von Hirntumoren, deren Symptome, Differentialdiagnose, Diagnostik und Therapieprinzipien.

WIR SORGEN FÜR
QUALIFIZIERTEN NACHWUCHS
IN WISSENSCHAFT,
MEDIZIN UND PFLEGE

DOKTORANDEN

In unsere Abteilung werden kontinuierlich wissenschaftliche und medizinische Doktorarbeiten durch die habilitierten Leiter der Arbeitsgruppen betreut. Doktoranden der Medizinischen Fakultät wird das **Medical Structured Scientific Program** (MEDISS-Programm; www.medizinische-fakultaet-hd.uni-heidelberg.de/MEDISS.111423.0.html) angeboten. Das MEDISS-Programm erlaubt es, wissenschaftliche Inhalte stärker im regulären Medizinstudium zu verankern, Medizinstudierende auf eigenständiges wissenschaftliches Arbeiten vorzubereiten und Promovenden bei der Durchführung einer medizinischen Doktorarbeit unterstützend zu begleiten. Die Betreuung unserer wissenschaftlichen Doktoranden am DKFZ erfolgt im Rahmen der **Helmholtz International Graduate School for Cancer Research** (www.dkfz.de/en/phd-program/index.html), einem interdisziplinären und internationalen PhD Programm. Dieses umfasst die Durchführung eines 3-jährigen wissenschaftlichen Projekts in einer Abteilung/Arbeitsgruppe des DKFZ, Mentoring durch ein Thesis Advisory Committee, die regelmäßige Teilnahme an internen Vorlesungen und Seminaren sowie (inter)nationalen Konferenzen.



6. 2. AUS- UND WEITERBILDUNG



FACHARZTAUSBILDUNG

Angeboten wird eine neurologische Facharztausbildung in 4 Jahren (plus ein Jahr Psychiatrie in Rotation), die sich aus den Modulen Allgemeinstationen, Notaufnahme, Dopplerausbildung, Elektrophysiologie, Intensivstation und Stroke Unit zusammensetzt. Wünschenswert sind eine Verlängerung und Adaptierung der Rotationen, ausgerichtet auf eigenständige wissenschaftliche Tätigkeit. Alle neu anfangenden Assistenzärzte werden einem der Oberärzte als Mentees zugeteilt. Diese Mentorenfunktion soll sicherstellen, dass die Eingewöhnung in den zum Teil sehr anspruchsvollen und zeitintensiven Arbeitsalltag besser gelingt, Fragen kurzfristig geklärt werden können und Konzepte für die persönliche Laufbahn besprochen werden können.

Für die Facharztausbildung gibt es in unserer Abteilung drei unterschiedliche Wege:

1 Für den Physician Scientist stehen nach einem ersten Jahr in der Klinik eine längere Forschungsfreistellung, eine erneute klinische Rotation und dann, je nach Neigung und Erfolg, eine weitere längere Forschungsfreistellung als Angebot zur Verfügung. Die Facharztreihe wird für diese Mitarbeiter durch die Freistellungen verzögert. **2** Die zweite Option ist eine umfangreiche klinische Ausbildung, bei der Rotationen auf die Allgemeinstationen, auf mindestens eine der Akutstationen und in die Spezialambulanzen, gefolgt von den für die Facharztreihe notwendigen Einsätzen in den Funktionen. Diese Mitarbeiter können die Facharztreihe in der Regelzeit erreichen. **3** Die dritte Option verbindet die klinische Tätigkeit mit einer Teilzeitforschung. In diesem Bereich haben wir, gemeinsam mit dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS Heidelberg) und der Fakultät, ein Programm für die Qualifikation als klinischer Wissenschaftler konzipiert.

FORTBILDUNGEN & VERANSTALTUNGEN

Die internen Fortbildungen beinhalten das wissenschaftliche Neurologie-Seminar (verantwortlich: Dr. A. Viehöver, PD Dr. A. Wick), das der Präsentation und Diskussion neuester Entwicklungen in der Neurologie gemeinsam mit externen Sprechern und Kooperationspartnern dient. Fortlaufend findet das Abteilungskolloquium (verantwortlich: PD Dr. T. Rizos) mit Forschungsberichten, Studienvorstellungen, Berichte über neue SOPs und regelmäßiger Morbidity & Mortality-Konferenz statt. Jährlich halten wir gemeinsam mit der Neurologie in Zürich ein Therapieseminar zu aktuellen Entwicklungen in der Neurologie ab.

Die Präsentation eigener Forschungsergebnisse durch Mitarbeiter der Neurologischen Klinik auf **nationalen und internationalen wissenschaftlichen Kongressen** ist uns ein großes Anliegen und wird durch verschiedene Maßnahmen gefördert. Neben finanzieller Unterstützung erhalten Ärzte und Wissenschaftler vor relevanten Tagungen (z.B. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie) die Möglichkeit, ihre Präsentationen zunächst einem internen Gremium vorzustellen und dadurch zu optimieren.

Unsere Abteilung veranstaltet regelmäßig regionale und (inter)nationale Fortbildungen und Veranstaltungen. Somit erhalten Mitarbeiter des Universitätsklinikums, NCT und DKFZ sowie externe Kollegen und geladene Sprecher die Möglichkeit, aktuelle Aspekte der Patientenversorgung und Forschung in der Neurologie zu präsentieren und gemeinsam zu diskutieren.

Jährlich bieten wir gemeinsam mit der Neurochirurgie einen **Neuro-Intensiv-Hands-on-Workshop** für externe Ärzte an. Ausgewiesene Experten vermitteln intensivmedizinisch interessierten Kollegen aus Neurologie und Neurochirurgie den aktuellsten Kenntnisstand in kurzen, prägnanten Theorieeinführungen sowie die praktische Umsetzung. In Kleingruppen erfolgen unter anderem Lehrvisite, praktische Übungen, Geräteanwendungen, Bedside-Teaching, Prozedurenvermittlung, Simulatortraining am Phantom, Diskussionsrunden und multimediale Fallbeispiele. Sämtliche Bereiche unseres vollausgestatteten Neuro-Intensivzentrums werden hierzu genutzt.

An dem von der Abteilung für Neurologie, Neurochirurgie und Neuroradiologie veranstalteten **Neurovaskulärem Symposium** (2014 und 2016) werden Daten zu aktuellen Studien und endovaskulären Therapiekonzepten präsentiert und regionale Versorgungskonzepte für Schlaganfälle mit den Teilnehmern diskutiert.

Am 23. Jan 2016 veranstaltete die Neurologische Klinik den **5. Patiententag für Multiple Sklerose** mit über 150 Besuchern. Besondere Schwerpunkte waren Fatigue, sich im Zulassungsverfahren befindende neue Medikamente und der therapeutische Stellenwert der Stammzelltransplantation. Bei Fachvorträgen und Diskussion mit Experten hatten Patienten und Angehörige die Möglichkeit, sich umfassend zu informieren und untereinander auszutauschen.

Zum wiederholten Mal wurde zum **Schlaganfalltag** am 07.05.2016 eine Informationsveranstaltung für die Bevölkerung angeboten, um über Behandlungsmöglichkeiten des akuten Schlaganfalls zu informieren. Zahlreiche Mitarbeiter nahezu alle Berufsgruppen der Neurologischen Klinik und viele Mitglieder des Schlaganfall-Netzwerks Heidelberg standen für Informationen rund um das Thema Schlaganfall zur Verfügung.

An der in Heidelberg stattfindenden und von der Abteilung organisierten **NOA Tagung 2015** diskutierten Teilnehmer aus der Akademie und Pharmaindustrie den aktuellen Stand der klinisch relevanten Grundlagenforschung und der klinischen Forschung bei primären Hirntumoren.

Im Rahmen der Neuroonkologie-Fortbildung stellte das Glioma 2015 Symposium neueste Entwicklungen von Therapiestudien beim Gliom vor sowie Ansätze passiver und aktiver Immuntherapien. Die **50. Heidelberg Grand Round** am 9.12.2015 vereinte unter dem Titel „Neurooncology at the Limits“ Präsentationen von internen und externen Sprechern (u.a. Prof. Dr. Michelle Monje; Department of Neurology and Neurological Sciences, Stanford) zu den Themen Neuroimmunologie, molekulare Diagnostik & Stratifizierung und personalisierte Therapie von Hirntumoren.

Zum wiederholten Mal wurden am 29.9.2016 am **4. Heidelberger Up-date Multiple Sklerose** Neuerungen in der Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose und verwandter Entitäten diskutiert. Neben der Therapie der hochaktiven Multiplen Sklerose waren in diesem Jahr die neuen Diagnosekriterien der Neuromyelitis optica Spektrum-erkrankungen, einschließlich der Relevanz von MOG-Antikörpern bei dieser Erkrankung, sowie aktuell abgeschlossene oder im Gang befindliche Therapiestudien Schwerpunktthema.

Am 12.-16. Oktober 2016 organisierte die Abteilung unter Schirmherrschaft der NOA die **12. EANO Tagung** im Rosengarten Mannheim. Mehr als 800 Teilnehmer aus der ganzen Welt haben sich an einem gemeinsam mit der EORTC konzipierten Educational Day und 2.5 Tagen wissenschaftlichen Programms mit den neuesten Entwicklungen in der Neuroonkologie auseinandergesetzt. Highlights waren die Präsentationen der Phase II/III Daten der CATNON, NCIC CE.6 EORTC 26062, EORTC 26101 und TAVAREC Studien begleitet von zahlreichen Interaktionen im gastlichen Konferenzzentrum im Rosengarten Mannheim und am EANO Abend im Rittersaal des Heidelberger Schlosses.

Eine Übersicht unserer aktuellen Fortbildungen und Veranstaltungen finden Sie unter: www.klinikum.uni-heidelberg.de/Veranstaltungen.138928.0.html

UNSERE REGELMÄßIGEN REGIONALEN UND (INTER) NATIONALEN FORTBILDUNGEN ERÖFFNEN MITARBEITERN, EXTERNEN KOLLEGEN, EXPERTEN DES NCT, DKFZ UND UNIVERSITÄTSKLINIKUMS SOWIE GELADENEN SPRECHERN DIE MÖGLICHKEIT, ASPEKTE INTERDISZIPLINÄRER PATIENTENVERSORGUNG UND FORSCHUNG IN DER NEUROLOGIE ZU PRÄSENTIEREN UND DISKUTIEREN.



7. AMBULANTE PATIENTENVERSORGUNG

Die Abteilung Neurologie und Poliklinik bietet verschiedene, spezialisierte Ambulanzen für die ambulante Versorgung von Patienten mit neurologischen Fragestellungen an. In unseren Ambulanzen erfolgt eine hochspezialisierte Diagnostik, Beratung und Therapie von gesetzlich versicherten, Wahlleistungs- und internationalen Patienten. In 2015 betreuten und behandelten wir in unserer **Notfallambulanz** und unseren **10 Spezialambulanzen** >23.800 ambulante **Patienten**.

Spezialisierte Teams aus Medizin und Pflege erörtern- interprofessionell und bei Bedarf aufgrund der besonderen Struktur der Kopfklinik interdisziplinär- gemeinsam mit den Patienten die spezifischen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. Zudem wird die Teilnahme an aktuellen klinischen Studien geprüft. So wird die Behandlung für jeden Patienten individuell geplant und nach den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen durchgeführt. Wir behandeln unsere Patienten nach internen Standards und den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der European Association for Neurooncology (EANO) und der European Stroke Organization (ESO). Es existiert eine räumlich und strukturell enge Zusammenarbeit mit zahlreichen Abteilungen und Kliniken des Universitätsklinikums, u.a. mit der Neuroradiologie als Teil der Neurologischen Klinik, der Klinik für Neurochirurgie, den Abteilungen für Radioonkologie und Anästhesiologie, dem Institut für Humangenetik, der Augen-, Hals-Nasen-Ohren-, Kinder-, Haut- und Psychosomatischen Klinik sowie der Klinik für Innere Medizin.



Spezialambulanzen unserer Abteilung

Die Schwerpunkte der ambulanten Versorgung werden durch unsere **Notfall-, Neuroonkologische, Neurovaskuläre** und **Neuroimmunologische Ambulanzen** erbracht. Des Weiteren beraten wir unsere Patienten in Spezialambulanzen für Bewegungsstörungen, Botulinumtoxin-Therapie, Epilepsie, Amyloidose, Kopfschmerzen sowie neurogenetische und neuromuskuläre Erkrankungen.



7. 1. NEUROLOGISCHE NOTFALLAMBULANZ

† Prof. Dr. S. Nagel 🕒 24/7 📞 06221 - 56 72 11

Die interdisziplinäre Notfallambulanz der Kopfklinik übernimmt die Erstversorgung von Patienten mit akuten Erkrankungen, die eine sofortige Diagnostik oder Therapie benötigen. Patienten der Kliniken für Neurologie, Neurochirurgie, Hals-Nasen-Ohren und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie sowie der Klinik für Augenheilkunde werden hier durch ein multiprofessionelles Arzt- und Pfl egeteam versorgt. Das interdisziplinäre Konzept mit Dienstärzten aller Fachrichtungen in einer Notambulanz ermöglicht eine schnelle und kompetente Versorgung von Erkrankungen und Verletzungen im Kopfbereich. Das ärztliche neurologische Team arbeitet in einem Drei-Schichtsystem, wobei immer mindestens ein/e Arzt/Ärztin vor Ort ist.

In der Notfallambulanz ist ggf. sogar eine umfassende und fortlaufende intensivmedizinische Überwachung möglich (u.a. EKG, Sauerstoffsättigung, Blutdruck und gegebenenfalls Beatmung). Ultraschalluntersuchungen zur Überprüfung der Durchgängigkeit der hirnversorgenden Gefäße können bereits in der Notfallambulanz vorgenommen werden. Die enge räumliche Nachbarschaft zur Abteilung für Neuroradiologie stellt rund um die Uhr die Verfügbarkeit aller modernen Diagnoseverfahren sicher (z.B. Computertomographie, Kernspintomographie und Angiographie).

In den letzten 10 Jahren kam es zu einer ca. 30%-igen Steigerung der Patientenvorstellungen. Der häufigste neurologische Notfall ist der Schlaganfall mit über 2.000 neuen Patienten pro Jahr. Zeit ist ein kritischer Faktor, weshalb alle Patienten entsprechend ihrer Dringlichkeit (Triage System) und wo immer möglich nach Standardprozeduren versorgt werden. In der Notfallambulanz werden die wichtigen Akuttherapien beim ischämischen Schlaganfall - Lysetherapie und katheterbasierte mechanische Thrombektomie, aber auch Studientherapien- initiiert. In 2015 wurde die Fallzahl der endovaskulären Schlaganfalltherapie verdoppelt und überstieg erstmals die Zahl der Patienten, die alleine i.v. lysiert wurden. Weitere häufige neurologische Krankheitsbilder sind Kopfschmerz- und Schwindelsyndrome sowie Epilepsien. Ca. 30% der Patienten werden nach der Erstversorgung stationär in unserer Klinik weiterbehandelt. Über 50% können in die ambulante Weiterbehandlung entlassen werden und weitere 20% werden von benachbarten Abteilungen oder Krankenhäusern weiterversorgt.

7. 2. NEUROONKOLOGISCHE AMBULANZ

† Prof. Dr. M. Platten, Dr. M. Vogt-Schaden, Prof. F. Winkler, PD Dr. A. Wick, Prof. Dr. W. Wick; Studienassistentinnen: Andrea Dormann, Marion Laumann, Madlen Rädels, Barbara Stöhr ☎ Montag – Freitag ☎ Kopfklinik 06221 - 56 75 10 (Regelleistungspatienten) / 06221 - 56 75 04 (Wahlleistungspatienten); NCT 06221 - 56 60 86

Ambulante Patienten mit Tumorerkrankungen des Gehirns und Rückenmarks sowie Tumoren des peripheren Nervensystems werden in der Neuroonkologischen Ambulanz des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT, Leitstelle C) interdisziplinär von Fachärzten für Neurologie, Neurochirurgie und Radioonkologie betreut. Weitere, vor allem für Zweitmeinungen vorgesehene Sprechstunden finden im ersten OG der Kopfklinik statt. Entsprechend internationaler klinischer und wissenschaftlicher Standards werden für jeden Patienten das für ihn beste Therapiekonzept festgelegt und die Nachsorgeuntersuchungen einschließlich sozialmedizinischer Aspekte geplant. In täglich zweimal stattfindenden neuroradiologischen Demonstrationen werden alle internen und externen Bildgebungen gemeinsam diskutiert; in enger Absprache (Offline Board) und dem wöchentlich stattfindenden, interdisziplinären Neuroonkologischen Tumorboard werden mit Vertretern aller Neurofächer und der Radioonkologie individuelle Behandlungspläne für jeden Patienten erarbeitet und abgestimmt.

Alleinstellungsmerkmale unserer Neuroonkologie sind die Angebote innovativer, klinischer Studien, die Option molekularer Stratifizierung und die hohe Dichte an ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitarbeiter, die sich dieser seltenen aber gravierenden Erkrankungen annehmen. Aus diesem Grund werden seit Jahren steigende Zahlen von Patienten beraten, therapiert und betreut. Besonders schwerwiegende oder aufwändige Verläufe können auf der neuroonkologischen Spezialstation behandelt werden. In 2015 haben sich >1.000 Patienten neu vorgestellt und >3.500 Patientenbesuche stattgefunden.



7.3. NEUROVASKULÄRE AMBULANZ

‡ *PD Dr. Solveig Horstmann, Prof. Dr. Bösel, Prof. Dr. Gutschalk, Prof. Dr. S. Nagel, Prof. Dr. P. Ringleb, PD Dr. Rizos* 🕒 *Montag bis Freitag* 📞 *06221 - 56 75 10 (Regelleistungspatienten) / 06221 - 56 76 00 (Wahlleistungspatienten)*

Die Neurovaskuläre Ambulanz betreut Patienten mit komplexen neurovaskulären Problemen (u.a. Stenosen der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien, Dissektionen, Aneurysmen, Kavernomen, arterio-venösen Malformationen). Neben der initialen Diagnostik werden weiterführende Therapiekonzepte unter Einschluss der konservativen und operativen Therapiemöglichkeiten sowie sekundärpräventiver Maßnahmen oft in interdisziplinärer Diskussion mit den Neuroradiologen und Neurochirurgen festgelegt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die konsiliarische Unterstützung niedergelassener Kollegen anderer Fachdisziplinen (u.a. Gefäßchirurgie und Angiologie) bei der Indikationsstellung für gefäßrekonstruktive Eingriffe (z.B. Stenting). Die Sprechstunde wird in enger Anknüpfung an das neurosonologische Labor (Dopplerlabor) durchgeführt. In 2015 haben sich mehr als 850 Patienten in unserer Neurovaskulären Ambulanz vorgestellt.

7.4. NEUROIMMUNOLOGISCHE AMBULANZ

‡ *Prof. Dr. Ricarda Diem, Prof. Dr. Brigitte Wildemann, Prof. Dr. Michael Platten, Dr. Brigitte Storch-Hagenlocher, Dr. Thorsten Lenhard, Dr. Andrea Viehöver; Studienassistentz: Ursula Aures, Heike Miethke, Ricarda Schlicksupp, Maria Lourdes Treceno* 🕒 *Montag, Dienstag, Mittwoch, Freitag* 📞 *06221 - 56-75 10 (Regelleistungspatienten), 06221 - 56 7504 (Wahlleistungspatienten)*

Im Fokus der neuroimmunologischen Ambulanz stehen Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica, Sehnervenentzündung, Autoimmunenzephalitis, entzündliche Neuropathien, Myasthenia gravis, Myositis und rheumatologische Systemerkrankungen. Wir bieten für diese Patienten ein umfassendes diagnostisches und therapeutisches Spektrum an. Zu den Leistungen zählen die ausführliche neurologische Beratung, die Auswahl geeigneter Therapiemöglichkeiten sowie die Durchführung ambulanter Therapien mit Chemotherapeutika und monoklonalen Antikörpern insbesondere in komplexen Situationen; außerdem die symptomatische Behandlung von neurologischen Störungen wie Spastik, Blasenentleerungsstörung und Fatigue. Für Patienten mit Multipler Sklerose und anderen Erkrankungen besteht die Möglichkeit einer Therapie in klinischen Studien, die den Nutzen neuer Medikamente untersuchen und unseren Patienten Zugang zu neuen, innovativen Therapien ermöglichen. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit den Abteilungen für Innere Medizin (Rheumatologie, Nierenzentrum) und Augenheilkunde. Pro Jahr werden in der Neuroimmunologischen Ambulanz ca. 800-1.000 Patienten vorgestellt. Die Neuroimmunologische Sprechstunde ist von der Deutschen Gesellschaft für Multiple Sklerose (DMSG) als „anerkanntes MS-Zentrum“ zertifiziert und wurde in den Jahren 2014 und 2015 von der Zeitschrift Focus zu den Top-Zentren für MS gezählt.



7. 5. AMYLOIDOSE- AMBULANZ

† Prof. Dr. E. Hund, Dr. J. Purrucker 🕒 *Nach Vereinbarung* 📞 *06221 - 56 80 09*

Die Neurologische Klinik ist Bestandteil des Amyloidose-Zentrums der Universität Heidelberg. Das Amyloidose-Zentrum unter Leitung von PD Dr. med. S. Schönland und PD Dr. med. U. Hegenbart (Medizinischen Klinik V) bietet fächerübergreifende medizinische Kompetenz in Diagnostik und Therapie von Patienten mit Amyloidosen. Enge Zusammenarbeit im Rahmen klinischer und wissenschaftlicher Projekte besteht mit den Abteilungen für Neuroradiologie (MR-Neurographie, Dr. J. Kollmer) und Kardiologie (Prof. Dr. A. Kristen).

Einen Schwerpunkt bildet seit vielen Jahren die Behandlung von Patienten mit familiärer Amyloidpolyneuropathie (TTR-FAP). Es werden aber auch zahlreiche Patienten mit Polyneuropathien im Rahmen anderer Amyloidosen, z.B. systemischen und lokalen Leichtketten-Amyloidosen (AL-Amyloidosen) betreut. Primärer Ansprechpartner für Neuvorstellungen ist die Amyloidose-Ambulanz an der Medizinischen Klinik V (Tel.: 06221- 56 8009, Fax: 06221- 56 4659).

Nach Diagnosestellung werden Patienten in der Regel alle 6 Monate, in Einzelfällen auch in längeren Intervallen im Rahmen der Therapie begleitet. Wichtiger Bestandteil der Verlaufsuntersuchungen bilden elektrophysiologische Untersuchungen, z.B. die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit. Alle Fälle werden in einer Amyloidose-Konferenz mit den anderen Fachdisziplinen abgestimmt. In 2015 waren 90 Patienten in der Amyloidose-Ambulanz vorstellig.

7. 6. AMBULANZ FÜR BEWEGUNGSSTÖRUNGEN

† *Dr. M. Kloss, Dr. Heike Jacobi, Prof. Dr. S. Nagel, Dr. A. Viehöver, PD Dr. M. Weiler*
🕒 *Montag bis Freitag ☎ 06221 – 56 75 10*

In der Ambulanz für Bewegungsstörungen werden Patienten mit Morbus Parkinson, atypischen Parkinson-Syndromen (Multisystematrophie, Progressive supranukleäre Blickparese, Korticobasale Degeneration), Tremor-Syndromen, Dystonien, Gangstörungen (z.B. vaskulär, Normaldruckhydrozephalus), Myoklonus, Tic-Störungen, Chorea, Ataxie und hereditäre spastische Spinalparalyse diagnostisch und therapeutisch betreut. Dabei bieten wir ein umfassendes diagnostisches Spektrum, inklusive Elektrophysiologie und Tremoranalyse an.

SPRECHSTUNDE FÜR TIEFENHIRNSTIMULATION (OPERATIVE THERAPIE VON BEWEGUNGSSTÖRUNGEN)

† *Dr. M. Kloss* 🕒 *Donnerstag ☎ 06221 – 56 75 10*

In enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurochirurgie sind Schwerpunkte dieser Sprechstunde die Indikationsstellung zu einer Tiefenhirnstimulation und die Nachbetreuung von Patienten mit einem bereits implantierten Tiefenhirnstimulator. Die Tiefenhirnstimulation hat sich in den letzten Jahren zu einer bedeutenden Behandlungsoption in der Therapie vom Morbus Parkinson, dem essentiellen Tremor und von Dystonien (z.B. Torticollis) entwickelt. Je nach Art der Erkrankung wird ein spezieller Zielpunkt im Gehirn ausgewählt, wobei in jeder Hirnhälfte jeweils eine dünne Elektrode implantiert wird. Diese werden mit einer Kabelverlängerung unter der Haut mit einem batteriebetriebenen Impulsgeber verbunden. Eine kontinuierliche Stimulation der verschiedenen Hirnbereiche blockiert Signale, die typische behindernde Krankheitssymptome, wie zum Beispiel Zittern beim M. Parkinson, auslösen.

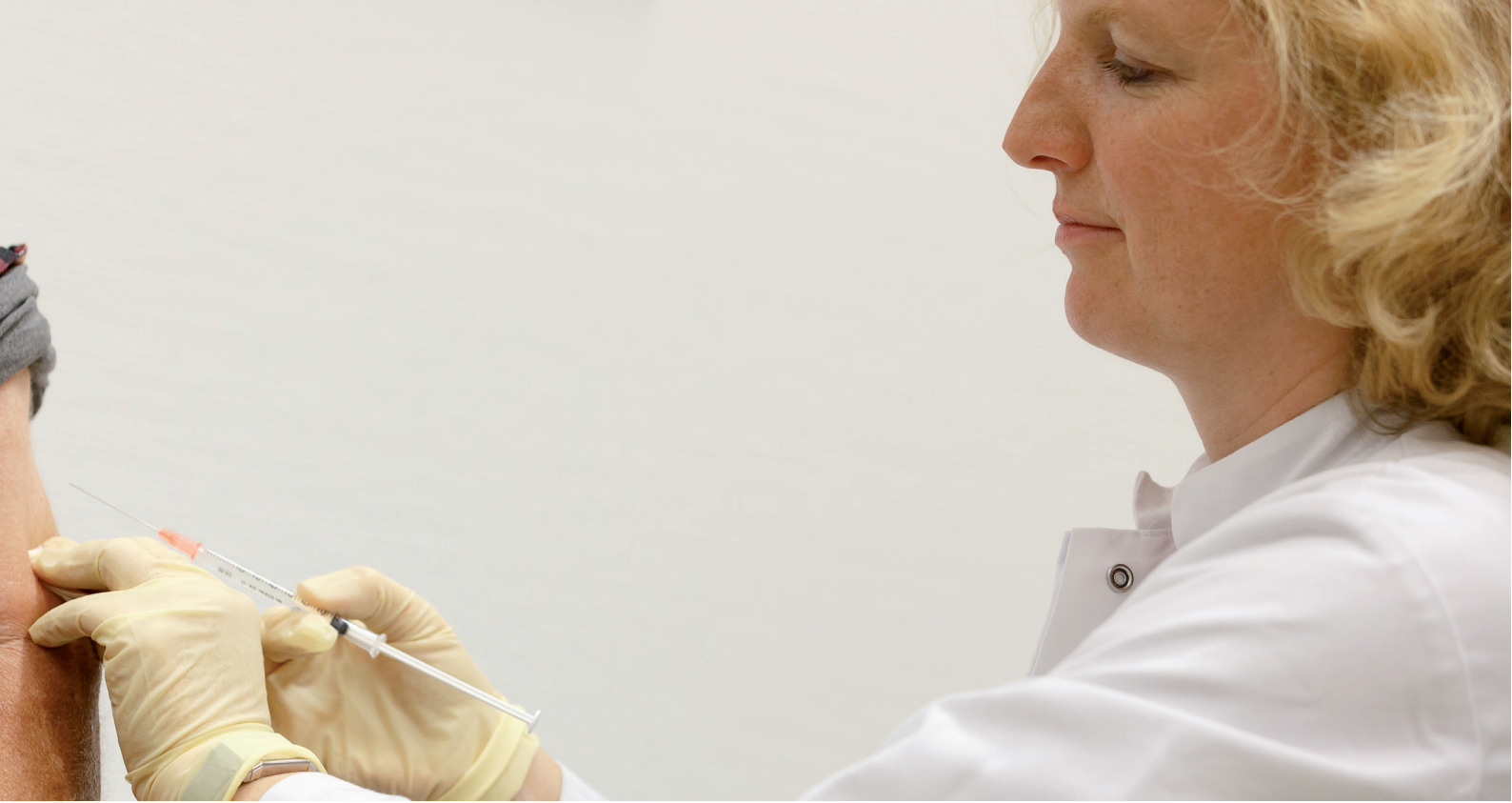
7. 7. AMBULANZ FÜR BOTULINUMTOXIN-THERAPIE

† *Dr. M. Kaltenmaier, Dr. A. Viehöver, PD Dr. A. Wick* 🕒 *Montag ☎ 06221 – 56 75 10*

Durch die langjährige Erfahrung unserer vom Arbeitskreis Botulinumtoxin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zertifizierten Mitarbeiter können wir unseren Patienten diverse hochqualifizierte Behandlungsmöglichkeiten mit Botulinumtoxin anbieten.

Botulinumtoxin ist ein hochpotentes Nervengift, das die Erregungsübertragung von Nervenzellen zum Muskel hemmt. Überaktive Muskelgruppen können durch Botulinumtoxin gezielt geschwächt werden, um so Bewegungsstörungen sowie funktionelle Fehlstellung zu reduzieren.

In unserer Ambulanz werden alle häufigen neurologischen Indikationen wie Schiefhals (Torticollis spasticus, cervikale Dystonie), Verkrampfung der Gesichtsmuskulatur (Spasmus hemifacialis, Blepharospasmus) sowie die Spastik nach Schlaganfall oder bei



Multipler Sklerose behandelt – letztere in der Regel unter Ultraschallkontrolle. Auch die chronische Migräne mit mehr als acht Attacken pro Monat kann mit Botulinumtoxin behandelt werden. Zudem kann die Behandlung bei weiteren, selteneren Erkrankungen wie z.B. Schreibkrampf, übermäßige Speichelproduktion und Kieferbewegungsstörungen wirksam sein. In der Ambulanz werden 1.200 Patienten pro Jahr behandelt.

7. 8. EPILEPSIE- AMBULANZ

† Prof. Dr. A. Gutschalk, Dr. B. Storch-Hagenlocher, Prof. Dr. F. Winkler

🕒 Freitag 📞 06221 – 56 75 10

Unsere Epilepsie-Spezialambulanz richtet sich vor allem an Menschen mit einer noch unklaren oder schwierig zu behandelnden Epilepsieerkrankung. Epileptische Anfälle zählen zu den häufigsten neurologischen Symptomen überhaupt, doch die richtige Behandlung setzt ein Verständnis der individuellen Ursache voraus, und erfordert daher nicht selten eine besondere Expertise. Wir bieten daher vor allem Zweitmeinungen an, und betreuen Patienten mit besonders schwierigen Epilepsiesyndromen auch selbst. In der Regel wird einmal ein Elektroenzephalogramm (EEG) in unserer neurologischen Poliklinik durchgeführt, und wir beurteilen ggf. schon vorhandene MRT-Bildgebung des Gehirns. In einzelnen Fällen führen wir in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neuroradiologie spezielle Epilepsie-MRT-Sequenzen durch, was aufwändig ist, aber oft die Ursache der Erkrankung aufzeigt und auch Aufschluss über weitergehende Therapieoptionen (wie z.B. die Epilepsiechirurgie durch die Neurochirurgie) bringen kann. Durch die enge Zusammenarbeit mit diesen Fachrichtungen, sowie der Kinder- und Jugendmedizin, können wir eine umfassende Beratung und Betreuung von Epilepsie-Patienten anbieten. Am Ende soll für jeden Patienten eine klare Empfehlung für die notwendige Therapie und- wenn nötig- weiterführende Diagnostik stehen. Auch sozialmedizinische Aspekte wie Beruf und Fahrtauglichkeit liegen in unserem Fokus. Im Jahr 2015 wurden 300 Neuvorstellungen und 210 Patienten wiederholt gesehen.

7. 9. NEUROLOGISCHE KOPFSCHMERZ-AMBULANZ

† PD Dr. A. Wick 🕒 *Mittwoch* 📞 *06221 – 56 75 10*

Das Erkrankungsspektrum umfasst vergleichsweise häufige Kopfschmerzarten wie Migräne oder Spannungskopfschmerz, aber auch seltene Kopfschmerzen wie den Cluster-Kopfschmerz und andere trigeminoautonome Kopfschmerzen. Das Leistungsspektrum unserer Ambulanz umfasst:

- Allgemeine Beratung und Information bei therapieresistenten, unklaren oder komplexen Kopf- und Gesichtsschmerzerkrankungen
- Erarbeitung von individuellen Therapiekonzepten
- Weiterführende Diagnostik
- Botulinumtoxin-Therapie der chronischen Migräne
- Möglichkeit des Einschlusses in klinische Studien mit neuartigen Therapiekonzepten

Es besteht eine enge Kooperation mit der Ambulanz für operative Schmerztherapie der Neurochirurgischen Universitätsklinik und des Schmerzzentrums der Anästhesiologischen Klinik. Pro Jahr werden in der Neuroonkologie Ambulanz etwa 300 Patienten vorstellig, davon sind etwa 200 Patienten-Neuvorstellungen, 100 Patienten kommen zur Wiedervorstellung.

7. 10. NEUROGENETISCHE AMBULANZ

† Dr. B. Storch-Hagenlocher, Dr. T. Lehnhard 🕒 *Dienstag* 📞 *06221 – 56 75 10*

Aufgabe der neurogenetischen Ambulanz ist die Diagnostik und Mitbetreuung von Patienten mit manifesten neurogenetischen Erkrankungen, sowie die frühe Diagnostik bei familiären genetischen Erkrankungen. In enger Kooperation mit dem Institut für Humangenetik, sowie der Augenklinik, Hals-Nasen-Ohren-, Kinder- und Haut-Klinik, der Psychosomatischen Klinik und der Inneren Medizin wird eine umfassende klinische interdisziplinäre ambulante Diagnostik angeboten. In Kooperation mit der Abteilung für Neuroradiologie stehen neben elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden umfassende Möglichkeiten der Bildgebung sowohl des zentralen Nervensystems wie auch der peripheren Nerven und der Muskeln zur Verfügung. Die krankheitsspezifische molekulargenetische Charakterisierung im Blut erfolgt in hochspezialisierten Laborzentren.

In dieser Sprechstunde stellen sich Patienten mit sehr heterogenen genetisch determinierten neurologischen Erkrankungen vor (Chorea Huntington, Ataxien, Dystonien, Mitochondriopathien und myotone Dystrophien). Im Vordergrund steht die Beratung der Patienten und ihrer Familien sowie die Einleitung und Überwachung symptomatischer Therapien und eine interdisziplinäre Weiterbetreuung. Zusätzlich unterstützen unsere Mitarbeiter der Neuropsychologie und Sozialarbeit die Patienten bei psychosozialen und sozialrechtlichen Fragen.

7. 11. NEUROMUSKULÄRE AMBULANZ

† Prof. Dr. A. Gutschalk, PD Dr. M. Weiler ☎ Montag bis Freitag ☎ 06221 – 56 75 10

Die Neuromuskuläre Ambulanz widmet sich der Erkennung und Behandlung neuromuskulärer Erkrankungen. Diese bilden den Überbegriff für eine große Gruppe verschiedenster, oft sehr unterschiedlich verlaufender Krankheiten, von denen derzeit geschätzte 850 verschiedene Formen bekannt sind. Das klinische Spektrum ist breit gefächert und reicht von Polyneuropathien über Motoneuronerkrankungen bis hin zu Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte, der Myopathien und Mitochondriopathien. Neben einer ausführlichen Anamnese und klinisch-neurologischen Untersuchung gehören typischerweise neurophysiologische Funktionstests von Nerven und Skelettmuskulatur mittels Elektroneurografie (ENG), Elektromyografie (EMG), evozierter Potenziale (EP), Reflexdiagnostik u.a.m. zum Repertoire der Zusatzdiagnostik. Konsequenterweise besteht eine enge Verzahnung mit dem klinisch-neurophysiologischen Labor.

Zudem sind auch moderne bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomografie (MRT) peripherer Nerven und Muskeln diagnostisch relevant. Üblicherweise werden auch Nerven- und Muskelbiopsien in dieser Ambulanz durchgeführt. Es besteht ein regelmäßiger interdisziplinärer Austausch mit der hiesigen Medizinischen Klinik (Kardiologie, Rheumatologie, Sportmedizin) und der Abteilung Neuroradiologie. Die Neuromuskuläre Ambulanz ist als Teil des Neuromuskulären Zentrums Rhein-Neckar von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM) zertifiziert. Pro Jahr sehen wir ca. 1.000 Patienten, davon 500 Neuovorstellungen, in der Neuromuskulären Ambulanz.





8. STATIONÄRE PÄTIENTENVERSORGUNG

Auf insgesamt 5 Stationen mit 84 Betten in der Kopfklinik behandeln wir >8.400 stationäre Patienten pro Jahr. Ärztliche Mitarbeiter der Neurologie betreuen außerdem zwei Außenstationen im Kreiskrankenhaus Bergstraße in Heppenheim und in der GRN-Klinik Sinsheim (8+24 Betten) mit dem Fokus auf der Behandlung neurovaskulärer Erkrankungen.

Ein **interdisziplinäres Team** aus Ärzten und spezialisierten Pflegemitarbeitern versorgt und betreut unsere Patienten und sichert den reibungslosen und fachübergreifenden Behandlungsablauf. Physio- und Ergotherapeuten und Logopädinnen entwickeln individuell abgestimmte Behandlungskonzepte für unsere stationären Patienten. Das Patientenmanagement der Neurologie koordiniert – in enger Abstimmung mit unseren Ärzten und Pflegekräften – die stationäre Aufnahme und Entlassungen unserer Patienten. Das Team der medizinischen Dokumentation unterstützt und entlastet unsere Ärzte von Dokumentationsaufgaben in den Bereichen DRG-Controlling und ambulante Leistungserfassung.

NEURO-
ONKOLOGISCHE
STATION (N1)

22 Betten
Ebene 03

STATION
FÜR ALLGEMEINE
NEUROLOGIE
(N2)

20 Betten
Ebene 00

PRIVAT-
STATION (N3)

10 Betten
Ebene 00



INTENSIV-
STATION (N4)

12 Betten
Ebene 99

STROKE UNIT
(N5)

20 Betten
Ebene 03

Unsere Stationen im Überblick



8. 1. NEURO 1 NEUROONKOLOGISCHE STATION

📍 *Aktuell: Prof. Dr. S. Nagel* 📍 *Kopfambulanz, Ebene 03* 📞 *06221 – 56 75 18 oder 56 57 19*
 📞 *06221 – 56 58 36* 🕒 *Besuchszeiten: 12:00-22:00 Uhr*

Auf der Neuroonkologischen Station (22 Betten) betreut rund um die Uhr ein interdisziplinäres Team Patienten mit Tumorerkrankungen des Gehirns und Rückenmarks sowie Tumoren des peripheren Nervensystems. Das Team setzt sich aus Ärzten der neurologischen, onkologischen und strahlentherapeutischen Fächer sowie spezialisierten Mitarbeitern der Pflege, Neuropsychologie/Pschoonkologie, Physio-/Ergotherapie und Sozialarbeit zusammen. Das Pflegepersonal ist besonders für die Versorgung von Tumorkranken sowie die Organisation der ambulanten Nachbetreuung ausgebildet. Neben der spezifisch auf den Tumor gerichteten Therapie nehmen sich unsere Mitarbeiter auch der Begleitprobleme der Hirntumorerkrankung (z.B. kognitive Einschränkungen, Anfälle, Fatigue) und ihrer Behandlung an. Fokus sind prä- und postoperative Abklärung, Therapie von fortgeschrittenen zerebral metastasierten Krebserkrankungen und Hirntumorerkrankungen, Notfallmaßnahmen und die Verabreichung mittelgradig-komplexer stationärer Chemotherapie und Supportivbehandlung.

8. 2. NEURO 2 STATION FÜR ALLGEMEINE NEUROLOGIE

📍 *Aktuell: Prof. Dr. Ricarda Diem* 📍 *Kopfambulanz, Ebene 00* 📞 *06221 – 56 75 44*
 📠 *06221 – 56 45 23* 🕒 *Besuchszeiten: 12:00 – 20:00 Uhr*

Wir diagnostizieren und behandeln auf unserer Station für Allgemeine Neurologie (Neuro 2) mit 20 Betten ein sehr breites Spektrum neurologischer Krankheitsbilder. Die häufigsten Erkrankungen sind Entzündungen des zentralen oder peripheren Nervensystems (u.a. Multiple Sklerose, bakterielle und virale Entzündungen), Epilepsien, neurodegenerative Erkrankungen (u.a. Parkinson Syndrom und Muskelerkrankungen) und Patienten mit Schlaganfällen nach der Akutbehandlung. Die Station betreut auch Patienten, bei denen endovaskuläre Behandlungen (Coiling zerebraler Aneurysmata, Embolisation von Gefäßfisteln) durchgeführt werden. In Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik erfolgt die Indikationsstellung für eine Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson und anderen Bewegungsstörungen sowie die postoperative Einstellung.

Das Team umfasst Ärzte und spezialisierte Mitarbeiter der Pflege, Physio- und Ergotherapie, Logopädie, Neuropsychologie und Sozialarbeit. Neben elektrophysiologischen und neurosonologischen Methoden bestehen umfassende Möglichkeiten der Labor Diagnostik einschließlich differenzierter Nervenwasseruntersuchungen. Durch eine enge Kooperation mit der Abteilung für Neuroradiologie stehen modernste bildgebende Verfahren (CT, MRT, Angiographie) jederzeit zur Verfügung. Die Therapien umfassen neben medikamentösen Behandlungen auch invasive Therapien, wie den Plasmaaustausch in Kooperation mit der Blutbank.



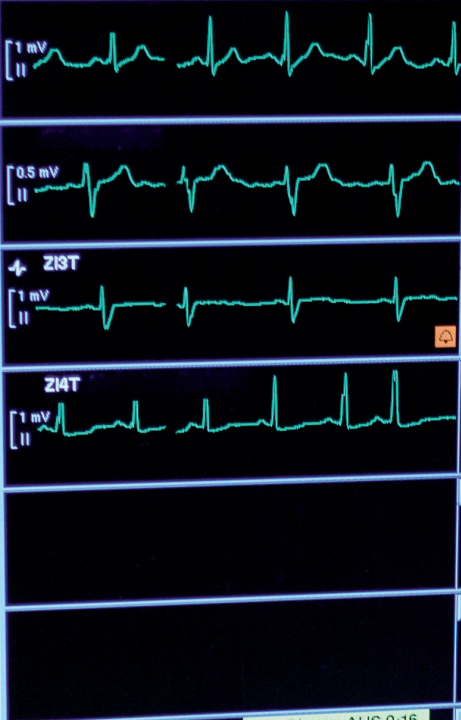


Einsicht	Konfiguration	A/E/V	Hilfe
Neulernen	Regist.	Drucken	Alarmstopp
Ansicht	Ereig. speich.		



Alle Alarme AUS 0:16

HF	87
ART	129
82	59
SpO2	98
PLS	87
ICP	10
CPP	73
NBP S	128
mmHg	
M	89
D	70
01:00	
RESP	11



KONT	RE
HF	99
ART	113/ 6
SpO2	99
KONT	RE
HF	70
ART mmHg	138/ 9
SpO2	100
KONT	RE
HF	58
SpO2	98
NBP mmHg	129/ 77
KONT	RE
HF	79
ART	123/ 59
SpO2	99
KONT	RE

3F
4F



Alle Alarme AUS 0:16

KONT	RE
HF	87
ART	129/ 59
SpO2	98

Bereit

Dräger

ICS21

INT2

26-Sep-2016 08:30

ALL ISOL ÜBERW

BETRIEBS-UND LA



1 5T
2 6
3T 8T
4T

8. 3. NEURO 3 NEUROLOGISCHE PRIVATSTATION

† Prof. Dr. W. Wick • Kopfklinik, Ebene 00 ☎ 06221 – 56 75 41
📞 06221 – 56 45 21 🕒 Besuchszeiten: 12:00 – 20:00 Uhr

Auf der Neuro 3 (10 Betten) werden Wahlleistungspatienten mit entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Epilepsien, Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der Muskulatur, sowie neurovaskuläre Erkrankungen behandelt. Die Diagnostik erfolgt mittels elektrophysiologischer und neurosonologischer Methoden sowie Analysen des Nervenwassers. Bildgebende Verfahren wie CT, MRT und Angiographie kommen in der Abteilung für Neuroradiologie zum Einsatz. Die Therapien umfassen neben den medikamentösen Behandlungen auch invasive Verfahren, wie die Implantation von Hirnschrittmachern bei Parkinson-Patienten in Kooperation mit der Klinik für Neurochirurgie.



8. 4. NEURO 4 INTENSIVSTATION 2

† Prof. Dr. J. Bösel, Dr. S. Schönenberger • Kopfklinik, Ebene 99 ☎ 06221 – 56 35614
📞 06221 – 56 46 71 🕒 Besuchszeiten: 14:30 – 17:00 Uhr

Auf unserer Intensivstation (12 beatmungsfähige Bettplätze) werden Patienten mit schwersten zerebrovaskulären Erkrankungen wie raumfordernden ischämischen Hemisphären-, Hirnstamm- oder Kleinhirnfarkten, schweren Hirnvenen- und Sinusthrombosen, intrazerebralen Blutungen und Subarachnoidalblutungen behandelt. Hinzu kommen Epilepsien (Anfälle, Status epilepticus), periphere Nervenerkrankungen (Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie) und entzündliche Erkrankungen (Meningitis, Enzephalitis). Aufgrund von erhöhtem intrakraniellen Druck oder respiratorischer

Insuffizienz sind über 70% aller Patienten beatmungspflichtig. Die Station ist eine interdisziplinäre Abteilung mit enger Zusammenarbeit mit der Neurochirurgie und Neuroradiologie, sowie zwei bis drei Belegbetten der Anästhesie. Ein Team hochspezialisierter Ärzte und Pflegekräfte arbeiten in einem modifizierten Drei-Schichtmodell. Neben der intensivstationären Versorgung obliegt ihnen auch die Versorgung instabiler Patienten in der Notfallambulanz, die Begleitung endovaskulärer Interventionen, die Durchführung von Muskel-, Nerv- und Hautbiopsien, die Anlage von zentralvenösen Zugängen für andere Stationen und – in Zusammenarbeit der Anästhesie – die Übernahme von Reanimationseinsätzen in der gesamten Kopfklinik. Die Belegungszahlen der Intensivstation konnten kontinuierlich gesteigert werden, vor allem durch Maßnahmen zur Verkürzung der Liegezeiten und durch eine Steigerung der interventionell-neuroradiologischen Aktivität: In 2010 hatten noch 454 Patienten eine durchschnittlichen Liegezeit von 10-12 Tagen, in 2015 waren es 676 Patienten mit einer durchschnittlichen Liegezeit von 8-9 Tagen.

8. 5. NEURO 5 STROKE UNIT UND WACHSTATION

† Prof. Dr. P. A. Ringleb; aktuell: PD Dr. M. Weiler ☛ Kopfklinik, Ebene 03

☎ 06221 – 56 38127 📠 06221 – 56 49 52 🕒 Besuchszeiten: 14:30 – 19:00 Uhr

Die Stroke Unit und Wachstation wurde 1998 als eine der ersten Spezialstationen zur Behandlung von Schlaganfall-Patienten in Baden Württemberg eröffnet. Über mehrere Zwischenstufen wurde sie bis zum Jahr 2009 auf zuletzt 20 Überwachungsbetten ausgebaut. Alle Betten sind an eine zentrale Überwachungsanlage angeschlossen, was die kontinuierliche Überwachung der Herz-Kreislauffunktionen inklusive arterieller Blutdruckmessungen ermöglicht.

Mit hohem personellem und technischem Aufwand werden auf der Stroke Unit vor allem Schlaganfall-Patienten in der Akutphase umfassend betreut. Wichtige Ziele der Behandlung auf dieser Station sind die ätiologisch orientierte Akuttherapie und Sekundärprävention, die Vermeidung bzw. adäquate Behandlung potentieller Komplikationen, und eine individuell abgestimmte frühzeitige Rehabilitation. Darüber hinaus werden auch überwachungspflichtige Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen behandelt.

Damit der Leistungsanspruch an die Stroke Unit erfüllt werden kann, ist ein engagiertes, multiprofessionelles Team aus Pflegemitarbeitern, Physiotherapeuten, Logopädinnen, Ergotherapeuten, Psychologen, Sozialarbeitern und Ärzten verschiedener Fachdisziplinen notwendig. Durch interne und externe Weiterbildungen wird ein hohes Wissensniveau erzeugt und erhalten. Die ärztliche Versorgung wird über ein Drei-Schicht-System und eine erfahrene Stationsärztin auf Facharztniveau sowie einen Oberarzt sichergestellt. Im Jahr 2015 wurden hier und auf der neurologischen Intensivstation 1369 akute Schlaganfall-Patienten behandelt, davon 948 Patienten mit Hirninfarkt und 188 Patienten mit Hirnblutung.



8. 6. PHYSIOTHERAPIE, ERGOTHERAPIE UND PHYSIKALISCHE THERAPIE

† Beate Arnold, Nicole Berberich, Birgit Drüke, Edith Frank, Brigitte Haller, Gerd Homma, Maria Karch, Claudia Keresztes, Marcel Mann, Adelheid Scherrmann, Marion Schnurr, Guido Stocker, Sabina Weidtmann

🕒 7:30-16:00 Uhr 📞 06221 – 56 36952

In der Neurologie arbeiten 10 Physiotherapeuten, 2 Masseur und 2 Ergotherapeuten in kleinen Teams auf den drei Normalstationen, der Intensivstation und der Stroke Unit. Behandelt werden Patienten, bei denen aufgrund verschiedener Grunderkrankungen Lähmungen, Gefühlsstörungen oder Gangstörungen vorliegen. Durch individuell abgestimmte Behandlungskonzepte auf neurophysiologischer Grundlage werden verlorengegangene Funktionen angebahnt und wiedererlernt, u.a. Rumpfstabilität im Sitzen und im Stand, Einsatz der betroffenen Gliedmaßen sowie Gangschulung. Die Patienten werden durch gezieltes funktionelles Training gefördert, um die größtmögliche Eigenständigkeit zu erreichen.

Bei den beatmeten und monitorüberwachten Patienten auf der Intensivstation liegt der Behandlungsschwerpunkt bei atemtherapeutischen Maßnahmen als Prophylaxe und Therapie, dem Erhalt der Gelenkbeweglichkeit und frühestmöglicher Mobilisation. Die Physiotherapie und die Ergotherapie sind maßgeblich an der Einschätzung des Rehabilitationspotentials der Patienten beteiligt.

Das Therapeutenteam unterstützt die medizinische Versorgung der Patienten durch ein umfangreiches Therapieangebot von Bobath, Vojta, Affolter, kraniosakrale Therapie, propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation, Brügger, Brunkow, Entspannungstechniken, Perfetti, Hirnleistungstraining, funktionelle Bewegungslehre, manuelle Lymphdrainage, Wärmebehandlung und Massagen.





8. 7. LOGOPÄDIE

† *Joanna Stolzenburg, Nele Wieser, Cinja Huber (ab 1.11.2016)*

🕒 7:30-16:00 Uhr 📞 06221 – 56 38164/36938

Die Aufgaben der Logopädie umfasst die Diagnose und Behandlung von Sprachstörungen (Aphasie), Sprechstörungen (Dysarthrophonie) und Kau- und Schluckstörungen (Dysphagie), die häufig Folge von neurologischen Erkrankungen sind. Untersucht werden das Sprachverständnis, die Sprachproduktion (Wortfindung, Grammatik, Aussprache), die Fähigkeit zu lesen und zu schreiben, die nicht-sprachliche Kommunikationsfähigkeit, und die Überprüfung der Atem-, Stimm- und Schluckfähigkeit.

Auf der Stroke Unit liegt der Schwerpunkt der logopädischen Behandlung insbesondere auf Diagnostik und Therapie von Schluckstörungen sowie stimulierender Methoden zur Verbesserung kommunikativer Fähigkeiten. Die Behandlung von tracheotomierten und beatmeten Patienten ist Teil der logopädischen Arbeit auf der Intensivstation.

DIAGNOSTIK ● Erfassung von Sprach-, Sprech- und Stimmstörungen bei neurologischen Erkrankungen ● Erfassung der verbliebenen Fähigkeiten, sich sprachlich und nicht-sprachlich auszudrücken ● Erfassung von Schluckstörungen mittels klinischer Befunderhebung und endoskopischer ● Schluckuntersuchung. Dies ermöglicht den Ausschluss oder Nachweis einer Aspiration; die Indikation zu Sofortmaßnahmen; die Entscheidung über die Art der Nahrungsaufnahme

LOGOPÄDISCHE BEHANDLUNG ● Behandlung von Schluckstörungen ● Aktivierung der kommunikativen und sprachlichen Möglichkeiten ● Vorbereitung auf die nachfolgenden Behandlungen in einer Rehabilitationseinrichtung oder in einer logopädischen Praxis

BERATUNG UND BETREUUNG ● Information und Anleitung von Patienten und ihren Angehörigen im Umgang mit den Störungen nach einem Schlaganfall ● Gewährleistung einer kontinuierlichen logopädischen Behandlung durch enge Zusammenarbeit mit weiterbehandelnden Akutkliniken, Reha-Zentren und ambulanten Logopäden

FORT-UND WEITERBILDUNG ● Unterricht logopädischer Störungsbilder an der Akademie für Gesundheitsberufe ● Vorlesung Neuropsychologie für Medizinstudenten (HEICUMED)

8. 8. PFLEGE

KOPFKLINIK

† *Pflegedienstleitung Kopfklinik: Harald Klöppel*

☎ 06221 – 56 67 43 ☒ 06221 – 56 55 37

NEURO 1/2/3

† *Pflegerische Stationsleitung: Marco Stenzel*

☎ 06221 – 56 75 44 (Neuro 2/3), 56 5718 (Neuro 1) ☒ 06221 – 56 45 23

NEURO 4/5

† *Pflegerische Stationsleitung: Frank Bühler*

☎ 06221 – 56 77 86 (Neuro 5) 7842 (Neuro 4) ☒ 06221 – 56 46 71

NOTFALLAMBULANZ

† *Pflegerische Leitung: Benjamin Brunn*

☎ 06221 – 56 39386

LEITSTELLE

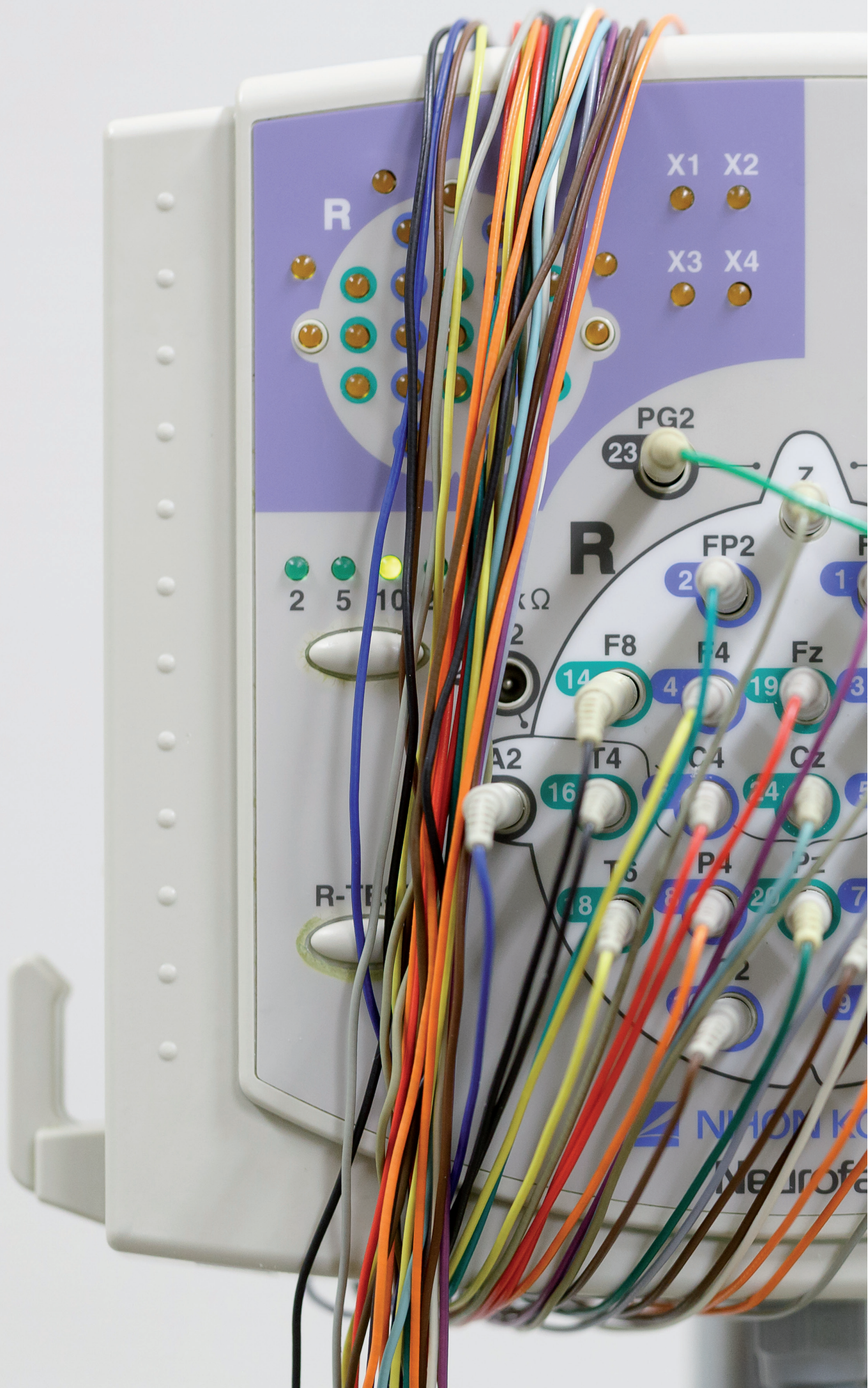
† *Pflegerische Leitung: Anja Schumann*

☎ 06221 – 56 38952

Zahlreiche Mitarbeiter des Pflegedienstes sichern den reibungslosen und fachübergreifenden Behandlungsablauf für unsere Patienten. Die Pflege arbeitet im Bereichspflegesystem in enger Kooperation mit unserem Ärzteteam. Sie wird entlastet durch Hol- und Bringdienste sowie Versorgungsassistenten.

Die rehabilitative Therapie, die im System der Zimmerpflege durchgeführt wird, hat bei uns oberste Priorität. Die pflegerischen Schwerpunkte umfassen: ● Grund-, Behandlungs- und Intensivpflege ● Prä- und postoperative Pflege ● Begleitung und Förderung von Menschen, welche durch ihre Erkrankung in Wahrnehmung, Bewegung und Kommunikation schwerst beeinträchtigt sind ● Überwachung und Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen ● Basale Stimulation ● Bobath Konzept ● Kinästhetik ● Pflegeleitlinien, Pflegeplanung und Pflegevisite ● Humane Sterbebegleitung.





X1 X2

X3 X4

PG2

23

7

R

FP2

2

2

5

10

2

2

Ω

F8

14

F4

4

Fz

19

A2

16

T4

8

C4

24

Cz

5

R-T8

T6

8

P4

8

Pz

25

2

7

NIHON KOKI

Neurofa

9. FUNKTIONSBEREICHE

Die Funktionsbereiche EEG-Labor, Klinische Neurophysiologie (EMG-Labor), Neurosonologisches Labor und Liquorlabor ermöglichen apparative Zusatzdiagnostik auf höchstem Niveau. Sie versorgen und unterstützen die Stationen und Ambulanzen unserer Abteilung sowie andere Kliniken und Fachbereiche des Universitätsklinikums.

9. 1. EEG-LABOR

† Prof. Dr. Frank Winkler 🕒 Montag bis Freitag, 08:00 - 16:00 Uhr 📞 06221 – 56 7508

Das Elektroenzephalogramm (EEG) dient in der klinischen Routine der Messung der elektrischen Aktivität der verschiedenen Gehirnregionen über Obeflächenektroden, besonders wichtig für die Diagnose oder den Ausschluss einer Epilepsie, aber auch für viele andere neurologische Krankheiten wie Bewusstseinsstörungen, Demenzen, regionale Hirnerkrankungen und Schlafstörungen. Das EEG kann so wichtige funktionelle Informationen der Gehirnaktivität liefern, die durch andere Methoden nicht erhältlich sind- einschließlich MRT-Bildgebung. Mit modernsten EEG-Maschinen werden an zwei Messplätzen in der Neurologischen Klinik eigene Patienten, aber auch solche anderer Fachdisziplinen (Neurochirurgie, und vieler weiterer Abteilungen der Kopfklinik) untersucht. Innerhalb der Neurologischen Klinik wird die Befundung von EEGs strukturiert im Rahmen von EEG-Seminaren und oberärztlichen Supervisionen vermittelt. In 2015 wurden 2.020 EEGs durchgeführt.



9. 2. KLINISCHE NEUROPHYSIOLOGIE

† *Prof. Dr. Alexander Gutschalk, PD Dr. Markus Weiler, Dr. Laura Jäger, Barbara Collins, Ilona Horn-Waldorf, Dr. sc. hum. Georges Sam, Irina Stepanov, Esther Tauberschmidt*
🕒 *Montag bis Freitag, 08:00 – 16:00 Uhr ☎ 06221 – 56 75 07 oder 56 75 20*

In der Klinischen Neurophysiologie werden verschiedene technische Funktionsprüfungen von Muskeln, Nerven, Rückenmark und Gehirn durchgeführt. Bei der Elektromyographie (EMG) wird mit feinen Nadelelektroden die elektrische Aktivität einzelner Muskeleinheiten abgeleitet. Dies ist wichtig zur Diagnose von Muskelerkrankungen, hilft aber auch bei der Einordnung von Erkrankungen der peripheren Nerven. Letztere werden direkt mit der Elektroneurographie (ENG) untersucht, wobei u.a. die sogenannte Nervenleitgeschwindigkeit bestimmt werden kann. Diese Untersuchung ist wichtig bei den häufigen Polyneuropathien und bei allen anderen Verletzungen und Erkrankungen peripherer Nerven. Mit den sogenannten evozierten Potentialen (EP) kann die Reizverarbeitung auch in Rückenmark und Gehirn untersucht werden. Hier unterscheidet man somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP), akustisch evozierte Potentiale (AEP) und visuell evozierte Potentiale (VEP). Mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) kann außerdem die motorische Reizleitung vom Gehirn bis zum Muskel untersucht werden. EP und TMS werden häufig bei der Abklärung der Multiplen Sklerose eingesetzt, aber kommen auch bei vielen anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems zur Anwendung. Schließlich werden noch einige seltener benötigte Untersuchungen durchgeführt, wie z.B. Hirnstammreflexe, polygraphische Tremoranalysen und andere Polygraphien, zum Teil kombiniert mit der Elektroenzephalographie (EEG). Die klinische Neurophysiologie untersucht Patienten der neurologischen Ambulanzen und Stationen, ebenso wie Patienten der Nachbarabteilungen, vor allem der Klinik für Neurochirurgie. Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen werden häufig auch direkt durch die Ärzte der klinischen Elektrophysiologie in der gleichnamigen Spezialambulanz betreut. In 2015 wurden insgesamt 846 Nadel-EMG, 2.549 ENG, 1.961 EP, 759 TMS und 1.557 andere Untersuchungen durchgeführt.

Wissenschaftlich werden in Kooperation mit der Abteilung Neuroradiologie unter Integration klinisch-neurophysiologischer Funktionsparameter und spezialisierter MR-bildgebender Verfahren Läsionsmuster v.a. im peripheren Nervensystem untersucht (KAPITEL 11.15). Diese schließen verschiedene Krankheitsbilder wie Immunneuropathien, toxische und traumatische Schädigungen sowie metabolische und hereditäre Erkrankungen ein. Darüber hinaus ist das Labor auf Kooperationsbasis in verschiedene klinische Studienaktivitäten am Universitätsklinikum eingebunden.

9. 3. NEUROSONOLOGISCHES LABOR

† Prof. Dr. P. A. Ringleb, Rotationsassistent, *Monika Stegmaier, Corinna Weber*

🕒 Montag bis Freitag, 08:00 – 16:00 Uhr 📞 06221 – 56 75 10

Das neurosonologische Labor führt die neurologische Ultraschalldiagnostik für die Stationen und Ambulanzen der Abteilung Neurologie sowie auch konsiliarisch für zahlreiche andere Abteilungen und Kliniken des Universitätsklinikums durch. So sind wir beispielsweise Referenzlabor für Karotisultraschall für die gefäßchirurgischen und angiologischen Kollegen. Im neurosonologischen Labor sind zwei MTAs beschäftigt. Darüber hinaus werden Rotationsassistenten ausgebildet.

Das Hauptanwendungsgebiet der neurosonologischen Techniken liegt bei den neurovaskulären Erkrankungen. Es werden vor allem Schlaganfall-Patienten, aber auch viele Patienten mit Ohrgeräuschen (Tinnitus), Schwindel, Ohnmachtsanfällen (Synkopen) untersucht. Zur Anwendung kommen sowohl akustische Methoden (Dopplersonographie) als auch optische (Duplexsonographie). Im Jahr 2015 wurde das Labor – wie auch die Stroke Unit – mit modernsten Duplex-Geräten ausgestattet.

Im Jahr 2015 wurden 2.493 Patienten untersucht, bei diesen wurden 1.787 extrakranielle Dopplersonographien, 2.362 extrakranielle Duplexsonographien, 2.575 intrakranielle Dopplersonographien und 266 intrakraniell Duplexsonographien durchgeführt. Zudem erfolgten 88 Bubble-Tests, eine Untersuchung mit der das Vorliegen eines Rechts-Links-Shunts getestet wird.



9. 4. LIQUORLABOR

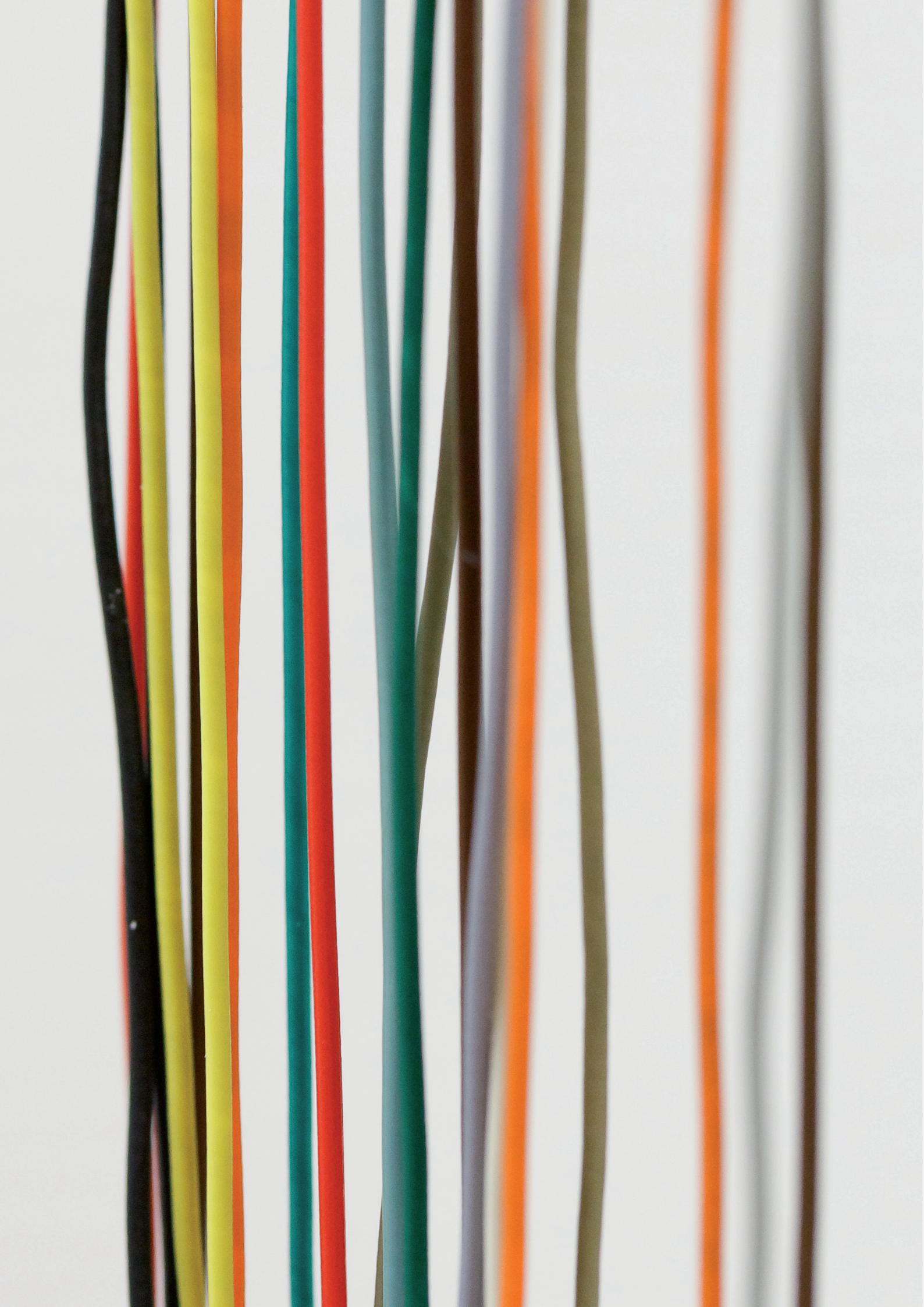
† *Dr. Brigitte Storch-Hagenlocher, Prof. Dr. Brigitte Wildemann, Dr. Marlies Vogt-Schaden, Dr. Oliver Menn, Dr. Sarah Löw, Andrea Helm, Andrea Hinger, Irina Friedmann, Silke Wolf*
 ⌚ Montag bis Freitag, 08:30 - 17:00, Probenannahme: 08:30 - 16:00 ☎ 06221 - 56 7536

Schwerpunkte der Liquordiagnostik sind zytologische Untersuchungen und differenzierte Proteinanalytik u.a. folgender Krankheitsbilder: virale und bakterielle Meningitis und Enzephalitis, Tumorzell-Aussaat in das Nervenwasser (Meningeosis neoplastica, M. carcinomatosa, M. lymphomatosa), Multiple Sklerose, Hirnblutungen, entzündlich-infektiöse oder entzündlich-autoimmunologische Erkrankungen (u.a. Neuroborreliose, Neurolues, chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie). Das erweiterte Methodenspektrum umfasst molekulare Verfahren und Nukleinsäure-Amplifikationstechniken für die Bearbeitung klinischer und wissenschaftlicher Fragestellungen, insbesondere auf den Gebieten der Entzündungen des Nervensystems und meningealen Tumoraussaat.

2003 erhielt das Labor von der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie die Anerkennung als qualifiziertes Ausbildungslabor für Liquordiagnostik und die Leiterinnen (Dr. Brigitte Storch-Hagenlocher, Prof. Dr. Brigitte Wildemann) die Anerkennung als Ausbildungsberechtigte. Seither werden innerhalb des Curriculums „Fachqualifikation Liquordiagnostik“ interessierte Mitarbeiter für den dieses Zertifikat ausgebildet.

Das Liquorlabor obliegt der neurologischen Bereichsleitung und ist seit Zentralisierung der gesamten Labordiagnostik des Universitätsklinikums im Jahr 2004 personell (medizinisch technische Assistenz) dem Zentrallabor zugeordnet. Die Zertifizierung des Speziallabors erfolgte im Rahmen der Zertifizierung und Akkreditierung des Zentrallabors erstmals 2005.

Im Liquorlabor sind eine Vollzeit- und drei Teilzeit-MTA tätig, die zytologische Beurteilung und Bewertung des integrierten Liquorgesamtbefundes erfolgt ärztlich. Zahlreiche Abteilungen des Uniklinikums als auch externe Kliniken und Ärzte nehmen die Expertise des Liquorlabors in Anspruch. Die Zahl der internen und externen Einsendungen liegt bei ca. 4.000 pro Jahr. Die deutsch- und englischsprachige Herausgabe des Standardwerks „Neurologische Labordiagnostik“; Referenzreihe Neurologie (Thieme-Verlag 2006 und 2010, Hrsg. B. Wildemann, P. Oschmann, HO. Reiber) unterstreicht die Expertise des Heidelberger Teams in Liquoranalytik.





10. KLINISCHE STUDIEN

Im Fokus unserer Tätigkeit steht die Entwicklung und Durchführung innovativer klinischer Studien. Damit eröffnen wir unseren Patienten die Chance, frühzeitig am medizinischen Fortschritt teilhaben zu können. In 2015 wurden 40 **diagnostische, therapeutische** und **präventive Studien**, einschließlich 22 aus unserer Abteilung koordinierter Investigator Initiated Trials (IITs), von uns durchgeführt oder geleitet. Über 500 unserer Patienten wurden in 2015 in Rahmen von klinischen Studien (Phase I-IV) behandelt.

NEUROONKOLOGIE

16	67	21	80
AKTIVE STUDIEN 2015	EINGESCHLOSSENE PACIENTEN 2015	AKTIVE STUDIEN 2016	EINGESCHLOSSENE PACIENTEN 2016

VASKULÄRE NEUROLOGIE

11	232	9	248
AKTIVE STUDIEN 2015	EINGESCHLOSSENE PACIENTEN 2015	AKTIVE STUDIEN 2016	EINGESCHLOSSENE PACIENTEN 2016

NEUROIMMUNOLOGIE

7	148	10	188
AKTIVE STUDIEN 2015	EINGESCHLOSSENE PACIENTEN 2015	AKTIVE STUDIEN 2016	EINGESCHLOSSENE PACIENTEN 2016

AKUT/INTENSIVNEUROLOGIE

6	134	5	45
AKTIVE STUDIEN 2015	EINGESCHLOSSENE PACIENTEN 2015	AKTIVE STUDIEN 2016	EINGESCHLOSSENE PACIENTEN 2016

Unsere ärztlichen Mitarbeiter werden von 10 Studienassistentinnen bei der Koordination und Durchführung klinischer Studien unter Einhaltung internationaler, ethischer und wissenschaftlicher Standards und Richtlinien (AMG, ICH-GCP) unterstützt. Das Studienassistententeam sorgt für die reibungslose Durchführung unserer Studien, betreut und unterstützt unsere Patienten während der gesamten Studie, koordiniert Diagnostik, Labor, Probenversand und Prüfmedikation, erhebt und dokumentiert alle studienbezogener Daten und verwaltet die studienbezogenen Dokumente.

Alle Studien werden in Zusammenarbeit mit der Klinischen Koordinierungsstelle (KKS) Heidelberg, dem Institut für Medizinische Biometrie und Informatik (Prof. Kieser) und/oder der NCT Studienzentrale koordiniert. Aktuell erarbeiten wir eine Konzept, um die Studienstrukturen der Schwerpunkte zusammenzufassen und unsere studienspezifischen Prozesse standardisiert, einheitlich und effektiv zu organisieren (verantwortlich: PD Dr. A. Wick).

Folgend werden Highlights unserer Studienaktivitäten und -ergebnisse in den Schwerpunkten Neuroonkologie, Vasculäre Neurologie, Neuroimmunologie und Akut- und Intensivneurologie beschrieben.



SCHWERPUNKT NEUROONKOLOGIE

Der Schwerpunkt Neuroonkologie entwickelt und koordiniert zahlreiche (inter)nationale, akademische IITs und beteiligt sich an Studien der Pharmazeutischen Industrie, um die Prognose von Patienten mit Hirntumoren zu verbessern und das Verständnis für neuroonkologische Erkrankungen zu vertiefen. Die Studien der Pharmazeutischen Industrie erlauben vielen unserer Patienten einen Zugang zu innovativen Medikamenten. Die vor allem wissenschaftlich getriebenen Studien dienen der Entwicklung von neuen prognostischen und prädiktiven Biomarkern, der Therapieoptimierung und der Evaluierung von - vor allem in den eigenen Labors (Strahlentherapie, Immunologie, Präzisionsmedizin) entwickelten –Konzepten (**KAPITEL 11.4**).

In den letzten Jahren gab es einige vielversprechende Entwicklungen von neuen und innovativen therapeutischen Ansätzen. Weit fortgeschritten ist etwa der Wirkstoff APG101 der DKFZ-Ausgründung Apogenix, der Wachstumssignale an die Glioblastomzellen unterdrückt. Diesen Wirkmechanismus haben ursprünglich Wissenschaftler im DKFZ (Henning Walczak, Peter Krammer und Ana Martin-Villalba) entdeckt. In einer Phase II-Studie (Wolfgang Wick, Michael Platten, Jürgen Debus, Andreas von Deimling, Martin Bendzus) konnten wir zeigen, dass APG101 in Kombination mit einer zweiten Strahlentherapie das Gesamtüberleben von Glioblastom-Patienten mit Expression des Zielproteins signifikant steigern konnte.

Aktuell werden vor allem Studien der **NOA** und der **EORTC**-Hirntumorgruppe durchgeführt. Zusammen mit Studien der Pharmazeutischen Industrie werden für die Bereiche WHO Grad II-IV Gliome, Metastasen, primäre ZNS-Lymphome und Meningeome über 20 Studien aktiv durchgeführt. Eine konzeptionelle Besonderheit in 2016 ist die Entwicklung einer UMBRELLA-Studie **N²M²**, in welcher nach ausführlicher molekularer Untersuchung des Tumormaterials eine präzisere Therapie bereits in der Primärbehandlung von Patienten mit Glioblastom erfolgen soll (**KAPITEL 11.4**).

Außerdem konzentrieren wir uns derzeit auf das Enzym **IDH1**, das bei einigen Glioblastomen sowie vor allem der Mehrzahl der niedrig-gradigen Gliome charakteristisch und tumorspezifisch verändert ist. Mitarbeitern unserer Forschungsgruppen (Theresa Bunse, Lukas Bunse, Michael Platten und Wolfgang Wick) ist es kürzlich gelungen, einen mutationsspezifischen Impfstoff zu entwickeln, der eine Immunreaktion gegen Tumorzellen hervorruft, die dieses veränderte Protein tragen. Wir prüfen nun in einer klinischen Phase I-Studie (**NOA-16**, Platten), ob dieser Impfstoff verhindern kann, dass Gliome nach der Behandlung wieder auftreten. Kollegen der KKE Neuro-pathologie (Stefan Pusch, Felix Sahm, Andreas von Deimling) haben gemeinsam mit der Firma Bayer einen Wirkstoff entwickelt, der die tumortypisch veränderte Variante der IDH1 blockiert. Auch diese Substanz prüfen wir aktuell in einer aus Heidelberg koordinierten internationalen Phase I first-in-man Studie.

SCHWERPUNKT VASKULÄRE NEUROLOGIE

Die klinische Schlaganfallforschung fokussierte sich in den letzten Jahren auf multizentrische Studien zur Akuttherapie und Prävention (**KAPITEL 11.5**). Akuttherapeutisch beteiligten wir uns an der **SWIFT-PRIME** Studie, einer der randomisierten Studien zur Evaluation der mechanischen Thrombektomie. Wir konnten 11 der 194 Patienten einschließen; Prof. Hacke war Mitglied des Steering Committee. Derzeit beteiligen wir uns Studien zur systemischen Thrombolyse im verlängerten oder unklaren Zeitfenster (**ECASS 4**) und bei Patienten, die mir Schlaganfallsymptomen erwachen (**WAKE-UP**). Bei der DFG-geförderten, primärpräventiven **SPACE-2** Studie (Reiff *Int J Stroke* 2014) konnte das ursprüngliche Ziel, 3.600 Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose in eine randomisierte Studie einzuschließen, die ein konservatives Therapieregime mit Operation und Stenting vergleicht, nicht erreicht werden. Möglicherweise haben hier auch – zuvor nicht erwartete – ökonomische Gründe eine Rolle gespielt (Hacke *Deutsches Ärzteblatt* 2015). Die DGN ermöglicht das Follow-Up der knapp 600 eingeschlossenen Patienten bis zum ursprünglichen Ende der Nachbeobachtungszeit von 5 Jahre fortzusetzen, so dass wir einige Daten und Erfahrungen für internationale Kooperationen z.B. der Carotid Stenting Trialist Collaboration zur Verfügung werden stellen können.

Erfolgreich abgeschlossen wurde die IRIS-Studie, in der Prof. Ringleb als LKP fungierte. In dieser Studie wurde die Überlegenheit von Pioglitazone im Vergleich zu Placebo bei Patienten nach Schlaganfall belegt (Kernan *N Engl J Med* 2016). Derzeit beteiligen wir uns an multizentrischen Studien zur Antikoagulation bei ESUS-Patienten, dualer Plättchenhemmung in der Frühphase nach TIA und minor stroke und zur Rolle der verlängerten Langzeit-EKG-Untersuchung zur Schlaganfallrezidivprävention. In einer aus Heidelberg konzipierten und geleiteten Sinus-Venen-Thrombose-Studie wird die Behandlung mit dem oralen Thrombininhibitor Dabigatran randomisiert, multizentrisch und international gegen den Vitamin K Antagonisten Warfarin untersucht. Perspektivisch soll die Rolle der Sektion Vaskuläre Neurologie an der Planung und Durchführung multizentrischer Studien weiter gestärkt werden. Hierfür wurde das Studienzentrum Vaskuläre Neurologie eingerichtet.

VASKULÄRE
NEUROLOGIE



SCHWERPUNKT NEUROIMMUNOLOGIE

NEURO
IMMUNOLOGIE

Neben der zum Teil federführenden Teilnahme an internationalen multizentrischen Zulassungsstudien ist bei den klinisch-wissenschaftlichen Aktivitäten die aus unserer Klinik gemeinsam mit Herrn Prof. Lagreze aus der Augenklinik in Freiburg geleitete und durch das BMBF geförderte, multizentrische randomisierte **TONE-Studie** (NCT01962571, www.tone-studie.de) hervorzuheben. In dieser randomisierten Patientenstudie an dreizehn deutschen Universitätskliniken wird überprüft, ob Erythropoietin im frühen Stadium der Optikusneuritis das Absterben von Nervenzellen in der Retina verhindert und somit eine neuroprotektive Wirksamkeit besitzt. Nach nun eineinhalb Jahren der laufenden Rekrutierung sind drei Viertel der geplanten Patientenzahl erreicht (**KAPITEL 10, TRIAL HIGHLIGHT**). Als weitere IIT untersucht die DECIMS-Studie die Wertigkeit einer strukturierten Patientenschulung einschließlich einer psychologischen Begleitung bei der Therapiefindung. Es werden Patienten mit Erstdiagnose einer MS eingeschlossen. Untersucht wird, ob ein hoher Wissensstand über die Erkrankung mit einem besseren Krankheitsverlauf, weniger Therapiewechseln und einem geringem Bedarf an notfallmäßigen Interventionen (speziell Kortisontherapien) einhergeht.

Die internationalen Multicenter-Studien **OPERA** und **ORATORIO**, die die Wirksamkeit von Ocrelizumab bei schubförmiger MS und als erster Wirkstoff überhaupt bei der primär chronisch progredienten MS nachweisen konnten, sind derzeit in der Extensions- und Nachbeobachtungsphase. Im September wurde die **CASTING**-Studie initiiert, die in Vorbereitung auf die Zulassung von Ocrelizumab diese innovative Behandlung in den Zentren der Top-Rekrutierer der OPERA-Studie anbietet.

In der **TMO001**-Studie wird eine innovative Therapie mit einem COX-Inhibitor in Frühphasen der MS getestet, auch im Hinblick auf mögliche Neuroprotektion. Mit **REGIMS** nehmen wir an einer bundesweiten Register-Studie des Kompetenznetzwerks MS teil, die Sicherheits-relevante Daten aller zugelassenen MS-Therapien erfasst.

Das Neuroimmunologie-Programm gehört zu den weltweit führenden Zentren im Bereich Autoantikörper-assoziiertes entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems, darunter die Neuromyelitis optica (NMO), die MOG-Antikörper-assoziierten Enzephalomyelitis, Enzephalomyelitis, die autoimmunen zerebellären Ataxie und das seltene Susac-Syndroms mit nationaler Koordination einer multizentrischen Therapiestudien (**PREVENT**- Eculizumab bei NMO). Mitarbeiter der Abteilung sind ferner an der Erstellung nationaler Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der MS und verwandter Erkrankungen beteiligt.



SCHWERPUNKT AKUT- UND INTENSIVNEUROLOGIE



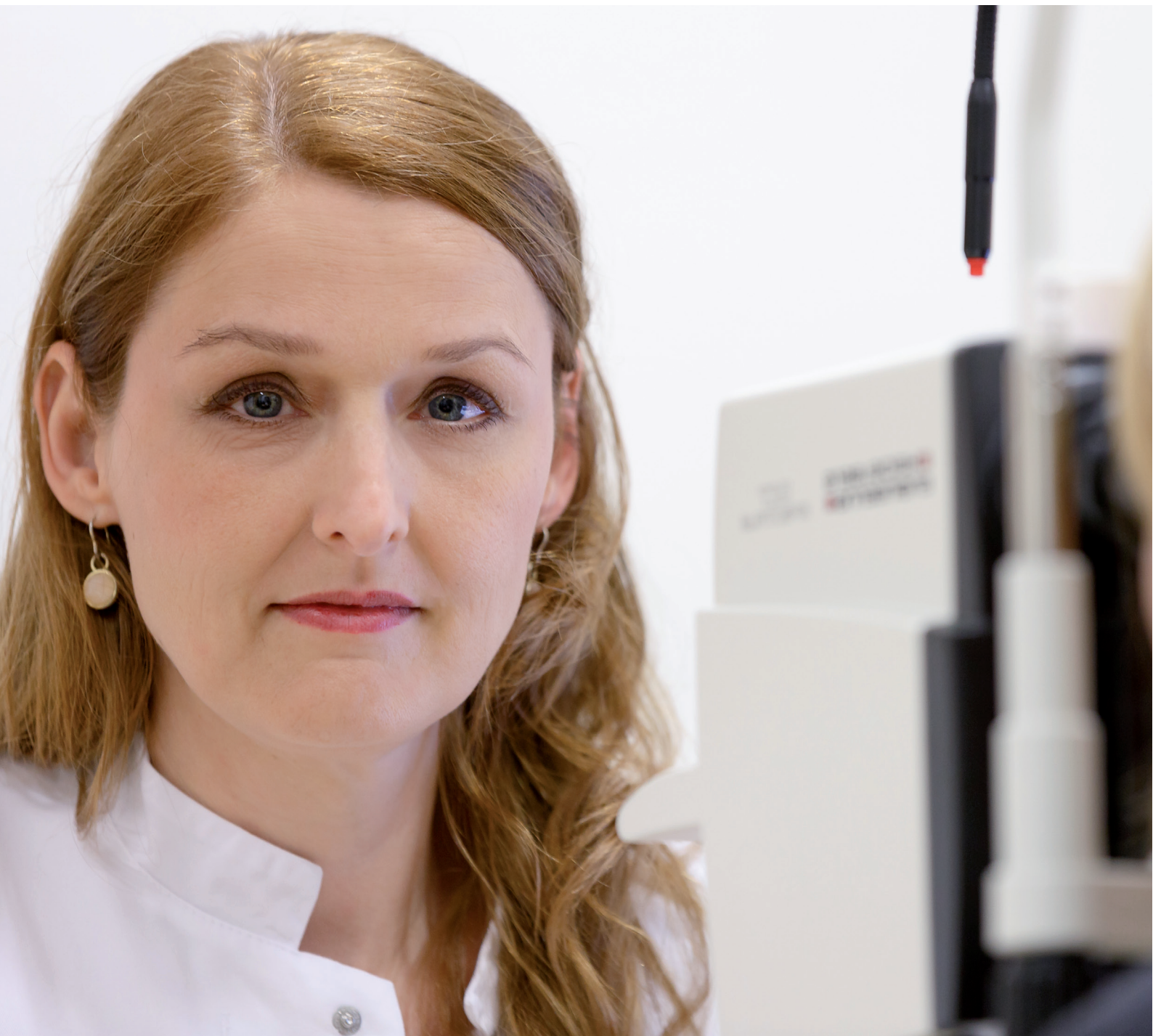
AKUT- UND
INTENSIV
NEUROLOGIE

Die Intensivstation ist ein gefragter wissenschaftlicher Partner bei der Durchführung (inter)nationaler Multizenterstudien der Neurointensivmedizin. Unter den aktuelleren Studien sind zu nennen **DESTINY II** (Hemikraniektomie bei malignem Mediainfarkt älterer Patienten), **DEPTH-SOS** (Hemikraniektomie bei malignem Mediainfarkt +- Hypothermie), **INCH** (PPSB vs FFP zur Antagonisierung bei Marcumar-assoziierten Hirnblutungen), **CLEAR-IVH III** (Intraventrikuläre Lyse bei intra-ventrikulärer Blutung) oder **ATACHIII** (Aggressive Blutdrucksenkung bei intrazerebraler Blutung).

Die AG von Julian Bösel (AG Intensivmedizin des Schlaganfalls; **KAPITEL 11.12**) widmet sich darüber hinaus der Durchführung / Leitung monozentrischer und multizentrischer klinischer Studien zur Behandlung des schweren, beatmungspflichtigen Schlaganfalls. Fokus der AG-Arbeit ist die Sauerstoffversorgung des schlaganfallgeschädigten Gehirns, auf den Ebenen Sauerstoffmessung, Sauerstoffangebot, Atemwegs- und Beatmungsmanagement. In den letzten Jahren sind hierzu insbesondere die Studien **STRAIGHT I-III** (Kellert, Rolle des Hämoglobins bei schwerem Schlaganfall), **COMMAND** (Hametner, Nicht-invasive Oximetrie bei der Schlaganfallintervention), **NAVIGATE** (Mundiyana-purath, Kreislauf- und Lungenparameter bei der Schlaganfallintervention), **VANISH** (Purrucker, Volatile Sedierung) und **SETPOINT** (Bösel, Pilotstudie zur Frühtracheotomie bei schwerem Schlaganfall) durchgeführt worden. Aktuell laufende Studien sind **INSPIRE** (Jansen und Rasch, Pupillometrie als Korrelat zum intrakraniellen Druck), **VANQUISH** (Purrucker und Vermehren, Volatile Sedierung bei SAB) und **MODERNISE** (Schönenberger und Haubner, Flache vs. tiefe Sedierung nach schwerem Schlaganfall).

In der monozentrischen randomisierten Studie SIESTA wird an 150 Patienten mit schwerem akuten ischämischen Schlaganfall der vorderen Zirkulation während der endovaskulären Versorgung die Intubationsnarkose mit der Leichtsedierung (ohne Intubation) verglichen (Schönenberger *JAMA* 216). Erste Ergebnisse wurden im Mai beim ESOC Barcelona präsentiert. Die Studie zeigte auf, dass die Leichtsedierung ohne Intubation einer Intubationsnarkose während der endovaskulären Schlaganfallbehandlung in den kurzfristigen wichtigen Effektgrößen als gleichwertig erwies. Auch zeigte sich kein Unterschied in Aspekten der Sicherheit und Durchführbarkeit.

Außerdem leitet Heidelberg die multizentrische Studie **SETPOINT2**, bei der in deutschen und US-amerikanischen Zentren an 380 Patienten Vorteile der Frühtracheotomie nach schwerem Schlaganfall hinsichtlich des Ergebnisses für die neurologische Funktion geprüft werden.



RICARDA DIEM:

"A POSITIVE OUTCOME OF THE TONE STUDY WOULD NOT ONLY IMPROVE THE TREATMENT OF OPTIC NEURITIS, BUT WOULD HAVE DIRECT IMPLICATIONS FOR THERAPY DEVELOPMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS."

TRIAL HIGHLIGHT - NEUROPROTECTION IN MULTIPLE SCLEROSIS: AN UNMET MEDICAL NEED

Optic neuritis as a model disease

Multiple Sclerosis (MS) – affecting 130.000 patients in Germany - can lead to neurodegeneration and permanent functional impairment. Available MS therapies exclusively target the immune response and exert only limited neuroprotective effects. Optic neuritis is a frequent manifestation of MS leading to retinal and optic nerve atrophy and persisting visual deficits. Standard treatment of optic neuritis with methylprednisolone accelerates visual recovery but does not alter visual outcome nor does it reduce degeneration of retinal neurons. As neurodegeneration in the retina and the optic nerve correlates with global brain atrophy and disability in MS, optic neuritis can serve as a model disease for testing neuroprotective therapies.

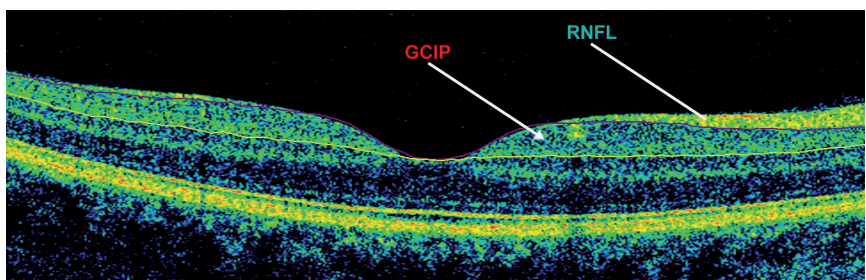
Doping for neurons

“TONE” stands for “Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin” and is a clinical study developed from a bench-to-bedside project by researchers of our Neurology department. Studies in our laboratories showed that neurons express a receptor which binds erythropoietin, an erythropoietic growth factor which was not known to play a role in the brain before. “This made us ask, ‘What is the function of this receptor in the brain and during brain diseases?’” explains Ricarda Diem (University of Heidelberg) who drives the preclinical and clinical steps of this project in collaboration with Wolf Lagrèze (University of Freiburg). It turned out that erythropoietin protects neurons in models of MS and optic neuritis. “The combination of erythropoietin with the anti-inflammatory drug methylprednisolone was particularly effective. These findings lead us to the translation of this treatment combination into a successful phase II trial (VISION PROTECT, Sühs *Annals of Neurology* 2012) and now into a consecutive phase III clinical trial: TONE.” TONE is a BMBF funded (€1 Mio.) randomised, double-blind, placebo-controlled multi-center trial with two parallel arms. The primary objective is to determine the efficacy

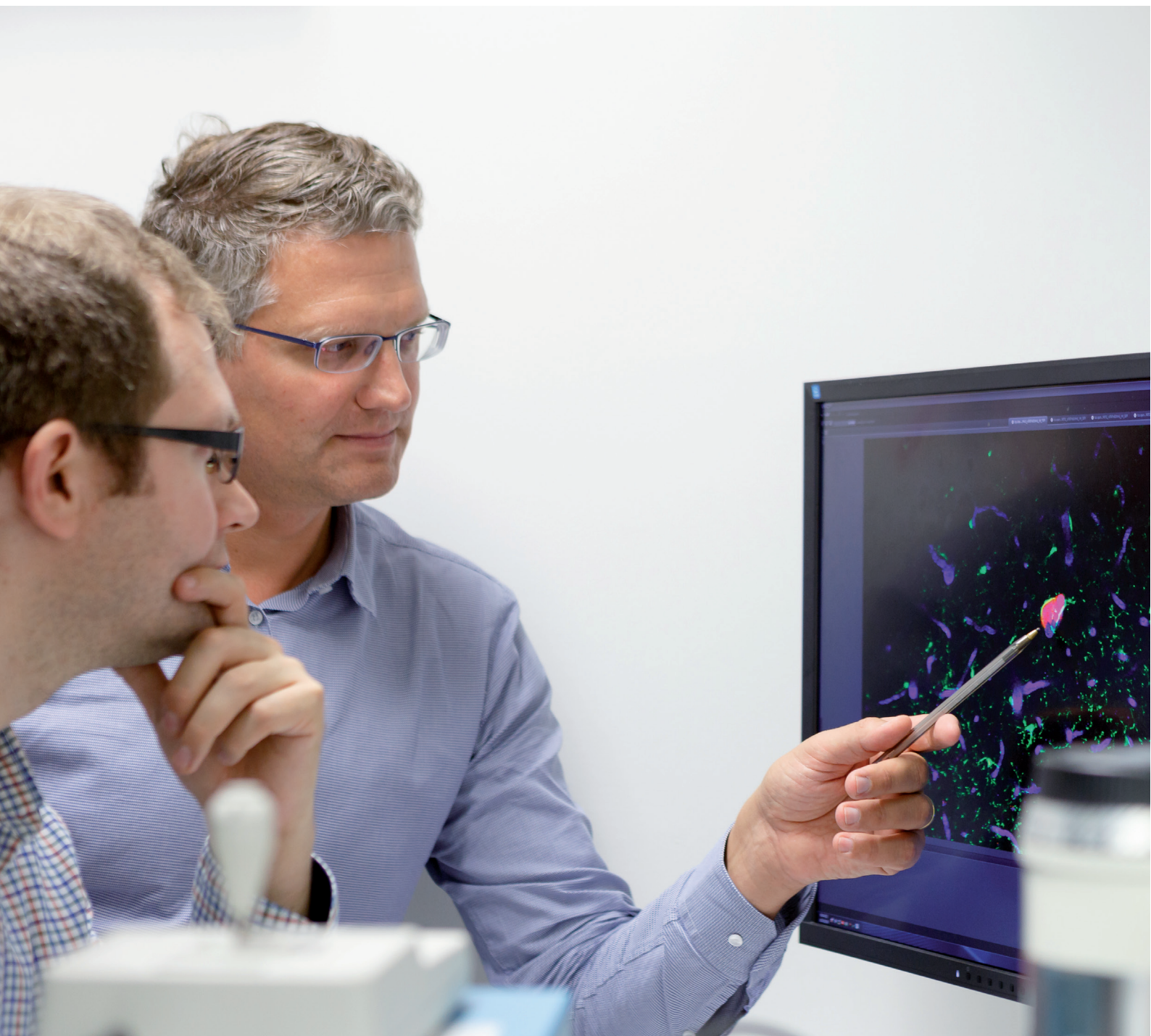
of erythropoietin compared to placebo given add-on to methylprednisolone as assessed by measurements of retinal nerve fibre layer and low contrast visual acuity 6 months after randomisation. The study has already enrolled 78 out of 100 patients (status Nov 24th, 2016). A first interim analysis is planned for October 2016.

What's next

The interdisciplinary TONE study represents a conjoined effort of neurologists and ophthalmologists building a large network of 13 study sites in Germany. A positive result could lead to the approval of erythropoietin for the treatment of optic neuritis, the complement of existing MS therapies and the development of further clinical trials in this area.



Optical coherence tomography (OCT) of retinal layers which degenerate during optic neuritis. GCIP, combined ganglion cell and inner plexiform layer; RNFL, retinal nerve fibre layer. Image from our TONE scientific OCT reading center, Neurocure, Berlin.



FRANK WINKLER:

"THE DISCOVERY OF TUMOR MICROTUBES, AND THE MALIGNANT NETWORKS THEY FORM, CHANGES OUR UNDERSTANDING OF WHAT THESE TUMORS ARE, AND HOW THEY MIGHT BE BETTER TARGETED."

RESEARCH HIGHLIGHT - SOCIAL NETWORKING IN BRAIN TUMORS

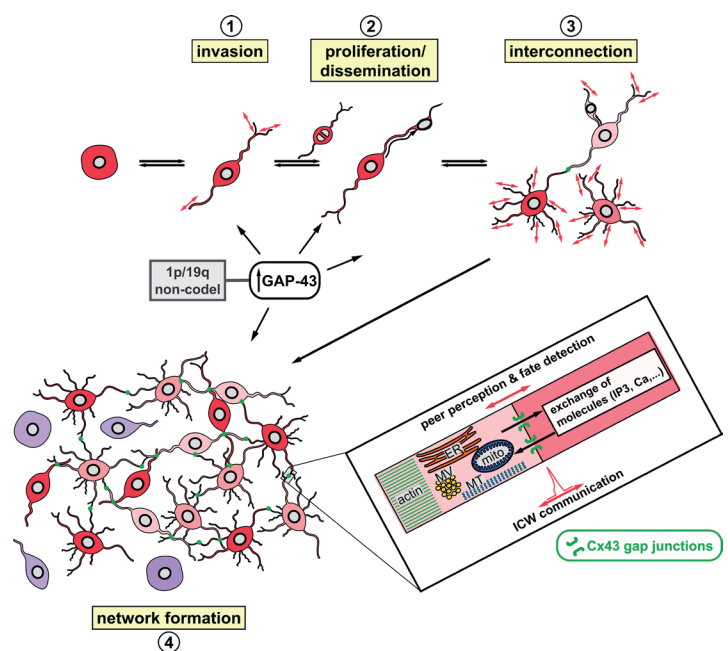
Communication is Key - Why Brain Cancer Cells need to be Disconnected for Improved Therapy

It is well known that humans get more resistant to stress, and live longer when they are part of a social network. This is also true for many other species and biological systems - and, unexpectedly, also for single cells of particularly malignant brain tumors. This discovery, made by Heidelberg neurologists, instructs us how to better treat these tumors in the future.

When Matthias Osswald was imaging cells from glioblastomas deep in the live brain using two-photon microscopy, and followed single tumor cells over many weeks, it became clear that these tumor cells do something very unexpected. To invade and colonize the healthy brain in an efficient manner (leading to the highly diffuse tumors that we do know well from our patients), they extend very thin and ultra-long membrane protrusions, „tumor microtubes“. More than that, these protrusions are later used to interconnect the single cells of glioblastomas, and other particularly resistant brain tumors (astrocytomas) to one communicating network that is able of self-repair, and that resists the adverse effects of standard radiotherapy. Of note, to build the networks, brain tumor cells hijack molecular pathways of normal neuronal development. Apparently, tumor cells in this network are able to quickly exchange important small molecules (like calcium), thus quickly reaching a homeostasis again. Interestingly, oligodendroglioma, another closely related brain tumor type which is known to be far less resistant to standard therapies, was deficient in this mechanism due to its characteristic chromosomal aberrations (1p/19q deletion). Most importantly, functional or anatomical disconnection of astrocytoma / glioblastoma cells resulted in a much better response of these tumors to standard therapy - so far, however, only in mice.

What's next

Now that we understand how aggressive brain tumors hijack basic principles to form functional and resistant networks in the brain, we have a better idea how to improve their therapy. The molecular pathways of early brain development that are exploited by the tumor can be versatile targets for new drugs, but also „plugging“ of the connecting tubes, e.g. with inhibitors of gap junctions. A drug screening effort in this respect has already started. Moreover, we are currently investigating how other standard therapies (chemotherapy, surgery) is affected by these novel mechanisms, and also whether these tumor networks affect normal brain function.



Brain tumor cells extend long membrane protrusions for brain colonization, and to form a functional and resistant network.



11. RESEARCH

Our scientific strategy focuses on the areas of **Neuro-oncology, Vascular Neurology, Neuroimmunology** and **Acute and Critical Care Neurology**. Our goal is to advance the translation of research findings into clinical application for the benefit of our patients. Physicians and scientists of the department lead the following research groups (CHAPTER 11.1-11.15).

NEUROONCOLOGY ● CCU Neurooncology - *Wolfgang Wick* ● CCU Neuro- And Brain Tumor Immunology - *Michael Platten* ● Experimental Neurooncology - *Frank Winkler* ● Neurooncology Clinical Trial Research - *Antje Wick / Wolfgang Wick* **VASCULAR NEUROLOGY** ● Stroke Clinical Trial Research - *Peter Ringleb / Simon Nagel / Timolaos Rizos* ● Stroke Outcomes Research- *Christoph Gumbinger* ● Senior Professorship- *Werner Hacke* ● Genetics of Stroke - *Caspar Grond-Ginsbach* **NEUROIMMUNOLOGY** ● Neuro - inflammation and -Degeneration - *Ricarda Diem* ● Molecular Neuroimmunology - *Brigitte Wildemann* ● Neuroinfectiology- *Thorsten Lenhard* **ACUTE & CRITICAL CARE NEUROLOGY** ● Critical Care of Stroke- *Julian Bösel / Silvia Schönenberger* **GENERAL NEUROLOGY** ● Auditory Cognition- *Alexander Gutschalk* ● Biomagnetism - *André Rupp* ● Peripheral Neurology - *Markus Weiler*

Investigators of the department have won numerous peer-reviewed research project grants, adding up to more than €3.6m of funding in 2015. Major program project grants include the **Max-Eder Research Group Neurooncology of low grade Gliomas**, won by Sevin Turcan. Sevin Turcan has set-up her research group in October 2016 at the NCT aiming to unravel the role of IDH1 mutations in gliomagenesis. A Heidelberg-lead NOA trial consortium of 30 centers (PI: Wolfgang Wick) has won a €2.4m BMBF grant "Improvement of functional outcome for patients with newly diagnosed grade II or III glioma with co-deletion of 1p/19q – **IMPROVE CO-DEL**: a NOA trial". The trial aims at recruiting 400 patients to show superiority of temozolomide (TMZ) plus CCNU (Iomustine) over partial brain radiotherapy (RT) followed by procarbazine, lomustine and vincristine (PCV) chemotherapy (RT-PCV) for overall survival without sustained functional deterioration. The Heidelberg-lead **NCT Neuro Master Match (N²M²)** trial is funded by Deutsche Krebs-hilfe (€1,5m), the DKFZ HIPO program and NCT 3.0. The objective of N2M2 is the improvement of overall survival of patients with glioblastoma with an unmethylated MGMT promoter based on molecular characterization and use of targeted compounds in an adaptive trial design. Ricarda Diem is leading the DFG funded (€2.7m; first funding period) Research Consortium **FOR2289** – Calcium homeostasis in neuroinflammation and -degeneration: New targets for therapy of multiple sclerosis? This initiative, formed by 15 research groups, aims to discover some of the fundamental principles by which calcium influences the disease processes of neuroinflammation and -degeneration. It interlinks immunological and neurobiological aspects by focusing on disturbances of calcium homeostasis and dysfunction of channels related to calcium fluxes. Since different cell types involved in the pathophysiology of MS, including cells of the immune system (lymphocytes and microglia), the neurovascular unit (endothelial cells and astrocytes) and neurons, critically depend on calcium homeostasis, the aim is to recognize cell-type specific as well as general patterns of calcium dysregulation (www.for2289.de).

Based on the positive results of the phase II VISION PROTECT trial - showing RGC protection as concluded from significantly higher mean retinal nerve fiber layer thickness as assessed by optical coherence tomography and less atrophy of the optic nerve as measured by MRI in erythropoietin-treated patients - we started a phase III study (**TONE**; NCT01962571) with inclusion of a large spectrum of functional outcome parameter of vision. In this BMBF-funded (€1m) 13-centers study, we have already included 78 of the planned 100 patients (status Nov 24th, 2016).

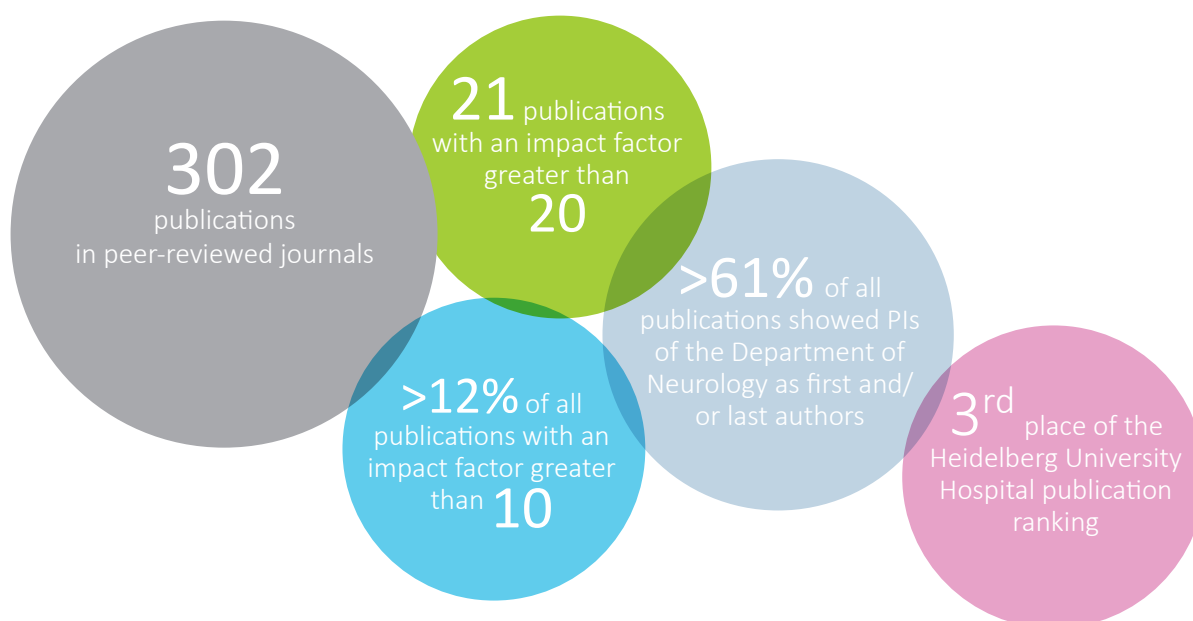
Within the framework of the regional stroke consortium (**SCHLAGANFALLKONSORTIUM RHEIN NECKAR; FAST**) – funded by the Dietmar Hopp Stiftung (approx. €1m) – the Heidelberg Neurology Clinic cooperates with planned 30 regional partner sites. The consortium aims at providing best possible care for stroke patients in the region by joint SOPs, IT structures, logistics, education modules and a central coordination office. It provides fast and coordinated access to the technically complex thrombectomy for all patients in the region. The consortium strives to demonstrate improved outcome and quality of care for stroke patients through regional cooperation and structural improvements. In the Acute and Intensive Care Neurology Program, the **SETPOINT2** study (Stroke-related early tracheostomy vs prolonged endotracheal intubation) is funded by the DGNI Foundation.

We have published a series of major papers improving our understanding of neurological diseases (**CHAPTER 13**). In 2015/2016, our department published more than 300 papers and top publications reaching the 3rd place (together with the department of Pharmacology) in the Heidelberg University Hospital publication ranking. Our most significant discoveries in 2015 and 2016 include:

- Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. Schönenberger et al. *JAMA* 2016
- Safety of Endovascular Thrombectomy in Patients Receiving Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. Purrucker et al. *Stroke* 2016
- Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. Purrucker et al. *JAMA Neurol.* 2016
- Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. Baumert et al. *Lancet Oncol* 2016
- Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. Reijneveldt et al. *Lancet Oncol* 2016
- Upfront bevacizumab may extend survival for glioblastoma patients who do not receive second-line therapy: an exploratory analysis of AVAglio. Chinot et al. *Neuro Oncol* 2016
- Phase II study of radiotherapy and temsirolimus versus radiochemotherapy with temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter hypermethylation (EORTC 26082). Wick et al. *Clin Cancer Res* 2016
- Slowing down glioblastoma progression in mice by running or the anti-malarial drug dihydroartemisinin? Induction of oxidative stress in murine glioblastoma therapy. Lemke et al. *Oncotarget.* 2016
- A phase II randomized study of galunisertib monotherapy or galunisertib plus lomustine compared with lomustine monotherapy in patients with recurrent gli-

blastoma. Brandes et al. **Neuro Oncol.** 2016 ● Bevacizumab Prevents Brain Metastases Formation in Lung Adenocarcinoma. Ilhan-Mutlu et al. **Mol Cancer Ther.** 2016 ● Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. Kernan et al. **N Engl J Med.** 2016 ● Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. Howard et al. **Lancet** 2016 ● Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. Wick et al. **Neuro Oncol** 2016 ● Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. Steiner et al. **Lancet Neurol** 2016 ● Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. Osswald et al. **Nature** 2015 ● Proximity ligation assay evaluates IDH1R132H presentation in gliomas. Bunse et al. **Clin Invest** 2015 ● Diagnostic work-up for detection of paroxysmal atrial fibrillation after acute ischemic stroke: cross-sectional survey on German stroke units. Rizos et al. **Stroke** 2015 ● Glioma cell VEGFR-2 confers resistance to chemotherapeutic and antiangiogenic treatments in PTEN-deficient glioblastoma. Kessler et al. **Oncotarget** 2015 ● IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. Kickingreder et al. **Sci Reports** 2015; ● Health-Related Quality of Life in a Randomized Phase III Study of Bevacizumab, Temozolomide, and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. Taphoorn et al. **J Clin Oncol** 2015

PUBLICATIONS 1. JAN 2015 – 31. OCT 2016





dkfz.
Carina Thomé
4. OG / Ost
G370

Handwritten text at the top of the page, including the number '5' and some illegible characters.

Handwritten text in the middle-left section of the page, including the number '5' and some illegible characters.

Handwritten text in the bottom-middle section of the page, including the number '4' and some illegible characters.



11. 1. CLINICAL COOPERATION UNIT NEUROONCOLOGY

† Wolfgang Wick ☎ +49 (0) 6221 – 56 70 75

✉ wolfgang.wick@med.uni-heidelberg.de ① www.dkfz.de/de/neuroonkologie

OVERVIEW

The Clinical Cooperation Unit (CCU) Neurooncology is a cooperation of DKFZ and the Heidelberg University Hospital Neurology Department. It is strongly linked to the CCU Neuropathology (Andreas von Deimling), the CCU Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology (Michael Platten) the Junior Groups of Brain Tumor Metabolism (Christiane Opitz) and Molecular Mechanisms of Tumor Cell Invasion (Björn Tews) and the experimental imaging departments at both the Head Clinic (Martin Bendszus) and the DKFZ (Alexander Radbruch). Tight collaborations and a structuring role exist with/for the Neurooncology working group of the German Cancer Society (NOA; chair: Wolfgang Wick), the European Association for Neurooncology (EANO; president: Wolfgang Wick) and the Brain Tumor Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC; see CHAPTER 12.5).

The overarching goal of our research is to understand the tumor biology of brain tumors and to rapidly translate these insights into clinical application. The team around Frank Winkler (DFG funded Experimental Neurooncology Group) applies intravital microscopy with the main aim of unraveling growth and resistance patterns of glioma as well as critical steps in the formation of brain metastases and brain metastasis-brain-micro-environmental interactions (Osswald *Nature* 2015).

Other CCU members investigate intrinsic glioma treatment resistance and contribution of the glioma microenvironment to resistance.

Current projects focus on understanding the molecular mechanisms of targeted therapies in glioblastoma, such as APG101, a soluble form of CD95, and on defining resistance signaling pathways, and mTOR/NDRG1/MGMT signaling for alkylating therapy (Weiler, Blaes *PNAS* 2014, Wick *Clin Cancer Res* 2014).

Towards understanding the interaction between molecularly defined treatments and different qualities of radiation, we have developed the NCT Neuro Master Match (N2M2) trial (funded by Deutsche Krebshilfe, NCT 3.0 and DKFZ HIPO). N2M2 is an open label phase I/II umbrella trial for patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter methylation. It aims at demonstrating safety, feasibility and preliminary efficacy (decision for future randomized phase II/III) of treatment with targeted compounds in addition to radiotherapy based on thorough molecular characterization. Research done in collaboration with the Neuroradiology, Neuropathology, Proteomics and Epigenetics groups at DKFZ (funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) and the Deutsche Krebshilfe) focuses on the development of diagnostic, prognostic and predictive biomarkers in anaplastic glioma and glioblastoma (Wiestler, *Acta Neuropathol* 2014; Capper *Acta Neuropathol* 2013; Wiestler *Acta Neuropathol* 2013; Wick *Neurology* 2013; Sahm *Blood* 2012).

It builds on large randomized trials that have been coordinated by the clinical neuro-oncology program (Chinot, Wick *NEJM* 2014; Wick. *ASCO* 2016).

Studies on immunotherapies for brain tumors investigate checkpoint inhibition and personalized active immunotherapy based on next generation sequencing and target evaluation on the X-PRESIDENT platform (developed by immatics, Tübingen) as well as IDHR132H directed peptide-based immunotherapy for patients with newly diagnosed malignant gliomas (Schumacher *Nature* 2014, Bunse *J Clin Invest* 2015). Own immunotherapy projects are done in the area of checkpoint inhibition targeting B7H3 (PD-L3) aiming at unraveling the receptor for B7H3 and developing new therapeutic measures. Research of the Max-Eder Junior Research Group Neurooncology of low grade Gliomas – set-up by Sevin Turcan in October 2016 at NCT- focuses on the role of IDH1 mutations in gliomagenesis (Bai *Nat Genet* 2016; Turcan *Oncotarget* 2013; Rohle *Science* 2013; Lu *Nature* 2012; Turcan *Nature* 2012). Studies aim at understanding the impact of an aberrant epigenome driven by mutant IDH1 on cellular states of glioma precursor cells, defining secondary mutations that cooperate with mutant IDH1, and developing new therapeutic approaches for gliomas that may contribute significantly to the treatment of this frequently lethal cancer.

Future work of the CCU Neurooncology will focus on characterization, development and exploration of novel biomarkers for guiding therapeutic decision-making and their potential use in primary and metastatic brain tumors. From this and other research on targeted therapies, new molecules, and ultimately, points for therapeutic intervention will be developed. With the exciting data on multicellular brain tumor networks a new concept of growth and resistance of brain tumors growth has been established. Towards novel options of intervention, we will further explore the impact of these networks for the brain tumor development and interaction with the healthy brain as well as its role in shaping the microenvironment.

GROUP MEMBERS

SARA CIPRUT

MIRIAM ERHARDT

ANNE HERTENSTEIN

TOBIAS KESSLER

DIETER LEMKE

SONJA PUSCH

PETRA RÜBMANN

TORSTEN SCHMENGER

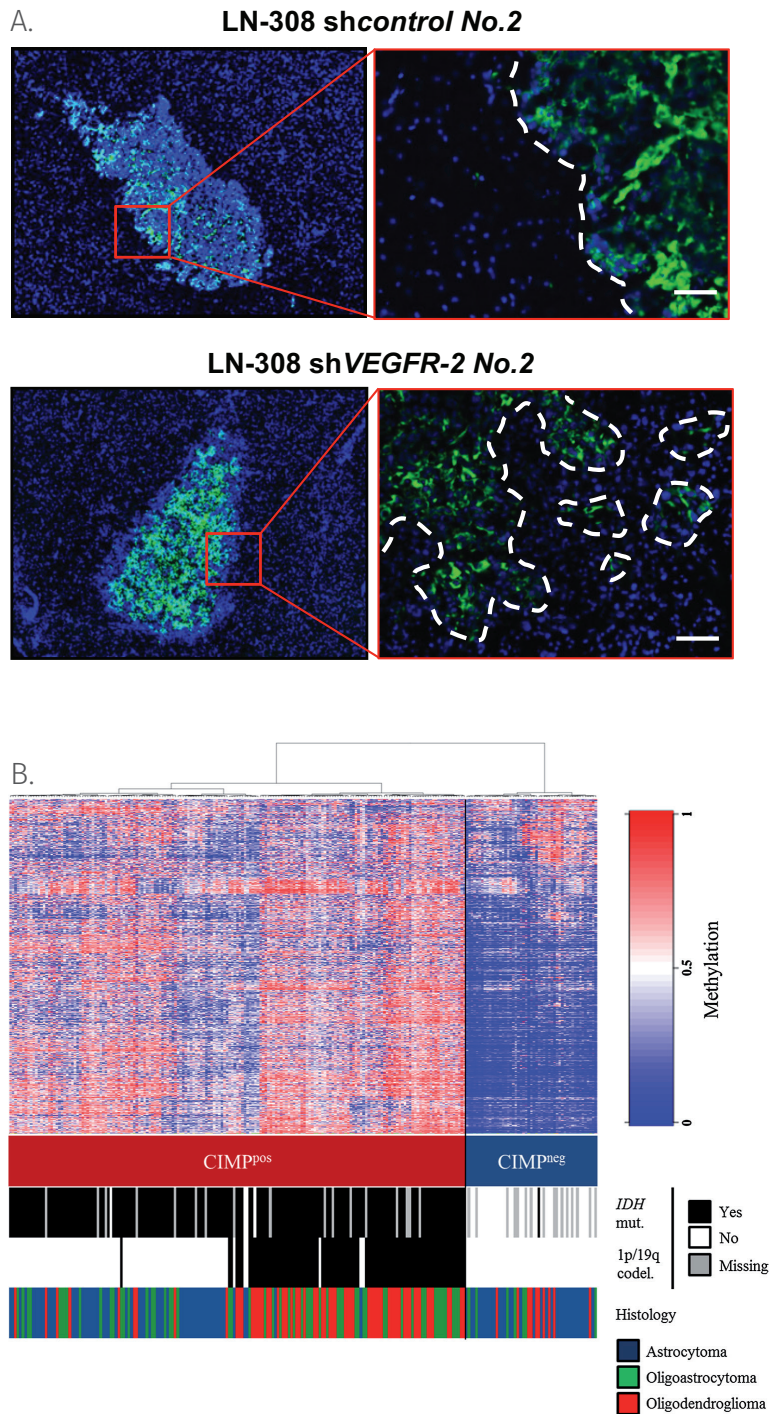
LARA-MARIE-SCHMITT

CARINA THOMÉ

WOLFGANG WICK

SELECTED PUBLICATIONS

1 Weiler M, Blaes J, Pusch S, Sahm F, Czabanka M, Luger S, Bunse L, Solecki G, Eichwald V, Jugold M, Hodecker S, Osswald M, Meisner C, Hielscher T, Rübmann P, Pfenning PN, Ronellenfisch M, Kempf T, Schnölzer M, Abdollahi A, Lang F, Bendszus M, von Deimling A, Winkler F, Weller M, Vajkoczy P, Platten M, Wick W. mTOR target NDRG1 confers MGMT-dependent resistance to alkylating chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(1):409-14. **2** Wick W, Fricke H, Junge K, Kobayakov G, Martens T, Heese O, Wiestler B, Schliesser MG, von Deimling A, Pichler J, Vetlova E, Harting I, Debus J, Hartmann C, Kunz C, Platten M, Bendszus M, Combs SE. A phase II, randomized, study of weekly APG101+reirradiation versus reirradiation in progressive glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(24):6304-13 **3** Wiestler B, Capper D, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Sturm D, Koelsche C, Bertoni A, Schweizer L, Korshunov A, Weiß EK, Schliesser MG, Radbruch A, Herold-Mende C, Roth P, Unterberg A, Hartmann C, Pietsch T, Reifenberger G, Lichter P, Radlwimmer B, Platten M, Pfister SM, von Deimling A, Weller M, Wick W. Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol* 2014;128(4):561-71 **4** Lemke D, Pledl HW, Zorn M, Jugold M, Green E, Blaes J, Löw S, Hertenstein A, Ott M, Sahm F, Steffen AC, Weiler M, Winkler F, Platten M, Dong Z, Wick W. Slowing down glioblastoma progression in mice by running or the anti-malarial drug dihydroartemisinin? Induction of oxidative stress in murine glioblastoma therapy. *Oncotarget*. 2016 Jul 20. **5** Schliesser MG, Claus R, Hielscher T, Grimm C, Weichenhan D, Blaes J, Wiestler B, Hau P, Schramm J, Sahm F, Weiß EK, Weiler M, Baer C, Schmidt-Graf F, Schackert G, Westphal M, Hertenstein A, Roth P, Galldiks N, Hartmann C, Pietsch T, Felsberg J, Reifenberger G, Sabel MC, Winkler F, von Deimling A, Meisner C, Vajkoczy P, Platten M, Weller M, Plass C, Wick W. Prognostic relevance of miRNA-155 methylation in anaplastic glioma. *Oncotarget* 2016 accepted.



A. Genetic ablation of VEGFR-2 in glioma cells generates a more invasive growth phenotype in a xenograft mouse model. This work indicated a more aggressive glioblastoma subgroup developing early resistance to temozolomide or bevacizumab and presented the loss of PTEN as potential biomarker to identify these tumors (Taken from Kessler *Oncotarget* 2015)

B. DNA methylation profiling determined by high-throughput screening separates anaplastic gliomas in three separate clusters based on IDH status and 1p/19q co-deletion. This new classification proved to be a much better prognosticator than the established WHO classification (Taken from Wiestler *Acta Neuropathologica* 2014)

11. 2. EXPERIMENTAL NEUROONCOLOGY

👤 Frank Winkler 📞 +49 (0) 6221 – 56 7504 ✉ Frank.Winkler@med.uni-heidelberg.de
 ⓘ www.dkfz.de/en/neuroonkologie/AG_Winkler.html

OVERVIEW

The central interest of the research group is to understand how primary and metastatic tumors progress in the brain, and how this information can be used to improve therapies. The research focus lies on clinically relevant, but also basic questions in brain tumor research; another strong interest lies on dynamic interactions of brain resident and immune cells during neuroinflammation. To study the initiation, progression and therapeutic responses of brain diseases of the central nervous system, we have established refined animal models using in vivo two-photon microscopy in our DKFZ lab. This methodology allows studying brain cancer cell populations and their dynamic behavior over many months, including their cellular components, gene expression, blood vessels, glia cells, neurons, intercellular communications, and important physiological and therapeutical parameters like hypoxia, blood flow velocity, and vascular permeability. This unique approach makes it possible to investigate dynamic interactions of cells, and the key mechanisms in a live organism over long periods of time in high resolution. We currently pursue the following main research projects:

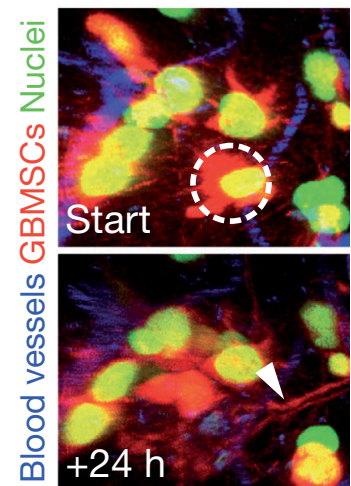
The role of tumor microtubes in brain tumor progression: We discovered that ultra-long and ultra-thin membrane extensions of astrocytoma (including glioblastoma) cells are highly relevant for tumor progression and resistance to therapies (Osswald *Nature* 2015). The resulting multicellular tumor network allows intensive intercellular communication, and better cellular homeostasis, which results in resistance to radiotherapy. In ongoing projects, we aim to better understand 1) whether tumor microtubes are also relevant for resistance to other treatment modalities; 2) whether and how the astrocytoma network communicates with nonmalignant cells; 3) how tumor microtubes, and the functional network they form, can be optimally targeted by therapies – to reduce the notorious treatment resistance of many brain tumors.

The role of cancer stem cells for the brain metastatic cascade: By using reporter systems for cancer cell stemness, we discovered that only a small subpopulation of breast cancer cells is capable of performing the single steps of brain metastasis formation. A novel molecular player for brain colonization of these cells was discovered, providing a new approach for a targeted therapy against brain colonization by circulating tumor cells.

Angiogenesis and invasion of gliomas: In cooperation projects with industry, we investigate how modern antiangiogenic therapies modulate growth and invasion of gliomas, and their response to chemo- and radiotherapy.

Brain metastases prevention by anti-angiogenic therapy: This novel approach, supported by results from own previous work (Kienast *Nat Med* 2010; Ilhan-Mutlu *Mol Cancer Ther* 2016), appears to be a clinically feasible concept for certain tumor entities, and is consequently being explored at the moment as a translational research concept.

The role of the blood-brain barrier in brain tumor therapy: The impact of calcium homeostasis on neuronal cell damage in the retina during autoimmune disease: As part of the research group FOR 2289, we use a



novel methodology to perform intravital imaging of the live retina to understand the cascade of neurodegeneration during optic neuritis. Future work will focus on how to translate these findings into improved therapies for brain tumor patients, with a specific focus on tumor microtubule targeting, and brain metastases prevention.

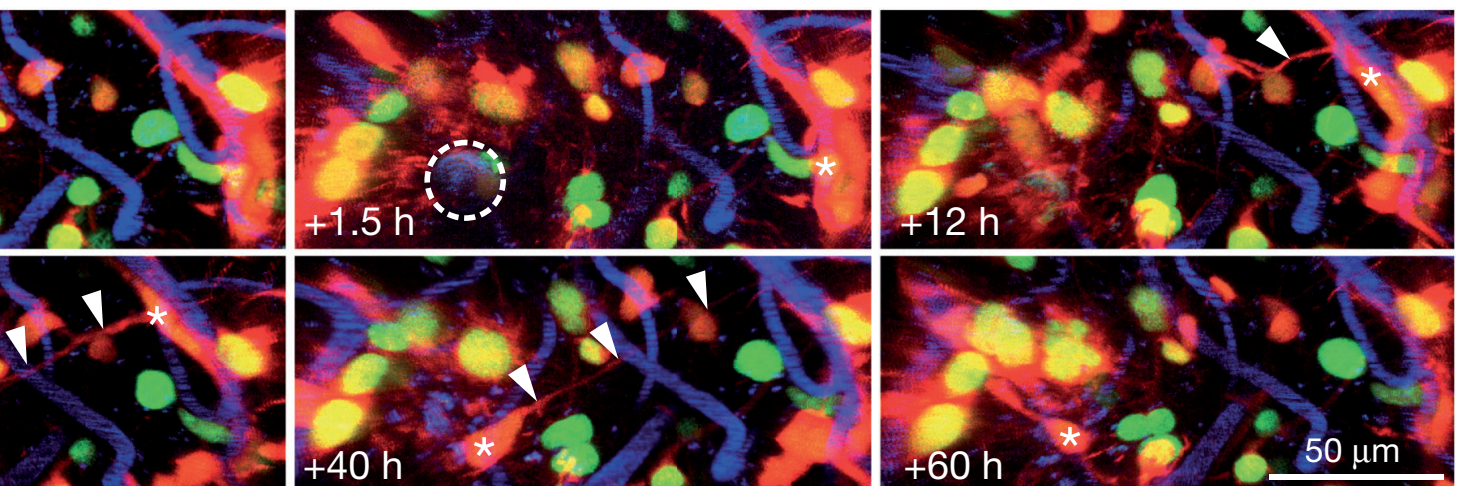
SELECTED PUBLICATIONS

- 1 Matthias Osswald, Erik Jung, Felix Sahm, Gergely Solecki, Varun Venkataramani, Jonas Blaes, Sophie Weil, Heinz Horstmann, Benedikt Wiestler, Mustafa Syed, Lulu Huang, Miriam Ratliff, Kianush Karimian Jazi, Felix T. Kurz, Torsten Schmenger, Dieter Lemke, Miriam Gömmel, Martin Pauli, Yunxiang Liao, Peter Häring, Stefan Pusch, Verena Herl, Christian Steinhäuser, Damir Kronic, Mostafa Jarahian, Hrvoje Miletic, Anna S. Berghoff, Oliver Griesbeck, Georgios Kalamakis, Olga Garschuk, Matthias Preusser, Samuel Weiss, Haikun Liu, Sabine Heiland, Michael Platten, Peter E. Huber, Thomas Kuner, Andreas von Deimling, Wolfgang Wick und Frank Winkler: Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature* 2015;528(7580):93-8
- 2 Ilhan-Mutlu A, Osswald M, Liao Y, Goemmel M, Reck M, Miles D, Mariani P, Gianni L, Lutiger B, Nendel V, Strock S, Perez-Moreno PD, Thorsen F, von Baumgarten LD, Preusser M, Wick W, Winkler F (2016). Bevacizumab prevents brain metastases formation in lung adenocarcinoma. *Molecular Cancer Ther* 2016;15(4):702-10
- 3 Osswald M, Baes J, Liao Y, Solecki G, Gömmel M, Berghoff A-S, Salphati L, Wallin J, Phillips HS, Wick W, Winkler F. Impact of blood-brain barrier integrity on tumor growth and therapy response in brain metastases. *Clinical Cancer Research* 2016;15(4):702-10
- 4 Kienast Y, von Baumgarten L, Fuhrmann M, Klinkert W, Goldbrunner R, Herms J, Winkler F. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nature Medicine* 2010;16(1):116-22
- 5 Lanz TV, Becker S, Osswald M, Bittner S, Schuhmann MK, Opitz CA, Gaikwad S, Wiestler B, Litzenburger UM, Sahm F, Ott M, Iwantscheff S, Grabitz C, Mittelbronn M, von Deimling A, Winkler E, Meuth SG, Wick W, Platten M. Protein kinase Cbeta as a therapeutic target stabilizing blood-brain barrier disruption in experimental autoimmune encephalomyelitis. *PNAS* 2013;110(36):14735-40

GROUP MEMBERS

ANNA BERGHOFF
 MANUEL FEINAUER
 JULIA GROSCHE
 KIANUSH JAZI
 ERIK JUNG
 MATTHIAS OSSWALD
 MIRIAM RATLIFF
 GERGELY SOLECKI
 DANIEL WEBER
 SOPHIE WEIL
 FRANK WINKLER
 RUIFAN XIE

Using in vivo two-photon microscopy, a laser beam was used to kill one glioblastoma cell (dashed circle) that is connected to other tumor cells with fine membrane tubes („tumor microtubes“). The reaction of the tumor cell network to this loss is remarkable: a new tumor microtubule is formed (arrowheads), a distant network cell divides, and the new nucleus (star) travels through the microtubule to the very place where the dead network member was located. After 60 hours, the tumor cell network has repaired itself. Inhibition of this process is currently explored to decrease treatment resistance of brain tumors.



11. 3. CLINICAL COOPERATION UNIT NEUROIMMUNOLOGY AND BRAIN TUMOR IMMUNOLOGY

† Michael Platten ☎ +49 (0) 6221 – 56 71 07 ✉ michael.platten@med.uni-heidelberg.de
 ⓘ www.dkfz.de/de/neuroimmunologie/index.php

OVERVIEW

The Clinical Cooperation Unit (CCU) Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology is a cooperation between DKFZ and the Heidelberg University Hospital Neurology Department. It tightly interacts with the CCU Neurooncology (Wolfgang Wick) and Neuro-pathology (Andreas von Deimling), the Departments of Neuroradiology and Neurosurgery and the Tumor Immunology Program at DKFZ. Clinical trials are performed in collaboration with the Neurooncology working group of the German Cancer Society and the German Cancer Consortium.

The central nervous system (CNS) is considered an immune privileged organ, where immune responses are tightly controlled through an intensive cross-talk with the peripheral immune system despite the blood-brain barrier. Despite this tight control autoimmunity takes place in the CNS. A paradigmatic autoimmune disease of the CNS is multiple sclerosis (MS). On the other hand, a hallmark of intrinsic CNS tumors like gliomas is an active immunosuppression. The cellular and molecular mechanisms that are involved in the deregulation of CNS immunity are not fully understood but important to both, too much immune response in MS and too little immune response in brain tumors. Our group is therefore interested in the control of CNS autoimmunity and immune therapeutic approaches to brain tumors.

In the past years, we have identified key steps in the metabolism of the essential amino acid tryptophan as an endogenous mechanism of inhibition of unwanted immune responses in the context of brain tumors as well as a key receptor of immunosuppressive tryptophan catabolites (Opitz *Nature* 2011; Patten *Cancer Research* 2012). These discoveries have led to new insights into the role of tryptophan metabolism in cancer as well as novel targets for therapeutic approaches (Sahm *Cancer Research* 2013, Litzenburger *Oncotarget* 2014). The discovery that TDO-derived tryptophan metabolites (kynurenines) drive the growth of brain and probably other types of cancer via the activation of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) implied further questions which we are currently addressing using novel animal models in MS and in tumor models (Redaelli *Biochem Pharmacol* 2015). A central goal is the identification of drugs interfering with tryptophan catabolism as potential therapeutics for MS and malignant glioma.

A second line of investigation addresses the discovery of novel target antigens for the immunotherapy of gliomas. To test the immunogenicity of a specific mutation, we have developed an MHC-humanized syngeneic mouse tumor model as well as establishing a novel method to detect the immunological presentation of the mutated antigen in the tumor tissue of brain tumor patients. With these tools, we identified specific spontaneous immune responses in brain tumor patients as well as the therapeutic efficacy of a specific vaccine in the mouse model (Schumacher *Nature* 2014, Bunse *JCI* 2015). On the basis of these findings, a phase I clinical study to test immunogenicity and tolerability of this vaccine in brain tumor patients started recruiting in July 2015. Ongoing projects deal with (a) the mode of action of the vaccine, (b) the identification of neoepitopes in brain tumors for specific immunotherapy, and (c) the conceptual combination with other immunotherapeutic interventions such as immune checkpoint blockers in brain tumors. A workflow for the development of a patient-specific vaccine for patients

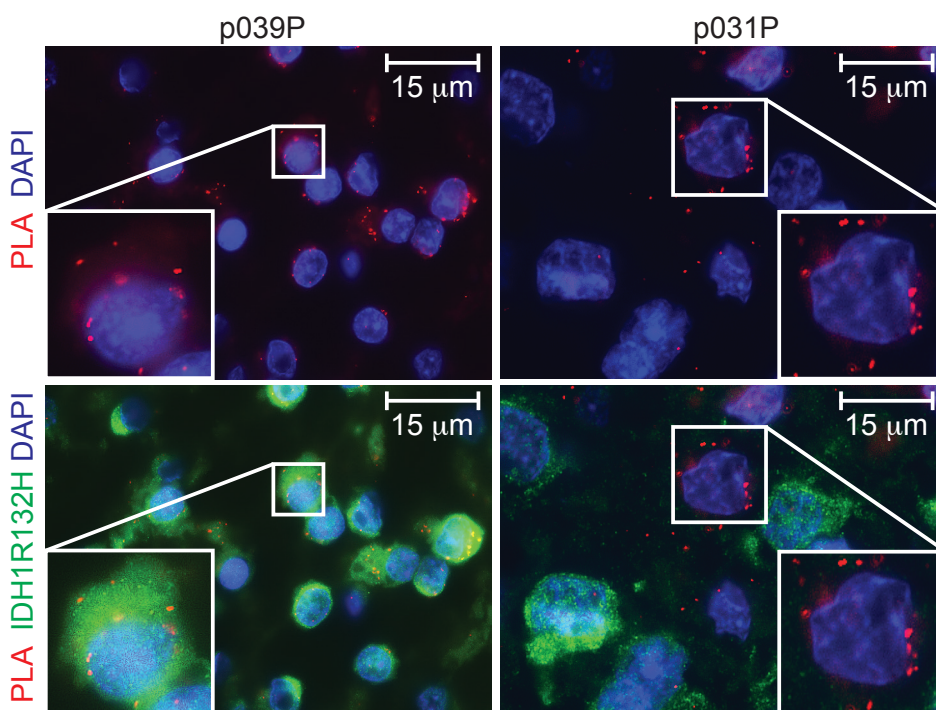
with gliomas based on mutanome analyses and T cell receptor identification is currently being developed. Future work will focus on developing novel platforms for neoepitope-discovery and neoepitope-specific T cell receptors and implementing these platforms into clinical trials. Using patient-derived material from experimental interventions central questions addressing the relevance of immune evasion / resistance and subclonal neoantigen evolution will be addressed.

SELECTED PUBLICATIONS

- 1 Bunse L, Schumacher T, Sahn F, Pusch S, Oezen I, Rauschenbach K, Gonzalez M, Solecki G, Osswald M, Capper D, Wiestler B, Winkler F, Herold-Mende C, von Deimling A, Wick W, Platten M. Proximity ligation assay evaluates IDH1R132H presentation in gliomas. *J Clin Invest*. 2015;125(2):593-606
- 2 Schumacher T, Bunse L, Pusch S, Sahn F, Wiestler B, Quandt J, Menn O, Osswald M, Oezen I, Ott M, Keil M, Balß J, Rauschenbach K, Grabowska AG, Vogler I, Diekmann J, Trautwein N, Eichmüller SB, Okun J, Stevanovic S, Riemer AB, Sahin U, Friese MA, Beckhove P, von Deimling A, Wick W, Platten M. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumor immunity. *Nature* 2014;512(7514):324-7
- 3 Lanz TV, Becker S, Osswald M, Bittner S, Schuhmann MK, Opitz CA, Gaikwad S, Wiestler B, Litzenburger UM, Sahn F, Ott M, Iwantscheff S, Grabitz C, Mittelbronn M, von Deimling A, Winkler F, Meuth SG, Wick W, Platten M. Protein kinase C β as a therapeutic target stabilizing blood-brain barrier disruption in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(36):14735-40
- 4 Sahn F, Oezen I, Opitz CA, Radlwimmer B, von Deimling A, Ahrendt T, Adams S, Bode, HB, Guillemin G, Wick W, Platten M (2013). The endogenous tryptophan metabolite and NAD⁺ precursor quinolinic acid confers resistance of gliomas to oxidative stress. *Cancer Res* 2013;73(11):3225-34
- 5 Opitz CA, Litzenburger UM, Sahn F, Ott M, Tritschler I, Trump S, Schumacher T, Jestaedt L, Schrenk D, Weller M, Jugold M, Guillemin GJ, Miller CL, Lutz C, Radlwimmer B, Lehmann I, von Deimling A, Wick W, Platten M. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2011;478(7368):197-203

GROUP MEMBERS

SIMON BECKER
 JENS BLOBNER
 MICHAEL BRECKWOLDT
 THERESA BUNSE
 LUKAS BUNSE
 KATRIN DEUMELANDT
 MIRCO FRIEDRICH
 EDWARD GREEN
 TAKUMI KUDO
 KATHARINA OCHS
 IRIS OEZEN
MICHAEL PLATTEN
 KATHARINA RAUSCHENBACH
 KHWAB SANGHVI
 JANA SONNER



Immunologic presentation (PLA, red) of a specific mutation (IDH1R132H, green) in two tissue sections of gliomas which are positive for this mutation. In some tissues, tumor cells themselves (blue and green) present the mutation (left), in others, the mutation is presented by stroma cells (only blue) (right).

11. 4. NEUROONCOLOGY CLINICAL TRIAL RESEARCH

† Antje Wick / Wolfgang Wick ☎ +49 (0) 6221 – 56 37773

✉ Antje.Wick@med.uni-heidelberg.de ✉ Wolfgang.Wick@med.uni-heidelberg.de

OVERVIEW

A particular strength of our Neurooncology Clinical Trial Research Program is the conduct of innovative clinical trials providing our patients access to novel treatment concepts. The program encompasses first-line und salvage therapy trials across multiple tumor entities with a focus on malignant gliomas. Trials are done at all stages, from first-in-human studies until phase III therapy optimization trials, uni-center and international multicenter trials. The focus lies on investigator-initiated concepts in collaboration with local (NCT / DKTK), national (Neurooncology Working Group of the German cancer Society / NOA) and international study groups (European Organization for Research and Treatment of Cancer). We also strongly participate in pharmaceutical industry trials in order to provide a broad trial portfolio for our patients and to enable the center to join in the latest external developments. Members of our study team take internationally visible roles at all levels in international trial development. Importantly, the trial program is combined with interdisciplinary, comprehensive patient care for all neurooncology patients at an internationally recognized level and innovative translational research and biomarker development from tissue resources (together with the Institute of Neuropathology) and magnetic resonance imaging (MRI; together with the Department of Neuroradiology).

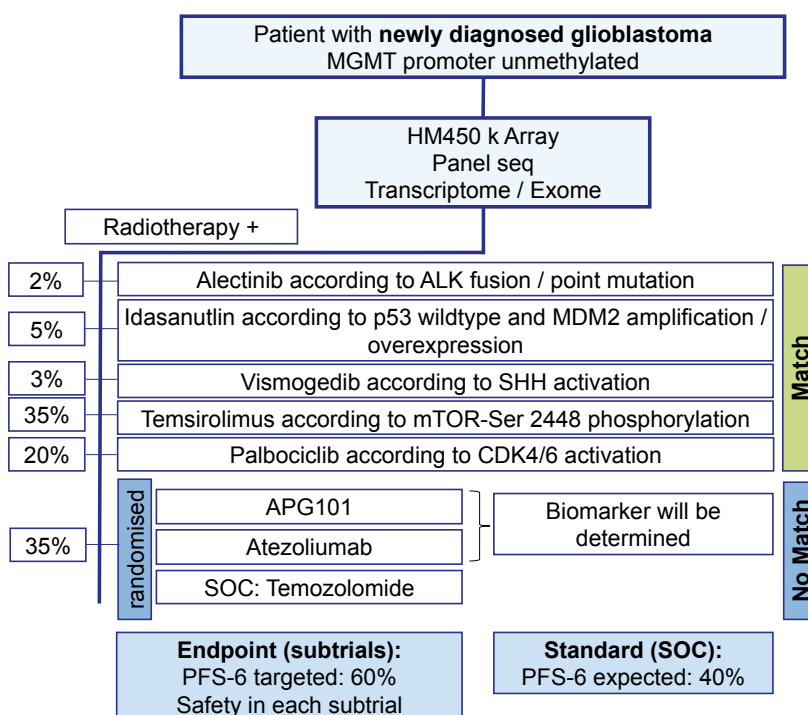
Owing to the relevance of angiogenesis to malignant gliomas, the department has contributed significantly to large international trial activities (Wick *J Clin Oncol* 2010; Chinot, Wick *NEJM* 2014; Batchelor *J Clin Oncol* 2014; Wick *Neuro Oncol* 2015; Wick *Clin Cancer Res* 2016; Wick *ASCO* 2016). The Neurooncology and Brain Tumor Immunology CCUs have joined forces to develop the preclinical basis and the first-in-human clinical trial (NOA-16) with a peptide-based vaccine that targets mutant IDH in grade II-IV gliomas. The trial is coordinated by members of the Neurooncology Clinical Trial Research Group in collaboration with the NCT Trial Center and builds a role model of optimal use of central infrastructure and de-central patient-focused trial resources. In addition, we participate in a Novartis basket trial concept (study title: Advanced malignancies that harbor IDHR132 mutations) on IDH inhibition for hematological and solid tumors providing logistical support to the whole trial across several disciplines and disease entities. Within the framework of the DKFZ-Bayer Alliance, we have designed a trial concept for a novel inhibitor (BAY1436032), which has been jointly developed by the Heidelberg Neurooncology program (led by Andreas von Deimling, Neuropathology) and Bayer. This international, multidisciplinary trial in multiple solid tumors with the commonality of an IDH1 mutation is conducted by the Neurooncology trial group thus broadening our expertise and providing new opportunities and challenges for further trial structure development.

The highlight topics for the future are the successful conduct of the new multicenter trials IMPROVE CODEL in anaplastic good prognosis gliomas and the N2M2 umbrella trial in newly diagnosed gliomas with unmethylated MGMT promotor (see figure). The scope- beyond the mere conduct of the intervention trial parts- will be the structured long-term follow up with a focus on patient-centered outcomes, the building of an integrated clinical data/tissue/imaging platform within the NCT Data ThereHouse and the co-development of patient-derived xenografts parallel to trials and structured routine treatments. The overall strategy of the department's trial program will be the further improvement and harmonization of our trial infrastructure and procedures across different diseases as a prime trial site for collaboration partners.

SELECTED PUBLICATIONS

1 Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper M, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M, for the Neurooncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society Chemotherapy versus radiotherapy for malignant astrocytoma in the elderly. *Lancet Oncol* 2012;13(7):707-15 **2** Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T. Bevacizumab Plus Radiotherapy/Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New Engl J Med* 2014; 370:709-722 **3** Wick W, Fricke H, Junge K, Kobayakov G, Martens T, Heese O, Wiestler B, Schliesser MG, von Deimling A, Pichler J, Vetlova E, Harting I, Debus J, Hartmann C, Kunz C, Platten M, Bendszus M, Combs SE. A phase II, randomised, study of weekly APG101 + reirradiation versus reirradiation in progressive glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(24):6304-13 **4** Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, Schnell O, Hau P, Herrlinger U, Sabel MC, Wirsching HG, Ketter R, Bähr O, Platten M, Tonn JC, Schlegel U, Marosi C, Goldbrunner R, Stupp R, Homicsko K, Pichler J, Nikkhah G, Meixensberger J, Vajkoczy P, Kollias S, Hüsing J, Reifenberger G, Wick W; DIRECTOR Study Group. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res.* 2015;21(9):2057-64 **5** Phase II Study of Radiotherapy and Temozolomide versus Radiochemotherapy with Temozolomide in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma without MGMT Promoter Hypermethylation (EORTC 26082). Wick W, Gorlia T, Bady P, Platten M, van den Bent MJ, Taphorn MJ, Steuve J, Brandes AA, Hamou MF, Wick A, Kosch M, Weller M, Stupp R, Roth P, Golfopoulos V, Frenel JS, Campone M, Ricard D, Marosi C, Villa S, Weyerbrock A, Hopkins K, Homicsko K, Lhermitte B, Pesce G, Hegi ME. *Clin Cancer Res.* 2016;22(19):4797-4806.

GROUP MEMBERS
 MARLENE ARZT
 ANDREA DORMANN
 KATHARINA DRÜSCHLER
 MARION LAUMANN
 SARAH LÖW
 MICHAEL PLATTEN
 MADLEN RÄDEL
 BARBARA STÖHR
 ANTJE WICK
 WOLFGANG WICK
 FRANK WINKLER



The NCT Neuro MASTER Match (N2M2) is an example for an umbrella trial including patients with the highest need for therapeutic progress in a modern trials design, using high-end molecular characterization, individualized therapy assignment and modern statistical adaptive designs to make the next big step in glioblastoma clinical research.





11. 5. STROKE CLINICAL TRIAL RESEARCH

OVERVIEW

The Stroke Clinical Trial Research group focuses on (1) clinical trials for acute treatment and prevention of stroke, (2) acute diagnosis and early management of acute stroke patients and other neurological emergencies and (3) various aspects of the emergency management and secondary treatment in stroke patients with atrial fibrillation and in neurological patients using oral anticoagulants.

ACUTE TREATMENT AND PREVENTION OF STROKE

† Peter A. Ringleb ☎ +49 (0) 6221 – 56 7600 ✉ Peter.Ringleb@med.uni-heidelberg.de
 ⓘ www.klinikum.uni-heidelberg.de/Sektion-Vaskulaere-Neurologie.137866.0.html

In recent years, the stroke research of our group focused on multicenter trials for acute treatment and prevention. Regarding acute treatment, we participated in the SWIFT PRIME trial, a randomized, controlled, multicenter study comparing stent-retriever thrombectomy with intravenous tissue plasminogen activator (IV tPA) with IV tPA alone in acute ischemic stroke. We included 11 out of 196 patients and received a certificate for best clinical outcome as a participating center. In cooperation with the Department of Neuroradiology (M. Bendszus), several monocentric projects regarding endovascular stroke treatment (EST) were performed. The influence of thrombus-lengths and localization was examined in patients not qualifying for randomized trials (e.g. wake-up patients, advanced age, basilar occlusion). Overall, we could also demonstrate that in those patients EST was safe and effective.

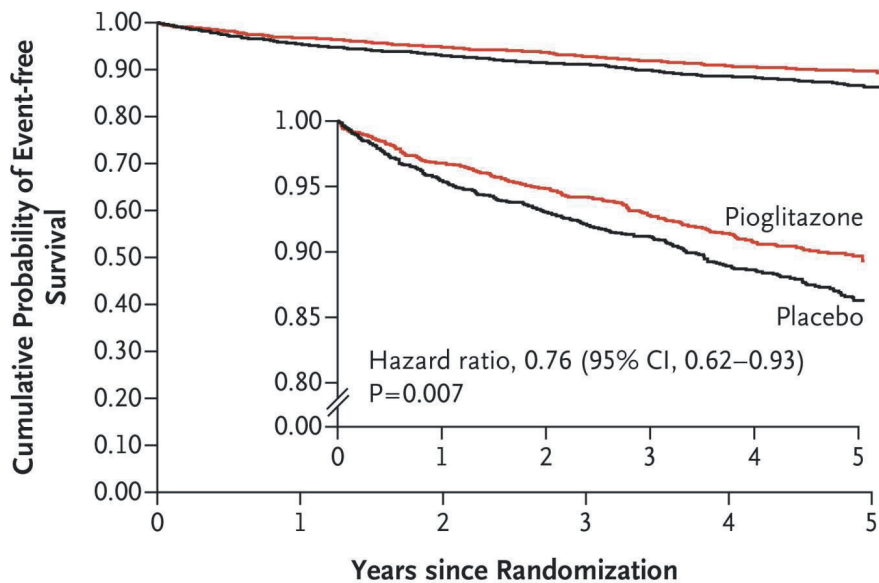
The group successfully collaborates with the European TriSP (Thrombolysis in Stroke Patients) Group, in which several local databases for systemic and endovascular stroke therapy are combined and analyzed to answer clinically relevant questions for the treatment of stroke patients with rtPA. Analysis of patients with pre-existing disabilities clearly demonstrated that those patients also benefit from iv-rtPA. In addition, the risk of iv-rtPA is not severely increased in patients with renal insufficiency.

The SPACE-2 study - a German study comparing conservative therapy regimens with surgery and stenting (Reiff *Int J Stroke* 2014) - failed to randomize the planned 3.600 patients with asymptomatic carotid stenosis. Economic considerations might have played a role (Hacke *Deutsches Ärzteblatt* 2015). Heidelberg included a substantial cohort of 100 patients. The follow-up analysis of the almost 600 patients enrolled is supported by the German Research Foundation (DFG) for up to 5 years.

In cooperation with the Carotid Stenting Trialists Collaboration (CSTC), we demonstrated that age is highly predictive for the peri-procedural (30 days) risk of carotid stenting (CAS), but not for CEA, but risk was not age-dependent in the post-procedural phase (Howard *Lancet* 2016). Another study showed that experience is of special importance for CAS. Only in centers performing at least 6 procedures per year the peri-procedural risk was acceptable (Calvet *Stroke* 2014).

In a single-center study, we analyzed the impact of a statin therapy on the risk of stent-protected carotid angioplasty. We demonstrated that- which is already well known from CEA- statin pretreatment reduces peri-procedural risk (Reiff *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014). The IRIS study (National Principle Investigator: Peter Ringleb) was successfully completed demonstrating the superiority of pioglitazone compared with placebo in patients after stroke (Kernan *N Engl J Med* 2016).

Currently, we participate in multicenter trials for anticoagulation in ESUS- patients, dual antiplatelet therapy in the early phase after TIA and minor stroke and the role of the extended long-term ECG examination for prevention of recurrent stroke. In the future, we will focus on implementation of international multi-center studies in vascular neurology.



No. at Risk

Pioglitazone	1939	1793	1701	1491	1196	481
Placebo	1937	1778	1690	1476	1182	459

Primary outcome data of the IRIS-trial, demonstrating the benefit of Pioglitazone vs. placebo

ACUTE STROKE RESEARCH

† Simon Nagel ☎ +49 (0) 6221 – 56 7504 ✉ Simon.Nagel@med.uni-heidelberg.de

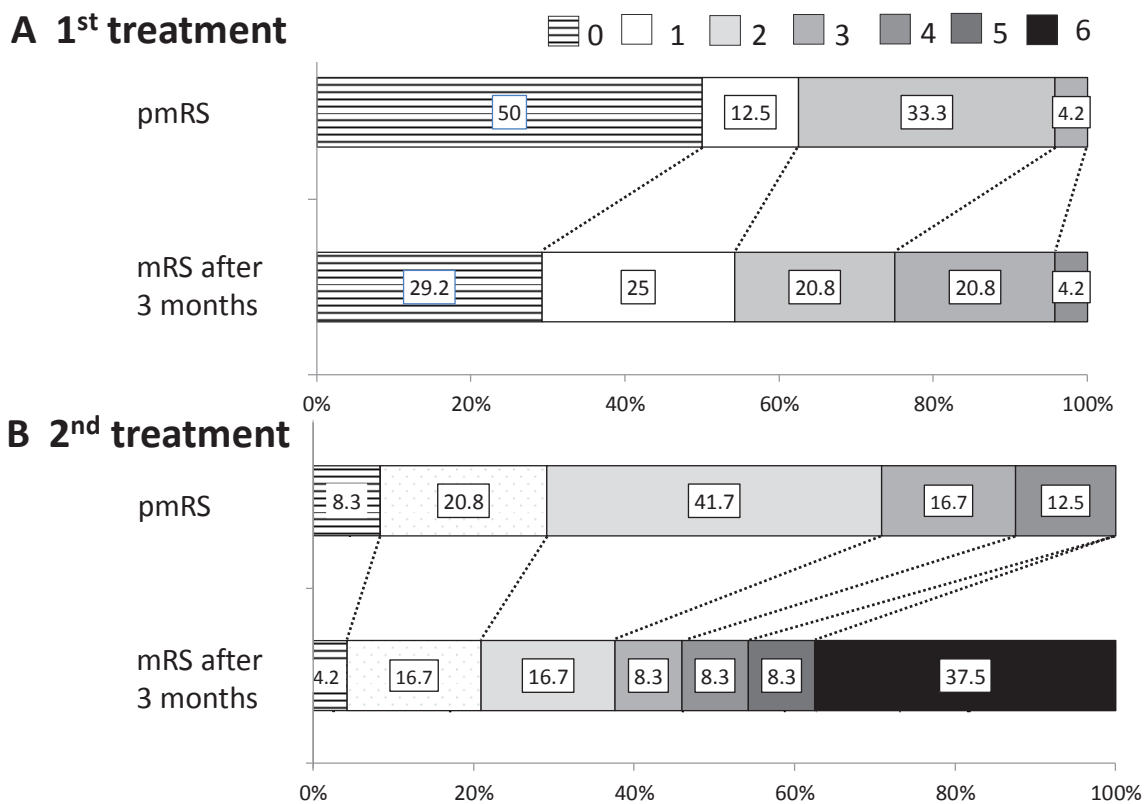
The research group focuses on the acute diagnosis and early management of acute stroke patients and other neurological emergencies as well as on the management of patients with cerebral sinus venous thrombosis. The group works closely together with the Department of Neuroradiology (PD Dr. Christian Herweh) and cooperates with the award winning medtech company Brainomix (Oxford, UK) to develop and establish automated imaging analysis tools for acute stroke diagnosis. Two recent publications of the group demonstrated that the innovative e-ASPECTS software, a tool to automate the most abundantly used stroke imaging scale ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), is superior to junior stroke physicians and non-inferior to expert neuroradiologist in interpreting CTs scan of acute stroke patients with ASPECTS (Herweh IJS 2016, Nagel IJS 2016). Over the past few years the group published several studies on cerebral sinus thrombosis with regard to predictors of outcome and frequency and extent of vessel recanalization under oral anticoagulation (Herweh EJN 2016, Geisbüsch *Nervenarzt* 2014). Moreover, the group published the first successful experience of treatment with one of the newer oral anticoagulants (factor Xa inhibitor Rivaroxaban) in this disease (Geisbüsch *Stroke* 2014). More recent work of the group aims at developing and validating a new triage system (ETNNA) for nurses and doctors in emergency departments in order to correctly and rapidly identify patients with neurological emergency disorders (Hanna Meesmann).

Future work will entail the participation in a pharmacy sponsored international, multicentric and randomized therapy study on cerebral sinus thrombosis (National Coordinator: Prof. Nagel) and the setup of a national register for patients with severe cerebral sinus thrombosis requiring intensive care management (in cooperation with Prof. Dohmen, Cologne).

ATRIAL FIBRILLATION AND ORAL ANTICOAGULATION

† *Timolaos Rizos* ☎ +49 (0) 6221 – 56 38569 ✉ *Timolaos.Rizos@med.uni-heidelberg.de*
 ⓘ www.klinikum.uni-heidelberg.de/AG-Vorhofflimmern-und-orale-Antikoagulation.141652.0.html

Atrial fibrillation and oral anticoagulation at onset of stroke represent a frequent challenge for clinicians treating stroke patients during the acute phase (Rizos *Cerebrovascular Diseases* 2012; Horstmann *Journal of Neurology* 2013). Our group is dedicated to investigating various aspects of the emergency management and secondary treatment in stroke patients with atrial fibrillation and in neurological patients using oral anticoagulants (Rizos *Annals of Neurology* 2010; Rizos *Stroke*. 2009; Laible *Cerebrovascular Diseases* 2016; Laible *Annals of Emergency Medicine* 2016). Moreover, we evaluate the role of systemic thrombolysis in specific subgroups of stroke patients (Laible *European Neurology* 2016). At present, one of our primary aims is to better understand the pathophysiology of atrial fibrillation after stroke (Rizos *Stroke* 2016) and we aim to improve the acute management of oral anticoagulated stroke patients. For this purpose, we strongly collaborate with different international and national partners. Members of our group represent the core of the large multicentre registry “RASUNOA-Prime” (Register Akuter Schlaganfälle Unter Neuen Oralen Antikoagulantien; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02533960>; Veltkamp *Dtsch Med Wochenschr.* 2015). Future work will focus on the role of acute stroke treatments in neglected patient groups and we will further evaluate questions regarding the coagulation status in stroke.



Clinical outcome in patients with acute ischemic stroke repeatedly treated with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) as measured by the modified rankin scale (mRS; Laible *Eur. Neurol.* 2015). a) mRS before and after the first treatment b) mRS before and after the second treatment.

SELECTED PUBLICATIONS

1 Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP, Jr., Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, [Ringleb PA](#), Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR, Investigators IT. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374(14):1321-31

2 Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, Eschenfelder CC, Donnan GA, Leys D, Molina C, [Ringleb PA](#), Schellinger PD, Schwab S, Toni D, Wahlgren N, Hacke W. European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: ExtEND. *Int J Stroke*. 2016; 11:260-267

3 Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, Eckstein HH, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH, Becquemin JP, Algra A, Brown MM, [Ringleb PA](#), Brott TG, Mas JL, Carotid Stenting Trialists C. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet* 2016;387:1305-1311

4 Reiff T, Amiri H, Rohde S, Hacke W, [Ringleb PA](#). Stents Reduce Peri-procedural Complications in Carotid Stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014; 48:626-632

5 Herweh C, [Ringleb PA](#), Rauch G, Gerry S, Behrens L, Möhlenbruch M, Gottorf R, Richter D, Schieber S, [Nagel S](#). Performance of e-ASPECTS software in comparison to that of stroke physicians on assessing CT scans of acute ischemic stroke patients. *Int J Stroke*. 2016;11(4):438-45

6 Herweh C, Griebe M, Geisbüsch C, Szabo K, Neumaier-Probst E, Hennerici MG, Bendszus M, [Ringleb PA](#), [Nagel S](#). Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2016;23(4):681-7

7 Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, [Ringleb PA](#), [Nagel S](#). Novel factor Xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis – first experience in seven patients. *Stroke* 2014;45(8):2469-71

8 [Rizos T](#), Jenetzky E, Herweh C, Hug A, Hacke W, Steiner T, Veltkamp R. Point of care reversal treatment in phenprocoumon related intracerebral hemorrhage. *Annals of Neurol*. 2010;67(6):788-93. IF: 9,317

9 [Rizos T](#), Herweh C, Jenetzky E, Lichy C, [Ringleb PA](#), Hacke W, Veltkamp R. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke*. 2009;40: 3547-51. IF: 7,041

10 [Rizos T](#), Horstmann S, Dittgen F, Täger T, Jenetzky E, Heuschmann P, Veltkamp R. Preexisting heart disease underlies new-onset atrial fibrillation after acute ischemic stroke. *Stroke* 2016 Feb;47(2):336-41

GROUP MEMBERS

KATHRIN ADEN
HEMASSE AMIRI
MIN CHEN
CHERIF DIALLO
FELIX DITTGEN
EVDOKIA EFTHIMIOU
MAXIMILIAN FUCHS
CHRISTINA GEISBÜSCH
CHRISTOPH GUMBINGER
CHRISTIAN HAMETNER
SOLVEIG HORSTMANN
SHUJAH KHAN

DAVID KLEINE-RÜSCHKAMP
MONA LAIBLE
HANNE MEESMANN
SIBU MUNDIYANAPURATH
SIMON NAGEL
MARIE OTTE
JAN PURRUCKER
CHRISTINA RASCH
TILMAN REIFF
PETER RINGLEB
TIMOLAOS RIZOS
VANESSA RONAY
PETER SANDER
MICHAELA SARIBAS

11. 6. STROKE OUTCOMES RESEARCH

† Christoph Gumbinger ☎ +49 (0) 6221 – 56 36 888

✉ christoph.gumbinger@med.uni-heidelberg.de

① www.klinikum.uni-heidelberg.de/AG-Versorgungsforschung.133247.0.html

OVERVIEW

Stroke is the leading cause of disabilities and the third leading cause of death in developed countries. In Baden-Württemberg, a prospective planned three level stroke care system was implemented in 2000 following the advances in thrombolytic therapy. It consists of comprehensive stroke centers, regional centers and local stroke units. Accompanying the stroke care concept, a consecutive and prospective database was implemented in 2005 with the legal requirement to register all patients aged ≥ 18 admitted to a hospital with the diagnosis of stroke (according to their ICD-10 (international classification of diseases, 10th revision) code). The extensive documentation of clinical data- including kind and timing of diagnostic and treatment procedures – allows for the analysis of stroke treatment and outcome of patients in daily clinical routine at different kinds of hospitals.

Randomized clinical trials are mainly conducted at dedicated stroke centers, while in daily clinical practice the majority of patients are treated outside these dedicated centers. In addition, inclusion and exclusion criteria used in randomized, controlled thrombolytic therapy trials exclude important patient groups for various reasons (e.g. general approval regulations of health authorities). Thus, one research focus of our group is to analyze outcome of patients treated with thrombolysis in clinical routine. We demonstrated that thrombolytic therapy in daily clinical practice is associated with good clinical outcome in a time dependent pattern (Gumbinger *BMJ* 2014). Association of thrombolytic therapy with good outcome is comparable between daily clinical routine and data of randomized trials, although in routine, patients were treated with different levels of stroke expertise. Also of interest is the association of thrombolytic therapy in different subgroup of patients (e.g. patients older 80 years or with preexisting disabilities; Reuter *Eur J Neurol* 2016).

A second line of investigation addresses quality in stroke care delivery. We showed that hospitals without stroke units do not provide stroke care with results comparable to hospitals with stroke units, helping decision makers to modify and improve stroke care (Gumbinger *Neurology* 2016).

Future work will focus on the incorporation of recent results from the large thrombectomy trials in clinical routine, including the evaluation of thrombectomy in acute stroke in clinical daily routine. Another focus is to develop strategies to provide thrombectomy to a larger population of stroke patients.

SELECTED PUBLICATIONS

1 [Gumbinger C](#), Reuter B, Hacke W, Sauer T, Bruder I, Diehm C, Wiethölter H, Schoser K, Daffertshofer M, Neumaier S, Drewitz E, Rode S, Kern R, Hennerici MG, Stock C, Ringleb P: Restriction of therapy mainly explains lower thrombolysis rates in reduced stroke service levels. *Neurology* 2016;86:1975–83

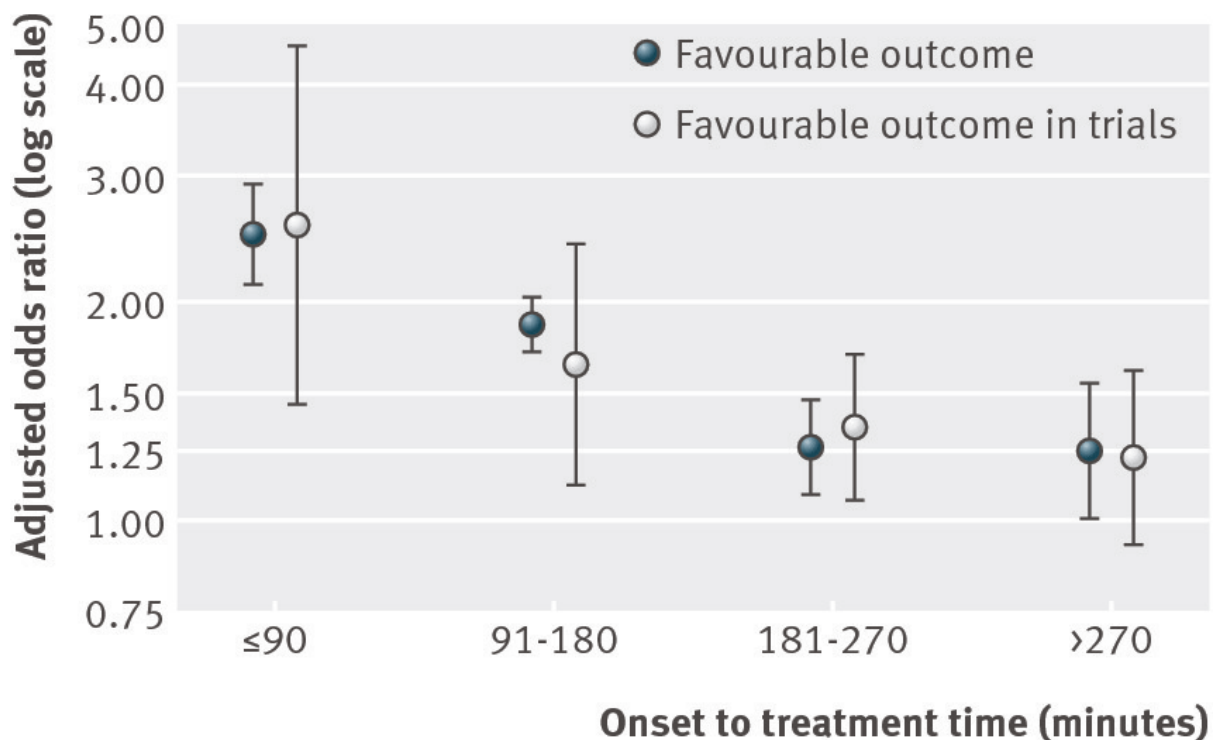
2 Reuter B, [Gumbinger C](#), Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Ringleb PA, Kern R, Hacke W, Hennerici MG, AG Schlaganfall. Age-dependent effectiveness of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in clinical practice: data from the Baden-Wuerttemberg stroke registry, *Eur J Neurol.* 2016;23 (1):13-20

3 [Gumbinger C](#), Reuter B, Stock C, Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Kern R, Ringleb P, Hennerici MG, Hacke W; AG Schlaganfall, Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: comparison with randomized clinical trial results *BMJ* 2014;348:g3429

4 Reuter B, [Gumbinger C](#), Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Diehm C, Ringleb PA, Kern R, Hacke W, Hennerici MG; Stroke Working Group of Baden-Wuerttemberg. Intravenous Thrombolysis is Effective in Young Adults: Results from the Baden-Wuerttemberg Stroke Registry. *Front Neurol.* 2015;6:229

5 [Gumbinger C](#), Reuter B, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Drewitz E, Habscheid W, Daffertshofer M, Diehm C, Neumaier S, Kern R, Ringleb PA, Hacke W, Hennerici MG. A consecutive and prospective stroke-database covers the state of Baden-Wuerttemberg with 10.8 million inhabitants in Germany, *Neuroepidemiology.* 2013;41(3-4):161-8.

GROUP MEMBERS
 ANNA BINKHOFF
 CHRISTOPH GUMBINGER
 PETER RINGLEB
 FLORIAN PENZ
 BJÖRN REUTER
 TAMARA SAUER
 CHRISTIAN STOCK



Odds ratio for favourable outcome (score 0-1 on modified Rankin scale) with time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator after onset of stroke in binary logistic regression analysis and comparisons with trials (pooled analysis of randomised clinical trials of alteplase for acute stroke (BMJ 2014;348:g3429).

11. 7. SENIOR PROFESSORSHIP

👤 *Werner Hacke* ☎ +49 (0) 6221 – 56 8210 ✉ Werner.Hacke@med.uni-heidelberg.de
🌐 www.klinikum.uni-heidelberg.de/Lebenslauf-Prof-Hacke.4020.0.html

OVERVIEW

The Senior Professorship for Neurology was awarded to Prof. Werner Hacke as the first of its kind by the Faculty for Medicine at the Ruprecht-Karls-University in Heidelberg. He took this position on October 1st, 2014, immediately after retiring from his Full Professorship in Neurology and the chair of the Department of Neurology, which he had held for more than 27 years.

He is still active in the field of clinical trials for acute stroke, several of them ongoing. He was a member of the steering committee of the SWIFT-PRIME trial, one of the 5 positive thrombectomy trials published in the last 2 years. He was the senior author of the DESTINY II trial, also published in the **New England Journal of Medicine** in 2014 (see figure). He is the Co-Chair of the Thrombolysis Trialists Consortium and was also the senior author of their landmark single patient data metaanalysis published in the **Lancet** in 2014. Together with Peter Ringleb, he steers the ECASS 4 Extend study, an investigator initiated MR driven study on thrombolysis in later time windows. He was also member of the steering committee of two recently finalized and presented studies, INCH (reversal of INR in patients with intracerebral bleeds associated with Vit-K antagonist anti-coagulation and SIESTA, a randomized trial comparing general anesthesia and conscious sedation in patients undergoing thrombectomy).

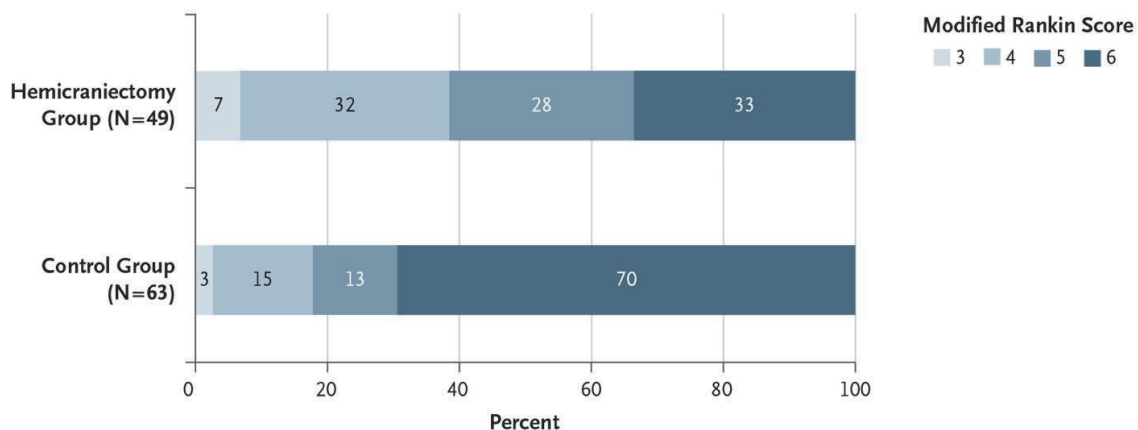
Immediately after his retirement, he organized the 12th „Thrombolysis and Thrombectomy in Acute Stroke“ Conference with more than 400 participants as his clinical farewell symposium. In addition, he became the President elect of the World Stroke Organization in 2014 and will take over the Presidency of the WSO in October 2016. He was responsible for the general organization of the World Stroke Conferences for the past 4 congresses and the forthcoming WSC in Hyderabad, India. In 2016, he received another honorary doctorate given by the University of Debrecen in Hungary and became the first Neurologist ever to be awarded the honorary membership of the German Neurosurgical Society.

Further clinical studies for acute treatment and prevention of ischemic stroke are in preparation, details are however still under confidentiality.

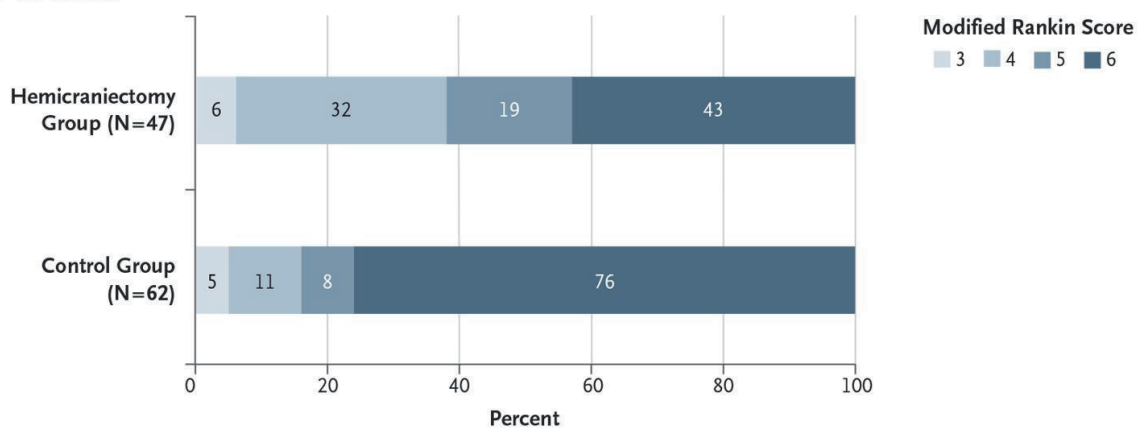
SELECTED PUBLICATIONS

1 Gumbinger C, Reuter B, Stock C, Sauer T, Wiethölder H, Bruder I, Rode S, Kern R, Ringleb P, Hennerici MG, Hacke W. Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance data with comparison with results from randomised clinical trials. *BMJ* 2014; 348: 3429 2 Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, Gondan M, Schiller P, Limprecht R, Luntz S, Schneider H, Pinzer T, Hobohm C, Meixensberger J, Hacke W. Hemispherectomy in Older Patients with Extensive Middle-Cerebral-Artery Stroke. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 2014; 371: 1091-1100 3 Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *LANCET* 2014; 384: 1929-1935 4 Hacke W. Interventional Thrombectomy for Major Stroke - A Step in the Right Direction. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE* 2015; 372: 76-77 5 Steiner T, Poli S, Griebel M, Hüsing J, Hajda J, Freiberger A, Bendszus M, Bösel J, Christensen H, Dohmen C, Hennerici M, Kollmer J, Stetefeld H, Wartenberg KE, Weimar C, Hacke W, Veltkamp R. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomized trial. *LANCET NEUROLOGY* 2016, 15:566-573

A 6 Months



B 12 Months



Functional Outcome after Hemicraniectomy and after Conservative Treatment Alone According to the Modified Rankin Score. The primary end point was survival without severe disability, defined as a score of 0 to 4 on the modified Rankin scale (range, 0 to 6, with 0 indicating no symptoms and 6 indicating death). The results shown are the probability estimates for all patients who underwent randomization (the intention-to-treat population). Panel A shows the bias-corrected distribution of scores on the modified Rankin scale at 6 months. Panel B shows the raw distribution of Rankin scores at 12 months.

11. 8. GENETICS OF STROKE

† Caspar Grond-Ginsbach ☎ +49 (0) 6221 – 56 8213

✉ Caspar.Grond_Ginsbach@med.uni-heidelberg.de

① www.klinikum.uni-heidelberg.de/AG-Genetik-des-Schlaganfall.705.0.html

OVERVIEW

The main focus of the research group is the study of the pathogenesis of cervical artery dissection, a rare cause of ischemic stroke. In collaboration with colleagues from Basel, Brescia and Lille, the international CADISP (Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients) consortium was initiated to explore the epidemiology of cervical artery dissection and to recruit large study samples for genetic analysis. In Heidelberg, analyses of Copy Number Variation (CNV) and of rare exome variants (EV) are currently being performed (Grond-Ginsbach *Curr Genomics* 2017). The results indicate that a polygenic burden of rare genetic variants across a variety of genes involved in arterial connective tissue syndromes contributes to the risk of arterial dissection. Moreover, the CADISP consortium identified a protective allele of the PHACTR1 gene that is common in the European population (Debette *Nature Genet* 2015). The methodology of CNV studies, particularly the detection, mapping and validation of CNV findings in noisy clinical samples, is of special interest of the group (Ginsbach *Microarrays* 2013).

A second focus is on predictors of functional outcome after ischemic stroke. In collaboration with the International Stroke Genetics Consortium, the association of structural genetic variation with functional outcome after ischemic stroke of different etiologies was analyzed in eight study samples from different European and US stroke centers. High-density SNP microarrays were used for the detection of inbreeding and genetic imbalance. The data show a high level of inbreeding in the eight study samples, comparable to recent findings in the 1.000 Genomes Project. In our study population, stroke patients with related parents were more likely to have an unfavorable outcome.

Analysis of young patients with ischemic stroke due to cervical artery dissection or other causes suggested that genetic imbalance was inversely associated with functional outcome after 3 months: The risk for unfavorable outcome appeared related to the number of deleted or duplicated genes. The relation was particularly clear for Copy Number Variants in genes related to inflammation.

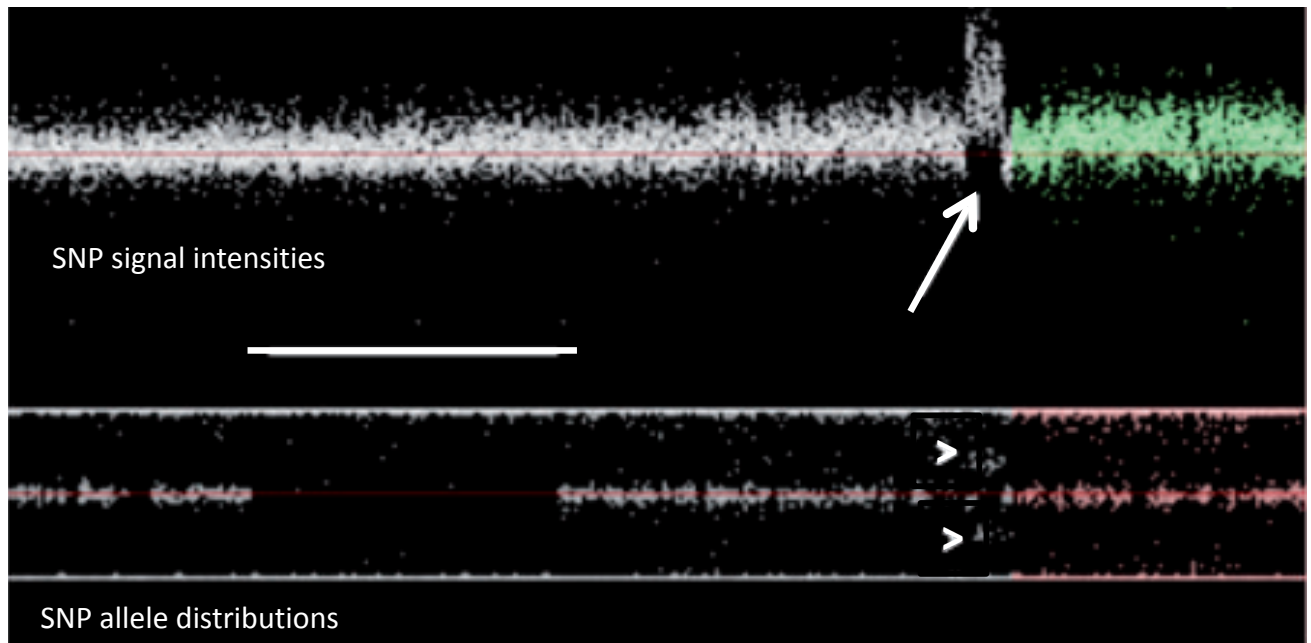
These findings in the CADISP study sample (about 800 young stroke patients) are currently being validated in the study population (n = 3.700) of the International Stroke Genetics Consortium. Analysis of various specific candidate biological pathways, including response to inflammation, will be performed subsequently.

Future work will focus on cryptic relatedness and inbreeding on the Hardy-Weinberg equilibrium in genomic regions with common CNV and on complex structural variation in the human MHC-locus.

GROUP MEMBERS
CASPAR GROND-GINSBACH
MANJA KLOSS
DOROTHEA PFEIFFER
INGE WERNER

SELECTED PUBLICATIONS

1 Ginsbach P, Chen B, Jiang Y, Engelter ST, Grond-Ginsbach C. Copy number studies in noisy samples. *Microarrays* 2013; 2: 284-303 2 Kloss M, Grond-Ginsbach C, Pezzini A, Metso TM, Metso AJ, Debette S, Leys D, Dallongeville J, Caso V, Thijs V, Bersano A, Touzé E, Bonati LH, Tatlisumak T, Arnold ML, Lyrer PA, Engelter ST; Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients (CADISP) Study Group. Stroke in first-degree relatives of patients with cervical artery dissection. *Eur J Neurol.* 2014; 21: 1102-1107 3 Lyrer PA, Brandt T, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S, Leys D, Caso V, Pezzini A, Bonati LH, Thijs V, Bersano A, Touzé E, Gensicke H, Martin JJ, Lichy C, Tatlisumak T, Engelter ST, Grond-Ginsbach C; Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients (CADISP) Study Group. Clinical import of Horner syndrome in internal carotid and vertebral artery dissection. *Neurology.* 2014; 82: 1653-1659 4 Debette S, Kamatani Y, Metso TM, Kloss M, Chauhan G, Engelter ST, Pezzini A, Thijs V, Markus HS, Dichgans M, Wolf C, Dittrich R, Touzé E, Southerland AM, Samson Y, Abboud S, Béjot Y, Caso V, Bersano A, Gschwendtner A, Sessa M, Cole J, Lamy C, Medeiros E, Beretta S, Bonati LH, Grau AJ, Michel P, Majersik JJ, Sharma P, Kalashnikova L, Nazarova M, Dobrynina L, Bartels E, Guillon B, van den Herik EG, Fernandez-Cadenas I, Jood K, Nalls MA, De Leeuw FE, Jern C, Cheng YC, Werner I, Metso AJ, Lichy C, Lyrer PA, Brandt T, Boncoraglio GB, Wichmann HE, Gieger C, Johnson AD, Böttcher T, Castellano M, Arveiler D, Ikram MA, Breteler MM, Padovani A, Meschia JF, Kuhlensbäumer G, Rolfs A, Worrall BB; International Stroke Genetics Consortium, Ringelstein EB, Zelenika D, Tatlisumak T, Lathrop M, Leys D; CADISP group, Amouyel P, Dallongeville J; CADISP group. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nat Genet.* 2015; 47: 78-83 5 Grond-Ginsbach C, Chen B, Krawczak M, Pjontek R, Ginsbach P, Jiang Y, Abboud S, Arnold ML, Bersano A, Brandt T, Caso V, Debette S, Dichgans M, Gschwendtner A, Giacolone G, Martin JJ, Metso AJ, Metso TM, Grau AJ, Kloss M, Lichy C, Pezzini A, Treanka C, Schreiber S, Thijs V, Touze E, Del Zotto E, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA, Engelter ST. Rare copy number variation in patients with cervical artery dissection. *Curr Genomics* 2016; in press



Visualization of microarray data (chromosome 10q and part of 11p). Upper panel shows signal intensities, lower panel shows allelic distribution of signals. Arrow points to duplication (increased SNP signals). Arrow heads point to SNPs with AAAB and ABBB signals – suggesting the presence of 4 copies. Bar indicates a large run of homozygosity in a genomic region with unchanged signal intensities – suggesting identity by descent due to parental relatedness (inbreeding).



11. 9. NEUROINFLAMMATION AND DEGENERATION – FOR2289

† Ricarda Diem ☎ +49 (0) 6221 – 56 76 40 ✉ ricarda.diem@med.uni-heidelberg.de
 ① www.for2289.de

OVERVIEW

As coordinator of the Research Unit FOR 2289 funded by the German Research Foundation since January 2016 (speaker: Ricarda Diem), the Neuroinflammation and –degeneration group is strongly linked to the Heidelberg Institutes for Neurobiology (Hilmar Bading), Physiology (Andreas Draguhn) and Pharmacology (Marc Freichel). On a national level, FOR 2289 involves researchers of the Medical Faculties of the Universities Saarland, Münster, and the INIMS Hamburg-Eppendorf integrating the fields of anatomy, biophysics, neurobiology, pharmacology, physiology as well as experimental and clinical neurology and neuroimmunology. The consortium aims at elucidating principle calcium-related disease mechanisms of multiple sclerosis (MS) to develop cutting-edge methodologies (e.g. novel imaging techniques) and to identify new therapeutic targets. The anticipated synergistic outcome will have a profound impact on the understanding of acquired channelopathies, disturbances of calcium signaling and energy imbalance under neuroinflammatory and neurodegenerative conditions. The consortium is focused on as yet underestimated aspects of MS pathophysiology and applies a highly interdisciplinary approach.

On a clinical level, tight collaborations exist with the German Optic Neuritis Network (coordinator: Ricarda Diem) including 13 German University Clinics and the Heidelberg Departments of Neurology and Ophthalmology. This network is dedicated to effectively performing IITs in the field of neuroprotection in optic neuritis and MS. The Neuroinflammation and –degeneration group is also a member of the program “My lab: from bench to bedside” of the Gemeinnützige Hertie-Stiftung and closely interacts with other groups in this program which concentrate on translational neuroscience.

The work of the Neuroinflammation and –degeneration group is focused on mechanisms of neurodegeneration in optic neuritis and MS (Meyer *J Neurosci* 2001; Hobom *Brain Pathol* 2004; Boretius *Neuroimage* 2008; Gadjanski *Ann Neurol* 2009; Williams *Am J Pathol* 2011; Fairless *J Neurosci* 2012; Davies *Ann Neurol* 2013; Sühs *J Neuropathol Exp Neurol* 2014) and the development of neuroprotective therapies, thereby covering the spectrum from animal studies to investigator-initiated clinical phase II and phase III trials in patients (Diem *J Neurosci* 2003; Sättler *Cell Death Differ* 2004; Diem *Brain* 2005; Sühs *Ann Neurol*, 2012; Diem *BMJ* 2016).

Recently, we investigated the time course of neurodegeneration in rodent models of MS. In these studies, we showed that degeneration of retinal ganglion cells (RGCs), the neurons whose axons form the optic nerve, is an early event preceding the onset of clinical disease and occurring prior to inflammation and demyelination of the optic nerve. In addition, we found that RGC bodies are lost prior to their axons which, at the time of significant RGC loss, still appear in full numbers, however, with signs of degeneration detectable at the ultrastructural level (Fairless *J Neurosci* 2012). These findings might indicate that the cause/trigger of RGC degeneration appears to develop in the retina, and is not secondary to optic nerve injury, as it is believed to occur during the clinical phase of MS. Studying the underlying mechanisms, we found that pre-clinical retinal neurodegeneration in MS is a calcium-dependent process (Gadjanski *Ann Neurol* 2009; Sühs *J Neuropathol Exp Neurol* 2014; Fairless *Cell Tiss Res* 2014).

With respect to therapy development, we cover a methods spectrum from cellular imaging to neuroprotection studies within the frame of phase II and III clinical drug development. In a bench-to-bedside project, we identified changes in neurotrophin-dependent signaling in RGCs in animal models of optic neuritis. Erythropoietin, which re-balanced the affected pro- and anti-apoptotic signal pathways, led to improved RGC survival (Sättler *Cell Death Differ* 2004). In addition, we detected an improvement of visual function in rats with optic neuritis treated with erythropoietin in combination with methylprednisolone (Diem *Brain* 2015). Based on these results, we conducted a placebo-controlled, randomized, double-blind phase II clinical trial (*VISION PROTECT*; NCT00355095 randomizing 40 patients either to erythropoietin or placebo given as an add-on therapy to methylprednisolone. Erythropoietin was applied intravenously as an acute treatment in a high dosage over three consecutive days. Sixteen weeks after start of the disease, erythropoietin-treated patients showed RGC protection as concluded from significantly higher mean retinal nerve fiber layer thickness as assessed by optical coherence tomography and less atrophy of the optic nerve as measured by MRI (Sühs *Ann Neurol* 2012). Based on the positive results of this phase II trial, we started a phase III study with inclusion of a large spectrum of functional outcome parameter of vision (TONE; NCT01962571; Diem *BMJ* 2016). In this BMBF-funded 13-centres study, we have already included 73 of the planned 100 patients (status August 24th, 2016).

Future work will focus on characterization, development and exploration of new therapeutic targets for neuroprotective therapies in MS. Our special expertise consists in translating basic research findings into clinical trials. Based on our work done during the past years, we aim to establish one of our candidate substances, which went through all steps of pre-clinical and clinical testings, as a clinical routine treatment in the near future.

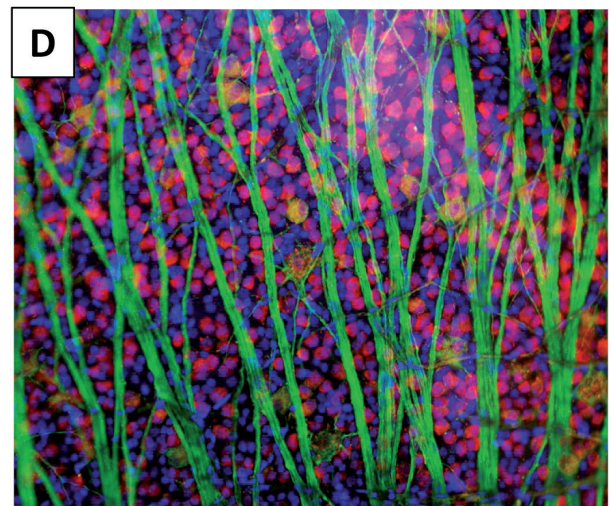
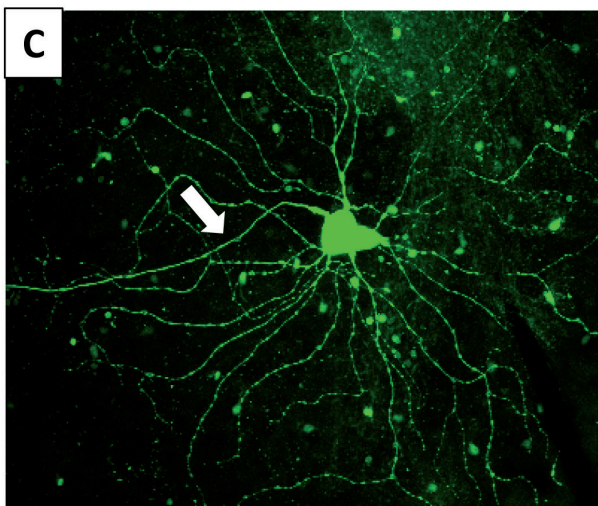
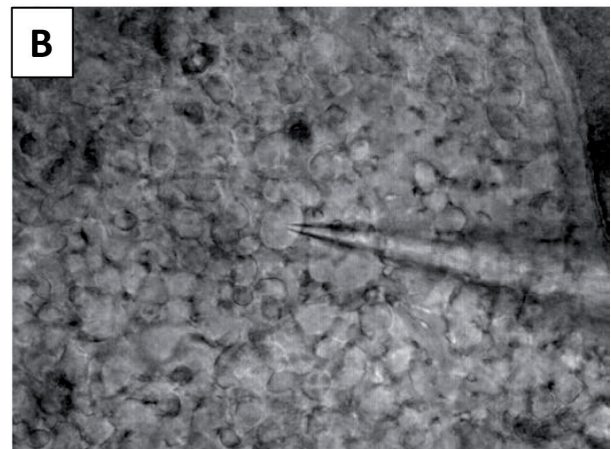
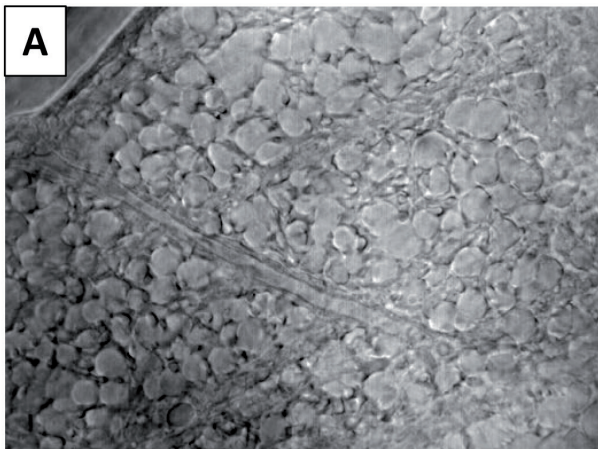
GROUP MEMBERS

JOVANA BOJCEVSKI
 YANNIK BÜCHTEMANN
 RICARDA DIEM
 MARIKA DIENES
 ALEXANDER GOYKE
 RICHARD FAIRLESS
 CHRISTINA MAYER
 KIRA PICHI
 ALEKSANDAR STOJIC
 SARAH WILLIAMS

Retinal flatmounts. (A) Example image of a retinal flatmount, with the upper ganglion cell layer in view. (B) A patched RGC within the ganglion cell layer being recorded. (C) Fluorescent confocal image of an RGC post-recording, the cell was loaded with biocytin during recording and subsequently fixed and imaged using Alexa-488-conjugated streptavidin. The white arrow indicates the axon. (D) Identification of RGCs within the slice following recording is possible by labelling for RNA binding protein multiple slice (RBPMS, red), and alpha-RGCs by expression of non-phosphorylated neurofilaments (recognised by the SMI-32 antibody, green).

SELECTED PUBLICATIONS

1 [Diem R](#), Molnar R, Beisse F, Gross N, Drüschler K, Heinrich SP, Joachimsen L, Rauer S, Pielen A, Sühs KW, Linker RA, Huchzermeyer C, Albrecht P, Hassenstein A, Aktas O, Guthoff T, Tonagel F, Kernstock C, Hartmann K, Kämpfel T, Hein K, van Oterendorp C, Grotejohann B, Ihorst G, Maurer J, Müller M, Volkmann M, Wildemann B, Platten M, Wick W, Heesen C, Schiefer U, Wolf S, Lagreze WA. Treatment of optic neuritis with erythropoietin (TONE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial – study protocol. *BMJ Open* 2016; 6(3):e010956 2 Sühs KW, Fairless R, Williams SK, Heine K, Cavallie A, [Diem R](#). N-methyl-D-aspartate receptor blockade is neuroprotective in experimental autoimmune optic neuritis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014; 73(6):507-18 3 Davies AL, Desai RA, Bloomfield PS, McIntosh PR, Chapple KJ, Lington C, Fairless R, [Diem R](#), Kasti M, Murphy MP, Smith KJ. Neurological deficits caused by tissue hypoxia in neuroinflammatory disease. *Ann Neurol* 2013; 74:815-25 4 Sühs KW, Hein K, Sättler MB, Görlitz A, Ciupka C, Scholz K, Käsmann-Kellner B, Papanagiotou P, Schäffler N, Restemeyer C, Bittersohl D, Hassenstein A, Seitz B, Reith W, Fassbender K, Hilgers R, Heesen C, Bähr M, [Diem R](#). A randomized, double-blind, phase 2 study of erythropoietin in optic neuritis. *Ann Neurol* 2012; 72:199-210 5 Fairless R, Williams SK, Hoffmann D, Stojic A, Hochmeister S, Schmitz F, Storch MK, [Diem R](#). Preclinical retinal neurodegeneration in a model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 2012; 32:5585-97



11. 10. MOLECULAR NEUROIMMUNOLOGY

† Brigitte Wildemann ☎ +49 (0) 6221 – 56 75 04

✉ brigitte.wildemann@med.uni-heidelberg.de

① www.klinikum.uni-heidelberg.de/AG-Molekulare-Neuroimmunologie

OVERVIEW

Our research focuses on exploring the mechanisms underlying the pathogenesis of multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica (NMO), and antibody-mediated autoimmune diseases. As a long-standing member of the BMBF-supported Clinical Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS) we closely cooperate with other national MS centers and take part in multicenter research projects. The Molecular Neuroimmunology group is associated with the neuroimmunological outpatient clinic, where patients with MS, NMO, myasthenia gravis, autoimmune ataxias, and immune neuropathies are seen on a regular basis and where national and international multicenter clinical trials for MS and other neuroimmunological diseases are coordinated.

Immune regulation in multiple sclerosis: For many years the group has been interested in aspects of immune regulation in MS involving regulatory T cells (Treg). We have been able to show that Treg isolated from patients with MS harbor reduce the number of naive cells within circulating effector and Treg subsets, thereby prompting diminished functional Treg activity (Hug *J Immunol* 2003, Haas *Eur J Neurol* 2005, Haas *J Immunol* 2007). A role of premature immunosenescence is strengthened by results showing that (1) CD4+ T cells from MS patients express markedly lower levels of IL-7R α on their cell surface than those from healthy persons of the same age, thereby affecting frequencies of naive and RTE-Treg and, consequently, Treg function (Haas *Eur J Immunol* 2011); (2) frequencies of circulating dual-receptor Treg designating cells released from the thymus are reduced in MS (Haas *Eur J Immunol* 2011); and (3) homeostatic abnormalities are also detectable in pediatric patients (Balint *Neurology* 2013). In line with this data, patient-derived Treg comprise disproportionately increased numbers of non-inhibitory cells when assessed with regard to their potential to suppress Ca²⁺ signals in adjacent conventional T cells (Tcon) at the single-cell level (Schwarz *J Immunol* 2013; see Figure). This distinguishing feature correlates with diminished quantities of naive Treg subtypes. Complementary studies have shown that Treg are not abundant in the inflamed CNS and are prone to pharmacological modulation in the systemic compartment (Fritzsching *PLoS One* 2011). Further studies focusing on the role of B lymphocytes in MS have revealed that B cells undergo unique compartmentalized redistribution in peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF) during active MS (Haas *J Autoimmunity* 2011). We recently demonstrated that unique B-cell patterns are present in the CSF of pediatric MS patients. Long-term treatment with disease-modifying agents was found to differentially affect B-cell homeostasis. B-cell diapedesis across the blood-CSF barrier is currently under investigation.

Autoantibodies to aquaporin-4 (AQP4) and myelin-oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica (NMO): NMO is an inflammatory disorder of the CNS of putative autoimmune etiology which mainly affects the optic nerves and spinal cord. In 80% of cases, NMO is associated with pathogenic antibodies (termed NMO-IgG) which target aquaporin-4 (AQP4), the most abundant water channel in the CNS. In a subset of patients seronegative for AQP4-IgG, antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) have been shown to be involved in the pathogenesis. We have recently systematically analyzed in a multi-center study the largest cohort of patients with MOG-IgG encephalomyelitis (Jarius *J Neuroinflammation* 2016). Previous and ongoing efforts of our group have focused on the development and evaluation of immunoassays

for detecting serum AQP4-IgG and MOG-IgG as well as on elucidating the clinical and pathogenic impact of these autoantibodies in NMO and related disorders (Jarius and Wildemann *Nat Rev Neurol* 2010; Jarius *J Neuroinflammation* 2012; Jarius and Wildemann *Brain Pathol* 2013; Wildemann and Jarius *Lancet Neurology* 2013). As 10-20% of patients with NMO remain seronegative for NMO-IgG/AQP4-Ab, we are currently searching for further disease-related autoantibodies and their respective target autoantigens.

Autoantibody-associated neurological disorders other than NMO: The focus of this project is on the diagnostic and pathophysiological role of autoantibodies in disorders of the central and peripheral nervous system other than NMO, including paraneoplastic neurological syndromes, Susac syndrome (a rare microangiopathy of the retina, inner ear and brain), and autoimmune cerebellar ataxia. Our group has recently discovered two novel autoantibodies in patients with autoimmune cerebellar ataxia, limbic encephalitis and peripheral neuropathy targeting the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 (ITPR1-IgG), a key protein in neuronal calcium homeostasis, and the Rho GTPase-activating protein 26 (ARHGAP26-IgG), respectively (Jarius *J Neuroinflammation* 2010, 2014).

History of neuroscience: This project focuses on the history of neuroscience in the 18th and 19th centuries, with a special interest in neuroimmunological disorders.

Future work will focus on elucidating the role of the blood-CSF barrier in facilitating the entry of harmful B cells into the CNS in MS, the interaction between Treg and B cells under normal conditions as well as in patients with MS, the relevance of MOG-IgG and other antibodies in NMO and MS.

GROUP MEMBERS

ANNEMIE ESCHLBECK
BRIGITTE FRITZ
JÜRGEN HAAS
SVEN JARIUS
MIRJAM
KORPORAL-KUHNKE
HEIKE MIETHKE
ANDREAS OTTO
RICARDA SCHLICKSUPP
ALEXANDER SCHWARZ
BRIGITTE
STORCH-HAGENLOCHER
BRIGITTE WILDEMANN
SILVIA ZACHAREVICS

SELECTED PUBLICATIONS

1 Haas J, Bekeredjian-Ding I, Milkova M, Balint B, Schwarz A, Korporal M, Jarius S, Fritz B, Lorenz HM, Wildemann B. B cells undergo unique compartmentalized redistribution in multiple sclerosis. *J Autoimmun.* 2011;37:289-99 2 Jarius S, Scharf M, Begemann N, Stocker W, Probst C, Serysheva II, Nagel S, Graus F, Psimaras D, Komorowski L, Wildemann B: Antibodies to the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 (ITPR1) in cerebellar ataxia. *J Neuroinflammation.* 2014;11:206 3 Wildemann B, Jarius S. The expanding range of autoimmune disorders of the nervous system. *Lancet Neurol.* 2013;12(1):22-4 4 Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Duning T, Aktas O, Ringelstein EB, Paul F, Kleffner I. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(6):307-16 5 Jarius S, Wildemann B: AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenic relevance. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:383-92.

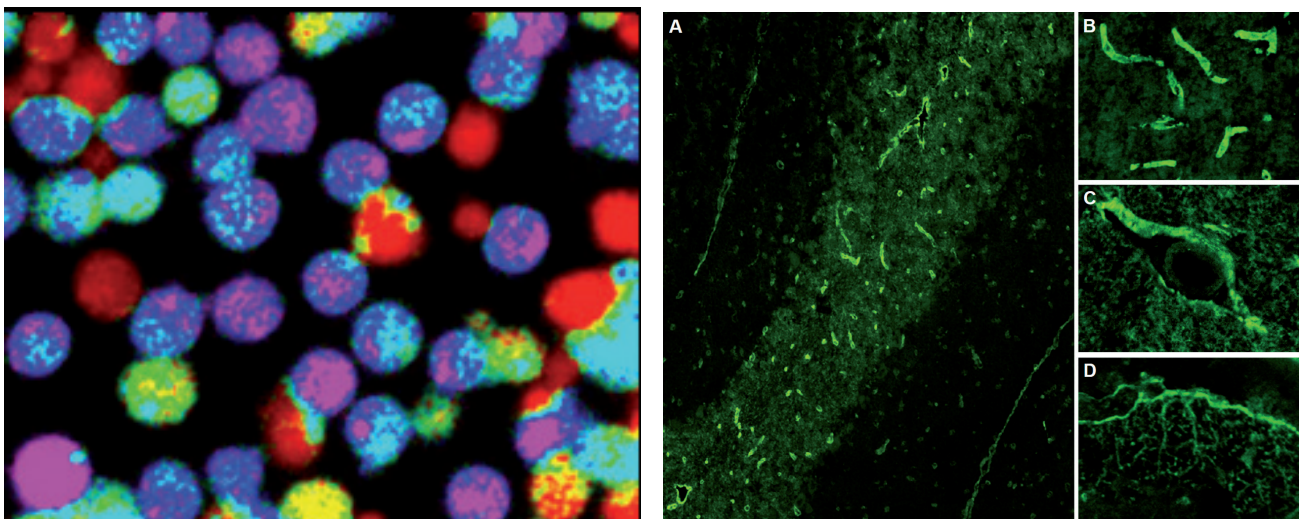


Figure 1: Single-cell Ca²⁺ live imaging in classified T cells. Color-coded details of an ongoing Ca²⁺ imaging experiment at a single measurement point. Warmer colors (yellow/red) indicate high Ca²⁺ influx while colder colors (blue/pink) indicate low Ca²⁺ influx in TCR-triggered CD4⁺ T cells. Figure 2: Binding of serum NMO-IgG to adult mouse cerebellum as demonstrated by immunohistochemistry (A) and to the surface of cultured human embryonic kidney cells transfected with AQP4 as demonstrated by immunocytochemistry (A, inset). Magnified images show staining of the microvasculature (B), the Virchow-Robin spaces (C), and the pia mater (D). Bound IgG was visualized using a goat anti-human IgG secondary antibody labeled with fluorescein isothiocyanate.

11. 11. NEUROINFECTIOLOGY

† Thorsten Lenhard ☎ +49 (0) 6221 – 56 38777 or – (0) 7261 – 661477

✉ Thorsten.Lenhard@med.uni-heidelberg.de

① www.klinikum.uni-heidelberg.de/AG-Neuroinfektiologie.4031.0.html

OVERVIEW

Neuroinfections by viral pathogens are an increasing threat to humans with often severe consequences for the infected such as extensive brain damage, disability and death. Virus families causing human encephalitis include the flaviviridae and alphaherpesviridae.

Especially members of the flavivirus family (e.g. dengue virus, WNEV, JEV, TBEV) represent both a medical and national economic challenge, expected to increase significantly in future also in Europe due to the aging society, climate changes and globalization. Tick-borne encephalitis virus (TBEV) causes more than 2.500 annual infections in central Europe with approx. 14% of severe courses and 3.6% deaths (WHO fact sheet 2014). Herpes simplex virus 1 and Varicella Zoster Virus, are the most frequent pathogens of sporadic encephalitis. The high sero-prevalence of both viruses with over 95% and the potential severity of brain infection make them key targets for public health. Despite acyclovir as available specific antiviral drug, encephalitis patients still are at high risk to die (20%) and more than 50% survive with considerable neuropsychiatric sequelae. Moreover, the mortality in immunosuppressed patients is near 100% despite treatment.

Our research group aims at resolving pathomechanisms of virus infections with focus on the neurotransmission of pathogens at the blood-brain barrier and on the host-virus interaction (Lenhard *Brain Res* 2013). Increasing evidence shows that the host response to pathogens is equally- if not more important- in defining the clinical outcome of a given infection. Host factors range between single gene mutations mediating increased susceptibility to a given virus (e.g. Unc93B and high risk for herpes simplex encephalitis), polygenetic influences and multifactorial immunological conditions as old age or immunodeficiency. For example, brain irradiated individuals are more susceptible to and develop more severe herpes simplex encephalitis (Jakob *Crit Care Med* 2012) or diabetes mellitus serves as risk factor to develop severe encephaloradiculitis in TBE (Lenhard *PLOS One* 2016). So far, available data on polygenetic virus-host interactions however are essentially all based on in vitro- and/or animal models crucially neglecting the human immune system with its individual genetic context. The group has isolated numerous wild-type viruses and mutants (TBEV, HSV-1) and has available a range of genetically modified HSV strains to address aspects of these questions in vitro and in animal models.

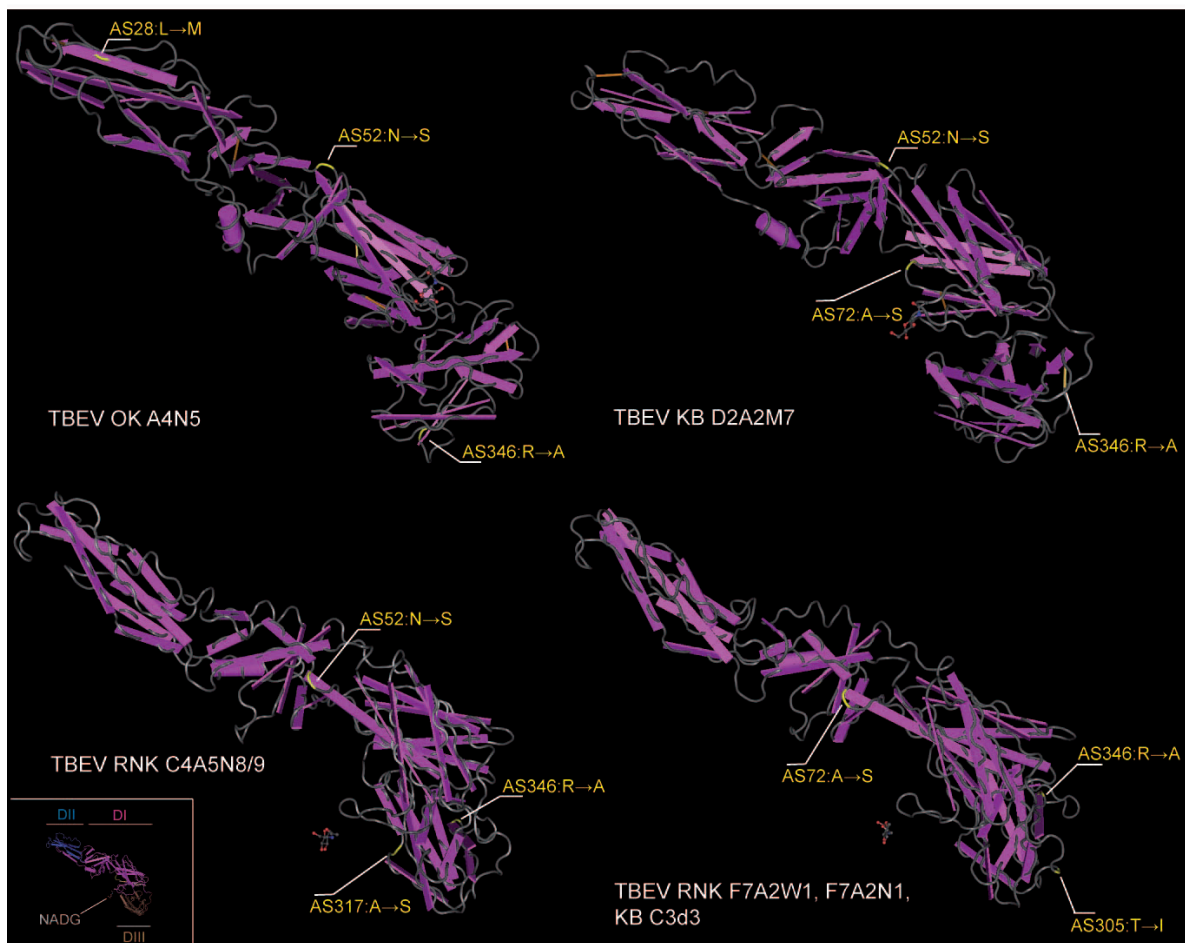
In the past years we could isolate TBEV from natural foci which attract attention with especially severe autochthonic cases of TBE. Sequencing data showed mutations in the viral glycoprotein E (pE; see figure below). Further experiments aim to clarify the phenotype of these mutations in vitro and in vivo. Furthermore, by investigating infectious meningo-encephalitis, we performed a comparative quantitative analysis of the brain inflammatory response (“inflammome”) to viruses and bacterial to identify pathogen and host specific patterns as well as to specifically address downstream inflammatory events using gene set enrichment and pathway analyses (GSEPA; Kraft *J Mol Med* 2016).

Further future work will focus on extended inflammome analysis in brain infections in vivo at the proteomic and transcriptional level as well as in vitro using BBB models to simulate disintegration and dysfunction of the BBB on the cellular level (Collaborations with Susanne Bailer, Dept. of Interfacial Engineering, Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik und Plasmatechnologie IGVP, Fraunhofer Gesellschaft and University of Stuttgart, Rainer Oehme, Molecular Biology, State Public Health Department, Stuttgart and Joanna Zajkowska, Dept. of Infectious Diseases and Neuroinfections, Medical University in Białystok, Poland).

SELECTED PUBLICATIONS

1 Lenhard T, Ott D, Jakob NJ, Pham M, Bäumer P, Martinez-Torres F, Meyding-Lamadé U. Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154143 2 Kraft S, Klemis V, Sens C, Lenhard T, Jacobi C, Samstag Y, Wabnitz G, Kirschfink M, Wallich R, Hänisch GM, Nakchbandi IA. Identification and characterization of a unique role for EDB fibronectin in phagocytosis. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(5):567-81 3 Lenhard T, Hülsermann U, Martinez-Torres F, Fricker G, Meyding-Lamadé U. A simple method to quickly and simultaneously purify and enrich intact rat brain microcapillaries and endothelial and glial cells for ex vivo studies and cell culture. *Brain Res*. 2013;1519:9-18 4 Jakob NJ*, Lenhard T*, Schnitzler P, Rohde S, Ringleb PA, Steiner T, Wildemann B. Herpes simplex virus encephalitis despite normal cell count in the cerebrospinal fluid. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1304-8 5 Lenhard T, Biller A, Mueller W, Metz I, Schönberger J, Wildemann B. Immune reconstitution inflammatory syndrome after withdrawal of natalizumab. *Neurology*. 2010 Aug 31;75(9):831-3

GROUP MEMBERS
 THERESE HERKEL
 NURITH JAKOB
 ROLAND KEHM
 THORSTEN LENHARD
 DANIELA OTT
 MARIE-JENNIFER SCHAHN



3D structure analysis of TBEV isolates from natural foci with reported severe autochthonic TBE cases: analysis included multi alignment and phylogenetic tree analysis (<http://workbench.sdsc.edu>) and 3D structure prediction analysis with HHpred (<http://toolkit.tuebingen.mpg.de/hhpred>). Amino acid sequence and amino acid exchanges are depicted in yellow.

11. 12. CRITICAL CARE OF STROKE

† Julian Bösel ☎ +49 (0) 6221 – 56 39145 ✉ julian.boesel@med.uni-heidelberg.de

🌐 www.klinikum.uni-heidelberg.de/index.php?id=123380&L=1

OVERVIEW

Severe ischemic or hemorrhagic stroke is a catastrophic burden, particularly if patients need mechanical ventilation and admission to a neuro-intensive care unit (NICU). While past studies have suggested a very bad prognosis and poor outcome in most of these patients, more recent evidence clearly demonstrates the potential of dedicated, individualized and at times aggressive care to improve these patients' mortality and morbidity. The decisive steps in the multimodal NICU treatment, however, are still not well understood. Our study group is dedicated to the analysis and better understanding of critical care aspects of cerebrovascular disease. The aim is to improve the management of patients with severe ischemic and hemorrhagic stroke (large vessel occlusion ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage) in the acute and critical care setting. Our research is entirely clinical or has a strong relationship to real-life clinical situations. The overarching connection of our studies is optimal brain oxygenation after severe vascular brain damage. This affects treatment aspects as diverse as transfusion for anemia, optimal airway and ventilation setting, sedation during interventions and the NICU stay, and the monitoring of brain oxygen.

Our studies focus on the monitoring of cerebral oxygenation by non-invasive neuro-monitoring (e.g. by near-infrared spectroscopy, COMMAND (Hametner *J Cereb Blood Flow Metab* 2015), the role of hemoglobin (i.e. impact of NICU anemia and transfusion on stroke outcome, STRAIGHT (Kellert *Stroke* 2011, Kellert *Cerebrovasc Dis Ex* 2012, Kellert *J Crit Care* 2014), oxygen- and energy-saving sedation (e.g. by volatile anesthetics, VANISH (Bösel *Int Care Med* 2012, Purruicker *Br J Anaesth* 2015) and the optimal sedation and airway management either during endovascular treatment of large vessel occlusion stroke (e.g. general anesthesia with intubation vs conscious sedation without intubation, SIESTA (Schönenberger *Int J Stroke* 2015, *JAMA* 2016), NAVIGATE (Mundiyanapurath *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015, Mundiyanapurath *J Neurointerv Surg* 2016)) or during long-term intensive care unit ventilation (e.g. early tracheostomy, SETPOINT (Bösel *Int J Stroke* 2012; Bösel *Stroke* 2013), SETscore (Schönenberger *Neurocrit Care* 2015)).

Our group has strong collaborative ties with national (Deutsche Gesellschaft für Neuro-Intensiv- und Notfallmedizin DGNI and its research network IGNITE, Deutsche Vereinigung für Interdisziplinäre Intensiv- und Notfallmedizin DIVI) and international (Neurocritical Care Society, NCS) societies and study groups. Over the last years, our group has participated successfully and been awarded in multicenter NICU stroke studies such as DESTINYII, DEPTH-SOS, CLEAR-IVH III, INCH, and ATACH II.

In addition to monocentric and mechanistic studies (e.g. noninvasive neuromonitoring by pupillometry, INSPIRE, Jansen, Rasch) we lead (inter)national multicenter trials directed at safety and functional outcome (e.g. volatile sedation in SAH, VANQUISH, Purruicker, Vermehren; deep vs moderate sedation in severe stroke, MODERNISE, Schönenberger). Our group leads a collaborative German-US randomized controlled trial- SETPOINT2- comparing early with late tracheostomy in ventilated stroke patients (Schönenberger *Int J Stroke* 2016).

Future work will focus on the one hand on intensifying prospective multicenter and network research in critical care of stroke with emphasis on brain oxygenation, noninvasive neuromonitoring, airway and ventilation management of NICU stroke patients. The participation in running or upcoming multicenter trials on large hemispheric stroke, normothermia, and severe cerebral venous and sinus thrombosis is in planning. On the

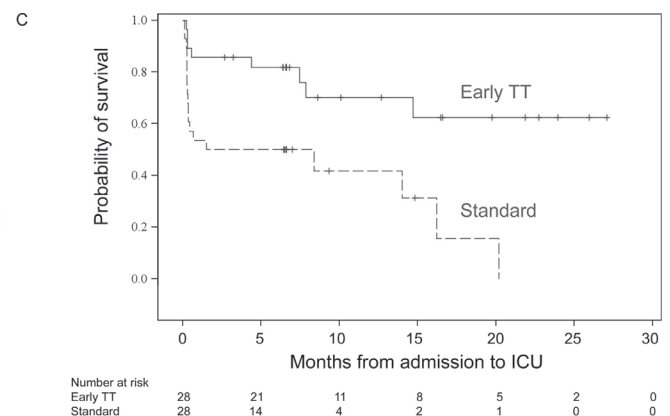
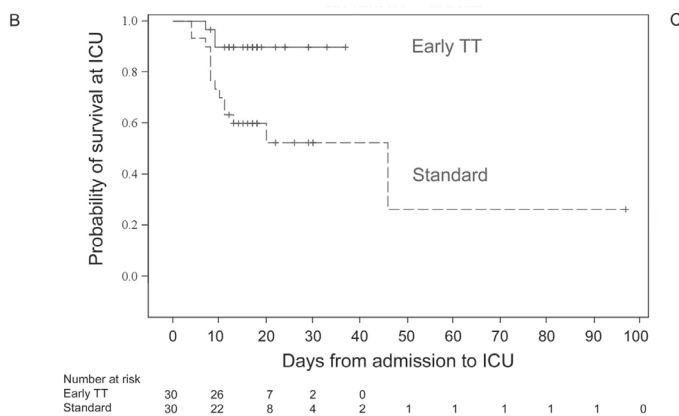
other hand, we will put more focus on critical care aspects of severe stroke outside the NICU, i.e. in the acute and emergency setting. One major research area here will continue to be the periinterventional management of stroke thrombectomy. We will perform several substudies following up the SIESTA trial on pathophysiological mechanisms of certain sedation modes, airway and ventilation measures, and start new studies to elucidate ways to further optimize patient care before, during and after stroke thrombectomy.

SELECTED PUBLICATIONS

1 Schönenberger S, Möhlenbruch M, Pfaff J, Mundiyanapurath S, Kieser M, Bendszus M, Hacke W, Bösel J. Sedation vs. Intubation for Endovascular Stroke Treatment (SIESTA) - a randomized monocentric trial. *Int J Stroke* 2015;10(6): 969-78 2 Hametner C, Stanarcevic P, Stampfl S, Rohde S, Veltkamp R, Bösel J. Noninvasive cerebral oximetry during endovascular therapy for acute ischemic stroke: an observational study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35(11):1722-8 3 Purrucker JC, Renzland J, Uhlmann L, Bruckner T, Hacke W, Steiner T, Bösel J. Volatile sedation with sevoflurane in intensive care patients with acute stroke or subarachnoid haemorrhage using AnaConDa®: an observational study. *Br J Anaesth* 2015;114(6):934-43 4 Bösel J, Schiller P, Hook Y, Andes M, Neumann JO, Poli S, Amiri H, Schönenberger S, Peng Z, Unterberg A, Hacke W, Steiner T. Stroke-related Early Tracheostomy versus Prolonged Orotracheal Intubation in Neurocritical Care Trial (SETPOINT): a randomized pilot trial. *Stroke* 2013;44(1):21-8 5 Bösel J, Purrucker JC, Nowak F, Renzland J, Schiller P, Pérez EB, Poli S, Brunn B, Hacke W, Steiner T. Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using AnaConDa®: effects on cerebral oxygenation, circulation, and pressure. *Intensive Care Med* 2012;38(12):1955-64

GROUP MEMBERS
 FAISAL BEN-SWUAIDAN
 JUILAN BÖSEL
 CHRISTIAN HAMETNER
 JONABELLE JANSEN
 LARS KELLERT
 IGOR MILET
 SIBU MUNDIYANAPURATH
 JAN PURRUCKER
 CHRISTINA RASCH

SIMON SCHIEBER
 SILVIA SCHÖNENBERGER
 DAVID SEDER
 FRANK STACHULSKI
 PREDRAG STANARCEVIC
 MATTHIAS UNGERER
 PHILIPP VERMEHREN



Survival benefit of early vs. late tracheostomy in mechanically ventilated patients with severe stroke. (Bösel J, Schiller P, Hook Y, Andes M, Neumann JO, Poli S, Amiri H, Schönenberger S, Peng Z, Unterberg A, Hacke W, Steiner T. Stroke-related Early Tracheostomy versus Prolonged Orotracheal Intubation in Neurocritical Care Trial (SETPOINT): a randomized pilot trial. *Stroke* 2013 Jan;44(1):21-8)

11. 13. PERIPHERAL NEUROLOGY

📍 Markus Weiler ☎ +49 (0) 6221 – 56 7504 ✉ markus.weiler@med.uni-heidelberg.de

OVERVIEW

This recently established research group focuses on diseases of the peripheral nervous system. Peripheral nerve disorders encompass a spectrum of heterogeneous disorders of inflammatory, toxic, degenerative or metabolic origin. Polyneuropathies are highly prevalent and represent the most common neurological sequelae in many systemic disorders such as diabetes, alcoholism, HIV or hepatitis infection, leukemia and other oncological diseases. Currently, we have three main fields of interests:

Immune-mediated neuropathies: Immune-mediated neuropathies are acute or chronic inflammatory neuropathies that can be distinguished by clinical symptoms, electrophysiology, cerebrospinal fluid, and autoantibody profiles. In close collaboration with the Department of Neuroradiology (www.klinikum.uni-heidelberg.de/MR-Neurographie.116270.0.html), we aim at defining more sensitive diagnostic parameters to detect lesions to the peripheral nervous system at possibly early stages of the disease and to predict response to different therapeutic options as well as to the clinical outcome more reliably. The main area of interest lies on axonal and demyelinating Guillain-Barré syndromes and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) including its diverse variants such as multifocal motor neuropathy (MMN) or multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM) neuropathy.

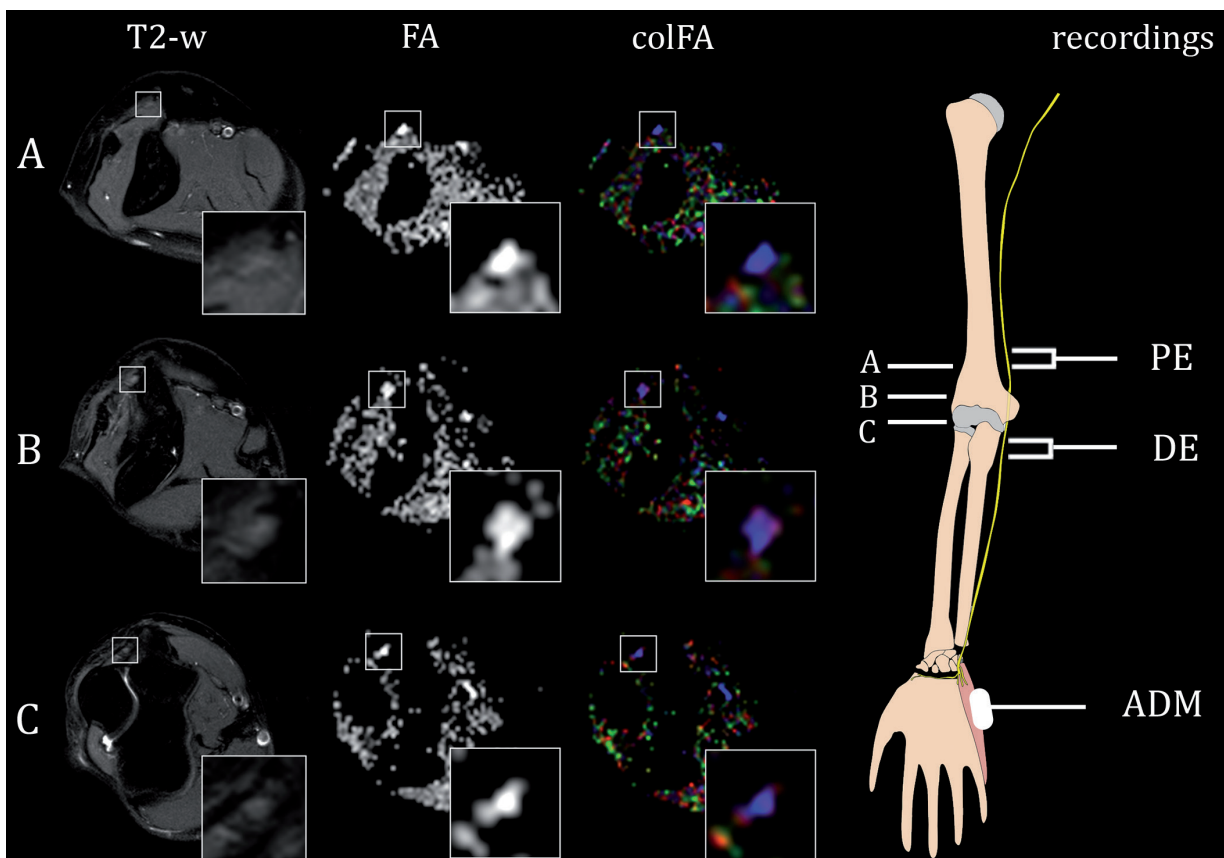
Chemotherapy-induced polyneuropathy: About thirty percent of all cancer patients receiving chemotherapy suffer from chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), which makes CIPN one of the most significant side effects of many widely used antineoplastic drugs. CIPN is often dose-limiting and severely affects the quality of life in cancer survivors. Several classes of chemotherapeutic drugs are associated with CIPN, including platinum compounds, vinca alkaloids, taxanes, bortezomib, suramin, thalidomide, and lenalidomide. We collaborate with the Department of Medical Oncology at the National Center of Tumor Diseases (NCT) Heidelberg (www.nct-heidelberg.de/das-nct/kernbereiche/medizinische-onkologie.html) on a randomized controlled sports intervention trial on the prevention of chemotherapy-induced polyneuropathy through physical training (PIC trial; www.nct-heidelberg.de/das-nct/kernbereiche/medizinische-onkologie/aktivitaeten/onkologische-sport-und-bewegungstherapie/pic-studie.html).

Complex regional pain syndrome: Complex regional pain syndrome (CRPS) is a chronic pain condition most often affecting one of the limbs (arms, legs, hands, or feet), usually after an injury or trauma to that limb. Our research investigates the validity of the two known different forms, CRPS-I and CRPS-II, applying clinical, neurophysiological and imaging techniques as well as quantitative sensory testing (QST).

Representative images of ulnar nerve at elbow in a healthy 36-year-old woman. Exemplary section positions for MR imaging are shown for, A, proximal, B, center, and, C, distal positions and indicated in anatomic diagram. T2-weighted images were obtained from relaxometry sequence. FA maps were calculated from DTI sequence. Colored FA (ColFA) maps encode preferred diffusion direction (right to left = red, anterior to posterior = green, superior to inferior and/or perpendicular through plane = blue) and were generated by overlaying principle diffusion vector of diffusion-tensor fit over FA maps. Diagram shows course of ulnar nerve along arm and placement of electrodes for motor recordings. Potential NCV slowing over ulnar sulcus was calculated by subtracting proximal ulnar NCV (from 7 cm proximal to the elbow [PE] to the abductor digiti minimi muscle [ADM]) from distal ulnar NCV (from 3 cm distal to the elbow [DE] to the abductor digiti minimi muscle).

SELECTED PUBLICATIONS

- 1 Bäumer P, Pham M, Ruetters M, Heiland S, Heckel A, Radbruch A, Bendszus M, Weiler M. Peripheral neuropathy: detection with diffusion-tensor imaging. *Radiology* 2014;273:185-93
- 2 Posterior interosseous neuropathy: Supinator syndrome vs fascicular radial neuropathy. Bäumer P, Kele H, Xia A, Weiler M, Schwarz D, Bendszus M, Pham M. *Neurology* 2016 Sep 28.
- 3 Magnetic resonance neurography detects diabetic neuropathy early and with Proximal Predominance. Pham M, Oikonomou D, Hornung B, Weiler M, Heiland S, Bäumer P, Kollmer J, Nawroth PP, Bendszus M. *Ann Neurol*. 2015 Dec;78(6):939-48.
- 4 Peripheral Nerve Diffusion Tensor Imaging: Assessment of Axon and Myelin Sheath Integrity. Heckel A, Weiler M, Xia A, Ruetters M, Pham M, Bendszus M, Heiland S, Bäumer P. *PLoS One* 2015 Jun 26;10(6):e0130833.
- 5 Somatotopic fascicular organization of the human sciatic nerve demonstrated by MR neurography. Bäumer P, Weiler M, Bendszus M, Pham M. *Neurology* 2015 Apr 28;84(17):1782-7.



11. 14. BIOMAGNETISM

† André Rupp ☎ +49 (0) 6221 – 56 7537 ✉ andre.rupp@med.uni-heidelberg.de
 ⓘ www.klinikum.uni-heidelberg.de/Sektion-Biomagnetismus.5494.0.html

OVERVIEW

The Section of Biomagnetism operates a 122-channel magnetoencephalography (MEG) system recording neuromagnetic activity non-invasively with excellent spatio-temporal resolution. The major scientific interests lie in the auditory domain, in pain processing, and psychiatric research.

In Heidelberg, hearing research can be traced back until the 19th century, when Helmholtz established his groundbreaking work on the relationship between musical theory and the physiological foundations of perception. Knowledge about the structure and function of the hearing system can be exploited to elaborate theories and models, which are crucial for clinical applications (e. g., objective assessment of peripheral and central hearing impairments). Therefore, the overall aim of the group is to map an auditory processing hierarchy by identifying parallels between psychophysical phenomena (e.g., pitch, timbre, binaural effects), computer simulations, and physiological activity (Andermann *J Neurophysiol* 2014; Lüddemann *Hear Res* 2016; Tabas *PLoS One* 2016). Further, analyzing individual listener characteristics (e.g., age, musicality, or pitch perception preference) allows revealing conjoint effects of nature and nurture in cerebral correlates of human perception (Seither-Preisler *J Neurosci* 2014). In the field of hearing disorders, the main goal is the identification of neural inhibition or enhancement which are thought to reflect the severity of aversive perceptual phenomena, e.g. tinnitus (Diesch *Front Syst Neurosci* 2012). The Section's auditory research projects comprise vivid collaborations with international partners (e.g., Roy D. Patterson, University of Cambridge; Annemarie Seither-Preisler, Universität Graz) and have been funded by DFG, BMBF, and other institutions.

With respect to pain, the underlying neural networks are poorly understood. Processing nociceptive signals involves a network of brain areas that has been characterized using neurophysiological and imaging studies; however, cortical evoked potentials/fields or fMRI-based responses have turned out to be less specific with respect to the subjective pain sensation. The SFB 1158 tandem project B05 (Baumgärtner, Draguhn, Rupp) develops spectro-temporal analyses based on non-invasive EEG/MEG-recordings to assess the connectivity between cortical regions and decipher a reliable functional marker of phasic, ongoing and chronic pain. Moreover, in rodents, the recording of multi-cellular and network level activity patterns with high resolution and exact positioning of electrodes in (sub-)cortical structures supports the transfer of findings from mice to humans, and vice versa. This includes the analysis of ensemble activity dynamics carried out in collaboration with Emili Balaguer-Ballester (Computational Neuroscience Lab, Interdisciplinary Neuroscience Research at Bournemouth).

Recently, modeling intracerebral sources of scalp-recorded physiological activity has triggered growing interest also in psychiatric research. The respective methods have been utilized in experiments on cortical visual processing in patients with schizophrenia (Müller *JAMA* 2015), and are now being transferred to other clinical populations, i.e., patients with Borderline personality disorder. Regarding the latter, we are currently establishing a cooperation with the Center for Psychosocial Medicine (General Psychiatry, AG Herpertz/Bertsch), based on a recently submitted research proposal.

Regarding future auditory projects, the Section of Biomagnetism intends to investigate developmental aspects in audition, from peripheral structures up to higher cortical regions. The overall aim is to uncover neural coding principles by bridging the gap between

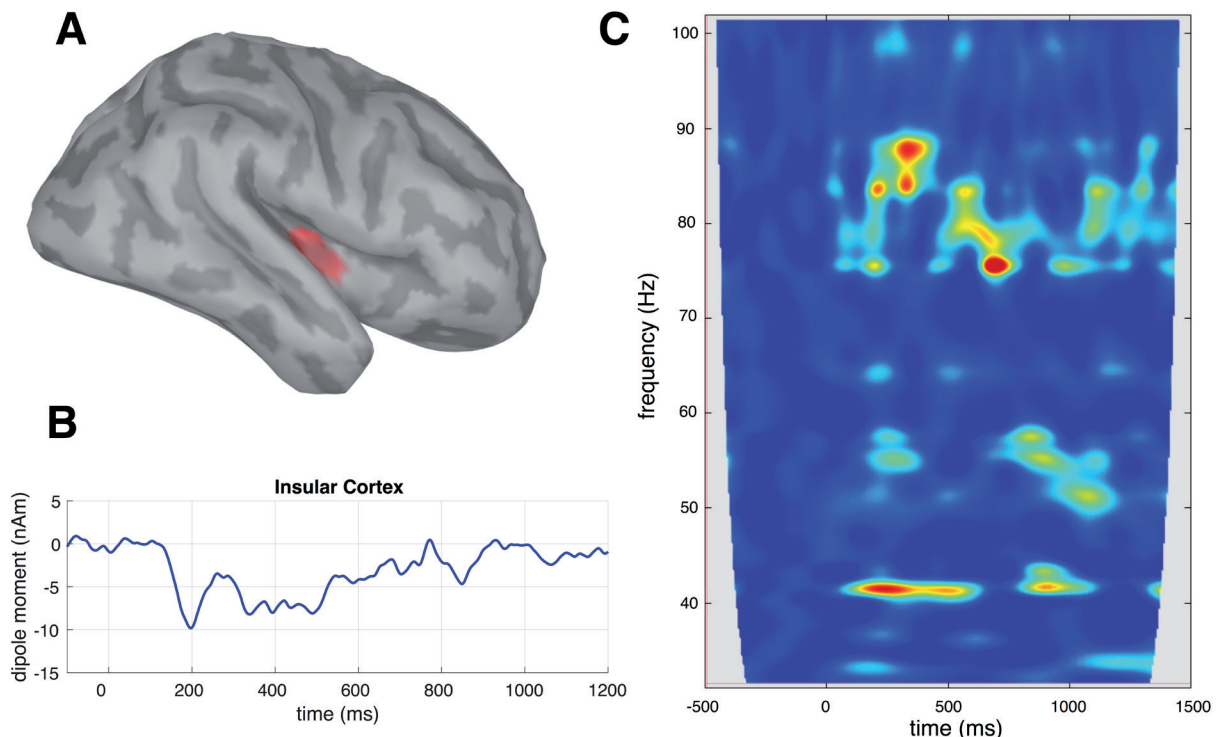
physiological findings, perceptual phenomena, and computer models that mirror the multiple hierarchies of auditory processing. In the context of pain research, future work will focus on the neuroplastic changes and the dynamics of pathological processes in chronic models, in order to unravel new aspects of altered brain function in chronic pain patients.

SELECTED PUBLICATIONS

- 1 Andermann M, Patterson RD, Geldhauser M, Sieroka N, Rupp A. Duifhuis pitch: neuromagnetic representation and auditory modeling. *J Neurophysiol* 2014; 112, 2616–2627
- 2 Diesch E, Andermann M, Rupp A. Is the effect of tinnitus on auditory steady-state response amplitude mediated by attention? *Front Syst Neurosci* 2012; 6, 38
- 3 Müller LW, Schulz A., Andermann M, Gäbel A, Gescher DM Spohn A, Herpertz SC, Bertsch K. Cortical Representation of Afferent Bodily Signals in Borderline Personality Disorder: Neural Correlates and Relationship to Emotional Dysregulation. *JAMA Psychiatry* 2015; 72, 1077–1086
- 4 Seither-Preisler A, Parncutt R, Schneider P. Size and synchronization of auditory cortex promotes musical, literacy, and attentional skills in children. *J Neurosci* 2014; 34, 10937–10949
- 5 Tabas A, Siebert A, Supek S, Pressnitzer D, Balaguer-Ballester E, Rupp A. Insights on the Neuromagnetic Representation of Temporal Asymmetry in Human Auditory Cortex. *PLoS ONE* 2016; 11, e0153947

GROUP MEMBERS

MARTIN ANDERMANN
 BARBARA BURGHARDT
 BENJAMIN CRAMER
 ANNA-MARIA HASSEL-ADWAN
 BRITTA N. KRETZSCHMAR
 HELMUT RIEDEL
 HEIDE ROGATZKI
 ANDRÉ RUPP
 PETER SCHNEIDER



Neuromagnetic representation of pain-evoked responses in a single subject. (A) Minimum-norm estimates of laser-evoked fields projected onto the T1-weighted cortex reconstruction. The red area depicts insular cortex activity 158 ms after laser beam onset. (B) Temporal activation of the posterior insular cortex. (C) The additional spectro-temporal analysis of this region exhibits a prominent sustained response in the high-gamma range.

11. 15. AUDITORY COGNITION LAB

† Alexander Gutschalk ☎ +49 (0) 6221 – 56 7504

✉ Alexander.Gutschalk@med.uni-heidelberg.de

① www.klinikum.uni-heidelberg.de/Auditory-Cognition-Lab.110624.0.html

OVERVIEW

The overarching aim of the auditory cognition laboratory is to identify neural correlates of auditory perception and cognition by combining different functional imaging techniques (EEG, MEG and fMRI), studies in patients with cortical lesions after stroke, and most recently non-invasive brain stimulation techniques. The laboratory was started in 2008 as BMBF funded junior research group and has since continued its research with DFG funding. Collaborators include the experimental radiology section (Sabine Heiland) in the department of neuroradiology and the Section of Biomagnetism (André Rupp) in Heidelberg as well as international collaborators (Matti Hämäläinen, Harvard Medical School, USA; Andrew Oxenham, University of Minneapolis, USA; Lars Riecke, University of Maastricht, NL).

One of our core interests is the neural basis of scene analysis and auditory perceptual awareness. Based on stimuli where perception varies without changes of the physical stimuli, we explore neural activation patterns based on the participants' indication of their current perception. This research has demonstrated a close co-variation between tone-pattern detection and activation of the auditory cortex (Gutschalk *PLoS Biol* 2008; Wiegand *Neuroimage* 2012). It has also been shown that the mismatch negativity (MMN) – which was previously considered a pre-attentional component of the evoked response – can only be evoked when participants are able to identify the regular pattern, which defines the mismatch, but not when the same sound sequence is presented while participants are unaware of the regular pattern (Dykstra *Science Advances* 2015).

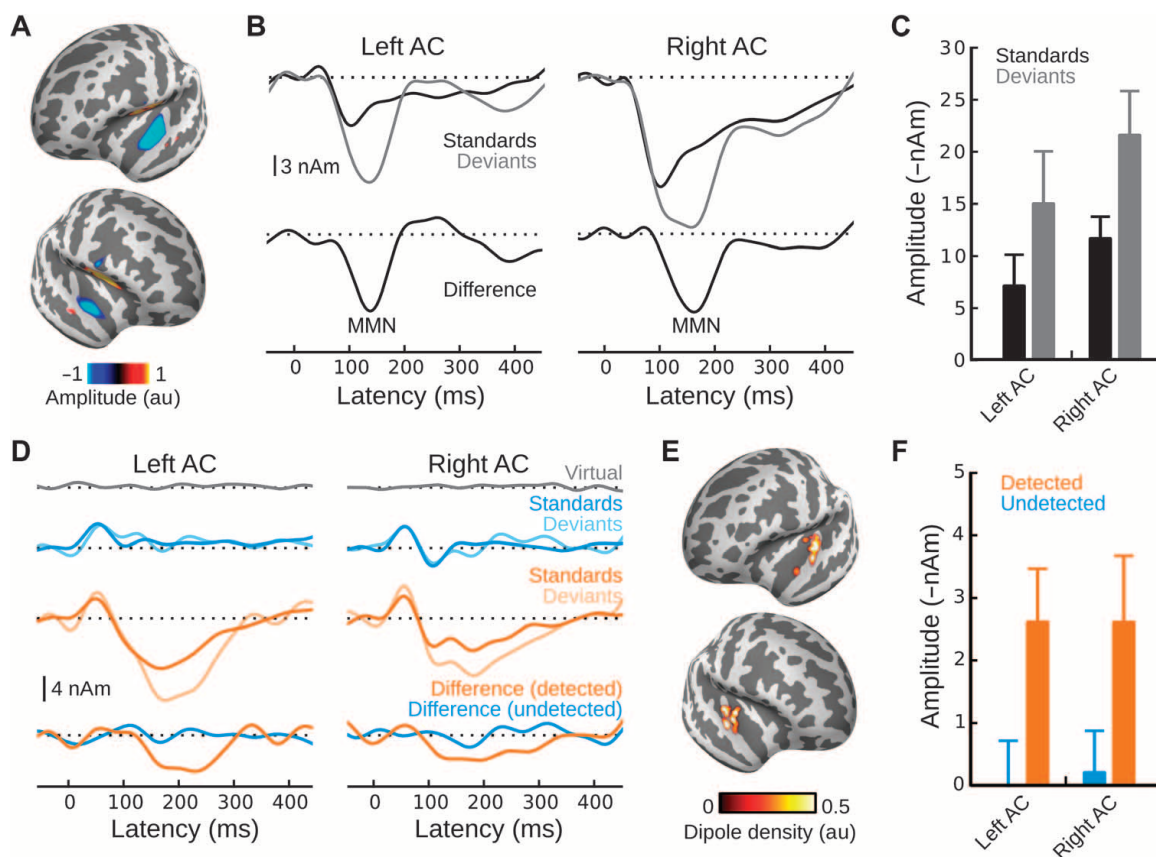
Our current research explores how this activity in the auditory cortex is modulated and possibly controlled by (lateralized) frontal and temporal attention networks. In particular, lesions to the right parieto-temporal attention networks are often observed in patients with neglect, a neurological inattention syndrome observed for example in patients after ischemia in the territory of the right medial cerebral artery. Our results suggests that these patients show severe general deficits in the detection of rare auditory targets (Gutschalk *Neuropsychologia* 2012). Other recent projects are related to elementary auditory speech perception, short-term memory, subcortical auditory networks, and the comparison of fMRI and MEG activation patterns in human auditory cortex.

Future work will aim to disentangle the role of auditory and supramodal brain areas for perceptual awareness and auditory-based action sequences using no-response paradigms, pupil-dilation tracking, and non-invasive neurostimulation in normal participants and patients with neglect.

SELECTED PUBLICATIONS

1 Dykstra AR, Gutschalk A. Does the mismatch negativity operate on a consciously accessible memory trace? *Science Advances* 2015, 1:e1500677 2 Gutschalk A, Uppenkamp S, Riedel B, Bartsch A, Brand T, Vogt-Schaden M. Pure word deafness with auditory agnosia after bilateral lesion of the superior temporal sulcus. *Cortex* 2015;73:24-35 3 Gutschalk A, Steinmann. Stimulus dependence of contralateral dominance in human auditory cortex. *Human Brain Mapp* 2015;36:883-896 4 Shaw M, Hämäläinen MS, Gutschalk A. Anatomical asymmetry of human auditory cortex leads to stronger MEG signal cancellation on the left and biases auditory evoked fields towards the right. *NeuroImage* 2013;74:22-29 5 Wiegand K, Gutschalk A. Correlates of perceptual awareness in human primary auditory cortex revealed by an informational masking experiment. *NeuroImage* 2012;61:62-69

GROUP MEMBERS
 ANDREW DYKSTRA
 KAI GÄRTNER
 ALEXANDER GUTSCHALK
 EVA KRAUSE
 LISA PRILOP
 CHRISTIAN STARZYNSKI
 CHRISTIAN UHLIG



Neural activity in control (A-C) and masked (D-F) conditions. (A) Grand-averaged, normalized dSPM between 100-150 ms for deviants minus standards in the control (unmasked) condition. (B) Grand-averaged MxNE solutions for standards (black traces) and deviants (gray traces) (upper panels) and their respective difference waveforms (lower panels). (C) Quantified amplitudes for standards (black) and deviants (gray). (D) Grand-averaged MxNE solutions for virtual targets (gray), deviants and standards for undetected standard streams (blue), deviants and standards for detected standard streams (orange), and respective difference waveforms (deviants minus standards). (E) Corresponding dipole locations. (F) Quantified amplitudes for MMN responses generated in the context of detected (orange) and undetected (blue) standard streams. (Taken from Dykstra and Gutschalk, *Science Advances* 2015).

GRENZEN ÜBERWINDEN

UNSERE ARBEIT ERFOLGT INTERDISZIPLINÄR ÜBER DIE FACHGRENZEN HINWEG. WIR ARBEITEN MIT
LOKALEN, NATIONALEN UND INTERNATIONALEN PARTNERN ZUSAMMEN, UM DURCH KOLLABORATIVE
NETZWERKE WISSENSAUSTAUSCH IN FORSCHUNG UND MEDIZIN ZU FÖRDERN.



12. NETZWERKEN

12. 1. PARTNER IM NEUENHEIMER FELD

Die Abteilung Neurologie profitiert in hohem Maße von der Interaktion mit zahlreichen Abteilungen des Universitätsklinikums und Partnern des **Neuenheimer biomedizinischen Campus**. Wesentliche Partner im Universitätsklinikum sind die Neurochirurgische Klinik, die Abteilungen für Neuroradiologie, Neuropathologie und Radioonkologie sowie das NCT und DKFZ.

Zusammen mit den Abteilungen für Neuroradiologie (Prof. Dr. med. Martin Bendszus) und der Klinik für Neurochirurgie (Prof. Dr. med. Andreas Unterberg) bildet unsere Abteilung das **Neurozentrum Heidelberg**. Menschen mit Erkrankungen des Gehirns und des Nervensystems erhalten hier eine medizinische Versorgung, die nur an wenigen Zentren in Europa zur Verfügung steht. Die neurologischen und neurochirurgischen Abteilungen bieten alle Verfahren und Techniken für eine sehr exakte Diagnostik und das gesamte Spektrum moderner Behandlungsmethoden, wie etwa die Neuronavigation oder intraoperative MRT für die präzise Steuerung bei Operationen des Gehirns. Innerhalb des Neurozentrums werden gemeinsame Standards, Studien und wissenschaftliche Konzepte zu den Hauptbereichen der Neurologie erstellt.

Die Festlegung und Durchführung von Therapiekonzepten für Patienten mit neuroonkologischen Tumoren erfolgt in sehr enger Zusammenarbeit mit der Klinik für **Radioonkologie und Strahlentherapie** (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Jürgen Debus). Die Klinik bietet das gesamte Spektrum der strahlentherapeutischen Diagnostik und Therapie an. Seit 2009 bereichert das Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT) mit seiner einzigartigen Ausstattung das Therapieangebot.

Im Schwerpunkt Neuroonkologie besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem **NCT**. Das NCT vereint als „Comprehensive Cancer Center“ mit einer großen Zahl an Spezialsprechstunden und 60 ambulante Behandlungsplätzen interdisziplinäre Patientenversorgung und innovative Krebsforschung unter einem Dach. Die interdisziplinäre Tumorambulanz des NCT bildet das zentrale Eingangsportale für alle Krebspatienten des Universitätsklinikums Heidelberg. Hier sind onkologische Ambulanzen für alle wesentlichen Tumorentitäten unter Beteiligung der Fachkliniken des Universitätsklinikums Heidelberg vertreten. Im vergangenen Jahr hat das NCT am Standort Heidelberg mit ca. 50.000 Patientenkontakten über 11.000 neu diagnostizierte Patienten mit Tumorerkrankungen betreut und ca. 17.000 Systemtherapien verabreicht. Unsere ambulanten Patienten mit Hirntumoren und Tumoren anderer Organe mit Metastasen in Gehirn, Rückenmark oder Hirnhäuten werden in der neuroonkologischen Ambulanz des NCT und in der Kopfklinik interdisziplinär von Fachärzten für Neurologie, Neurochirurgie und Radioonkologie betreut. Ärzte unserer Abteilung nehmen regelmäßig an den interdisziplinären Tumor Boards des NCT teil. Krebspatienten unserer Abteilung können die zahlreichen Beratungs- und Informationsdienste des NCT (u.a. Sozialdienst, Ernährungsberatung, Psychoonkologie, genetische Beratung, Ethikberatung und Selbsthilfe) in Anspruch nehmen. Im Rahmen des **NCT Clinical Cancer Program Neurooncology** bündelt sich die Expertise von mehr 20 klinischen und wissenschaftlichen Abteilungen und Arbeitsgruppe mit dem Ziel, Patienten mit neuroonkologischen Tumoren interdisziplinär über die Fachgrenzen hinweg nach dem neuesten Stand der Wissenschaft zu behandeln und innovative Konzepte für Diagnostik und Therapie zu entwickeln.

Das **DKFZ** bietet unseren Mitarbeitern bei der Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen einmaliges Know-how, Ressourcen und Infrastruktur. Das DKFZ widmet sich als größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland und Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren ganz der Aufgabe, Krebsforschung zu betreiben. Ca. 2.800 Mitarbeiter und Mitarbeiter, davon über 1.200 Wissenschaftler, erforschen in mehr als 90 Abteilungen und Arbeitsgruppen wie Krebs entsteht, erfassen Krebsrisikofaktoren und suchen nach Strategien, die verhindern, dass Menschen an Krebs erkranken. Sie entwickeln neue Ansätze, mit denen Tumoren präziser diagnostiziert und Krebspatienten erfolgreicher behandelt werden können. Die **Klinische Kooperationsseinheiten Neuroonkologie** (Prof. Dr. Wolfgang Wick) und **Neuroimmunologie** und **Hirntumorimmunologie** (Prof. Dr. Michael Platten) bilden Kooperationen des **DKFZ** und der Abteilung Neurologie des Universitätsklinikums Heidelberg. Wissenschaftliche und ärztliche Mitarbeiter der KKEs erforschen die Biologie neurologische Erkrankungen – u.a. von Gliomen und Multipler Sklerose mit dem Ziel, diese Erkenntnisse in die klinische Anwendung zu übertragen.

12. 2. TELENEUROLOGISCHES SCHLAGANFALL-NETZWERK HEIDELBERG

† *Prof. Dr. Alexander Gutschalk, Dr. Christoph Gumbinger* ☎ 06221 – 56 7504
☎ 06221 – 56 5461 ✉ Alexander.Gutschalk@med.uni-heidelberg.de

Das Teleneurologische Schlaganfallnetzwerk Heidelberg – gefördert durch die Landesstiftung Baden-Württemberg – ist ein Zusammenschluss der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg mit 7 regionalen Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung, die zusammen 34 monitorüberwachte Betten auf den dortigen lokalen Schlaganfallstationen vorhalten. Für diese stellen vier Neurologen unserer Klinik rund um die Uhr universitär-neurologische Expertise zur Verfügung. Wenn in den Partnerkrankenhäusern kein Neurologe vor Ort ist, werden Patienten per Video-Konferenz gemeinsam vom internistischen Dienstarzt und unseren Neurologen in Heidelberg untersucht. Modernste Technik erlaubt es, die kranialen Computertomogramme parallel an die Abteilung Neuroradiologie in Heidelberg zu übermitteln und dort zu beurteilen. Diese Art der Zusammenarbeit gewährleistet wohnortnahe Rund-um-die-Uhr-Versorgung und hochqualifizierte Behandlung für Schlaganfall-Patienten indem Diagnose und Behandlung im Team mit den Experten der Neurologischen Klinik Heidelberg erfolgen. Ziel ist es insbesondere, Patienten die für eine systemische Thrombolysen in Frage kommen schnell vor Ort zu identifizieren und somit die Zeit für den Transport nach Heidelberg einzusparen. Patienten, die für eine Intervention in Frage kommen, eine große Blutung haben, oder bei denen andere neurologische Erkrankungen gefunden werden, die vor Ort nicht versorgt werden können, werden gezielt nach Heidelberg übernommen. Pro Jahr werden über 2.000 teleneurologische Konsile durchgeführt.

DAS TELENEUROLOGISCHE
SCHLAGANFALLNETZWERK
HEIDELBERG GEWÄHRLEISTET
WOHNORTNAHE RUND-UM-
DIE-UHR-VERSORGUNG UND
HOCHQUALIFIZIERTE BEHAND-
LUNG FÜR SCHLAGANFALL-
PATIENTEN DER REGION.

PARTNERKRANKENHÄUSER TELENEUROLOGIE

1 GRN-Klinik Sinsheim (Leitung und stellvertretender CA Dr. T. Lenhard) 2 Kreiskrankenhaus Heppenheim (Leitung: M. Millan, CA PD Dr. W. Auch-Schwelk) 3 Kreiskrankenhaus Erbach (Leitung: Karsten Ritter, CA Dr. M. Gomer) 4 Neckar-Odenwald-Kliniken Mosbach (CA Dr. Matzkies) 5 Kreisklinik Groß Umstadt (CA Dr. W. Dotzel) 6 Krankenhaus St. Marienwörth – Bad Kreuznach (Leitung: Dr. M. Bracko, CA Prof. Dr. V. Schmitz) 7 Hohenloher Krankenhaus – Künzelsau (CA Dr. M. Ackermann)

12. 3. FAST – SCHLAGANFALL KONSORTIUM RHEIN-NECKAR

† Prof. Dr. W. Wick, Prof. Dr. M. Bendzus, Prof. Dr. P. Ringleb, Dr. M. Möhlenbruch, Dr. H. Amiri (ärztl. Koordination), Dr. M. Zenz (admin. Koordination)
 ☎ 06221 – 56 7600 ✉ FAST.RN@med.uni-heidelberg.de

Der schlagartige Wandel der Therapiestandards bei einer der Volkskrankheiten, dem akuten Schlaganfall, bringt erhebliche Chancen für betroffene Patienten, aber auch große Herausforderungen für die Strukturen des Gesundheitswesens. Einerseits müssen zentral Versorgungsstrukturen geschaffen werden, die eine hochkomplexe Therapie für eine wachsende Zahl Betroffener gewährleisten, andererseits müssen regional Aufmerksamkeit und Fachwissen entwickelt werden, die eine effiziente Erstversorgung, Untersuchung und Behandlung sicherstellen.

Das Universitätsklinikum Heidelberg stellt mit der Neurologie und Neuroradiologie eines der größten und auch wissenschaftlich aktivsten Schlaganfallzentren in Deutschland dar. Es hält traditionell eine sehr starke regionale sowie nationale Rolle für die Entwicklung und Durchführung der Schlaganfalltherapie inne. Einer der Schwerpunkte ist die endovaskuläre Schlaganfalltherapie. Hier wurde in 2015 die Fallzahl verdoppelt und überstieg erstmals die Zahl der Patienten, die alleine i.v. lysiert wurden. Im Zuge dieser Entwicklung wurden kürzlich eine 2. Angiografie-Anlage in der Neuroradiologie eingerichtet sowie die personellen pflegerischen und ärztlichen Ressourcen des neurovaskulären Teams verstärkt.

Mit der Etablierung des SCHLAGANFALL KONSORTIUMS RHEIN-NECKAR (FAST) soll für eine große Zahl Betroffener - insbesondere in Regionen außerhalb von großen Zentren – eine bestmögliche Versorgung vorgehalten werden. FAST wird über 30 Partnerzentren verbinden und zentrale sowie regionale Strukturen integrieren, um eine Therapie vor Ort, so oft wie möglich und zentral wann immer erforderlich zu ermöglichen. Das Konsortium wird großzügig durch die Dietmar Hopp Stiftung unterstützt.

Das Netzwerk wird es erlauben, die technisch komplexe Behandlung der Thrombektomie flächendeckend allen geeigneten Patienten verfügbar zu machen. Neben der Neuroangiographie-Anlage ist die Prozedur gebunden an ein spezialisiertes Team aus Neurointerventionalisten, die Tag und Nacht mit hoher Expertise diesen Eingriff unter intensivmedizinischer Überwachung durchführen können: Neurologen und diagnostische Neuroradiologen, die anhand der Untersuchung sowie der CCT oder MRT Diagnostik gemeinsam die richtigen Patienten für die Behandlung auswählen,

FAST
 SCHLAGANFALL KONSORTIUM
 RHEIN-NECKAR

ZIEL IST ES EINE
 MESSBARE VERBESSERUNG
 DER VERSORGUNG VON
 SCHLAGANFALLPATIENTEN IN
 DER RHEIN-NECKAR REGION
 MIT EINER SENKUNG VON TOD
 UND BEHINDERUNG DURCH
 HÄUFIGERE UND SCHNELLERE
 ADÄQUATE BEHANDLUNG

sowie spezialisierte Neurologen, die den Patienten vor, während und nach der Behandlung auf der Schlaganfall- oder Intensivstation betreuen und die weitere Therapie steuern, sowie rehabilitative Maßnahmen in die Wege leiten. FAST wird die folgenden Strukturen vorhalten:

- Einheitliche und funktionale IT-Strukturen für den Austausch behandlungsrelevanter Daten für eine schnelle Therapieentscheidung.
- Standardvorgehenweisen (SOPs), ausreichende Kapazität und Logistik für die Rettungsdienste.
- Eine zentrale Koordinationsstelle in der Neurologischen Klinik Heidelberg für abgestimmte und effiziente Kommunikations- und Behandlungspfade, die Entwicklung von SOPs und die Etablierung einer dedizierten QS-Datenbank.
- Strukturierte Weiter- und Fortbildung des Fachpersonals der zuweisenden Krankenhäuser (Ärzte, Pflegepersonals) sowie des Rettungsdienstes (Rettungsassistenten, Notärzte) durch Schulungen, Hospitationen und Leitfäden.
- Öffentlichkeitsarbeit durch Pressearbeit und eine Kampagne zur Verbesserung der öffentlichen Wahrnehmung.



Netzwerkstruktur des SCHLAGANFALL KONSORTIUMS RHEIN-NECKAR

Dieses Projekt hat eine hohe überregionale Relevanz in Hinsicht auf Gesundheitsversorgung und Entwicklung von Versorgungsstrukturen der akuten Schlaganfalltherapie. Ziel ist es eine messbare Verbesserung der Versorgung von Schlaganfallpatienten in der Rhein-Neckar Region mit einer Senkung von Tod und Behinderung durch häufigere und schnellere adäquate Behandlung. Das Netzwerk soll paradigmatisch aufzeigen, wie durch strukturelle regionale Verbesserungen der Versorgungsqualität die Folgen einer Volkserkrankung reduziert werden können.

12. 4. KOOPERIERENDE KRANKENHÄUSER GRN KLINIK SINSHEIM

† *Chefarzt: Prof. Dr. Wolfgang Wick, Stellvertretender Chefarzt: Dr. Thorsten Lenhard*
 ☎ 07261 – 66 – 0 (Zentrale), 07261 – 66 10 90 (Pflegerstützpunkt), 07261 – 66 14 74
 (Teamassistentin) ☎ 07261 – 66 29 31
 ⓘ <http://www.grn.de/klinik-sinsheim/medizinische-fachabteilungen/neurologie/>

Die GRN-Klinik Sinsheim ist ein Haus der Grund- und Regelversorgung mit insgesamt 225 Planbetten und verfügt über die Fachabteilungen Chirurgie, Innere Medizin, Neurologie, Gynäkologie und Geburtshilfe, Anästhesie und Intensivmedizin sowie eine HNO-Belegabteilung. 535 Mitarbeiter und Mitarbeiter versorgen hier im Jahr etwa 11.000 stationäre Patienten und ebenso viele ambulante Notfälle.

Die Neurologische Abteilung weist 18 Betten aus, wovon 6 Betten Bestandteil einer Schlaganfall- und Wachstation (IMC) sind, vornehmlich zur Versorgung von akuten Schlaganfällen, aber auch anderen überwachungspflichtigen neurologischen Krankheitsbildern, wie Meningitiden oder Guillain-Barré Syndromen. Die übrigen Betten stehen der Diagnostik und Therapie anderer neurologischer Erkrankungen zur Verfügung, wobei hier nahezu das gesamte Spektrum neurologischer Erkrankungen bedient werden kann. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Versorgung geriatrischer Patienten mit neurologischen Erkrankungen sowie Patienten mit psychiatrischen Ko-Diagnosen. Der stellvertretende Chefarzt ist Facharzt für Neurologie und Psychiatrie. Die Expertise und das Spektrum der neurologischen Diagnostik (u.a. Neurosonologie und Elektrophysiologie) wird von der neurologischen Abteilung Sinsheim nahezu vollumfänglich angeboten. Ferner bietet die neurologische Abteilung Sinsheim einen neurologischen Konsildienst für die anderen Abteilungen im Haus an.

Die Abteilung arbeitet eng mit den anderen Abteilungen der GRN-Klinik Sinsheim, dem Radiologischen Zentrum Sinsheim sowie mehreren Kliniken am Universitätsklinikum Heidelberg zusammen. Eine Kooperation besteht zudem mit der geriatrischen Rehabilitationsklinik Sinsheim. So können neurologische Patienten, bspw. nach einem Schlaganfall, direkt und nahtlos in die anschließende Rehabilitationsmaßnahme am Standort verlegt werden. Ferner besteht die Möglichkeit, neben der Schlaganfallkomplexbehandlung, eine geriatrische Komplexbehandlung durchzuführen, um mehrfacherkrankten, älteren Patienten durch gezielte und intensivierete Therapie schneller eine Genesung und ein verbessertes Niveau in den Kompetenz der Bewältigung von Alltagsaufgaben zu ermöglichen.

Die enge Zusammenarbeit mit der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg spiegelt sich in zahlreichen Bereichen. Im Rahmen der Ausbildungsrotation für neurologische Assistenzärzte sind die leitenden Ärzte (Stellvertretender Chefarzt, Oberarzt) selbst Oberärzte der neurologischen Universitätsklinik Heidelberg und für Ihre Aufgabe langfristig nach Sinsheim entsandt. Die alltägliche Patientenversorgung ist eng verzahnt. So werden leicht oder mittelgradig betroffene Schlaganfall-Patienten vollumfänglich in Sinsheim – einschließlich der Thrombolysetherapie – versorgt. Schwer betroffene Patienten, bspw. bei hochgradigen proximalen Gefäßverschlüssen werden unter laufender Lysetherapie (Bridginglyse) unter notärztlicher Begleitung in die neurologische Universitätsklinik verlegt, um sie dort einer unter Umständen lebensrettenden interventionellen Therapie (kathetergestützte mechanische Thrombektomie) zuführen zu können.

Ein weiterer integraler Bestandteil der neurologischen Versorgung ist der teleneurologische Dienst, der von der neurologischen Universitätsklinik Heidelberg gestellt wird und so eine neurologische Expertise rund um die Uhr zur Verfügung stellt. Hierbei kommt eine weitere Kooperation, die mit der neuroradiologischen Abteilung

DIE ENGE ZUSAMMENARBEIT ZWISCHEN DER NEUROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK HEIDELBERG UND DER NEUROLOGISCHEN ABTEILUNG DER GRN KLINIK SINSHEIM SPIEGELT SICH U.A. IM RAHMEN DER AUSBILDUNGSROTATIONEN FÜR NEUROLOGISCHE ASSISTENZÄRZTE, DER ENGEN VERZÄHNUNG DER PATIENTENVERSORGUNG, DES TELENEUROLOGIE NETZWERKS UND DER STANDORT-ÜBERGREIFENDEN LIQUORDIAGNOSTIK DER NEUROLOGISCHEN KLINIK

der neurologischen Universitätsklinik in Form eines teleneuro-radiologischen Dienstes zum Tragen. Gemeinsam können so akute Schlaganfälle auch in der Nacht und am Wochenende mit einer rettenden Lysetherapie versorgt werden (KAPITEL 12.2). Des Weiteren erfolgt die Liquordiagnostik, insbesondere für immunologische Fragestellungen und für die liquorzytologische Begutachtung, im Liquorlabor der neurologischen Universitätsklinik Heidelberg und somit auf höchstem Niveau. Dies ist essentiell zur Diagnostik und Therapie insbesondere von Infektionen des Nervensystems oder autoimmunen entzündlichen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose. In den kommenden Monaten werden wir uns mit der Zertifizierung der Stroke Unit, der Anbindung an FAST sowie einer Erweiterung der Stroke Unit durch die erwartete Mitversorgung von Patienten aus dem Einzugsgebiet Schwetzingen beschäftigen.

KREISKRANKENHAUS HEPPENHEIM

† *Margit Millan, Dorith Hangarter*

① www.kkh-bergstrasse.de/de/abteilungen/kardiologie-schlaganfall.php

① <http://www.grn.de/klinik-sinsheim/medizinische-fachabteilungen/neurologie>

UM DEN STARK ANSTIEGENDEN ZAHLEN AN AKUTEN SCHLAGANFALL-PATIENTEN IM KREISKRANKENHAUS HEPPENHEIM SOWIE DEN STEIGENDEN ANFORDERUNGEN AN DIE VERSORGUNGS-QUALITÄT GERECHT ZU WERDEN, WURDE AKTUELL EIN ANTRAG AUF EINRICHTUNG EINER A-ABTEILUNG IM FACHBEREICH NEUROLOGIE AM KREISKRANKENHAUS HEPPENHEIM GESTELLT MIT DEM ZIEL, EIGENSTÄNDIGE, HOCH-QUALIFIZIERTE STRUKTUREN IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE AUSZUBAUEN UND DIE FACHARZTPRÄSENZ ZU ERHÖHEN.

Das Kreiskrankenhaus Heppenheim ist mit seinem breiten, rund um die Uhr verfügbaren medizinischem Spektrum (Anästhesie/Intensivmedizin, Innere Medizin mit spezialisierter invasiver Kardiologie und Gastroenterologie/Endoskopie, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Gefäßchirurgie und endovaskuläre Chirurgie, Orthopädie/ Unfallchirurgie, Gynäkologie/Geburtshilfe und Radiologie) in Südhessen und im Kreis Bergstraße die wichtigste Anlaufstelle für das gesamte Spektrum der medizinischen Notfallversorgung. Pro Jahr werden ca. 15.000 stationäre und 20.000 ambulante Patienten mit rund 800 Mitarbeitern behandelt. Das Kreiskrankenhaus Heppenheim ist eine Tochter und akademisches Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Heidelberg.

Seit 2010 wurden eine Schlaganfallspezialstation (Stroke-Unit; 2010), eine zertifizierte Herzinfarktspezialeinheit (Chest Pain Unit; 2011), ein zertifizierter Schockraum (2014) und ein regionales Traumazentrum (2015) etabliert sowie die Intensiv- und Beatmungskapazitäten ausgebaut. Seit Januar 2016 beteiligt sich das Kreiskrankenhaus an der Notarztversorgung im Kreis. Ein multidisziplinäres Team von spezialisierten – im ärztlichen Bereich zum Teil aus Heidelberg entsandten – Mitarbeitern gewährleistet Schlaganfallbehandlung auf höchstem Niveau. Die Stroke Unit garantiert eine lückenlose Monitorüberwachung der Patienten in den Stunden und Tagen nach dem Schlaganfall. Gleichzeitig gewährleistet sie einen möglichst schnellen Therapiebeginn, v.a. durch die „Lysetherapie“, die im Kreiskrankenhaus Bergstraße mit großer Routine durchgeführt wird.

Neben den in Heidelberg ausgebildeten Ärzten stehen den Patienten am Kreiskrankenhaus bei Bedarf mittels Teleradiologie und Teleneurologie die Thrombolysetherapie sowie die Thromboektomie und mit letzterer die Verlegung in kürzester Zeit zur Verfügung. Durch diese Entwicklungen hat die Belegung der Stroke-Unit erheblich zugenommen, weshalb eine Erweiterung auf 8 Betten im Oktober 2015 umgesetzt wurde.

12. 5. WISSENSCHAFTLICHE NETZWERKE

SCHWERPUNKT NEUROONKOLOGIE

Die **Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (NOA)** wurde 1987 in Würzburg als Arbeitsgruppe der Deutschen Krebsgesellschaft gegründet. Bis 2016 hat die NOA etwa 350 Mitglieder aus den Hauptdisziplinen Neurologie, Neurochirurgie, Radiotherapie, Neuropathologie, Neuroradiologie und Medizinische Onkologie. Zudem sind Biostatistiker, Informatiker, Neuropsychologen und pädiatrische Onkologen vertreten. Seit Ende der 90er Jahre stehen neben der Strukturierung der interdisziplinären Zusammenarbeit, vor allem die Entwicklung und Durchführung klinischer Studien sowie die Erstellung von Leitlinien im Arbeitsmittelpunkt. Die NOA hat neben der Studie zur Radio-Chemo-Therapie maligner Gliome (NOA-01; Weller *J Clin Oncol* 2003), Studien zu primären ZNS-Lymphomen (NOA-03; Herrlinger *Ann Neurol* 2002 und 2005), zu anaplastischen Gliomen (NOA-04; Wick *J Clin Oncol* 2009), zur Gliomatosis cerebri (NOA-05; Glas *Ann Neurol* 2011), zu Hirnmetastasen (NOA-06), sowie zur Optimierung der Therapie bei älteren Patienten mit malignen Gliomen (NOA-08; Wick *Lancet Oncol* 2012; Wiestler *Neuro Oncol* 2013) erfolgreich durchgeführt. Aufgrund der Erfordernisse großer klinischer Studien hat sich die NOA als kooperierende Gruppe für multinationale klinische Forschungsaktivitäten bereitgestellt. Ein erstes Beispiel ist die multinationale Studie zur Behandlung anaplastischer Gliome ohne kombinierten 1p/19q-Verlust (EORTC 26053/CATNON, ASCO 2016). Aktuell sind 21 NOA-Studien abgeschlossen und publiziert, offen bzw. in der letzten Phase der Vorbereitung (www.neuroonkologie.de).

Neben den Studienaktivitäten fungiert die NOA über die jährlichen Tagungen und die Summer School als wissenschaftliche Plattform und Fortbildungsinstrument für die Deutsche Neuroonkologie. Überdies ist die NOA als Vertreterin der Neuroonkologie an der Bearbeitung gesundheitspolitischer Fragen beteiligt. Sie dient als Ansprechpartner für Patienten- und Angehörigenorganisationen. Unser Zentrum ist seit vielen Jahren im Vorstand der NOA und an der Konzeption der verschiedenen Aktivitäten intensiv beteiligt (Aktueller Sprecher: Wolfgang Wick). Die NOA ist Mitglied der World Federation of Neurooncological Societies (WFNO).

Die **European Association for Neurooncology (EANO)** ist die multiprofessionelle Vereinigung aller in der europäischen Neuroonkologie aktiven Ärzte, Wissenschaftler, Pflegenden und sonstigen Berufsgruppen. Die EANO organisiert einen zweijährlichen Kongress (2016 Mannheim/Heidelberg), erstellt internationale Therapieleitlinien (z.B. Weller et al. *Lancet Oncology* 2014) und bildet die Plattform für den politischen und wissenschaftlichen Austausch in der Erwachsenenneuroonkologie. Die Leitung der EANO wird für die kommenden Jahre von Wolfgang Wick als Präsident übernommen. Gemeinsam mit der US-amerikanischen (SNO), der asiatischen (ASNO) und verschiedenen nationalen Neuroonkologischen Gruppen bildet die EANO die WFNO.

Die **Hirntumorgruppe der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)** wurde über viele Jahre (2009-2015) von Wolfgang Wick geleitet und entwickelt. Sie hat sich die Durchführung vor allem Standard definierender Phase II-III Studien basierend auf wissenschaftlichen Entwicklungen zum Ziel gesetzt. Für die Neuroonkologie wurden in den letzten Jahren die meisten maßgeblichen Entwicklungen durch Studien unter Mitwirkung der EORTC Hirntumorgruppe erarbeitet. Heidelberg ist traditionell das oder eines der aktivsten Zentren in der Gruppe.



DER SCHWERPUNKT NEUROONKOLOGIE ARBEITET - IN VIELEN BEREICHEN FEDERFÜHREND - MIT NATIONALEN UND INTERNATIONALEN NETZWERKEN WIE DIE NOA, EORTC UND EANO ZUSAMMEN. GEMEINSAMES ZIEL IST DIE DURCHFÜHRUNG GROßER (INTER)NATIONALER STUDIEN, DIE ETABLIERUNG WISSENSCHAFTLICHER PLATTFORMEN UND FORTBILDUNGSSYSTEME SOWIE DIE ERSTELLUNG (INTER)NATIONALER THERAPIELEITLINIEN.

Initiiert und koordiniert durch Tracy Batchelor (Neurooncology Division, Massachusetts General Hospital (MGH)) und Wolfgang Wick, fand im Juli 2016 das erste Boston – Heidelberg Science of Neurooncology Symposium am MGH in Boston mit über 80 Teilnehmern statt. An zwei Tagen wurden in >30 Vorträgen Aspekte grundlagenwissenschaftlicher und klinischer Forschung u.a. in den Bereichen Angiogenese, Biomarker, Bildgebung, molekulare Diagnostik und zielgerichtete Therapien bei kindlichen und erwachsenen Hirntumoren präsentiert und diskutiert. Die bereits bestehende Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Wissenschaftlern beider Institutionen wurde dadurch intensiviert und neue Kooperationen erfolgreich initiiert. 2017 wird das 2. Boston-Heidelberg Symposium am 5-6. Oktober in Heidelberg veranstaltet.



VASKULÄRE
NEUROLOGIE

SCHWERPUNKT VASKULÄRE NEUROLOGIE

Die Sektion Vaskuläre Neurologie beteiligt sich aktiv an der **Carotid Stenting Trialist Collaboration (CSTC)**. Diese Gruppe konnte zuletzt zeigen, dass das periprozedurale Risiko nach Stenting symptomatischer Carotisstenosen nur in solchen Zentren ausreichend niedrig ist, die mindestens sechs Eingriffe pro Jahr durchführen (Calvet *Stroke* 2014). Kürzlich erfolgte eine LANCET-Publikation, in der dargestellt wurde, dass hohes Alter prädiktiv für das periprozedurale Risiko nach Stenting ist, aber nicht nach gefäßchirurgischer Operation (Howard *LANCET* 2016). Fortsetzen konnten wir auch die erfolgreiche Kollaboration in der **TriSP (Thrombolysis in Stroke Patients)**-Gruppe, in der verschiedene lokale Datenbanken zur systemischen und endovaskulären Schlaganfalltherapie zusammengefasst und analysiert werden. Gezeigt wurden Effektivität und Sicherheit der systemischen Thrombolyse bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Genisicke *Neurology* 2013), in sehr frühem Zeitfenster (Strbian *Stroke* 2013), bei Stroke-Mimics (Zinkstok *Stroke* 2013) und vorbestehender Behinderung (Genisicke *Stroke* 2016).

Die **Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)** wurde vor vielen Jahren aus Heidelberg mit begründet. Peter Ringleb gehört seit 2010 als Sekretär dem Vorstand an. Die DSG veranstaltet jährlich eine Summer School, in einigen Jahren auch wieder in Heidelberg.



NEURO
IMMUNOLOGIE

SCHWERPUNKT NEUROIMMUNOLOGIE

Das Heidelberger Neuroimmunologie-Programm beteiligt sich aktiv an der Kohortenstudie des **Klinischen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)**, in die deutschlandweit rund 1.000 Patienten mit früher MS über 10 Jahre wissenschaftlich und medizinisch begleitet werden und in einer Biobank standardisiert aufbereitetes Probenmaterial für die Beantwortung dezidiert wissenschaftlicher Fragestellungen genutzt werden kann. Ergänzend wurde ein Immuntherapieregister aufgebaut, um Risiken und Nebenwirkungen der in wachsender Zahl verfügbaren neuen MS-Therapeutika zu dokumentieren. Das Leitlinien-Komitee des KKNMS (Mitglied B. Wildemann) erstellt außerdem die Leitlinien für die Therapie der MS. Eine Reihe unserer Projekte zu Immunzellprofilen, Biomarkern unter Immuntherapie und der prospektiven Datenerhebung zur NMO als wichtiger Differentialdiagnose der MS (AG Wildemann) wird durch die KKNMS unterstützt. Durch KKNMS-initiierte Kooperationsprojekte sind u.a. Arbeiten zur Genetik der MS entstanden (Dankowski *Genet Epidemiol* 2015; Andlauer *Sci Adv* 2016).

Die **nationale NMO-Studiengruppe (NEMOS)** ist eine Initiative, die 2008 unter Heidelberger Mitbeteiligung ins Leben gerufen wurde, um nationale und internationale klinische und wissenschaftliche Aktivitäten zur Neuromyelitis optica (NMO) zu vernetzen. Ziele von NEMOS sind die retrospektive und als KKNMS-geförderte-Studie (NationNMO) die prospektive Datenerhebung der in Deutschland gesicherten NMO-Fälle sowie die Asservierung von Biomaterial für wissenschaftliche Untersuchungen und die Entwicklung diagnostisch und pathogenetisch relevanter Autoantikörper (Aquaporin-4 (AQP4)-IgG,

Myelin-Oligodendrozyten-Protein (MOG)-IgG). Ein weiterer Arbeitsschwerpunkt ist die Erstellung von Leitlinien zu Diagnostik und Therapie der NMO (Jarius *J Neurol* 2014, Trebst *Nervenarzt* 2011) sowie die Initiierung gemeinsamer Therapiestudien. Angestoßen durch die unter Heidelberger Federführung vorgenommene systematische Auswertung einer der weltweit größten NMO-Kohorten (n =175) sind im Rahmen von NEMOS zahlreiche Publikationen in namhaften Journalen (Kleiter *Ann Neurol* 2016, Trebst *J Neurol* 2014, Ringelstein *Mult Scler* 2014, Kleiter *Arch Neurol* 2012, Jarius *J Neuroinflammation* 2012) erschienen.

Als eines von vier Zentren beteiligt sich Heidelberg außerdem am **European Susac Consortium (EUSAC)**, das 2011 gegründet wurde, um in einem kooperativen Ansatz den Erkenntnisgewinn bzgl. des Susac-Syndroms, einer seltenen und mutmaßlich autoimmun vermittelten Angiopathie der Mikrovaskulatur der Retina, des Innenohrs und des Gehirns, zu verbessern und eine systematische Auswertung der in Deutschland diagnostizierten Fälle vorzunehmen. Als wegweisende EUSAC-Initiative wurden ca. 300 bis dato publizierte Fallserien und Fallberichte systematisch ausgewertet und an großen Kohorte Studien zur retinalen Pathologie und zur Rolle von Anti-Endothel-Antikörper vorgenommen (Dörr *Nat Rev Neurol* 2013, Jarius *J Neuroinflammation* 2014, Ringelstein *Neurology* 2015).

Das 2013 gegründete **German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE)** bündelt Informationen sowie klinische und wissenschaftliche Aktivitäten zu den verschiedenen Formen der Autoimmunenkephalitis, die in vielen Fällen mit dem Nachweis noch bis vor kurzem unbekannter Autoantikörper einhergehen. Das nationale Netzwerk strebt u.a. durch den Aufbau eines gemeinsamen Patientenregisters und einer Biobank zu Forschungszwecken (z.B. Suche nach neuen Autoantikörpern) an, die bestmögliche Versorgung von Patienten mit diesen seltenen Erkrankungen zu gewährleisten. Das Heidelberger Neuroimmunologie-Programm ist außerdem Partner im US-amerikanisch-Europäischen Netzwerk **IMVISUAL**- International Multiple Sclerosis Vision Consortium (Scientific Advisory Board Member: Ricarda Diem), das 2014 gegründet wurde, um Forschung im Bereich Multiple Sklerose und visuelles System zu stärken und den Austausch zwischen Neurologen und Neuroophthalmologen zu fördern. Im Rahmen dieses Netzwerkes mit jährlichen Treffen (zuletzt März 2016 in Mailand) werden klinische Studienaktivitäten, Biomarkerforschung, genetische Studien und Technologieentwicklungen koordiniert.

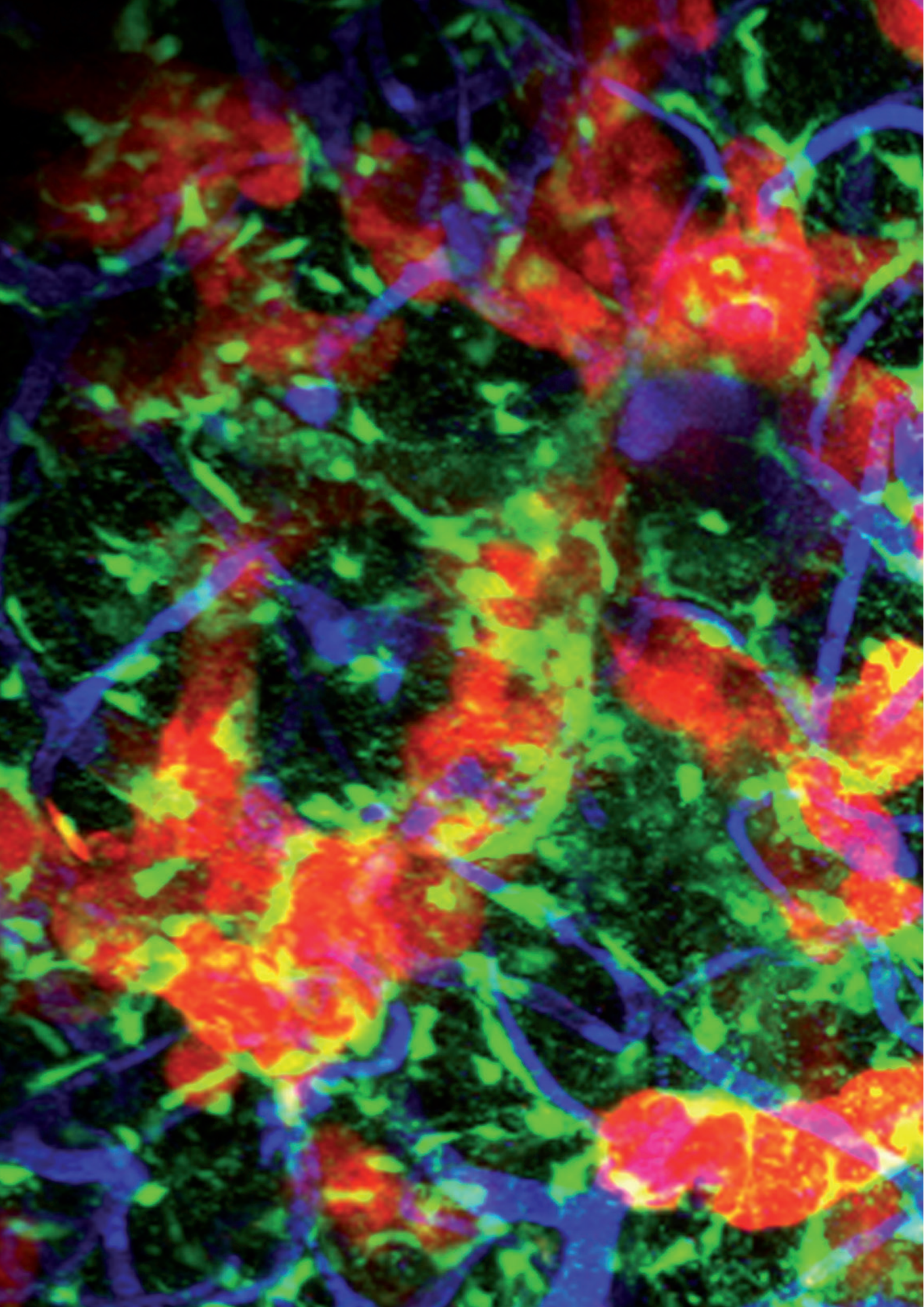
SCHWERPUNKT AKUT- UND INTENSIVNEUROLOGIE

Der Schwerpunktbereich und die AG Intensivmedizin des Schlaganfalls sind national und international gut vernetzt. An nationalen Netzwerken ist insbesondere die Forschungsgruppe **IGNITE** (Initiative for German NeuroIntensive Trial Engagement) der **DGNI** (Deutsche Gesellschaft für NeuroIntensiv und Notfallmedizin) zu nennen. J. Bösel ist aktueller Sprecher von IGNITE. In diesem Konsortium aus führenden deutschen Neurointensivmedizinern werden multizentrische klinische Studien der neurologischen Akut- und Intensivmedizin vorgestellt, diskutiert und bei Eignung gemeinsam realisiert. Heidelberg spielt seit Jahren eine zentrale Rolle bei IGNITE. Einem aus IGNITE entstandenen Netzwerk zur Erfassung und Erforschung schwerer Autoimmunenkephaliden (**GENERATE** mit ICU-COMPOSE) gehört unser Zentrum ebenfalls an. Darüber hinaus gibt es Kooperationen mit der DGNI und der DIVI (Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin).

International arbeitet unser Schwerpunktbereich eng mit der weltweit wichtigsten Fachgesellschaft für Intensivneurologie, der **NCS** (Neurocritical Care Society) zusammen. So gab und gibt es Kooperationen im Rahmen des NCS Forschungsnetzwerks **RNCS**.



AKUT- UND
INTENSIV
NEUROLOGIE



13. PUBLIKATIONEN & ANERKENNUNGEN

PUBLIKATIONEN 2015

Abbott AL, Paraskevas KI, Kakkos SK, Golledge J, Eckstein HH, Diaz-Sandoval LJ, Cao L, Fu Q, Wijeratne T, Leung TW, Montero-Baker M, Lee BC, Pircher S, Bosch M, Dennekamp M, Ringleb P. Systematic Review of Guidelines for the Management of Asymptomatic and Symptomatic Carotid. **Stenosis Stroke** 2015;46, 3288–301 ● Adeberg S, Bostel T, Harrabi S, Bernhardt D, Welzel T, Wick W, Debus J, Combs SE. Impact of delays in initiating postoperative chemoradiation while determining the MGMT promoter-methylation statuses of patients with primary glioblastoma. **BMC Cancer** 2015;15, 558 ● Ahluwalia MS, Winkler F. Targeted and immunotherapeutic approaches in brain metastases. **Am Soc Clin Oncol Educ Book** 2015;67–74 ● Amarenc P, Hacke W, Norrving B, Rost N. Advances in Atrial Fibrillation-related Stroke Prevention. **European Neurological Review** 2015;9, 122-8 ● Attigah N, Demirel S, Ringleb P, Hinz U, Hyhlik-Dürr A, Böckler D. Cross-flow determination by transcranial Doppler predicts clamping ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. **J Cardiovasc Surg (Torino)** 2015; 56, 417–22 ● Balint B, Bhatia KP. Isolated and combined dystonia syndromes - an update on new genes and their phenotypes. **Eur J Neurol** 2015;22, 610–7 ● Balint B, Bhatia KP. Hot topic: Recessive mutations in the $\alpha 3(\text{VI})$ collagen gene COL6A3 cause early-onset isolated dystonia. **Mov Disord** 2015;30, 1622–1622 ● Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Becker RC, Breithardt G, Hacke W, Hankey GJ, Nessel CC, Singer DE, Berkowitz SD, Piccini JP, Mahaffey KW, Fox KAA. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibril. **Am Heart J** 2015;170, 675–682e8 ● Baron R, Ferriero DM, Frisoni GB, Bettgowda C, Gokaslan ZL, Kessler JA, Vezzani A, Waxman SG, Jarius S, Wildemann B, Weller M. Neurology-the next 10 years **Nat Rev Neurol** 2015;11, 658–64 ● Batla A, Sánchez MC, Erro R, Ganos C, Stamelou M, Balint B, Brugger F, Antelmi E, Bhatia KP. The role of cerebellum in patients with late onset cervical/segmental dystonia?-Evidence from the clinic Parkinsonism. **Relat Disord** 2015;21, 1317–22 ● Bäumer P, Weiler M, Bendszus M, Pham M. Somatotopic fascicular organization of the human sciatic nerve demonstrated by MR neurography. **Neurology** 2015;84, 1782–7 ● Bendszus M, Ringleb PA. Interventional treatment of stroke : mechanical thrombectomy. **Nervenarzt** 2015;86, 1199 ● Bendszus M, Thomalla G, Knauth M, Hacke W, Bonekamp S, Fiehler J. Thrombectomy in patients ineligible for iv tPA (THRILL). **Int J Stroke** 2015;10, 950–5 ● Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, Rajky O, Ricken G, Wöhrer A, Dieckmann K, Filipits M, Brandstetter A, Weller M, Kurscheid S, Hegi ME, Zielinski CC, Marosi C, Hainfellner JA, Preusser M, Wick W. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. **Neuro Oncol** 2015;17, 1064–75 ● Beynon C, Nofal M, Rizos T, Laible M, Potzy A, Unterberg AW, Sakowitz OW. Anticoagulation Reversal with Prothrombin Complex Concentrate in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. **J Emerg Med** 2015;49, 778–84 ● Beynon C, Schiebel P, Bösel J, Unterberg AW, Orakcioglu B. Minimally invasive endoscopic surgery for treatment of spontaneous intracerebral haematomas. **Neurosurg Rev** 2015;38, 421–8; discussion 428 ● Bonekamp D, Deike K, Wiestler B, Wick W, Bendszus M, Radbruch A, Heiland S. Association of overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma with contrast-enhanced perfusion MRI: Comparison of intraindividually matched T1 - and T2 (*) -based bolus techniques. **J Magn Reson Imaging** 2015;42, 87–96 ● Bösel J, Schönenberger S, Dohmen C, Jüttler E, Staykov D, Zweckberger K, Hacke W, Schwab S, Torbey MT, Huttner HB. Intensive care therapy of space-occupying large hemispheric infarction Summary of the NCS/DGNI guidelines. **Nervenarzt** 2015;86, 1018–29 ● Bösel J. Management of the Interventional

Stroke Patient. **Curr Treat Options Neurol** 2015;17, 45 ● Bösel J, Zweckberger K, Hacke W. Haemorrhage and hemicraniectomy: refining surgery for stroke. **Curr Opin Neurol** 2015;28, 16–22

● Brogini T, Wüstner M, Harms C, Stange L, Blae J, Thomé C, Harms U, Mueller S, Weiler M, Wick W, Vajkoczy P, Czabanka M. NDRG1 overexpressing gliomas are characterized by reduced tumor vascularization and resistance to antiangiogenic treatment. **Cancer Lett** 2015; doi: 10.1016 ● Bunse L, Schumacher T, Sahm F, Pusch S, Oezen I, Rauschenbach K, Gonzalez M, Solecki G, Osswald M, Capper D, Wiestler B, Winkler F, Herold-Mende C, von Deimling A, Wick W, Platten M. Proximity ligation assay evaluates IDH1R132H presentation in gliomas. **J Clin Invest** 2015;125, 593-606

Campbell BCV, Donnan GA, Lees KR, Hacke W, Khatri P, Hill MD, Goyal M, Mitchell PJ, Saver JL, Diener HC, Davis SM. Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke. **Lancet Neurol** 2015;14, 846–854 ● Caplan LR, Furlan AJ, Hacke W. Acute Ischemic Stroke Therapy: The Way Forward. **JAMA Neurol** 2015;72, 1405–1406

Dankowski T, Buck D, Andlauer TFM, Antony G, Bayas A, Bechmann L, Berthele A, Bettecken T, Chan A, Franke A, Gold R, Graetz C, Haas J, Hecker M, Herms S, Infante-Duarte C, Jöckel KH, Kieseier BC, Knier B, Knop M, Kümpfel T, Lichtner P, Lieb W, Lill CM, Limmroth V, Linker RA, Loleit V, Meuth SG, Moebus S, Müller-Myhsok B, Nischwitz S, Nöthen MM, Paul F, Pütz M, Ruck T, Salmen A, Stangel M, Stellmann JP, Strauch K, Stürner KH, Tackenberg B, Then Bergh F, Tumani H, Waldenberger M, Weber F, Wiendl H, Wildemann B, Zettl UK, Ziemann U, Zipp F, Hemmer B, Ziegler A. Successful Replication of GWAS Hits for Multiple Sclerosis in 10,000 Germans Using the Exome Array. **Genet Epidemiol** 2015;39, 601–8 ● DeBette S, Compter A, Labeyrie MA, Uyttenboogaart M, Metso TM, Majersik JJ, Goeggel-Simonetti B, Engelter ST, Pezzini A, Bijlenga P, Southerland AM, Naggara O, Béjot Y, Cole JW, Ducros A, Giacalone G, Schilling S, Reiner P, Sarikaya H, Welleweerd JC, Kappelle LJ, de Borst GJ, Bonati LH, Jung S, Thijs V, Martin JJ, Brandt T, Grond-Ginsbach C, Kloss M, Mizutani T, Minematsu K, Meschia JF, Pereira VM, Bersano A, Touzé E, Lyrer PA, Leys D, Chabriat H, Markus HS, Worrall BB, Chabriat S, Baumgartner R, Stapf C, Tatlisumak T, Arnold M, Boussier MG. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of intracranial artery dissection. **Lancet Neurol** 2015;14, 640–54 ● DeBette S, Kamatani Y, Metso TM, Kloss M, Chauhan G, Engelter ST, Pezzini A, Thijs V, Markus HS, Dichgans M, Wolf C, Dittrich R, Touzé E, Southerland AM, Samson Y, Abboud S, Béjot Y, Caso V, Bersano A, Gschwendtner A, Sessa M, Cole J, Lamy C, Medeiros E, Beretta S, Bonati LH, Grau AJ, Michel P, Majersik JJ, Sharma P, Kalashnikova L, Nazarova M, Dobrynina L, Bartels E, Guillon B, van den Herik EG, Fernandez-Cadenas I, Jood K, Nalls MA, De Leeuw FE, Jern C, Cheng YC, Werner I, Metso AJ, Lichy C, Lyrer PA, Brandt T, Boncoraglio GB, Wichmann HE, Gieger C, Johnson AD, Böttcher T, Castellano M, Arveiler D, Ikram MA, Breteler MMB, Padovani A, Meschia JF, Kuhlenbäumer G, Rolfs A, Worrall BB, Ringelstein EB, Zelenika D, Tatlisumak T, Lathrop M, Leys D, Amouyel P, Dallongeville J. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. **Nat Genet** 2015;47, 78–83 ● Dykstra AR, Gutschalk A. Does the mismatch negativity operate on a consciously accessible memory trace? **Sci Adv** 2015;e1500677–e1500677

Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, Barboriak D, Erickson BJ, Smits M, Nelson SJ, Gerstner E, Alexander B, Goldmacher G, Wick W, Vogelbaum M, Weller M, Galanis E, Kalpathy-Cramer J, Shankar L, Jacobs P, Pope WB, Yang D, Chung C, Knopp MV, Cha S, van den Bent MJ, Chang S, Al Yung WK, Cloughesy TF, Wen PY, Gilbert MR. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. **Neuro Oncol** 2015;17, 1188–98 ● Emberson J, Lees KR, Lyden P, Baigent C, Sandercock P, Hacke W. Thrombolysis in acute stroke--authors' reply. **Lancet** (London, England) 2015;385, 1396

Falquez R, Dinu-Biringer R, Stopsack M, Arens EA, Wick W, Barnow S. Examining cognitive emotion regulation in frontal lobe patients: The mediating role of response

inhibition. **NeuroRehabilitation** 2015;37, 89–98 ● Feigin VL, Krishnamurthi R, Bhattacharjee R, Parmar P, Theadom A, Hussein T, Purohit M, Hume P, Abbott M, Rush E, Kasabov N, Crezee I, Frielick S, Barker-Collo S, Barber PA, Arroll B, Poulton R, Ratnasabathy Y, Tobias M, Cabral N, Martins SCO, Furtado LETA, Lindsay P, Saposnik G, Giroud M, Béjot Y, Hacke W, Mehndiratta MM, Pandian JD, Gupta S, Padma V, Mandal DK, Kokubo Y, Ibrahim NM, Sahathevan R, Fu H, Wang W, Liu L, Hou ZG, Goncalves AF, Correia M, Varakin Y, Kravchenko M, Piradov M, Saadah M, Thrift AG, Cadilhac D, Davis S, Donnan G, Lopez AD, Hankey GJ, Maujean A, Kendall E, Brainin M, Abd-Allah F, Bornstein NM, Caso V, Marquez-Romero JM, Akinyemi RO, Bin Dhim NF, Norrving B, Sindi S, Kivipelto M, Mendis S, Ikram MA, Hofman A, Mirza SS, Rothwell PM, Sandercock P, Shakir R, Sacco RL, Culebras A, Roth GA, Moradi-Lakeh M, Murray C, Narayan KMV, Mensah GA, Wiebers D, Moran AE. New Strategy to Reduce the Global Burden of Stroke. **Stroke** 2015;46, 1740–1747 ● Fulton RL, Lees KR, Bluhmki E, Biegert G, Albers GW, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Hacke W, Kaste M, von Kummer R, Shuaib A, Toni D; VISTA Collaboration and ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET Investigators. Selection for delayed intravenous alteplase treatment based on a prognostic score International J **Stroke** 2015;10: 90-94 ● Fuss J, Auer MK, Biedermann SV, Briken P, Hacke W. Deep brain stimulation to reduce sexual drive J **Psychiatry Neurosci** 2015;40, 429–31 ● Greving JP, Diener HC, Csiba L, Hacke W, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Leys D, Mas JL, Sacco RL, Sivenius J, Algra A. Cerebrovascular Antiplatelet Trialists' Collaborative Group Individual patient data meta-analysis of antiplatelet regimens after noncardioembolic stroke or TIA: rationale and design. **Int J Stroke** 2015;10, 145–50 ● Grond-Ginsbach C, Lichy C, Debette S, Leys D, Pezzini A, Metso T, Tatlisumak T, Gensicke H, Engelter ST. Cervical Artery Dissection (CeAD) in physicians. **Cerebrovasc Dis** 2015;39, 72–4 ● Grotta JC, Hacke W. Stroke Neurologist's Perspective on the New Endovascular Trials. **Stroke** 2015;46, 1447–52 ● Grützke B, Hucke S, Gross CC, Herold MVB, Posevitz-Fejfar A, Wildemann BT, Kieseier BC, Dehmel T, Wiendl H, Klotz L. Fingolimod treatment promotes regulatory phenotype and function of B cells. **Ann Clin Transl Neurol** 2015;2, 119–30 ● Gumbinger C, Holstein T, Stock C, Rizos T, Horstmann S, Veltkamp R. Reasons underlying non-adherence to and discontinuation of anticoagulation in secondary stroke prevention among patients with atrial fibrillation. **Eur Neurol** 2015;73, 184–91 ● Gutschalk A, Rupp A, Dykstra AR. Interaction of streaming and attention in human auditory cortex. **PLoS One** 2015;10, e0118962 ● Gutschalk A, Steinmann I. Stimulus dependence of contralateral dominance in human auditory cortex. **Hum Brain Mapp** 36, 883–96 ● Gutschalk A, Uppenkamp S, Riedel B, Bartsch A, Brandt T, Vogt-Schaden M. Pure word deafness with auditory object agnosia after bilateral lesion of the superior temporal sulcus. **Cortex** 2015;73, 24–35 ● Haas J, Schwarz A, Korporal-Kunke M, Jarius S, Wiendl H, Kieseier BC, Wildemann B. Fingolimod does not impair T-cell release from the thymus and beneficially affects Treg function in patients with multiple sclerosis. **Mult Scler** 2015;21, 1521–32 ● Hacke W, Diener HC. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke What is the position after the latest study results? **Nervenarzt** 2015;86, 719–24 ● Hacke W. Interventional thrombectomy for major stroke--a step in the right direction. **N Engl J Med** 2015;372, 76–7 ● Hacke W. The results of the recent thrombectomy trials may influence stroke care delivery: are you ready? **Int J Stroke** 2015;10, 646–50 ● Hacke W, Ringleb P, Jansen O, Eckstein HH. Asymptomatische Karotisstenosen: Eine verpasste Chance. **Dtsch Arzteblatt** 2015;112, A-272 / B-234 / C-230 ● Hametner C, Ringleb P, Kellert L. Sex and Hemisphere - A Neglected, Nature-Determined Relationship in Acute Ischemic Stroke. **Cerebrovasc Dis** 2015;40, 59–66 ● Hametner C, Stanarcevic P, Stampfl S, Rohde S, Veltkamp R, Bösel J. Noninvasive cerebral oximetry during endovascular therapy for acute ischemic stroke: an observational study. **J Cereb Blood Flow Metab** 2015;35, 1722–8 ● Han K, Ren M, Wick W, Abrey L, Das A, Jin J, Reardon DA. Interpretation of

meta-analysis evaluating progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma. **Neuro Oncol** 2015;17, 764–5 ● Heckel A, Weiler M, Xia A, Ruetters M, Pham M, Bendszus M, Heiland S, Baeumer P. Peripheral Nerve Diffusion Tensor Imaging: Assessment of Axon and Myelin Sheath Integrity. **PLoS One** 2015;10, e0130833 ● Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Europace** 2015;17, 1467-507 ● Helling B, König M, Dälken B, Engling A, Krömer W, Heim K, Wallmeier H, Haas J, Wildemann B, Fritz B, Jonuleit H, Kubach J, Dingermaier T, Radeke HH, Osterroth F, Uhrek C, Czeloth N, Schüttrumpf J. A specific CD4 epitope bound by tregalizumab mediates activation of regulatory T cells by a unique signaling pathway. **Immunol Cell Biol** 2015;93, 396–405 ● Herrlinger U, Platten M. Therapie des Gliommikromilieus. **Nervenarzt** 2015;86, 684-691 ● Horstmann S, Möhlenbruch M, Wegele C, Rizos T, Laible M, Rauch G, Veltkamp R. Prevalence of atrial fibrillation and association of previous antithrombotic treatment in patients with cerebral microbleeds. **Eur J Neurol** 2015;22, 1355–62 ● Horstmann S, Rizos T, Saribas M, Efthymiou E, Rauch G, Veltkamp R. Cognitive impairment is not a predictor of failure to adhere to anticoagulation of stroke patients with atrial fibrillation. **Cerebrovasc Dis** 2015;39, 325–31 ● Jarius S, Aktas O, Wildemann B. Gamma-aminobutyric acid receptor agonists, aquaporin-4, and neuromyelitis optica: a potential link. **Med Hypotheses** 2015;85, 628–30 ● Jarius S, Wildemann B. And Pavlov still rings a bell: summarising the evidence for the use of a bell in Pavlov’s iconic experiments on classical conditioning. **J Neurol** 2015;262, 2177–8 ● Jarius S, Wildemann B. ‘Medusa head ataxia’: the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia Part 3: Anti-Yo/CDR2, anti-Nb/AP3B2, PCA-2, anti-Tr/DNER, other antibodies, diagnostic pitfalls, summary and outlook. **J Neuroinflammation** 2015;12, 168 ● Jarius S, Wildemann B. Devic’s disease before Devic: Bilateral optic neuritis and simultaneous myelitis in a young woman (1874) **J Neurol Sci** 2015;358, 419–21 ● Jarius S, Wildemann B. ‘Medusa-head ataxia’: the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia Part 1: Anti-mGluR1, anti-Homer-3, anti-Sj/ITPR1 and anti-CARP VIII. **J Neuroinflammation** 2015;12, 166 ● Jarius S, Wildemann B, Stöcker W, Moser A, Wandinger KP. Psychotic syndrome associated with anti-Ca/ARHGAP26 and voltage-gated potassium channel antibodies. **J Neuroimmunol** 2015;286, 79–82 ● Jarius S, Wildemann B. ‘Medusa head ataxia’: the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia Part 2: Anti-PKC-gamma, anti-GluR-delta2, anti-Ca/ARHGAP26 and anti-VGCC. **J Neuroinflammation** 2015;12, 167 ● Keller A, Leidinger P, Meese E, Haas J, Backes C, Rasche L, Behrens JR, Pfuhl C, Wakonig K, Gieß RM, Jarius S, Meder B, Bellmann-Strobl J, Paul F, Pache FC, Ruprecht K. Next-generation sequencing identifies altered whole blood microRNAs in neuromyelitis optica spectrum disorder which may permit discrimination from multiple sclerosis. **J Neuroinflammation** 12, 196 ● Kellert L, Kloss M, Pezzini A, Metso TM, Metso AJ, Debette S, Leys D, Caso V, Thijs V, Bersano A, Touzé E, Tatlisumak T, Gensicke H, Lyrer PA, Bösel J, Engelter ST, Grond-Ginsbach C. Anemia in young patients with ischaemic stroke. **Eur J Neurol** 2015;22, 948–53 ● Kessler T, Sahm F, Blaes J, Osswald M, Rübmann P, Milford D, Urban S, Jestaedt L, Heiland S, Bendszus M, Hertenstein A, Pfenning PN, Ruiz de Almodóvar C, Wick A, Winkler F, von Deimling A, Platten M, Wick W, Weiler M. Glioma cell VEGFR-2 confers resistance to chemotherapeutic and antiangiogenic treatments in PTEN-deficient glioblastoma. **Oncotarget** 2015;6, 31050–68 ● Khatri P, Hacke W, Fiehler J, Saver JL, Diener HC, Bendszus M, Bracard S, Broderick J, Campbell B, Ciccone A, Dávalos A, Davis S, Demchuk AM, Dippel D, Donnan G, Fiorella D, Goyal M, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Kidwell CS, Majoie C, Martins SCO, Mitchell P, Mocco J, Muir K, Nogueira RG, Schonewille WJ, Siddiqui A H,

Thomalla G, Tomsick TA, Turk AS, White PM, Zaidat OO, Liebeskind DS, Fulton R, Lees KR. State of acute endovascular therapy: report from the 12th thrombolysis, thrombectomy, and acute stroke therapy conference. **Stroke** 2015;46, 1727–34 ● Kickingeder P, Sahm F, Radbruch A, Wick W, Heiland S, Deimling A von, Bendszus M, Wiestler B. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. **Sci Rep** 2015;5, 16238 ● Kickingeder P, Wiestler B, Burth S, Wick A, Nowosielski M, Heiland S, Schlemmer HP, Wick W, Bendszus M, Radbruch A. Relative cerebral blood volume is a potential predictive imaging biomarker of bevacizumab efficacy in recurrent glioblastoma. **Neuro Oncol** 2015;17, 1139–47 ● Kickingeder P, Wiestler B, Graf M, Heiland S, Schlemmer HP, Wick W, Wick A, Bendszus M, Radbruch A. Evaluation of dynamic contrast-enhanced MRI derived microvascular permeability in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. **J Neurooncol** 2015;121, 373–80 ● Kolber P, Luessi F, Meuth SG, Klotz L, Korn T, Trebst C, Tackenberg B, Kieseier B, Kümpfel T, Fleischer V, Tumani H, Wildemann B, Lang M, Flachenecker P, Meier U, Brück W, Limmroth V, Haghikia A, Hartung HP, Stangel M, Hohlfeld R, Hemmer B, Gold R, Wiendl H, Zipp F. Current aspects of therapy conversion for multiple sclerosis. **Nervenarzt** 2015;86, 1236–47 ● Kollmer J, Hund E, Hornung B, Hegenbart U, Schönland SO, Kimmich C, Kristen AV, Purrucker J, Röcken C, Heiland S, Bendszus M, Pham, M. In vivo detection of nerve injury in familial amyloid polyneuropathy by magnetic resonance neurography. **Brain** 2015;138, 549–62 ● Korporal-Kuhnke M, Haas J, Schwarz A, Jarius S, Wildemann B. Plasmacytosis is a common immune signature in patients with MMN and CIDP and responds to treatment with IVIg. **J Neuroimmunol** 2015;278, 60–8 ● Krumbholz M, Hofstadt-van Ooy U, Angstwurm K, Kleiter I, Jarius S, Paul F, Aktas O, Buchholz G, Kern P, Straube A, Kümpfel T. Very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder beyond the age of 75. **J Neurol** 2015;262, 1379–84 ● Kurz C, Hakimi M, Kloor M, Grond-Ginsbach C, Gross-Weissmann ML, Böckler D, von Knebel Doeberitz M, Dihlmann S. Coding Microsatellite Frameshift Mutations Accumulate in Atherosclerotic Carotid Artery Lesions: Evaluation of 26 Cases and Literature Review. **Mol Med** 2015;21, 479–86 ● Laible M, Horstmann S, Rizos T, Rauch G, Zorn M, Veltkamp R. Prevalence of renal dysfunction in ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients with or without atrial fibrillation. **Eur J Neurol** 2015;22, 64–9, e4–5 ● Laible M, Horstmann S, Möhlenbruch M, Wegele C, Rizos T, Schüler S, Zorn M, Veltkamp R. Renal dysfunction is associated with deep cerebral microbleeds but not white matter hyperintensities in patients with acute intracerebral hemorrhage. **J Neurol** 2015;262, 2312–22 ● Laible M, Jenetzky E, Möhlenbruch M, Ringleb PA, Rizos T. Repeated Intravenous Treatment with Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in Patients with Acute Ischemic Stroke. **Eur Neurol** 2015;74, 127–34 ● Laible M, Möhlenbruch M, Hacke W, Bendszus M, Ringleb PA, Rizos T. Repeated Intra-Arterial Thrombectomy within 72 Hours in a Patient with a Clear Contraindication for Intravenous Thrombolysis. **Case Rep Vasc Med** 2015, 872817 ● Lichy C, Metso A, Pezzini A, Leys D, Metso T, Lyrer P, Debette S, Thijs V, Abboud S, Kloss M, Samson Y, Caso V, Sessa M, Beretta S, Lamy C, Medeiros E, Bersano A, Touze E, Tatlisumak T, Grau A, Brandt T, Engelter S, Grond-Ginsbach C. Predictors of delayed stroke in patients with cervical artery dissection. **Int J Stroke** 2015;10, 360–3 ● Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, Antoine DJ, Roth S, Zhou W, Yang H, Na SY, Akhisaroglu M, Fleming T, Eigenbrod T, Nawroth PP, Tracey KJ, Veltkamp R. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. **J Neurosci** 2015;35, 583–98 ● Liesz A, Roth S, Zorn M, Sun L, Hofmann K, Veltkamp R. Acquired Immunoglobulin G deficiency in stroke patients and experimental brain ischemia. **Exp Neurol** 2015;271, 46–52 ● Löw S, Gruber A, Weinberg J, Roesch-Ely D, Bendszus M, Wolff RC. Psychiatric manifestations of primary Sjögren’s syndrome. **Nervenarzt** 2015;86, 884–6

Maclsaac RL, Khatri P, Bendszus M, Bracard S, Broderick J, Campbell B, Ciccone A, Dávalos A, Davis SM, Demchuk A, Diener HC, Dippel D, Donnan GA, Fiehler J, Fiorella D, Goyal M, Hacke W, Hill MD, Jahan R, Jauch E, Jovin T, Kidwell CS, Liebeskind D, Majoie CB, Martins SCO, Mitchell P, Mocco J, Muir KW, Nogueira R, Saver JL, Schonewille WJ, Siddiqui AH, Thomalla G, Tomsick TA, Turk AS, White P, Zaidat O, Lees KR. A collaborative sequential meta-analysis of individual patient data from randomized trials of endovascular therapy and tPA vs tPA alone for acute ischemic stroke: Thrombectomy And tPA (TREAT) analysis: statistical analysis plan for a sequential meta-analysis performed within the VISTA-Endovascular collaboration. **Int J Stroke** 2015;10, 136–144 ● Melamed E, Levy M, Waters PJ, Sato DK, Bennett JL, John GR, Hooper DC, Saiz A, Bar-Or A, Kim HJ, Pandit L, Leite MI, Asgari N, Kissani N, Hintzen R, Marignier R, Jarius S, Marcelletti J, Smith TJ, Yeaman MR, Han MH, Aktas O, Apiwatanakul M, Banwell B, Bichuetti D, Broadley S, Cabre P, Chitnis T, De Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Hellwig K, Iorio R, Klawiter E, Kleiter I, Lana-Peixoto M, Nakashima, O'Connor K, Palace J, Paul F, Prayoonwiwat N, Ruprecht K, Stuve O, Tedder T, Tenenbaum S, Garrahan JP, Aires B, van Herle K, van Pelt D, Villoslada P, Waubant E, Weinshenker B, Wingerchuk D, Würfel J, Zamvil S. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. **Neurol Neuroimmunol neuroinflammation** 2015;2, e134 ● Mencacci NE, Erro R, Wiethoff S, Hersheson J, Ryten M, Balint B, Ganos C, Stamelou M, Quinn N, Houlden H, Wood NW, Bhatia KP. ADCY5 mutations are another cause of benign hereditary chorea. **Neurology** 2015;85, 80–88 ● Möhlenbruch MA, Herweh C, Jestaedt L, Stampfl S, Schönenberger S, Ringleb PA, Bendszus M, Pham M. The FRED flow-diverter stent for intracranial aneurysms: clinical study to assess safety and efficacy. **AJNR Am J Neuroradiol** 2015;36, 1155–61 ● Mucke J, Möhlenbruch M, Kickingereder P, Kieslich PJ, Bäumer P, Gumbinger C, Purrucker J, Mundiyanapurath S, Schlemmer HP, Bendszus M, Radbruch A. Asymmetry of deep medullary veins on susceptibility weighted MRI in patients with acute MCA stroke is associated with poor outcome. **PLoS One** 2015;10, e0120801 ● Müller LE, Schulz A, Andermann M, Gäbel A, Gescher DM, Spohn A, Herpertz SC, Bertsch K. Cortical Representation of Afferent Bodily Signals in Borderline Personality Disorder: Neural Correlates and Relationship to Emotional Dysregulation. **JAMA psychiatry** 2015;72, 1–10 ● Mundiyanapurath S, Möhlenbruch M, Ringleb PA, Bösel J, Wick W, Bendszus M, Radbruch A. Posterior Circulation Acute Stroke Prognosis Early Computed Tomography Score Using Hypointense Vessels on Susceptibility Weighted Imaging Independently Predicts Outcome in Patients with Basilar Artery Occlusion. **PLoS One** 2015;10, e0132587 ● Mundiyanapurath S, Stehr A, Wolf M, Kieser M, Möhlenbruch M, Bendszus M, Hacke W, Bösel J. Pulmonary and circulatory parameter guided anesthesia in patients with ischemic stroke undergoing endovascular recanalization. **J Neurointerv Surg** 2015; 8(4):335-41 ● Mundiyanapurath S, Schönenberger S, Rosales ML, Carrilho Romeiro AM, Möhlenbruch M, Bendszus M, Hacke W, Bösel J. Circulatory and Respiratory Parameters during Acute Endovascular Stroke Therapy in Conscious Sedation or General Anesthesia. **J Stroke Cerebrovasc Dis** 2015;24, 1244–9 **Na** S-Y, Mracsko E, Liesz A, Hünig, T & Veltkamp R. Amplification of regulatory T cells using a CD28 superagonist reduces brain damage after ischemic stroke in mice. **Stroke** 2015;46, 212–20 ● Ntaios G, Bornstein NM, Caso V, Christensen H, De Keyser J, Diener HC, Diez-Tejedor E, Ferro JM, Ford GA, Grau A, Keller E, Leys D, Russell D, Toni D, Turc G, Van der Worp B, Wahlgren N, Steiner T. The European Stroke Organisation Guidelines: a standard operating procedure. **Int J Stroke** 2015;10 Suppl A, 128–35 ● Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, Papavasileiou V, Petersson J, Staykov D, Thomas B, Steiner T. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke. **Int J Stroke** 2015;10, 941–9 **O**kada H, Weller M, Huang R, Finocchiaro G, Gilbert MR, Wick W,

A, Pope WB, Prins, R, Sampson, J H, Wen, P Y & Reardon, D A. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. **Lancet Oncol** 2015;16, e534–42 ● Osswald M, Jung E, Sahm F, Solecki G, Venkataramani V, Blaes J, Weil S, Horstmann H, Wiestler B, Syed M, Huang L, Ratliff M, Karimian Jazi K, Kurz FT, Schmenger T, Lemke D, Gömmel M, Pauli M, Liao Y, Häring P, Pusch S, Herl V, Steinhäuser C, Krunic D, Jarahian M, Miletic H, Berghoff AS, Griesbeck O, Kalamakis G, Garaschuk O, Preusser M, Weiss S, Liu H, Heiland S, Platten M, Huber PE, Kuner T, von Deimling A, Wick W, Winkler F. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. **Nature** 2015;528, 93–8 ● Ott M, Litzenburger UM, Rauschenbach KJ, Bunse L, Ochs K, Sahm F, Pusch S, Opitz CA, Blaes J, von Deimling A, Wick W, Platten M. Suppression of TDO-mediated tryptophan catabolism in glioblastoma cells by a steroid-responsive FKBP52-dependent pathway. **Glia** 2015;63, 78–90

Pachow D, Wick W, Gutmann DH, Mawrin C. The mTOR signaling pathway as a treatment target for intracranial neoplasms. **Neuro Oncol** 2015;17, 189–99 ● Paech D, Burth S, Windschuh J, Meissner JE, Zaiss M, Eidel O, Kickingereeder P, Nowosielski M, Wiestler B, Sahm F, Floca RO, Neumann JO, Wick W, Heiland S, Bendszus M, Schlemmer HP, Ladd ME, Bachert P, Radbruch A. Nuclear Overhauser Enhancement imaging of glioblastoma at 7 Tesla: region specific correlation with apparent diffusion coefficient and histology. **PLoS One** 2015;10, e0121220 ● Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FHBM, Tetri S, Tatlisumak T, Yan B, van Nieuwenhuizen KM, Dequatre-Ponchelle N, Lee-Archer M, Horstmann S, Wilson D, Pomero F, Masotti L, Lerpiniere C, Godoy DA, Cohen AS, Houben R, Al-Shahi Salman R, Pennati P, Fenoglio L, Werring D, Veltkamp R, Wood E, Dewey HM, Cordonnier C, Klijn CJM, Meligeni F, Davis SM, Huhtakangas J, Staals J, Rosand J, Meretoja A. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. **Ann Neurol** 2015;78, 54–62 ● Pfaff J, Herweh C, Pham M, Schönenberger S, Bösel J, Ringleb PA, Heiland S, Bendszus M, Möhlenbruch M. Mechanical thrombectomy using a combined CT/C-arm X-ray system. **J Neurointerv Surg** 2015; 8(6):621-5 ● Pham M, Oikonomou D, Hornung B, Weiler M, Heiland S, Bäumer P, Kollmer J, Nawroth PP, Bendszus M. Magnetic resonance neurography detects diabetic neuropathy early and with Proximal Predominance. **Ann Neurol** 2015;78, 939–48 ● Piepgras J, Höltje M, Michel K, Li Q, Otto C, Drenckhahn C, Probst C, Schemann M, Jarius S, Stöcker W, Balint B, Meinck HM, Buchert R, Dalmau J, Ahnert-Hilger G, Ruprecht K. Anti-DPPX encephalitis: pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons. **Neurology** 2015;85, 890–7 ● Platten M, Offringa R. Cancer immunotherapy: exploiting neoepitopes. **Cell Res** 2015;25, 887–8 ● Platten M, Wick W. Tregs in gliomas - the jury is still out. **Neuro Oncol** 2015;17, 769–70 ● Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Pharm D, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. **N Engl J Med** 2015;373, 511–20 ● Preusser M, Berghoff AS, Wick W, Weller M. Clinical Neuropathology mini-review 6-2015: PD-L1: emerging biomarker in glioblastoma? **Clin Neuropathol** 2015;34, 313–21 ● Preusser M, Winkler F. Optionen für die Behandlung von Hirnmetastasen. **Nervenarzt** 2015;86 716-718 ● Probst C, Komorowski L, de Graaff E, van Coevorden-Hameete M, Rogemond V, Honnorat J, Sabeter L, Graus F, Jarius S, Voltz R, Wildemann B, Franciotta D, Blöcker IM, Schlumberger W, Stöcker W, Sillevs Smitt PAE. Standardized test for anti-Tr/DNER in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. **Neurol Neuroimmunol neuroinflammation** 2015;2, e68 ● Puccetti P, Fallarino F, Italiano A, Soubeyran I, MacGrogan G, Debled M, Velasco V, Bodet D, Eimer S, Veldhoen M, Prendergast GC, Platten M, Bessede A, Guillemin GJ. Accumulation of an endogenous tryptophan-derived metabolite in colorectal and breast cancers. **PLoS One** 2015;10, e0122046 ● Purrucker JC, Renzland J, Uhlmann L, Bruckner T, Hacke W, Steiner T, Bösel J. Volatile sedation with sevoflurane in intensive care patients

with acute stroke or subarachnoid haemorrhage using AnaConDa®: an observational study. **Br J Anaesth** 2015;114, 934–43 ● [Purrucker JC](#), [Hametner C](#), Engelbrecht A, Bruckner T, Popp E, [Poli S](#). Comparison of stroke recognition and stroke severity scores for stroke detection in a single cohort. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2015;86, 1021–8 ● [Purrucker JC](#), [Ringleb PA](#), [Rizos T](#). Schlaganfall-Sekundärprophylaxe mit oralen Antikoagulanzen - Wo stehen wir? **Der Neurologe & Psychiater** 2015;16, 36-41 **R**adbruch A, Fladt J, Kickingereeder P, [Wiestler B](#), Nowosielski M, Bäumer P, Schlemmer HP, [Wick A](#), Heiland S, [Wick W](#), Bendszus M. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence. **Neuro Oncol** 2015;17, 151–9 ● Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, [Burth S](#), Kickingereeder P, Heiland S, [Wick W](#), Schlemmer HP, Bendszus M. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. **Radiology** 2015;275, 783–91 ● Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Hepp J, Kickingereeder P, [Wick W](#), Schlemmer HP, Bendszus M. High-Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted Images: Evaluation of the Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agent Gadobutrol. **Invest Radiol** 2015;50, 805–10 ● Reardon DA, Gilbert MR, [Wick W](#), Liu L. Immunotherapy for neuro-oncology: the critical rationale for combinatorial therapy. **Neuro Oncol** 2015;17, vii32–vii40 ● Redaelli C, Gaffarogullari EC, Brune M, Pilz C, Becker S, Sonner J, Jäschke A, Gröne HJ, [Wick W](#), [Platten M](#), Lanz TV. Toxicity of teriflunomide in aryl hydrocarbon receptor deficient mice. **Biochem Pharmacol** 2015;98, 484–92 ● Reuss DE, Kratz A, Sahm F, Capper D, Schrimpf D, Koelsche C, Hovestadt V, Bewerunge-Hudler M, Jones DTW, Schittenhelm J, Mittelbronn M, Rushing E, Simon M, Westphal M, Unterberg A, [Platten M](#), Paulus W, Reifenberger G, Tonn JC, Aldape K, Pfister SM, Korshunov A, Weller M, Herold-Mende C, [Wick W](#), Brandner S, von Deimling A. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. **Acta Neuropathol** 2015;130, 407–17 ● Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, Sahm F, Koelsche C, Korshunov A, Olar A, Hartmann C, Reijneveld JC, Wesseling P, Unterberg A, [Platten M](#), [Wick W](#), Herold-Mende C, Aldape K, von Deimling A. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. **Acta Neuropathol** 2015;129, 867–73 ● Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, [Wiestler B](#), Capper D, Koelsche C, Schweizer L, Korshunov A, Jones DTW, Hovestadt V, Mittelbronn M, Schittenhelm J, Herold-Mende C, Unterberg A, [Platten M](#), Weller M, [Wick W](#), Pfister SM, von Deimling A. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an ‘integrated’ diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. **Acta Neuropathol** 2015;129, 133–46 ● Reuter B, [Gumbinger C](#), Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, [Diehm C](#), [Ringleb PA](#), Kern R, [Hacke W](#), Hennerici MG. Intravenous Thrombolysis is Effective in Young Adults: Results from the Baden-Wuerttemberg Stroke Registry. **Front Neurol** 2015;6, 229 ● Ringelstein M, Albrecht P, Kleffner I, Bühn B, Harmel J, Müller AK, Finis D, Guthoff R, Bergholz R, Duning T, Krämer M, Paul F, Brandt A, Oberwahrenbrock T, Mikolajczak J, [Wildemann B](#), [Jarius S](#), Hartung HP, Aktas O, Dörr J. Retinal pathology in Susac syndrome detected by spectral-domain optical coherence tomography. **Neurology** 2015;85, 610–8 ● [Rizos T](#), Quilitzsch A, Busse O, Haeusler KG, Endres M, Heuschmann P, [Veltkamp R](#). Diagnostic work-up for detection of paroxysmal atrial fibrillation after acute ischemic stroke: cross-sectional survey on German stroke units. **Stroke** 2015;46, 1693–5 ● [Rocco A](#), [Ringleb PA](#), Grittner U, Nolte CH, Schneider A, [Nagel S](#). Follow-up C-reactive protein level is more strongly associated with outcome in stroke patients than admission levels. **Neurol Sci** 2015;36, 2235–41 **S**andmann T, Bourgon R, Garcia J, Li C, Cloughesy T, Chinot OL, [Wick W](#), Nishikawa R, Mason W, Henriksson R, Saran F, Lai A, Moore N, Kharbanda S, Peale F, Hegde P, Abrey LE, Phillips HS, Bais C.

Patients With Proneural Glioblastoma May Derive Overall Survival Benefit From the Addition of Bevacizumab to First-Line Radiotherapy and Temozolomide: Retrospective Analysis of the AVAglio Trial. **J Clin Oncol** 2015;33, 2735–44 ● Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Devlin TG, Lopes DK, Reddy V, du Mesnil de Rochemont R, Jahan R. SWIFT PRIME Investigators Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. **Int J Stroke** 2015;10, 439-48 ● Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R. For the SWIFT PRIME Investigators Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in stroke. **N Engl J Med** 2015;372, 2285-95 ● Schönenberger S, Bösel J. Peri-interventional management of acute endovascular stroke treatment. **Nervenarzt** 2015;86, 1217–25 ● Schönenberger S, Hacke W, Bösel J. Letter by Schönenberger et al Regarding Article, ‘Type of Anesthesia and Differences in Clinical Outcome After Intra-Arterial Treatment for Ischemic Stroke’. **Stroke** 2015;46, e188 ● Schönenberger S, Möhlenbruch M, Pfaff J, Mundiyanapurath S, Kieser M, Bendszus M, Hacke W, Bösel J. Sedation vs Intubation for Endovascular Stroke Treatment (SIESTA) - a randomized monocentric trial. **Int J Stroke** 2015;10, 969–78 ● Schwarz D, Weiler M, Pham M, Heiland S, Bendszus M, Bäumer P. Diagnostic signs of motor neuropathy in MR neurography: nerve lesions and muscle denervation. **Eur Radiol** 2015;25, 1497–503 ● Singer DE, Hellkamp AS, Yuan Z, Lohknygina Y, Patel MR, Piccini JP, Hankey GJ, Breithardt G, Halperin JL, Becker RC, Hacke W, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM. Alternative calculations of individual patient time in therapeutic range while taking warfarin: results from the ROCKET AF trial. **J Am Hear Assoc** 2015; 2(3):e86 ● Steinberg BA, Hellkamp AS, Lohknygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Fox KAA, Califf RM, Piccini JP. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. **Eur Heart J** 2015;36, 288–96 ● Stoeck K, Carstens PO, Jarius S, Raddatz D, Stöcker W, Wildemann B, Schmidt J. Prednisolone and azathioprine are effective in DPPX antibody-positive autoimmune encephalitis. **Neurol Neuroimmunol neuroinflammation** 2015;2, e86 ● Sykora M, Siarnik P, Diedler J. β-Blockers, Pneumonia, and Outcome After Ischemic Stroke: Evidence From Virtual International Stroke Trials Archive. **Stroke** 2015;46, 1269–74 ● Taphoorn MJB, Henriksson R, Bottomley A, Cloughesy T, Wick W, Mason WP, Saran F, Nishikawa R, Hilton M, Theodore-Oklota C, Ravelo A, Chinot OL. Health-Related Quality of Life in a Randomized Phase III Study of Bevacizumab, Temozolomide, and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. **J Clin Oncol** 2015;33, 2166–75 ● Torbey MT, Bösel J, Rhoney DH, Rincon F, Staykov D, Amar AP, Varelas PN, Jüttler E, Olson D, Huttner HB, Zweckberger K, Sheth KN, Dohmen C, Brambrink AM, Mayer SA, Zaidat OO, Hacke W, Schwab S. Evidence-based guidelines for the management of large hemispheric infarction : a statement for health care professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine. **Neurocrit Care** 2015;22, 146–64 ● Traenka C, Disanto G, Seiffge DJ, Gensicke H, Hert L, Grond-Ginsbach C, Peters N, Regeniter A, Kloss M, De Marchis GM, Bonati LH, Lyrer PA, Kuhle J, Engelter ST. Serum Neurofilament Light Chain Levels Are Associated with Clinical Characteristics and Outcome in Patients with Cervical Artery Dissection. **Cerebrovasc Dis** 2015;40, 222–7 ● Vacchelli E, Aranda F, Eggermont A, Sautès-Fridman C, Tartour E, Kennedy EP, Platten M, Zitvogel L, Kroemer G, Galluzzi L. Trial watch: IDO

inhibitors in cancer therapy. **Oncoimmunology** 2015; 4(4):e1008866 ● Veltkamp R, Heuschmann PU, Haas K, Horstmann S, Rizos T, Purrucker J. Register for acute strokes under new oral anticoagulants (RASUNOAprime). **Dtsch Med Wochenschr** 140 Suppl , S10 ● Veltkamp R, Na SY, Liesz A. Response to letter regarding article, ‘amplification of regulatory T cells using a CD28 superagonist reduces brain damage after ischemic stroke in mice’. **Stroke** 2015;46, e52 ● von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, Treurniet KM, Majoie CB, Marquering HA, Mazya MV, San Román L, Saver JL, Strbian D, Whiteley W, Hacke W. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. **Stroke** 2015;46, 2981–6 **Webb** AJS, Ullman NL, Morgan TC, Muschelli J, Kornbluth J, Awad IA, Mayo S, Rosenblum M, Ziai W, Zuccarello M, Aldrich F, John S, Harnof S, Lopez G, Broaddus WC, Wijman C, Vespa P, Bullock R, Haines SJ, Cruz-Flores S, Tuhim S, Hill MD, Narayan R, Hanley DF, for the MISTIE and CLEAR Investigators. Accuracy of the ABC/2 Score for Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Analysis of MISTIE, CLEAR-IVH, and CLEAR III. **Stroke** 2015;46, 2470–6 ● Weberling LD, Kieslich PJ, Kickingeder P, Wick W, Bendszus M, Schlemmer HP, Radbruch A. Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images After Gadobenate Dimeglumine Administration. **Invest Radiol** 2015;50, 743–8 ● Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, Schnell O, Hau P, Herrlinger U, Sabel MC, Wirsching HG, Ketter R, Bähr O, Platten M, Tonn JC, Schlegel U, Marosi C, Goldbrunner R, Stupp R, Homicsko K, Pichler J, Nikkhah G, Meixensberger J, Vajkoczy P, Kollias S, Hüsing J, Reifenberger G, & Wick W. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. **Clin Cancer Res** 2015;21, 2057–64 ● Wick W, Hau P. Personalized therapy for gliomas. **Nervenarzt** 2015;86, 692, 694–6, 698–700 ● Wick W, Weller M. Neuro-oncology. **Nervenarzt** 2015;86, 671 ● Wick W, Wiestler B, Platten M. Treatment of anaplastic glioma. **Cancer Treat Res** 2015;163, 89–101 ● Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. **Neurology** 2015;85, 177–89 ● Winkler F. The brain metastatic niche. **J Mol Med (Berl)** 2015;11, 1213-20 ● Wirth J, di Giuseppe R, Wientzek A, Katzke VA, Kloss M, Kaaks R, Boeing H, Weikert C. Presence of gallstones and the risk of cardiovascular diseases: The EPIC-Germany cohort study. **Eur J Prev Cardiol** 2015;22, 326–34 ● Zaiss M, Windschuh J, Paech D, Meissner JE, Burth S, Schmitt B, Kickingeder P, Wiestler B, Wick W, Bendszus M, Schlemmer HP, Ladd ME, Bachert P, Radbruch A. Relaxation-compensated CEST-MRI of the human brain at 7T: Unbiased insight into NOE and amide signal changes in human glioblastoma. **Neuroimage** 2015;112, 180–8 ● Zhou W, Marinescu M, Veltkamp R. Only Very Early Oxygen Therapy Attenuates Posthemorrhagic Edema Formation and Blood–Brain Barrier Disruption in Murine Intracerebral Hemorrhage. **Neurocrit Care** 2015;22, 121–132

PUBLIKATIONEN 2016

1.1. - 31.10.2016

Ageno W, Büller HR, Falanga A, Hacke W, Hendriks J, Lobban T, Merino J, Milojevic IS, Moya F, van der Worp HB, Randall G, Tsioufis K, Verhamme P, Camm AJ. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. Anticoagulation Education Task Force White Paper. **Thromb Haemost.** 2016 Aug 4;116(5) ● Albers GW, Goyal M, Jahan R, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, de Rochemont Rdu M, Singer OC, Bammer R, Saver JL. Ischemic core and hypoperfusion volumes predict infarct size in SWIFT PRIME. **Ann Neurol.** 2016 Jan;79(1):76-89 ● Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, Eschenfelder CC, Donnan GA, Leys D, Molina C, Ringleb PA, Schellinger PD, Schwab S, Toni D, Wahlgren N, Hacke W. European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4: EXTEND. **Int J Stroke.** 2016 Feb;11(2):260-7 ● Andlauer TF, Buck D, Antony G, Bayas A, Bechmann L, Berthele A, Chan A, Gasperi C, Gold R, Graetz C, Haas J, Hecker M, Infante-Duarte C, Knop M, Kümpfel T, Limmroth V, Linker RA, Loleit V, Luessi F, Meuth SG, Mühlau M, Nischwitz S, Paul F, Pütz M, Ruck T, Salmen A, Stangel M, Stellmann JP, Stürner KH, Tackenberg B, Then Bergh F, Tuman H, Warnke C, Weber F, Wiendl H, Wildemann B, Zettl UK, Ziemann U, Zipp F, Arloth J, Weber P, Radivojkov-Blagojevic M, Scheinhardt MO, Dankowski T, Bettecken T, Lichtner P, Czamara D, Carrillo-Roa T, Binder EB, Berger K, Bertram L, Franke A, Gieger C, Herms S, Homuth G, Ising M, Jöckel KH, Kacprowski T, Kloiber S, Laudes M, Lieb W, Lill CM, Lucae S, Meitinger T, Moebus S, Müller-Nurasyid M, Nöthen MM, Petersmann A, Rawal R, Schminke U, Strauch K, Völzke H, Waldenberger M, Wellmann J, Porcu E, Mulas A, Pitzalis M, Sidore C, Zara I, Cucca F, Zoledziewska M, Ziegler A, Hemmer B, Müller-Myhsok B. Novel multiple sclerosis susceptibility loci implicated in epigenetic regulation. **Sci Adv.** 2016 Jun 17;2(6):e1501678 ● Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R, Hellwig K, Ringelstein M, Aktas O, Kümpfel T, Krumbholz M, Trebst C, Paul F, Pache F, Obermann M, Zeltner L, Schwab M, Berthele A, Jarius S, Kleiter I; Neuromyelitis Optica Study Group. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. **J Neurol.** 2016 Mar;263(3):575-82

Bäumer P, Kele H, Xia A, Weiler M, Schwarz D, Bendszus M, Pham M. Posterior interosseous neuropathy: Supinator syndrome vs fascicular radial neuropathy. **Neurology.** 2016 Sep 28 ● Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, Cools F, Fitzmaurice DA, Fox KA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Kayani G, Mantovani LG, Misselwitz F, Ten Cate H, Turpie AG, Verheugt FW, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. **Eur Heart J.** 2016 Jun 29 ● Beisse F, Diem R. [Immunomodulation and neuroprotection in optic neuritis]. **Ophthalmologe.** 2016 May;113(5):398-401 ● Bendszus M, Hacke W. Acute endovascular recanalization: lessons from randomized controlled trials. **Curr Opin Neurol.** 2016 Feb;29(1):30-6 ● Bendszus M, Thomalla G, Hacke W, Knauth M, Gerloff C, Bonekamp S, Fiehler J; THRILL investigators. Early termination of THRILL, a prospective study of mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke ineligible for i.v. thrombolysis. **Clin Neuroradiol.** 2016 Sep 5 ● Berger MS, Hervey-Jumper S, Wick W. Astrocytic gliomas WHO grades II and III. **Handb Clin Neurol.** 2016;134:345-60 ● Berk BA, Nagel S, Hering K, Paschke S, Hoffmann KT, Kortmann RD, Gaudino C, Seidel C. White matter lesions reduce number of brain metastases in different cancers: a high-resolution MRI study. **J Neurooncol.** 2016 Oct;130(1):203-20. ● Biller A, Badde S, Nagel A, Neumann JO, Wick W, Hertenstein A, Bendszus M, Sahm F, Benkhedah N, Kleesiek J. Improved Brain Tumor

Classification by Sodium MR Imaging: Prediction of IDH Mutation Status and Tumor Progression. **AJNR Am J Neuroradiol.** 2016 Jan;37(1):66-73 ● Biller A, Pflugmann I, Badde S, Diem R, Wildemann B, Nagel AM, Jordan J, Benkhedah N, Kleesiek J. Sodium MRI in Multiple Sclerosis is Compatible with Intracellular Sodium Accumulation and Inflammation-Induced Hyper-Cellularity of Acute Brain Lesions. **Sci Rep.** 2016 Aug 10;6:31269 ● Bösel J, Purrucker JC. Reply. **Br J Anaesth.** 2016 Jun;116(6):884 ● Bonekamp D, Mouridsen K, Radbruch A, Kurz FT, Eidel O, Wick A, Schlemmer HP, Wick W, Bendszus M, Østergaard L, Kickingereeder P. Assessment of tumor oxygenation and its impact on treatment response in bevacizumab-treated recurrent glioblastoma. **J Cereb Blood Flow Metab.** 2016 Feb 9 ● Borisow N, Kleiter I, Gahlen A, Fischer K, Wernecke KD, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Weissert R, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker RA, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Rückriem L, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C, Hellwig K; on behalf of NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. **Mult Scler** 2016 Oct 6 ● Brandes AA, Carpentier AF, Kesari S, Sepulveda-Sanchez JM, Wheeler HR, Chinot O, Cher L, Steinbach JP, Capper D, Specenier P, Rodon J, Cleverly A, Smith C, Gueorguieva I, Miles C, Guba SC, Desai D, Lahn MM, Wick W. A Phase II randomized study of galunisertib monotherapy or galunisertib plus lomustine compared with lomustine monotherapy in patients with recurrent glioblastoma. **Neuro Oncol.** 2016 Aug;18(8):1146-56 ● Breckwoldt MO, Bode J, Kurz FT, Hoffmann A, Ochs K, Ott M, Deumelandt K, Krüwel T, Schwarz D, Fischer M, Helluy X, Milford D, Kirschbaum K, Solecki G, Chiblak S, Abdollahi A, Winkler E, Wick W, Platten M, Heiland S, Bendszus M, Tews B. Correlated magnetic resonance imaging and ultramicroscopy (MR-UM) is a tool kit to assess the dynamics of glioma angiogenesis. **Elife.** 2016 Feb 2;5:e11712 ● Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Lokhnygina Y, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Califf RM, Fox KA, Patel MR; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Native valve disease in patients with non-valvular atrial fibrillation on warfarin or rivaroxaban. **Heart.** 2016 Jul 1;102(13):1036-43 ● Brinjikji W, Duffy S, Burrows A, Hacke W, Liebeskind D, Majoie CB, Dippel DW, Siddiqui AH, Khatri P, Baxter B, Nogueira R, Gounis M, Jovin T, Kallmes DF. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome: a systematic review. **J Neurointerv Surg.** 2016 May 10 ● Brogkini T, Wüstner M, Harms C, Stange L, Blaes J, Thomé C, Harms U, Mueller S, Weiler M, Wick W, Vajkoczy P, Czabanka M. NDRG1 overexpressing gliomas are characterized by reduced tumor vascularization and resistance to antiangiogenic treatment. **Cancer Lett.** 2016 Oct 1;380(2):568-76 ● Burth S, Kickingereeder P, Eidel O, Tichy D, Bonekamp D, Weberling L, Wick A, Löw S, Hertenstein A, Nowosielski M, Schlemmer HP, Wick W, Bendszus M, Radbruch A. Clinical parameters outweigh diffusion- and perfusion-derived MRI parameters in predicting survival in newly diagnosed glioblastoma. **Neuro Oncol.** 2016 Jun 13 ● Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, Seaman MS, West AP, Buckley N, Kremer G, Nogueira L, Braunschweig M, Scheid JF, Horwitz JA, Shimeliovich I, Ben-Avraham S, Witmer-Pack M, Platten M, Lehmann C, Burke LA, Hawthorne T, Gorelick RJ, Walker BD, Keler T, Gulick RM, Fätkenheuer G, Schlesinger SJ, Nussenzweig MC. Corrigendum: Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. **Nature.** 2016 Mar 23;535(7613):580 ● Chinot OL, Nishikawa R, Mason W, Henriksson R, Saran F, Cloughesy T, Garcia J, Revil C, Abrey L, Wick W. Upfront bevacizumab may extend survival for glioblastoma patients who do not receive second-line therapy: an exploratory analysis of AVAglio. **Neuro Oncol.** 2016 Mar 22 ● Chinot OL, Taphoorn MJ, Bais C, Bourgon R, Phillips HS, Abrey LE, Wick

W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Cloughesy T. Reply to T.J. Kruser et al. **J Clin Oncol**. 2016 Apr 10;34(11):1282-3

DeVore AD, Hellkamp AS, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Mahaffey KW, Nessel CC, Singer DE, Fox KA, Patel MR, Piccini JP; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Hospitalizations in patients with atrial fibrillation: an analysis from ROCKET AF. **Europace**. 2016 Aug;18(8):1135-42

● Diem R, Molnar F, Beisse F, Gross N, Drüschler K, Heinrich SP, Joachimsen L, Rauer S, Pielen A, Sühs KW, Linker RA, Huchzermeyer C, Albrecht P, Hassenstein A, Aktas O, Guthoff T, Tonagel F, Kernstock C, Hartmann K, Kümpfel T, Hein K, van Oterendorp C, Grotejohann B, Ihorst G, Maurer J, Müller M, Volkmann M, Wildemann B, Platten M, Wick W, Heesen C, Schiefer U, Wolf S, Lagrèze WA. Treatment of optic neuritis with erythropoietin (TONE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial-study protocol. **BMJ Open**. 2016 Mar 1;6(3):e010956

● Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FW, Veltkamp R, Lip GY. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. **Eur Heart J**. 2016 Feb 4

● Dowlatsahi D, Brouwers HB, Demchuk AM, Hill MD, Aviri RI, Ufholz LA, Reaume M, Wintermark M, Hemphill JC 3rd, Murai Y, Wang Y, Zhao X, Wang Y, Li N, Sorimachi T, Matsumae M, Steiner T, Rizos T, Greenberg SM, Romero JM, Rosand J, Goldstein JN, Sharma M. Predicting Intracerebral Hemorrhage Growth With the Spot Sign: The Effect of Onset-to-Scan Time. **Stroke**. 2016 Mar;47(3):695-700

● Drouet L, Bal Dit Sollier C, Steiner T, Purrucker J. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: When is it appropriate and which methods should be used? **Int J Stroke**. 2016 Oct;11(7):748-58

● Dykstra AR, Burchard D, Starzynski C, Riedel H, Rupp A, Gutschalk A. Lateralization and Binaural Interaction of Middle-Latency and Late-Brainstem Components of the Auditory Evoked Response. ● **J Assoc Res Otolaryngol**. 2016 Aug;17(4):357-70

● Dykstra AR, Halgren E, Gutschalk A, Eskandar EN, Cash SS. Neural correlates of auditory perceptual awareness and release from informational masking recorded directly from human cortex: a case study. **Front Neurosci**. 2016 Oct;10:472

● Dykstra AR, Cariani P, Gutschalk A. A roadmap for the study of conscious audition and its neural basis. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**. 2016, in press

Eckstein HH, Reiff T, Ringleb P, Jansen O, Mansmann U, Hacke W; SPACE 2 Investigators. SPACE-2: A Missed Opportunity to Compare Carotid Endarterectomy, Carotid Stenting, and Best Medical Treatment in Patients with Asymptomatic Carotid Stenoses. **Eur J Vasc Endovasc Surg**. 2016 Jun;51(6):761-5

● Eidel O, Neumann JO, Burth S, Kieslich PJ, Jungk C, Sahm F, Kickingeder P, Kiening K, Unterberg A, Wick W, Schlemmer HP, Bendszus M, Radbruch A. Automatic Analysis of Cellularity in Glioblastoma and Correlation with ADC Using Trajectory Analysis and Automatic Nuclei Counting. **PLoS One**. 2016 Jul 28;11(7):e0160250

● Emprechtinger R, Piso B, Ringleb PA. Thrombectomy for ischemic stroke: meta-analyses of recurrent strokes, vasospasms, and subarachnoid hemorrhages. **J Neurol**. 2016 Jun 20

● Eskilsson E, Rosland GV, Talasila KM, Knappskog S, Keunen O, Sottoriva A, Foerster S, Solecki G, Taxt T, Jirik R, Fritah S, Harter PN, Vålk K, Al Hossain J, Joseph JV, Jahedi R, Saed HS, Piccirillo SG, Spiteri I, Euskirchen P, Graziani G, Daubon T, Lund-Johansen M, Enger PØ, Winkler F, Ritter CA, Niclou SP, Watts C, Bjerkvig R, Miletic H. EGFRVIII mutations can emerge as late and heterogenous events in glioblastoma development and promote angiogenesis through Src activation. **Neuro Oncol**. 2016 Jun 10

● Esposito G, Burgunder JM, Dunlop J, Gorwood P, Inamdar A, Pfister SM, Pochet R, van den Bent MJ, Van Hoylandt N, Weller M, Westphal M, Wick W, Nutt D. Gene-Tailored Treatments for Brain Disorders: Challenges and Opportunities. **Public Health Genomics**. 2016;19(3):170-7

Gensicke H, Strbian D, Zinkstok SM, Scheitz JF, Bill O, Hametner C, Moulin S, Zini A, Kägi G, Pezzini A, Padjen V, Béjot Y, Corbiere S, Zonneveld TP, Seiffge DJ, Roos YB,

Traenka C, Putaala J, Peters N, Bonati LH, Curtze S, Erdur H, Sibolt G, Koch P, Vandelli L, Ringleb P, Leys D, Cordonnier C, Michel P, Nolte CH, Lyrer PA, Tatlisumak T, Nederkoorn PJ, Engelter ST; Thrombolysis in Stroke Patients (TriSP) Collaborators. Intravenous Thrombolysis in Patients Dependent on the Daily Help of Others Before Stroke. **Stroke**. 2016 Feb;47(2):450-6 ● Gill D, Baheerathan A, Aravind A, Veltkamp R, Kar A. Severe Hemorrhagic Transformation after Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Prevents Early Neurological Improvement. **J Stroke Cerebrovasc Dis**. 2016 Sep;25(9):2232-6 ● Gill D, Sivakumaran P, Wilding P, Love M, Veltkamp R, Kar A. Trends in C-Reactive Protein Levels Are Associated with Neurological Change Twenty-Four Hours after Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. **J Stroke Cerebrovasc Dis**. 2016 Aug;25(8):1966-9 ● Gill D, Cox T, Aravind A, Wilding P, Korompoki E, Veltkamp R, Kar A. A Fall in Systolic Blood Pressure 24 Hours after Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Is Associated with Early Neurological Recovery. **J Stroke Cerebrovasc Dis**. 2016 Jun;25(6):1539-43 ● Gill D, Veltkamp R. Dynamics of T cell responses after stroke. **Curr Opin Pharmacol**. 2016 Feb;26:26-32 ● Goyal M, Yu AY, Menon BK, Dippel DW, Hacke W, Davis SM, Fisher M, Yavagal DR, Turjman F, Ross J, Yoshimura S, Miao Z, Bhatia R, Almekhlafi M, Murayama Y, Sohn SI, Saver JL, Demchuk AM, Hill MD. Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke: Challenges and Transition From Trials to Bedside. **Stroke**. 2016 Feb;47(2):548-53 ● Gramatzki D, Roth P, Felsberg J, Hofer S, Rushing EJ, Hentschel B, Westphal M, Krex D, Simon M, Schnell O, Wick W, Reifemberger G, Weller M. Chemotherapy for intracranial ependymoma in adults. **BMC Cancer**. 2016 Apr 23;16(1):287 ● Gumbinger C, Reuter B, Hacke W, Sauer T, Bruder I, Diehm C, Wiethölter H, Schoser K, Daffertshofer M, Neumaier S, Drewitz E, Rode S, Kern R, Hennerici MG, Stock C, Ringleb P. Restriction of therapy mainly explains lower thrombolysis rates in reduced stroke service levels. **Neurology**. 2016 May 24;86(21):1975-83 ● Gumbinger C, Ringleb P. Möglichkeiten der Schlaganfall-versorgungsforschung Analyse von Routineparametern der Qualitätssicherung in der Neurologie. **Gefäßschirurgie** 2016 Feb;21(1):7-13 ● Giustino G, Mehran R, Veltkamp R, Faggioni M, Baber U, Dangas GD. Neurological Outcomes With Embolic Protection Devices in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **JACC Cardiovasc Interv**. 2016 Oct 24;9(20):2124-2133 **Haas J**, Schwarz A, Korporal-Kuhnke M, Faller S, Jarius S, Wildemann B. Hypovitaminosis D upscales B-cell immunoreactivity in multiple sclerosis. **J Neuroimmunol**. 2016 May 15;294:18-26 ● Haas J, Schneider K, Schwarz A, Korporal-Kuhnke M, Faller S, von Glehn F, Jarius S, Wildemann B. Th17 cells: A prognostic marker for MS rebound after natalizumab cessation? **Mult Scler**. 2016 Mar 21 ● Haeusler KG, Kirchhof P, Heuschmann PU, Laufs U, Busse O, Kunze C, Thomalla G, Nabavi DG, Röther J, Veltkamp R, Endres M. Impact of standardized MONitoring for Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke (MonDAFIS): Rationale and design of a prospective randomized multicenter study. ● **Am Heart J**. 2016 Feb;172:19-25 ● Happold C, Gorlia T, Chinot O, Gilbert MR, Nabors LB, Wick W, Pugh SL, Hegi M, Cloughesy T, Roth P, Reardon DA, Perry JR, Mehta MP, Stupp R, Weller M. Does Valproic Acid or Levetiracetam Improve Survival in Glioblastoma? A Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials in Newly Diagnosed Glioblastoma. **J Clin Oncol**. 2016 Mar 1;34(7):731-9 ● Happold C, Gorlia T, Chinot O, Gilbert MR, Nabors LB, Wick W, Pugh SL, Hegi M, Cloughesy T, Roth P, Reardon DA, Perry JR, Mehta MP, Stupp R, Weller M. Reply to F. Felix et al and M.F. Fay et al. **J Clin Oncol**. 2016 Jun 13 ● Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P; Advisors. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. **Eur Heart J**. 2016 Jun 9 ● Hertenstein A, Hielscher T, Menn O, Wiestler B, Winkler

E, Platten M, Wick W, Wick A. Impact of tapering and discontinuation of bevacizumab in patients with progressive glioblastoma. **J Neurooncol.** 2016 Sep;129(3):533-9 ● Hertenstein A, Platten M, Wick W. Highlights in Central Nervous System Tumors. **JAMA Oncol.** 2016 Sep 22 ● Hertle DN, Heer M, Santos E, Schöll M, Kowoll CM, Dohmen C, Diedler J, Veltkamp R, Graf R, Unterberg AW, Sakowitz OW. Changes in electrocorticographic beta frequency components precede spreading depolarization in patients with acute brain injury. **Clin Neurophysiol.** 2016 Jul;127(7):2661-7 ● Herweh C, Ringleb PA, Rauch G, Gerry S, Behrens L, Möhlenbruch M, Gottorf R, Richter D, Schieber S, Nagel S. Performance of e-ASPECTS software in comparison to that of stroke physicians on assessing CT scans of acute ischemic stroke patients. **Int J Stroke.** 2016 Jun;11(4):438-45 ● Herweh C, Griebe M, Geisbüsch C, Szabo K, Neumaier-Probst E, Hennerici MG, Bendszus M, Ringleb PA, Nagel S. Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis. **Eur J Neurol.** 2016 Apr;23(4):681-7 ● Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, Eckstein HH, Calvet D, Bulbulia R, Bonati LH, Becquemin JP, Algra A, Brown MM, Ringleb PA, Brott TG, Mas JL; Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. **Lancet.** 2016 Mar 26;387(10025):1305-11 Iihan-Mutlu A, Osswald M, Liao Y, Gömmel M, Reck M, Miles D, Mariani P, Gianni L, Lutiger B, Nendel V, Srock S, Perez-Moreno P, Thorsen F, von Baumgarten L, Preusser M, Wick W, Winkler F. Bevacizumab Prevents Brain Metastases Formation in Lung Adenocarcinoma. **Mol Cancer Ther.** 2016 Apr;15(4):702-10 Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, Pache F, Stich O, Beume L, Hümmert MW, Trebst C, Ringelstein M, Aktas O, Winkelmann A, Buttman M, Schwarz A, Zimmermann H, Brandt AU, Franciotta D, Capobianco M, Kuchling J, Haas J, Korporal-Kuhnke M, Lillevang ST, Fechner K, Schanda K, Paul F*, Wildemann B*, Reindl M*. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. **J Neuroinflammation** 2016; in press ● Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, Pache F, Stich O, Beume L, Hümmert MW, Ringelstein M, Trebst C, Winkelmann A, Schwarz A, Buttman M, Zimmermann H, Kuchling J, Franciotta D, Capobianco M, Siebert E, Lukas C, Korporal-Kuhnke M, Haas J, Fechner K, Brandt AU, Schanda K, Aktas O, Paul F*, Reindl M*, Wildemann B*. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment, and long-term outcome. **J Neuroinflammation** 2016; in press ● Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Borisow N, Hümmert MW, Trebst C, Pache F, Winkelmann A, Beume LA, Ringelstein M, Stich O, Aktas O, Korporal-Kuhnke M, Schwarz A, Lukas C, Haas J, Fechner K, Buttman M, Bellmann-Strobl J, Zimmermann H, Brandt AU, Franciotta D, Schanda K, Paul F*, Reindl M*, Wildemann B*. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement – frequency, presentation and outcome. **J Neuroinflammation** 2016; in press ● Jarius S, Ringelstein M, Haas J, Serysheva II, Komorowski L, Fechner K, Wandinger KP, Albrecht P, Hefter H, Moser A, Neuen-Jacob E, Hartung HP, Wildemann B, Aktas O. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 autoantibodies in paraneoplastic and non-paraneoplastic peripheral neuropathy. **J Neuroinflammation** 2016; in press ● Jarius S, Metz I, König FB, Ruprecht K, Reindl M, Paul F, Brück W, Wildemann B. Screening for MOG-IgG and 27 other anti-glial and anti-neuronal autoantibodies in 'pattern II multiple sclerosis' and brain biopsy findings in a MOG-IgG-positive case. **Mult Scler.** 2016 Feb 11 Karreman MA, Mercier L, Schieber NL, Solecki G, Allio G, Winkler F, Ruthensteiner B, Goetz JG, Schwab Y. Fast and precise targeting of single tumor cells in vivo by multimodal correlative microscopy. **J Cell Sci.** 2016 Jan 15;129(2):444-56 ● Keil M, Sonner

JK, Lanz TV, Oezen I, Bunse T, Bittner S, Meyer HV, Meuth SG, Wick W, Platten M. General control non-derepressible 2 (GCN2) in T cells controls disease progression of autoimmune neuroinflammation. **J Neuroimmunol**. 2016 Aug 15;297:117-26 ● Kellert L, Kloss M, Pezzini A, Debette S, Leys D, Caso V, Thijs VN, Bersano A, Touzé E, Tatlisumak T, Traenka C, Lyrer PA, Engelter ST, Metso TM, Grond-Ginsbach C; Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients (CADISP) study group. Prognostic significance of pulsatile tinnitus in cervical artery dissection. **Eur J Neurol**. 2016 Jul;23(7):1183-7 ● Kessler T. Predicting glioblastoma response to bevacizumab through marker profiling? **Neuro Oncol**. 2016 Feb;18(2):149-50 ● Kickingeder P, Bonekamp D, Nowosielski M, Kratz A, Sill M, Burth S, Wick A, Eidel O, Schlemmer HP, Radbruch A, Debus J, Herold-Mende C, Unterberg A, Jones D, Pfister S, Wick W, von Deimling A, Bendszus M, Capper D. Radiogenomics of Glioblastoma: Machine Learning-based Classification of Molecular Characteristics by Using Multiparametric and Multiregional MR Imaging Features. **Radiology**. 2016 Sep 16:161382 ● Kickingeder P, Radbruch A, Burth S, Wick A, Heiland S, Schlemmer HP, Wick W, Bendszus M, Bonekamp D. MR Perfusion-derived Hemodynamic Parametric Response Mapping of Bevacizumab Efficacy in Recurrent Glioblastoma. **Radiology**. 2016 May;279(2):542-52 ● Kickingeder P, Burth S, Wick A, Götz M, Eidel O, Schlemmer HP, Maier-Hein KH, Wick W, Bendszus M, Radbruch A, Bonekamp D. Radiomic Profiling of Glioblastoma: Identifying an Imaging Predictor of Patient Survival with Improved Performance over Established Clinical and Radiologic Risk Models. **Radiology**. 2016 Jun 20:160845 ● Kleesiek J, Petersen J, Döring M, Maier-Hein K, Köthe U, Wick W, Hamprecht FA, Bendszus M, Biller A. Virtual Raters for Reproducible and Objective Assessments in Radiology. **Sci Rep**. 2016 Apr 27;6:25007 ● Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, Groß C, Böckenfeld Y, Schwindt W, Sundermann B, Lohmann H, Wersching H, Promesberger J, von Königsmarck N, Alex A, Guthoff R, Frijns CJM, Kappelle JL, Jarius S, Wildemann B, Aktas O, Paul F, Wiendl H, Duning H; for the European Susac Consortium (EuSaC). **JNNP** 2016; in press. ● Kleist C, Mohr E, Gaikwad S, Dittmar L, Kuerten S, Platten M, Mier W, Schmitt M, Opelz G, Terness P. Autoantigen-specific immunosuppression with tolerogenic peripheral blood cells prevents relapses in a mouse model of relapsing-remitting multiple sclerosis. **J Transl Med**. 2016 May 1;14(1):99 ● Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. **Ann Neurol**. 2016 Feb;79(2):206-16 ● Korompoki E, Del Giudice A, Hillmann S, Malzahn U, Gladstone DJ, Heuschmann P, Veltkamp R. Cardiac monitoring for detection of atrial fibrillation after TIA: A systematic review and meta-analysis. **Int J Stroke**. 2016 Sep 28 ● Kowoll CM, Kaminski J, Weiß V, Bösel J, Dietrich W, Jüttler E, Flechsenhar J, Guenther A, Huttner HB, Niesen WD, Pfefferkorn T, Schirotzek I, Schneider H, Liebig T, Dohmen C. Severe Cerebral Venous and Sinus Thrombosis: Clinical Course, Imaging Correlates, and Prognosis. **Neurocrit Care**. 2016 Mar 21 ● Kraft S, Klemis V, Sens C, Lenhard T, Jacobi C, Samstag Y, Wabnitz G, Kirschfink M, Wallich R, Hänsch GM, Nakchbandi IA. Identification and characterization of a unique role for EDB fibronectin in phagocytosis. **J Mol Med (Berl)**. 2016 May;94(5):567-81 ● Laible M, Möhlenbruch M, Horstmann S, Pfaff J, Geis NA, Pleger S, Schüler S, Rizos T, Bendszus M, Veltkamp R. Peri-procedural silent cerebral infarcts after left atrial appendage occlusion. **Eur J Neurol**. 2016 Sep 19 ● Laible M, Beynon C, Sander P, Purrucker J, Müller OJ, Möhlenbruch M, Ringel PA, Rizos T. Treatment With Prothrombin Complex Concentrate to Enable Emergency Lumbar Puncture in

Patients Receiving Vitamin K Antagonists. **Ann Emerg Med.** 2016 Sep;68(3):340-4 ● [Laible M](#), [Jenetzky E](#), [Beynon C](#), [Müller OJ](#), [Sander P](#), [Schüler S](#), [Purrucker J](#), [Möhlenbruch M](#), [Steiner T](#), [Veltkamp R](#), [Ringleb PA](#), [Rizos T](#). Adverse Events Following International Normalized Ratio Reversal in Intracerebral Hemorrhage. **Cerebrovasc Dis.** 2016 Aug 19;42(5-6):446-454 ● [Laible M](#), [Horstmann S](#), [Möhlenbruch M](#), [Schueler S](#), [Rizos T](#), [Veltkamp R](#). Preexisting cognitive impairment in intracerebral hemorrhage. **Acta Neurol Scand.** 2016 Aug 8 ● [Laible M](#), [Jenetzky E](#), [Ringleb PA](#), [Rizos T](#). Does Stroke Severity for Repeated Thrombolysis Matter? Response to the Letter by Wu et al. **Eur Neurol.** 2016;75(3-4):155-6 ● [Laible M](#), [Jarius S](#), [Mackensen F](#), [Schmidt-Bacher A](#), [Platten M](#), [Haas J](#), [Albrecht P](#), [Wildemann B](#). Adding Papillomacular Bundle Measurements to Standard Optical Coherence Tomography Does Not Increase Sensitivity to Detect Prior Optic Neuritis in Patients with Multiple Sclerosis. **PLoS One.** 2016 May 12;11(5):e0155322 ● [Lang N](#), [Lange M](#), [Schmitt FC](#), [Bös M](#), [Weber Y](#), [Evers S](#), [Burghaus L](#), [Kellinghaus C](#), [Schubert-Bast S](#), [Bösel J](#), [Lammers T](#), [Sabolek M](#), [van Baalen A](#), [Dziewas R](#), [Kraft A](#), [Ruf S](#), [Stephani U](#). Intravenous lacosamide in clinical practice-Results from an independent registry. **Seizure.** 2016 Jul;39:5-9 ● [Lawler S](#), [Schiff D](#), [Wick W](#), [Chamberlain M](#), [Wright K](#). Highlights from the Literature. **Neuro Oncol.** 2016 Sep;18(9):1195-8 ● [Lees KR](#), [Emberson J](#), [Blackwell L](#), [Bluhmki E](#), [Davis SM](#), [Donnan GA](#), [Grotta JC](#), [Kaste M](#), [von Kummer R](#), [Lansberg MG](#), [Lindley RI](#), [Lyden P](#), [Murray GD](#), [Sandercock PA](#), [Toni D](#), [Toyoda K](#), [Wardlaw JM](#), [Whiteley WN](#), [Baigent C](#), [Hacke W](#), [Howard G](#); Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. **Stroke.** 2016 Sep;47(9):2373-9 ● [Lemke D](#), [Pledl HW](#), [Zorn M](#), [Jugold M](#), [Green E](#), [Blaes J](#), [Löw S](#), [Hertenstein A](#), [Ott M](#), [Sahm F](#), [Steffen AC](#), [Weiler M](#), [Winkler F](#), [Platten M](#), [Dong Z](#), [Wick W](#). Slowing down glioblastoma progression in mice by running or the anti-malarial drug dihydroartemisinin? Induction of oxidative stress in murine glioblastoma therapy. **Oncotarget.** 2016 Jul ● [Lenhard T](#), [Ott D](#), [Jakob NJ](#), [Pham M](#), [Bäumer P](#), [Martinez-Torres F](#), [Meyding-Lamadé U](#). Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study. **PLoS One.** 2016 Apr 25;11(4):e0154143 ● [Lewerenz J](#), [Jarius S](#), [Wildemann B](#), [Wandinger KP](#), [Leypold F](#). Autoantikörperassoziierte autoimmune Enzephalitiden und Zerebellitiden: Klinik, Diagnostik und Therapie. **Nervenarzt** 2016 Dec; in press ● [Lobotesis K](#), [Veltkamp R](#), [Carpenter IH](#), [Claxton LM](#), [Saver JL](#), [Hodgson R](#). Cost-effectiveness of stent-retriever thrombectomy in combination with IV t-PA compared with IV t-PA alone for acute ischemic stroke in the UK. **J Med Econ.** 2016 Aug;19(8):785-94 ● [Luby M](#), [Warach SJ](#), [Albers GW](#), [Baron JC](#), [Cognard C](#), [Dávalos A](#), [Donnan GA](#), [Fiebach JB](#), [Fiehler J](#), [Hacke W](#), [Lansberg MG](#), [Liebeskind DS](#), [Mattle HP](#), [Oppenheim C](#), [Schellinger PD](#), [Wardlaw JM](#), [Wintermark M](#). Identification of imaging selection patterns in acute ischemic stroke patients and the influence on treatment and clinical trial enrollment decision making. **Int J Stroke.** 2016 Feb;11(2):180-90 ● [Mancke F](#), [Kaklauskaitė G](#), [Kollmer J](#), [Weiler M](#). Psychiatric comorbidities in a young man with subacute myelopathy induced by abusive nitrous oxide consumption: a case report. **Subst Abuse Rehabil.** 2016 Sep;7:155-159 ● [Mason M](#), [Laperriere N](#), [Wick W](#), [Reardon DA](#), [Malmstrom A](#), [Hovey E](#), [Weller M](#), [Perry JR](#). Glioblastoma in the elderly: making sense of the evidence. **Neurooncol Pract.** 2016 Jun;3(2):77-86 ● [Massaro A](#), [Giugliano RP](#), [Norrving B](#), [Oto A](#), [Veltkamp R](#). Overcoming global challenges in stroke prophylaxis in atrial fibrillation: The role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. **Int J Stroke.** 2016 Oct 4 ● [Metz I](#), [Beißbarth T](#), [Ellenberger D](#), [Pache F](#), [Stork L](#), [Ringelstein M](#), [Aktas O](#), [Jarius S](#), [Wildemann B](#), [Dihazi H](#), [Friede T](#), [Brück W](#), [Ruprecht K](#), [Paul F](#). Serum peptide reactivities may distinguish neuromyelitis optica subgroups and multiple sclerosis. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.** 2016 Feb 2;3(2):e204 ● [Möhlenbruch MA](#), [Pfaff J](#), [Herweh C](#), [Bösel J](#), [Rizos T](#), [Nagel S](#), [Ringleb PA](#), [Bendszus M](#),

Pham M. One-pass endovascular treatment of intracranial atherosclerotic stenosis with a novel PTA balloon and self-expanding microstent. **Neuroradiology**. 2016 Jun 16 ● [Mundiyanapurath S](#), [Ringleb PA](#), [Diatschuk S](#), [Burth S](#), [Möhlenbruch M](#), [Floca RO](#), [Wick W](#), [Bendszus M](#), [Radbruch A](#). Cortical vessel sign on susceptibility weighted imaging reveals clinically relevant hypoperfusion in internal carotid artery stenosis. **Eur J Radiol**. 2016 Mar;85(3):534-9 ● [Mundiyanapurath S](#), [Ringleb PA](#), [Diatschuk S](#), [Eidel O](#), [Burth S](#), [Floca R](#), [Möhlenbruch M](#), [Wick W](#), [Bendszus M](#), [Radbruch A](#). Time-dependent parameter of perfusion imaging as independent predictor of clinical outcome in symptomatic carotid artery stenosis. **BMC Neurol**. 2016 Apr 19;16:50 ● [Mundiyanapurath S](#), [Ringleb PA](#), [Diatschuk S](#), [Hansen MB](#), [Mouridsen K](#), [Østergaard L](#), [Wick W](#), [Bendszus M](#), [Radbruch A](#). Capillary Transit Time Heterogeneity Is Associated with Modified Rankin Scale Score at Discharge in Patients with Bilateral High Grade Internal Carotid Artery Stenosis. **PLoS One**. 2016 Jun 23;11(6):e0158148 ● [Mundiyanapurath S](#), [Ringleb PA](#). Was könnte, was sollte der Patient nach einem Schlaganfall beachten? **Neurol Rehabil** 2016. 2016; 22(1):21-28 ● [Obert D](#), [Helms G](#), [Sättler MB](#), [Jung K](#), [Kretzschmar B](#), [Bähr M](#), [Dechent P](#), [Diem R](#), [Hein K](#). Brain Metabolite Changes in Patients with Relapsing-Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Two-Year Follow-Up Study. **PLoS One**. 2016 Sep 16;11(9) ● [Ochs K](#), [Ott M](#), [Rauschenbach KJ](#), [Deumelandt K](#), [Sahm F](#), [Opitz CA](#), [von Deimling A](#), [Wick W](#), [Platten M](#). Tryptophan-2,3-dioxygenase is regulated by prostaglandin E2 in malignant glioma via a positive signaling loop involving prostaglandin E receptor-4. **J Neurochem**. 2015 Dec 27 ● [Osswald M](#), [Solecki G](#), [Wick W](#), [Winkler F](#). A malignant cellular network in gliomas: potential clinical implications. **Neuro Oncol**. 2016 Apr;18(4):479-85 ● [Osswald M](#), [Blaes J](#), [Liao Y](#), [Solecki G](#), [Gömmel M](#), [Berghoff AS](#), [Salphati L](#), [Wallin JJ](#), [Phillips HS](#), [Wick W](#), [Winkler F](#). Impact of blood-brain barrier integrity on tumor growth and therapy response in brain metastases. **Clin Cancer Res**. 2016 Aug 12 ● [Pache F](#), [Zimmermann H](#), [Mikolajczak J](#), [Schumacher S](#), [Lacheta A](#), [Oertel FC](#), [Bellmann-Strobel J](#), [Jarius S](#), [Wildemann B](#), [Reindl M](#), [Waldman A](#), [Soelberg K](#), [Nasrin Asgari](#), [Ringelstein M](#), [Aktas O](#), [Gross N](#), [Buttmann M](#), [Ach T](#), [Ruprecht K](#), [Paul F](#), [Brandt AU](#). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. **J Neuroinflammation** 2016; in press ● [Pache F](#), [Wildemann B](#), [Paul F](#), [Jarius S](#). Neuromyelitis optica - Diagnose und Therapie. **Fortschr Neurol Psychiatr** 2016; in press. ● [Perera KS](#), [Vanassche T](#), [Bosch J](#), [Giruparajah M](#), [Swaminathan B](#), [Mattina KR](#), [Berkowitz SD](#), [Arauz A](#), [O'Donnell MJ](#), [Ameriso SF](#), [Hankey GJ](#), [Yoon BW](#), [Lavallee P](#), [Cunha L](#), [Shamalov N](#), [Brouns R](#), [Gagliardi RJ](#), [Kasner SE](#), [Pieroni A](#), [Vermehren P](#), [Kitagawa K](#), [Wang Y](#), [Muir K](#), [Coutinho J](#), [Vastagh I](#), [Connolly SJ](#), [Hart RG](#); ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. **Int J Stroke**. 2016 Jul;11(5):526-33 ● [Perera KS](#), [Vanassche T](#), [Bosch J](#), [Swaminathan B](#), [Mundl H](#), [Giruparajah M](#), [Barboza MA](#), [O'Donnell MJ](#), [Gomez-Schneider M](#), [Hankey GJ](#), [Yoon BW](#), [Roxas A Jr](#), [Lavallee P](#), [Sargento-Freitas J](#), [Shamalov N](#), [Brouns R](#), [Gagliardi RJ](#), [Kasner SE](#), [Pieroni A](#), [Vermehren P](#), [Kitagawa K](#), [Wang Y](#), [Muir K](#), [Coutinho JM](#), [Connolly SJ](#), [Hart RG](#); ESUS Global Registry Investigators. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke: Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. **Stroke**. 2016 Sep;47(9):2197-202 ● [Pfaff J](#), [Herweh C](#), [Pham M](#), [Schönenberger S](#), [Nagel S](#), [Ringleb PA](#), [Bendszus M](#), [Möhlenbruch M](#). Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Ischemic Stroke and Lower NIHSS Scores: Recanalization Rates, Periprocedural Complications, and Clinical Outcome. **AJNR Am J Neuroradiol**. 2016 Jun 30 ● [Pfaff J](#), [Herweh C](#), [Pham M](#), [Schieber S](#), [Ringleb PA](#), [Bendszus M](#), [Möhlenbruch M](#). Mechanical Thrombectomy of Distal Occlusions in the Anterior Cerebral Artery: Recanalization Rates, Periprocedural Complications, and Clinical Outcome.

AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Apr;37(4):673-8 ● Pfaff J, Herweh C, Pham M, Schönenberger S, Bösel J, Ringleb PA, Heiland S, Bendszus M, Möhlenbruch M. Mechanical thrombectomy using a combined CT/C-arm X-ray system. **J Neurointerv Surg.** 2016 Jun;8(6):621-5 ● Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, Halperin JL, Hankey GJ, Hacke W, Mahaffey KW, Nessel CC, Singer DE, Fox KA, Patel MR. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. **Circulation.** 2016 Jan 26;133(4):352-60 ● Pilz C, Feyerabend T, Sonner J, Redaelli C, Peter K, Kunze A, Haas K, Esser C, Schäkel K, Wick W, Rodewald HR, Lanz TV, Platten M. Normal mast cell numbers in the tissues of AhR-deficient mice. **Exp Dermatol.** 2016 Jan;25(1):62-3. ● Platten M, Jung N, Trapp S, Flossdorf P, Meyer-Olson D, Schulze Zur Wiesch J, Stephan C, Mauss S, Weiss V, von Bergwelt-Baildon M, Rockstroh J, Fätkenheuer G, Lehmann C. Cytokine and Chemokine Signature in Elite Versus Viremic Controllers Infected with HIV. **AIDS Res Hum Retroviruses.** 2016 Jun;32(6):579-87 ● Platten M, Bunse L, Wick W, Bunse T. Concepts in glioma immunotherapy. **Cancer Immunol Immunother.** 2016 Jul 26 ● Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, Patel MR, Pieper KS, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee & Investigators; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. **J Am Heart Assoc.** 2016 Mar 8;5(3):e002197 ● Potreck A, Seker F, Hoffmann A, Pfaff J, Nagel S, Bendszus M, Heiland S, Pham M. A novel method to assess pial collateralization from stroke perfusion MRI: subdividing Tmax into anatomical compartments. **Eur Radiol.** 2016 May 24 ● Purrucker JC, Wolf M, Haas K, Rizos T, Khan S, Dziewas R, Kleinschnitz C, Binder A, Gröschel K, Hennerici MG, Lobotesis K, Poli S, Seidel G, Neumann-Haefelin T, Ringleb PA, Heuschmann PU, Veltkamp R. Safety of Endovascular Thrombectomy in Patients Receiving Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. **Stroke.** 2016 Apr;47(4):1127-30 ● Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Hennerici MG, Poli S, Kleinschnitz C, Steiner T, Heuschmann PU, Veltkamp R. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. **JAMA Neurol.** 2016 Feb;73(2):169-77 ● Quentmeier H, Pommerenke C, Ammerpohl O, Geffers R, Hauer V, MacLeod RA, Nagel S, Romani J, Rosati E, Rosén A, Uphoff CC, Zaborski M, Drexler HG. Subclones in B-lymphoma cell lines: isogenic models for the study of gene regulation. **Oncotarget.** 2016 Aug 2 ● Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, Moy CS, Silbergleit R, Steiner T, Suarez JJ, Toyoda K, Wang Y, Yamamoto H, Yoon BW; ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. **N Engl J Med.** 2016 Sep 15;375(11):1033-43 ● Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingereeder P, Wick W, Schlemmer HP, Bendszus M. Response. **Radiology.** 2016 Apr;279(1):324-5 ● Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Hepp J, Kickingereeder P, Wick W, Schlemmer HP, Bendszus M. Intraindividual Analysis of Signal Intensity Changes in the Dentate Nucleus After Consecutive Serial Applications of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents. **Invest Radiol.** 2016 Aug 4 ● Reiff T, Gumbinger C, Mundiyanapurath S, Ringleb P. Update on Extracranial Carotid Stenosis. **Eur Neurol Rev.** 2016;11(1):18-9 ● Reiff T, Michel P. Reasons and evolution of non-thrombolysis in acute ischaemic stroke. **Emerg Med J.** 2016 Published Online First: 10/2016 ● Reijneveld JC, Taphoorn MJ, Coens C, Bromberg JE, Mason WP, Hoang-Xuan K, Ryan G, Hassel MB, Enting RH, Brandes AA, Wick A, Chinot O, Reni M, Kantor G, Thiessen B, Klein M, Verger E, Borchers C, Hau P, Back M, Smits A, Golfopoulos V, Gorlia T, Bottomley A, Stupp R, Baumert BG. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a

randomised, open-label, phase 3 intergroup study. **Lancet Oncol.** 2016 Sep 26 ● Reuter B, Gumbinger C, Sauer T, Wiethölter H, Bruder I, Rode S, Ringleb PA, Kern R, Hacke W, Hennerici MG; Stroke Working Group of Baden-Wuerttemberg. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in the elderly: data from the Baden-Wuerttemberg stroke registry. **Eur J Neurol.** 2016 Jan;23(1):13-20 ● Ritz MF, Grond-Ginsbach C, Kloss M, Tolnay M, Fluri F, Bonati LH, Traenka C, Zeis T, Schaeren-Wiemers N, Peters N, Engelter ST, Lyrer PA. Identification of Inflammatory, Metabolic, and Cell Survival Pathways Contributing to Cerebral Small Vessel Disease by Postmortem Gene Expression Microarray. **Curr Neurovasc Res.** 2016;13(1):58-67 ● Rizos T, Veltkamp R. Response to Letter Regarding Article, "Preexisting Heart Disease Underlies Newly Diagnosed Atrial Fibrillation After Acute Ischemic Stroke". **Stroke.** 2016 May;47(5):e89 ● Rizos T, Horstmann S, Dittgen F, Täger T, Jenetzky E, Heuschmann P, Veltkamp R. Preexisting Heart Disease Underlies Newly Diagnosed Atrial Fibrillation After Acute Ischemic Stroke. **Stroke.** 2016 Feb;47(2):336-41 ● Sahm F, Schrimpf D, Jones DT, Meyer J, Kratz A, Reuss D, Capper D, Koelsche C, Korshunov A, Wiestler B, Buchhalter I, Milde T, Selt F, Sturm D, Kool M, Hummel M, Bewerunge-Hudler M, Mawrin C, Schüller U, Jungk C, Wick A, Witt O, Platten M, Herold-Mende C, Unterberg A, Pfister SM, Wick W, von Deimling A. Next-generation sequencing in routine brain tumor diagnostics enables an integrated diagnosis and identifies actionable targets. **Acta Neuropathol.** 2016 Jun;131(6):903-10 ● Saran F, Chinot OL, Henriksson R, Mason W, Wick W, Cloughesy T, Dhar S, Pozzi E, Garcia J, Nishikawa R. Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: comprehensive safety results during and after first-line therapy. **Neuro Oncol.** 2016 Jul;18(7):991-1001 ● Scherer M, Cordes J, Younsi A, Sahin YA, Götz M, Möhlenbruch M, Stock C, Bösel J, Unterberg A, Maier-Hein K, Orakcioglu B. Development and Validation of an Automatic Segmentation Algorithm for Quantification of Intracerebral Hemorrhage. **Stroke.** 2016 Oct 4 ● Schöberl F, Eren OE, Wollenweber FA, Kraus T, Kellert L. Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy: An Overview with Clinical Cases **Fortschr Neurol Psychiatr.** 2016 Sep;84(9):534-41 ● Schönenberger S, Bösel J. Reply from Schönenberger et al. to the letter from Kofke and Sharma regarding "Sedation vs. Intubation for Endovascular Stroke Treatment (SIESTA) - a randomized monocentric trial". **Int J Stroke.** 2016 Oct;11(7):NP73 ● Schönenberger S, Al-Suwaidan F, Kieser M, Uhlmann L, Bösel J. The SETscore to Predict Tracheostomy Need in Cerebrovascular Neurocritical Care Patients. **Neurocrit Care.** 2016 Aug;25(1):94-104 ● Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker J, Nagel S, Klose C, Pfaff J, Bendszus M, Ringleb P, Kieser M, Möhlenbruch M, Bösel J. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial **JAMA** 2016 ● Schönenberger S, Niesen WD, Fuhrer H, Bauza C, Klose C, Kieser M, Suarez JI, Seder DB, Bösel J; SETPOINT2-Study Group; IGNITE-Study Group. Early tracheostomy in ventilated stroke patients: Study protocol of the international multicentre randomized trial SETPOINT2 (Stroke-related Early Tracheostomy vs. Prolonged Orotracheal Intubation in Neurocritical care Trial 2). **Int J Stroke.** 2016 Apr;11(3):368-79 ● Seker F, Pfaff J, Wolf M, Schönenberger S, Nagel S, Herweh C, Pham M, Bendszus M, Möhlenbruch MA. Impact of thrombus length on recanalization and clinical outcome following mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. **J Neurointerv Surg.** 2016 Sep 15. pii: neurintsurg-2016-012591 ● Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. **Crit Rev Oncol Hematol.** 2016 Mar;99:389-408 ● Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Fox KA, Nessel CC, Mahaffey KW, Piccini JP, Singer DE, Patel MR; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Findings from the ROCKET AF trial. **Am Heart J.** 2016

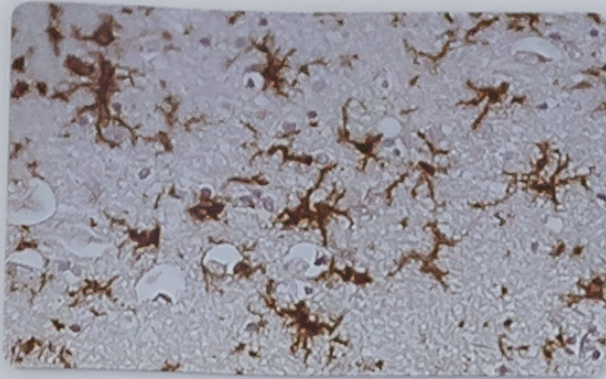
Sep;179:77-86 ● Silginer M, Burghardt I, Gramatzki D, Bunse L, Leske H, Rushing EJ, Hao N, Platten M, Weller M, Roth P. The aryl hydrocarbon receptor links integrin signaling to the TGF- β pathway. **Oncogene**. 2016 Jun 23;35(25):3260-71 ● Silva D, Matias C, Bourne S, Nagel S, Machado A, Lobel D. Effects of chronic alcohol consumption on long-term outcomes of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. **J Clin Neurosci**. 2016 Sep;31:142-6 ● Singh V, Roth S, Veltkamp R, Liesz A. HMGB1 as a Key Mediator of Immune Mechanisms in Ischemic Stroke. **Antioxid Redox Signal**. 2016 Apr 20;24(12):635-51 ● Stampfl S, Pfaff J, Herweh C, Pham M, Schieber S, Ringleb PA, Bendszus M, Möhlenbruch MA. Combined proximal balloon occlusion and distal aspiration: a new approach to prevent distal embolization during neurothrombectomy. **J Neurointerv Surg**. 2016 Apr 7. pii: neurintsurg-2015-012208 ● Steiner T, Poli S, Griebe M, Hüsing J, Hajda J, Freiberger A, Bendszus M, Bösel J, Christensen H, Dohmen C, Hennerici M, Kollmer J, Stetefeld H, Wartenberg KE, Weimar C, Hacke W, Veltkamp R. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. **Lancet Neurol**. 2016 May;15(6):566-73 ● Steiner T, Poli S, Hüsing J, Veltkamp R. Haematoma expansion and vitamin K antagonist reversal - Authors' reply. **Lancet Neurol**. 2016 Oct;15(11):1117 ● Stich O, Perera S, Berger B, Jarius S, Wildemann B, Baumgartner A, Rauer S. Prevalence of neurofascin-155 antibodies in patients with multiple sclerosis. **J Neurol Sci**. 2016 May 15;364:29-32 ● Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, Herrlinger U, Ketter R, Schlegel U, Marosi C, Reifenberger G, Wick W, Tonn JC, Wirsching HG. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial. **Neuro Oncol**. 2016 Apr;18(4):549-56 ● Sühs K, Papanagiotou P, Hein K, Pul R, Scholz K, Heesen C, Diem R. Disease Activity and Conversion into Multiple Sclerosis after Optic Neuritis Is Treated with Erythropoietin. **Int. J. Mol. Sci**. 2016 Sep;30 17 Uhlig CH, Dykstra AR, Gutschalk A. Functional magnetic resonance imaging confirms forward suppression for rapidly alternating sounds in human auditory cortex but not in the inferior colliculus. **Hear Res**. 2016 May;335:25-32 ● Ulfert C, Pfaff J, Schönenberger S, Bösel J, Herweh C, Pham M, Bendszus M, Möhlenbruch M. The pCONus Device in Treatment of Wide-necked Aneurysms : Technical and Midterm Clinical and Angiographic Results. **Clin Neuroradiol**. 2016 Sep 16 Veltkamp R, Gill D. Clinical Trials of Immunomodulation in Ischemic Stroke. **Neurotherapeutics**. 2016 Oct;13(4):791-800 Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, Mattle HP, van Zwam W, Holmin S, Tatlisumak T, Petersson J, Caso V, Hacke W, Mazighi M, Arnold M, Fischer U, Szikora I, Pierot L, Fiehler J, Gralla J, Fazekas F, Lees KR; ESO-KSU, ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. **Int J Stroke**. 2016 Jan;11(1):134-47 ● Waters P, Reindl M, Saiz A, Schanda K, Tuller F, Kral V, Nytrova P, Sobek O, Nielsen HH, Barington T, Lillevang ST, Illes Z, Rentzsch K, Berthele A, Berki T, Granieri L, Bertolotto A, Giometto B, Zuliani L, Hamann D, van Pelt ED, Hintzen R, Höftberger R, Costa C, Comabella M, Montalban X, Tintoré M, Siva A, Altintas A, Deniz G, Woodhall M, Palace J, Paul F, Hartung HP, Aktas O, Jarius S, Wildemann B, Vedeler C, Ruiz A, Leite MI, Trillenber P, Probst M, Saschenbrecker S, Vincent A, Marignier R. Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2016 Sep;87(9):1005-15 ● Weller M, Nabors LB, Gorlia T, Leske H, Rushing E, Bady P, Hicking C, Perry J, Hong YK, Roth P, Wick W, Goodman SL, Hegi ME, Picard M, Moch H, Straub J, Stupp R. Cilengitide in newly diagnosed glioblastoma: biomarker expression and outcome. **Oncotarget**. 2016 Mar 22;7(12):15018-32 ● Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R,

Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Olivot JM, Parsons M, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Del Zoppo GJ, Sandercock P, [Hacke W](#), Baigent C; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaboration. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. **Lancet Neurol.** 2016 Aug;15(9):925-33 ● [Wick W](#), [Platten M](#), [Wick A](#), [Hertenstein A](#), Radbruch A, Bendszus M, [Winkler F](#). Current status and future directions of anti-angiogenic therapy for gliomas. **Neuro Oncol.** 2016 Mar;18(3):315-28 ● [Wick W](#). TT Fields: where does all the skepticism come from? **Neuro Oncol.** 2016 Mar;18(3):303-5 ● [Wick W](#), Gorlia T, Bady P, [Platten M](#), van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Steuve J, Brandes AA, Hamou MF, [Wick A](#), Kosch M, Weller M, Stupp R, Roth P, Golfopoulos V, Frenel JS, Campone M, Ricard D, Marosi C, Villa S, Weyerbrock A, Hopkins K, Homicsko K, Lhermitte B, Pesce GA, Hegi ME. Phase II study of radiotherapy and temsirolimus versus radiochemotherapy with temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter hypermethylation (EORTC 26082). **Clin Cancer Res.** 2016 May 3 ● [Wick W](#), Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, Sabel MC, [Wick A](#), Koeppen S, Ketter R, Vajkoczy P, Eyupoglu I, Kalff R, Happold C, Galldiks N, Schmidt-Graf F, Bamberg M, Reifenberger G, [Platten M](#), von Deimling A, Meisner C, Wiestler B, Weller M; Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. Neurooncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society. **Neuro Oncol.** 2016 Jul 1 ● [Wick W](#), Chinot OL, Bendszus M, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Revil C, Kerloeguen Y, Cloughesy T. Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. **Neuro Oncol.** 2016 Aug 11 ● Wilson D, Charidimou A, Ambler G, Fox ZV, Gregoire S, Rayson P, Imaizumi T, Fluri F, Naka H, [Horstmann S](#), Veltkamp R, Rothwell PM, Kwa VI, Thijs V, Lee YS, Kim YD, Huang Y, Wong KS, Jäger HR, Werring DJ. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. **Neurology.** 2016 Sep 2 ● [Zaiss M](#), Windschuh J, Goerke S, Paech D, Meissner JE, Burth S, Kickingereder P, [Wick W](#), Bendszus M, Schlemmer HP, Ladd ME, Bachert P, Radbruch A. Downfield-NOE-suppressed amide-CEST-MRI at 7 Tesla provides a unique contrast in human glioblastoma. **Magn Reson Med.** 2016 Jan 27

Neurology®

Volume 86, Number 7, February 16, 2016
Neurology.org

AMERICAN ACADEMY OF
NEUROLOGY.



Polygenic risk of ischemic stroke is associated with cognitive ability, p 611

Differences in the role of black race and stroke risk factors for first vs recurrent stroke, p 637

Ocular vestibular evoked myogenic potentials as a test for myasthenia gravis, p 660

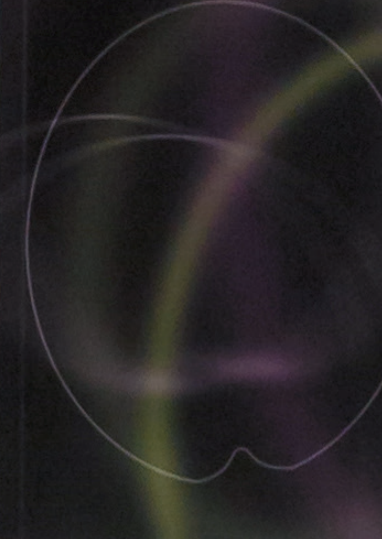
Printed in the United States of America

This journal is published weekly and is available online at neurology.org



Volume 366

JO
NE
S



nature

THE INTERNATIONAL WEEKLY JOURNAL OF SCIENCE

Science in China

Money, ambition and innovation
in the research superpower PAGE 451



NEUROCRITIC

A Journal of Acute and Emergency C

Editor-in Chief: Eelco F.M. Wijdicks, MD, PhD



PREISE & AUSZEICHNUNGEN

2015 Lukas Bunse - *Andreas Zimperich Preis* ● Theresa Bunse - *Richtzenhein Preis*
● Werner Hacke - *Ehrenmitgliedschaft der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)* ● Claudia Moderow - *Posterpreis der Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin (ANIM)* ● Wolfgang Wick - *Deutscher Krebspreis (Translatinaler Teil)* *2016* Julian Bösel - *Hans Georg Mertens Preis der DGNI und DGN* ● Werner Hacke - *Ehrendoktorwürde der Universität Debrecen/Ungarn* ● Werner Hacke - *Ehrenmitgliedschaft der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)* ● Matthias Osswald - *IZN Chica and Heinz Schaller Young Investigator Neuroscience Award* ● Peter Schneider - *Heisenberg-Stipendium der DFG*

HABILITATIONEN & PROFESSUREN

2015 Solveig Horstmann ● Lars Kellert ● Michael Platten (*W3 Professur Neuroimmunologie*) Markus Weiler ● Antje Wick *2016* Simon Nagel (*Außerplanmäßige Professur*) ● Julian Bösel (*Außerplanmäßige Professur*)

PROMOTIONEN

2015 Martin Andermann (UKL) Jonas Blaes (DKFZ) ● Yvonne Hook (UKL) ● Melanie Keil (DKFZ) ● Caroline Pilz (DKFZ) ● Chiara Redaelli (DKFZ) ● Max Schliesser (DKFZ), Franziska Schrader (UKL) ● Marijana Schumacher (UKL) ● Marcia Spindler (UKL) *2016* Lukas Bunse (DKFZ) ● Tobias Kessler (DKFZ/UKL)

FACHARZTANERKENNUNGEN

2015 Christoph Gumbinger ● Mirjam Korporal-Kuhnke ● Sarah-Maria Löw ● Christian Hametner *2016* Christiane Grimm ● Jonabelle Jansen ● Manja Kloss



14. KONTAKTE

POSTANSCHRIFT

ABTEILUNG NEUROLOGIE UND POLIKLINIK

Neurologische Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

[www.klinikum.uni-heidelberg.de/
Willkommen.628.0.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Willkommen.628.0.html)

SEKRETARIATE

CHEFSEKRETARIAT PROF. DR. W. WICK

👤 Frau A. Groß, Frau S. Caruso
🕒 Montag – Freitag, 08:00- 17:00 Uhr
☎ +49 (0)6221- 56 70 75
📠 +49 (0)6221- 56 75 54
✉ [annette.gross@
med.uni-heidelberg.de](mailto:annette.gross@med.uni-heidelberg.de)
✉ [silvana.caruso@
med.uni-heidelberg.de](mailto:silvana.caruso@med.uni-heidelberg.de)

OBERARZT SEKRETARIAT

👤 Frau K. Krämer, Frau S. Pawletzki
🕒 Montag – Freitag, 07:30- 16:00 Uhr
☎ +49 (0)6221- 56 75 04
📠 +49 (0)6221- 56 54 61
✉ [katherina.kraemer@
med.uni-heidelberg.de](mailto:katherina.kraemer@med.uni-heidelberg.de)
✉ [simone.pawletzki@
med.uni-heidelberg.de](mailto:simone.pawletzki@med.uni-heidelberg.de)

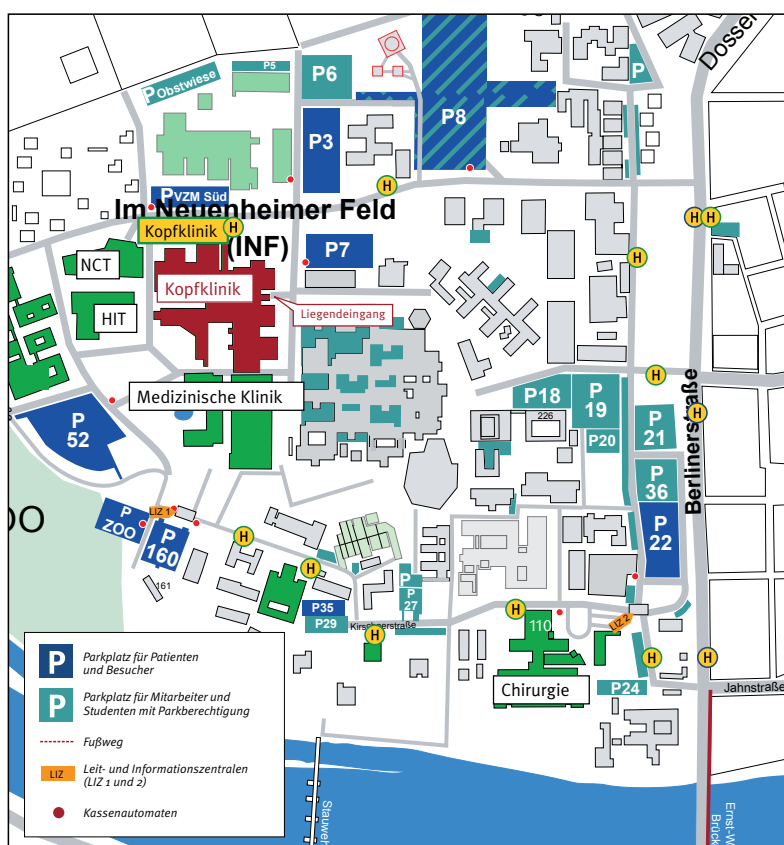
STATIONEN

<p>NEURO ONKOLOGISCHE STATION (N1)</p> <p>☎ +49 (0)6221-56 57 18 ☎ +49 (0)6221-56 58 36</p>	<p>STROKE UNIT (N5)</p> <p>☎ +49 (0)6221-56 78 42 ☎ +49 (0)6221-56 49 52</p>	<p>INTENSIV-STATION (N4)</p> <p>☎ +49 (0)6221-56 77 79 ☎ +49 (0)6221-56 46 71</p>
<p>STATION FÜR ALLGEMEINE NEUROLOGIE (N2)</p> <p>☎ +49 (0)6221-56 75 44 ☎ +49 (0)6221-56 58 36</p>	<p>NEUROLOGISCHE PRIVAT-STATION (N3)</p> <p>☎ +49 (0)6221-56 75 41 ☎ +49 (0)6221-56 58 36</p>	<p>PATIENTEN MANAGEMENT</p> <p>👤 Frau Franken ☎ +49 (0)6221-56 56 56 ☎ +49 (0)6221-56 75 72</p>

AMBULANZEN

<p>NOTFALL AMBULANZ 🕒 24/7 ☎ +49 (0)6221 - 56 72 11 ☎ +49 (0)6221- 56 69 96/99 (Pforte der Kopfklinik) ☎ +49 (0)6221-56 22 55</p>			
<p>NEURO ONKOLOGISCHE AMBULANZ</p> <p>🕒 Montag – Freitag 08:00- 16:00 Uhr ☎ +49 (0)6221- 56 60 86 ☎ +49 (0)6221-56 85 09</p>	<p>NEURO ONKOLOGISCHE AMBULANZ Wahlleistungspatienten</p> <p>🕒 Montag – Freitag 08:00- 16:00 Uhr ☎ +49 (0)6221- 56 75 04 ☎ +49 (0)6221-56 54 61</p>	<p>NEURO VASKULÄRE AMBULANZ</p> <p>🕒 Montag – Freitag 08:00- 16:00 Uhr ☎ +49 (0)6221- 56 75 10 ☎ +49 (0)6221-56 68 12</p>	<p>NEURO VASKULÄRE AMBULANZ Wahlleistungspatienten</p> <p>🕒 Montag – Freitag 08:00- 16:00 Uhr ☎ +49 (0)6221- 56 76 00 ☎ +49 (0)6221-56 76 02</p>
<p>AMBULANZ FÜR ALLGEMEINE NEUROLOGIE</p> <p>🕒 Montag – Freitag 08:00- 16:00 Uhr ☎ +49 (0)6221- 56 75 10 ☎ +49 (0)6221- 56 68 12 ✉ neuro.ambulanz@med.uni-heidelberg.de</p>	<p>AMBULANZ FÜR ALLGEMEINE NEUROLOGIE Wahlleistungspatienten</p> <p>🕒 Montag – Freitag 07:30 - 16:00 Uhr ☎ +49 (0)6221- 56-75 04 ☎ +49 (0)6221-56 54 61</p>	<p>ELEKTRO PHYSIOLOGIE</p> <p>🕒 Montag – Freitag 08:00- 16:00 Uhr ☎ +49 (0)6221-56 75 24</p>	<p>NEURO SONOLOGIE</p> <p>🕒 Montag – Freitag 08:00- 16:00 Uhr ☎ +49 (0)6221-56 75 10</p>

LAGEPLAN & ANREISE



ANREISE MIT DEM AUTO

Von der Autobahn A5 kommend wechseln Sie bitte am Autobahnkreuz Heidelberg, von der A6 kommend am Kreuz Mannheim auf die A656 in Richtung Heidelberg. Am Ende der Autobahn biegen Sie links ab Richtung Neuenheim/Universitätsklinikum und nach ca. 100m rechts auf die Vangerowstraße. Nach weiteren ca. 350m der Straßenführung nach links (Iqbal-Ufer) fahren Sie unter der Neckarbrücke (Ernst-Walz-Brücke) hindurch und anschließend sofort rechts auf die Brücke und überqueren den Neckar. Sie befinden sich nun auf der Berliner Straße, links liegt der Campus Neuenheimer Feld. Biegen Sie bitte an der Straßenbahnhaltestelle „Technologiepark“ nach links auf die Straße Im Neuenheimer Feld ein. Nach ca. 700m (unmittelbar hinter der zweiten Kreuzung) befindet sich links die Kopfklinik (Im Neuenheimer Feld 400), der Haupteingang liegt zur Straße hin. Parkplätze in unmittelbarer Nähe zur Klinik sind ausgeschildert.

Bitte nehmen Sie den Aufzug links hinter der Eingangshalle in die Ebene O1. Nach links aus dem Aufzug aussteigen und ca. 20m den langen Gang geradeaus gehen bis zum großem Ambulanz-Hauptflur. Auf der linken Seite befindet sich die Leitstelle unserer neurologischen Ambulanz, von wo aus man Sie zu den Untersuchungsräumen weiterleiten wird.

ANREISE MIT ÖFFENTLICHEN VERKEHRSMITTELN

Straßenbahnlinien 21 und 24 Haltestelle „Jahnstraße“: Zum Umstieg auf die Buslinie 32 gehen Sie bitte von der Straßenbahnhaltestelle aus auf der Jahnstraße ins Neuenheimer Feld hinein. Die Bushaltestelle befindet sich nach ca. 30m auf der rechten Straßenseite.
 Haltestelle „Technologiepark“: Umstieg auf Buslinien 31 und 37 an derselben Haltestelle
Buslinien 31, 32 und 37 Haltestelle „Kopfklinik“: Die Haltestelle befindet sich unmittelbar vor dem Haupteingang der Kopfklinik.

15. IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Neurologische Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg

[www.klinikum.uni-heidelberg.de/
Neurologische-Klinik.106839.0.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Neurologische-Klinik.106839.0.html)

REDAKTION

Wolfgang Wick
Maja Zenz

FOTOS

Philip Benjamin
www.pbenj.com

GRAPHIK DESIGN

Sonja Hansen
atelier-sonjahansen-de

DRUCK

City-Druck Heidelberg
www.city-druck.de

STAND

November 2016

