



Behandlungs- und Forschungszentrum für Neuromuskuläre Erkrankungen

Klinik für Neurologie (Univ.-Prof. Dr. J. B. Schulz), Neuromuskuläre Ambulanz (Dr. B. Gess)

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (Univ.-Prof. Dr. N. Wagner), Sektion für Neuropädiatrie
und Sozialpädiatrie (Univ.-Prof. Dr. M. Häusler)

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

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

Inhaltsverzeichnis

1. Kurzfassung	3
2. Beteiligte Kliniken und Institute.....	4
3. Krankenversorgung	8
4. Interne Prozesse	9
5. Zusammenarbeit mit Patientenselbsthilfegruppen	9
6. Forschungsaktivitäten	9
7. Neuromuskuläre Erkrankungen in der Lehre	10

1. KURZFASSUNG

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 Neuromuskuläre Erkrankungen gliedert sich in das Gesamtkonstrukt des ZSEA ein.

Indikationen

Das Zentrum konzentriert sich auf Erwachsene und Kinder mit seltenen Erkrankungen des neuromuskulären Systems. Dazu gehören die verschiedenen erblichen und erworbenen Myopathien, PolyNeuropathien, myasthene Erkrankungen und Motoneuronenerkrankung.

Interdisziplinärer Ansatz und Ziele

Die Diagnostik dieser Erkrankungen erfolgt in einem interdisziplinären Ansatz, wobei neben der Klinik für Neurologie und der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin das Institut für Neuropathologie und das Institut für Humangenetik beteiligt sind. Wesentliches Element der Betreuung sind gemeinsame Konferenzen, Fortbildungsveranstaltungen und Sprechstunden und die systematische Erfassung der klinischen Daten in Registern.

Aufgaben des Zentrums für Neuromuskuläre 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 neuromuskuläre Erkrankungen aktuell noch keine ursächliche Therapie möglich ist, können die verschiedenen Symptome dennoch medikamentös, mittels Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie und mit anderen Behandlungsformen gelindert werden. Dazu arbeiten wir in unserer neuromuskulären Ambulanz multidisziplinär mit Kolleginnen und Kollegen aus unterschiedlichsten Bereichen zusammen.

Verknüpfung von Krankenversorgung und Forschung

Die hier erhobenen Patientendaten werden laufend systematisch aufgearbeitet, um Informationen über klinische Verläufe zu gewinnen. Die klinischen Daten werden mit den histopathologischen (Muskel-, Nerv- und/oder Hautbiopsie; Institut für Neuropathologie) oder genetischen Untersuchungsergebnissen (Institut für Humangenetik) korreliert. Zusätzlich wird anhand von Zell- oder Tiermodellen dieser Erkrankungen an Verbesserungen der Diagnostik und Therapie geforscht.

Verankerung in der Lehre

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

Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen

Das Zentrum sucht den engen Kontakt mit Vereinigungen der Patientenselbsthilfe. Hierzu gehört insbesondere die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) und die Deutsche Myasthenie Gesellschaft (DMG).

2. BETEILIGTE KLINIKEN UND INSTITUTE

Klinik für Neurologie - Neuromuskuläre Ambulanz

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. B. Schulz; Ansprechpartner: Dr. B. Gess)

Als Klinik der Maximalversorgung bietet die Klinik für Neurologie alle notwendigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren der Neurologie für ambulante und stationäre Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen an. Insbesondere für die Diagnostik der Neuromuskulären Erkrankungen stehen mehrere Einheiten zur Elektrophysiologie (Nervenleitgeschwindigkeitsuntersuchung, Elektromyographie, repetitive Reizungsuntersuchung, transkranielle Magnetstimulation, evozierte Potentiale) in der Klinik für Neurologie zur Verfügung. Im Rahmen unserer Neuromuskulären Ambulanz führen wir bei den Patienten mit einer Chronisch Inflammatorischen Demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) oder einer Multifokalen Motorischen Neuropathie (MMN) die intravenösen Behandlung mit Immunglobulinen ambulant durch. Auch die intravenösen Enzyersatztherapien bei z.B. Morbus Fabry oder Morbus Pompe können hier ambulant verabreicht werden. Für akut erkrankte Patienten, z.B. bei myasthener Krise, Guillain-Barré Syndrom (GBS), Miller-Fisher Syndrom (MFS) oder Myositis steht eine moderne Intensivstation zur Verfügung.

Wir nehmen mit der Neuromuskulären Ambulanz der Klinik für Neurologie aktiv an verschiedenen internationalen und nationalen Registern und Netzwerken teil (u.a. MD-Net, MitoRegister, CMT-Register, THAOS-Register). Wir sind ebenso an verschiedenen klinischen Studien beteiligt (u.a. bei Patienten mit Polyneuropathien, erblichen Neuropathien, CIDP, GBS).

Regelmäßig finden innerhalb unseres 'Neuromuskulären Zentrums Aachen' interdisziplinäre Patientenbesprechungen statt. Vierzehntägig wird zudem ein 'Muskel-Nerv-Seminar' zur Aus- und Weiterbildung interessierter Studierender und Assistenzärzte organisiert. Das Neuromuskuläre Zentrum in Aachen trägt das Gütesiegel der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke. Die ambulante Abrechnung erfolgt basierend auf §116b.

Wissenschaftlich kooperieren wir lokal und national/international mit verschiedenen Arbeitsgruppen, beispielsweise zu verschiedenen erblichen und erworbenen Myopathien und Neuropathien. Besondere Schwerpunkte der klinischen Forschung sind die hereditären Neuropa-

thien einschl. Charcot-Marie-Tooth-Neuropathien und Transthyretin-assoziierte Neuropathien, die entzündlichen Neuropathien und die neurobiologischen Grundlagen der Funktion des peripheren Nervensystems.

Ausgewählte Publikationen der letzten 5 Jahre:

1. Gess B, Baets J, De Jonghe P, Reilly MM, Pareyson D, Young P. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015.
2. Dohrn MF, Othman A, Hirshman SK, Bode H, Alecu I, Fähndrich E, u. a. Elevation of plasma 1-deoxy-sphingolipids in type 2 diabetes mellitus: a susceptibility to neuropathy? *Eur J Neurol.* Mai 2015; 22(5): 806-14, e55.
3. Gess B, Auer-Grumbach M, Schirmacher A, Strom T, Zitzelsberger M, Rudnik-Schöneborn S, u. a. HSN1-related hereditary neuropathies: novel mutations and extended clinical spectrum. *Neurology.* 4. November 2014; 83(19): 1726-32.
4. Gess B, Schirmacher A, Boentert M, Young P. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. *Neuromuscul Disord NMD.* August 2013; 23(8): 647-51.
5. Dohrn MF, Röcken C, De Bleecker JL, Martin J-J, Vorgerd M, Van den Bergh PY, u. a. Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *J Neurol.* Dezember 2013; 260(12): 3093-108.
6. Gess B, Röhr D, Fledrich R, Sereda MW, Kleffner I, Humberg A, u. a. Sodium-dependent vitamin C transporter 2 deficiency causes hypomyelination and extracellular matrix defects in the peripheral nervous system. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 23. November 2011; 31(47): 17180-92.
7. Gess B, Jeibmann A, Schirmacher A, Kleffner I, Schilling M, Young P. Report of a novel mutation in the PMP22 gene causing an axonal neuropathy. *Muscle Nerve.* April 2011; 43(4): 605-9.

Für eine umfassendere Publikationsliste siehe:

<http://www.ukaachen.de/kliniken-institute/klinik-fuer-neurologie/forschung-lehre/forschung-in-der-neurologie/forschungsgruppe-gess.html>

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Sektion für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. N. Wagner; Ansprechpartner: Univ.-Prof. Dr. M. Häusler)

In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin können Kinder und Jugendliche mit den verschiedensten Neuromuskulären Erkrankungen vom Neugeborenen- bis zum Adoleszentenalter untersucht und behandelt werden. Die diagnostischen Optionen umfassen elektrophysiologische Verfahren (EMG, NLG, AEP, VEP), die Untersuchung von Muskel- und Nervengewebe (in Kooperation mit dem Institut für Neuropathologie) sowie die humangenetische Diagnostik und Beratung (Kooperation mit dem Institut für Humangenetik). Unser Behandlungsspektrum umfasst die Therapie akut kranker und beatmungspflichtiger Patienten auf der Intensivstation der Kinderklinik (Guillain-Barré-Syndrom), die Behandlung akut kranker Patienten auf der Neurologischen Kinderstation (Ki04) sowie die Langzeitbetreuung in der Neuropädiatrischen Hochschulambulanz bzw. im Sozialpädiatrischen Zentrum. Beispielsweise bieten wir im Sozialpädiatrischen Zentrum eine spezielle neuroorthopädische Sprechstunde (Kooperation mit der Klinik für Orthopädie), eine humangenetische Sprechstunde (Kooperation mit dem Institut für Humangenetik), psychologische Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung sowie eine Palliativbetreuung bei schwersten Krankheitsverläufen an.

Ausgewählte Publikationen der letzten 5 Jahre:

1. Roos A, Weis J, Korinthenberg R, Fehrenbach H, Häusler M, Züchner S, Mache C, Hubmann H, Auer-Grumbach M, Senderek J. Inverted formin 2-related Charcot-Marie-Tooth disease: extension of the mutational spectrum and pathological findings in Schwann cells and axons. *J Peripher Nerv Syst.* 2015 Feb
2. Funk F, Ceuterick-de Groote C, Martin JJ, Meinhardt A, Taratuto AL, De Bleecker J, Van Coster R, De Paepe B, Schara U, Vorgerd M, Häusler M, Koppi S, Maschke M, De Jonghe P, Van Maldergem L, Noel S, Zimmermann CW, Wirth S, Isenmann S, Stadler R, Schröder JM, Schulz JB, Weis J, Claeys KG. Morphological spectrum and clinical features of myopathies with tubular aggregates. *Histol Histopathol.* 2013 Aug;28(8):1041-54.
3. Nolte KW, Trepels-Kottek S, Honnef D, Weis J, Bien CG, van Baalen A, Ritter K, Czermin B, Rudnik-Schöneborn S, Wagner N, Häusler M. Early muscle and brain ultrastructural changes in polymerase gamma 1-related encephalomyopathy. *Neuropathology.* 2013 Feb;33(1):59-67.
4. Scholl UI, Choi M, Liu T, Ramaekers VT, Häusler MG, Grimmer J, Tobe SW, Farhi A, Nelson-Williams C, Lifton RP. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Apr 7;106(14):5842-7.
5. Ramaekers VT, Häusler M, Opladen T, Heimann G, Blau N. Psychomotor retardation, spastic paraplegia, cerebellar ataxia and dyskinesia associated with low 5-methyltetrahydrofolate in cerebrospinal fluid: a novel neurometabolic condition responding to folinic acid substitution. *Neuropediatrics.* 2002 Dec;33(6):301-8.

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. Wir untersuchen das bei neurochirurgischen Operationen entnommene Material, vor allem Hirntumoren, außerdem Nerven-, Muskel- und Hautbiopsien, Liquor cerebrospinalis (Nervenwasser) und Autopsiegewebe, sowie Tier- und Zellkulturmodelle neurologischer Krankheiten. Dabei werden histologische, immunhistochemische, elektronenmikroskopische, biochemische, zellbiologische und molekulargenetische Methoden angewendet. Degenerative Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems und der Muskulatur sowie die Neuroregeneration sind die Hauptforschungsgebiete des Instituts. Das Institut ist besonders spezialisiert auf die neuropathologische Diagnostik und Erforschung von Krankheiten des peripheren Nervensystems und der Muskulatur. Der Institutsdirektor leitet das Referenzzentrum für Neuromuskuläre Krankheiten bei der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN). Das Institut ist Mitglied des Deutschen Referenzzentrums für Erkrankungen des Zentralen Nervensystems (Brain-Net), des Deutschen ALS/MND-Netzwerks und des Deutschen CMT-Netzwerks.

Ausgewählte Publikationen der letzten 5 Jahre:

1. Filézac de L'Etang A, Maharjan N, Cordeiro Braña M, Ruegsegger C, Rehmann R, Goswami A, Roos A, Troost D, Schneider BL, Weis J, Saxena S. Marinesco-Sjögren syndrome protein SIL1 contributes to motoneuron subtype-selective ER stress and degeneration in fALS mice. *Nature Neurosci.* 2015 Feb; 18(2): 227-38.
2. Roos A, Buchkremer S, Kollipara L, Labisch T, Gatz C, Zitzelsberger M, Brauers E, Nolte K, Schröder JM, Kirschner J, Jesse CM, Goebel HH, Goswami A, Zimmermann R, Zahedi RP, Senderek J, Weis J. Myopathy in Marinesco-Sjögren syndrome links endoplasmic reticulum chaperone dysfunction to nuclear envelope pathology. *Acta Neuropathol.* 2014 May; 127(5): 761-77.
3. Prause J*, Goswami A*, Katona I, Roos A, Schnizler M, Bushuven E, Dreier A, Buchkremer S, Johann S, Beyer C, Deschauer M, Troost D, Weis J. Altered localization, abnormal modification and loss of function of Sigma receptor-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet.* 22(8): 1581-600, 2013 *Equal contribution
4. Weis J*, Katona I*, Müller-Newen G, Sommer C, Necula G, Hendrich C, Ludolph AC, Sperfeld A-D. Small fiber neuropathy in ALS patients. *Neurology.* 76(23): 2024-9, 2011 *Equal contribution
5. Bremer J, Baumann F, Tiberi C, Wessig C, Fischer H, Schwarz P, Steele AD, Toyka KV, Nave KA, Weis J, Aguzzi A. Axonal prion protein is required for peripheral myelin maintenance. *Nature Neurosci.* 13(3): 310-18, 2010

Für eine umfassendere Publikationsliste siehe:

<http://www.ukaachen.de/kliniken-institute/institut-fuer-neuropathologie/publications.html>

3. KRANKENVERSORGUNG

Prozessbeschreibung

Diagnose unbekannt – Erstvorstellung

Patienten mit neuromuskulären Beschwerden (z.B. Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Muskelschwund, Muskelversteifungen, Gefühlsstörungen, usw.) melden sich entweder in der Neuromuskulären Ambulanz der Klinik für Neurologie (ab 18 J) oder in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (bis 17 J) an. Die Patienten werden durch den Hausarzt oder niedergelassenen Kollegen ans Zentrum überwiesen.

Hier erfolgt die Basisuntersuchung (z.B. klinisch-neurologische Untersuchung, Blutuntersuchung) sowie entsprechende Spezialuntersuchungen (z.B. Elektrophysiologie, Muskel-, Nerv- und/oder Hautbiopsie, 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 – 2. Meinung

Nicht selten möchten Patienten überprüfen lassen, ob die auswärts gestellte Diagnose richtig ist, bzw. erweitert werden muss. Die Patienten melden sich entweder in der Neuromuskulären Ambulanz der Klinik für Neurologie (ab 18 J) oder in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (bis 17 J) an. 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 morphologischen und funktionellen Befunde in ihrem Verlauf dokumentiert und es erfolgt eine Einschätzung ob neben den bisherigen zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind. Nach Bedarf werden weitergehende Untersuchungen selbst durchgeführt oder in Auftrag gegeben.

4. INTERNE PROZESSE

Fallkonferenzen

Regelmäßig finden innerhalb unseres 'Neuromuskulären Zentrums Aachen' interdisziplinäre Patientenbesprechungen statt. Ebenso regelmäßig erfolgen Fallkonferenzen innerhalb des 'Aachen-Maastricht Neuromuscular Center' gemeinsam mit unseren neuromuskulär tätigen Kolleginnen und Kollegen der Uniklinik Maastricht. Innerhalb des Muskelzentrums Nordrhein der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) werden ebenso dreimonatlich Patientenbesprechungen durchgeführt, wobei die Meinung und Expertise weiterer Kollegen außerhalb unseres Zentrums befragt wird. Diese Fallkonferenzen werden aufgrund ihres Fortbildungscharakters bei der Ärztekammer als Fortbildungsveranstaltungen angemeldet und zertifiziert.

5. ZUSAMMENARBEIT MIT PATIENTENSELBSTHILFEGRUPPEN

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)

Deutsche Myasthenie Gesellschaft (DMG)

6. FORSCHUNGSAKTIVITÄTEN

Klinik für Neurologie

Wissenschaftlich kooperieren wir national und international mit verschiedenen Arbeitsgruppen, beispielsweise zu verschiedenen erblichen und erworbenen Myopathien und Neuropathien. Besondere Schwerpunkte der klinischen Forschung sind die Strukturmyopathien einsch. myofibrillären Myopathien und kongenitalen Myopathien, Muskeldystrophien, autoimmun-bedingten entzündlichen Myopathien und Myasthenien, hereditäre Neuropathien einsch. Charcot-Marie-Tooth-Neuropathien und Transthyretin-assoziierte Neuropathien. Es handelt sich um klinische Forschungsprojekte, wobei neue klinisch-pathologisch-genetischen Entitäten charakterisiert und beschrieben werden oder Genotyp-Phänotyp Korrelationen durchgeführt werden. Ziel unserer neurowissenschaftlichen Forschungsarbeit ist es, ein besseres pathophysiologisches Verständnis neuromuskulärer Erkrankungen und ggf. neue Erkenntnisse zur Therapiemöglichkeiten zu gewinnen.

Institut für Neuropathologie

Hauptziel unserer Forschung ist es, die Pathomechanismen neuromuskulärer und neurodegenerativer Krankheiten zu verstehen und damit Ansatzpunkte für eine verbesserte Diagnostik und Therapie zu etablieren. Hauptfokus unserer aktuellen Arbeiten ist die Pathologie des Endoplasmatischen Retikulums und die Veränderungen der Autophagie und verwandter Prozesse bei diesen Erkrankungen. Wir kombinieren in einem integrativen, translationalen Ansatz Methoden der zellbiologischen Grundlagenforschung an Zellkultur- und Mausmodel-

len mit klinisch-neuropathologischen Untersuchungen an den Biopsie- und Autopsiegeweben von Patienten und haben in diesem Bereich Kooperationen mit in- und ausländischen Partnern aufgebaut. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen an Serien von Fällen neuromuskulärer Krankheiten werden in Kooperation mit mehreren klinischen und humangenetischen Partnerinstitutionen durchgeführt. Unsere Forschungsarbeiten werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) und der Initiative Therapieforschung ALS unterstützt

7. NEUROMUSKULÄRE ERKRANKUNGEN IN DER LEHRE

Das Medizinstudium an der RWTH Aachen ist in Form eines Modellstudiengangs etabliert. Wesentliche Elemente dieses Studiengangs sind die frühe Einführung in klinische Fragestellung und damit die Aufhebung der Trennung von Vorklinik und Klinik sowie der interdisziplinäre Unterricht unter Verzicht auf Fächergrenzen. So erfolgt der klinische Unterricht unter dem Aspekt von Organsystemen. Die neuromuskulären Erkrankungen sind in mehreren Qualifikationsprofile, Seminare und Blockunterricht als Thema integriert. Als Beispiel wird vierzehntägig das 'Muskel-Nerv-Seminar' zur Aus- und Weiterbildung interessierter Studierender und Assistenzärzte organisiert.