



Forschungs- und Behandlungszentrum für Seltene Neurodegenerative Erkrankungen

Klinik für Neurologie (Univ.-Prof. Dr. J. B. Schulz)

Ansprechpartner für das Zentrum für Seltene Neurodegenerative Erkrankungen
(Univ.-Prof. Dr. K. Reetz)

Institut für Humangenetik (Univ.-Prof. Dr. K. Zerres)

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik (Univ.-Prof. Dr. F. Schneider)

Ansprechpartner für die Huntington-Ambulanz (Prof. Dr. T. Nickl-Jockschat)

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (Univ.-Prof. Dr. N. Wagner)

Sektion für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie (Univ.-Prof. Dr. M. Häusler)

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie (Univ.-Prof. Dr. M. Wiesmann)

Klinik für Nuklearmedizin (Univ.-Prof. Dr. F. Mottaghy)

Institut für Neuropathologie (Univ.-Prof. Dr. J. Weis)

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund.....	2
2. Indikationen.....	2
3. Interdisziplinärer Ansatz und Ziele.....	3
4. Verknüpfung von Krankenversorgung und Forschung.....	3
5. Verankerung in der Lehre.....	3
6. Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen.....	3
7. Klinik für Neurologie – Zentrum für Seltene Neurodegenerative Erkrankungen	4
8. Krankenversorgung.....	6
9. Interne Prozesse	7
10. Interdisziplinärer Ansatz - Beteiligte Kliniken und Institute	8

1. HINTERGRUND

Das Zentrum für Seltene Erkrankungen Aachen ZSEA wird von verschiedenen Forschungseinrichtungen und Kliniken getragen, die sich mit der Erforschung und Behandlung seltener Erkrankungen beschäftigen. Das hier vorgestellte Zentrum für Seltene Neurodegenerative Erkrankungen der Klinik für Neurologie gliedert sich in das Gesamtkonstrukt des ZSEA ein.

2. INDIKATIONEN

Das Zentrum konzentriert sich auf Erwachsene mit seltenen neurodegenerativen Erkrankungen. Dazu gehören verschiedene Bewegungsstörungen (z.B. autosomal-rezessiv vererbte Friedreich-Ataxie, spinocerebelläre Ataxien, autosomal-dominant vererbte Huntington-Erkrankung), aber auch seltene Demenzen (z.B. primäre progressive Aphasie bei frontotemporaler Demenz). Im Rahmen von dem europäischen Forschungsverbund European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies, kurz EFACTS, sehen wir auch Kinder und Jugendliche mit einer Friedreich Ataxie.

3. INTERDISZIPLINÄRER ANSATZ UND ZIELE

Die Diagnostik und Behandlung dieser Erkrankungen erfolgt in einem interdisziplinären Ansatz, wobei neben der Klinik für Neurologie, das Institut für Humangenetik, die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und die Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik beteiligt sind. Darüber hinaus findet eine enge Zusammenarbeit mit der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie und Klinik für Nuklearmedizin statt.

Wesentliches Element der Betreuung sind gemeinsame Konferenzen, Fortbildungsveranstaltungen und Sprechstunden sowie die systematische Erfassung der klinischen Daten in Registern.

Aufgaben des Zentrums für Seltene Neurodegenerative Erkrankungen sind die Stellung einer exakten Diagnose, die Entwicklung eines Therapiekonzeptes sowie die Optimierung der weiteren ärztlichen und nicht-ärztlichen Betreuung. Die wichtigsten Ziele sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Verzögerung bzw. die Vermeidung des Krankheitsfortschritts sowie die Behandlung von Komplikationen. Wenngleich für viele neurodegenerative Erkrankungen aktuell noch keine ursächliche Therapie möglich ist, können die verschiedenen Symptome dennoch symptomatisch pharmakologisch, aber auch mit einem nicht-pharmakologischen Ansatz mittels Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie sowie mit anderen Behandlungsformen gelindert werden.

4. VERKNÜPFUNG VON KRANKENVERSORGUNG UND FORSCHUNG

Die hier erhobenen Patientendaten werden laufend systematisch aufgearbeitet, um Informationen über die klinischen Verläufe zu gewinnen. Laufende Beobachtungsstudien, klinische und wissenschaftliche Studien werden angeboten.

5. VERANKERUNG IN DER LEHRE

Erkenntnisse aus der Krankenversorgung und der Forschung werden direkt in die verschiedenen Lehrformate des Modellstudiengangs Medizin an der RWTH Aachen übertragen.

6. ZUSAMMENARBEIT MIT PATIENTENORGANISATIONEN

Das Zentrum sucht den engen Kontakt mit Vereinigungen der Patientenselbsthilfe. Zu der Huntington-Selbsthilfegruppe in Aachen besteht bereits ein langjähriger und intensiver Kontakt.

7. KLINIK FÜR NEUROLOGIE – ZENTRUM FÜR SELTENE NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. B. Schulz; Ansprechpartnerin: Univ.-Prof. Dr. K. Reetz)

Als Klinik der Maximalversorgung bietet die Neurologische Klinik alle notwendigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren der Neurologie für ambulante und stationäre Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen an.

Neben der klinisch-neurologischen Basisuntersuchung stehen zur weiteren Diagnostik neuropsychologische Testbatterien, Nervenwasseruntersuchung mit Neurodegenerationsmarkern, elektrophysiologische Untersuchungen sowie strukturelle und funktionelle bildgebende Verfahren zur Verfügung. In enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik finden molekulargenetische Testungen, in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuropathologie, u.a. Hautbiopsien statt. Zur erweiterten Diagnostik und für akut erkrankte Patienten besteht die Möglichkeit der stationären Aufnahme in der Klinik für Neurologie. Befundbesprechungen und Verlaufskontrollen finden in den entsprechenden Spezialambulanzen statt.

Wir nehmen mit dem Zentrum für Seltene Neurodegenerative Erkrankungen der Neurologischen Klinik aktiv an verschiedenen internationalen und nationalen Registern und Netzwerken teil (u.a. Europäischer Forschungsverbund European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies [EFACTS, www.e-facts.eu]; weltweite, prospektive Registerstudie in einer globalen Kohorte mit der Huntington-Krankheit [ENROLL-HD, www.enroll-hd.org]. Wir sind ebenso an verschiedenen klinischen Studien beteiligt (u.a. bei Patienten mit einer Huntington-Erkrankung, Phase IIa, Phase II).

Regelmäßig finden interdisziplinäre Patientenbesprechungen in der Neurologischen Klinik sowie neuroradiologische Besprechungen in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie und nuklearmedizinische Besprechungen statt. Darüber hinaus finden auf nationaler und europäischer Ebene regelmäßige Treffen zum klinischen Austausch und Besprechung laufender Beobachtungsstudien statt. Klinische Zertifizierungen wie zum Beispiel das UHDRS Motor Rater Training finden jährlich statt.

Wissenschaftlich ist das Zentrum für Seltene Neurodegenerative Erkrankungen eng sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene eng eingebunden. Schwerpunkte sind u.a. unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz der Europäische Forschungsverbund European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies [EFACTS]. Univ.-Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz, Direktor der Klinik für Neurologie und Sprecher des Zentrums für Seltene Erkrankungen Aachen (ZSEA), leitet das Patientenregister und die Studie zum natürlichen Verlauf der Erkrankung. Zusammen mit dem Expertenteam der Uniklinik RWTH

Aachen wurden die Daten der prospektiven EFACTS-Querschnittserhebung Anfang 2015 publiziert (Reetz *et al.*, 2015). In einem weiteren Schwerpunkt zu spinocerebellären Ataxie Erkrankungen konnten im Rahmen der Ataxia Study Group [www.ataxia-study-group.net] relevante Bildgebungsstudien zum Verlauf der Erkrankung bei den SCA1, 3 und 6 (Reetz *et al.*, 2013) und ersten morphometrischen Veränderungen im präklinischen Stadium gewonnen werden (Jacobi *et al.*, 2013). Die Arbeitsgruppe "Bildgebung bei Neurodegenerativen Erkrankungen" von Univ.-Prof. Dr. Kathrin Reetz beschäftigt sich intensiv mit multimodalen MRT-Methoden bei neurodegenerativen Erkrankungen [zum Beispiel (Reetz *et al.*, 2012, Reetz *et al.*, 2012, Werner *et al.*, 2014)]. Zudem besteht im Rahmen der Jülich Aachen Research Alliance (JARA-Brain) eine enge Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum in Jülich.

Wichtigste Publikationen zu Seltenen Neurodegenerativen Erkrankungen der letzten 5 Jahre:

1. Jacobi H, Reetz K, du Montcel ST, Bauer P, Mariotti C, Nanetti L, et al. Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 in the longitudinal RISCA study: analysis of baseline data. *The Lancet Neurology*. 2013;12(7):650-8.
2. Reetz K, Costa AS, Mirzazade S, Lehmann A, Juzek A, Rakowicz M, et al. Genotype-specific patterns of atrophy progression are more sensitive than clinical decline in SCA1, SCA3 and SCA6. *Brain : a journal of neurology*. 2013;136(Pt 3):905-17.
3. Reetz K, Dogan I, Costa AS, Dafotakis M, Fedosov K, Giunti P, et al. Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data. *The Lancet Neurology*. 2015.
4. Reetz K, Dogan I, Rolfs A, Binkofski F, Schulz JB, Laird AR, et al. Investigating function and connectivity of morphometric findings--exemplified on cerebellar atrophy in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *NeuroImage*. 2012;62(3):1354-66.
5. Reetz K, Romanzetti S, Dogan I, Sass C, Werner CJ, Schiefer J, et al. Increased brain tissue sodium concentration in Huntington's Disease - a sodium imaging study at 4 T. *NeuroImage*. 2012;63(1):517-24.
6. Werner CJ, Dogan I, Sass C, Mirzazade S, Schiefer J, Shah NJ, et al. Altered resting-state connectivity in Huntington's disease. *Human brain mapping*. 2014;35(6):2582-93.

8. KRANKENVERSORGUNG

Prozessbeschreibung

Anmeldung

Die Terminvereinbarung erfolgt bei Frau Jutta Schmitz in der Zeit von 09:00-14:00 montags bis donnerstags unter der Telefonnummer +49 241 80 89605.

Die Amulanztermine finden in der Poliklinik der Klinik für Neurologie (3. Etage, Leitstelle B3) der Uniklinik RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30 in 52074 Aachen statt.

Für eine Anmeldung wird ein Überweisungsschein von einem Facharzt für Neurologie und eine Krankenkasskarte benötigt. Wir weisen darauf hin, bitte alle wichtigen Vorbefunde, Berichte und Unterlagen sowie Bilder auf CD/DVD mitzubringen bzw. vorher zur Verfügung zu stellen.

Diagnose unbekannt – Erstvorstellung

Patienten mit seltenen Bewegungsstörungen (z.B. Verlangsamung, Koordinationsstörungen, Zittern, Veränderung der Körperhaltung, vermehrten Stürzen, usw.) und Gedächtnisstörungen melden sich entweder in der Neurologischen Klinik (ab 18 Jahre) oder in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (bis 17 Jahre) an. Die Patienten werden durch den Hausarzt oder niedergelassenen Kollegen an das Zentrum überwiesen. Hier erfolgt die Basisuntersuchung (z.B. klinisch-neurologische Untersuchung, Blutuntersuchung) sowie entsprechende Spezialuntersuchungen (z.B. neuropsychologische Testung, Nervenwasseruntersuchung, Kernspintomographie), die entweder bereits eine sichere Diagnosestellung erlauben oder aber die Notwendigkeit ergeben, weitere Fachgebiete zu Rate zu ziehen. Besteht der Verdacht auf einen genetischen Hintergrund der Erkrankung wird dem Betroffenen und der Familie ermöglicht, die genetische Beratung in Anspruch zu nehmen und ggf. eine molekulargenetische Klärung der Diagnose zu erhalten. Die Befunde der Patienten werden in regelmäßigen Konferenzen der beteiligten Kliniken und Institute besprochen.

Diagnose bekannt – Zweite Meinung

Nicht selten möchten Patienten überprüfen lassen, ob die auswärts gestellte Diagnose richtig ist, bzw. erweitert werden muss. Hier werden die Befunde gesichtet und nach Bedarf Zusatzuntersuchungen selbst durchgeführt oder beauftragt. Die Befunde werden mit den Partnern im Zentrum diskutiert und es wird die auswärts gestellte Diagnose entweder bestätigt oder revidiert. Es erfolgt dann eine ausführliche Beratung des Betroffenen.

Diagnose bekannt – Verlaufskontrolle

In diesen Fällen werden die verschiedenen Befunde in ihrem Verlauf dokumentiert und es erfolgt eine Einschätzung, ob neben den bisherigen Befunden zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind. Nach Bedarf werden weitergehende Untersuchungen selbst durchgeführt oder in Auftrag gegeben. Die Befunde werden in dem Patientenregister regelmäßig aktualisiert.

9. INTERNE PROZESSE

Fallkonferenzen

Regelmäßig finden interdisziplinäre Patientenbesprechungen statt. Jeder Fall, der neu aufgenommen wird, wird im Team besprochen. Darüber hinaus werden diejenigen Fälle besprochen, bei denen sich im Verlauf neue Fragen ergeben haben.

Patientenregister

Alle Patienten mit einer Friedrich-Ataxie werden in der Datenbank des Europäischen Forschungsverbundes European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies [E-FACTS, www.e-facts.eu] aufgenommen. Alle Patienten und Familien mit einer Huntington-Krankheit werden in der Datenbank der weltweiten, prospektiven Registerstudie in einer globalen Kohorte mit der Huntington-Krankheit [ENROLL-HD, www.enroll-hd.org] aufgezzeichnet. Alle anderen Erkrankungsgruppen werden in einer hausinternen Datenbank registriert. Alle Stammdaten und klinischen Informationen werden pseudonymisiert in einem geschützten Bereich erfaßt.

Enge Zusammenarbeit mit Patientenselbsthilfegruppen

Das Zentrum sucht den engen Kontakt mit Vereinigungen der Patientenselbsthilfe. Zu der Huntington-Selbsthilfegruppe in Aachen besteht bereits ein längjähriger und intensiver Kontakt (<http://www.huntington-hilfe.de/index.php/deutsch/Selbsthilfegruppen>). In diesem Jahr feiern wir gemeinsam im Rahmen eines nationalen Symposiums das 25-jährige Bestehen der Huntington-Selbsthilfegruppe. Darüber hinaus besteht ein enger Kontakt Deutschen Heredo-Ataxie Gesellschaft e.V. (DHAG, www.ataxie.de). Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz ist im Beirat der DHAG.

10. INTERDISZIPLINÄRER ANSATZ - BETEILIGTE KLINIKEN UND INSTITUTE

Das **Institut für Humangenetik** (Direktor: Univ.-Prof. Dr. K. Zerres) ist essentiell eingebunden in das Zentrum für Seltene Neurodegenerative Erkrankung. Insbesondere im Rahmen der humangenetischen Beratung u.a. bei der Huntington-Krankheit besteht hier eine sehr enger Austausch. Neben der neurologischen und humangenetischen Beratung für Risikoträger der Huntington-Krankheit wird die dritte Säule durch die **Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik** (Univ.-Prof. Dr. F. Schneider) vertreten. Klinischer Ansprechpartner ist Prof. Dr. T. Nickl-Jockschat. Neben der begleitenden Beratung steht hier die Diagnostik und Behandlung psychiatrischer Symptome bei der Huntington-Krankheit im Vordergrund.

Insbesondere im Bereich der Diagnostik und Behandlung bei Kindern und Jugendlichen mit einer Friedreich-Ataxie besteht eine enge Zusammenarbeit mit der **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Sektion für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie** (Direktor: Univ.-Prof. Dr. N. Wagner; Ansprechpartner: Univ.-Prof. Dr. M. Häusler).

Ein wesentlicher Bestandteil bei der Diagnostik und Differentialdiagnostik ist die zerebrale und spinale Bildgebung mittels der Magnet-Resonanz-Tomographie, die durch die **Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie** (Univ.-Prof. Dr. M. Wiesmann) geleistet wird. Es besteht hier ein enger Austausch zwischen den Kliniken. Es finden täglich neuroradiologisch-neurologische Konferenzen zur Besprechung und Diskussion der neuroradiologischen Bildgebung statt. Hinsichtlich funktioneller Bildgebung besteht eine enge klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit mit der **Klinik für Nuklearmedizin** (Univ.-Prof. Dr. F. Dr. Mottaghy), insbesondere im Bereich der Diagnostik und Differentialdiagnostik von Demenzen. Das Leistungsspektrum der molekularen Bildgebung (Positronenemissionstomographie (PET) und Single-Photonen-Emissionstomographie (SPECT)) umfasst neben der konventionellen Abbildung des zerebralen Glukosemetabolismus, die Darstellung des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems auch die Abbildung der Verteilung von beta-Amyloid Plaques. Mit der Errichtung der GMP-Radiopharmazie (Fertigstellung voraussichtlich 2016) wird das Spektrum sich noch erweitern.

Des Weiteren besteht eine enge klinische und wissenschaftliche Kooperation mit dem **Institut für Neuropathologie** (Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Weis). Das Institut für Neuropathologie der Uniklinik RWTH Aachen diagnostiziert und erforscht Krankheiten des Nervensystems und der Skelettmuskulatur und untersucht unter anderem Nerven-, Muskel- und Hautbiopsien sowie Liquor cerebrospinalis (Nervenwasser). Dabei werden histologische, immunhistochemische, elektronenmikroskopische, biochemische, zellbiologische und molekulargenetische Methoden angewendet.