

Jahresbericht des Neuromuskulären Zentrums Ulm (MZU) - 2009

Personalia

Sprecher des MZU: Prof. Dr. Dr.h.c. Frank Lehmann-Horn (Institut Angewandte Physiologie)

Stellvertreter: Prof. Dr. Albert C. Ludolph (Neurologische Universitätsklinik)

SekretärIn: PD Dr. Karin Jurkat-Rott (Institut Angewandte Physiologie)

Unverändert sind die Lehrstuhlinhaber/Leiter der folgenden Institutionen Mitglieder des Neuromuskulären Zentrums (NMZ) Ulm:

Klinik für Anästhesiologie des Rehabilitationskrankenhauses Ulm (RKU), die Ulmer Universitätsinstitute für Anästhesiologie, Angewandte Physiologie, Experimentelle Chirurgie, Humangenetik, und Pathologie mit Neuropathologie, die Ulmer Universitätskliniken für Kardiologie, Neurologie, Orthopädie, die Sektion Sport- und Leistungsmedizin der Kardiologischen Universitätsklinik und die Sektion Sozialpädiatrisches Zentrum der Universitätskinderklinik.

Weitere Mitglieder sind die Ehrenmitglieder Profs. Reinhardt Rüdell und Dieter Pongratz sowie die externen Mitglieder Prof. Dr. Herbert Schreiber, Neurologische Praxisgemeinschaft Ulm, und Dr. Wilhelm Fischer, Vorstandsmitglied der DGM und Studienkoordinator an der Neurologischen Klinik.

Zusammenfassung

Das NMZ Ulm besteht seit 10 Jahren. Es ist ein fest installiertes Bindeglied in der Forschung, Diagnostik und Betreuung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und verfügt über eine Hochschulambulanz. Hauptschwerpunkte bilden Erkrankungen der motorischen Systemdegenerationen (ALS, SMA), die hereditäre spastische Spinalparalyse (HSP), Krankheiten des Muskels (Myotonien, periodische Lähmungen) und die Anlage zu maligner Hyperthermie. Zu den Spezialsprechstunden gehört auch die Palliativ- und die Dysphagie-Sprechstunde. Die Einrichtung ist Mitglied im Europäischen Konsortium of Respiratory Insufficiency.

Stationäre Patientenversorgung

Die stationäre Patientenversorgung erfolgt am RKU (Neurologie, Orthopädie, Anästhesie) sowie in der Universitätskinderklinik. Operationen (z.B. bei Kontrakturen oder Skoliose) werden an der Orthopädischen Universitätsklinik durchgeführt. Ein Team von Krankengymnastinnen nimmt an speziellen Schulungen teil und verbessert so die physikalische Behandlung stationärer neuromuskulärer Patienten.

Ambulante Patientenversorgung

Die Spezialambulanzen der Hochschulambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Ulm (Neuromuskuläre Sprechstunde, Motoneuronambulanz, Palliativsprechstunde und Sprechstunde für hereditäre spastische Spinalparesen), das Sozialpädiatrische Zentrum (SPZ) und der stationäre Bereich der Neurologischen Universitätsklinik im RKU sind die ersten Anlaufstellen für Patienten mit neuromuskulären Beschwerdebildern sowie deren Angehörige. Neben der klinischen Versorgung von neuromuskulär erkrankten Patienten, der Beratung der

Betroffenen und deren Angehörige stehen die Mitarbeiter der jeweiligen Einrichtungen auch beratend für niedergelassene Kollegen, die sich mit neuromuskulären Erkrankungen beschäftigen, zur Verfügung. Die Orthopädische Universitätsklinik im RKU hat eine hohe Expertise in Fragestellungen, welche muskulär bedingte Deformitäten und Fehlstellungen betreffen. Weiterhin ist die Orthopädie im Rahmen einer speziellen Muskelsprechstunde Hauptansprechpartner zu Korrekturoperationen und Orthesenversorgungen. Eine Beatmungssprechstunde für überwiegend invasiv beatmete Patienten ist seit Jahren Anlaufstelle in der Klinik für Anästhesiologie im RKU. Nicht invasiv beatmete Patienten und Betroffene mit einer Ernährungssonde werden im Rahmen der Palliativambulanz in der Neurologie betreut. Im Sozialpädiatrischen Zentrum werden Kinder mit neuromuskulären Fragestellungen vorstellig und entsprechenden diagnostischen Maßnahmen zugeführt. Im Rahmen regelmäßiger Konsultationen besteht eine enge Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Sprechstunden, wobei elektrophysiologische Untersuchungen in der Neurologischen Universitätsklinik durchgeführt werden.

Spezialsprechstunden

Ambulanz für neuromuskuläre Erkrankungen

Etabliertes Bindeglied zwischen niedergelassenen Ärzten und dem klinischen Bereich bleibt die Neuromuskuläre Sprechstunde, die vornehmlich die Diagnostik, die Therapiekontrolle, die Nachbetreuung und auch die Beratung von Patienten, Angehörigen und (nicht)ärztlichen Kollegen wahrnimmt. Auch 2009 wurden Patienten für klinische Studien rekrutiert. Im Zeitraum Januar–Oktober 2009 wurden 266 Patienten und Patientinnen mit neuromuskulären Erkrankungen betreut. Das Spektrum reicht von Neuropathien, degenerativen, entzündlichen und metabolischen Myopathien bis hin zu Kanalerkrankungen und Überleitungsstörungen der neuromuskulären Endplatte. Die neuromuskuläre Sprechstunde wird von Herrn Prof. Dr. Kassubek geleitet. Weitere ärztliche MitarbeiterInnen sind Dr. A. Bach, Dr. R. Gastl, Dr. H.-J. Gdynia und PD Dr. M. Orth. Im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von PD Dr. Huber, dem Leiter des Ultraschallabors im RKU, werden standardisierte Ultraschalluntersuchungen von Muskeln und peripheren Nerven bei unterschiedlichen neuromuskulären Krankheitsbildern durchgeführt und unter quantitativen und qualitativen Gesichtspunkten ausgewertet. Eine enge Zusammenarbeit besteht auch mit der von Herrn Prof. Dr. Kassubek geleiteten Arbeitsgruppe für Bildgebung hinsichtlich des standardisierten Einsatzes der Kernspintomographie der Muskulatur.

Ambulanz für Motoneuronerkrankungen und HSP-Sprechstunde

In der Ambulanz für Motoneuronerkrankungen wurden 2009 von Januar bis Oktober 248 Motoneuronpatienten versorgt. Überwiegend werden Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose und Spinalen Muskelatrophien sowie erworbenen Motoneuronerkrankungen betreut. Neben der Diagnostik, Differenzialdiagnostik und der langfristigen Betreuung stehen Beratungen hinsichtlich einer adäquaten Hilfsmittelversorgung sowie zum Einsatz von Logopädie, Ergotherapie und Krankengymnastik im Vordergrund. Die bereits etablierte und bewährte Kooperation mit der von PD Dr. A. Riecker geleiteten Ambulanz für Schluckstörungen im RKU wurde weitergeführt. In der Schluckambulanz werden insbesondere die Fragen nach Charakter und Schweregrad einer Dysphagie und die möglichst optimale Nahrungsanpassung erörtert. Über die Ambulanz werden bei Bedarf auch gezielt gesonderte

Termine für die einzelnen Beratungen oder auch Therapiesitzungen in den jeweiligen Therapiebereichen vermittelt. Gemeinsam mit Ernährungsberaterinnen werden alle Fragen zur angepassten oralen und intragastralen Ernährung über gastrointestinale Sonden sowohl mit den Patienten als auch deren Angehörigen detailliert erörtert.

Die beiden im Jahr 2008 begonnen Studien, die Behandlung der ALS mit dem oralen Antidiabetikum Pioglitazon und mit dem Wirkstoff Talampanel wurden fortgeführt. Im Jahr 2009 hat eine neue Studie mit der Substanz TRO19622, die so genannte MitoTarget-Studie begonnen. Diese Substanz stabilisiert den Mitochondrienstoffwechsel und soll dadurch das Absterben der Mitochondrien verhindern.

Die ALS-Sprechstunde wird von Prof. Dr. A. C. Ludolph und Prof. Dr. Kassubek geleitet. Ärztliche Mitarbeiter sind Dr. J. Dorst, S. Endruhn, Dr. H.-J. Gdynia, C. Hendrich, Dr. S. Waibel und Dr. U. Weiland. Frau Sabine Raubold und Frau Melanie Mayer sind als study nurses wichtige Stützen der Ambulanz.

Die Spezialambulanz für Patienten mit hereditären spastischen Spinalparesen (HSP) bietet neben der Diagnostik der verschiedenen Varianten der Spinalparalysen, symptomatische Therapieverfahren und die Hilfsmittelversorgung an. Wissenschaftliche Untersuchungen finden in Kooperation mit dem 2009 ausgelaufenen GENEMOVE-Projekt und zu zerebralen Funktionsstörungen mittels MRT mit Hilfe der Tom-Wahlig-Stiftung statt. Ärztliche Mitarbeiterin ist Frau C. Hendrich.

Palliativsprechstunde

Eine in die Motoneuronambulanz integrierte und fest etablierte Einrichtung ist die Palliativsprechstunde. Zwischen Januar und Oktober 2009 wurden 62 Patienten betreut. Sie ist über das Neuromuskuläre Zentrum Ulm Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft der deutschen Heimbeatmungszentren und im Europäischen *Konsortium of Respiratory Insufficiency*. Überwiegend findet in diesem Rahmen die Langzeitversorgung von chronisch ateminsuffizienten Patienten und Betroffenen mit einer Ernährungssonde (PEG/PEJ) mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen im Ulmer Raum und zum Teil überregional statt. Ärztliche Ansprechpartner sind Dr. S. Waibel und Dr. J. Dorst.

In der Palliativsprechstunde bilden neben den invasiv beatmeten Patienten vornehmlich nicht-invasive Beatmungstechniken und die optimale Hilfsmittelversorgung einen festen Schwerpunkt. Überwiegend werden Patienten mit verschiedenen Motoneuronerkrankungen, Einschlusskörperchenmyositiden und dystrophen Myopathien betreut.

Nach wie vor läuft die Langzeitstudie zur Lebensqualität bei ALS-Patienten in fortgeschrittenen Stadien unter der Leitung von Prof. Dr. A.C. Ludolph und Dr. Dorotheé Lulé in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen unter Leitung von Prof. Dr. N. Birbaumer. Zusätzlich wird unter der Leitung von Prof. Dr. A.C. Ludolph und Dr. Dorotheé Lulé in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. A. Kübler an der Universität Würzburg und dem Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen unter der Leitung von Prof. Dr. N. Birbaumer eine Langzeitstudie zu Determinanten der Entscheidungen bezüglich lebensverlängernder Maßnahmen bei ALS-Patienten durchgeführt. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Dr. L. van den Berg am

Universitair Medisch Centrum Utrecht ist geplant, dieses Projekt auch im Hinblick auf einen interkulturellen Vergleich zwischen Deutschland und den Niederlanden zu bearbeiten.

Die in den Untersuchungen zu den Lang- und Kurzeiteffekten einer PEG-Anlage erhobenen Befunde und die gesammelten Erfahrungen wurden auch in diesem Jahr wieder allen Patienten im Rahmen eines Patiententreffens mitgeteilt.

Genetische Beratung

Die Genetische Beratungsstelle des Instituts für Humangenetik steht den Familien der im Neuromuskulären Zentrum betreuten Familien zur Verfügung, soweit dies gewünscht und benötigt wird. Nach differenzialdiagnostischer Klärung erfolgt eine fachlich qualifizierte Genetische Beratung gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) vom 31. Juli 2009, §10. In den letzten 5 Jahren waren es 145 Beratungen (Familien/Ratsuchende) bei neuromuskulären Erkrankungen.

Muskel- und Nervenbiopsien

Die Muskelproben werden an der Orthopädischen Universitätsklinik in Absprache mit der Neurologie und der Angewandten Physiologie entnommen. Im Zeitraum Januar-Oktober 2009 wurden insgesamt 102 Muskelbiopsien durchgeführt. Die In-vitro-Diagnostik der Anlage zu maligner Hyperthermie (MH) und spezieller Formen von Myotonien und periodischen Paralysen erfolgt im Institut für Angewandte Physiologie. Die histologische MH-Diagnostik findet in der Neuropathologie statt, die histologische Diagnostik der Myopathien im Muskellabor der Neurologischen Universitätsklinik im RKU durch Dr. A. Bach, Dr. R. Gastl, Dr. H.-J. Gdynia, Prof. Dr. Tumanı und Frau H. Mogel. Im Muskellabor werden neben der Routinehistologie (Strukturmyopathien, entzündliche Myopathien, d.h. Poly/Dermatomyositis, Inclusion-Body-Myositis, mitochondriale Myopathien, Faserdisproportionen, MAD-Mangel, toxische Myopathien, Fettstoffwechselstörungen, neurogene Muskelatrophien) immunhistochemische Färbungen für alle derzeit einer Diagnostik zugänglichen Gliedergürteldystrophien, kongenitalen Myopathien sowie Dystrophinopathien durchgeführt. Die immunhistochemischen Methoden umfassen weiterhin Lymphozyten- und Oberflächenmarker für entzündliche Myopathien. Darüber hinausgehend werden aktuell Western-Blot Verfahren zur Analyse von Membranproteinen etabliert. Die elektronenmikroskopische Analyse der Muskulatur erfolgt in der Neuropathologie (Prof. Dr. Thal).

Gen- und Patientendatenbank

Die DNA- und Patientendaten-Bank des Instituts für Angewandte Physiologie wuchs mit lokalen Mitteln auch 2009 beständig. Die Patientendatenbank umfasst 8.700 Personen mit dystrophischen und nicht-dystrophischen Myotonien, periodischen Paralysen und Anlage zu maligner Hyperthermie. In der Genbank sind 8.000 DNA-Proben asserviert. Für die Motoneuronerkrankungen/ALS sind bisher mehr als 2.700 Lymphoblastenkulturen angelegt. Ansprechpartner sind für die ALS-, Phänotyp-Genbank Herr Dr. S. Waibel (0731-1771201); für die Datenbank der Angewandten Physiologie Prof. Dr. Dr.h.c. F. Lehmann-Horn (Tel.: 0731-500-23251) und Frau PD Dr. K. Jurkat-Rott (Tel.: 0731-500-23065). Im Rahmen der Motoneuronerkrankungen/ALS-Genbank wurde die bestehende Kooperation mit anderen Kliniken Deutschlands (München, Hannover, Berlin, Lübeck) weitergeführt und ausgebaut.

Molekulargenetische Diagnostik

Myotonien, periodische Paralysen und maligne Hyperthermie

Im Institut für Angewandte Physiologie wird die molekulare Diagnostik der nicht-dystrophischen Myotonien (CLCN1, SCN4A), der periodischen Paralysen (SCN4A, CACN1AS) und der Anlage zu maligner Hyperthermie (RYR1) durchgeführt. Die potentiellen Differentialdiagnosen werden ebenfalls abgeklärt: episodische Ataxien, hemiplegische Migräne und Neuromyotonien (KCNA1, CACN1A1, ATP1A2, KCNQ2/3). Bisher konnte bei 2.259 Patienten eine krankheitsverursachende Mutation nachgewiesen werden (je nach Diagnose bei 20-70%), bzw. bei 1.294 Familienmitgliedern die in der Familie bekannte Mutation ausgeschlossen werden. Weitere Klärung ist bei neuen genetischen Veränderungen nötig um festzustellen, ob es sich dabei um krankheitsverursachende Mutationen oder benigne Polymorphismen handelt. Dazu werden Familienmitglieder und ggf. Hunderte von Kontrollen untersucht. Häufig ist es erforderlich, die Veränderung in einem Expressionssystem funktionell zu charakterisieren. Dies kann sehr schwierig sein, da viele genetische Veränderungen, die mit einer Aminosäuresubstitution einhergehen, funktionelle Auswirkungen haben, die aber nicht unbedingt krankheitsverursachend sein müssen.

Zusätzlich erfolgen an großen Familien mit neuen neuromuskulären Syndromen Genomweite Kopplungsstudien.

Motoneuronerkrankung/Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

In der Neurologischen Klinik wird in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik Mutations-Screening für Kupfer/Zink SOD-Mutationen (ALS1), TDP-43-Veränderungen, VABP-Veränderungen (ALS8) und Untersuchungen des Dynactin-Gens durchgeführt. Mit den Instituten für Humangenetik in Aachen, Tübingen und Ulm besteht eine Kooperation bei der Suche nach weiteren genetischen Defekten für die ALS, der SMA und der HSP. Hauptsächlich werden hier familiäre Varianten und Suszeptibilitätskandidaten untersucht. Die Kooperation mit der Humangenetik der Universität Bochum (Dr. L. Arning) mit der Frage nach Senataxin-Veränderungen (ALS4) wird weitergeführt.

Progressive Muskeldystrophien Duchenne/Becker und myotone Dystrophien

Die für das Neuromuskuläre Zentrum relevante DNA-Diagnostik im Institut für Humangenetik umfasst die molekulargenetische Diagnostik der Muskeldystrophien Duchenne und Becker sowie die myotonen Dystrophien Typ I und Typ II (<http://www.uni-ulm.de/humangenetik>). Pro Jahr werden 200 bis 250 Patienten mit dieser klinischen Verdachtsdiagnose molekulargenetisch untersucht. Das Institut strebt zum 31. März 2010 die Akkreditierung der Diagnostikbereiche nach DIN EN ISO 15189 an.

Therapiestudien

Klinisch wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die Durchführung von Therapiestudien im klinischen Studienzentrum der Neurologie. In diesem Jahr wurden die Therapiestudien mit den Wirkstoffen Pioglitazon (GERP ALS) und Talampanel (ALSTAR) weitergeführt sowie die Studie mit dem Wirkstoff TRO19622 (Mito Target) neu gestartet. Des Weiteren wurden die Einzelprojekte mit der Frage zur Lebensqualität in der Terminalphase der ALS, nach spezifischen serologischen Markern zur Gewichtsregulation und zur Frage der

Objektivierbarkeit des subkutanen Fettverlustes durch kernspintomographische Methoden weitergeführt. Nach wie vor wird in Kooperation mit der Universität Tübingen die Studie „Kommunikation durch Selbstkontrolle der Hirnströme – eine neue Möglichkeit der Verständigung für gelähmte Patienten“ durchgeführt.

Translationsforschung zu Kanalopathien

Untersuchungen zu den periodischen Paralysen:

In der Angewandten Physiologie wurde herausgefunden, dass Muskelfasern zwei Zustände einnehmen können, nämlich einen (Z1), von dem aus sie sich verkürzen und dadurch Kraft entwickeln können, und einen zweiten (Z2), in dem sie unerregbar und somit gelähmt sind. Normalerweise befinden sich alle Muskelfasern im Zustand Z1. Wenn aber die Kaliumkonzentration im Blut extrem niedrig ist ($<1.5\text{mM}$), gehen gesunde Muskelfasern in den Zustand Z2 über, kehren aber bei normalen Kaliumwerten in den Zustand Z1 zurück. Die Studie hat zudem gezeigt, dass die Muskelfasern von Patienten mit einer bestimmten Muskelkrankheit schon bei geringer Abnahme der Kaliumkonzentration im Blut in den Zustand Z2 übergehen. Ursache für diese Lähmung ist ein genetisch bedingter „elektrischer Kurzschluß“ der Zellmembran. Bei diesen Patienten kann die Muskelkraft durch Erhöhung der Kaliumkonzentration im Blut verbessert werden. Die Entdeckung gilt nicht nur für Muskelkranke, sondern auch für Muskelgesunde, die wegen einer anderen Erkrankung bestimmte Medikamente einnehmen, die ein Zellmembranleck verursachen, wie zum Beispiel Amphotericin B.

Es ist anzunehmen, dass auch andere Zellen wie Herzmuskelzellen und Nervenzellen in Abhängigkeit vom Blutkaliumwert den Zustand Z1 oder Z2 annehmen können. Daher kann eine diätetische oder medikamentöse Erhöhung der Kaliumkonzentration auch bei Krankheiten sinnvoll sein, bei denen ein „elektrischer Kurzschluß“ der Zellmembran durch Ischämie besteht, z.B. nach Schlaganfall oder Herzinfarkt. Bei Postinfarktpatienten hat sich das Konzept der relativ hohen Serumkaliumkonzentration schon seit einiger Zeit bewährt, ohne dass hierfür die Gründe bekannt waren.

Untersuchungen zur malignen Hyperthermie:

In der Angewandten Physiologie wurden immortalisierte B-Lymphozyten von MH-Patienten mittels einer empfindlichen pH-metrischen Methode (Cytosensor) untersucht. Es wurde die Protonensekretionsrate in Antwort auf einen Ryanodinrezeptoragonisten verfolgt. Dabei wurde der Zusammenhang zwischen zellulärem Kalzium und dem Energiestoffwechsel der Lymphozyten ausgenutzt und Änderungen der Sekretionsrate in den Zellen mit mutierten Ryanodinrezeptoren erfasst. Ein Mitarbeiter der Universität Neapel hat die Methode in Ulm erlernt und dann in Neapel angewandt.

In einer weiteren Studie wurden Kalziummessungen unter Voltage-Clamp-Bedingungen an isolierten Muskelfasern einer transgenen Maus durchgeführt, die eine der menschlichen MH-Mutationen des Ryanodinrezeptors exprimiert (Y522S). Diese Maus wurde von der Gruppe um Susan Hamilton (Baylor College of Medicine, Houston, TX) erzeugt und uns zur Verfügung gestellt. Es konnten charakteristische Änderungen der Spannungsabhängigkeit von Aktivierung und Inaktivierung der Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Reikulum nachgewiesen werden.

Kooperationen mit auswärtigen Einrichtungen

Kardiale Kernspintomographie:

Die bereits seit 2007 bestehende Kooperation mit der Kardiologischen Abteilung des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart wurde hinsichtlich der Evaluation der kardialen Kernspintomographie bei Patienten mit Dystrophinopathien äußerst erfolgreich weitergeführt. Nachdem erste Daten, welche die Vorteile dieser Untersuchungsmethode gegenüber der konventionellen Echokardiographie zeigten, bereits publiziert wurden, werden aktuell sowohl Verlaufsuntersuchungen durchgeführt als auch neue Patienten rekrutiert. Weiterhin werden Konduktorinnen für Dystrophinopathien mittels der kardialen MRT untersucht.

In einem zweiten Projekt wird im Rahmen dieser Kooperation der Nutzen der kardialen Kernspintomographie zur Evaluation einer kardialen Beteiligung bei Patienten mit mitochondrialen Myopathien (MELAS, MERRF, KSS, etc.) durchgeführt. Erste Ergebnisse dieser Arbeiten sind im Jahre 2010 zu erwarten.

Natrium-Kernspintomographie der Muskulatur:

In einer Kooperation zwischen dem DKFZ Heidelberg und der Angewandten Physiologie gelang es, die intrazelluläre Natriumkonzentration im Muskelgewebe in-vivo nicht-invasiv darzustellen. Dazu wurde die neuartige ²³Natrium-Magnetresonanztomographie (²³Na-MRT) implementiert. Die Methode ist schwierig und erfordert hohe Ansprüche an den MR-Tomographen und das Sequenzdesign. Grund dafür ist die Tatsache, dass das ²³Na MR Signal im Menschen 22.000-fach niedriger ist als das Signal von Wasserstoffprotonen, die die Grundlage des Signals in der Standard MRT sind. Zusätzlich weisen Natriumatome ungünstige Eigenschaften wie eine extrem kurze T2 Relaxationszeit im Gewebe auf, so dass das Signal-zu-Rausch Verhältnis in der Natriumbildgebung sehr niedrig und die Messdauer dementsprechend lang sind. Durch Entwicklung einer 3-dimensionalen ²³Na MR Sequenz mit ultrakurzer Echozeit von 0,2 ms wurde es möglich, binnen 10 Minuten den intrazellulären Natriumgehalt beider Unterschenkel mit einer Messung zu erfassen. Damit wurden Patienten mit muskulären Natrium- und Kalziumkanalopathien untersucht, da bei diesen Krankheiten eine reversible Muskellähmung durch Abkühlung und andere Trigger in-vivo provozierbar ist. Es zeigte sich, dass die Lähmung bei verschiedenen Kanalopathien mit einer pathologisch erhöhten intrazellulären Natriumakkumulation einhergeht und dass die Natriumakkumulation mit bestimmten Medikamenten verhindert bzw. rückgängig gemacht werden kann, wodurch auch die Muskelkraft normalisiert wird.

Organisation von Kongressen, Workshops und Fortbildungsveranstaltungen

Muskelkolloquien im Sommersemester 2009:

04.05.09: 3 Fallvorstellungen mit Histologie (Reducing Body Myopathy, Gliedergürteldystrophie, Nemaline-Myopathie)

18.05.09: The functional consequences of ablation of calsequestrin in mouse muscle (Dr. Eduardo Rios, Chicago, IL)

Dt. Kongress für Sport- und Rehabilitationsmedizin

24.-26.9.2009, Ulm, Tagungspräsident: Prof. Steinacker

5. Neuropädiatrie – Workshop:

11.11.09: Häusliche Beatmung bei Kindern mit neurologischen Erkrankungen – die Ulmer Beatmungssprechstunde

Jahresversammlung

Die letzte Jahresversammlung des NMZ Ulm fand am 15.12. 09 statt.

Preise und Auszeichnungen für Mitglieder des NMZ Ulm

Frau Dr. Petra Steinacker, Abteilung Experimentelle Neurologie der Klinik für Neurologie der Universität Ulm, erhielt für ihre Untersuchungen zum TDP-43 Protein bei der ALS den dritten Preis des Felix-Jerusalem-Preises der DGM. Die gewonnenen Erkenntnisse können wesentlich zum besseren Verständnis der Pathophysiologie dieser Erkrankung beitragen.

Herrn Prof. Frank Lehmann-Horn wurde die mit 1 Mio. € dotierte Stiftungsprofessur der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung für Neurowissenschaften verliehen. Diese Seniorforschungsprofessur ermöglicht ihm, sich in den kommenden sieben Jahren ausschließlich seiner Forschungsarbeit zu widmen. Bei positiver Evaluation können ihm die Forschungsmöglichkeiten auch für weitere drei Jahre zur Verfügung gestellt werden.

Herr Prof. Frank Lehmann-Horn wurde in Washington mit dem Art-of-Listening Award der Genetic Alliance ausgezeichnet, einer US-amerikanischen Dachorganisation von mehr als 1000 Patientenselbsthilfegruppen, Kliniken und Forschungseinrichtungen, die sich um den intensiven Austausch zu genetischen Krankheiten und deren Behandlung bemühen. Der für besondere Verdienste in der Patientenversorgung vergebene Preis war bisher nordamerikanischen Ärzten vorbehalten.

Literatur

Abler B, Gdynia HJ, von Arnim C. Polyneuropathy and monoclonal IgG/IgA Gammopathy – Differential neurography on the basis of two patient cases. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009;77:105-9.

Andronache Z, Hamilton SL, Dirksen RT, Melzer W. A retrograde signal from RyR1 alters DHP receptor inactivation and limits window Ca²⁺ release in muscle fibers of Y522S RyR1 knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:4531-6.

Apostol S, Ursu D, Lehmann-Horn F, Melzer W. Local calcium signals induced by hyper-osmotic stress in mammalian skeletal muscle cells. *J Muscle Res Cell Motil*. 2009;30:97-109.

Brettschneider J, Lehmsiek V, Mogel H, Pfeifle M, Dorst J, Hendrich C, Ludolph AC, Tumani H. Proteome analysis reveals candidate markers of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neurosci Lett* 2009, Oct 22 [Ehead of print]

Fang L, Huber-Abel F, Teuchert M, Hendrich C, Dorst J, Schattauer D, Zettlmeissel H, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K, Tumani H, Ludolph AC, Brettschneider J. Linking neuron and skin: matrix metalloproteinases in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol Sci* 2009;285:62-6.

Fernández-Santiago R, Hoenig S, Lichtner P, Sperfeld AD, Sharma M, Berg D, Weichenrieder O, Illig T, Eger K, Meyer T, Anneser J, Münch C, Zierz S, Gasser T, Ludolph A. Identification of novel Angiogenin (ANG) gene missense variants in German patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2009;256:1337-42.

Gdynia HJ, Sperfeld AD, Unrath A, Ludolph AC, Sabolek M, Storch A, Kassubek J. Histopathological analysis of skeletal muscle in patients with Parkinson's disease and 'Dropped head' / 'Bent spine' syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:633-9.

Gdynia HJ, Müller HP, Ludolph AC, Köninger H, Huber R. Quantitative muscle ultrasound in neuromuscular disorders using the parameters intensity, entropy, and fractal dimension. *Eur J Neurol* 2009;16:1151-8.

Gdynia HJ, Sperfeld AD, Rosenbohm A. Loss of strength in the arms for 20 years. The patient cannot whistle and drink with a drinking straw. *MMW Fortschr Med* 2009;151:5.

Gdynia HJ, Weydt P, Ernst A, Klein S, Sperfeld AD, Riecker A. Focal Myositis with localized lipodystrophy: An unrecognized condition? *Eur J Med Res* 2009;14:228-230.

Jose T, Gdynia HJ, Mahrholdt H, Vöhringer M, Klingel K, Kandolf R, Bornemann A, Yilmaz A. CMR gives clue to „ragged red fibers” in the heart in a patient with mitochondrial myopathy. *Int J Cardiol* 2009 Apr 1. [Epub ahead of print]

Jurkat-Rott K, Weber MA, Fauler M, Guo XH, Holzherr BD, Paczulla A, Nordsborg N, Joechle W, Lehmann-Horn F. K⁺-dependent paradoxical membrane depolarization and Na⁺ overload, major and reversible contributors to weakness by ion channel leaks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:4036-41.

Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, Girard T, Hopkins PM. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2009;109:1167-73.

Lanner JT, Bruton JD, Assefaw-Redda Y, Andronache Z, Zhang SJ, Severa D, Zhang ZB, Melzer W, Zhang SL, Katz A, Westerblad H. Knockdown of TRPC3 with siRNA coupled to carbon nanotubes results in decreased insulin-mediated glucose uptake in adult skeletal muscle cells. *FASEB J*. 2009;23:1728-38.

Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, Rüdell R; Ulm Muscle Centre. Diagnostics and therapy of muscle channelopathies--Guidelines of the Ulm Muscle Centre. *Acta Myol*. 2008;27:98-113. Review.

Ludolph AC. Neuromuscular diseases: new hopes for alleviation and elimination. *Lancet Neurol* 2009;8:16-7.

Meininger V, Drory VE, Leigh PN, Ludolph A, Robberecht W, Silani V. Glatiramer acetate has no impact on disease progression in ALS at 40 mg/day: A double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled trial. *Amyotroph Lateral Scler* 2009, May 1. [Epub ahead of print]

Müller HP, Lulé D, Unrath A, Ludolph AC, Riecker A, Kassubek J. Complementary Image Analysis of Diffusion Tensor Imaging and 3-Dimensional T1-Weighted Imaging: White Matter Analysis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuroimaging* 2009 Nov 3. [Epub ahead of print]

Pinkhardt EH, Sperfeld AD, Gdynia HJ, Ludolph AC, Kassubek J. The combination of dopa responsive Parkinsonian syndrome and motor neuron disease. *Neurodegener Dis* 2009;6:95-101.

Soukup GR, Sperfeld AD, Uttner I, Karitzky J, Ludolph AC, Kassubek J, Schreiber H. Frontotemporal cognitive function in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a controlled neuropsychological study of 20 patients. *J Neurol* 2009;256:1869-75.

Tuluc P, Molenda N, Schlick B, Obermair GJ, Flucher BE, Jurkat-Rott K. A CaV1.1 Ca²⁺ channel splice variant with high conductance and voltage-sensitivity alters EC coupling in developing skeletal muscle. *Biophys J*. 2009;96:35-44.

Yilmaz A, Gdynia HJ, Mahrholdt H, Sechtem U. CMR reveals similar damage to the heart of patients with Becker and limb-girdle muscular dystrophy but no cardiac symptoms. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:876-7.

Zullo A, Klingler W, De Sarno C, Ferrara M, Fortunato G, Perrotta G, Gravino E, Di Noto R, Lehmann-Horn F, Melzer W, Salvatore F, Carsana A. Functional characterization of ryanodine receptor (RYR1) sequence variants using a metabolic assay in immortalized B-lymphocytes. *Hum Mutat.* 2009;30:E575-90.

Verantwortlich für den Bericht: PD Dr. Karin Jurkat-Rott und Dr. Hans-Jürgen Gdynia