

Jahresbericht 2020 des Neuromuskulären Zentrums Ulm

Als erstes an einer Universität eingerichtetes Muskelzentrum Deutschlands wurde das Muskelzentrum Ulm 1993 gegründet. Es ist ein fest installiertes Bindeglied in der klinischen Betreuung (Diagnostik und Therapie) von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen sowie der Erforschung dieser Krankheitsbilder. Hauptschwerpunkte bilden motorische Systemdegenerationen (ALS, SMA), die hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP), Krankheiten des Muskels (Myopathien, Myotonien, periodische Lähmungen, Muskeldystrophien, Myositiden) und die Anlage zu maligner Hyperthermie (MH). Die Einrichtung ist Mitglied im European Consortium of Respiratory Insufficiency, in BMBF Netzwerken MND-Net zu Motoneuronerkrankungen und IonNeurONet zu Ionenkanalerkrankungen, im ALS-FTLD-Register Schwaben, in der European MH Group, im mitoNET und im Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE) Ulm.

A. Personelle Veränderungen

Sprecher: OÄ PD Dr. A. Rosenbohm

Stellvertreter: OA Prof. Dr. J. Dorst

B. Betreuungsstrukturen

Das NMZU hat eine virtuelle Struktur mit verschiedenen Eintrittspforten für Patienten. Zentral für die Versorgung ist das Universitäts- und Rehabilitationskrankenhaus Ulm (RKU) mit der Universitätsklinik für Neurologie. Diese bietet 102 Akut-Betten (einschließlich Frührehabilitation, Phase B und Intensivstation) sowie derzeit 40 Betten Phase C und D Rehabilitation. Es wird ein differenziertes und auf die Patientenbedürfnisse abgestimmtes Behandlungskonzept von der akutstationären Therapie bis zur rehabilitativen Versorgung in einem Haus angeboten. Sämtliche apparativen Untersuchungsverfahren einschließlich der kompletten radiologischen Diagnostik wie Magnetresonanztomographie (= Kernspintomographie), Computertomographie und Röntgendiagnostik stehen der Klinik zur Verfügung. Nachstationär werden Patienten in unserer neurologischen Hochschulambulanz in Spezialsprechstunden betreut. Insgesamt werden am NMZU Patienten vor allem durch Spezialsprechstunden und -laboratorien im RKU, im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ), an regionalen Lehrkrankenhäusern und engagierten Praxen betreut. Aufgrund der Pandemiesituation wurden viele medizinische und sozialmedizinische Anfragen zum Umgang mit COVID19 durchgeführt und eine Telefonsprechstunde etabliert. Die aktualisierten Verantwortlichkeiten und Kontaktdaten sind wie folgt.

Spezialsprechstunden:

Neuromuskuläre Ambulanz: OÄ PD Dr. A. Rosenbohm, Dr. A. Wassner, Dr. T. Fangerau, Dr. D. Urban, Dr. S. Michels, Dr. K. Kandler, Dr. S. Witzel, RKU, Tel.: 0731-500-63003

Ambulanz für Schluckstörungen: OÄ Dr. R. Kassubek, RKU, Tel.: 0731-177-5580

Sprechstunde für Motoneuronerkrankungen: Prof. Dr. A.C. Ludolph, Prof. Dr. J. Dorst, Dr. U. Weiland, Dr. E. Langer, Dr. T. Fangerau, Dr. W. Ruf, Dr. S. Witzel, Dr. F. Greiner, Dr. K. Kandler, Dr. S. Michels. RKU, Tel.: 0731-500-630036

SMA-Sprechstunde: Prof. Dr. A. C. Ludolph, Dr. med. univ. Z. Uzelac, Dr. C. Wurster; RKU, Tel.: 0731 500 63036

Sprechstunde für Mitochondriopathien: OÄ PD Dr. A. Rosenbohm, Dr. D. Urban, Dr. K. Lindenberg, RKU, Tel.: 0731-500-63003

Kindersprechstunde: OÄ Dr. R. Taurman, Orthopädische Universitätsklinik im RKU: Tel.: 0731-177-2000

Skoliosesprechstunde: OÄ Dr. Carolin Melcher, Orthopädische Universitätsklinik im RKU: Tel.: 0731-177-2000

Spezialsprechstunden für Kinder und Jugendliche im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) inkl. Elektro-physiologie:

Komm. Leitung OA Dr. B. Winter, Tel.: 0731-500-57010

Neuroorthopädische Sprechstunde: Fr. Dr. R. Taurman/Orthopädie, Dr. B. Winter

Sport- und Rehabilitationsmedizinambulanz: Prof. Dr. J. M. Steinacker, Tel.: 0731-500-45301

Sprechstunde für invasiv beatmete Patienten im RKU: Dr. K. Wollinsky (OA i.R.) Tel 0731 177 5576, kurt.wollinsky@rku.de (CA Anästhesie Dr. Winkelmann)

Muskelsprechstunde Neurologische Praxis Ulm: Prof. Dr. H. Schreiber, Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis Drs. Schreiber, Krauss, Kornhuber, Cepek & Rau, Tel.: 0731-65665

Muskelsprechstunde Sigmaringen: PD Dr. O. Neuhaus, SRH Kliniken Landkreis Sigmaringen, Tel.: 07571-100-2483

Neuromuskuläre Sprechstunde Singen: Prof. Dr. C. Neusch, EMSA-Zentrum für Neurologie, Psychiatrie, Neuroradiologie, Tel.: 07731-959910 / -959937

Speziallaboratorien:

Elektrodiagnostiklabor: OÄ Dr. R. Gastl, RKU, Tel.: 0731-177-1571

Genetische Beratung/Molekulargenetische Diagnostik: Prof. Dr. R. Siebert, Univ. Ulm, Tel.: 0731-500-65401, fachgebundene genetische Beratung: Frau Dr. Weiland, RKU, Tel.: 0731 500 63036

Genetische Beratung: Dr. K. Mehnert, Genetikum Neu-Ulm, Tel.: 0731-984900

Muskellabor: OÄ PD Dr. A. Rosenbohm, RKU, Tel.: 0731-177-1518

Molekulargenetische Diagnostik: Dr. D. Gläser, Genetikum Neu-Ulm, Tel.: 0731-984900

C. Neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten

Wir bieten im Rahmen unserer tagesklinischen Betreuung von Muskelpatienten eine Substitutionstherapie für M. Pompe an (inkl. Heiminfusion).

Des Weiteren konnten 2020 mehrere Publikationen unter Federführung von Prof. Ludolph, Prof. Otto die Aussagekraft von Neurofilamenten als praktisch anwendbare Biomarker der ALS weiter herausarbeiten. Auch konnten neue Biomarker sowie auch der molekulare Mechanismus neuer pathogenetisch und diagnostisch relevanter ALS-Krankheitsgene identifiziert werden.

Im Hinblick auf neue Therapien sind besonders die sogenannten Antisense-Oligonukleotide herauszuheben (s.u.).

Die DFG-finanzierte IIT-Studie aus Ulm mit hochkalorischer, fettreicher Nahrungsergänzung zur Behandlung der ALS (LIPCAL) wurde abgeschlossen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verbesserung des Überlebens für Patienten mit raschem Krankheitsverlauf, eine Verringerung der Progressionsrate während der Intervention und eine Abnahme der Neurofilamente als prognostischer Biomarker in der Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo (Ludolph, Dorst et al., Ann Neurol 2020; Dorst et al., JNNP 2020)

D. Laufende Diagnostik- und Therapiestudien

An diagnostischen Studien wurde die Wertigkeit der kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen mit einer möglichen Herzmuskelbeteiligung untersucht. Kardio-MRT Studien wurden bei Kennedy-Syndrom durchgeführt (PD Dr. Rosenbohm, PD Dr. Buckert, Prof. Dr. Ludolph). Ergebnisse werden gerade zur Veröffentlichung vorbereitet, es zeigten sich EKG- und MRT-Veränderungen des Herzmuskels, die auf eine leichtgradige Herzbeteiligung hinweisen.

Im Anwendungsbereich der MRT-Bildgebung wurde durch die Neuroimaging-Arbeitsgruppe (Prof. Kasubek, Prof. Müller) die Etablierung der MRT-basierten Diffusionstensorbildgebung (DTI) bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) weiterentwickelt. Bei der ALS und ihren Phänotypen (der Progressiven Muskelatrophie (PMA), der Primären Lateralsklerose (PLS) und der progressiven Bulbärparalyse (PBP) kann mittels *in vivo* DTI-Techniken ein neuropathologisches zerebrales Krankheitsstadium (Propagationsschema nach Braak) individuell zugeordnet werden. Mit dieser Methodik konnte eine Beteiligung der kortikoefferenten Trakte entsprechend dem Braakschen *in vivo*-Propagations-Konzept speziell bei familiärer *C9orf72*-assoziiertes ALS nachgewiesen werden, wohingegen bei anderen Genotypen der ALS (*SOD1*) dieses Propagationsschema nicht nachgewiesen wurde.

Ein weiterer MRT-basierter Ansatz ist die Entwicklung der mikrotextrbasierten Analyse des Corpus Callosum (CC) als komplementärem biologischen Marker. Es zeigten sich Assoziationen der beiden Techniken, traktbasierte DTI Analyse und Mikrotextranalyse, speziell bei der Anwendung auf den Phänotyp der PLS mit Beteiligung des CC-Segmentes III. Die Erweiterung dieser Technik im Rahmen einer großen Querschnitts- wie auch Longitudinalstudie auf Patienten mit ALS einschließlich weiterer ALS Phänotypen befindet sich in Bearbeitung.

Wir nehmen an der TRAMM Studie (hereditäre Amyloidneuropathie mit kardialer Manifestation) teil (Dr. Urban, Dr. Lindenberg).

Therapiestudien

Ulmer ALS-Studienzentrum: Die von Biogen gesponserte Multicenter-Studie mit Antisense-Oligonukleotiden (ASO) zur Behandlung von Patienten mit einer *SOD1*-Mutation wurde weitergeführt und steht kurz vor dem Abschluss. ASO werden intrathekal verabreicht, binden an mutierte mRNA und verhindern so die Synthese des mutierten Proteins. Mit Ergebnissen aus Teil C der Studie ist in 2021 zu rechnen. Erste Ergebnisse aus einer Interimsanalyse haben darauf hingewiesen, dass die ASO gegen mutierte *SOD1* tatsächlich den Krankheitsverlauf verlangsamen könnten (Miller et al. NEJM 2020).

ASO stellen einen vielversprechenden Therapieansatz für eine Vielzahl von neuromuskulären Erkrankungen dar.

Für die spinale Muskelatrophie (SMA) ist das ASO Nusinersen seit Mai 2017 für alle 5q-assoziierten Typen zugelassen. Am Standort Ulm wird das ASO für Patienten mit SMA sowohl in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin als auch der Klinik für Neurologie eingesetzt. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den Kollegen der Neuroradiologie und Orthopädie im RKU ist es möglich, auch Patienten mit komplexen Wirbelsäulenveränderungen (Skoliose, Spondylodese) bei dieser intrathekalen Therapie zu berücksichtigen. Neben der klinischen Versorgung stehen wissenschaftliche Untersuchungen im Fokus (beispielsweise Analyse von neurochemischen Markern, neuropsychologischen Besonderheiten, Lungenfunktion, Schluckdiagnostik, systemische nicht neuronale Veränderungen infolge der SMA), welche u.a. im Rahmen der MND-Netzwerk-Kooperation umgesetzt werden. An einer multizentrischen Evaluation der motorischen Funktion der adulten SMA-Patienten unter Therapie wird derzeit gearbeitet. Seit September 2020 werden die ersten Patienten im Rahmen eines Härtefallprogramms mit Risdiplam behandelt, einem oral verabreichten Medikament, welches ähnlich wie Nusinersen als Splicing-Modifikator agiert und die Produktion von SMN (Survival of Motor Neuron)-Protein sowohl systemisch als auch auf neuronaler Ebene erhöht.

In der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin wurden 2020 erstmals Kleinkinder mit SMA mit der neu zugelassenen Genersatztherapie Onasemnogen Apeparvovec (Zolgensma) behandelt.

In 2020 wurden zudem neue Therapiestudien in der Indikation ALS an unserem Zentrum begonnen bzw. weitergeführt. So wird im Rahmen der ROCK-ALS Studie das Medikament Fasudil getestet, und ein Taurin-Konjugat wird im Rahmen der TUDCA-ALS Studie untersucht. Beides sind sog. Investigator-Initiated-Trials, die vom BMBF bzw. von der EU (H2020) gefördert werden. Im Rahmen der ORARIALS Studie wird der Wirkstoff Arimoclomol der Firma Orphazyme getestet. Ravulizumab wird zusammen mit der Firma Alexion in der ALXN1210-ALS-308 Studie untersucht.

Auch dieses Jahr ist das intravenös zu applizierende Medikament Edaravone zu erwähnen, welches in einer japanischen Phase III-Studie einen moderaten Effekt auf die Krankheitsprogredienz von ALS-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium mit rascherem Krankheitsverlauf zeigte. Der europäische Zulassungsantrag für Edaravone wurde vom Hersteller zurückgezogen, nachdem die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Studienlage zwar nicht grundsätzlich negativ bewertete, jedoch auf Limitationen der positiven Phase III Studie und die kurze Studiendauer verwies. Für 2021 sind vom Hersteller Therapiestudien mit dem Wirkstoff in oraler Form geplant, für die sich auch unsere Klinik bereits als Studienstandort beworben hat. Zudem wird eine orale Formulierung der Firma Ferrer Internacional SA im Rahmen der ADORE Studie getestet werden.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der LIPCAL-ALS-Studie mit hochkalorischer Ernährung (s.o.) führen wir aktuell eine weitere Interventionsstudie (TOLCAL-ALS) durch mit der Frage, ob und welcher Zusammensetzung noch höhere Kalorienmengen von ALS-Patienten vertragen werden und ob perspektivisch mit einer solchen Ernährung eine weitere multizentrische Studie durchgeführt werden kann. Die Rekrutierung für TOLCAL ist beinahe abgeschlossen, Ergebnisse werden 2021 vorliegen. Zudem führen wir eine 5-monatige Beobachtungsstudie nach Beendigung der TOLCAL-Intervention

durch, um erste Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit der Therapie zu erhalten. Diese Beobachtungsstudie wird im Laufe des Jahres 2021 beendet werden. Darüber hinaus planen wir für 2021 eine Interventionsstudie mit einem weiteren hoch-energetischen Ernährungsansatz in Form der Gabe von oralen Ketonkörpern.

Mitochondriopathien

Seit Ende 2019 ist das NMZU Mitglied des mitoNET (Deutsches Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen), wobei Ärzte und Wissenschaftler aus dem deutschsprachigen Raum zusammenarbeiten, um die medizinische Versorgung von Patienten mit "mitochondrialen Erkrankungen" zu verbessern. Das Netzwerk besteht aus Einrichtungen der medizinischen Versorgung, wissenschaftlichen Einrichtungen und dem gemeinnützigen Verein „Deutsches mitoNET e.V.“. In enger Zusammenarbeit mit Organisationen der Patientenselbsthilfe (für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen) sollen Verbesserungen in den Bereichen medizinische Versorgung, Diagnostik und Therapie, klinische Forschung, Zusammenarbeit zwischen klinischer Forschung und Grundlagenforschung und Präsenz im Bewusstsein der Öffentlichkeit und des Gesundheitswesens erzielt werden. Im Rahmen dessen bietet das NMZU auch eine Spezialsprechstunde für Mitochondriopathien an. Im Mai 2018 hat sich das mitoNET mit seinem mito-Register, Biobank sowie neuen innovativen wissenschaftlichen Projekten für die BMBF-Fördermaßnahme Verbünde zu Seltenen Erkrankungen erneut beworben und wurde zur Förderung für weitere 3 Jahre empfohlen.

E. Forschungsaktivitäten und Auszeichnungen

Das NMZU ist Mitglied im Myositis Netz Deutschland. Das MYOSITIS NETZ hat sich zur Aufgabe gemacht die Forschung im Bereich der entzündlichen Muskelerkrankungen zu fördern und die Zusammenarbeit innerhalb des deutschsprachigen Raumes zu verstärken. Die Forschungsgruppe besteht aus Neuropathologen, Neurologen, Pädiatern und Biologen. Der Zusammenschluss unterschiedlicher Standorte und Forschungseinrichtungen vereint unterschiedliche Disziplinen und dient der besseren Erforschung von Grundlagen in der Entstehung verschiedener seltenen Muskelerkrankungen.

Für die Motoneuronenerkrankungen/ALS/SMA sind bisher mehr als 7.000 Lymphoblastenkulturen angelegt. Im Rahmen der Motoneuronenerkrankungen/ALS-Genbank wurde die bestehende Kooperation mit anderen Kliniken Deutschlands (unter anderem München, Hannover, Berlin, Lübeck, Essen, Jena) weitergeführt und ausgebaut. Zusätzlich wurde das ALS-Netzwerk MND-NET, welches eine deutschlandweite multizentrische Patienten-Datenbank mit einer standardisierten Biomaterial-Bank verbindet, weiter ausgebaut.

Seit 2010 erhebt das ALS Register Schwaben mit der angegliederten Fall-Kontroll-Studie epidemiologische Daten in Deutschland zur Inzidenz und Prävalenz der ALS. Das Register hat eine sehr hohe Vollständigkeit der erfassten Fallzahlen aufzuweisen (81%) und wird in enger Kooperation mit über 45 Kooperationspartnern in neurologischen und psychiatrischen Kliniken und Praxen sowie den umliegenden

Universitätskliniken fortlaufend geführt. Im Jahr 2014 wurde das Register um die frontotemporale Lobardegeneration, einer dem neurodegenerativen Spektrum zuzuordnenden Erkrankung mit assoziierten pathologischen und genetischen Überschneidungen zur ALS, erfolgreich erweitert. In 2020 ist es gelungen, metabolische Faktoren, die die Prognose der ALS verändern, genauer zu untersuchen. Die Zusammenhänge der Einnahme von Statinen und der Vorgeschichte eines Diabetes mellitus bei ALS wurde untersucht. Diese Studie unterstützt die Ansicht, dass Statine nicht schädlich sind und deshalb bei ALS nicht abgesetzt werden sollten. Offensichtlich scheint ein Diabetes mellitus (oder das dabei vorhandene Stoffwechselprofil im Blut) einen schützenden Effekt zu haben, ebenso wie ein hoher Body-Mass-Index ein positiver Prognosefaktor bei ALS ist.

Frau Dr. D. Urban (geb. Lehmann) war von September 2019 – September 2020 Stipendiatin des Hertha-Nathorff-Programms der Medizinischen Fakultät Ulm und forscht auf dem Gebiet der Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Mitochondriopathien.

F. 10 Repräsentative Publikationen

1. Dorst J, Schuster J, Dreyhaupt J, Witzel S, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U, Petri S, Meyer T, Grehl T, Hermann A, Jordan B, Grosskreutz J, Zeller D, Boentert M, Schrank B, Prudlo J, Winkler AS, Gorbulev S, Roselli F, Dupuis L, Otto M, Ludolph AC. Effect of high-caloric nutrition on serum neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Sep;91(9):1007-1009.
2. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, Weishaupt JH, Kassubek J, Weiland U, Meyer T, Petri S, Hermann A, Emmer A, Grosskreutz J, Grehl T, Zeller D, Boentert M, Schrank B, Prudlo J, Winkler AS, Gorbulev S, Roselli F, Schuster J, Dupuis L; LIPCAL-ALS Study Group. Effect of High-Caloric Nutrition on Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol*. 2020 Feb;87(2):206-216.
3. Rosenbohm A, Buckert D, Kassubek J, Rottbauer W, Ludolph AC, Bernhardt P. Sporadic inclusion body myositis: no specific cardiac involvement in cardiac magnetic resonance tomography. *J Neurol*. 2020 May;267(5):1407-1413.
4. Ludolph AC, Emilian S, Dreyhaupt J, Rosenbohm A, Kraskov A, Lemon RN, Del Tredici K, Braak H. Pattern of paresis in ALS is consistent with the physiology of the corticomotoneuronal projections to different muscle groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Sep;91(9):991-998.
5. Kassubek J, Müller HP. Advanced neuroimaging approaches in amyotrophic lateral sclerosis: refining the clinical diagnosis. *Expert Rev Neurother*. 2020;20:237-249.
6. Kalra S, Müller HP, Ishaque A, Zinman L, Korngut L, Genge A, Beaulieu C, Frayne R, Graham SJ, Kassubek J. A prospective harmonized multicenter DTI study of cerebral white matter degeneration in ALS. *Neurology*. 2020 Aug 25;95(8):e943-e952.
7. Müller HP, Roselli F, Rasche V, Kassubek J. Diffusion Tensor Imaging-Based Studies at the Group-Level Applied to Animal Models of Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci*. 2020 Aug 31;14:734.
8. Lulé DE, Müller HP, Finsel J, Weydt P, Knehr A, Winroth I, Andersen P, Weishaupt J, Uttner I, Kassubek J, Ludolph AC. Deficits in verbal fluency in presymptomatic *C9orf72* mutation gene

carriers-a developmental disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Nov;91(11):1195-1200.

9. Hagenacker, T., Wurster, C. D., Günther, R., Schreiber-Katz, O., Osmanovic, A., Petri, S., Weiler, M., Ziegler, A., Kuttler, J., Koch, J. C., Schneider, I., Wunderlich, G., Schloss, N., Lehmann, H. C., Cordts, I., Deschauer, M., Lingor, P., Kamm, C., Stolte, B., ... Kleinschnitz, C. (2020). Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. The Lancet Neurology, 19(4), 317–325.
10. Schumacher J, Peter RS, Nagel G, Rothenbacher D, Rosenbohm A, Ludolph AC, Dorst J; Statins, diabetes mellitus and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis: data from 501 patients of a population-based registry in southwest Germany. ALS Registry Swabia Study Group. Eur J Neurol. 2020 Aug;27(8):1405-1414.

G. Fortbildungen für Ärzte

Aufgrund der Pandemie mussten einige geplante Veranstaltungen leider ausfallen.

Es fanden folgende ärztliche Fortbildungen mit Schwerpunkt Muskelerkrankungen 2020 statt:

Myopathologische Fallkonferenz am 21.2.2020, 24.7.2020, 28.8.2020, 2.10.2020, 4.12.2020

H. Selbsthilfe- und Patientenaktivitäten

Am RKU gibt es einen spezialisierten Sozialdienst, der Patienten und deren Angehörigen Lösungsmöglichkeiten und Hilfen zur Rehabilitation aufzeigt. Die Beratungsfelder umfassen dabei Hilfen i) zur medizinischen und beruflichen Rehabilitation, ii) zur Sicherung der nachstationären Versorgung und Pflege einschließlich der Durchsetzung finanzieller Ansprüche gegenüber Behörden und Kassen und iv) durch Information über Selbsthilfe.

Die Abteilung Neurologische Rehabilitation hat sich als spezialisierte Rehabilitationseinrichtung für Patienten mit Neuromuskulären Erkrankungen qualifiziert.

Selbsthilfeaktivitäten:

Treffen SBMA Selbsthilfegruppe am 19.7.2020 (PD Dr. Rosenbohm)