



Portrait: Dt. Netzwerk zur translationalen Erforschung u. Behandlung dystoner Erkrankungen (DYSTRACT)

Portrait: Verbund Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen (NCL2TREAT)

Paper of the Month: Human TGF- β 1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy (PID-Net)

Liebe Leserinnen und Leser,

Der diesjährige Tag der Seltenen Erkrankungen steht unter dem Motto „Show your rare. Show you care“. Es fordert uns alle auf, aktiver für die Rechte von Menschen mit seltenen Erkrankungen einzutreten - denn auch der Mensch mit einer nicht häufig vorkommenden Erkrankung hat ein Recht auf bestmögliche medizinische Versorgung. Um dies zu gewährleisten, braucht es eine Finanzierung, die einer optimalen Gesundheitsversorgung und Forschung gerecht wird.

Alle in unserem Netzwerk aktiven Ärzte und Wissenschaftler arbeiten an Universitätskliniken. Und diese stehen vor großen Herausforderungen, wenn sie ihrem Auftrag in Klinik, Forschung und Lehre gerecht werden wollen - die unzureichende Finanzierung, akzentuiert durch den aktuellen Mangel an Pflegenden, führt zu großen Problemen. Leider können hier weder die Klinikleitungen noch die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in den Kliniken rasch und einfach Abhilfe schaffen.

Der ehemalige Bundespräsident Dr. Roman Herzog sprach einst von einem „Ruck“, der durch die Gesellschaft gehen müsse. Der im vorliegenden Newsletter abgedruckte Gastbeitrag in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung soll eine breitere Öffentlichkeit auf das Problem schwerstkranker Kinder und insbesondere jene mit einer seltenen Erkrankung aufmerksam machen. Es bleibt zu hoffen, dass sich Eltern, Organisationen, die sich für kranke Kinder einsetzen und weitere Gruppen unserer Gesellschaft stark machen, damit letztlich die „Politik“ die unwürdige Not zur



Kenntnis nimmt und Maßnahmen ergreift, die kranken Kindern und natürlich auch den erwachsenen Patienten zu ihrem Recht verhelfen.

Mit unserem **Symposium „The Translational Science of Rare Diseases“**, das vom 11. - 13. April 2018 in Tutzing/ Starnberger See stattfindet, werden wir neueste Forschungsergebnisse aus verschiedenen Erkrankungsgruppen einem internationalen Publikum vorstellen. Besonders eingeladen sind junge Ärzte und Wissenschaftler, die wir für Forschung an „den Seltenen“ begeistern wollen. Hierfür wurden auch Reisestipendien für interessierte Teilnehmer aus weniger privilegierten Ländern durch die Care-for-Rare Foundation ausgeschrieben. Interessierte können sich noch bis zum 10. März anmelden unter www.rare2care2018.wordpress.com

Ihr Prof. Christoph Klein

Research for Rare ist das Netzwerk von Forschungsverbänden für seltene Erkrankungen, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden. Im Zentrum der wissenschaftlichen Aktivitäten der Verbände steht der von einer seltenen Erkrankung betroffene Patient. Unter www.research4rare.de finden Sie unter anderem die Publikationslisten der Verbände, unser aktuelles „Paper of the Month“ sowie Ausschreibungen und weitere Hinweise rund um das Thema „Forschung zu seltenen Erkrankungen“.

Mitglieder Research for Rare

Verbände in der Förderung

Autoinflammatorische Syndrome bei Kindern und Jugendlichen (AID-NET), Prof. Dr. Johannes Roth, Universitätsklinikum Münster
Kognitive chromatinbedingte Störungen (CHROMATIN-NET)
Prof. Dr. André Reis, Universitätsklinikum Erlangen
Charcot-Marie-Tooth (CMT-NET)
Prof. Dr. Michael W. Sereda, Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
Dystonien (DYSTRACT)
Prof. Dr. Jens Volkmann, Universitätsklinikum Würzburg
RASopathien (GeNeRARE)
Prof. Dr. Martin Zenker, Universitätsklinikum Magdeburg
Imprinting-Erkrankungen (Imprinting)
Prof. Dr. Bernhard Horsthemke, Universitätsklinikum Essen
Primäre Immundefekte (PID-NET)
Prof. Dr. Christoph Klein, Universitätsklinikum München (LMU)
Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL2TREAT)
Prof. Dr. Braulke, Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf
Frühkindliche zystische Nierenerkrankungen (NEOCYST)
Prof. Dr. Martin Konrad, Universitätsklinikum Münster
Speed Translation-Oriented Progress to Treat FSGS (STOP-FSGS)
Prof. Dr. Marcus Möller, Universitätsklinik RWTH Aachen

Ehemalig geförderte Verbände

Zelluläre Verfahren für seltene Lungenerkrankungen (CARPuD 2)
Prof. Dr. Ulrich Martin, Medizinische Hochschule Hannover
Kongenitale uro-rektale Malformationen (CURE Net)
Dr. Ekkehart Jenetzky (DKFZ), PD Dr. Heiko Reutter (Universitätsklinikum Bonn), Nicole Schwarzer (SOMA e.V.)
Epidermolysis bullosa (EB-Net)
Prof. Dr. Leena Bruckner-Tuderman, Universitätsklinikum Freiburg
Craniofaziale Entwicklungsstörungen (FACE)
Prof. Dr. Bernhard Zabel, Universitätsklinikum Freiburg
Genetische Modifikation des CFTR-Gens bei CF (GALENUS)
Prof. Dr. Joseph Rosenegger, Universitätsklinikum München (LMU)
Leichtketten-(AL-) Amyloidose (Geramy)
PD Dr. Stefan Schönland, Universitätsklinikum Heidelberg
Erbliche Netzhauterkrankungen (HOPE)
Prof. Dr. Bernd Wissinger, Universitätsklinikum Tübingen
Neurologische und Ophthalmologische Ionenkanalerkrankungen (IonNeurONet), Prof. Dr. Holger Lerche, Universitätsklinikum Tübingen
Muskeldystrophien (MD-NET)
Prof. Dr. Maggie Walter (Universitätsklinikum München, LMU)
Mitochondriale Erkrankungen (mitoNET)
Prof. Dr. Thomas Klopstock Universitätsklinikum München (LMU)
Motoneuronenerkrankungen (MND-Net)
Prof. Dr. Albert Ludolph, Prof. Dr. Jochen Weishaupt, Universitätsklinikum Ulm
Ichthyosen (NIRK)
Prof. Dr. Heiko Traupe, Universitätsklinikum Münster
Sarkome (TranSarNet)
Prof. Dr. Heribert Jürgens, Universitätsklinikum Münster

Deutsches Netzwerk zur translationalen Erforschung und Behandlung dystoner Erkrankungen



Als Dystonie bezeichnet man eine klinisch und ätiologisch heterogene Gruppe von chronischen, neurologischen Erkrankungen, welche durch Muskelverkrampfungen gekennzeichnet sind, die zu unwillkürlichen Bewegungen oder bizarren Fehlhaltungen verschiedener Körperregionen führen. Ursprung dieser abnormen Muskelaktivität ist eine krankhaft veränderte neuronale Aktivität zentraler motorischer Regelkreise im Gehirn. Dystonien variieren hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbildes sowie des Erkrankungsalters und führen oft zu schwerer körperlicher Behinderung und Einschränkungen der sozialen Teilhabe. Die Behandlung stützt sich derzeit auf die orale Anwendung von Anticholinergika, auf lokale Chemodenervation betroffener Muskeln mittels Botulinumtoxininjektionen oder auf die Tiefe Hirnstimulation des inneren Segmentes des Globus pallidus. Letztere erzeugt ihren therapeutischen Effekt höchstwahrscheinlich durch Eingriff in die pathologisch veränderte Netzwerkaktivität der Basalganglien.

Die Ursachen der meisten Dystonien sind unbekannt. Obwohl die überwiegende Zahl von Dystonien sporadisch auftritt, findet sich häufig eine positive Familienanamnese, so dass eine hohe Erbllichkeit angenommen werden muss. Tatsächlich konnte in den letzten Jahren eine wachsende Anzahl monogener Unterformen identifiziert werden. Des Weiteren liegen Hinweise vor, dass auch umweltbedingte Risikofaktoren eine Rolle in der Erkrankungsentstehung spielen. Zwar haben sich im Feld der Dystonie zuletzt große Fortschritte in vielen verschiedenen Bereichen ergeben, dennoch bleiben wichtige klinische sowie pathogenetische Aspekte ungeklärt, hauptsächlich aufgrund bislang noch fehlender pathophysiologisch relevanter Tiermodelle als auch aufgrund nicht existenter großer multizentrischer Studien hinsichtlich effektiver Behandlungsmethoden.

Der Verbund DYSTRACT bildet ein Netzwerk deutscher Zentren, welche ihre Expertise der Erforschung und Behandlung von Dystonie-Erkrankungen gewidmet haben. DYSTRACT basiert auf der wissenschaftlichen Hypothese, dass der klinische



Prof. Dr. Jens Volkmann
Koordinator DYSTRACT
Universitätsklinikum Würzburg

Phänotyp der Dystonie Ausdruck einer motorischen Netzwerkstörung des Gehirns ist, die eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke aller Dystonie-Erkrankungen darstellt, gleichgültig ob sie aufgrund ererbter zellulärer Mechanismen, maladaptiver neuronale Plastizität bei motorischer Überlastung oder auch dem Wechselspiel von molekularen Risikofaktoren und Umwelteinflüssen entstehen. Eines der Kernprojekte des Verbundes ist daher die Erstellung eines Datenbank-Registers zur Erfassung klinischer Angaben und Biomaterial von ca. 3000 Dystonie-Patienten als Grundlage für weitere Studienprojekte, welche sich dem besseren Verständnis von Dystonie-Ursachen, Krankheitsverlauf sowie Behandlung widmen. Ausgehend vom Universitätsklinikum Lübeck als koordinierendes Zentrum werden deutschlandweit Dystonie-Patienten an verschiedenen neurologischen Kliniken in dieses Register eingeschlossen. Durch die Untersuchung einer großen Zahl von Patienten und Kontrollpersonen ist es möglich, die der Dystonie zugrunde liegenden genetischen Zusammenhänge aufzuklären und Erkenntnisse über deren Einfluss auf Therapie, Ausprägung und Verlauf der Krankheit zu gewinnen.

Ziele des Verbundes im Speziellen sind die genauere Erforschung bereits bekannter Dystonie-Gene und Identifizierung weiterer Erkrankungsgene sowie Biomarker, die Einteilung verschiedener Dystonie-Syndrome in pathogenetisch homogene Gruppen durch die Anwendung von Neuroimaging

und Elektrophysiologie, das bessere Verständnis von beeinflussenden Umweltfaktoren, die Identifizierung von pathophysiologischen Pathways sowie letztendlich auch die Verbesserung der Therapie. Die meisten dieser Fragen können bei dieser seltenen Erkrankung nur durch einen multidisziplinären und multizentrischen Ansatz angegangen werden und bedürfen dem Zugang zu einer großen klinischen Kohorte, deren Daten multimodal untersucht werden und als nationale Ressource nicht nur für klinische Angaben sondern auch für Biomaterial wie DNA, Fibroblasten und pluripotente Stammzell-Linien dient, so dass die Förderung von DYSTRACT einen wichtigen Impuls für die Dystonie-Forschung geben wird.

Unmittelbaren klinischen Nutzen soll eine multizentrische Studie im Rahmen von DYSTRACT liefern, die zwei zugelassene Behandlungsverfahren für den dystonen Schiefhals hinsichtlich Nutzen und Risiken vergleicht, um einen evidenzbasierten Behandlungspfad für diese Patientengruppe zu entwickeln. Verglichen wird die selektive, periphere Denervierung der betroffenen Muskeln durch Botulinumtoxin mit dem operativen Verfahren der tiefen Hirnstimulation, bei dem der Globus pallidus internus über ein Schrittmachersystem elektrisch stimuliert wird, um die krankhaft veränderte Netzwerkaktivität zu korrigieren. Die weltweit einmalige und sehr aufwändige Studie mit dem Akronym StimTox-CD wird koordiniert von der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg und läuft aktuell an 11 weiteren Universitätskliniken (Charité Berlin, UK Dresden, UK Düsseldorf, MH Hannover, UKSH Kiel, UK Köln, UKSH Lübeck, LMU München, UK Magdeburg, UK Rostock, UK Tübingen).

Kontakt:

Prof. Dr. med. Jens Volkmann
Neurologische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str.11; D-97080 Würzburg
Tel. +49 (931) 20123751;
Fax. +49 (931) 20123946
E-Mail: volkmann_j@ukw.de
Website: www.dystract.cio-marburg.de

Forschungsverbund Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL2TREAT)

Der Verbund NCL2TREAT forscht zu Ursachen und Therapieansätzen bei lysosomalen Speichererkrankungen

Der Forschungsverbund NCL2TREAT beschäftigt sich mit einer Gruppe von erblichen, progressiv neurodegenerativen Erkrankungen, den Neuronalen Ceroid-Lipofuscinosen (NCL, auch bekannt als Batten diseases). NCL sind die häufigste Ursache für Demenz im Kindesalter und sind von visuellen und motorischen Verlusten und Epilepsie begleitet. Klinisch werden die NCL nach dem Alter bei Auftreten der ersten Symptome in congenitale, infantile, spät-infantile, juvenile und adulte Formen unterteilt, denen bisher 13 verschiedene Gendefekte (CLN1-CLN14) zugeordnet werden konnten.

Die meisten dieser Gene codieren lösliche lysosomale Enzyme und lysosomale Membranproteine, Bestandteile der intrazellulär lokalisierten Lysosomen, die für den sequentiellen Abbau von Makromolekülen (Proteine, Lipide, Zuckerketten, Nucleinsäuren) in einem sauren Milieu bzw. für den Transport der Abbauprodukte aus den Lysosomen verantwortlich sind. Mutationsbedingte Funktionsverluste eines der 70 lysosomalen Enzyme oder der etwa 300 lysosomalen Membranproteine führen zur Akkumulation von spezifischen, nicht weiter umsetzbaren Zwischen- oder Endprodukten in den Lysosomen, die z. B. bei allen NCL aus Ceroid-Lipopigmenten und wenigen, spezifischen Proteinen bestehen.

Die chemische Zusammensetzung des Speichermaterials war namensgebend für die Klassifikation der derzeit etwa 60 bekannten lysosomalen Speichererkrankungen, als z. B. Mucopolysaccharidosen, Gangliosidosen, Cystinosen, oder NCL. Während die Inzidenz der einzelnen lysosomalen Speichererkrankungen zwischen 1:40.000 und 1:2.000.000 liegt, wird sie für alle lysosomalen Krankheiten zusammen derzeit auf 1:5.000 Neugeborene geschätzt. Die Verfügbarkeit verschiedenster Tiermodelle lysosomaler Speicherkrankheiten hat sowohl die Forschungen zum Verständnis der Pathogenese als auch die translationalen Aktivitäten wesentlich gefördert, die 1992 schließlich zur Entwicklung der ersten Enzyersatztherapie (EET) für Gaucher-Patienten führte.

Am Netzwerk NCL2TREAT, das im Februar 2016 seine Arbeit aufnahm, beteiligen sich



Prof. Thomas Braulke
Koordinator NCL2TREAT
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Ärzte und Naturwissenschaftler der Universitäten Hamburg, Kiel und Bonn sowie aus dem Steinbeis-Transfer-Zentrum Rüsselsheim. Das Konsortium wird aus der Sektion Biochemie der Kinderklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) koordiniert.

Basierend auf der weltweit ersten intracerebroventrikulären EET bei CLN2-betroffenen Kindern am UKE, die zu einer deutlichen Stabilisierung des Krankheitsverlaufes führt, sollen im NCL2TREAT-Projekt mit Hilfe neuer apparativer Messmethoden (longitudinale Hirnvolumetrie) klinische Ergebnisparameter generiert werden, um die Entwicklung von Therapien für andere NCL-Formen zu beschleunigen. Dazu werden die Daten in einem internationalen NCL-Patientenregister in Zusammenarbeit mit den verschiedenen Patientenorganisationen in Hamburg erfasst. Die Kieler Forschergruppe etabliert eine EET am Mausmodell der CLN10-Krankheit, für deren großtechnische Enzymproduktion bereits verschiedene pharmazeutische Firmen Interesse zeigen.

Ein weiteres Projekt ist auf die Entwicklung und Synthese neuer Enzymsubstrate fokussiert, die eine schnellere und genauere Diagnostik für unterschiedliche NCL-Krankheiten auf Basis einer Multiplex-Massenspektroskopie aus Trockenblutproben ermöglicht, um die Patienten so früh wie möglich einer Therapie zuzuführen. Schließlich widmen sich Grundlagen-orientierte Projekte dem CLN6-Membranprotein, dessen Funktion nicht bekannt ist, bzw. dem Verständnis adaptiver Signalwege von dysfunktionalen Lysosomen zum Zellkern.

Die Arbeiten des NCL2TREAT-Netzwerkes fügen sich in die Aktivitäten eines europäi-

schen NCL-Forschungsverbundes (BATCure; http://www.batcure.eu/home_page) und der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten deutsch-niederländischen Forschergruppe 2625 (Mechanisms of Lysosomal Homeostasis; <http://for2625-lysosomes.de/>) ein und profitieren voneinander.

Aktuelle Publikationen

Volumetric description of brain atrophy in neuronal ceroid lipofuscinosis 2: Supratentorial gray matter shows uniform disease progression.

Löbel U, Sedlacik J, Nickel M, Lezius S, Fiehler J, Nestrasil I, Kohlschütter A, Schulz A. Am J Neuroradiol 2016; 37: 1938-43

Intraventricular Cerliponase Alfa Attenuates Neurologic Decline in CLN2 Disease. Schulz A, Specchio N, Gissen P, de los Reyes E, Cahan H, Slasor P, Kohlschütter A, Ajayi T, Jacoby J and the CLN2 Study Group. eingereicht

Natural history of late infantile CLN2 disease: Quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression in an international cohort of 140 patients.

Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, Pagovich O, Kosofsky B, Yohay K, Down M, Wittes J, Slasor P, Aiayi T, Crystal RG, Kohlschütter A, Sondhi D, Schulz A. eingereicht

Kontakt:

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Braulke
Kinderklinik des Universitätsklinikums
Hamburg-Eppendorf,
Sektion Biochemie
Martinistr. 52, N27
20246 Hamburg

Tel. +49 (0) 40 7410 – 54493

E-Mail: braulke@uke.de

Website des Internationalen Centrums für lysosomale Speicherkrankheiten:

<http://www.icld-hamburg>

Symposium „The Translational Science of Rare Diseases“ - from Rare to Care III

11.-13. April 2018, Tutzing / Starnberger See

In Tutzing / Starnberger See findet vom 11.-13. März die zweite internationale Konferenz für translationale Forschung zu seltenen Erkrankungen der BMBF-geförderten Forschungsverbände für seltene Erkrankungen statt. Die Experten und Expertinnen eint ein gemeinsames Ziel: Menschen mit seltenen Erkrankungen – den „Waisen der Medizin“ - durch Forschung zu Diagnose und Therapie zu verhelfen.

From Rare to Care ist der Slogan der internationalen Konferenz, die von den BMBF-geförderten Forschungsverbänden für seltene Erkrankungen am Starnberger See organisiert wird. „Wir möchten Nachwuchswissenschaftler und Mediziner für die Erforschung der seltenen Erkrankungen begeistern und auch die Pharmaindustrie für mehr Engagement gewinnen. Denn wir reden von rund vier Millionen betroffenen Menschen allein in Deutschland.“ sagt Prof. Dr. med. Christoph Klein, Vorsitzender des Koordinierungszentrums der Forschungsverbände.

Die Konferenz präsentiert Innovationen und neueste Ergebnisse aus der Grundlagen- und Therapieforschung. Experten für seltene autoinflammatorische Erkrankungen, seltene Nierenerkrankungen, seltenen neuromuskulären Erkrankungen oder Dystonien - um nur einige zu nennen - stellen ihre Forschungsergebnisse vor. Ein wichtiger Aspekt der Konferenz ist es, den Austausch zwischen Medizinern und Wissenschaftlern auf internationaler Ebene voranzutreiben und jungen Wissenschaftlern Zugang zu internationalen Experten der translationalen Medizin zu ermöglichen. Für Wissenschaftler aus weniger privilegierten Ländern werden Reisestipendien der gemeinnützigen Care-for-Rare Foundation zur Verfügung gestellt.

Ein weiteres erklärtes Ziel der Organisatoren ist es, den Dialog mit der Industrie zu stärken und im Rahmen eines Runden Tisches Anknüpfungspunkte für gemeinsame Anstrengungen bei der Entwicklung neuer Therapien zu befördern. „Denn wir wissen, dass Forschung zu seltenen Erkrankungen auch einen wichtigen Beitrag für das Verständnis der weitverbreiteten Volkskrankheiten leistet.“, meint Klein.

Mit dieser Veranstaltung leisten die Forschungsverbände einen wichtigen Beitrag zum Tag der Seltenen Erkrankungen, der sich in diesen Tagen zum 11. Mal jährt.

Die Konferenzsprache ist Englisch.

Registrierung und weitere Informationen:

www.rare2care2018.wordpress.com



BESTÄTIGTE VORTRAGENDE:

ODILE BOESPFLUG-TANGUY, University Hospital Robert Debré, Paris (France)

BILL GAHL, Undiagnosed Diseases Program, NIH, Washington (USA)

ILSE GANTOIS, McGill University, Montreal (Canada)

VOLKMAR GIESELMANN, University of Bonn (Germany)

DAN KASTNER, Intramural Research, NIH, Washington (USA)

ROBERT KLETA, University College London (Great Britain)

ALEIXO MUISE, The Hospital for Sick Children, Toronto (Canada)

JOSEF PENNINGER, Institute of Molecular Biotechnology, Vienna (Austria)

ANITA RAUCH, University of Zurich, Zurich (Switzerland)

LAURA DE ROSA, Univ. of Modena and Reggio Emilia (Italy)

SCOTT SNAPPER, Boston Children's Hospital, Boston (USA)

NICO WULFFRAAT, University Medical Center Utrecht, Utrecht (The Netherlands)

Presentations from the Research Networks on Rare Diseases in Germany

Artikel aus: F.A.Z. Kiosk, MITTWOCH, 14. FEBRUAR 2018

NATUR UND WISSENSCHAFT

Wehe dem, der seine Kinder verachtet

In den großen Kliniken spitzt sich die Situation für kleine kranke Patienten zu. Deren Geborgenheit wird vom Wertewandel und der Ökonomisierung zunehmend gefährdet. Deutschland gibt ein erbärmliches Bild ab, warnen Kinderärzte. Wann greift die Politik ein? Ein Plädoyer für die Würde des Kindes in der Medizin.

Viele einst unheilbare Erkrankungen bei Kindern sind heute heilbar. Die Pioniere der Kindermedizin haben erkannt, dass Kinder keine kleine Erwachsenen sind, denn die Determinanten von Gesundheit und Krankheit sind andere als bei Erwachsenen. Sie waren auch Vordenker der Kinderrechte, welche Kindern heute in fast allen Staaten eigenständige Bürgerrechte zuerkennen. Das alles findet sich so ähnlich im Koalitionsvertrag der mutmaßlich neuen großen Koalition in Berlin wieder. Wann aber folgen den Worten die Taten der Politik? Heute leiden kranke Kinder und insbesondere solche mit schweren, chronischen, komplexen und seltenen Erkrankungen, unter der schleichenden (politisch verantworteten) Umwertung der Werte in der Medizin. Wenn die Medizin sich in erster Linie an Effizienz und Profitabilität orientiert, verliert sie den Respekt für das Recht der Kinder auf Kindsein. Die aktuelle Situation erfordert dringend Korrekturen im System.

Deutschland ist ein reiches Land. Dank steigender Unternehmensumsätze und abnehmender Arbeitslosigkeit blüht die Wirtschaft. Auch das deutsche Gesundheitswesen profitiert vom Wohlstand. Die Spitzenstellung Deutschlands in ökonomischer Sicht steht allerdings im Gegensatz zu einer mittelmäßigen Platzierung im Blick auf die Lebenswirklichkeit unserer Kinder, wie Erhebungen der OECD und einer etwas jüngeren Unicef-Studie aus dem Jahre 2013 zeigen. Glücklicherweise erfreuen sich die meisten Kinder in unserer Gesellschaft guter bis sehr guter Gesundheit – das ergaben repräsentative Umfragen im Auftrag der Bundesregierung für die vor zwei Jahren publizierte jüngste KiGGS-Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Doch jene Kinder, die an schweren, komplexen, chronischen und seltenen Erkrankungen leiden, immerhin rund 200000 Kinder und Jugendliche, sind in vieler Hinsicht benachteiligt. Diese Kinder werden in der Regel durch die Universitätsmedizin betreut.

Eltern kranker Kinder berichten über mannigfache Probleme. Sie fragen erstaunt, warum in deutschen Kinderkliniken eine psychologische Betreuung nur auf Krebs- und Neugeborenenstationen vorgesehen ist.

Sie klagen an, dass schwerstkranke Kinder aufgrund von Bettensperrungen durch einen Mangel an Pflegekräften in entfernte Städte

transportiert werden müssen. Sie nehmen ungläubig zur Kenntnis, dass immer häufiger Ärztinnen und Ärzte, die primär in der Betreuung erwachsener Patienten ausgebildet wurden, Kinder versorgen müssen. Auf diese Weise kommt es zu Fehlern, die vermeidbar wären, wenn die Kinderkliniken entsprechende Strukturen vorhalten könnten und in den Dienst kranker Kinder stellen dürften.

In einer Zeit, in der sich die Medizin immer mehr an Prinzipien der Effizienz- und Profitabilitätssteigerung orientiert, ist eine ärztliche Versorgung kranker Kinder auf hohem Niveau bedroht. Denn das Fallpauschalensystem bevorzugt die Apparatemedizin vor der sprechenden Medizin, belohnt standardisierbare Abläufe und benachteiligt disruptive Elemente, die der Erneuerung dienen sollen.

Es liegt in der Natur der Kinder, dass sie sich einer solchen effizienten Durchtaktung der Medizin intuitiv widersetzen. Da die universitären Kinderkliniken in Deutschland keine eigene Deutungshoheit mehr besitzen, sondern in die Strukturen einer Universitätsmedizin für erwachsene Patienten integriert sind, konkurrieren sie beim Kampf um die Verteilung knapper Ressourcen mit profitablen Disziplinen – und verlieren meistens.

Die Kinderkliniken der deutschen Universitätsmedizin stellen einmütig fest, dass sie aufgrund der systeminhärenten finanziellen Defizite immer häufiger darauf verzichten müssen, beste Medizin für kranke Kinder anzubieten. Auch der deutsche Ethikrat hat in seiner Stellungnahme „Patientenwohl als ethischer Maßstab für das Krankenhaus“ auf die besonders prekäre Situation kranker Kinder hingewiesen und neue Modelle einer Finanzierung gefordert.

Die Pioniere der Pädiatrie haben sich im neunzehnten Jahrhundert dafür eingesetzt, dass kranke Kinder einen Anspruch auf eine eigenständige Medizin haben, die die Besonderheiten der physiologischen und psychosozialen Entwicklungsstadien sowie ihrer pathologischen Abweichungen kennt und respektiert. Sie waren Advokaten ihrer unmündigen Patienten, denn Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Es waren Kinderärzte wie Janusz Korczak und Maria Montessori, die die Grundlagen für die Kinderrechtskonvention der Vereinten Nationen gelegt haben. Diese zivilisatorischen Errungenschaften sind heute in Frage gestellt. Im Gegensatz zu vielen anderen Ländern, in denen Kindern ein höherer Stellenwert eingeräumt wird, werden in Deutschland viele Vorgaben der Kinderrechtskonvention wie die Partizipation von Kindern bei der Gestaltung und Ausrichtung von Kinderkliniken, das Recht auf Geborgenheit durch die Anwesenheit der Eltern oder das Recht auf adäquate Spiel- und Kommunikationsräume nicht entsprechend beachtet – meist aus Kostengründen.

In Frankreich, Spanien, Italien, England oder Finnland gibt es große Zentren der Kindermedizin mit mehr als 200 bis 300 Betten, die alle pädiatrischen Spezialgebiete abdecken. Vergleichbare Kinderkliniken gibt es in Deutschland nicht. Manche Klinikumslenker denken sogar darüber nach, die Kindermedizin in organbezogene Zentren der Erwachsenenmedizin einzugliedern.

Nun geht es nicht darum, den Status der Kinderärztinnen und Kinderärzte zu sichern, sondern vielmehr um das Recht kranker Kinder auf ein erreichbares Höchstmaß an Gesundheit sowie die Vorrangstellung des Kindeswohls bei allen Maßnahmen öffentlicher oder privater Institutionen. In den vergangenen Jahrzehnten hat die forschende Kinderheilkunde wichtige Erfolge gezeitigt. Vor sechzig Jahren bedeutete die Diagnose Krebs bei Kindern ein sicheres Todesurteil, heute können wir dank wissenschaftlicher Studien vier von fünf Kindern mit einer Krebserkrankung dauerhaft heilen. Viele Kinder mit anderen lebensbedrohlichen Erkrankungen warten auf weitere Durchbrüche.

Der Blick auf das Schicksal kranker Kinder könnte uns anregen, einen Gegenentwurf zu einer Medizin zu zeichnen, die sich in erster Linie an ökonomischen Prinzipien orientiert. Der Dienst am kranken Menschen in all seinen Dimensionen sollte im Mittelpunkt stehen – mit dieser Richtschnur ärztlichen Handelns wäre es selbstverständlich, dass eine umfassende psychosoziale Versorgung allen schwerkranken Kindern zusteht, dass kindgerechte und partizipative Strukturen etabliert und ausgebaut werden. Wenn so manche Fehlanreize im deutschen Gesundheitswesen ausgeschaltet würden, wären auch die finanziellen Ressourcen vorhanden.

Die Kindermedizin hat seit ihren Ursprüngen eine wichtige Rolle als Motor der wissenschaftlichen Medizin gespielt und gleichzeitig die Würde des kranken Kindes als Richtschnur ihres Handelns gesehen. Diese Errungenschaft sollten wir nicht aufgeben, sondern vielmehr als Basis einer Weiterentwicklung der kindgerechten universitären Medizin betrachten. Das akademische Denken in der universitären Pädiatrie ist Garant einer zukunftsfähigen Medizin im Interesse aller kranken Kinder.

Christoph Klein, Charlotte Niemeyer

Professor Dr. Christoph Klein ist Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin im Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München

Professor Dr. Charlotte Niemeyer ist Ärztliche Direktorin der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Paper of the Month

Jeden Monat kürt Research for Rare ein Paper aus dem Kreis der Forschungsverbände und verfasst eine Kurzzusammenfassung. Diese können Sie hier einsehen: [Paper of the Month](#)

Paper of the Month Februar

Human TGF- β 1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy

Daniel Kotlarz & Benjamin Marquardt, Tuva Barøy, Way S. Lee, Liza Konnikova, Sebastian Hollizeck, Thomas Magg, Anna S. Lehle, Christoph Walz, Ingo Borggraefe, Fabian Hauck, Philip Butler, Raffaele Conca, Sarah M. Wall, Eva M. Schumacher, Doriana Misceo, Eirik Frengen, Beint S. Bentsen, Holm H. Uhlig, Karl-Peter Hopfner, Aleixo M. Muise, Scott B. Snapper, Petter Strømme & Christoph Klein

Nature Genetics 2018, published online 26 Februar 2018

Seit vielen Jahrzehnten ist der Botenstoff TGF- β 1 bekannt, doch seine Bedeutung wird immer noch kontrovers diskutiert. Ärzte und Wissenschaftler des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der LMU-Medizin haben im Rahmen des Verbunds Primäre Immundefizienzen (PID-Net) und eines internationalen Netzwerkes jetzt erstmals Kinder mit einem TGF- β 1-Funktionsverlust identifiziert. Damit könnten sich Möglichkeiten für die Therapie dieser seltenen Erkrankung eröffnen.

Mahmut (Name geändert) lebt mit seiner Familie in Malaysia. Bereits kurz nach seiner Geburt begann sein Leiden, er hatte eine schwere Darmentzündung, Entwicklungsverzögerungen und zentralnervöse Auffälligkeiten. Niemand in seinem Heimatland konnte ihm wirklich helfen. Sein betreuender Arzt hörte von den wissenschaftlichen Aktivitäten am Dr. von Haunerschen Kinderspital und wendete sich an Professor Christoph Klein. Unter der Leitung von Klein kümmerte sich ein klinisches Team von Experten der pädiatrischen Gastroenterologie, pädiatrischen Immunologie und pädiatrischen Neurologie um den Patienten.

Nach intensiver Arbeit identifizierten die Forscher Mutationen in Mahmuts Gen für das Zytokin TGF- β 1. Die Wissenschaftler hatten damit eine bislang unbekannte Erkrankung entdeckt, „die zwar höchst selten vorkommt, aber wichtige Einsichten vermittelt“, wie Christoph Klein betont. Obwohl dieser Botenstoff seit Jahrzehnten bekannt ist und in vielfältigen Studien untersucht wurde, ist seine Bedeutung für die Entwicklung des menschlichen Organismus und die Funktion verschiedener Organsysteme immer noch nicht gut verstanden. Das Schicksal von Mahmut und inzwischen zwei weiteren Kindern aus Norwegen zeigt nun nicht nur eine zentrale Rolle von TGF- β 1 für die immunologische Balance im Darm und die Entwicklung des zentralen Nervensystems. Sie eröffnet auch neue Horizonte für eine gezielte Therapie.

„Mahmuts Fall hat uns gezeigt, wie wichtig es ist, über die Grenzen der Fachdisziplinen hinauszudenken, um die Ursachen unerkannter Erkrankungen aufzuspüren“, sagt Daniel Kotlarz, einer der Erstautoren der Studie. Die Untersuchung von Kindern mit seltenen Erkrankungen könne einen wichtigen Beitrag dazu leisten, Funktionen von Genen und Signalwegen im menschlichen Organismus zu erklären. Das, so Kotlarz weiter, „ist wichtig für die Entwicklung neuer Therapieansätze.“

Die Aufklärung der genetischen Ursachen ist ein erster entscheidender Schritt. Für Kinder mit TGF- β 1-Defizienz eröffnen sich nun neue Chancen. Denn eine Behandlung mit einem gentechnisch produzierten Zytokin sollte, so die Ärzte, einen günstigen Einfluss auf die Erkrankung haben. Mit Hochdruck arbeitet das Team nun daran, einen solchen Wirkstoff verfügbar zu machen, um betroffenen Patienten zu helfen.

Informationen Veranstaltungen Publikationen

[Re\(act\)congress](#)
07. - 10. März 2018, Bologna

[The Translational Science of Rare Diseases III.](#)
11. - 13. April 2018, Tutzing.

[Keystone Symposium on Molecular and Cellular Biology : From Rare to Care: Discovery, Modeling and Translation of Rare Diseases](#)
11.-14.11. 2018, Vienna, Austria

[Richtlinie zur Förderung translativ-orientierter Verbundvorhaben im Bereich der Seltene Erkrankungen](#)
Abgabetermin: 08.05.2018

[Joint Transnational Call for Proposals \(2018\) for “research projects on personalised medicine – smart combination of pre-clinical and clinical research with data and ict solutions”](#)
Abgabetermin: 10. April 2018

Impressum und Kontakt:

Geschäftsstelle der Forschungsverbände für seltene Erkrankungen
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinikum der Universität München
Lindwurmstraße 4
80337 München
Tel.: +49-89-4400-55126
Fax.: +49-89-4400-57702
www.research4rare.de