

 Bayerisches  
**Ärzteblatt**



**Sonderausgabe: Seltene Erkrankungen**

# Seltene Erkrankungen, ein häufiges Problem

## Eine Einführung

*In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind. Da es geschätzt über 5.000 unterschiedliche Seltene Erkrankungen (SE) gibt, ist die Gesamtzahl der Betroffenen trotz der „Rarität“ der einzelnen Erkrankungen hoch. Das „Bayerische Ärzteblatt“ greift in der Serie „Seltene Erkrankungen“ sowohl methodische und systematische Aspekte auf und berichtet auch über einzelne SE. Ziel ist es, durch die verschiedenen Beiträge, die Befassung mit diesem heterogenen Thema anzuregen und eine Sensibilisierung zu erreichen.*

*Den Anfang der Serie macht Professor Dr. Thomas Kühlein, Universitätsklinikum Erlangen, Allgemeinmedizinisches Institut, mit „Seltene Erkrankungen, ein häufiges Problem – Eine Einführung“.*



© Andrea Haase/  
mauritus-images.com

In der Summe sind seltene Erkrankungen häufig. Ihre Diagnose erfordert das, was Ärzte\* selten haben: Zeit und spezifisches Wissen. Lange wurden seltene Erkrankungen vernachlässigt. Inzwischen ist auf gesetzgeberischer Seite viel geschehen, um diesem Missstand abzuweichen. Nicht nur entsprechende Forschung, sondern auch die Marktsituation der entsprechenden Medikamente wurde besser gestellt. Dadurch hat sich vieles für Patienten mit seltenen Erkrankungen verbessert, aber es ist längst nicht alles gelöst.

Die Medizin ist voller Sprüche, die vor allem jungen und unerfahrenen Ärzten helfen sollen, sich im Klinikalltag zurechtzufinden: „Wenn Du Hufschlag hörst, denke nicht an ein Zebra“ oder „Wenn ein

Vogel auf der Stromleitung sitzt, ist es meistens ein Spatz und selten ein Kolibri“. Die Sprüche sind hilfreich und machen Sinn. Ihre Gefahr ist jedoch, dass an das Zebra oder den Kolibri erst im zweiten Schritt oder eben nicht mehr gedacht wird. Ist die seltene Erkrankung einmal benannt, kennt jeder Mediziner das Unbehagen in den Gesichtern von Patienten, die in der Visite nicht ohne Stolz und Freude mit der Aussage vorgestellt werden: „Hier haben wir einen der extrem seltenen Fälle von ...“. Was Ärzte spannend finden, ist selten gut für die Betroffenen.

### Prävalenz

Seltene Erkrankungen haben per definitionem eine Prävalenz von weniger als einem je 2.000 Einwohnern in der Europäischen Gemeinschaft oder einem von 1.250 in den USA. Nach Schätzungen der WHO gibt es mehr als 5.000 verschie-

dene solcher Erkrankungen, wobei diese Zahl in der Literatur deutlich schwankt. Sicher ist: die Summe des Seltene ist häufig. In Europa leben geschätzt etwa 30 Millionen Menschen mit seltenen Erkrankungen [1]. Weil die meisten dieser Krankheiten von der Forschung, aber auch in der medizinischen Ausbildung, lange Zeit vernachlässigt wurden, nennt man sie „Gesundheitswaisen“ (health orphans) und sollte es Medikamente für diese Krankheiten geben, nennt man sie Waisenmedikamente (orphan drugs). Erst 1997 wurde durch das französische Gesundheitsministerium und das Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) das Orphanet gegründet, dessen Ziel es ist, Diagnose und Behandlung von Patienten mit seltenen Krankheiten zu verbessern [2]. Während es in den USA bereits 1983 und in Japan 1993 erste gesetzliche Regelungen gab, die Erforschung seltener Erkrankungen voranzutreiben, geschah dies in Europa

\*In diesem Artikel wird zur Verbesserung der Lesbarkeit grundsätzlich die männliche Form benutzt. Die weibliche Form ist dabei immer mit gemeint.

erstmalig 1999 mit der Regelung (EC) No 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Europarates [3]. Der Status „Orphan drug“ gewährt dem Hersteller besondere Vermarktungsrechte durch größeren Schutz des Patents. Zusammen mit der Regelung wurde im Jahr 2000 das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) an der European Medicines Agency (EMA) eingerichtet, das nach festgelegten Kriterien bestimmt, welche Medikamente auf die Liste der „Orphan Drugs“ kommen und welche nicht. In den USA wurde im Jahr 2002 die bestehende Gesetzgebung noch einmal mit dem „Rare Diseases Act“ verbessert, der es ermöglichte, das „Office of Rare Diseases Research“ zur Förderung der Erforschung dieser Krankheiten zu gründen. In Deutschland wurde im Jahr 2010 auf Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zusammen mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und dem ACHSE e. V. (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen), einem Dachverband von Selbsthilfeorganisationen aus dem Bereich seltener Erkrankungen, das „Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen“ (NAMSE) gegründet [4]. Im August 2013 wurde der „Nationale Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen“ mit insgesamt 52 Maßnahmen, mit denen die drängendsten Probleme der Betroffenen und ihrer Angehörigen angegangen werden sollen, verabschiedet [5]. Es tut sich also einiges zugunsten der Patienten mit seltenen Erkrankungen.

Ein großer Teil der seltenen Erkrankungen beruht auf Genmutationen. Wohl auch deshalb handelt es sich bei etwa 70 Prozent um pädiatrische Patienten [6]. Das vor allem von Studierenden genutzte elektronische Informationssystem Amboss fasst einige dieser Erkrankungen bezeichnenderweise unter der Überschrift „Sammelsurium in der Pädiatrie“ zusammen [7]. Die Zahl pädiatrischer Syndrome, die oft mit vielen Eigennamen der Entdecker bezeichnet werden, ist verwirrend groß. Das Deutsche Standardwerk zu klinischen Syndromen in der Pädiatrie umfasst über 1.000 Seiten [8]. Genmutationen können sich aber auch erst spät im Leben bemerkbar machen. Das Orphanet schätzt, dass sich über 50 Prozent der seltenen Krankheiten erst im Erwachsenenalter manifestieren. Die Zahlen sind offensichtlich unsicher, da die Erfassung dieser Erkrankungen große Probleme bereitet. Von den 6.954 vom Orphanet geführten seltenen Erkrankungen, findet sich in der ICD-10 nur für 355 ein spezifischer Code. Dies wird sich mit der gerade publizierten ICD-11 ändern [9]. Eine weitere Gruppe seltener Erkrankungen sind maligne Tumorerkrankungen. Durch genetische Sequenzierung lässt sich in Zeiten der personalisierten Medizin aus nahezu jeder Tumorerkrankung eine seltene Krankheit machen, wofür inzwischen auch der zynische Begriff „Orphanisierung“ genutzt wird [10].

## Diagnostik

Aber bevor Erkrankungen epidemiologisch erfasst werden können, müssen sie erst einmal diagnostiziert werden. Die Pädiatrie scheint dafür noch verhältnismäßig gut gerüstet. Aber wie sieht es in der Erwachsenenmedizin aus? Und wie gelingt der Übergang von der pädiatrischen Versorgung dieser Patienten zur Versorgung der Erwachsenen? Seltene Erkrankungen herauszufinden und zu betreuen erfordert neben Wissen und Interesse vor allem eines: Zeit. Genau die aber fehlt im heutigen Klinikalltag und in den Praxen am meisten. Die Vermarktwirtschaftlichung des Gesundheitswesens war einmal so gewünscht und beschlossen. Sie bestimmt die Taktungen unserer Krankenhäuser und Praxen [11]. Es bleibt keine Zeit nachzudenken oder gar nachzuschlagen. Der Schwerpunkt des Marktes lag schon immer auf den großen Zahlen. Krankenhäuser sind dann gut, wenn sie große Zahlen der immer selben Eingriffe durchführen oder sich immer weiter auf diese spezialisieren. Auch Universitätsklinik sind vom großen Rennen um das liebe Geld und der Not der Erreichung wenigstens einer „schwarzen Null“ nicht ausgenommen. Was in diesem Rennen als erstes auf der Strecke bleibt, ist die Zeit, denn die ist bekanntlich Geld, und in Folge sind es als Erstes die Patienten mit seltenen Erkrankungen. Das System der Fallpauschalen schadet Patienten mit seltenen Erkrankungen doppelt. Es erfordert eine schnelle Diagnosestellung, die der Gründlichkeit der Diagnosestellung im Weg steht, und es sieht keine Ziffern für seltene Erkrankungen vor [12].

Auch die Industrie hat sich lange Zeit vor allem auf die häufigen Erkrankungen gestürzt. Durch die Gesetzgebungen zugunsten der „Orphan Drugs“ scheint sich das Problem jedoch beinahe umgekehrt zu haben. In Kanada beispielsweise kommen inzwischen 42 Prozent der Ausgaben für Arzneimittel weniger als einem Prozent der Patienten zugute [13]. Die Preise für diese Medikamente sind schnell ins Uferlose nach oben geschossen und es bestehen erhebliche Zweifel, ob dies mit entsprechenden Entwicklungskosten begründet werden kann [14]. Zum Teil sind es alleine die neuen Zulassungen bereits bekannter Medikamente für seltene Erkrankungen, die dasselbe Medikament um ein Vielfaches teurer werden lassen [15]. Die steigenden Zahlen seltener Erkrankungen und die immensen Kosten, vor allem für deren medikamentöse Therapie, bedrohen inzwischen die Finanzierbarkeit unserer Gesundheitssysteme [16].

Häufige und damit gewinnträchtige Erkrankungen waren bislang vor allem die Erkrankungen des Alters, in denen Krankheit, Risikofaktoren und normale Alterungsprozesse verschimmen, beziehungsweise sich gut vermischen lassen. Die Grenzwerte der Definitionen von Bluthochdruck, Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus sind

längst soweit abgesenkt worden, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten aufgrund dieser vermeintlichen Krankheiten keinerlei Leiden verspürt. Im Grunde handelt es sich für die meisten nicht um die Behandlung von Krankheiten, sondern um die Beeinflussung von Risikofaktoren bei Gesunden [17]. Das ist bequem, ein einziger Messwert definiert die Krankheit. Auch die Therapie ist einfach: Antihypertensiva, Antidiabetika ... und so weiter. Damit beschäftigen wir uns die meiste Zeit, füllen ganze Zeitschriften und Kongresse, schreiben umfangreiche Leitlinien und streiten um Grenzwerte. Was auf der Strecke bleibt, sind die wirklich Kranken, unter ihnen als erstes die mit seltenen Erkrankungen. Für sie bleibt keine Zeit mehr, und ihre Symptome gehen im Rauschen des Alltags verloren [18]. Ein alter Scherz erzählt die Geschichte vom Medizinprofessor, der seine Studierenden fragt: „Was ist das: es flattert über den Bauernhof, legt Eier und bellt?“ Die Studierenden schweigen verwirrt. Endlich traut sich einer und sagt „Ein Huhn!“. „Ja“, sagt der Professor, „ganz einfach, ein Huhn. Warum haben sie dafür so lange gebraucht?“ Der Student: „Sie haben gesagt, dass es bellt. Hühner bellen doch nicht.“ „Ach“, sagt der Professor, „das habe ich nur gesagt, weil es bei Diagnosen meistens so ist“ [19]. Die kleine Geschichte sagt viel über unser diagnostisches Denken. Was nicht ins Bild passt, wird geflissentlich übersehen. Dabei hätte das Bellen des Huhns vielleicht der Schlüssel zur Entdeckung einer seltenen Erkrankung sein können.

*Das Literaturverzeichnis kann im Internet unter [www.bayerisches-aerzteblatt.de](http://www.bayerisches-aerzteblatt.de) (Aktuelles Heft) abgerufen werden.*



## Autor

Professor Dr. Thomas Kühlein

Universitätsklinikum Erlangen,  
Allgemeinmedizinisches Institut,  
Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen,  
Tel. 09131 85-45760, Fax 09131 85-31141,  
E-Mail: [thomas.kuehlein@uk-erlangen.de](mailto:thomas.kuehlein@uk-erlangen.de),  
Internet: [www.allgemeinmedizin.uk-erlangen.de](http://www.allgemeinmedizin.uk-erlangen.de)

# Angeborene Störungen der Immunität

## Seltene Erkrankungen in der Kinder- und Jugendmedizin

*In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind. Das „Bayerische Ärzteblatt“ greift in der Serie „Seltene Erkrankungen“ sowohl methodische und systematische Aspekte auf und berichtet auch über einzelne seltene Erkrankungen (SE). Ziel ist es, durch die verschiedenen Beiträge, die Befassung mit diesem heterogenen Thema anzuregen und eine Sensibilisierung zu erreichen.*

*Den zweiten Teil der Serie schreiben Privatdozent Dr. Dr. sci. nat. Fabian Hauck et al. über seltene Erkrankungen in der Kinder- und Jugendmedizin am Beispiel angeborener Störungen der Immunität.*



© Andrea Haase/  
mauritijs-images.com

SE sind in der EU durch ihre Prävalenz definiert: wenn weniger als fünf Menschen von 10.000 an einer Erkrankung leiden, so gilt sie als selten [1]. Gegenwärtig sind über 7.000 SE bekannt. Ihre Zahl steigt stetig an, und konservative Schätzungen gehen von einer Gesamtzahl von weit über 8.000 aus. Annähernd fünf Prozent der Weltbevölkerung, also etwa 350 Millionen Menschen, leben mit einer SE. In Deutschland geht man von ca. vier Millionen Patienten aus. Die meisten SE haben eine genetische Ätiologie und manifestieren sich bereits im Kindes- und Jugendalter. Etwa 80 Prozent der SE verteilen sich auf die häufigsten vier Prozent der Entitäten mit einer für SE relativ hohen Prävalenz von 1 bis 5:10.000 [2].

Zum Zeitpunkt der ärztlichen Approbation kennt ein angehender Arzt im Mittel 2.000 bis 2.500 überwiegend häufige Symptome und Erkrankungen insbesondere aus den medizinischen Fachgebieten der Inneren Medizin, der Neurologie und der Chirurgie [3]. Auch wenn sich die Zeit bis zum Stellen einer korrekten Diagnose im Laufe der vergangenen Jahre verkürzt hat, so dauert es immer noch viel zu lange, bis Patienten Klarheit über ihre Erkrankung erhalten. Durchschnittlich werden acht verschiedene Ärzte aufgesucht, von der klinischen Manifestation bis zur ärztlichen Diagnosestellung vergehen durchschnittlich fünf Jahre. Zahlreiche Menschen mit SE bekommen (zunächst) eine Fehldiagnose und/oder Fehlbe-

handlung oder bleiben trotz hoher Morbidität und Mortalität gänzlich ohne Diagnose und Behandlung [4]. Häufig gelingt es nicht, die für eine gute interdisziplinäre medizinische Versorgung nötige ärztliche Expertise an etablierten Zentren aufzubauen und vorzuhalten. Auch die medizinischen Daten, der in der Regel dezentral betreuten Patienten, werden kaum zusammengeführt [5].

### Internationale Ebene

SE als Krankheitsgruppe haben in den vergangenen Jahren auf internationaler Ebene den abstrakten Status eines globalen Problems der

öffentlichen Gesundheitspflege erlangt. Verschiedene Initiativen zur Verbesserung der Gesundheitsfürsorge von Menschen mit SE wurden vorgeschlagen oder konkret initiiert [6]. Auf europäischer Ebene fördert die Europäische Kommission die Einrichtung Europäischer Referenznetze für komplexe und niedrig prävalente Erkrankungen (European Reference Networks, ERN) [7], das Europäische Gemeinsame Programm für Seltene Erkrankungen (European Joint Programme on Rare Diseases, EJP RD) [8] und ein spezialisiertes Register in der Europäischen Infrastruktur zur Registrierung Seltener Erkrankungen (European Rare Disease Registry Infrastructure, ERDRI) [9].

Auf nationaler Ebene haben das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und der Verein Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e. V.) im Jahr 2010 das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE) ins Leben gerufen [10]. Dieses Aktionsbündnis arbeitet mit insgesamt 28 Gremien und Organisationen des deutschen Gesundheitswesens zusammen und veröffentlichte im Jahr 2013 den Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltene Erkrankungen [11]. Darin sind Handlungsfelder, Empfehlungen und 52 Maßnahmenvorschläge zur Verbesserung der Versorgung von Menschen mit SE beschrieben. Insbesondere die Einrichtung von Zentren für Seltene Erkrankungen (ZSE), die Entwicklung interoperabler digitaler Strukturen, die Erfassung der SE mit der sogenannten ORPHA-Kodierung (Orphacode) [12] und eine bedarfsgerechte Leistungsvergütung sollen eine qualitativ hochwertige Versorgung von Menschen mit SE ermöglichen und die medizinische Forschung zu Grundlagen, Mechanismen und Behandlungen von SE fördern.

### Genetische Natur

Aufgrund der überwiegend genetischen Natur der SE und der im Vergleich zur Erwachsenenmedizin überdurchschnittlichen Prävalenz im Patientenkollektiv der Kinder- und Jugendmedizin, befasst sich die Pädiatrie seit jeher und aus ihrem Wesen heraus mit SE. Gerade weil die nachhaltige Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit SE national nur sektorenübergreifend und

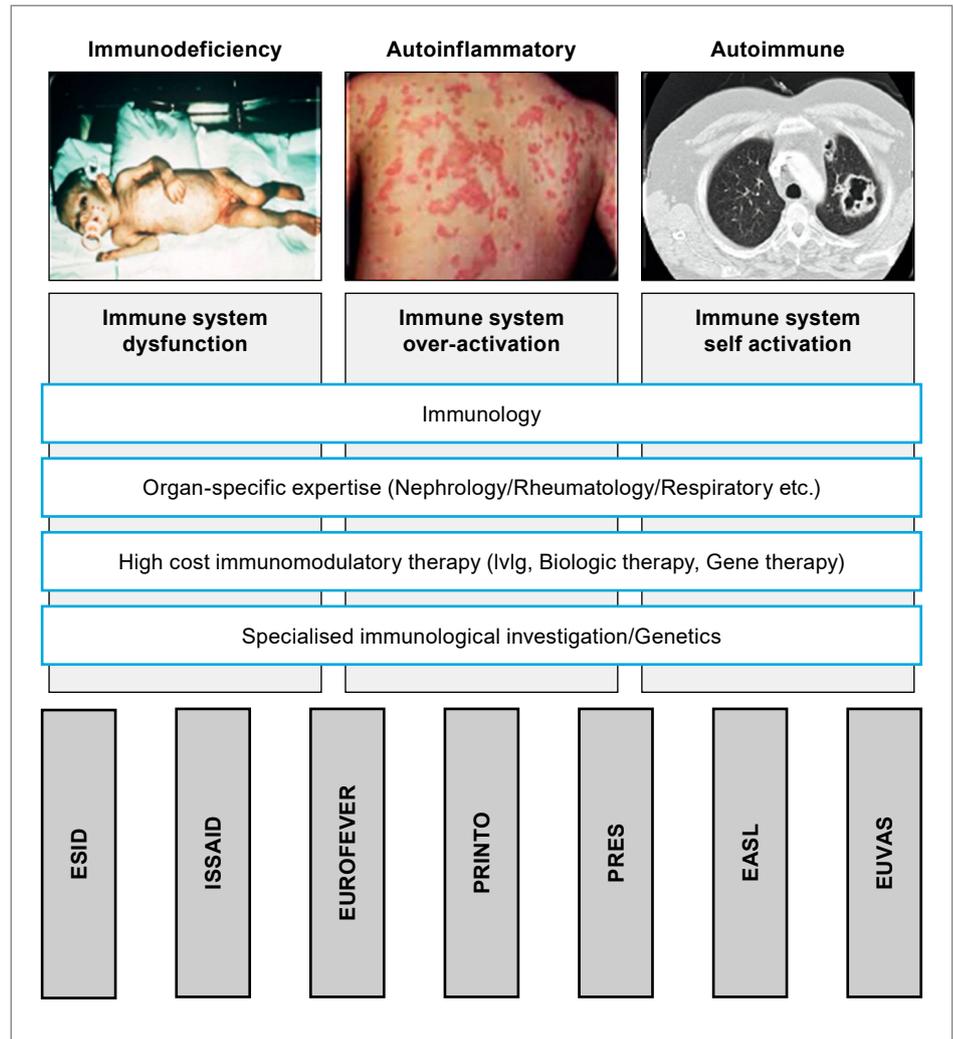


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Strukturen und Inhalte von ERN-RITA.

interdisziplinär gelingen kann, steht insbesondere die universitäre Kinder- und Jugendmedizin vor großen strukturellen und inhaltlichen Herausforderungen. Einerseits kommt ihr sui generis von jeher eine gewisse Vorreiterrolle in der Ausgestaltung dieser Themenfelder zu [13], andererseits sieht sie sich in einer Zeit, in der sich ein Gesundheitswesen immer mehr durch Prinzipien der Ökonomie durchdringen lässt, vor enormen Herausforderungen.

### Care-for-Rare Center

An der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital am Klinikum der Universität der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München sind daher im Kontext der oben genannten Initiativen mehrere Verbünde und Strukturen entstanden. Am Münchner Zentrum für Seltene Erkrankungen (MZSE) [14] werden im Sinne eines NAMSE-Typ-A-Zentrums grund-

sätzlich alle Menschen mit SE gelenkt. Die aktuellen Schwerpunkte des MZSE im Bereich der Erwachsenenmedizin liegen auf neuromuskulären, dermatologischen, immunologischen und kardiologischen Erkrankungen. Kinder und jugendliche Patienten werden am Care-for-Rare Center (C4RC) [15] des Dr. von Haunerschen Kinderspitals betreut.

Eines der zahlreichen NAMSE-Typ-B-Zentren am C4RC befasst sich exemplarisch mit Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Störungen der Immunität (inborn errors of immunity). Strukturell ist das Klinikum der LMU über die Abteilung für Pädiatrische Immunologie und Rheumatologie auf europäischer Ebene im European Reference Network for Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN-RITA) eingegliedert. Hier werden auch die Aspekte zur Versorgung von Kindern mit Immun-

defekterkrankungen koordiniert (Abbildung 1) [16]. Das primäre Ziel von ERN-RITA ist eine europäische, grenzüberschreitende Versorgung von Menschen mit seltenen Immunerkrankungen, um unabhängig der Nationalitätenzugehörigkeit und der nationalen medizinischen Gegebenheiten einen Zugang zur bestmöglichen Versorgung zu gewährleisten. Dies geschieht konkret durch eine digitale Plattform, das sogenannte „Clinical Patient Management System“ (CPMS) [17], über das datenschutzkonform virtuelle Expertengruppen zusammengestellt werden, um komplexe und niedrig prävalente Patientenfälle mit seltenen Immunerkrankungen zu diskutieren. Zusätzlich werden im ERN-RITA europäische Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Menschen mit angeborener Störung der Immunität konsentiert und im Internet barrierefrei publiziert [16]. ERN-RITA integriert neben der ärztlichen Kompetenz aktiv die relevanten wissenschaftlichen

Fachgesellschaften und Patientenorganisationen in den Aufbau des Netzwerks und in die Erstellung der Leitlinien. Am Dr. von Haunerschen Kinderspital wird insbesondere eine moderne genetische Diagnostik wie Exom- und Genom-Sequenzierung ermöglicht. Häufig sind über die genetischen Untersuchungen hinaus auch zell- und molekularbiologische Validierungsuntersuchungen nötig, die ebenfalls im Sinne des ERN-RITA grenzübergreifend ermöglicht werden. Auch wenn die grenzüberschreitende Leistungsvergütung aktuell noch nicht geklärt ist, sollen mittelfristig die medizinischen Leistungen über eine harmonisierte europäische Vergütung abgebildet werden. Das explizite Ziel dieses ersten europäischen Gesundheitsprogramms besteht darin, allen Bürgerinnen und Bürgern der europäischen Union in grenzüberschreitender Weise eine vergleichbare Gesundheitsvor- und Fürsorge anzubieten.

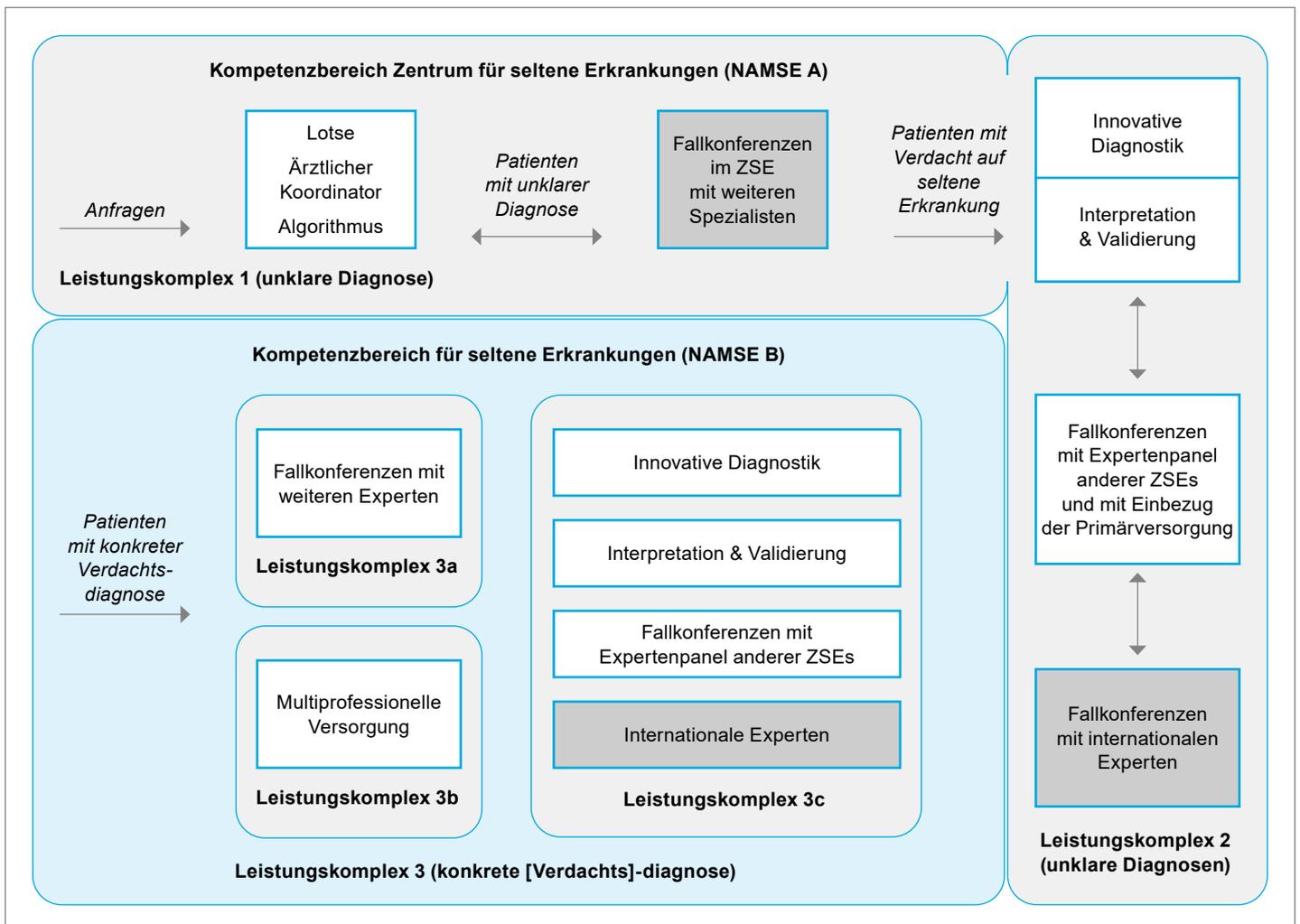


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Strukturen und Inhalte von TRANSLATE-NAMSE.

## Innovationsfond Krankenkassen

Auf nationaler Ebene hat der Innovationsfond der Krankenkassen neue Akzente für Patienten mit SE gesetzt. In Bayern ist das Klinikum der LMU über die Immunologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital an diesem wichtigen Projekt beteiligt [18]. TRANSLATE-NAMSE ist ein Verbund von acht universitären ZSE mit den gesetzlichen Krankenkassen AOK Nordost und Barmer sowie der ACHSE [19]. Ziele des Projekts sind eine beschleunigte und präzise Diagnosestellung durch Zugang zu überregionaler, interdisziplinärer Kompetenz sowie zu innovativer genetischer Diagnostik, eine Verbesserung der sektorenübergreifenden Versorgung durch IT-gestützte Kommunikationsplattformen und ein strukturierter Übergang von Patienten aus der Kinder- und Jugendmedizin in die Erwachsenenmedizin zur Vermeidung von Versorgungsbrüchen [19]. Die dazu im Projekt etablierten Maßnahmen sind der Einsatz von Lotsen und ärztlichen Koordinatoren an den NAMSE-Typ-A-Zentren, ein strukturiertes Fallmanagement und standardisierte Behandlungspfade in sogenannten Leistungskomplexen an den NAMSE-Typ-B-Zentren, sowie interdisziplinäre und multizentrische Fallkonferenzen (Abbildung 2). Der gezielten Durchführung innovativer genetischer Diagnostik kommt in TRANSLATE-NAMSE ein besonderer Stellenwert zu und im Laufe des Projektes ist es für die Bundesrepublik Deutschland erstmals gelungen, eine von den am Projekt beteiligten gesetzlichen Krankenkassen aus dem Innovationsfonds finanzierte Exomdiagnostik durchzuführen. Für die diagnostische Versorgung von Menschen mit SE bedeutet dies einen erheblichen Gewinn. Nicht nur kann die Zeit bis zur korrekten Diagnose deutlich verkürzt werden, auch die Diagnoserate wurde auf beeindruckende Weise verbessert. Eine umfassende quantitative und qualitative Auswertung der TRANSLATE-NAMSE-Daten soll im Herbst 2020 veröffentlicht werden.

## Bayerische Allianz

Auf bayerischer Ebene wurde vor einigen Jahren die Bayerische Allianz für Seltene Erkrankungen (BASE) gegründet. BASE, ein Zusammenschluss der Zentren für SE der Universitätsklinika in München, Regensburg, Erlangen, Augsburg und Würzburg, wird aktuell von der Bayerischen Staatsregierung unterstützt, um auch im Flächenland Bayern neue Strukturen der Diagnostik und Therapie von Patienten mit SE zu fördern.

## Fallbeispiele

Folgende Fallvignetten veranschaulichen anhand konkreter Beispiele die Arbeitsweise in den

Projekten ERN-RITA und TRANSLATE-NAMSE und die daraus resultierende Verbesserung in der Versorgung von Menschen mit SE. Im Jahr 2017 beschrieben wir mit der CARMIL2-Defizienz eine neue Immundefekterkrankung, die neben den für einen kombinierten Immundefekt typischen infektiologischen Komplikationen insbesondere auch Epstein-Barr-Virus-assoziierten Weichteiltumoren (EBV<sup>+</sup> smooth muscle tumors, EBV<sup>+</sup> SMT) zeigte [20]. Zuvor waren EBV<sup>+</sup> SMT insbesondere bei sekundärer Immundefizienz im Rahmen von HIV-Infektion und immunsuppressiver Behandlung nach Organtransplantation bekannt. Über ERN-RITA konnten wir im weiteren Verlauf an die 50 Menschen mit CARMIL2-Defizienz identifizieren, von denen 25 Prozent an bisher nicht behandelbaren und somit infausten EBV<sup>+</sup> SMT erkrankt waren (Hauck et al., unveröffentlichte Daten). Mit Hilfe der via CPMS kommunizierenden Expertenpanels konnten wir die allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation als kurativen Ansatz konsentieren und inzwischen einen 16-jährigen Jugendlichen mit CARMIL2-Defizienz erfolgreich behandeln (Hauck et al., unveröffentlichte Daten). Ein weiteres krankes Kind wird aktuell transplantiert und zwei Eingriffe befinden sich in der Vorbereitung.

Im Rahmen des TRANSLATE-NAMSE-Projekts wurde in einer interdisziplinären Fallkonferenz aus pädiatrischen Neurologen, Rheumatologen, Immunologen und Humangenetikern ein sechs Jahre altes Mädchen mit Zustand nach Hirnstamminfarkt und im weiteren Verlauf manifestierendem Erythema nodosum, Livedo racemosa und Raynaud-Phänomen besprochen. Aufgrund der Verdachtsdiagnose einer SE aus dem Formenkreis der Vasculitiden wurde eine Exom-Sequenzierung durchgeführt. Im Ergebnis sahen wir gekoppelt heterozygote Varianten im ADA2-Gen. Dieser genetische Befund konnte anschließend funktionell validiert werden und die Diagnose somit gesichert werden (Hauck et al., unveröffentlichte Daten). Bei der ADA2-Defizienz handelt es sich um eine autoinflammatorische Störung, die neben wiederkehrender Vaskulitis mit teilweise hämorrhagischen Schlaganfällen auch zu einem Immunglobulinmangel und zu einer Neutrozytopenie führen kann [21]. Da die Entzündungsreaktion bei ADA2-Defizienz insbesondere über den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) vermittelt wird, kann die Störung gut mit dem TNF- $\alpha$ -Antagonisten Etanercept außerhalb der Zulassung behandelt werden [22]. Nach dem Einholen der entsprechenden Behandlungseinwilligung und der Kostenübernahme ist die pädiatrische Patientin nun unter Etanercept beschwerdefrei und hat nach aktuellem Wissensstand ein deutlich gesenktes Risiko einen weiteren Schlaganfall zu erleiden.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend rücken SE als Krankheitsgruppe aufgrund ihrer großen Bedeutung für die Populationsgesundheit zunehmend in das Bewusstsein medizin-politischer Aktivitäten. Zahlreiche klinisch-translazionale Projekte sind entstanden, neue Versorgungsstrukturen und -inhalte werden gestaltet. Bisher unveröffentlichte Daten zeigen einen hohen Mehrwert einer frühzeitigen modernen genetischen Diagnostik nicht nur für Kinder- und Jugendliche, sondern auch für Erwachsene mit SE. Daher gilt es nun, die Strukturen der ZSE nachhaltig zu sichern und eine leistungsorientierte und grenzüberschreitende Vergütung für die ZSE zu etablieren.

*Das Literaturverzeichnis kann im Internet unter [www.bayerisches-aerzteblatt.de](http://www.bayerisches-aerzteblatt.de) (Aktuelles Heft) abgerufen werden.*

## Autoren

Privatdozent Dr. Dr. sci. nat. Fabian Hauck<sup>1,2,3</sup>  
 Antonia Pelschenke<sup>1,2</sup>  
 Dr. Stella Bergemann<sup>1,2</sup>  
 Julia Eilenberger<sup>1,2</sup>  
 Dr. Maximilian Witzel<sup>1,2</sup>  
 Professor Dr. Michael Albert<sup>1,2</sup>  
 Professor Dr. Dr. sci. nat. Christoph Klein<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München

<sup>2</sup> Münchner Zentrum für Seltene Erkrankungen, Care-for-Rare Center am Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München

<sup>3</sup> Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Standort Ludwig-Maximilians-Universität München.

Korrespondenzadresse:  
 Privatdozent Dr. Dr. sci. nat. Fabian Hauck,  
 Immundefektambulanz,  
 Dr. von Haunersches Kinderspital,  
 Lindwurmstraße 4, 80337 München,  
 Tel. 089 4400-53931, Fax 089 4400-53964,  
 E-Mail: [fabian.hauck@med.uni-muenchen.de](mailto:fabian.hauck@med.uni-muenchen.de)

# Seltene Epilepsien

## Seltene Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

*In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind. Das „Bayerische Ärzteblatt“ greift in der Serie „Seltene Erkrankungen“ sowohl methodische und systematische Aspekte auf und berichtet auch über einzelne seltene Erkrankungen (SE). Ziel ist es, durch die verschiedenen Beiträge, die Befassung mit diesem heterogenen Thema anzuregen und eine Sensibilisierung zu erreichen.*

*Im dritten Teil der Serie schreiben Professorin Dr. Regina Trollmann und Professor Dr. Hajo Hamer über seltene Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen.*

### Hintergrund

Epilepsien stellen die häufigste chronisch-neurologische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter mit einer Prävalenz von etwa ein Prozent dar. Hingegen betreffen „Seltene Pädiatrische Epilepsien“ nicht mehr als fünf Individuen pro 10.000 Einwohner und sind als pädiatrische Epilepsie-Syndrome, Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathien oder als Epilepsien und Anfälle im Rahmen einer spezifischen Grunderkrankung definiert. Heute haben wir durch die enormen diagnostischen Fortschritte in den Bereichen der Bildgebung, der Metabolik und Genetik erweiterte Kenntnisse zur Ätiologie zahlreicher niedrig prävalenter Epilepsien und Enzephalopathien gewinnen können. Zwischenzeitlich wurden mehr als 137 Formen seltener Epilepsien beschrieben (ORPHANET, portal for rare diseases and orphan drugs). In manchen Fällen ergaben sich diagnosis-spezifische oder auch genomorientierte Therapieansätze im Sinne der Präzisionsmedizin. Beispielsweise sind bei therapieschwerem Verlauf einer kindlichen Absencen-Epilepsie oder einer myoklonisch atonischen Epilepsie metabolische Ursachen wie ein Glukosetransporterdefekt (SLC2A1-Gen-Mutationen) zu bedenken, die spezifische Therapiekonsequenzen (unter anderem ketogene Diät) nach sich ziehen können. Für einen Teil der Kinder und Jugendlichen mit seltenen refraktären Epilepsien



© Andrea Haase/  
mauritus-images.com

ergibt sich die Option einer erfolgreichen epilepsiechirurgischen Behandlung [ERN e-epilepsy consortium; 10, 17].

Zudem konnten in den vergangenen Jahren das Bewusstsein für komplexe Komorbiditäten seltener pädiatrischer Epilepsien sowie interdisziplinäre Versorgungskonzepte für betroffene Kinder und deren Familien erheblich verbessert werden [5, 11, 12]. Um für betroffene Jugendliche mit seltenen und komplexen Epilepsien (zum Beispiel Dravet-Syndrom, Rett-Syndrom, Tuberöse Sklerose) gerade am Übergang in die Erwachsenenmedizin (Transition) Strukturen für die Aufrechterhaltung der Behandlungskontinuität, Adhärenz, Ausbildungs- und Berufsziele und Lebensqualität zu unterstützen, wurden vielerorts spezifische Transitionssprechstunden implementiert. Antikonvulsive Therapien

für Kinder mit seltenen Epilepsien erfolgen weiterhin überwiegend im Off-Label-Einsatz [1]. Für deren Weiterentwicklung mit dem Ziel präzisionsmedizinischer Ansätze unter bestmöglicher Verträglichkeit und Patientensicherheit sind geeignete Infrastrukturen für unter anderem pädiatrische Arzneimittelstudien, Patientenregister, internationale IT-gestützte Vernetzungen und Biobanken wesentliche Voraussetzungen, die allerdings mit individuellen, pädiatriespezifischen und gesellschaftlichen Herausforderungen sowie (neuen) ethischen Aspekten verbunden sind.

Zahlreiche offene, komplexe Fragestellungen zu pädiatrischen seltenen Epilepsien sind zunehmend im Fokus internationaler (ILAE) und europäischer Konsortien (EpiCARE). Während aus umfassenden Studien Konsens über die zentrale Bedeutung

genetischer Faktoren für die Epileptogenese, komplexe neuronale Netzwerkstörungen sowie Dysregulation früher Gehirnentwicklungsprozesse herrscht [16], bleibt eine relevante Zahl von seltenen Epilepsien trotz enormer Fortschritte der diagnostischen Technologien ätiologisch ungeklärt. Das heterogene Spektrum pädiatrischer seltener Epilepsien mit vielen extrem seltenen oder bisher ungeklärten Ätiologien erfordert eine koordinierte und internationale Zusammenarbeit von Grundlagenwissenschaftlern, Klinikern, Experten und Epilepsiezentren unter Implementierung komplexer und innovativer diagnostischer und therapeutischer Interventionen.

Auf europäischer Ebene verfolgt diese Aufgaben und Ziele das EpiCARE-Netzwerk – ein europäisches Research Netzwerk (ERN) für Epilepsie – zur Verbesserung der Diagnostik, Behandlung und Prognose von Menschen mit seltenen und komplexen Epilepsien. Das ERN verfolgt unter anderem neben Patientenregistern die Entwicklung und Implementierung innovativer Studiendesigns für seltene Erkrankungen mit dem Ziel des Kenntnisergebnisses zur Pathophysiologie und Epileptogenese seltener Epilepsien und deren spezifischen Behandlungsmöglichkeiten unter Nutzung potenzieller Synergien europäischer Wissenschafts- und Expertennetzwerke (<https://www.epicureproject.eu>, <http://epi-care.eu>). Im besonderen Fokus des Projektes „Funktionelle Genomik und Neurobiologie von Epilepsien“ stehen Studien zu Ionenkanalerkrankungen und deren spezifische Auswirkungen auf die Funktion komplexer neuronaler Netzwerke sowie Mechanismen der Pharmakoresistenz (<http://epi-care.eu>). Das „eNeuropathology reference centre“ bietet eine webbasierte europäische Kollaboration für moderne bildgebende Analysetechnologien der Neuropathologie, diagnostische Netzwerkinitiativen und Weiterbildung [7]. Das EU-geförderte Projekt EpiPGX (Epilepsy pharmacogenomics: Delivering biomarkers for clinical use) unterstützt einerseits genomweite Analysen zur Identifikation Genombasierter Biomarker, die für die Prädiktion des Therapieerfolges und der Verträglichkeit antikonvulsiver Medikamente geeignet sein können, andererseits aber auch die Entwicklung neuer Targets für zukünftige präzisionsmedizinische Optionen in der Behandlung seltener und sehr seltener Epilepsien (<http://www.epipgx.eu>).

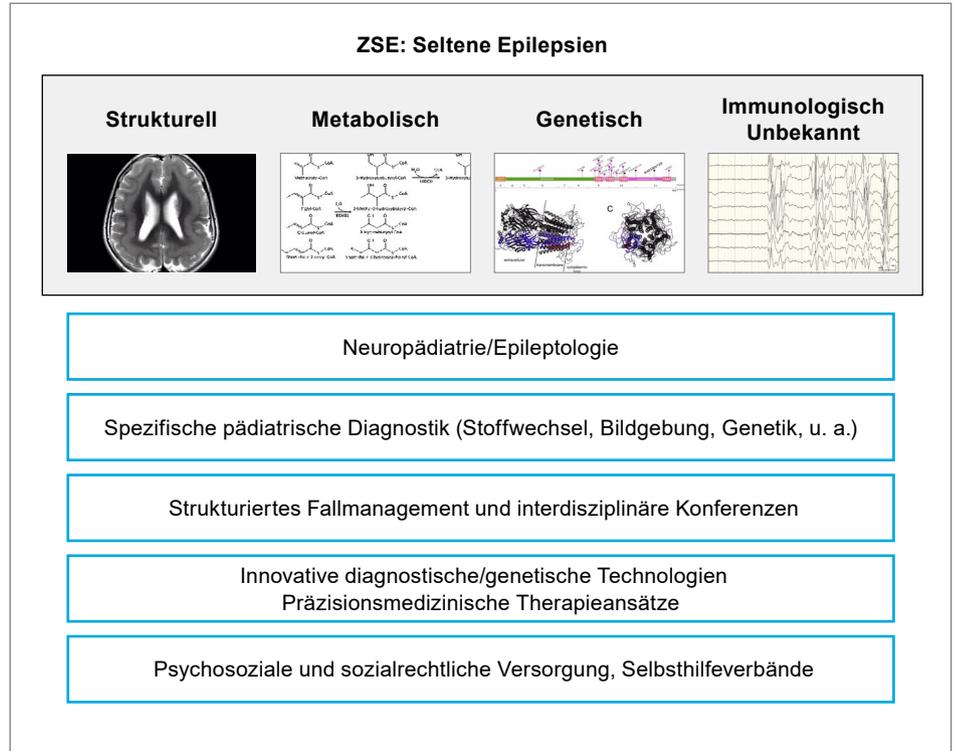


Abbildung: NAMSE-B-Zentrum für Seltene Epilepsien

Darüber hinaus sind deutschlandweit Initiativen im Bereich seltener Epilepsien in den nationalen (NAMSE), lokalen (ZSE) und überregionalen (BASE) Zentren für seltene Erkrankungen vertreten. Das 2010 gegründete Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE) zur Verbesserung der Patientenversorgung ist ein übergeordnetes Koordinierungs- und Kommunikationsgremium zur Bündelung bestehender grundlagenwissenschaftlicher, präklinischer und klinischer Studienprojekte sowie der Initiativen von Patientenselbsthilfeverbänden und der Industrie unter Vertretung der Bundesministerien für Gesundheit und für Bildung und Forschung sowie der ACHSE e. V. (Allianz Chronischer Seltene Erkrankungen) und vieler anderer. Das Bündnis aus insgesamt 28 Gremien und Organisationen des nationalen Gesundheitswesens setzt sich für die Realisierung translationaler Forschung für real verbesserte Lebensbedingungen der Patienten ein und hat diesbezüglich in ihrem Nationalen Aktionsplan Handlungsfelder, Empfehlun-

gen und Maßnahmenvorschläge konkretisiert. Dieser beinhaltet insbesondere die Etablierung von lokalen sogenannter A-Zentren für seltene Erkrankungen (ZSE), interoperablen digitalen Strukturen, die Implementierung des Orphacode, die Anbindung an europäische Register (European Rare Disease Registry Infrastructure, ERDRI) und eine (zukünftige) leistungsorientierte Vergütung. Mit der durch den Innovationsfond geförderten Initiative TRANSLATE-NAMSE soll für Patienten mit unklaren Diagnosen eine beschleunigte und präzise Diagnosestellung durch Zugang zu überregionaler, interdisziplinärer Kompetenz sowie innovativer genetischer Diagnostik implementiert werden (<https://innovationsfonds.g-ba.de>). Die Bayerische Allianz für Seltene Erkrankungen (BASE) ist eine Kooperation der ZSE der Universitätsklinik München, Regensburg, Erlangen, Augsburg und Würzburg mit Unterstützung durch die Bayerische Staatsregierung zur Förderung von erforderlichen Infrastrukturen für die Verbesserung von Diagnostik und Therapie seltener Erkrankungen.

ZSE Erlangen/Metabolisch: aus paper Hack/ECHS1; Genetisch: aus paper Popp/GABRA1

Am Universitätsklinikum Erlangen ist für Patienten mit seltenen Epilepsien das „NAMSE-Typ B-Zentrum für Tuberöse Sklerose und seltene Epilepsien“ etabliert, vertreten durch die Abteilung Neuropädiatrie, das Sozialpädiatrische Zentrum und das Epilepsiezentrum Erlangen sowie interdisziplinäre Kooperationen am Universitätsklinikum. Zur gezielten Diagnostik und Versorgung von Kindern mit seltenen und oft ungeklärten Epilepsien stehen Infrastrukturen für den Einsatz moderner diagnostischer Technologien, für ein strukturiertes Fallmanagement und interdisziplinäre Fallkonferenzen, für standardisierte Behandlungspfade sowie innovative Therapien und für eine strukturierte Transition zur Verfügung (Abbildung). Ebenso ist der weitere Ausbau der multizentrischen Vernetzung auf nationaler und europäischer Ebene einschließlich Etablierung sektorenübergreifender, IT-gestützter Kommunikationsplattformen Gegenstand aktueller Initiativen.

## Seltene genetische pädiatrische Epilepsien

Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathien (EE), die sich bevorzugt bereits im Säuglings- und frühen Kleinkindesalter manifestieren, lassen sich dadurch definieren, dass eine hochaktive, meist pharmakorefraktäre epileptische Aktivität mit der Entwicklung des Kindes interferiert und in progressiven Störungen der kognitiven, sensorischen und motorischen Funktionen sowie des Verhaltens resultiert [8]. Mit den modernen molekulargenetischen Technologien verstehen wir frühkindliche genetische EE heute als Ionenkanalerkrankungen, Synaptopathien, Neurotransmitterstörungen, mTOR (mechanistic target of rapamycin)-pathien oder mitochondriale Erkrankungen [16]. Eine Vielzahl

elektroklischer Entitäten wie die BNS-Epilepsie des Säuglings (ORPHA:3451), das Dravet-Syndrom (ORPHA:33069) oder das Lennox-Gastaut-Syndrom (ORPHA:2382) können somit auf der Basis ihres Genotyps und der erweiterten Kenntnisse zur Epileptogenese als spezifische Enzephalopathien klassifiziert werden. Exemplarisch sei dies für die BNS-Epilepsie und das Dravet-Syndrom dargestellt.

Mittels (Trio-)Exomsequenzierung ließen sich in den vergangenen Jahren sehr seltene genetische Ätiologien der BNS-Epilepsie, einer der sowohl hinsichtlich des Therapieansprechens sowie der Entwicklung in der Mehrheit prognostisch ungünstigsten Epilepsien des Säuglingsalters, aufklären und neue pathophysiologische Konzepte entwickeln. Neben Synaptopathien (unter anderem STXBP1-, DMN1-Mutationen) und Ionenkanalerkrankungen (u. a. SCN2A) erklären Störungen der transkriptionellen Regulation (u. a. FOXG1), des RNA processing (u. a. CDKL5) oder second messenger potenzielle Mechanismen tiefgreifender neuronaler Netzwerkstörungen, assoziierter globaler Entwicklungsstörungen und der Pharmakoresistenz. Wissenschaftliche Schwerpunkte sind dabei die Identifikation neuer phänotypischer Assoziationen und die Weiterentwicklung präzisionsmedizinischer Ansätze [13, 20, 22] (Tabelle).

Mit der Aufklärung des Genotyps und dessen funktionellen Konsequenzen eröffneten sich für Kinder mit Dravet-Syndrom (DS), der schweren myoklonischen Epilepsie des Kindesalters (SMEI), neue therapeutische Perspektiven. Pathogenetisch liegen Störungen der Kanal-Porus-Funktion des neuronalen spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN1A) zugrunde, die durch trunkierende (loss-of-function) oder seltener durch Missense-Mutationen in der alpha1-Untereinheit des NaV1.1 bedingt sind. Die Folgen einer SCN1A-Mutation

ließen sich tierexperimentell am SCN1A knock-out Mausmodell (SCN1a +/-) auf molekularer, zellulärer und Netzwerkebene im Sinne einer Ionenkanalerkrankung, Interneuronopathie und Neurotransmitterdysfunktion charakterisieren [18]. Neben eines besseren Verständnisses der Epileptogenese ergeben sich daraus pathomechanistische Implikationen für die Genese der zahlreichen Komorbiditäten (Motorik, Kognition, Kommunikation, Verhalten, Hirnstammfunktion) sowie spezifische Therapieoptionen (Tabelle). Kontraindizierte Natriumkanalblocker wie Lamotrigin, Carbamazepin und Phenytoin konnten identifiziert werden. Zudem wurden in den vergangenen Jahren mehrere Orphan-Drug-Zulassungen für das DS erreicht (Stiripentol, Cannabidiol) oder werden in Kürze erwartet (Fenfluramin). Daten tierexperimenteller Studien zu genterapeutischen Optionen und Antisense-Oligonukleotiden zur Behandlung der Ionenkanalerkrankung, die neben antikonvulsiven Effekten auch eine Milderung der Komorbiditäten erwarten lassen, sind vielversprechend [21].

## Fallbeispiele zu seltenen Epilepsie-syndromen bei Neugeborenen

### Fall 1:

Frühkindliche Epilepsien infolge von Genvarianten der spannungsabhängigen Natriumkanal-Genfamilie (SCN) sind phänotypisch sehr variabel. In der Regel handelt es sich um missense oder trunkierende Mutationen und Deletionen. Bei einem weiblichen Frühgeborenen mit ab dem ersten Lebenstag manifesten, therapieschwierigen zerebralen Anfällen wies ein Therapieansprechen auf den Na-Kanal-Blocker Phenytoin auf eine mögliche Mutation im SCN2A-Gen hin, die sich in der Routinediagnostik nicht bestätigen ließ. Mit Hilfe der Next-Generation-Sequenzierung (Trio-Exom)

Mutation	Protein/Funktion	Epilepsie	Individualisierte Behandlungsoptionen
SCN1A	Spannungsabh. Na-Kanal 1a SU	Dravet-Syndrom GEFS+	Stiripentol/Clobazam/Valproat Vermeidung von Na-Kanalblockern (LTG, PHT, CBZ)
SCN2A	Na-Kanal 2a SU NaV1.2	BFNS, EIMFS	< 3 Mo (Gain of function): Na-Kanalblocker (PHT)
SCN8A	Glutamtransport	BFNS, EOEE, LGS	Na-Kanalblocker (CBZ, PHT)
KCNQ2	K-Kanal SU Kv7.2	BFNE, EOEE	Na-Kanalblocker (CBZ, PHT, 73 % > NG-Periode)
KCNT1	K-Kanal, subfamily T, member 1	EIMFS, BNS	Gain-of-function: K-Kanalblocker (Quinidin)
GRIN2A	NMDAR SU (GluN2A)	BPE, EOEE	Gain-of-function: NMDAR-Antagonist (Memantin)
TSC1/TSC2	Tumorsuppressorproteine	TS	Rapamycin-Analoga (Everolimus), mTOR-Inhibitoren
SCL2A1	GLUT1	GLUT-1-Defizienz	Ketogene Diäten
POLG1	mt DNA-Polymerase-γ1	Alpers-Syndrom	Vermeidung Valproat

Abk: GEFS+ = generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus; BFNS = Benigne familiäre Neugeborenenanfälle; EIMFS = infantile Epilepsie mit migrierenden fokalen Anfällen; EOEE = frühinfantile epileptische Enzephalopathie; BNS = Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie; LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom; BPE = benigne Partialepilepsie; TS = Tuberöse Sklerose.

Tabelle: Personalisierte Behandlungsoptionen bei pädiatrischen epileptischen Enzephalopathien (Auswahl, modif. nach [13, 20, 23]).

konnten wir den seltenen Fall einer refraktären neonatalen epileptischen Enzephalopathie infolge einer Duplikation des Natriumkanal-Genclusters auf Chromosom 2q24 ätiologisch klären. Diese umfasste 34 Gene, die in Duplikation vorlagen, unter anderem SCN1A, SCN3A, SCN9A, einschließlich einer Triplikation des SCN2A-Gens. Unter hochdosierter Therapie mit Phenytoin p.o. besteht im Alter von fünf Monaten Anfallsfreiheit. Die Klärung der extrem seltenen Ätiologie erbrachte therapeutische und prognostische Implikationen.

#### Fall 2:

Bei einem weiblichen Säugling mit frühinfantilen zerebralen Anfällen bei komplexem ZNS-Fehlbildungssyndrom aus dem Pachygyrie-Polymikrogyrie-Spektrum blieb die genetische (Panel-)Diagnostik negativ. In einer im Rahmen des NAMSE-B-Zentrums veranlassten Trio-Exom-Sequenzierung ergab sich der Nachweis einer 22q11.2-Deletion ohne phänotypisch kardiale oder immunologische Manifestationen. Wenngleich das klinische Spektrum des 22q11.2-Syndroms (syn. Velo-Cardio-Faziales-Syndrom) bei einer Inzidenz von 1:3.000 Kindern sehr variabel ist, sind isolierte zerebrale Manifestationen selten (Erstbeschreibung 1996, derzeit etwa 30 Fälle in der Literatur bekannt). In der Folge konnten wir bei zwei weiteren Patienten mit isolierter fokaler Pachygyrie-Polymikrogyrie 22q11.2-Deletionen detektieren. Die ätiologische Klärung und Sicherung der Diagnose haben sowohl hinsichtlich Therapie als auch Prävention von Komplikationen klinische Bedeutung.

### Strategien für innovative Studiendesigns und Therapieentwicklungen für seltene pädiatrische Epilepsien

Für die Weiterentwicklung spezifischer antiepileptischer Therapien sind pädiatrische Arzneimittelstudien mit an die Häufigkeit der Erkrankung und an das Patientenalter angepassten Designs nicht selten durch individuelle, infrastrukturelle, ethische, rechtliche und gesellschaftliche Spannungsfelder und Herausforderungen limitiert [14]. Häufig werden daher die modernen Antikonvulsiva angesichts der hohen Rate an therapieschwierigen Verläufen bei Kindern mit seltenen Epilepsien im Off-Label-Gebrauch eingesetzt [1]. Um die Sicherheit für pädiatrische Patienten zu erhöhen, ist die pharmazeutische Industrie seit 2006 durch die Kinderarzneimittelverordnung der EU (Nr. 1901/2006) verpflichtet, für alle Medikamentenentwicklungen einen pädiatrischen Studienplan (pediatric investigation plan, PIP) bei der EMA (European Medicine Agency) vorzulegen. Seit 2010 erlauben die EMA-Richtlinien zu klinischen Studien zur Behandlung von Epilepsien bei Vorliegen von pädiatrischen Pharmakokinetik- und Sicherheitsdaten eine Extrapolation der

Effektivität von den Erwachsenenstudien auf Kinder ab vier Jahren (European Union – Drug development, <https://ec.europa.eu>). Die mögliche Zulassung eines Antiepileptikums als Arzneimittel für eine seltene Erkrankung (Orphan-Drug) basiert auf den Ausweiskriterien der EU-Verordnung aus dem Jahr 2000. Die Zahl der über PIP oder Orphan-Drug-Status zugelassenen Antikonvulsiva für seltene pädiatrische Epilepsien ist zunehmend, allerdings weit entfernt vom letztendlichen klinischen Bedarf, insbesondere in der Altersgruppe < vier Jahre [14, 24, 25]. Der zukünftigen weiteren Aufklärung von molekularen Mechanismen der Epileptogenese und der Pharmakoresistenz, aber auch der Etablierung adäquater Studiendesigns [1] wird ein zentraler Stellenwert für die Entwicklung spezifischer Therapien für Kinder mit seltenen Erkrankungen beigemessen, die durch eine nationale und europäische Bündelung von Kapazitäten und Kompetenzen gelingen kann.

Exemplarisch ist in der Tabelle eine Auswahl spezifischer Therapieentwicklungen dargestellt. Eine multisystemische, genetische Erkrankung, die mit einer im frühen Kindesalter beginnenden und oft refraktären epileptischen Enzephalopathie assoziiert ist, ist die Tuberöse Sklerose (TS, Inzidenz von 1:5.800 Einwohner). Mäßige (15,1 Prozent) bis schwere kognitive Störungen (12,5 Prozent) sowie auch neuropsychiatrische Störungen (Autismus, ADHS, Verhaltensstörungen, Depression und andere) sind nicht selten assoziiert [2, 4]. Die erforderliche strukturierte interdisziplinäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit der facettenreichen Erkrankung einer TS wird über die sozialpädiatrischen Zentren, die Zentren für Tuberöse Sklerose (ZTS) und die Zentren für seltene Erkrankungen (ZSE) realisiert. Die nationale und europäische Vernetzung und Kooperation der Zentren hat sich für Patienten, Versorgungszentren sowie Forschung gewinnbringend bewährt (Tuberöse Sklerose Deutschland e. V.; [www.tsdev.org](http://www.tsdev.org)).

Ätiologisch basiert die TS auf einer Überaktivität des mTOR-Signalweges, die aus dem Verlust der Expression der Tumorsuppressorproteine Hamartin (TSC1-Gen) und Tuberin (TSC2-Gen) resultiert. Durch mTOR-Inhibitoren gelang es, antiproliferative und antiangiogene Effekte zu erreichen, die sich in translationalen Studien bestätigten. Everolimus, als Rapamycin-Analogon mit mTORC1-blockierender Wirkung, verringert signifikant die Bildung TS-assoziierter hamartomatöser Tumore, insbesondere im ZNS (kortikale und subkortikale Tubera, subependymale Riesenzellastrozytome), in der Niere (Angiomyolipome) sowie an der Haut (Angiomyofibrome). Zudem verbessert die Substanz durch antiepileptische Wirkmechanismen signifikant den Verlauf der TS-assozierten Epilepsie, sodass Everolimus seit 2017 auch eine Zulassung für refraktäre Epilepsien ab dem Alter von zwei Jahren erhielt [3]. Derzeitige For-

schungsschwerpunkte zielen auf die Entwicklung neuer mechanistischer Therapiestrategien, die mit hoher Spezifität und Sicherheit eingesetzt werden können [6, 19]. Aktuelle Publikationen weisen auf vielversprechende, positive Effekte von mTOR-Inhibitoren im Sinne einer präventiven und krankheitsmodifizierenden Epilepsiebehandlung bei der TS hin [19]. Zudem hat das Konzept der mTOR-Dysregulation als Mechanismus der Epileptogenese inzwischen Modellcharakter auch für andere genetische Epilepsien erlangt, wie beispielsweise bei der Hemimegalenzephalie, der FCD (fokale kortikale Dysplasie) Typ II, oder bei PTEN-assoziierten Erkrankungen [9].

Mit diesem erweiterten Einblick in neue molekulare Mechanismen der Epileptogenese sind aktuelle und zukünftige Konzepte darauf fokussiert, spezifische „small molecules“, Antisense-Oligonukleotid- und Gentherapien zu entwickeln, die die spezifischen pathogenetischen Defekte der Epilepsiesyndrome bzw. EE-funktionell korrigieren [15]. Für einzelne seltene Epilepsien könnte somit in Zukunft ein Paradigmenwechsel in der Behandlung eingeleitet werden. Vor diesem Hintergrund stehen wissenschaftliche Projekte zur Epileptogenese seltener elektroklinischer Epilepsiesyndrome unter Implementierung innovativer Diagnostikprogramme im Fokus aktueller translationaler Initiativen.

*Das Literaturverzeichnis kann im Internet unter [www.bayerisches-aerzteblatt.de](http://www.bayerisches-aerzteblatt.de) (Aktuelles Heft) abgerufen werden.*

### Autoren

Professorin Dr. Regina Trollmann<sup>1</sup>  
Professor Dr. Hajo Hamer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Leiterin der Abteilung Neuropädiatrie und des Sozialpädiatrischen Zentrums Kinder- und Jugendklinik am Universitätsklinikum

<sup>2</sup> Leiter des Erlanger Epilepsiezentrums (EZE), Neurologische Universitätsklinik

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Zentrum für Seltene Erkrankungen Erlangen (ZSEER), Sprecherin: Professorin Dr. Beate Winner

#### Korrespondenzadresse:

Professorin Dr. Regina Trollmann  
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Loschgestr. 15, 91054 Erlangen  
E-Mail: [Regina.Trollmann@uk-erlangen.de](mailto:Regina.Trollmann@uk-erlangen.de)

# Kawasaki-Syndrom

Eine akute, systemische und selbst begrenzende fieberhafte Erkrankung mit nekrotisierender Vaskulitis hauptsächlich kleiner und mittlerer Arterien

*In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind. Das „Bayerische Ärzteblatt“ greift in der Serie „Seltene Erkrankungen“ sowohl methodische und systematische Aspekte auf und berichtet auch über einzelne seltene Erkrankungen (SE). Ziel ist es, durch die verschiedenen Beiträge, die Befassung mit diesem heterogenen Thema anzuregen und eine Sensibilisierung zu erreichen.*

*Im vierten Teil der Serie schreiben Professorin Dr. Johannes-Peter Haas und Dr. Toni Hospach über das Kawasaki-Syndrom (KS).*

*Das KS ist eine hochfieberhafte Vaskulitis des Kleinkindes unbekannter Ursache. Bei zumeist guter Prognose verhindert eine frühzeitige Therapie die Entstehung von Koronararterienaneurysmen. Seit Mai 2020 wird ein Kawasaki-ähnliches Syndrom (MIS-C) assoziiert mit COVID-19 berichtet.*



© Andrea Haase/  
mauritius-images.com

Die Erkrankung wurde zuerst 1967 von Tomisaku Kawasaki als „acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome“ beschrieben [1]. Das KS ist bei Kindern japanischer Abstammung am häufigsten (Inzidenz 2015/2016 330/100.000). Auch in den USA tritt das KS am häufigsten bei Kindern asiatischer Abstammung (Hospitalisierung 39/100.000 bei Kindern unter fünf Jahren) und am seltensten bei Kindern kaukasischer Herkunft (ca. 11/100.000) auf. Typischerweise erkranken Kleinkinder (75 Prozent der Patienten sind unter fünf Jahre) mit Gipfel im zweiten Lebensjahr. Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen (ca. 1,5 zu 1). In den Wintermonaten wird ein deutlicher Anstieg der Erkrankungsfrequenz beobachtet [2, 3, 4].

Am COVID-19 assoziierten multisystemic inflammatory syndrome (MIS-C – siehe Kasten S. 491), einer KS-ähnlichen Erkrankung erkranken auch Jugendliche und Erwachsene [5].

## Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache ist unbekannt und Hypothesen zur Ätiologie und Pathogenese des KS widersprechen sich teilweise [6]. Viele Befunde sprechen für eine infektiöse Ursache: Kinder unter drei Monaten erkranken sehr selten an KS (möglicherweise durch den Schutz durch maternale Antikörper). Auch die saisonal abhängige Inzidenz und das Auftreten von Epidemien unterstützen die Infektionshypothese ebenso wie der üblicherweise selbstlimitierende Verlauf der Erkrankung. Kawasaki-ähnliche Erkrankungen wie das MIS-C wurden eindeutig mit bestimmten viralen Infektionen assoziiert beobachtet.

Das KS ähnelt manchen hochfieberhaften exanthematischen Infektionserkrankungen. Trotz dieser Ähnlichkeiten konnte ein Keimnachweis bisher nicht geführt werden, wobei viele infektiöse Agenzien untersucht wurden; unter anderem:

Retroviren, Adenoviren, Epstein-Barr-Virus (EBV), Humanes Herpesvirus 6, Chlamydien, Streptokokken, Mykobakterien und Hausstaubmilben.

Unabhängig von den auslösenden Ursachen wird allgemein eine genetische Prädisposition vermutet, wofür auch die höhere Inzidenz der Erkrankung bei japanischen Kindern spricht, die auch nach einem Umzug zum Beispiel in die Vereinigten Staaten erhöht bleibt. Genomweite Assoziationsstudien wiesen eine Reihe von Kandidatengen nach, die mit dem Risiko, an einem KS zu erkranken, bzw. mit dem Risiko einer kardiovaskulären Beteiligung oder aber mit einer Resistenz gegenüber einer Immunglobulintherapie assoziiert sind [7, 8].

Das KS ist eine generalisierte Vaskulitis mit einer Prädilektion für die mittelgroßen Arterien, obwohl Gefäße aller Größenordnungen betrof-

fen sein können. Zusätzlich ist eine systemische Entzündung in vielen Organen vorhanden, wie zum Beispiel Herz (Myokarditis), Nervensystem (aseptische Meningitis), Lunge (Pneumonitis), Magen-Darm-Trakt (Stomatitis, Enteritis, Hepatitis), Urogenitalsystem (Nephritis, Zystitis) und dem hämatopoetischen System (Lymphadenitis). Die entsprechende Aktivierung des Immunsystems schließt das zelluläre System, proinflammatorische Zytokine, Endothelzellaktivierung, Elastasen, Metalloproteinasen und Wachstumsfaktoren ein.

### Klinische Symptome

Die Manifestation der vielfältigen Symptome (siehe Tabelle 1 und 2 und Abbildungen 1 bis 8) beim KS variiert im Verlauf der Erkrankung. Es werden drei Phasen unterschieden:

- » **Akute febrile, inflammatorische Periode** (ein bis zwei Wochen Dauer): Meist beginnt das Fieber abrupt und es entwickeln sich im Verlauf von drei bis vier Tagen typische Symptome (Tabelle 1). Die Diagnose muss nach Möglichkeit in dieser Phase gestellt werden.
- » **Subakute Phase** (zwei bis vier Wochen Dauer): Unbehandelt entfiebern die Patienten in Woche drei bis vier. Typisch ist in diesem Zeitraum eine Hautschuppung an Händen und Füßen. Bei Kindern nach Immunglobulintherapie sind in dieser Phase häufig bis auf die Schuppung keine Symptome mehr vorhanden.
- » **Phase der Rekonvaleszenz**, die Monate dauern kann. Die meisten Kinder sind während dieser Phase ohne Symptome, gelegentlich besteht aber noch Müdigkeit und Leistungsschwäche.

Typisch ist, dass die genannten Symptome sequenziell auftreten können, was die Diagnose-sicherung erschweren kann. Bei Vorliegen von  $\geq$  vier der klassischen Symptome kann die Diagnose KS auch schon nach vier Tagen Fieber gestellt werden kann. Die Vielfalt der möglichen Begleitsymptome ist sehr umfanglich (Tabelle 2) und kann die Diagnostik erheblich erschweren.

### Diagnose

Die Diagnose KS kann nicht anhand pathognomonischer klinischer Befunde gestellt werden, sondern ist abhängig von diagnostischen Kriterien (Tabelle 1). Neben der klinischen Beobachtung kommt der genauen Anamnese eine besondere Bedeutung zu, da die Symptome auch sequenziell



Abbildung 1 bis 5: 1 Palmarerythem, 2 Erdbeerzunge und hochrote Lippen, 3 Bilaterale Konjunktivitis, 4 Zervikale Lymphknotenschwellung, siehe auch Schleimhautrötung, 5 Periunguale flächige Schuppungen

Kriterium	Häufigkeit (%)	Besonderheiten
Fieber	100	$\geq$ 5 Tage, antibiotikaresistent
Konjunktivitis	85	Beidseitige Gefäßinjektion nicht eitrig → Abbildung 3
Lippen/Mundhöhle	90	Trockene, geschwollene, hochrote Lippen, rissig, Erdbeerzunge, Mund-Rachen-Raum gerötet → Abbildung 2
Extremitäten (distal)	70	Akut: Rötung/Schwellung an Handteller und Fußsohle (Palmar- und Plantarerythem → Abbildung 1) Subakut: ab 2. bis 3. Krankheitswoche Schuppung von Fingerspitzen, Zehen → Abbildung 5
Exanthem	80	Polymorph, stammbetont, keine Pusteln
Lymphadenopathie	70	Akute, nicht purulente Schwellung der Halslymphknoten, oft einseitig, Durchmesser $>$ 1,5 cm → Abbildung 4

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien des Kawasaki-Syndroms. Die Diagnose erfordert Fieber plus vier der anderen fünf genannten Kriterien sowie den Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen.

auftreten können. Kinder, die die in Tabelle 1 genannten Kriterien nicht erfüllen, werden als Kinder mit einem „atypischen“ oder „inkompletten“ KS diagnostiziert. Dabei sollte der Begriff „atypisch“ für Krankheitsverläufe reserviert sein, die sich mit sehr ungewöhnlichen und seltenen Symptomen präsentieren [9].

Es gibt keine beweisenden oder spezifischen Laboruntersuchungen für das KS. Die Labordiagnostik ist zum Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen und bei der Abklärung eines „inkompletten KS“ von großer Bedeutung. Ein CRP-Wert  $\geq$  3 mg/dl und eine Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)  $\geq$  40 mm n.W./h unterstützen die Verdachts-

diagnose ebenso wie die folgenden Laborparameter nach  $\geq 5$  Tagen Fieber: Albumin  $\leq 3$  g/dl, Anämie, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) erhöht, Thrombozyten  $\geq 450.000$  am Tag 7, Leukozyten  $\geq 15.000/\mu\text{l}$  und im Urin 10 Leukozyten/Gesichtsfeld. Für die differenzialdiagnostische Abklärung sind Blutkulturen, Antistreptokokkentiter, Rachenabstrich, Stuhlkulturen, Leber- und Nierenfunktionswerte inklusive Gerinnung, ANA-Screening und serologische Untersuchungen sinnvoll.

Die Durchführung einer 2D-Echokardiografie durch einen Kinderkardiologen ist bereits beim Verdacht eines KS angezeigt und sollte bei unkompliziertem Verlauf nach zwei und sechs bis acht Wochen wiederholt werden. Weiteres Monitoring ist bei Kindern mit nachgewiesener Beteiligung der Koronararterien indiziert. Da die normale Weite der Koronararterien abhängig von der Körperoberfläche ist, sollte dies bei den Messungen berücksichtigt werden [2]. Im EKG finden sich eventuell Arrhythmie, ein verlängertes PR-Intervall oder unspezifische ST- und T-Wellen-Veränderungen. Schwere Verläufe können sich mit den Zeichen eines kardiogenen Schocks präsentieren.

## Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen virale Erkrankungen (unter anderem Adenoviren, Röteln, Masern, Enteroviren, EBV, Parvoviren, Cytomegalovirus [CMV]) abgeklärt werden. Dabei ist zu bedenken, dass der Nachweis einer viralen Erkrankung des Respirationstrakts (zum Beispiel RS-Viren, Metapneumovirus, Coronavirus, Parainfluenzavirus oder Influenzavirus) die Diagnose KS nicht ausschließt. Ein Drittel der Kinder mit typischem KS wiesen zeitgleich Infektionen des Respirationstraktes auf [10]. Außerdem sind bakterielle Erkrankungen wie Scharlach, toxisches Schocksyndrom, das „staphylococcal scalded skin syndrome“, Leptospiren unter anderem auszuschließen. Vor allem autoinflammatorische Erkrankungen wie die systemische Form der juvenilen idiopathischen Arthritis und Vaskulitiden wie die Polyarteritis nodosa können ein KS oder ein inkomplettes KS imitieren. Ebenfalls sollten maligne Erkrankungen (Leukämie, Histiozytose) und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (drug-fever) bedacht werden.

## Therapie

Die Therapie hat die Reduktion der Entzündung und die Vermeidung von Koronararterienaneurysmen zum Ziel. Da diese meist in der zweiten bis dritten Krankheitswoche entstehen, muss die Behandlung so früh wie möglich, spätestens bis zum zehnten Krankheitstag, begonnen werden.

Die kombinierte Gabe von intravenösen Immunglobulinen und von Acetylsalicylsäure stellt die etablierte, evidenzbasierte Behandlung in der ersten Krankheitsphase bei unkomplizierten Verläufen dar. Die Einzelgabe von 2 g/kg Intravenöser Immunglobuline (IVIg), stellt die Standardtherapie des KS dar. Auch bei einer verzögerten Diagnosestellung scheint noch ein therapeutischer Nutzen

gegeben zu sein. Die IVIG-Infusion wird unter Monitorüberwachung verabreicht. Bei Risikopatienten lässt sich das Auftreten von Koronaraneurysmen durch die zusätzliche Gabe von Steroiden signifikant senken [11, 12]. Bei Nichtansprechen auf diese Therapie oder bei Auftreten von Komplikationen (Rezidiv, Aneurysmen) kommen auch Interleukin-1-Inhibitoren oder TNF-Blocker zum Einsatz.



Abbildung 6: Beau'sche Linie am Nagel



Abbildung 7: Echokardiografischer Nachweis eines Aneurysmas bei einem einjährigen Jungen mit inkomplettem Verlauf eines Kawasaki-Syndroms.

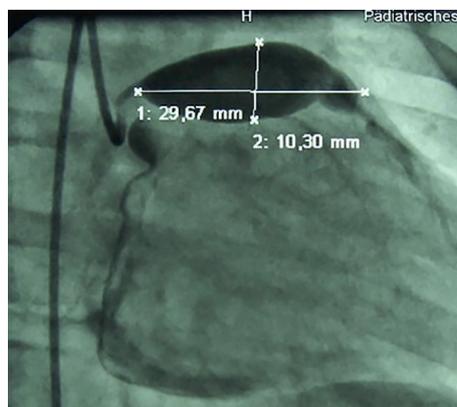


Abbildung 8: Angiografischer Nachweis eines Riesenneurysmas bei demselben Jungen sechs Wochen nach Krankheitsbeginn.

Organsystem	Symptom
Kardiovaskulär	Myokarditis
	Perikarditis
	Kongestives Herzversagen
	Valvuläre Regurgitation
	Auffälligkeiten der Koronararterien → Abbildungen 7 und 8
	Aneurysmen nichtkoronarer Arterien
	Raynaud-Symptomatik
Gastrointestinal	Periphere Gangrän
	Bauchschmerzen
	Diarrhö
	Erbrechen
	Paralytischer Ileus
	Gallenblasenhydrops (sonografisch nachgewiesen)
Pulmonal	Hepatosplenomegalie
	Pankreatitis
	Husten
	Rhinitis
ZNS	Radiologische Auffälligkeiten
	Aseptische Meningitis
	Ausgeprägte Irritabilität
	Sensoneurinaler Hörverlust
	Fazialisparese
Urogenital	Krampfanfälle
	Urethritis
	Meatitis
	Vulvitis
Haut	Nephritis
	Induration an früherer BCG-Impfstelle
Muskuloskelettal	Beau-Linien → Abbildung 6
	Arthralgie, Myalgie
Augen	Arthritis
	Uveitis anterior

Tabelle 2: Kawasaki-Syndrom – tabellarische Synopse möglicher symptomatischer Auffälligkeiten. (Newburger et al. 2004)

## COVID-19 assoziiertes „multisystemic inflammatory syndrome“ (MIS-C)

Patienten mit einem hohen Risiko einer Koronararterienerkrankung oder einem möglichen Nichtansprechen auf die Standard-IVIG-Therapie sollten schnell und sicher identifiziert werden, mit der Konsequenz einer erweiterten Therapie. Die bislang publizierten Scores zur Risikobewertung zeigten gute Sensitivitäts- und Spezifitätsergebnisse bei japanischen Patienten und weniger klare Trennschärfe bei anderen Ethnien (zum Beispiel Deutschland, Italien [13, 14]). Damit bleibt die Identifizierung von nicht-asiatischen Patienten, die möglicherweise nicht auf IVIG ansprechen und zur Vermeidung von Koronararterienaneurysmen (KAA) weitere Therapien benötigen, weiter eine Herausforderung [15].

Der Einsatz einer adjuvanten mehrtägigen Steroidtherapie (2 mg/kg Prednisolon) in der Initialphase des KS ist für Hochrisikopatienten mit einer echokardiografisch nachgewiesenen Erweiterung der Koronararterien ab einem Z-Score von  $\geq 2$ , einem Erkrankungsalter im ersten Lebensjahr, einer initialen Schocksymptomatik und einem Makrophagenaktivierungssyndrom zu empfehlen. Bei weiteren – weniger ausgeprägten – Risikofaktoren wie deutlich erhöhten Inflammationsparametern, erhöhten Leberwerten, Anämie, Hypalbuminämie, Hyponatriämie, männlichem Geschlecht, Alter  $>$  sieben Jahre, einer Krankheitsdauer  $\leq$  vier oder  $>$  14 Tagen ist eine solche Steroidtherapie zu erwägen [16 bis 21].

Eine initiale Therapie mit TNF-Blockade ist nach dem aktuellen Wissensstand nicht indiziert. Infliximab ist jedoch eine Therapieoption bei IVIG- und steroidresistenten Krankheitsverläufen [22 bis 26]. Nach bisherigen Studienergebnissen kann ein frühzeitiger Einsatz von Ciclosporin A (CSA) bei Risikopatienten in der Primärtherapie des KS sinnvoll sein, es sollten aber noch weitere Studienergebnisse vorliegen, bevor ein allgemeiner Einsatz empfohlen werden kann. Bei IVIG-refraktären Patienten sollte CSA aufgrund der limitierten Studienergebnisse nachrangig eingesetzt werden [27].

## Initial IVIG-resistente Krankheitsverläufe

Ungefähr 10 bis 20 Prozent aller Patienten mit KS sprechen auf die initiale Therapie mit IVIG und ASS nicht an, die Patienten fiebern  $\geq 36$  Stunden nach Ende der initialen IVIG-Infusion immer noch oder wieder [28]. IVIG-refraktäre Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Koronaraneurysmen. Neben einer erneuten IVIG-Therapie (2 g/kg KG) sollten in dieser Situation frühzeitig zusätzliche antiinflammatorische Therapien in Erwägung gezogen werden, um das Risiko der Ausbildung von KAA zu minimieren [29 bis 32]. Die Wirksamkeit einer Pulssteroidtherapie bei

Im Rahmen der weltweiten SARS-CoV-2-Pandemie werden seit Mai 2020 Kinder [41] und Erwachsene [42] berichtet, die im Rahmen einer COVID-19-Infektion ein KS-ähnliches Syndrom entwickeln. Inzwischen wurden einige hundert Patienten publiziert, die an diesem COVID-19 assoziierten multisystemischen inflammatorischen Syndrom (MIS-C) leiden. Kennzeichnend sind mehrtägiges Fieber ( $>$  fünf Tage), konjunktivale Injektionen, Beteiligung der oralen Mukosa, Exanthem und Schuppungen im Bereich der Akren. Eine Lymphadenopathie wird seltener beobachtet. Neben einer Herzbeteiligung mit Perimyokarditis und zum Teil Aneurysmenbildung werden gastrointerstinale Symptome, hämatologische Symptome, Lungenbeteiligung und gelegentlich neurologische Symptome beschrieben. In einer großen Fallserie ( $n = 187$ ) benötigten 80 Prozent der Patienten Intensivpflege, 20 Prozent mechanische Beatmung, und vier Prozent eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Die Sterblichkeit lag über zwei Prozent [5]. Die Patienten wurden fast alle mit IVIG, und in 50 Prozent der Fälle mit systemischen Steroiden behandelt. Zusätzlich erfolgte Antikoagulation, sowie in einigen Fällen eine Therapie mit dem Interleukinrezeptorantagonisten Anakinra. MIS-C wirft ein neues Schlaglicht auf die infektiöse Hypothese der Entstehung des klassischen KS.

IVIG-resistentem KS wurde von Hashino et al. untersucht: 17 von 262 Patienten, die nicht auf eine erste IVIG-Einzelfusion (2 g/kg) und ASS (30 mg/kg/Tag) und auch nicht auf eine erneute IVIG-Behandlung (1 g/kg) angesprochen hatten, wurden randomisiert entweder mit einer dritten IVIG-Therapie (1 g/kg) oder mit 20 mg/kg Methylprednisolon behandelt. Die Inzidenz von Koronararterienveränderungen war bei beiden Gruppen hoch (60 bis 75 Prozent), aber nicht signifikant unterschiedlich. Bei den mit Methylprednisolon behandelten Kindern war die Fieberdauer signifikant kürzer [33].

Interleukin-1-Rezeptorantagonist (Anakinra): Nach ersten positiven Fallberichten [34] wurden im „Kawakinra trial“ 16 IVIG-refraktäre Patienten eingeschlossen. Eine 15-tägige Behandlung mit Anakinra in einer Dosierung von 2 bis 6 mg/kg war hocheffektiv im Hinblick auf die Inflammation und Symptomatik [35]. Eine weitere Studie zum Einsatz von Anakinra bei erweiterten Koronarien (ANAKID trial) soll Ende 2020 abgeschlossen werden [36].

## Langzeitüberwachung und Prognose

Die Dauer der notwendigen Überwachung nach einem KS mit fehlender oder geringer transien-ter Dilatation der Koronararterien in der akuten Phase wird unterschiedlich diskutiert. Aktuell wird von der „American Heart Association“ empfohlen, diese Überwachungsmaßnahmen auf ein Jahr nach Erkrankungsbeginn zu begrenzen [2, 19, 37].

Die Prognose des KS in Hinsicht auf die Lebensqualität wird im Wesentlichen durch das Auftre-

ten von Koronararterienaneurysmen bestimmt. Die Mortalität aller hospitalisierten Kinder wird mit 0,12 bis 0,17 Prozent angegeben, sie liegt aber bei Kindern über zehn Jahren deutlich höher. Bei Patienten mit sehr großen Aneurysmen liegt die Überlebensrate zehn Jahre nach Erkrankungsbeginn bei 95 Prozent und sinkt nach weiteren 20 Jahren auf 88 Prozent ab. Auch bei Patienten, bei denen ein Koronararterien-Bypass notwendig geworden war, lag die Überlebensrate nach 25 Jahren noch bei 95 Prozent [23, 38 bis 40].

*Das Literaturverzeichnis kann im Internet unter [www.bayerisches-aerzteblatt.de](http://www.bayerisches-aerzteblatt.de) (Aktuelles Heft) abgerufen werden.*

## Autoren

Professor Dr. Johannes-Peter Haas<sup>1</sup>  
Dr. Toni Hospach<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Geschäftsführender Ärztlicher Direktor, Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Gehfeldstr. 24, 82467 Garmisch-Partenkirchen

<sup>2</sup> Leiter des Zentrums für pädiatrische Rheumatologie am Klinikum Stuttgart, Kriegsbergstr. 62, 70174 Stuttgart

# Seltene Erkrankungen – Differenzialdiagnose und Suchstrategien

*In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind. Das „Bayerische Ärzteblatt“ greift in der Serie „Seltene Erkrankungen“ sowohl methodische und systematische Aspekte auf und berichtet auch über einzelne seltene Erkrankungen (SE). Ziel ist es, durch die verschiedenen Beiträge, die Befassung mit diesem heterogenen Thema anzuregen und eine Sensibilisierung zu erreichen.*

*Im fünften Teil der Serie schreibt Privatdozent Dr. Philipp Moog über Differenzialdiagnose und Suchstrategien.*

Die Diagnostik seltener Erkrankungen gewinnt in allen medizinischen Disziplinen zunehmend an Bedeutung. Dabei stehen dem niedergelassenen oder im Krankenhaus tätigen Arzt eine Vielzahl moderner diagnostischer Methoden zur Verfügung. Erschwert wird der Prozess der Diagnosestellung jedoch durch Faktoren wie Kostendruck und Zeitmangel. Auch die zunehmende und sicherlich notwendige Spezialisierung führt gerade in internistischen Fachbereichen dazu, dass zum Beispiel Erkrankungen mit Multiorganbeteiligung häufig nicht erkannt werden, obwohl mehrere Experten parallel oder sequenziell daran arbeiten. Der vorliegende Beitrag soll anhand eines Fallbeispiels Besonderheiten bei der Diagnostik seltener Erkrankungen erläutern. Er soll dabei auch Einblicke in klinische Entscheidungsprozesse ermöglichen, die auf einer Kombination aus intuitiver und analytischer Denkweise basieren.

## Fallbeschreibung

Ein 45-jähriger Dialysepatient wurde zur Vollständigkeit der Diagnostik für eine geplante Transplantationslistung auf die nephrologische Station aufgenommen. Die rasch fortschreitende chronische Nierenerkrankung war fünf Jahre zuvor aufgefallen, konnte aber trotz Nierenbiopsie keiner spezifischen Erkrankung zugeordnet werden (Diagnose: „globale Glomerulosklerose und interstitielle Fibrose“). Zudem hatte der Patient



© Andrea Haase/  
mauritius-images.com

etwa im gleichen Zeitraum auch eine langsam progrediente Belastungsdyspnoe entwickelt, die auf eine idiopathische Kardiomyopathie mit zum Aufnahmezeitpunkt bereits hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion zurückzuführen war.

Weitere Vorerkrankungen waren

- » ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus seit ca. zehn Jahren
- » eine Innenohrschwerhörigkeit seit dem 25. Lebensjahr
- » eine Hyperthyreose mit Zustand nach Radioiodtherapie ein Jahr vor dem aktuellen Aufenthalt
- » eine fibrosierende schmerzhafte Gynäkomastie
- » ein Reizdarmsyndrom.

Der Patient war im Vorfeld in mehreren Kliniken zur diagnostischen Aufarbeitung und zur Evaluation einer kombinierten Organtransplantation (Herz/Niere). Nach umfangreicher apparativer Diagnostik und Nierenbiopsie wurde keine erklärende Diagnose gefunden. Ein Morbus Fabry war als mögliche Ursache einer Kardiomyopathie und einer Nephropathie ausgeschlossen worden. Sowohl die Nieren- als auch die Herzerkrankung wurden als idiopathisch klassifiziert, und eine kombinierte Organtransplantation wurde als zu risikoreich erachtet.

## 1. Analyse des bisherigen Krankheitsverlaufs

Der wahrscheinlich wichtigste Schritt bei der Diagnose einer seltenen Erkrankung ist die Ent-

wicklung des Verdachts, es mit einer solchen zu tun zu haben. Dann erst entsteht die Bereitschaft, diagnostische Wege einzuschlagen, die außerhalb der Routine liegen.

Auch wenn in diesem Fall der Auftrag für das Stationsteam vermeintlich einfach war, nämlich das Abarbeiten einer Liste von technischen Untersuchungen für eine Transplantationslistung, fielen doch einige Ungereimtheiten in der Vorgeschichte auf, die zu einer erneuten Aufarbeitung führten.

Zur Art des Diabetes mellitus gab es verschiedene Angaben. Er wurde mal als Typ 1 und mal als Typ 2 aufgeführt. Der Patient gab an, dass er anfangs für eine kurze Zeit mit oralen Antidiabetika behandelt worden war, dann aber recht bald Insulin benötigte. Ungewöhnlich war für einen Typ 2-Diabetes ein eher kachektischer Habitus und für einen Typ 1 die späte Manifestation und die Initialtherapie ohne Insulin.

Dass die Genese der Hyperthyreose ungeklärt war, störte ebenso wie die persistierende Innenohrschwerhörigkeit nach einem vermeintlichen beidseitigen Hörsturz.

Auch berichtete der Patient in der systematischen Anamnese von Symptomen, die noch gar keiner organspezifischen Diagnose zugeordnet werden konnten: rezidivierende generalisierte Myalgien, eine ungewollte Gewichtsabnahme von 10 kg in den vergangenen beiden Jahren und anfallsweise auftretende abdominelle Schmerzen mit wechselnder Obstipations- und Diarrhoeneigung. Besonders bemerkenswert war jedoch eine positive Familienanamnese für Diabetes mellitus, und Innenohrschwerhörigkeit bei Verwandten ersten Grades.

## Kognitiver Bias und systembedingte Ursachen erschweren die Diagnose seltener Erkrankungen

Verschiedene individuelle und systembedingte Faktoren können einen Diagnoseprozess bei einer seltenen Erkrankung wie in unserem Fall behindern [2]. Bei den individuellen Faktoren, die zu einer Unter- und somit Fehldiagnose führen, spielen kognitive Verzerrungen die größte Rolle [5]. Gerade in der Inneren Medizin sind schätzungsweise bis zu 75 Prozent der diagnostischen Fehler durch kognitiven Bias des Arztes verursacht, und das auch bei eher häufigeren Erkrankungen [6]. Bei seltenen Erkrankungen dürfte dieser Anteil noch höher sein. Für einen Überblick über die Arten von kognitiven Fehlern sei an der Stelle auf weiterführende Literatur verwiesen [2, 5]. Erwähnt werden sollen lediglich beispielhaft „confirmation bias“ und „search satisfying“. Beim „confirmation

bias“ sucht man unbewusst nach Fakten, die die eigene Verdachtsdiagnose unterstützen. „Search satisfying“ bezeichnet den Umstand, dass man bei der Ursachensuche dazu neigt, die erste gut passende Erklärungsursache zu akzeptieren ohne nach weiteren Differenzialdiagnosen zu suchen. Solche kognitiven Verzerrungen schränken die Vollständigkeit und die Objektivität eines Diagnoseprozesses ein, und gerade das „search satisfying“ ist besonders hinderlich bei undiagnostizierten seltenen Erkrankungen.

Systembezogene Gründe für Unterdiagnostik bei einer seltenen Erkrankung sind beispielsweise die durch das DRG-System ökonomisierte Arbeitsweise bei einer spezifischen Aufnahme-diagnose und die immer weitere Spezialisierung einzelner Fachbereiche auf bestimmte organbezogene Erkrankungsgruppen. Durch letztere wird der differenzialdiagnostische „Tellerrand“ immer höher.

In unserem Fall wurden die Kardiomyopathie in der Kardiologie aufgearbeitet, die Nierenerkrankung in der Nephrologie, die Hyperthyreose und der Diabetes in der Endokrinologie usw. Die bei häufigen Erkrankungen meist sinnvolle Checklistendiagnostik führt bei fehlender Klassifizierbarkeit eines Krankheitsbildes zur Etikettierung mit Attributen wie „idiopathisch“ oder „... unklarer Ätiologie“ und genügt als Ansatz bei seltenen Erkrankungen nicht. Nach ausführlicher Abklärung in mehreren Krankenhäusern kam es dann zu einem Abschluss der Diagnostik mit der Bezeichnung „idiopathisch“, und es wurde sich auf therapeutische Anstrengungen (Organtransplantation) fokussiert.

Für einen Patienten mit einer undiagnostizierten seltenen Erkrankung ist es also von enormer Bedeutung, dass sich seine Ärzte ihrer möglichen kognitiven Fehler bewusst sind (Metakognition), eine Fertigkeit, die noch zu wenig systematisch in Studium und Beruf trainiert wird.

## Verdachtentwicklung durch intuitives und analytisches Denken

Grundsätzlich tragen zwei Arten von Denkweisen im klinischen Alltag zu Diagnoseprozessen bei: eine schnelle, intuitive, die auf Mustererkennung beruht, und eine langsamere, analytische [2]. Die intuitive Denkweise ist besonders hilfreich bei häufigen Erkrankungen, bei denen unter hohem Zeitdruck gearbeitet wird, zum Beispiel in einer Notaufnahme. Bei seltenen Erkrankungen spielt die analytische Denkweise vermutlich eine wesentlich größere Rolle.

Damit also ein Verdacht entstehen kann, muss man als Betrachter des Krankheitsbildes in der

Regel erst gedanklich einen Schritt zurücktreten und mit einem gesunden Maß an Skepsis die Vorberichte auf Plausibilität hin analysieren. Dabei helfen induktive und deduktive Analysen der bereits vorliegenden Befunde:

- » Induktion: Welche Erkrankungen können die vorliegenden Symptome/Befunde erklären?
- » Deduktion: Welche weiteren Symptome oder Befunde sind bei einer angenommenen Verdachtsdiagnose noch zu erwarten?

Bildlich formuliert könnte man alle Symptome, Befunde, Vordiagnosen, Vorberichte auch als Mosaiksteine betrachten, die teilweise schon vorliegen, aber noch nicht in der richtigen Anordnung zueinander liegen. Durch zusätzliche Diagnostik (als Konsequenz aus dem deduktiven Ansatz) vervollständigen weitere Mosaiksteine das Bild. Dabei bedient man sich dann zunächst intuitiv einer Mustererkennung, die mit schon Gesehenem (klinische Erfahrung) oder Erlerntem (theoretisches Wissen) verglichen wird. Bei einer seltenen Erkrankung kommt erschwerend hinzu, dass man diese möglicherweise bisher weder gesehen noch davon gehört hat. Entscheidend ist dann nur, dass man das Vorliegen eines Musters bemerkt, auch wenn man es nicht ätiologisch einordnen kann.

Wichtig ist auch die Berücksichtigung des Parsimonie-Prinzips (auch „Ockhams Rasiermesser“ oder „Sparsamkeitsprinzip“), wonach die einfachste Theorie für die Erklärung eines Sachverhaltes allen anderen vorzuziehen ist. Übertragen auf einen Patienten mit einer Multiorgansymptomatik bedeutet das, dass eine einzige Erkrankung (auch wenn sie selten ist) als Ursache wahrscheinlicher ist, als das simultane Auftreten mehrerer verschiedener Erkrankungen beim selben Patienten.

Besonders der analytische Teil erfordert Zeit, Geduld, ein hohes Maß an Motivation und Interesse sowie die Bereitschaft, sich mit diagnostischen Tests auseinanderzusetzen, mit denen man noch wenig vertraut ist. Zudem benötigt man eine einigermaßen systematische Suchstrategie, um die wichtigsten Differenzialdiagnosen zu erfassen. Im Beispielfall war offensichtlich noch nicht gründlich genug das Vorliegen einer hereditären Systemerkrankung mit Multiorganmanifestation in Betracht gezogen worden. Der Verdacht war entstanden.

## 2. Suchstrategien

Zunächst müssen der Verdacht und somit die Differenzialdiagnosen genauer eingegrenzt werden. Um passende Suchbegriffe und -strategien zu entwickeln, sollte man versuchen,

den klinischen Phänotyp zu beschreiben und in medizinische Begriffe zu übersetzen. Man kann auch versuchen, die Erkrankung nach klinischer Analyse einer groben ätiologischen Kategorie zuzuordnen, wie zum Beispiel „maligne/neoplastisch“, „infektiologisch“, „kardiovaskulär“, „autoimmun“, „endokrin“, „toxisch“, „metabolisch“, „hämostaseologisch“, „hereditär“. Auch der bisherige Verlauf und das Erkrankungsalter können in hilfreiche Adjektive übersetzt werden, wie zum Beispiel „akut“, „chronisch“, „rezidivierend“, „intermittierend“, „progredient“, „zyklisch“, „juvenil“, „erworben“, usw. Mit ein bisschen Übung ist so eine Syndrombeschreibung auch ohne Kenntnis der genauen Diagnose möglich. Dieser Prozess hilft bei der Eingrenzung der Literatursuche. Diese beginnt üblicherweise in vertrauten Quellen, in denen man sich schnell zurechtfindet, wie zum Beispiel Lehrbüchern. Danach bieten sich digitale Datenbanken an, wie zum Beispiel UpToDate®, bevor eine kombinierte Schlagwortsuche in großen Datenbanken wie Medline erfolgt [1]. Zunehmend werden auch spezialisierte Suchmaschinen für eine computerunterstützte Diagnosefindung bei seltenen Erkrankungen angeboten [4].

In unserem Fall bot sich eine langsam progrediente, nicht-entzündliche, wahrscheinlich hereditäre Multiorganerkrankung mit Manifestation im Erwachsenenalter. Mutmaßlich betroffen waren Herz, Nieren, Schilddrüse, Pankreas, Darm, Muskulatur, das Hörorgan und möglicherweise auch die Brustdrüse. Es entstand zudem der Eindruck, dass vor allem Organe mit einem hohen Energiebedarf betroffen waren.

Folgende Suchbegriffe ließen sich generieren: „Hereditary“; „adult-onset“; „cardiomyopathy“; „nephropathy“; „diabetes“; „sensorineural hearing loss“; „hyperthyroidism“; „non-inflammatory“; „chronic“; „progressive“.

Kombinationen der Schlagwörter können in PubMed mit der Konjunktion „AND“ erzeugt werden, zum Beispiel „Hereditary cardiomyopathy AND nephropathy“. So kann durch verschiedene Kombinationen eine erste orientierende Literatursuche gestartet werden. Titel und Abstracts der jeweils ersten fünf bis zehn Ergebnisse liefern dann gelegentlich weitere Schlagwörter, die in die Suche integriert werden können. Manchmal stößt man auch bereits im ersten Durchlauf auf Fallberichte, die ganz ähnliche Fälle beschreiben und dann bereits zu konkreten Verdachts- oder Differenzialdiagnosen werden können. In unserem Fall wurde die Aufmerksamkeit durch das gehäufte Erscheinen des Adjektivs „mitochondrial“ in Titeln von Suchergebnissen auf die Gruppe der mitochondrialen Zytopathien gelenkt, und im Besonderen auf das MELAS-Syndrom (siehe auch Kasten) [3].

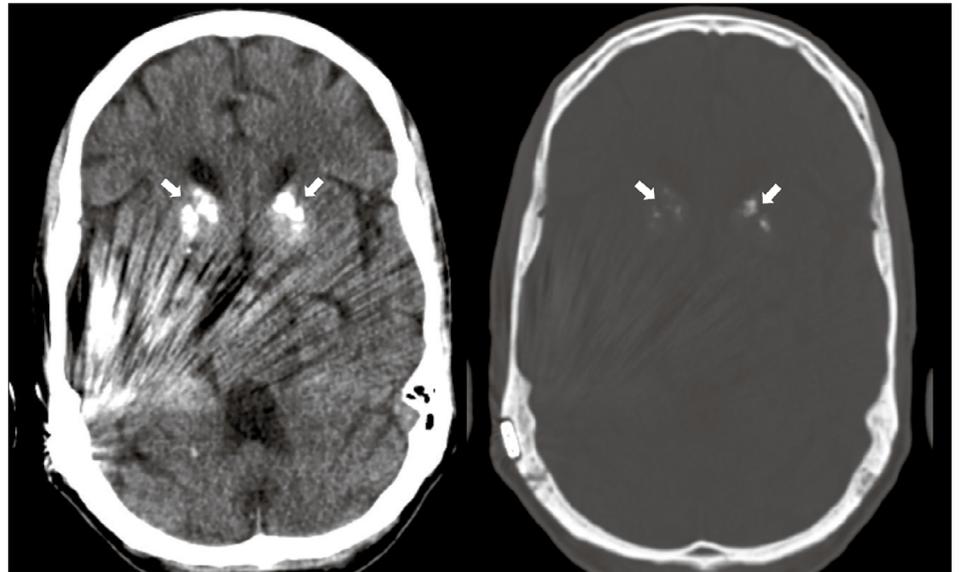


Abbildung 1: Nativ-CT des Hirnschädels mit Nachweis von bilateralen Verkalkungen der Basalganglien (Pfeile).

### 3. Diagnosesicherung

Aus mehreren Gründen kann dieser Schritt am anspruchsvollsten sein. Man muss bei seltenen Erkrankungen oft Testverfahren veranlassen und beurteilen, mit denen man selbst und die Kollegen wenig Erfahrung haben. Es ist deshalb besonders wichtig, Testmerkmale wie Sensitivität und Spezifität zu recherchieren und in die Interpretation miteinzubeziehen. Es kann auch passieren, dass man sich erheblichen Zweifeln an der geäußerten Verdachtsdiagnose durch Kollegen und Konsilärzte anderer Fachrichtungen entgegenstellen muss, vor allem wenn man selbst weniger Berufserfahrung hat. Diagnosen entstehen durch Wichtung und Bewertung aller Befunde und den einen beweisenden Test gibt es oft nicht. Und schließlich gibt es auch bei seltenen Erkrankungen untypische Verläufe und Manifestationen, die aus den Mustern der bisher publizierten Erfahrungen herausfallen und die Diagnosestellung nochmals erschweren. Auch bei der Beurteilung der Testergebnisse muss wieder die eigene Tendenz zu „search satisfying“ und „confirmation bias“ berücksichtigt werden. Man darf sich nicht zu sehr von der eigenen Idee überwältigen lassen, einen besonders intelligenten Einfall gehabt zu haben.

In unserem Fall fielen die Laborbestimmungen (Laktat zu wiederholten Zeitpunkten, Arginin, Carnitin, CK) unauffällig aus. In der Elektromyografie zeigten sich keine Hinweise für eine Myopathie, weshalb eine Mitochondriopathie vom neurologischen Konsiliarier für sehr unwahrscheinlich gehalten wurde. So entstanden nach der ersten Diagnostikrunde Zweifel an der Verdachtsdiagnose. Obwohl der Patient kein akutes neurologisches Ereignis während des Aufenthaltes bot, veranlass-

ten wir zusätzlich ein Schädel-CT, in dem sich eine generalisierte Hirnatrophie sowie bilaterale Basalganglienverkalkungen darstellten (Abbildung 1). Daraufhin entschieden wir uns trotz der bis dahin überwiegend unauffälligen Screeninguntersuchungen bei fortbestehendem hohem klinischen Verdacht zu einer Mutationsanalyse aus dem peripheren Blut. Dabei konnte die Variante 3243A>G in der mitochondrialen DNA von 20 Prozent der Granulozyten heteroplasmatisch nachgewiesen werden und somit molekulargenetisch die Diagnose eines MELAS-Syndroms gestellt werden.

Es wurde ein Therapieversuch mit Carnitin und Coenzym Q10 begonnen, und im weiteren Verlauf wurde auch bei den Geschwistern die Mutation nachgewiesen. Inwieweit die Therapie zu einer Stabilisierung der Organfunktionen und Besserung des Beschwerdebildes beitragen konnte, muss leider an dieser Stelle offen bleiben, da sich der Patient nach einigen kurzfristigen Verlaufskontrollen schließlich nicht mehr in unserer Ambulanz vorstellte. Von der ursprünglich angedachten Doppelorgantransplantation wurde aber aufgrund des neu diagnostizierten und potenziell therapierbaren Krankheitsbildes zunächst Abstand genommen.

### Zusammenfassung

„Häufige Erkrankungen sind häufig und seltene Erkrankungen sind selten. Und wer häufig seltene Erkrankungen diagnostiziert, liege selten richtig und häufig falsch.“ (Professor Dr. phil. Dr. med. Gustav Bodechtel). Mit diesem Leitsatz werden junge Ärzte, die noch kein verlässliches Gefühl für die tatsächlichen Häufigkeiten von Erkrankungen haben, gerne von älteren Kollegen davon abgehalten, zu viel – meist teure – Diagnostik zu veranlassen. Obwohl

## MELAS -Syndrom (Mitochondriale Enzephalomyopathie – Laktatazidose-Schlaganfall-ähnliche Episoden)

### Epidemiologie:

- » Prävalenz ca. 1 bis 9/1.000.000
- » Manifestationsalter meist 1. oder 2. Lebensjahrzehnt

### Klinisches Syndrom:

- » Neurologische Manifestationen:
  - Im Jugendalter häufig verzögerte Entwicklung, Lernschwäche, Aufmerksamkeitsstörungen
  - Meist progrediente neurodegenerative Veränderungen mit im Verlauf auch demenzieller Entwicklung
  - Intermittierende Episoden mit schlaganfallähnlicher Symptomatik bei metabolischer Entgleisung, zum Beispiel bei Infektionen (Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Krampfanfälle, Hemiparesen, Hemianopsie, Rindenblindheit)
  - Psychiatrische Manifestationen möglich (Angststörung, Depression, bipolare Störungen, Autismus)
  - Myopathie mit Belastungsintoleranz und Muskelatrophie
  - Häufig Innenohrschwerhörigkeit
- » Andere Organbeteiligungen:
  - Endokrinopathie
    - Diabetes mellitus (meist Typ 2, gelegentlich Typ 1)
    - Hypo- oder Hyperthyreose
  - Kardiomyopathie
  - Gastrointestinale Symptome (Pseudobstruktion, Diarrhoen, abdominelle Krämpfe)
  - Selten nephrotisches Syndrom (histologisch meist fokal segmentale Glomerulosklerose) mit Fortschreiten zur chronischen Niereninsuffizienz
  - retinale Pigmentdegeneration

### Ätiologie:

- » Mutation in Genen der mitochondrialen DNA (mtDNA) führen zu Störungen der mitochondrialen Energiegewinnung durch defekte Atmungsketten-Komplexe
- » Organe mit hohem Energiebedarf besonders betroffen
- » häufigste Mutation A>G an Position 3243 (A3243G), aber auch weitere Defekte identifiziert

### Diagnostik (Auszug):

- » Klinik (siehe „Klinisches Syndrom“) und Familienanamnese!
- » Laktatbestimmung (rezidivierende Laktaterhöhungen) Blut und ggf. Liquor
- » Serum-Aminosäuren (Alanin) und Serum-Acyl-Carnitin
- » Audiometrie (Hochtonschwerhörigkeit)
- » ZNS-Bildgebung (MRT, CT): Signalanhebungen weiße und graue Substanz, Basalganglienverkalkungen, Hirnatrophie
- » Elektromyographie (unspezifisch, myopathisches Muster)
- » Muskelhistologie (spezifische Befunde, z. B. „ragged-red-fibres“)
- » Mutationsanalyse der mtDNA aus Blut und Muskelgewebe möglich

### Behandlung:

- » Substitution von L-Arginin, Coenzym Q10
- » Symptomatische Therapie der Organmanifestationen
- » keine kurative Therapie verfügbar

diese Aussage zweifelsfrei richtig ist, kann ihr jedoch eine andere zutreffende Aussage entgegengehalten werden: „Seltene Erkrankungen sind selten, aber Menschen mit seltenen Erkrankungen gibt es viele.“ Deshalb sollte Ärzten aller Fachrichtungen und jeden Ausbildungsstands bewusst sein, dass ihnen Patienten mit noch nicht diagnostizierten seltenen Erkrankungen begegnen können. Am geschilderten Fall sollte verdeutlicht werden, dass neben dem Überwinden von systembezogenen Hindernissen im ökonomisierten Krankenhaus- und Praxisbetrieb bestimmte ärztliche Eigenschaften erforderlich sind, um einen erfolgreichen Diagnoseprozess bei seltenen Erkrankungen zu entwickeln:

- » Sorgfalt in der klinischen Routine und strukturierte Diagnostikprozesse.
- » Bereitschaft zum kritischen Überprüfen der Vorberichte und Vorbefunde auch bei vermeintlich abgeschlossenen Diagnoseprozessen (Skepsis bei Ergänzungen wie „idiopathisch“ oder „unklarer Genese“).
- » Metakognitives Denken: Kenntnis der eigenen Erfahrungs- und Wissensgrenzen und aktives Bewusstmachen, dass Erkrankungen existieren, von denen man noch nie gehört

hat, und dass kognitiver Bias häufig die richtige Diagnosestellung behindert.

- » Mut, einen klinischen Verdacht zu äußern und ihm nachzugehen, auch wenn Vorbehandler oder Kollegen mit formal höherer Expertise diesen Verdacht nicht hatten.

Neben multi- und interdisziplinären Expertenrunden sind sicherlich professionelle web-basierte Suchmaschinen und Datenbanken künftig die wichtigsten Ressourcen für eine effektive und umfassende Suchstrategie, da der stetige Wissenszuwachs in der Medizin nicht mehr von einem menschlichen Gehirn überblickt werden kann. Zur Generierung von passenden Schlagwortkombinationen kann neben dem Zerlegen des Krankheitsbildes in Einzelkomponenten auch eine Fallanalyse auf der Basis grundlegender physiologischer und biochemischer Prinzipien hilfreich sein. Am beschriebenen Fall war das in erster Linie die Auffälligkeit, dass besonders energieverbrauchende Organe betroffen waren, was einen Hinweis auf eine Störung im zellulären Energiestoffwechsel lieferte.

Somit stellt die Diagnose seltener Erkrankungen zweifelsohne einen enorm aufwendigen und

anspruchsvollen Aspekt ärztlichen Handelns dar. Jedoch kann im besten Fall ein solcher „Dr. House-Moment“ einem schon lange kranken Menschen vielleicht zu einer kurativen oder zumindest die Lebensqualität verbessernden Therapie verhelfen. Und in solchen Situationen kann ganz unmittelbar die Faszination am eigenen Beruf erlebbar werden.

*Das Literaturverzeichnis kann im Internet unter [www.bayerisches-aerzteblatt.de](http://www.bayerisches-aerzteblatt.de) (Aktuelles Heft) abgerufen werden.*

### Autor

Privatdozent Dr. Philipp Moog

Oberarzt, Leiter Rheumatologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Abteilung für Nephrologie, Ismaninger Str. 22, 81675 München, E-Mail: [philipp.moog@mri.tum.de](mailto:philipp.moog@mri.tum.de)

# Verdacht auf Seltene Erkrankungen – Suchstrategie in sieben Schritten

*In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind. Das „Bayerische Ärzteblatt“ greift in der Serie „Seltene Erkrankungen“ sowohl methodische und systematische Aspekte auf und berichtet auch über einzelne seltene Erkrankungen (SE). Ziel ist es, durch die verschiedenen Beiträge, die Befassung mit diesem heterogenen Thema anzuregen und eine Sensibilisierung zu erreichen.*

*Im sechsten und letzten Teil der Serie schreibt Dr. Marc Batschkus über Suchstrategie in sieben Schritten.*

*„Forschen heißt sehen, was jeder sieht und denken, was keiner denkt.“*

*Johann Wolfgang von Goethe*

Wie kommt man zur Diagnose einer seltenen Erkrankung? Wo und wie kann man recherchieren? Hierzu soll im Folgenden eine praktische Hilfestellung gegeben werden.

Für das Vorliegen einer seltenen Erkrankung kann es zunächst unter anderem folgende Hinweise geben:

- » Atypische Symptome oder Symptomkombination.
- » Länger bestehende Beschwerden.
- » Bereits mehrere Ärzte konsultiert.
- » Nicht oder kaum Ansprechen auf angesetzte Therapie.
- » Bei Kindern: Belastung oder Unzufriedenheit der Eltern mit der Situation und Behandlung.

1. Der erste und wichtigste Schritt bei der Diagnose einer seltenen Erkrankung ist das Zulas-



© Andrea Haase/  
mauritius-images.com

sen der Möglichkeit, dass es sich um eine solche handeln könnte. In der klinischen Routine kann diese Möglichkeit leicht untergehen. Besonders, wenn eine Diagnose bereits im Raum steht, ist die Frage „Was könnte es noch sein?“ wichtig und manchmal sogar lebensrettend.

2. Das Ziel einer Suche ist zunächst nicht die spezifische Diagnose, sondern eine Liste mit möglichen Differenzialdiagnosen. Davon ausgehend können leichter sinnvolle Tests angeordnet werden.

3. Vor der eigentlichen Suche kann der Blick in die Liste „Mögliche Erstdiagnosen von Seltene Erkrankungen in der Allgemeinmedizin bzw. in der Hausarztpraxis“ hilfreich sein und Hinweise geben

- » [www.uni-ulm.de/fileadmin/website\\_uni\\_ulm/med.inst.020/Seiten/2014\\_Denies\\_Liste\\_seltener\\_Krankheitsbilder\\_II.pdf](http://www.uni-ulm.de/fileadmin/website_uni_ulm/med.inst.020/Seiten/2014_Denies_Liste_seltener_Krankheitsbilder_II.pdf)

4. Bei seltenen Erkrankungen und der Suche nach Differenzialdiagnosen sind spezialisierte Suchmaschinen Google und PubMed überlegen. Die Ein-

Patientenorganisationen sammeln Informationen, die extrem wichtig und relevant sind für die erschwerte Diagnose seltener Erkrankungen: [www.achse-online.de](http://www.achse-online.de)

Die eindrucksvolle Geschichte hinter der Symptomsuchmaschine Isabel: [www.isabelhealthcare.com/about-isabel-healthcare/isabel-story](http://www.isabelhealthcare.com/about-isabel-healthcare/isabel-story)

Interessante Einblicke in das Zentrum für unerkannte und seltene Erkrankungen (ZusE) der Uni Gießen: [www.galore.de/interviews/people/zentrum-fuer-unerkannte-und-seltene-erkrankungen/2016-09-13/all](http://www.galore.de/interviews/people/zentrum-fuer-unerkannte-und-seltene-erkrankungen/2016-09-13/all)

gabe der Symptome führt zu einer Liste möglicher Erkrankungen, die als Ausgangsbasis für weitere Schritte dient. Hierbei sollten Symptome und Verlauf begrifflich charakterisiert werden wie im Beitrag von Privatdozent Dr. Philipp Moog beschrieben (*Bayerisches Ärzteblatt* 12/2020, Seite 620 ff.). In den Zentren für Seltene Erkrankungen werden immer mehrere Datenbanken konsultiert und deren Ergebnisse verglichen und diskutiert.

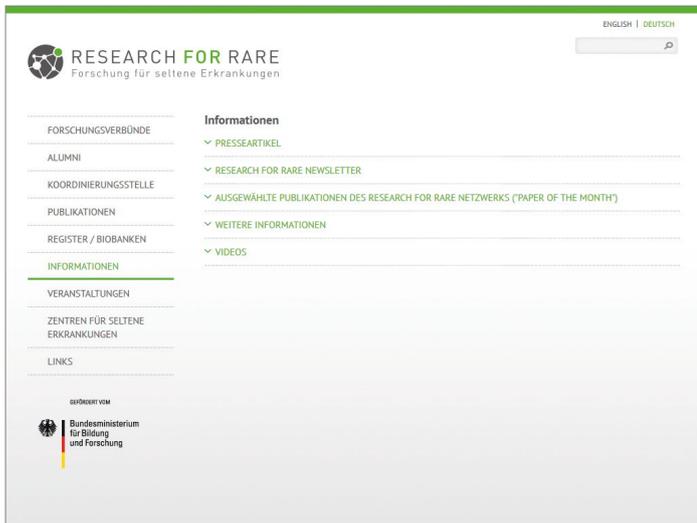
» Find Zebra <https://findzebra.com> nutzt Informationen wie Symptome,

Symptomähnlichkeit sowie Ähnlichkeiten von Publikationen. Dieses Vorgehen verbessert die Suchergebnisse beträchtlich.

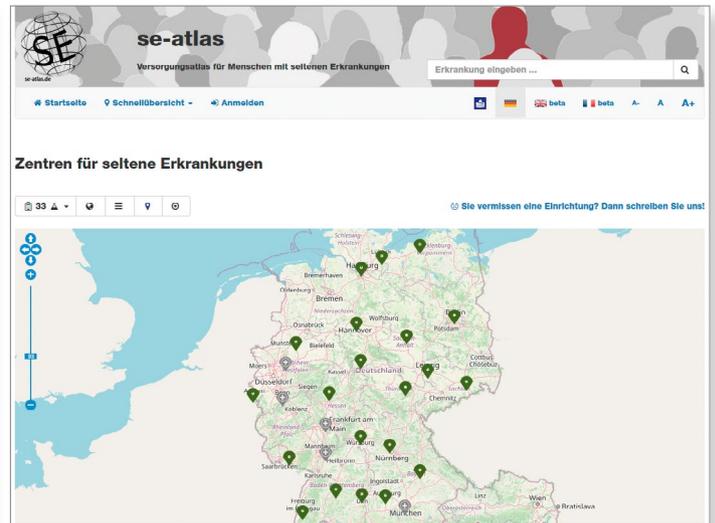
- » Das EU-Projekt ORPHANET bietet eine spezialisierte Datenbank für seltene Erkrankungen: [www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=DE](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=DE)
- » Ein potentes Tool bei der Recherche ist die Datenbank Isabel Health: <https://symptomchecker.isabelhealthcare.com>

Weitere spezialisierte Suchmaschinen:

- » OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man ist eine Gen- und Erbkrankheiten Datenbank: [www.omim.org/](http://www.omim.org/)
- » Phenomizer verwendet Human Phenotype Ontology (HPO), um phenotypische Abweichungen mit genetischen Erkrankungen zu korrelieren: <http://compbio.charite.de/phenomizer/>



Die Rubrik Papers of the month gibt einen guten Einblick in den aktuellen Stand der Forschung und neue Erkenntnisse: [www.research4rare.de/informationen](http://www.research4rare.de/informationen)



Zentren für seltene Erkrankungen in Deutschland: [www.se-atlas.de/map/zse/](http://www.se-atlas.de/map/zse/)



Vergleichsstudie zwischen Websuche, PubMed, Omim und FindZebra: [www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21675511.2015.1083145](http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21675511.2015.1083145)

Information zu Zentren für Seltene Erkrankungen bedeutsam und hilfreich. Hier wird Erfahrung und Spezialwissen gebündelt und hilfreiche Wege eingeleitet: [www.se-atlas.de/home/](http://www.se-atlas.de/home/)

Ein rechtzeitiger Hinweis und Nutzung dieser Quelle, kann den Weg wesentlich erleichtern.

Dieser Beitrag ist eine Fortsetzung der Surftipps aus der Oktober-Ausgabe 2020:

» [www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/ausgaben/2020/10/einzelpdf/BAB\\_10\\_2020\\_486\\_487.pdf](http://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/ausgaben/2020/10/einzelpdf/BAB_10_2020_486_487.pdf)

Der behandelnde Arzt ist hier wie selten gefordert und in der Verantwortung seinen Blick zu weiten und auf Ungewöhnliches zu achten. Lange Diagnose-Odysseen und Leidenswege können so vermieden und manchmal sogar Leben beträchtlich verlängert werden. Der Einsatz lohnt sich.

Wie immer gibt es auch diesen Artikel als PDF mit Links zum Anklicken: [www.bayerisches-aerzteblatt.de/aktuelles-heft.html](http://www.bayerisches-aerzteblatt.de/aktuelles-heft.html)

- » SimulConsult ist auf Neurologie und Genetik spezialisiert: <https://simulconsult.com>
- » POSSUM ist eine Dysmorphologie-Datenbank mit metabolischen, teratogenen, chromosomalen und Skelett-Syndromen. [www.possum.net.au](http://www.possum.net.au)
- » Einen neuartigen Ansatz Crowd-Intelligenz ins Spiel zu bringen und mit Spezialisten zu kombinieren bietet [www.crowdmed.com](http://www.crowdmed.com). Hier können sogenannte „Medical Detectives“ als Mitglieder zur Lösung von Fällen beitragen und dafür belohnt werden. [www.crowdmed.com/case-selection](http://www.crowdmed.com/case-selection)

5. Die Motivation aufrechterhalten, sich mit einem komplexen Fall auseinanderzusetzen. Das beinhaltet nicht nur die dazu nötige Zeit für Recherche und Überlegungen, sondern auch die Bereitschaft das derzeit quasi ohne adäquate Vergütung zu tun. Hier kommt also tatsächlich ärztlicher Ethos zum Tragen und ist auch gefordert.
6. Das Einbeziehen von Kollegen und anderen behandelnden Ärzten kann sowohl das Symptombild als auch die nötige Einschätzungsvielfalt bereichern und unterstützt die Findung einer seltenen Diagnose.
7. Sowohl, wenn eine Diagnose gefunden wurde als auch, wenn das nicht gelungen ist, ist die

**Autor**

**Dr. Marc M. Batschkus**

Arzt, Medizinische Informatik, Spezialist für E-Health, E-Learning, Datenmanagement & macOS

E-Mail: [mail@batschkus.de](mailto:mail@batschkus.de)

## Onlineportal Orphanet für Seltene Erkrankungen

Mit einem Beitrag über „Verdacht auf Seltene Erkrankungen – Suchstrategie in sieben Schritten“ haben wir unsere sechsteilige Serie über „Seltene Erkrankungen“ (SE) in der Januar/Februar-Ausgabe 2021 des *Bayerischen Ärzteblatts* abgeschlossen. In dieser Serie haben wir methodische und systematische Aspekte aufgegriffen und auch über einzelne SE berichtet. Ziel war es, durch die verschiedenen Beiträge die Befassung mit diesem heterogenen Thema anzuregen und eine Sensibilisierung zu erreichen. Eine aktuelle Information möchten wir noch nachreichen:

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Februar 2021 das Onlineportal Orphanet übernommen und trägt damit Wissen und mögliche Therapien zu SE zusammen. Das Portal soll sowohl Patientinnen und Patienten als auch



Fachkreisen als zentrale Informationsplattform dienen. Orphanet verfolgt laut BfArM das Ziel, umfangreiche Informationen zu SE systematisch zur Verfügung zu stellen und die Be-

deutung seltener Leiden hervorzuheben. Dabei ist das Portal in ein internationales Partnernetzwerk eingebettet und wird durch die Europäische Kommission gefördert. Orphanet beinhaltet ein Verzeichnis mit Informationen zu über 6.000 Seltene Erkrankungen. Unter anderem übersetzt, aktualisiert und ergänzt das BfArM die Inhalte, die im internationalen Orphanet-Portal zur Verfügung gestellt werden. Die Datenbank umfasst zahlreiche Angaben zu Expertenzentren, Forschungsprojekten, klinischen Studien, aber auch zu Patientenorganisationen und Diagnostikleistungen.

Weitere Informationen zu Orphanet gibt es im Internet unter [www.bfarm.de/orphanet](http://www.bfarm.de/orphanet).

*Jodok Müller (BLÄK)*

# Die Seltenen und die Selbsthilfe

## Share your colours

(Motto 2022)

Der Tag der seltenen Erkrankungen wird seit 29. Februar 2008 weltweit begangen (dieses Jahr am 28. Februar 2022), um die Öffentlichkeit auf die Belange der von seltenen Krankheiten Betroffenen aufmerksam zu machen. Die Vereinigung EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases) hat diesen erstmals ausgerufen und bewusst den seltensten Tag, den nur alle vier Jahre vorkommenden Schalttag, für diesen Zweck ausgewählt.

Eine Erkrankung gilt als selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen in Europa daran leiden.

Sehr viele dieser Erkrankungen werden durch einen Gendefekt verursacht. Die meisten seltenen Leiden sind lebensbedrohlich, unheilbar und verlaufen häufig chronisch, teils einhergehend mit schweren geistigen und körperlichen Beeinträchtigungen und leider wenig Therapiemöglichkeiten.

In Deutschland gibt es jedes Jahr zahlreiche Aktionen rund um das Thema Seltene Erkrankungen. Es haben sich in den vergangenen Jahren sowohl Patienteninitiativen als auch weitere Zusammenschlüsse von Betroffenen gebildet, die gemeinsam mit den Zentren für seltene Erkrankungen dafür sorgen, dass sich Betroffene und Ärztinnen und Ärzte vernetzen, mehr Forschung betrieben wird und vor allen Dingen die Betroffenenperspektive einbezogen wird. Damit wird die Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen verbessert.

## Vernetzende Selbsthilfeangebote in Deutschland

Die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V. wurde 2004 von und für Menschen mit chronischen seltenen Erkrankungen und deren Angehörigen in Deutschland gegründet. Inzwischen zählen mehr als 130 Patientenorganisationen zu den Mitgliedsverbänden des Netzwerks. Dieses vertritt die Interessen aller Betroffenen nach außen.

Die Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS) bietet seit vielen Jahren eine gezielte Suche nach Gleichbetroffenen und



Selbsthilfegruppen von seltenen Erkrankungen und Problemen an.

Wenn es zu einem Anliegen keine passende Selbsthilfegruppe oder kein passendes Selbsthilfe-Internetforum gibt, können Gleichbetroffene zu einer seltenen Erkrankung oder einem seltenen Problem über die Datenbank BLAUE ADRESSEN ([www.nakos.de/adressen/blau/](http://www.nakos.de/adressen/blau/)) Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner finden. Dort sind alle Krankheiten beziehungsweise Probleme aufgeführt, für die sich bereits Betroffene gemeldet haben und für die es kein Angebot gemeinschaftlicher Selbsthilfe in Deutschland gibt. Bei den Stichworten, die am Wortende mit einem (SE) gekennzeichnet sind, handelt es sich um Themen, die mit seltenen Erkrankungen

assoziiert sind. Die Zuordnung erfolgte unter Zuhilfenahme der Orphanet-Enzyklopädie für seltene Krankheiten. Die Orphanet-Datenbank umfasst derzeit etwa 8.400 seltene Erkrankungen (siehe Seite 23).

Die Suchanzeigen enthalten auch Angaben über spezifische Belastungen bzw. den gewünschten Austausch zu bestimmten Problemen und Interessen. Insbesondere die Rubrik „Interessen und Ziele“ bietet wichtige Anhaltspunkte für die Kontaktaufnahme und -vermittlung auch in Bezug auf Selbstorganisation. Es kann entweder ein Thema vorausgewählt oder nach Stichworten gesucht werden. Eine gleichzeitige Suche ist nicht möglich. Diese Datenbank beinhaltet knapp 970 Themen.

## Seltene und Selbsthilfe in Bayern

Die Selbsthilfekoordination Bayern (SeKo) hat 2010 angeregt, einen „Bayernweiten Tag der Seltene Erkrankungen“ auszurichten. Gemeinsam mit der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns (KVB) wurden weitere Unterstützerinnen und Unterstützer gesucht und gefunden (die Bayerische Landesärztekammer kam 2014 dazu). Es entstand ein Vorbereitungskreis, ergänzt um die Landesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE, die Achse e. V. und die bayerische Apothekerschaft – gemeinsam wurde dann der erste bayernweite Tag der Seltenen geplant und 2012 durchgeführt.

SeKo Bayern als landesweite Netzwerkeinrichtung ist in Organisation und Durchführung der bayernweiten Tage der Seltenen seitdem aktiv eingebunden. Dazu gehört insbesondere, das Augenhöheprinzip zwischen Fachleuten und Selbsthilfeaktiven zu übergreifend relevanten Themen zu fördern.

## Verstetigung

Aufgrund des großen Interesses wurde vereinbart, alle zwei Jahre einen „Bayernweiten Tag der Seltenen Erkrankungen“ zu organisieren. 2020 fand darüber hinaus der erste süddeutsche Tag der Seltenen Erkrankungen gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen aus Baden-Württemberg in Ulm statt.

Wichtig ist selbsthilfeseitig dabei die Darstellung der Betroffenenperspektive auf Augenhöhe. So konnten bei allen Veranstaltungen interessante Themen aufgegriffen werden, die dazu beitragen, das Wissen um die Erkrankungen zu erweitern, den Fokus auf die Bedarfe betroffener Menschen zu richten und die Öffentlichkeit für die Wahrnehmung der Anliegen der Betroffenen zu sensibilisieren.

Uns ist es wichtig, dass Betroffene nicht nur zu Wort kommen, sondern aktiv in alle Belange einbezogen werden. Ihre Erfahrungen, insbesondere zum Umgang mit den Folgen einer Erkrankung im alltäglichen Leben, sind wertvoll und müssen unbedingt berücksichtigt werden. Forschung ist wichtig, aber ebenso der Umgang von Ärzten und Forschenden mit den Betroffenen als Menschen, nicht nur als Fall. Hier hat sich in den vergangenen Jahren viel Positives entwickelt, die partnerschaftliche, patientenorientierte Zusammenarbeit ist heute vielerorts Standard. Auch der psychische Aspekt wird besser wahrgenommen – was es heißt, mit einer Erkrankung zu leben, zu der es wenig oder gar keine Erfahrungen gibt, ist schwer vorstellbar.

Zwei Beispiele aktiver Selbsthilfe, einmal die Sicht von Eltern eines betroffenen Kindes, einmal die Sicht eines Betroffenen, zeigen eindrücklich,



Die Eltern Folker Quack und Birgit Hardt mit Dario.

© Birgit Walther-Lüers



Dario beim Reiten.

© Folker Quack

welche Bedeutung gemeinschaftliche Selbsthilfe bei seltenen Erkrankungen hat.

## Trotz schrecklicher Diagnose nie aufgeben

Den Moment, als wir die Diagnose Morbus Sandhoff für unseren damals vierjährigen Sohn Dario bekamen, werden wir nie vergessen. Zu dem Schock, dass unser einziges Kind nach und nach alle seine Fähigkeiten verlieren und viel zu früh sterben wird, kam die Einsamkeit mit dieser Diagnose. Wir wollten Dario gute und fröhliche Eltern sein, wir wollten ihm so viel normale Kindheit wie möglich schenken, geweint haben wir nur am Abend, wenn Dario schlief. Dann recherchierten wir nächtelang im Internet. Gibt

es nicht doch irgendwo auf der Welt ein Forschungsprojekt für unsere seltene Krankheit? Müssten wir wirklich mit diesem Schicksal alleine bleiben? Die Ärzte machten uns damals wenig Hoffnung: Die Krankheit sei so selten, eine andere Familie, noch dazu aus Deutschland, würden wir wohl kaum finden.

An Aufgeben dachten wir trotzdem nicht. Wir waren das unserem Sohn schuldig und wir waren es uns schuldig, denn auf Dauer hätten wir die Situation, ganz allein mit diesem Schicksal klarkommen zu müssen, nicht überstanden. Natürlich gab es Unterstützung und Zuspruch, aber die meisten waren mit unserem Schicksal überfordert. Eltern in dieser Situation brauchen kein Mitleid, sondern vor allem Verständnis. Inzwischen wissen wir, dieses Verständnis gibt es

nur zwischen Familien, die dasselbe Schicksal tragen müssen.

Im Januar 2015 gründeten wir die Selbsthilfegruppe „Hand in Hand gegen Tay-Sachs und Sandhoff e.V.“, weil wir gesehen hatten, dass es diese Zusammenschlüsse in anderen europäischen Ländern gibt. Und auch in Deutschland sollte keine Familie mit diesem Schicksal mehr alleine bleiben.

Inzwischen haben fast 40 betroffene Familien aus Deutschland, der Schweiz und Österreich den Weg in unsere Gruppe gefunden. Wir treffen uns regelmäßig zu Familienkonferenzen, wir lachen und weinen zusammen, das Schicksal schweiß uns zusammen. Gemeinsam kämpfen wir, damit Tay-Sachs und Sandhoff eines Tages besiegt werden können. Aber leider haben wir uns seitdem auch von zwölf Kindern verabschieden müssen. Kinder, die meist nur ein paar Jahre für ihr ganzes Leben hatten. Sehr berührend war für uns aber auch zu sehen, dass fast alle Eltern nach diesem schweren Verlust unserer Gruppe die Treue hielten und auch weiter zu den Familientreffen kamen. Weil sie hier auf großes Verständnis stoßen, ihre Trauer verarbeiten und gemeinsam tragen können. Und nicht zuletzt, weil sie sich hier ihren Kindern sehr nahe fühlen. So wuchs aus einem Einzelschicksal eine große und starke Selbsthilfe- und Schicksalsgemeinschaft, eine Familie.

Und Dario? Der ist derweil mit elf Jahren ein richtig großer Junge geworden. Doch die Krankheit wächst leider mit. An Laufen ist derzeit allen Therapien zum Trotz nicht mehr zu denken. Nur geführt und gestützt sind noch ein paar Meter drin.

Die Pandemie mit Dario, der es so sehr liebt, rauszukommen, ist doppelt hart. Eigentlich sind wir krisenerprobt. Wir wurden ja schon einmal aus dem Leben gerissen. Aber jetzt zu sehen, dass uns und Dario wegen einer Virus-Pandemie die Zeit durch die Finger rinnt, das tut sehr weh.

Wir haben schmerzlich lernen müssen, nicht zwanghaft an unseren Träumen, Vorstellungen und Lebensentwürfen festzuhalten. Wir haben gelernt, immer wieder neue Wege zu gehen. Denn wir sind nicht mehr allein. Das Leben wird weitergehen und wir wollen mit Dario noch lange dabei sein.

Folker Quack und Birgit Hardt haben die Tay Sachs Sandhoff Selbsthilfegruppe Deutschland 2015 gegründet.

### Leben mit Neurofibromatose Typ 2

Frederik Suter, ein 35-jähriger Betroffener, schildert, wie sein Leben mit NF2 aussieht und was für ihn das Wichtigste an der Selbsthilfe ist.

## Neurofibromatose Typ 2 (NF2)

Neurofibromatose Typ 2 (NF2) wird durch einen Defekt im Erbgut verursacht, genauer: auf dem Chromosom 22. Etwa die Hälfte der Fälle sind Neumutationen, das bedeutet, dass beide Elternteile nicht von NF2 betroffen sind. Wenn ein Elternteil NF2-betroffen ist und das andere nicht, dann besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent, dass die Kinder betroffen sind (Ausnahme siehe unten: Sonderfälle). Durch den genetischen Defekt wird die Tumorbildung an Nervenzellen begünstigt, besonders im Gehirn und in der Wirbelsäule. Wichtigstes Anzeichen der Krankheit sind beidseitige Akustikusneurinome, das sind gutartige Tumoren am Hörnerv. Die Ausprägung von NF2 kann verschieden sein, es gibt leichte, mittlere und auch sehr schwere Fälle.

### Wie lange sind Sie schon erkrankt und mit welchen Einschränkungen leben Sie?

Suter: Ich weiß seit 17 Jahren von NF2 und seitdem kommen immer Einschränkungen dazu, zuletzt zum Beispiel haben sich zwei meiner Finger langsam zu einer Krallenposition entwickelt, aufgrund eines Tumors auf dem zugehörigen Nerv im Arm. Ich bin ertaubt, benutze Rollstuhl oder Rollator aufgrund fehlenden Gleichgewichts und Sturzangst, habe eine Magenlähmung, Gesichtslähmung, die Liste ist lang und ich zähle zu den schweren Verläufen. Jeder Fall ist verschieden und keinesfalls vergleichbar, sogar die Stärke der Hörschädigung variiert.

### Seit wann sind Sie in der Selbsthilfe aktiv?

Suter: Ich hatte das Glück, relativ schnell nach der Diagnose und ersten Operation Kontakt zu bekommen zu anderen Gleichbetroffenen und somit der bundesweiten NF2 Selbsthilfegruppe. Mit den Jahren bin ich selbst dort aktiv geworden und wir bestärken uns gegenseitig.

### Was bedeutet Ihnen der Austausch in der Selbsthilfegruppe?

Suter: Jedes Jahr findet ein Treffen statt, und jedes Mal ist es einfach Balsam für die Seele, einfach nur mit Gleichbetroffenen zusammen zu sein, das blinde Verständnis untereinander, einfach normal sein zu dürfen, das tut so unglaublich gut!

### Was ist heute die wichtigste Erkenntnis/Erfahrung für Sie?

Suter: Gemeinsam rudert es sich leichter!

### Was raten Sie Eltern zum Umgang mit betroffenen Kindern?

Suter: Versucht das Leben zu genießen, das JETZT, sucht euch professionelle Hilfe, falls die „negativen Gedanken“ zu stark werden, versucht nicht, gegen die Krankheit zu kämpfen, sondern den Tiger zu reiten, sie zu akzeptieren und das Beste daraus zu machen. Selbst in den kleinsten Dingen stecken oft die größten Freuden, beispielsweise nach einer Operation wieder selbst die Schuhe binden zu können. Das ist der Gewinn, durch Rückschläge dürfen wir Betroffenen ler-

nen, scheinbar selbstverständliche Dinge mehr wertzuschätzen. Schaut auf das, was ihr könnt, und nicht auf das, was fehlt. Jeder Verlust ist eine neue Chance, Herausforderung und oftmals am Ende auch ein Gewinn, nur oft nicht sofort sichtbar.

## Vermittlung an die „richtige“ Stelle

Menschen, die eine seltene Erkrankung haben, können inzwischen auf eine gute vernetzte Struktur zurückgreifen. Den Selbsthilfekontaktstellen als regionale Clearingstelle, Berater und Vermittler, kommt dabei eine wichtige Rolle zu.

Weitere Informationen zu Selbsthilfe und Seltenen in Bayern finden Sie bei SeKo unter:

» [www.seko-bayern.de/wissenswertes/seltene-erkrankungen/](http://www.seko-bayern.de/wissenswertes/seltene-erkrankungen/)

Eine Liste mit weiterführenden Links zum Thema finden Sie unter

» <https://www.se-atlas.de/aboutus/linklist>



### Autorin

**Irena Težak**  
stv. Geschäftsführerin

Selbsthilfekoordination Bayern,  
Handgasse 8, 97070 Würzburg,  
Tel. 0931 207816 42 oder 0176 42281360  
E-Mail: [irena.tezak@seko-bayern.de](mailto:irena.tezak@seko-bayern.de)  
Internet: [www.seko-bayern.de](http://www.seko-bayern.de)