

Diplomarbeit

Seltene Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

eingereicht von

Verena Pichlmair

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

LKH Leoben, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Prim. Univ. Prof. Dr. Reinhold Kerbl

OA Dr. Gerhard Köstl

Spielberg, am 15.01.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Spielberg, am 15.01.2016

Verena Pichlmair eh.

Danksagungen

An dieser Stelle bedanke ich mich bei all denjenigen Menschen, die mich während der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Ganz besonders gilt mein Dank Herrn Primarius Univ. Prof. Dr. Reinhold Kerbl für seine wertvolle Betreuung. Er ermöglichte es mir, diese Diplomarbeit zu diesem Thema zu verfassen und stand mir stets mit Rat und Tat verlässlich bei der Erstellung meiner Arbeit zur Seite.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, die mich sowohl beim Verfassen meiner Arbeit als auch während meiner gesamten Studienjahre unterstützten. Nicht nur in finanziellen Belangen, sondern auch durch ihren emotionalen Rückhalt gaben sie mir die Möglichkeit, mich voll und ganz auf mein Studium zu konzentrieren.

Auch an meine Freunde möchte ich ein großes Dankeschön für ihre Stütze und Hilfe bei Fragen und Problemen aussprechen.

Zusammenfassung

Fragestellung: Wer an einem „seltenen Leiden“ erkrankt ist, stößt früher oder später auf besondere Barrieren: lange Diagnosewege, fehlende Therapiemöglichkeiten, teilweise nicht verfügbare Spezialistinnen/ Spezialisten und Kompetenzzentren. Insgesamt treten verschiedene seltene Erkrankungen viel häufiger auf als der Name vermuten lässt. Es stellt sich die Frage, ob durch die vermehrte Auseinandersetzung und den Ausbau des Wissens über seltene Erkrankungen im Kindes- bzw. Jugendalter sowie durch eine multidisziplinäre Versorgung richtige Diagnosen früher gestellt werden, damit der Leidensweg verkürzt und Barrieren überwunden werden können.

Methoden: Die Erfassung von seltenen Erkrankungen und die Beschreibung von charakteristischen Krankheitsbildern sowie vorhandene Therapiemöglichkeiten erfolgten durch eine Literaturrecherche. Anhand eines Fragebogens, der sich speziell an Kinderärztinnen und -ärzte richtete, wurde deren Wissensstand in Bezug auf seltene Erkrankungen und wichtige Datenbanken erfasst. Diese Daten wurden analysiert, ausgewertet und dokumentiert.

Ergebnisse: Die Seltenheit, die Verschiedenheit der seltenen Erkrankungen und der Mangel an spezifischem Wissen seitens der Ärztinnen und Ärzte erschweren die Diagnosefindung und die damit verbundenen Therapiemöglichkeiten enorm und stellen die Medizin vor besondere Herausforderungen.

Wie die Auswertung des Fragebogens zeigt, wird die Häufigkeit der seltenen Erkrankungen unterschätzt. Obwohl ein Viertel aller weltweit vorkommenden Erkrankungen zu den seltenen Krankheiten zählen, wird die Konfrontation mit ihnen bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern des Fragebogens gering eingeschätzt.

Spezifische Datenbanken zu seltenen Erkrankungen, die qualitätsgesicherte Informationen bündeln und zur Verfügung stellen, sind nur wenigen Ärztinnen und Ärzten bekannt und werden auf dem Weg zur richtigen Diagnose und Therapie selten in Anspruch genommen.

Schlussfolgerungen: Um die gesundheitliche und soziale Situation Betroffener zu verbessern, bedürfen seltene Erkrankungen einer höheren Aufmerksamkeit und eines größeren Stellenwerts. Durch gezielte Schulungen von Ärztinnen und Ärzten sowie vermehrte Nutzung spezieller Datenbanken sollen das Wissen der Ärztinnen und Ärzte

ausgebaut und die seltenen Krankheiten mehr ins Bewusstsein gerückt werden. Um eine bessere patientenzentrierte Versorgungsqualität zu erreichen, sind die Etablierung und Vernetzung von Kompetenzzentren, die Entwicklung eines einheitlichen Kodierungs- und Dokumentationssystems und der Ausbau von Forschungsaktivitäten erstrebenswert. Diese wichtigen Ziele und Themenfelder werden im nationalen Aktionsplan für seltene Erkrankungen ausführlich dargelegt.

Abstract

Question: One who suffers from an orphan disease comes up against special barriers sooner or later: an error strewn path to correct diagnosis, missing possibilities of therapies, partially lacking specialists and centres of competence. Rare diseases are more frequent than they are usually supposed to be. The question arises if the increased examination and the expansion of knowledge about rare diseases in childhood and adolescence and the multidisciplinary patient-centred care would lead to the right diagnosis earlier, in order to reduce the duration of suffering and to overcome barriers.

Methods: A literature research concerning orphan diseases was performed and clinical pictures as well as available therapies were described. On the basis of a questionnaire, completed by paediatricians, the state of knowledge related to rare diseases and important databases was recorded. This information was analysed, evaluated and documented.

Results: The rarity and diversity of these uncommon diseases and the lack of specific knowledge on the side of paediatricians make it difficult to find the correct diagnosis in time to initiate adequate therapy early remains a particular challenge for medicine.

As the evaluation of the questionnaire shows, the frequency of rare diseases is underestimated. Although worldwide a quarter of all diseases are orphan diseases their incidence of being confronted with orphan diseases in daily work life is estimated to be low. Specific databases concerning rare diseases, which provide quality-assured information, are only known to a limited number of doctors and the databases are rarely utilised by colleagues not specialised for specific entities.

Conclusion: In order to improve the medical and social situation of affected people, rare diseases have to be given more attention and higher impact by the medical society. With the aid of selective training courses for doctors and the increased use of special databases, the knowledge of doctors should be extended. In order to achieve a better patient-centred care, the following actions are necessary: The establishment and networking of centres of competence, the development of a standardised codification- and documentation system and the expansion of research facilities.

These important targets and topics are pointed out in detail in the „National Action Plan for Rare Diseases“.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis.....	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis.....	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung.....	1
2 Definition „orphan diseases“	3
3 Wichtige Datenbanken und Organisationen.....	4
3.1 Orphanet	4
3.2 OMIM	5
3.3 GARD	5
4 Klassifikation seltener Erkrankungen	7
4.1 Genetisch bedingte Krankheiten.....	7
4.2 Erworbene Erkrankungen.....	8
5 Beispiele seltener Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter.....	11
5.1 Morbus Fabry	11
5.2 Morbus Pompe.....	13
5.3 CHARGE-Syndrom	16
5.4 Osteogenesis Imperfecta	19
5.5 Menkes-Syndrom	21
5.6 Goldenhar-Syndrom.....	22
5.7 Kostmann-Syndrom.....	25
5.8 Alagille-Syndrom	26
5.9 Reye-Syndrom	29
5.10 Muckle-Wells-Syndrom	31
5.11 Lemierre-Syndrom.....	33
5.12 TINU-Syndrom	35
5.13 Fanconi-Anämie	38
5.14 Lennox-Gastaut-Syndrom	39
5.15 Griscelli-Syndrom	41
5.16 Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger.....	43

5.17	Cantrell Pentalogie	45
5.18	Nijmegen-Breakage-Syndrom	47
5.19	Rendu-Osler-Weber-Krankheit.....	49
5.20	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	52
6	Evaluierung der Ergebnisse eines Fragebogens über seltene Erkrankungen	55
6.1	Beschreibung des Fragebogens.....	55
6.2	Auswertung der Fragebögen.....	56
6.3	Dokumentation der Fragebögen	61
7	Diagnose- und Behandlungswege in Österreich	63
7.1	Entwicklungsprozess in Österreich.....	63
7.2	Nationaler Aktionsplan für seltene Erkrankungen	64
8	Zukunftsprognose	74
9	Material und Methoden.....	76
10	Diskussion.....	76
11	Literaturverzeichnis	78
12	Anhang	87

Glossar und Abkürzungen

7DHC	7-Dehydrocholesterol-Reduktase
AA	Amyloid-A
ACVRL	Aktivin Rezeptor-ähnliche Kinase
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AI	autoimmun
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisch
ATM-Kinase	Ataxia-telangiectasia mutated kinase
ATPase	Adenosintriphosphatase
AVM	arteriovenöse Malformation
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CCT	craniale Computertomographie
CF	Cystische Fibrose
CHD7	Chromodomain helicase DNA binding protein 7
CIAS1	Cold induced autoinflammatory syndrome 1
CK	Creatinkinase
COLIA1	Collagen Typ I, Alpha 1
COLIA2	Collagen Typ I, Alpha 2
CRP	C-reaktives Protein
CRTAP	Cartilage associated protein
CT	Computertomographie
DNA	Deoxyribonucleic acid
Dr.	Doktor
EBV	Epstein-Barr-Virus
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
ENG	Endoglin
ESES	Electrical Status Epilepticus in Sleep
EU	Europäische Union
FANCA	Fanconi anaemia, complementation group A
FANCN	Fanconi anaemia, complementation group N
FFG	Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft mbH
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FWF	Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung
g	Gramm
GAA	Glucosidase-Acid-Alpha
GARD	Genetic and Rare Diseases Information Center
Gb3	Globotriaosylceramid 3
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor

GCS	Glasgow Coma Scale
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GLA	Galaktosidase-alpha
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozyten Antigen
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HTT	Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie
HVB	HypoVereinsbank
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LBG	Ludwig Boltzmann Gesellschaft
LDH	Laktatdehydrogenase
LEPRE1	Leucine proline-enriched proteoglycan
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
LKH	Landeskrankenhaus
µg	Mikrogramm
M.	Musculus
MDS	Myelodysplastische Syndrom
mg	Milligramm
MLPH	Melanophilin
MRT	Magnetresonanztomographie
MUW	Medizinische Universität Wien
N.	Nervus
NAP.se	Nationaler Aktionsplan für seltene Erkrankungen
NBS	Nijmegen-Breakage-Syndrom
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NEMO	NF-kappaB essential modulator
NF-kappa-B	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
ng	Nanogramm
NHGRI	National Human Genome Research Institute
NIH	National Institutes of Health
NOD	Nucleotide-binding oligomerization domain(receptors)
NKSE	Nationale Koordinationsstelle für seltene Erkrankungen
NLRP1	NOD-like receptor, Pyrin domain 1
NLRP3	NOD-like receptor, Pyrin domain 3
OAVS	Oculo-auriculo-vertebrales Syndrom
ÖAW	Österreichische Akademie der Wissenschaften
OI	Osteogenesis Imperfecta
OKIDS	Organisation Kinderarzneiforschung
OMIM	Online Mendelian Inheritance In Man
ORDR	Office of Rare Diseases Research
PAE	Pulmonalarterienembolie

PAS	Periodic Acid-Schiff
PD	Privatdozent
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PPIB	Peptidylprolyl Isomerase B
Priv. Doz.	Privatdozent
RAB27A	Ras-related in brain (protein)
RB	Retinoblastom
SE	seltene Erkrankung
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLOS	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
SMAD	Small mothers against decapentaplegic (protein)
TAS	Thoraco-abdominelles-Syndrom
TINU	Tubulointestinale Nephritis und Uveitis
TRINS	Trikuspidalinsuffizienz
USA	United States of America
UV	ultraviolett
V.	Vena
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Cornea verticillata (28)	12
Abbildung 2: Angiokeratome (28)	12
Abbildung 3: Kardiomegalie eines Kleinkindes mit Morbus Pompe (30).....	15
Abbildung 4: Iriskolobom (35)	18
Abbildung 5: Krauses Haar bei Menkes-Syndrom Patienten (Mikroskop) (41).....	22
Abbildung 6: Epibulbäre Dermoidzyste (46)	24
Abbildung 7: Ikterus der Skleren und der Haut bei einem wenige Monate alten Säugling mit Alagille-Syndrom: hohe, breite Stirn, spitzes Kinn, Gallengangsatresie und eine periphere Pulmonalstenose (54)	27
Abbildung 8: Ausschlag eines Patienten mit Muckle-Wells-Syndrom. Unter der Therapie eines humanen Interleukin-1-Rezeptorantagonisten verschwindet der früher täglich persistierende Ausschlag (60).....	32
Abbildung 9: Bild A: Rechtsseitige Jugularvenenthrombophlebitis; Bild B: Im Thorax CT zeigen sich mehrere Pleuraergüsse (69)	34
Abbildung 10: In der Nierenbiopsie zeigt sich eine intestinale Inflammation mit überwiegend mononukleären Zellinfiltraten (72).....	37
Abbildung 11: Vesikulär-bullöse Läsionen und Krusten an der lateralen Seite der unteren Extremität (84).....	44
Abbildung 12: Baby mit Cantrell Pentalogie nach der Geburt. EC- ectopia cordis (ektopes Herz); L- Leber, S- Splen; O- Omphalozele (89).....	46
Abbildung 13: Teleangiektatische Läsionen an Lippen und Zunge (97).....	51
Abbildung 14: Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe (102).....	54
Abbildung 15: Geschlechterverteilung	56
Abbildung 16: Ausbildungsstand der Ärztinnen und Ärzte.....	56
Abbildung 17: Berufserfahrung der teilnehmenden Personen	57
Abbildung 18: Tätigkeitsbereich der Teilnehmerinnen und Teilnehmer	57
Abbildung 19: Schätzung der Prävalenz seltener Erkrankungen	58
Abbildung 20: Erkrankungen mit Therapiemöglichkeiten in %	59
Abbildung 21: Informationsbezug	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Enzephalopathie nach Huttenlocher (59)	30
--	----

1 Einleitung

*„Keine Krankheit kann zu selten sein,
um ihr die Aufmerksamkeit zu verweigern“ (1)*

Seltene Erkrankungen, auch „orphan diseases“ genannt, werden nicht umsonst als „Waisenkinder“ der Medizin bezeichnet. Paradoxerweise sind seltene Erkrankungen nicht so selten, wie man vermuten mag.

Etwa 6–7% der EU-Bürger leiden an einer seltenen Erkrankung. (2) Rund 25% aller weltweit vorkommenden Erkrankungen sind orphan diseases. (3) Obwohl in den letzten Jahren das Bewusstsein und das Interesse an seltenen Erkrankungen gestiegen sind, mangelt es vielfach an medizinischen und wissenschaftlichen Kenntnissen über diese Erkrankungen.

Das Ziel meiner Arbeit besteht darin, die Breite der orphan diseases darzustellen und damit diese Erkrankungen etwas mehr im Bewusstsein der Ärztinnen und Ärzte zu verankern.

Nicht selten fühlen sich Patientinnen und Patienten mit ihrer Krankheit von Ärztinnen und Ärzten und der Gesellschaft alleingelassen. Ihr Leidensdruck steigt, weil sie nicht entsprechend aufgeklärt und therapiert werden können. Ihre Wege führen sie oft von einer Ärztin bzw. einem Arzt zum nächsten, ohne jeglichen Erfolg. Die erste Hürde, die es zu überwinden gilt, ist das Stellen der richtigen Diagnose. In vielen Fällen erhält die Patientin/der Patient diese sehr spät oder es kommt zu einer Fehldiagnose. Betroffene müssen oft lange Anfahrtswege zu Expertinnen und Experten, zu spezifischen Zentren oder Hilfseinrichtungen aufsuchen.

Auf Seiten der Ärztinnen und Ärzte ist es wichtig, sich der Präsenz und der Häufigkeit der orphan diseases bewusst zu sein. Aufgrund der hohen Anzahl an unterschiedlichen seltenen Erkrankungen wird genaues und spezifisches Wissen benötigt. Dafür stehen im World Wide Web bestimmte Datenbanken wie Orphanet und OMIM zur Verfügung. Auf diesen Plattformen kann auf umfangreiche Informationsvermittlung bezüglich Symptome, Diagnosestellung und Therapieoptionen zugegriffen werden. Im Rahmen meiner Diplomarbeit werde ich auf diese Datenbanken noch genauer eingehen.

Auch die Therapiemöglichkeiten sind gegenwärtig sehr unterschiedlich. Aufgrund der Tatsache, dass einige Erkrankungen gut erforscht sind, können teilweise effiziente Therapien angeboten werden. Für viele seltene Erkrankungen existiert jedoch noch keine wirksame Therapie.

Seltenen Erkrankungen sollte ein höherer Stellenwert zugeschrieben werden. Durch den Ausbau der nationalen und internationalen Forschungsaktivitäten kann der Leidensweg der Patientinnen und Patienten verkürzt werden. Im nationalen Aktionsplan für seltene Erkrankungen (NAP.se) wird an der Verbesserung der Versorgung der Patientinnen und Patienten durch Errichtung von Experten- und Kompetenzzentren, aber auch an Netzwerken für Betroffene gearbeitet.

2 Definition „orphan diseases“

Unter dem Begriff seltene Erkrankungen (SE) oder „orphan diseases“ werden in Europa jene Krankheiten zusammengefasst, deren Häufigkeit unter 1:2 000 liegt. Bislang sind zwischen 5 000 und 8 000 Erkrankungen bekannt, wobei es sich oft um chronische und lebensbedrohliche Krankheiten handelt. (4) Obwohl nur ein Bruchteil der Bevölkerung unter einer seltenen Erkrankung leidet, sind doch 6-8% der EU-Bürger davon betroffen. Schätzungen zufolge haben rund 30 Millionen Menschen in Europa eine seltene Erkrankung. (2) Es ist schwer die tatsächliche Zahl an Patientinnen und Patienten mit einer SE zu ermitteln, da viele Daten zur Auswertung ungeeignet sind. Inwieweit Patientinnen und Patienten von ihrer Krankheit im täglichen Leben eingeschränkt werden, ist von Krankheit zu Krankheit verschieden. Im Durchschnitt ist jedoch die Lebenserwartung der Betroffenen wesentlich reduziert. Manchmal tritt der Tod bereits bei der Geburt ein. In anderen Fällen ist eine normale Lebenserwartung wahrscheinlich, vorausgesetzt die Krankheit wurde zeitgerecht diagnostiziert und adäquat behandelt. Obwohl jede SE an sich selten ist, ist es nicht unwahrscheinlich an einer von ihnen zu erkranken. Das Manifestationsalter ist, je nachdem um welche Erkrankung es sich handelt, weit gestreut. Um nur einige Beispiele zu nennen, treten die infantile spinale Muskelatrophie, Osteogenesis Imperfecta, das Rett-Syndrom und viele metabolische Erkrankungen wie das Hurler-, Hunter- und das Sanfilippo-Syndrom bereits bei der Geburt oder im frühen Kindesalter auf. (4)

3 Wichtige Datenbanken und Organisationen

3.1 Orphanet

Orphanet ist eine weitfassende Webseite, die 1996 in Frankreich gegründet wurde. (5) Dieses Portal beschäftigt sich mit seltenen Erkrankungen sowie ihren Therapiemöglichkeiten und liefert wichtige Informationen zu über 6 000 seltenen Erkrankungen. Orphanet ist bestrebt, die Verbesserung der Diagnose und Therapiemöglichkeiten zu erzielen.

Fachgruppen aus 40 verschiedenen Partnerländern arbeiten zusammen und unterliegen der Koordination des französischen Gesundheits- und Forschungsministeriums. Die einzelnen nationalen Arbeitsgruppen stellen die länderspezifischen Diagnosezentren, Spezialkliniken, Forschungsprojekte und Selbsthilfegruppen auf diese Webseite. Orphanet kann in etlichen Sprachen abgerufen werden.

Dieses Portal ist für die Öffentlichkeit frei zugänglich und richtet sich nicht nur an Ärztinnen und Ärzte, sondern auch an Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörige. Den Nutzern wird eine breite Palette an Dienstleistungen zur Verfügung gestellt.

In einem alphabetischen Register werden mehrere tausend seltene Krankheiten aufgelistet und Informationen zu den einzelnen Erkrankungen können nachgeschlagen werden. Über eine Suchoption kann ebenfalls explizit nach einer Krankheit oder deren Genname gesucht werden. Selbst wenn die Krankheit noch nicht identifiziert wurde, kann anhand von Symptomen die richtige Diagnose über ein „Assistenz-Diagnose Tool“ gefunden werden. Für Fachleute stehen Leitlinien auf dem Gebiet der Notfallmedizin und der Anästhesie zur Versorgung der Patientinnen und Patienten für einige ausgewählte Erkrankungen zur Verfügung. (1)

Die Medikamente für seltene Erkrankungen, die sogenannten „orphan drugs“ können entweder durch Nennung des Wirkstoffs, des gängigen Handelsnamens oder durch Angabe der Krankheit, sofern das Medikament mit dieser verlinkt wurde, gesucht werden. Eine weitere Möglichkeit ein Medikament zu finden ist unter Angabe der ATC-Kategorie, worunter man das Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikationssystem der WHO versteht. (6)

Die Datenbank gibt darüber hinaus Auskunft über Expertenzentren, medizinische Labors, relevante klinische Studien, Netzwerke, Technologieplattformen und diverse Patientenorganisationen mit all ihren Standorten. Außerdem erhalten Interessierte über

„OrphaNews“ zweimal im Monat wichtige Informationen und Neuigkeiten über seltene Erkrankungen in wissenschaftlichen und politischen Belangen. Dieser Newsletter erscheint in den Sprachen Englisch und Französisch. In einem Downloadbereich, der sogenannten „Orphanet Berichtsreihe“ können Fachschriften zu verschiedenen Themen heruntergeladen werden. (1) www.orphanet-austria.at ist die offizielle österreichische Homepage für seltene Erkrankungen. Informationen zur Teilnahme an verschiedenen Aktivitäten in Österreich (Österreichische Kongress der Seltenen Erkrankungen, Tag der Seltenen Erkrankungen), Selbsthilfegruppen, Diskussionsforen und wichtigen Neuigkeiten zu orphan diseases können auf dieser Seite abgerufen werden. (5)

3.2 OMIM

OMIM steht für „Online Mendelian Inheritance in Man“. Diese Online-Datenbank wurde in den 60er Jahren von Dr. Victor A. McKusick initiiert. Es handelt sich um eine US-amerikanische Datenbank, die sich auf monogene Erbkrankheiten (Mendelsche Erbgänge) und zahlreiche andere genetisch bedingte Erkrankungen spezialisiert. Aufgrund der Tatsache, dass 80% der SE auf genetischen Ursachen beruhen, ist diese Seite in Bezug auf seltene Erkrankungen von Bedeutung.

Dieser Online-Katalog in englischer Sprache wird täglich aktualisiert und von der John Hopkins Universität über das „National Center for Biotechnology Information“ (NCBI) verwaltet. Genetische Grundlagen und Mutationen der gesuchten Erkrankungen, deren Symptome, molekulargenetische Informationen und interessante Veröffentlichungen zu verschiedenen Erkrankungen werden auf OMIM bereitgestellt. Diese Webseite enthält auch reichlich Links zu anderen Beiträgen. (7)

3.3 GARD

Gegründet wurde GARD (Genetic and Rare Diseases Information Center) im Jahre 2002 vom National Human Genome Research Institute (NHGRI) und vom Office of Rare Diseases Research (ORDR), die beide Teil des National Institutes of Health (NIH) in der USA sind. Über diese Datenbank kann man umfangreiche, zuverlässige Informationen über genetische und seltene Erkrankungen gewinnen. Die Webseite ist in Englisch und Spanisch verfügbar. Um auf Informationen zuzugreifen, benötigt man keine Registrierung. GARD richtet sich sowohl an Patientinnen und Patienten sowie ihre Angehörigen als auch an Menschen, die im Gesundheits- und Sozialbereich tätig sind.

Jede seltene Erkrankung hat ihre eigene Webseite, die man über eine alphabetische Liste oder eine Suchoption abrufen kann. Sind Informationen über eine Erkrankung nicht ausreichend, besteht die Möglichkeit Spezialistinnen und Spezialisten anzurufen oder anzuschreiben, um weitere Auskünfte zu erhalten. Diese Antworten werden auf die Webseite der Erkrankung hochgeladen. Zu den meisten Erkrankungen wurden auf diese Weise bereits Informationen gesammelt, die auch akustisch wiedergegeben werden können. Auf den einzelnen Webseiten findet man sowohl Basis- als auch vertiefende Informationen. In beiden Fällen werden auf anderen Datenbanken wie Orphanet, OMIM, Pubmed oder Genetics Home Reference verwiesen. Darüber hinaus beinhaltet diese Datenbank auch Diagnose- und Therapiemöglichkeiten sowie Vorschläge zur Unterstützung sowohl im finanziellen als auch im sozialen Bereich. GARD bietet auf dem Gebiet der Forschung ebenfalls neueste Erkenntnisse und Projekte. (8)

4 Klassifikation seltener Erkrankungen

4.1 Genetisch bedingte Krankheiten

80% der seltenen Erkrankungen basieren auf genetischer Ursache. Patientinnen und Patienten mit derartigen Erkrankungen stellen etwa 3–4% der Geburten dar. (4) Genetisch bedingte Krankheiten sind Erkrankungen, die mit Veränderungen im Erbgut einhergehen. Sie können entweder vererbt oder neu erworben werden. Diese Veränderungen beziehen sich auf den Chromosomensatz oder auf einzelne Gene (monogene Vererbung). Nicht außer Acht zu lassen sind außerdem die sogenannten polygenen oder multifaktoriellen Erkrankungen, bei denen genetische Veränderungen mehrerer Gene oft durch bestimmte Umwelteinflüsse mitbeeinflusst werden.

Genetisch bedingte Veränderungen können wie folgt in drei Arten eingeteilt werden:

1. Chromosomenaberrationen: Ist die Anzahl der Chromosomen verändert, spricht man von numerischer Chromosomenaberration. Dabei kann die Aberration einzelne Chromosome (Monosomie, Trisomie) oder den ganzen Chromosomensatz (Triploidie, Tetraploidie) betreffen. Unter strukturellen Chromosomenanomalien versteht man die Deletion, die Duplikation oder den Austausch von Genmaterial (Translokation) innerhalb des gleichen Chromosoms oder zwischen zwei anderen Chromosomen. (9)
2. Monogene Vererbung: Ist bei einem Erbgang nur ein Gen von einer Mutation betroffen, handelt es sich um ein monogenes Vererbungsmuster. Genetische Krankheiten können über autosomale Chromosomen oder über Geschlechtschromosomen (XY) vererbt werden. Auch Punktmutationen wie zum Beispiel Deletionen und Duplikationen im mitochondrialen Genom sind möglich (Kearns-Sayre-Syndrom).

Die Einteilung der Erbgänge ist wie folgt:

- Autosomal-dominant (Huntington-Krankheit, Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie, Marfan-Syndrom)
 - Autosomal-rezessiv (Zystische Fibrose, Spinale Muskelatrophie, Phenylketonurie)
 - x-chromosomal dominant (Rett-Syndrom und Vitamin-D resistente hypophosphatämische Rachitis)
 - x-chromosomal rezessiv (Hämophilie A und B, Muskeldystrophie Duchenne und Becker) (10)
3. Polygene/ multifaktorielle Vererbung: Diese Form der Vererbung ist gekennzeichnet durch ein Zusammenspiel an genetischen Veränderungen mehrerer Gene und bestimmten

Umwelteinflüssen. Seltene Beispiele im Kindesalter, die auf multifaktorieller Ursache basieren, sind Fußfehlstellungen, Gehirnfehlbildungen und das Prune-Belly-Syndrom. (11)

4.2 Erworbene Erkrankungen

4.2.1 Infektionskrankheiten

Unter einer Infektion versteht man die Übertragung, das Eindringen und das Vermehren von Viren, Bakterien, Pilzen oder Parasiten in einen Organismus. Falls diese Infektion eine pathogene Wirkung im Wirtsorganismus auslöst, spricht man von einer Infektionskrankheit. (12) Bei bestimmten Infektionskrankheiten kann durch aktive und/oder passive Immunisierung oder durch eine medikamentöse Infektionsprophylaxe das Ausbrechen der jeweiligen Krankheit verhindert werden. (13)

Bereits im Mutterleib können Infektionen der Mutter auf das noch ungeborene Kind übergehen. Ob und wie stark das Kind durch die Infektion beeinträchtigt wird, hängt von der Art der Infektionskrankheit und vom Stadium der Schwangerschaft ab. Eine der wichtigsten kongenitalen Infektionen stellt die Rötelnembryopathie mit angeborenem Herzfehler, Taubheit und Katarakt dar. Durch die großflächigen Impfaktionen und die Pränataldiagnostik zählt diese kongenitale Rötelninfektion heute zu den extrem seltenen vorgeburtlichen Erkrankungen. Weitere Beispiele für Infektionen, die dem Kind während der Schwangerschaft übertragen werden können, sind das Zytomegalievirus, Toxoplasmose und Varizella-Zoster-Virus. Auch eine Infektion der Mutter mit HIV kann zu einer Embryopathie des Kindes führen. (14)

4.2.2 Krebserkrankungen

Nach Unfällen stellen Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache bei über einjährigen Kindern dar. (15) Jährlich erkranken in Österreich ungefähr 250 Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren an Krebs. Unabhängig, um welche Altersgruppe es sich handelt, erkranken Buben häufiger als Mädchen. (16) Im Unterschied zu Krebspatientinnen und -patienten im Erwachsenenalter, die vor allem an Karzinomen und chronischen Leukämien leiden, erkranken Kinder vor allem an akuten Leukämien, Lymphomen, Hirntumoren und Sarkomen. (15) Solide Tumore, die speziell im Kindesalter auftreten, sind das Neuroblastom, das Nephroblastom (Wilms-Tumor) und das Retinoblastom. (17)

Es gibt eine Vielzahl von Faktoren, die die Krebsentstehung fördern. Radioaktive Strahlung spielt eine große Rolle bei der Entstehung von Leukämien, wohingegen UV-Strahlung das Auftreten von Melanomen begünstigt. Eine Reihe von Medikamenten kann

ebenfalls zur Krebsentstehung beitragen. Töchter können an Adenokarzinomen der Vagina erkranken, wenn ihre Mütter in der Schwangerschaft Diethylstilbestrol einnahmen. Eine Androgentherapie kann zu Lebertumoren führen. Alkylanzien und Epipodophyllotoxine, die als Chemotherapeutika eingesetzt werden, können für das Auftreten von Zweittumoren verantwortlich sein. Bösartige Non-Hodgkin Lymphome treten gehäuft bei der Einnahme immunsuppressiver Medikamente, bei Kindern mit Immundefekten und bei AIDS-Patientinnen und Patienten auf. Auch einige Viruserkrankungen scheinen an der Entstehung von Krebserkrankungen beteiligt zu sein. Bewiesen ist dies aber nur für das Epstein-Barr-Virus (EBV). Bei einigen Infizierten entwickelt sich daraus das afrikanische Burkitt-Lymphom, aber auch Nasopharynxkarzinome scheinen durch eine EBV-Infektion gehäuft aufzutreten. Nur vereinzelt erkranken Kinder an Malignomen. Onkogene und Tumorsuppressorgene können mutieren und einen großen Beitrag zur Tumorentstehung leisten. Ein Beispiel ist das Retinoblastom, welches entsteht, wenn das Retinoblastomgen RB1, ein Tumorsuppressorgen, an beiden Allelen verändert ist. Bei einigen Erkrankungen wie Xeroderma pigmentosum oder der Fanconi-Anämie ist die DNA-Reparatur gestört. Die Symptome einer Krebserkrankung im Kindesalter sind oft verschleiert und imitieren häufig auftretende „harmlose“ Krankheiten. Krebszellen reagieren meist sehr sensibel auf Chemo- und Strahlentherapie, was mitunter ein Grund für die hohen Heilungschancen im Kindesalter ist. (15)

4.2.3 Autoimmunbedingte Erkrankungen

Um sich vor Infektionen zu schützen, ist es Aufgabe des Immunsystems fremde Antigene zu erkennen und, wenn es nötig ist, auch zu eliminieren. Es werden Antikörper produziert, die gegen körperfremde Antigene gerichtet sind. Es kann jedoch vorkommen, dass sich diese produzierten Antikörper auch gegen körpereigenes Material richten. Unter immunologischer Toleranz versteht man die Fähigkeit des Immunsystems, körpereigenes Material von fremden Antigenen zu differenzieren und als Folge nicht anzugreifen. Ist diese immunologische Toleranz gestört, richtet sich das Immunsystem gegen den Körper selbst. Man spricht von Autoimmunität. Die damit assoziierte Erkrankung nennt man Autoimmunkrankheit.

Eine durch die Behandlung mit Penicillin selten gewordene Autoimmunerkrankung im Kindesalter ist das rheumatische Fieber, welches 1 bis 4 Wochen nach Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A auftritt. (18) Auch die Lyme-Arthritis zählt mit einer Inzidenz von 4:100 000 zu den seltenen Infekt-assoziierten

Autoimmunerkrankungen. (19) Zu einigen im Kindesalter selten auftretenden Spondylarthritiden zählen die Juvenile Spondylitis ankylosans, das Reiter-Syndrom und die Juvenile Psoriasis-Arthritis. (20) Eine weitere seltene Autoimmunerkrankung ist die Juvenile Dermatomyositis. Vaskulitiden, wie die Purpura Schönlein-Henoch, das Kawasaki-Syndrom und das Cogan-Syndrom werden ebenfalls zu den seltenen AI-Erkrankungen gezählt. Die Juvenile systemische Sklerose bei Kindern tritt auch nur vereinzelt auf. (21)

5 Beispiele seltener Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

5.1 Morbus Fabry

5.1.1 Definition und Epidemiologie

Morbus Fabry, auch als Angiokeratoma corporis diffusum bezeichnet, wird zu den lysosomalen Speichererkrankungen gezählt. (22) Die Erkrankung wird x-chromosomal vererbt und ist auf den Mangel eines lysosomalen Enzyms, der Alpha-Galaktosidase, zurückzuführen. (23) Die Erkrankung kann sich an der Haut, den Nieren, den Blutgefäßen und sowohl am peripheren als auch am autonomen Nervensystem manifestieren.

Morbus Fabry betrifft hauptsächlich das männliche Geschlecht. Die Inzidenz beträgt 1:40 000. Selten leiden auch heterozygote Mädchen und Frauen an einer milden Form dieser Krankheit. (24)

5.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Ursache von Morbus Fabry ist eine Mutation im GLA-Gen (Xq21.3-q22), welches für die lysosomale α -Galaktosidase A codiert. (25) Aufgabe dieses Enzyms ist der Abbau von Glykosphingolipiden. Aufgrund der verminderten Aktivität der α -Galaktosidase A reichert sich das Sphingolipid Globotriaosylceramid (Gb3) in verschiedenen Körpergeweben an, was bei den betroffenen Organen zu schweren Schäden führen kann. (26) Im Nervensystem sind die Wände der Blutgefäße von den Einlagerungen betroffen. Daraus resultieren Thrombosen und degenerative Veränderungen. Vor allem die Leistungsfähigkeit der glatten Gefäßmuskulatur nimmt ab, wodurch das Herz-Kreislaufsystem und die Nieren in ihrer Funktion eingeschränkt sind. (27)

5.1.3 Symptome

Bei männlichen Patienten manifestiert sich die Erkrankung meist im Kindes- oder Adoleszenzalter, während die Symptome bei Frauen meist später und in geringerer Ausprägung auftreten. (27) Im Vordergrund bei Morbus Fabry stehen Schmerzkrisen. Typisch sind Akroparästhesien, aber auch Schmerzen im Nacken oder Kopfbereich sind möglich. Grund für die Schmerzen sind Ablagerungen von Sphingolipiden in dermalen Axonen.

Angiokeratome an Haut und Schleimhäuten sind bei etwa 30% der Kinder zu finden. Typische Lokalisationen sind die Fingerspitzen, die Inguinalregion, das Gesäß und die

Periumbilikalregion. Kutan können auch Teleangiektasien, Lymphödeme und verminderte Schweißsekretion zum Krankheitsbild gehören.

Die Hälfte der Betroffenen klagt über gastrointestinale Beschwerden, die sich mit Durchfall und Verstopfung äußern.

Charakteristisch für diese Erkrankung sind radspeichenartige Hornhauttrübungen (Cornea verticillata). Sie sind bei 90% aller Männer und bei 75% aller Frauen, die an Morbus Fabry erkrankt sind, zu beobachten. Weitere okuläre Manifestationen sind Schlängelungen der Netzhautgefäße, Zentralarterienthrombosen, Uveitis und aneurysmatische Gefäße an den Konjunktiven.

Am Herzen kann sich Morbus Fabry bereits im Kindesalter durch eine progrediente Linksherzhypertrophie, durch Herzrhythmusstörungen und selten durch Veränderungen an den Herzklappen zeigen. Die Schwankungen in der Herzfrequenz lassen auf Mitbeteiligung des parasympathischen und sympathischen Nervensystems schließen.

Da auch in den Glomeruli der Nieren Sphingolipide gespeichert werden, kommt es bei 10% der Kinder zur Proteinurie. Vereinzelt resultiert daraus im Kindesalter eine Niereninsuffizienz. (23)

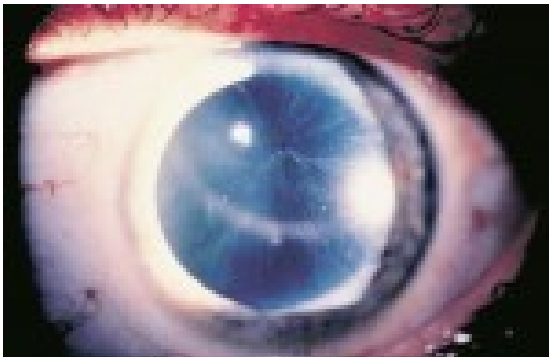


Abbildung 1: Cornea verticillata (28)

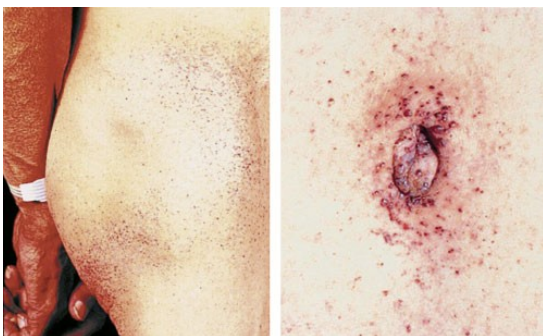


Abbildung 2: Angiokeratome (28)

5.1.4 Diagnose

Diagnostisch sollte im Frühstadium auf Angiokeratome, vor allem im Hodenbereich geachtet werden. Nicht nur die kutanen, sondern auch andere organspezifische Veränderungen sind wegweisend für die Diagnostik. Ein erster Hinweis auf Morbus Fabry könnten Kribbelgefühle oder brennende Beschwerden an Füßen, Beinen oder Fingerspitzen sein, die sich bei Wärme verstärken. Im Urin findet man große Mengen an Ceramidihexosiden und Ceramidtrihexosiden. In Leukozyten, Fibroblasten und Trockenblut kann ein Fehlen der α -Galaktosidase nachgewiesen werden. (27) Bei Frauen sollte man bei Verdacht auf Morbus Fabry unbedingt eine Komplementsequenzierung des GLA-Gens durchführen. Prinzipiell ist eine Pränataldiagnostik aus Chorionzotten möglich. (23)

5.1.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Die starke Schmerzsymptomatik bei Morbus Fabry kann durch Gabe von Phenytoin oder Carbamazepin, in Kombination oder alleine, verringert werden. Durch die eingeschränkte Nierenfunktion ist häufig die Indikation einer Dialysebehandlung oder einer Nierentransplantation gegeben. (27)

Seit 2001 existieren zwei Varianten einer kausal wirksamen Enzymersatztherapie mit rekombinanter α -Galaktosidase (Agalsidase alfa und Agalsidase beta). Beide Präparate werden den Betroffenen alle 14 Tage i.v. gegeben. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dosierung und ihrer Infusionszeit. Unerwünschte Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen, Übelkeit und Erbrechen sowie Flush-Symptomatik und Schüttelfrost sind möglich. (23)

Männliche Patienten versterben häufig in der 4. oder 5. Lebensdekade. Bei Frauen verläuft die Erkrankung mit einigen Ausnahmen weniger fulminant und die Lebenserwartung ist meistens normal. (27)

5.2 Morbus Pompe

5.2.1 Definition und Epidemiologie

Morbus Pompe, auch Glykogenose IIa genannt, ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Glykogenspeichererkrankung vom Typ IIa. Die Erkrankung resultiert aus einer fehlenden bzw. verminderten Aktivität des Enzyms α -1,4-Glykosidase. Als Folge kommt es zu Glykogenablagerungen in diversen Körperzellen.

Die Inzidenz der Glykogenspeichererkrankung Typ IIa beträgt 1:40 000 bis 1:300 000 und ist somit die häufigste aller bekannten Muskelglykogenspeichererkrankungen, von denen bereits elf bekannt sind. (29)

5.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die fehlende oder verminderte Aktivität der lysosomalen sauren Maltase (α -1,4-Glucosidase) beruht auf einer Mutation im Acid-alpha-Glucosidase-Gen („GAA-Gen“) am distalen Ende des Chromosoms 17q23. Der Erbgang verläuft autosomal-rezessiv. Es kommt zu Missense- oder Nonsense-Mutationen. Bislang sind über 150 Mutationen im GAA-Gen bekannt.

Die funktionstüchtige saure Maltase hydrolisiert normalerweise Glukose aus Maltose, Oligosacchariden und Glykogen innerhalb zellulärer Vakuolen. Da Glykogen durch die Enzymaktivitätsminderung nicht mehr abgebaut werden kann, akkumuliert intralysosomales Glykogen sowohl im Skelettmuskel als auch im Herz, in der Leber, im zentralen und im peripheren Nervensystem.

Durch die teils massive Glykogenüberladung sind die Muskelfasern nicht mehr im ausreichenden Maße zur Kontraktion fähig, wodurch Muskelkraft verloren geht. Des Weiteren können Lysosome nicht mehr durch Autophagie transportiert, degradiert und wieder aufgebaut werden.(29)

5.2.3 Symptome

Die klinische Verlaufsform ist teils sehr unterschiedlich. Dies beruht auf der Tatsache, dass die Funktion des Enzyms α -1,4-Glucosidase unterschiedlich stark vermindert ist. Morbus Pompe wird abhängig vom Manifestationsalter in 3 Formen eingeteilt.

Juvenile (klassische) Form

Die juvenile Form verläuft am schwersten und wird in den ersten 2 Lebensmonaten deutlich. Die Erkrankung manifestiert sich mit rasch fortschreitender Muskelhypotonie („floppy infants“). Da auch das Zwerchfell mitbetroffen ist, leiden diese Kinder an Atemproblemen. Es entwickelt sich eine hypertrophe Kardiomegalie, meist sind auch Leber und Zunge vergrößert. Daraus resultiert wiederum eine Saug- und Trinkschwäche.

Die Symptome gehen mit erhöhten LDH- und CK-Werten einher.



Abbildung 3: Kardiomegalie eines Kleinkindes mit Morbus Pompe (30)

Infantil-juvenile Form

Die häufigste Form dieser Speichererkrankung kann in jedem Kindesalter und in der Adoleszenz auftreten. Sie verläuft meist milder als die juvenile Form. Sie ist charakterisiert durch eine langsam fortschreitende proximal und axial auftretende Myopathie des Beckengürtels. Kardiomyopathien spielen keine Rolle. Respiratorische Insuffizienz, Hypoventilation und Schlafapnoen treten in den Vordergrund.

Adulter Typ

Klinisch symptomatisch wird dieser Erkrankungstyp meist um das 30. Lebensjahr. Patientinnen und Patienten schildern Muskelkrämpfe und geben an, rasch zu ermüden. Die autochthone Rückenmuskulatur verliert an Stärke. Betroffene leiden vor allem an einer respiratorischen Insuffizienz, welche zum Tod führen kann. (29)

5.2.4 Diagnose

Um die Diagnose Morbus Pompe stellen zu können, muss nach der Anamnese und der klinischen Begutachtung eine Laboruntersuchung durchgeführt werden. Im Blut zeigt sich meist eine Erhöhung der Transaminasen, des CKs und des LDHs. Im Blutaussstrich findet man des Öfteren PAS-positive Vakuolen in den Lymphozyten. Elektrophysiologische Untersuchungen wie EMG und EKG sind unabdingbar. Bildgebende Verfahren, vor allem ein Muskel-MR und eine Herzechographie, sind ebenfalls wichtige Hilfestellungen zur Diagnosesicherung. (29) Es besteht mitunter auch die Möglichkeit, die Enzymaktivität der sauren Maltase aus Fibroblasten oder Muskelgewebe zu überprüfen. Eine Pränataldiagnostik mit Amnion- und Chorionzellen ist möglich. (31) Am Ende der Diagnosekette steht die Mutationsanalyse des GAA-Gens. (29)

5.2.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Neben der symptomatischen Therapie, die aus proteinreicher und kohlenhydratarmer Diät mit zusätzlichem Ausdauertraining besteht, gibt es seit 2006 eine adäquate Enzymersatztherapie namens Myozyme®. Es handelt sich um das Enzym Alglucosidase-alfa. Dadurch wird zwar die lysosomale Ablagerung von Glykogen reduziert, die volle Kontraktionskraft der Muskulatur kann aber nicht mehr vollständig wiedererlangt werden. Neben den erheblichen Kosten der Enzymersatztherapie kommt es bei dessen Gabe häufig zu leicht bis mäßig einzustufenden Nebenwirkungen, die die Haut, die Bronchien, das Herz-Kreislaufsystem und das Zentralnervensystem betreffen. (29)

Wird die klassische Form dieser Erkrankung nicht zeitgemäß diagnostiziert und das Kind nicht enzymersatztherapeutisch behandelt, überlebt das Neugeborene das erste Lebensjahr meist nicht. Manifestiert sich die Krankheit im Schulkind- oder Erwachsenenalter, ist der Verlauf sehr unterschiedlich. Die Prognose ist umso schlechter, je stärker die Atemmuskulatur bei Therapiebeginn bereits beeinträchtigt ist. (32)

5.3 CHARGE-Syndrom

5.3.1 Definition und Epidemiologie

Die Bezeichnung CHARGE-Syndrom ist ein Akronym und bezieht sich auf wichtige Symptome dieses Syndroms. Neben diesen Symptomen, die mit ihren Anfangsbuchstaben das Wort „CHARGE“ bilden, (**C**-Colobom eines oder beider Augen; **H**-Herzfehler; **A**-Atresie der Choanen; **R**-Retardiertes Längenwachstum und Entwicklungsverzögerung; **G**-Unterentwicklung der Geschlechtsorgane; **E**-Ear bzw. Ohr-Anomalie) gibt es noch zahlreiche andere Krankheitszeichen.

Die genaue Zahl der an CHARGE-Syndrom erkrankten Personen ist nicht bekannt, man schätzt die Inzidenz jedoch auf 0,1 bis 1,2 pro 10 000 Lebendgeburten. (33)

5.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Bei ungefähr 60% der untersuchten Patientinnen und Patienten wurde eine Mutation des Gens CHD7 nachgewiesen, welches für das CHD7 Protein codiert. Das CHD7-Gen scheint eine wichtige Rolle bei der embryonalen Entwicklung und der Zellzyklusregulation zu spielen. Durch die Mutation im CHD7-Gen ist die Genexpression und somit das Chromatin-Remodeling gestört. Diese Veränderung in der Genexpression verursacht

wahrscheinlich die typischen CHARGE-Symptome. Das CHARGE-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt. (34)

5.3.3 Symptome

Zu den vier Hauptsymptomen zählen die sogenannten 4 Cs: Coloboma, Choanal atresia, Cranial nerve dysfunction und Characteristic ear abnormalities.

Okulare Kolobome: Diese einseitige oder beidseitige Spaltbildung des Auges kann sowohl die Iris als auch die Retina betreffen. Das Sehvermögen des Auges ist unterschiedlich ausgeprägt.

Choanalatresie: Aufgrund von einseitigem oder beidseitigem Verschluss der kindlichen Choanen ist die Durchgängigkeit zwischen Nase und Nasenrachenraum nicht gegeben. Es kann sowohl der membranöse als auch der knöcherne Teil der Choanen betroffen sein. Bei dieser Fehlbildung muss zusätzlich nach Anomalien anderer Organe, wie der Augen oder des Herzens, gesucht werden. Oft sind chronische Mittelohrentzündungen und Gehörlosigkeit Begleiterscheinungen einer Choanalatresie. Ein Polyhydramnion kann in der Schwangerschaft ein Hinweis auf beidseitige Choanalatresie sein.

Fehlbildungen der Gesichtsnerven: Betroffen können der N. olfactorius (N. I), der N. oculomotorius (N. III), der N. trigeminus (N. V), der N. facialis (N. VII), der N. vestibulochochlearis (N. VIII), der N. glossopharyngeus (N. IX), der N. vagus (N. X) und der N. accessorius (N. XI) sein. Bei Dysfunktion des ersten Hirnnervs fehlt den Betroffenen die Fähigkeit zu riechen (= Anosmie), was bei noch unklarer Diagnosestellung einen Hinweis auf das CHARGE-Syndrom geben könnte. Durch die Funktionsbeeinträchtigung der Hirnnerven IX., X. und XI. kann es zu Schluckproblemen und zu gastroösophagealem Reflux kommen.

Charakteristische Ohranomalie: In 80-100% der Fälle ist eine fehlgebildete Ohrmuschel auffallend. Das Aussehen des meist becherförmigen, herabhängenden äußeren Ohres ist einerseits durch einen Mangel an Knorpelgewebe bedingt, andererseits durch die Fehlfunktion des N. facialis, der die intrinsische Ohrmuskulatur versorgt. Hörverluste bis hin zur Taubheit sind möglich.

Zu den weiteren Symptomen des CHARGE-Syndroms zählen vor allem Herzfehler, die bei 75-80% der Betroffenen auftreten. Fallot-Tetralogien sind häufig, aber auch andere Herzfehler, wie ein offener Ductus arteriosus oder Ventrikel- und Atriumseptumdefekte, werden beobachtet. Weitere Symptome sind Anomalien des Geschlechts- und des Urogenitaltraktes, die vor allem beim männlichen Geschlecht mit einem hypoplastischen

Penis manifest werden. Die motorische und kognitive Entwicklung kann in unterschiedlichem Maße verzögert sein. Viele Patientinnen und Patienten sind kleinwüchsig. Im Bereich des Gesichtes sind Lippen- Kiefer- Gaumenspalten, Trachealfisteln und ein charakteristisches CHARGE-Gesicht mit abgeflachter Nase und hervorstehender Stirn weitere Hinweise auf dieses Syndrom. (33)



Abbildung 4: Iriskolobom (35)

5.3.4 Diagnose

Weisen Betroffene entweder 4 von den 6 im Namen enthaltenen Hauptsymptomen oder 3 Haupt- und 3 Nebensymptome auf, so ist die Wahrscheinlichkeit für die Patientin bzw. den Patienten sehr hoch, am CHARGE-Syndrom erkrankt zu sein. Zur Stellung der Diagnose können eine Karyotypbestimmung, eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation (FISH) und eine Testung auf die Mutation des Gens CHD7 hilfreich sein. Um die Funktionsfähigkeit der Organe zu evaluieren, sollten Nierenretentionsparameter, Elektrolyt- und Kalziumwerte kontrolliert werden. Auch ein Echokardiogramm, eine Tonaudiometrie und Sehtests sollten durchgeführt werden.

Es ist sinnvoll, bei Verdacht auf das CHARGE-Syndrom ein neonatales CT zu erstellen, dabei die Choanen und den Temporalisknochen näher zu durchleuchten, um die Diagnose früh stellen zu können. (33)

5.3.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

An erster Stelle bei der Versorgung eines Kindes mit dieser Behinderung sollte die Stabilisierung des Kreislaufes und der Atemwege stehen. Bei mit Zyanose verbundener beidseitiger Choanalatresie, angeborenen Herzfehlern und den weniger häufig auftretenden tracheoösophagealen Fisteln bedarf es Sofortmaßnahmen.

Kinder mit CHARGE-Syndrom müssen meist viele chirurgische Eingriffe über sich ergehen lassen. Ein Tracheostoma kann für Kinder mit chronischen Atemwegsproblemen,

Aspiration und gastroösophagealem Reflux erforderlich werden. Bei Kindern mit Fütterungsproblemen bedarf es eventuell einer Magen- bzw. Jejunalsonde. (33) Um auch bei operativen Eingriffen die optimale Versorgung von CHARGE-Patientinnen und Patienten zu gewährleisten, liegen bestimmte anästhesiologische Leitlinien vor. (36) Augenärztliche Untersuchungen müssen regelmäßig durchgeführt werden. Das Problem der Lichtscheue kann durch getönte Brillen oder Sonnenkappen gelöst werden. Bei Hörbeeinträchtigungen kann man durch spezielle Hörhilfen Verbesserung erzielen. Je früher das CHARGE-Syndrom diagnostiziert wird und je eher das therapeutische Management durchgeführt wird, desto besser ist die Prognose. (33)

5.4 Osteogenesis Imperfecta

5.4.1 Definition und Epidemiologie

Charakteristisch für diese Erkrankung ist die erhöhte Knochenbrüchigkeit, die ihr auch den Namen Glasknochenkrankheit verleiht. Betroffen sind vorrangig Knochen, jedoch ist auch der Aufbau des weichen Bindegewebes gestört. (37)

Die Prävalenz liegt zwischen 1:10 000 und 1:20 000. (38)

5.4.2 Ätiologie und Pathogenese

In den meisten Fällen ist bei dieser Erkrankung das COLIA 1- und das COLIA 2-Gen mutiert. Osteogenesis Imperfecta kann sowohl autosomal-dominant, als auch autosomal-rezessiv vererbt werden. Bei den autosomal-rezessiven Formen handelt es sich häufig auch um Mutationen im LEPRE1-, im CRTAP- und im PPIB-Gen. (38) Diese Gene codieren für α 1- und α 2-Ketten des Proteins Kollagen I, welches vor allem in Knochen, in Sehnen, in Ligamenten, in der Haut, in den Skleren, im Mittel- und im Innenohr sowie in den Zähnen vorkommt. Die Erkrankung wird nach Sillence in 7 Typen eingeteilt. Beim Typ 1 der Erkrankung, der durch einen milden Verlauf gekennzeichnet ist, wird eine α -Kette der Gene COLIA 1 oder 2 nicht exprimiert. Als Folge ist die Kollagensynthese vermindert, wobei das produzierte Kollagen in seiner Funktion nicht eingeschränkt ist. Ist jedoch die Struktur einer α -Kette verändert, kommt es zu einer gestörten Kollagenfibrillenbildung, was schwere Beeinträchtigungen zur Folge hat (Typ II, III, IV). Bei den Typen V-VII sind andere Proteine für die Erkrankung verantwortlich. (37)

5.4.3 Symptome

Die Krankheit kann je nach Schweregrad unterschiedlich ausgeprägt sein. Allen gemeinsam ist die erhöhte Knochenbrüchigkeit, die mit Kleinwuchs, Verbiegungen der Röhrenknochen und Thorax- oder Schädeldeformitäten (Brachyzephalie, hervortretende Temporalregion) einhergehen kann. Typabhängig treten blaue, blassblaue und weiße Skleren auf. In der Cochlea kann es zum Verlust der Haarzellen kommen. Andere Ursachen für Schalleitungs- oder gemischte Schwerhörigkeit können Frakturen der Gehörknöchelchen oder die Fixation des Steigbügels sein. Vertigo, Dentinogenesis Imperfecta mit verfärbt durchschimmernden Zähnen, Blutungsneigung aufgrund vermehrter Gefäßbrüchigkeit, Hernien, Muskelhypotonie und eventuelle Herzklappeninsuffizienz werden als Begleiterscheinungen von Osteogenesis Imperfecta angegeben. In Röntgenbefunden stehen osteoporoseartige Veränderungen im Vordergrund. Fischwirbelbildungen, Serienfrakturen, Worm'sche Schaltknochen, basiläre Impressionen und ein Flachsädel sind in zahlreichen Fällen dokumentiert. (37)

5.4.4 Diagnose

Die Erkrankung wird klinisch unter Zuhilfenahme von radiologischen Methoden diagnostiziert. Darüber hinaus können Fibroblasten kultiviert werden, um die Kollagensynthese zu analysieren. Besonders bei verstorbenen Neugeborenen stellt die Fibroblastenkultur ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel dar, um die Osteogenesis Imperfecta differentialdiagnostisch von anderen tödlichen Skelettdysplasien abzugrenzen. Dadurch kann eine genetische Beratung und pränatale Diagnostik für betroffene Familien bei weiterem Kinderwunsch ermöglicht werden. (37)

5.4.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Eine kausale Therapie der Grunderkrankung gibt es nicht. Wichtig ist die Konsultierung von Spezialistinnen und Spezialisten im Bereich der Pädiatrie, der Orthopädie und der Physiotherapie. (38) Als grundlegende Therapie werden bei schweren Formen Bisphosphonate eingesetzt, um Frakturen so früh wie möglich vorzubeugen. (37) Fehlstellungen und Verformungen der Knochen und der Wirbelsäule werden durch chirurgische Interventionen korrigiert. Diese Maßnahmen sind jedoch sehr beschränkt wirksam. Ein früher Beginn der Physiotherapie ist anzustreben. (38)

5.5 Menkes-Syndrom

5.5.1 Definition und Epidemiologie

Das Menkes-Syndrom, aufgrund des Erscheinungsbildes auch „Kinkyhair-Syndrom“ genannt, wird x-chromosomal-rezessiv vererbt und manifestiert sich bereits in der Neugeborenenperiode. Es handelt sich um eine intrazelluläre Kupfertransportstörung. Betroffene leiden an fortschreitender zerebraler Degeneration und an Bindegewebsveränderungen. Sehr auffallend sind die an Stahlwolle erinnernden Haare der Erkrankten.

Die Prävalenz dieses Syndroms ist länderweit nicht einheitlich. In Europa beträgt sie 1:300 000. Betroffen ist hauptsächlich das männliche Geschlecht. Weibliche Konduktorinnen zeigen meist keine Symptome. (39)

5.5.2 Ätiologie und Pathogenese

Der Krankheit liegt eine Mutation in einer ATPase auf dem X-Chromosom (Xq12-q13) zugrunde, die für den Kupfertransport verantwortlich ist. Kupfer wird in die Enterozyten des Dünndarms aufgenommen und akkumuliert dort, weil es nicht mehr weitertransportiert werden kann. Der Kupfermangel in anderen Körperregionen hat Auswirkungen auf Haut, Bindegewebe, Gefäße und Zentralnervensystem, da wichtige Enzymsysteme auf Kupfer angewiesen sind und durch das Fehlen von Kupfer ihrer Funktion nicht mehr nachkommen können. (40)

5.5.3 Symptome

Bereits bei der Geburt kann es bei Patienten, die am Menkes-Syndrom leiden, zu Kephalthämatomen und Spontanfrakturen kommen. Weitere Symptome des Neugeborenen können ein verlängerter Ikterus, eine Unterkühlung, eine Hypoglykämie und Fütterungsprobleme sein. In einigen Fällen treten zusätzlich ein Pectum excavatum sowie Nabel- und Leistenhernien auf. Bereits in den ersten Lebensmonaten zeigt sich bei Menkes-Patienten schütteres, an Stahlwolle erinnerndes, krauses und glanzloses Kopfhaar. Intestinale Symptome wie Erbrechen und Durchfall können zu Problemen führen und verzögern die Entwicklung. Auffallend sind eventuell eine vorspringende Stirn, ein langer Hinterkopf und dick wirkende Wangen. Bei vielen Patienten zeigen sich motorische Einschränkungen, Krämpfe und Spastik. Gelegentlich weisen Patienten ein okzipitales Horn auf. Der Verlauf der Krankheit erfolgt meistens sehr rasch.

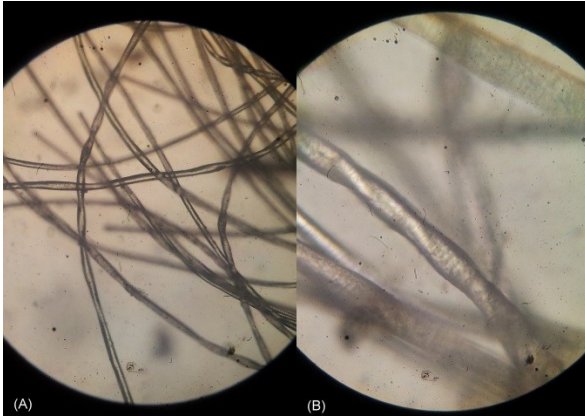


Abbildung 5: Krauses Haar bei Menkes-Syndrom Patienten (Mikroskop) (41)

5.5.4 Diagnose

Der Nachweis erfolgt anhand verminderter Serumspiegel für Kupfer- und Caeruloplasmin. In der Leber ist der Kupfergehalt stark erniedrigt, wohingegen er in der Darmschleimhaut stark erhöht ist. Bestätigend für die Erkrankung ist der Mutationsnachweis. (40) Anhand der Plasma-Katecholamine lässt sich bei dieser Form des Kupfermangels eine verminderte Aktivität der kupferhaltigen Dopamin- β -Hydroxylase nachweisen. (39)

5.5.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Eine wirksame Therapie gegen den Kupfermangel kann den Patienten bislang noch nicht angeboten werden. Orale Kupferinfusionen haben wenig Effekt auf den Kupfermangel, da das Kupfer aus dem Darm nicht an weitere Zellen abgegeben werden kann. Parenterale Infusionen (600 ng/kgKG/Woche) heben den Kupferspiegel zwar auf Normalniveau an, beeinflussen das Fortschreiten der Erkrankung aber nicht wesentlich. (40)

Die meisten Patienten überleben das frühe Kindesalter nicht. Eine beschränkte Verlängerung des Überlebens ist mit medizinischer Versorgung jedoch möglich. (39)

5.6 Goldenhar-Syndrom

5.6.1 Definition und Epidemiologie

Das Goldenhar-Syndrom bezeichnet eine seltene meist einseitig auftretende Dysplasie, dessen Phänotyp sehr variabel sein kann. Typisch für diese Erkrankung sind folgende drei Merkmale: kraniofaziale Mikrosomie, epibulbäre Dermoidzysten und Wirbelsäulenveränderungen. (42) Der Schweizer Augenarzt Maurice Goldenhar beschrieb 1952 zum ersten Mal dieses Krankheitsbild und wies ihm seinen Zweitnamen zu: Oculo-auriculo-vertebrale Dysplasie (OAVS). (43)

Die Prävalenz beträgt zwischen 1:5 600 und 1:26 550. Jungen erkranken häufiger als Mädchen, das Verhältnis beträgt 3:2. Bevorzugt ist die rechte Gesichtshälfte betroffen. (44)

5.6.2 Ätiologie und Pathogenese

Obwohl bei den meisten Patientinnen und Patienten keine klare Ursache der Krankheit erkennbar ist, werden in einigen Berichten Fälle mit autosomal-dominanten und autosomal-rezessiven Erbgängen beschrieben. Die Embryonalentwicklung in der 4. bis 8. Schwangerschaftswoche verläuft nicht vollständig und betrifft Strukturen des 1. und 2. Kiemenbogens. Auch eine nicht funktionierende Blutversorgung kann eventuell eine Rolle in der Krankheitsentwicklung spielen. (45) Faktoren, die ebenfalls die Entstehung dieser Dysplasie negativ beeinflussen, sind Diabetes der Mutter, Drogenabusus (Kokain), Medikamenteneinnahme (Thalidomid, Vitamin A-Säure, Tamoxifen) und Umwelteinflüsse (Insektizide, Herbizide). (42)

5.6.3 Symptome

Charakteristisch für das Goldenhar-Syndrom sind vor allem kraniofaziale Missbildungen. 50% dieser Dysplasien befinden sich im Bereich der Augen. Dazu zählen dermale epibulbäre Tumore und Lipodermoide, die vor allem am unteren äußeren Bereich des Bulbus zu finden sind. (42) Kolobome der oberen Augenlider, der Iris, der Choroidea und der Retina sowie Astigmatismus treten ebenfalls auf. (43) Häufig leiden Betroffene an Anomalien des äußeren Ohres (präaurikuläre Anhängsel) und an einer zu kleinen oder sogar fehlenden Ohrmuschel. Es kann mitunter zur Beeinträchtigung des Mittelohrs kommen, was in einer Schalleitungsschwerhörigkeit resultiert. (42) Auch das innere Ohr kann geschädigt sein. Blind endende Fisteln werden in seltenen Fällen beschrieben. (43) Die Wirbelsäule kann ebenfalls betroffen sein. Fehlende Wirbel, Hemivertebrae, Rippenfusionen, eine Kyphose und eine Skoliose sind häufige Symptome. (42) Bei wenigen Patientinnen und Patienten fehlt der linke Radius. (43) Als Begleiterscheinungen können das kardiovaskuläre System, der Urogenitaltrakt und die Lunge mitbeeinträchtigt sein. Die oculo-auriculo-vertebrale Dysplasie kann auch mit anderen Fehlbildungen wie zentralnervösen Störungen, Zungen- Lippen- Kiefer- Gaumenspalten, Unterentwicklung des Jochbeins, des Unter- und Oberkiefers und der Gesichtsmuskulatur einhergehen. (42) Es kann bei einigen Erkrankten auch zu Verzögerungen in der mentalen Entwicklung kommen. (43)

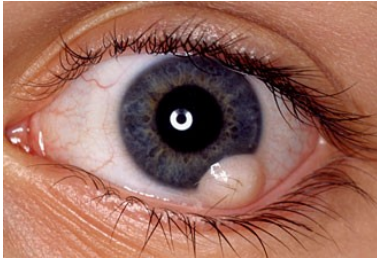


Abbildung 6: Epibulbäre Dermoidzyste (46)

5.6.4 Diagnose

Es existieren keine spezifischen Gen- oder Chromosomentests für dieses Syndrom. Die Erkrankung muss anhand der klinischen Symptomatik gestellt werden. Hör- und Sehtests geben weiteren Aufschluss über die Erkrankung. Auch ein Wirbelsäulenröntgen ist erforderlich, um das Ausmaß der Erkrankung darzulegen. Bildgebende Verfahren sind ein weiterer Teil der Diagnostik, um etwaige Herz- oder Nierenschädigungen frühzeitig zu erkennen. (47) Ohne Ohrveränderungen kann die Diagnose Goldenhar-Syndrom nicht bestätigt werden. (42)

5.6.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Es ist umstritten, welcher Zeitpunkt ideal ist, um mit einer rekonstruktiven Therapie zu beginnen. Pathogenetische und psychosoziale Aspekte sollten miteinbezogen werden. Operativ korrigiert werden normalerweise Lippen- Kiefer- Zungen- und Gaumenspaltdefekte, Kolobome sowie Ohrfehlbildungen. Dermoidzysten und präaurikuläre Anhängsel werden chirurgisch entfernt. (43) Unerlässlich bei der Behandlung ist ein Mitwirken eines Kieferorthopäden, der eventuelle Kieferfehlstellungen korrigieren und die chirurgische Rekonstruktion der Wange vornehmen soll. (42) Aufgrund der Tatsache, dass ein bestehender Hörverlust meist nur einseitig ist, erlernen die Patientinnen und Patienten in den meisten Fällen das Sprechen und das Knüpfen sozialer Kontakte. Bei Hörbeeinträchtigungen oder Gehörlosigkeit kann auf spezielle Hörhilfen zurückgegriffen werden. (44)

Die Prognose für Kinder mit Goldenhar-Syndrom ist von Fall zu Fall unterschiedlich. Prinzipiell ist aber eine normale Lebenserwartung möglich. (47)

5.7 Kostmann-Syndrom

5.7.1 Definition und Epidemiologie

Das Kostmann-Syndrom zählt zu den schweren angeborenen Neutrozytopenien. Zum ersten Mal von Kostmann im Jahre 1956 beschrieben, ist es durch eine starke Reduktion der neutrophilen Granulozyten charakterisiert.

Die Häufigkeit dieser Erkrankung liegt bei 1:1 000 000. (48)

5.7.2 Ätiologie und Pathogenese

Man hat kürzlich herausgefunden, dass eine Mutation im Gen für die Elastase dem Kostmann-Syndrom zugrunde liegt. Granula von myeloischen Zellen bestehen unter anderem aus Elastase. Es wird in den Promyelozyten hergestellt. Durch die Mutation des Elastasegens kommt es zur beschleunigten Apoptose der Vorläuferzellen von neutrophilen Granulozyten. (48)

5.7.3 Symptome

Bereits in den ersten Tagen nach der Geburt fiebert das Neugeborene häufig. Es treten Haut-, Schleimhaut- und Nabelinfektionen auf. Verantwortlich für diese Infektionen sind vor allem Staphylococcus aureus, Escherichia coli und Pseudomonaden. (48)

5.7.4 Diagnose

Typisch ist das Fehlen von Promyelozyten und Myelozyten bei normaler Zahl an sonstigen myeloischen Vorstufen im Knochenmarkbefund. Die früh auftretenden Infektionen, die auf die Neutrozytopenie zurückzuführen sind, können auch einen Hinweis auf das Syndrom geben. Dem Kostmann-Syndrom ähnlich ist die Alloimmunneutrozytopenie, welche jedoch alle Vorstufen der Myelopoese aufweist. (48)

5.7.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Eine gute Therapiemöglichkeit stellt die Gabe von G-CSF dar. Die Zahl der neutrophilen Granulozyten steigt und die Infektionsrate wird durch diese Behandlung gesenkt. Betroffene erhalten zwischen 3 und 80µg/kg KG am Tag. Unter der Therapie kann es jedoch zu Nebenwirkungen wie einer Osteoporose, einer Splenomegalie, einer Knochenmarkfibrose, einem Myelodysplastischen Syndrom und einer Leukämie kommen. Alternativ gibt es noch die Möglichkeit, eine Stammzelltransplantation durchzuführen. Das Kostmann-Syndrom scheint auch ohne G-CSF Behandlung mit dem Auftreten einer myeloischen Leukämie assoziiert zu sein.

Die Überlebenszeit der erkrankten Kinder ist aufgrund von schwer verlaufenden bakteriellen Infektionen verkürzt. (48)

5.8 Alagille-Syndrom

5.8.1 Definition und Epidemiologie

Beim Alagille-Syndrom (arteriohepatische Dysplasie, Watson-Alagille-Syndrom oder AGS) handelt es sich um ein vererbbares Syndrom, welches durch eine geringe Anzahl an Gallengängen in der Leber charakterisiert ist. (49) Neben der Leber sind meist auch das Herz, die Augen, das Gesicht und das Skelett betroffen. Selten weisen auch die Nieren und das Gefäßsystem Veränderungen auf. (50)

Die Prävalenz wird auf mindestens 1:70 000 Lebendgeburten geschätzt. (51)

5.8.2 Ätiologie und Pathogenese

Diese Dysplasie wird autosomal-dominant vererbt und ist in den meisten Fällen auf einen Defekt im Jagged-1-Gen auf dem Chromosom 20p12 zurückzuführen. Das Jagged-1-Gen codiert für das Jagged-1-Protein, welches sich an den Notch-Transmembran-Rezeptor anheftet. Der innere Teil dieses Rezeptors wandert in den Zellkern und löst dort die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren aus. Liegt eine Mutation im Jagged-1-Gen vor, ist die Signalübertragung gestört und die Zelldifferenzierung kann nicht adäquat ablaufen. Bei einer kleinen Zahl an Patientinnen und Patienten ist eine Mutation im Notch2-Gen auf dem Chromosom 1p12 für das Syndrom verantwortlich. In 70% der Fälle handelt es sich um Neumutationen. (51)

5.8.3 Symptome

Die Schwere der Symptomatik ist von Fall zu Fall unterschiedlich und reicht von Juckreiz und milder Cholestase bis hin zu Leberzirrhose und progressivem Leberversagen. Die Gelbsucht ist eines der Hauptsymptome und ist auf eine konjugierte Hyperbilirubinämie zurückzuführen. Meist werden Kinder bereits vor dem dritten Lebensmonat an einer Klinik vorstellig. (52) Betroffene leiden häufig an Juckreiz und Xanthomen. Durch den Gallenstau können Fette nicht mehr richtig resorbiert werden, woraus ein Vitaminmangel und ein Wachstumsdefizit resultiert. (53)

Das Herz ist bei 90% der an Alagille-Syndrom erkrankten Personen mitbetroffen. Es werden überwiegend Veränderungen in der Pulmonalklappe und in den Pulmonalarterien mit ihren Ästen aufgezeichnet. Eine periphere Pulmonalstenose ist in vielen Fällen

vorhanden. Mit 7-10% ist die Fallot-Tetralogie der häufigste komplexe Herzfehler, der mit dem Alagille-Syndrom in Verbindung gebracht werden kann. (52) Seltener auftretende Herzbeteiligungen sind Ventrikelseptumdefekte, Vorhofseptumdefekte, Aortenstenosen, eine Aortenkoarktation, Pulmonalatresien und ein hypoplastisches linkes Herz. (49)

Am Auge stellt ein posteriores Embryotoxon bei 89% der Patientinnen und Patienten eine wichtige diagnostische Hilfestellung dar. Darunter versteht man einen prominenter auftretenden Schwalbe-Ring am Übergang vom Hornhautepithel zum Trabekelmaschenwerk. Bei 8-15% der gesunden Menschen tritt das posteriore Embryotoxon ebenfalls auf. (52) Pigmentveränderungen in der Retina werden ebenso beobachtet. Weitere Augenbeteiligungen sind ektope Pupillen, Linsenveränderungen, eine Mikrocornea, ein Keratokonus (Ausdünnung und konusartige Verformung der Hornhaut), eine angeborene Makuladegeneration und choroidale Falten.

Zu den typischen Skelettveränderungen zählen sogenannte „Schmetterlingswirbel“, welche aus der fehlenden Verschmelzung der vorderen rechten und linken Wirbelbögen entstehen. Seltener findet man Erkrankte mit einer Spina bifida occulta, mit Verschmelzung angrenzender Wirbel, radioulnare Synostosen, knöchernen Verbindungen zwischen Rippen oder dem Fehlen der 12. Rippe. (49)

Für die Erkrankung typische Schädelveränderungen sind eine prominente Stirn, tief liegende Augen mit einem moderaten Hypertelorismus, eine Sattelnase und ein spitzes Kinn. (52) Die Gesichtsform erinnert an ein auf die Spitze gestelltes Dreieck.

Selten können auch zu kleine Nieren, Zystennieren und Ureterabgangsstenosen auftreten. Pankreasinsuffizienz, Hypothyroidismus, verspätete Pubertät, mentale Retardierung und Hörverluste können weitere, aber seltene Symptome darstellen. (49)



Abbildung 7: Ikterus der Skleren und der Haut bei einem wenige Monate alten Säugling mit Alagille-Syndrom: hohe, breite Stirn, spitzes Kinn, Gallengangsatresie und eine periphere Pulmonalstenose (54)

5.8.4 Diagnose

Erst das gemeinsame Auftreten der Hauptsymptome sowie die Berücksichtigung der Familienanamnese in Hinblick auf genetische Faktoren und die Auswertung erhobener Laborbefunde führen zur richtigen Diagnose. Im Labor sollten folgende Werte bestimmt werden: Gamma-GT, Gallensäure, Lipoprotein-X und Cholesterin. (53) Mithilfe humangenetischer Untersuchungen, wie der Isolierung der genomischen DNA, können Mutationen im Jagged-1-Gen identifiziert werden. (51) Zweimal im Jahr ist eine Testung des Blutspiegels an fettlöslichen Vitaminen empfohlen. Ein Leberultraschall sollte bei der Abklärung von Cholestase nicht fehlen. Eine Leberbiopsie kann Aufschluss über einen Mangel an intrahepatischen Gallengängen geben. (50) Nach Alagille weist das Vorhandensein einer Cholestase in Verbindung mit zwei anderen häufig vorkommenden, oben beschriebenen Symptomen auf diese Krankheit hin. (52)

5.8.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Eine ursächliche Behandlung existiert beim Alagille-Syndrom nicht. Konservativ können kurze Bäder und feuchtigkeitsspendende Cremes oder Salben Linderung gegen den Pruritus verschaffen. Medikamentös sollte als first-line Therapie Cholestyramin und Ursodesoxycholsäure eingesetzt werden. Antihistaminika können einen zusätzlichen juckreizstillenden Effekt bringen. Rifampicin und Colesevelam sollten erst als second-line Therapie zum Einsatz kommen. Eine externe Gallenableitung (partial external biliary diversion) stellt bei Therapieversagen der oben genannten Medikamente eine weitere Therapieoption für Kinder mit AGS dar. Bei Leberfibrose ist die Gallenableitung jedoch nicht indiziert. Deshalb sollte vor dem Anstreben dieser Therapieform eine Leberbiopsie erfolgen. Die Ernährung betreffend sollten langkettige Fettsäuren durch mittelkettige ersetzt werden. Eine Supplementation von Pankreasenzymen und fettlöslichen Vitaminen wird empfohlen. Sehr untergewichtige Betroffene müssen mittels Nasogastralsonde ernährt werden.

Bei Herzbeteiligung sind invasive Methoden wie Valvuloplastiken, Ballondilatationen und Stentimplantationen häufig durchgeführte Maßnahmen. Eine Herz-Lungentransplantation, auch in Kombination mit einer Lebertransplantation, muss bei schweren Fällen in Erwägung gezogen werden. Bei renaler tubulärer Azidose werden Bikarbonate verabreicht. Eine Dialysebehandlung oder eine Transplantation muss in einigen Fällen durchgeführt werden. Die Prognose ist von Fall zu Fall verschieden. Patientinnen und Patienten mit Herzbeteiligung haben eine 6-Jahres-Überlebensrate von 40%. (52)

5.9 Reye-Syndrom

5.9.1 Definition und Epidemiologie

Beim Reye-Syndrom handelt es sich um eine im Kindes- und Jugendalter auftretende akute Erkrankung mit Leberversagen und eine nicht entzündliche Enzephalopathie, die vorwiegend im Kindes- und Jugendalter auftritt.

Das Reye-Syndrom betrifft 0,6 bis 0,7 von 100 000 Kindern und Jugendlichen. Diese erkranken im Durchschnitt zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr. (55)

5.9.2 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie ist nicht bekannt. Virusinfektionen scheinen bei der Entstehung des Reye-Syndroms eine Rolle zu spielen. Dazu zählen vor allem Influenzaviren A und B, sowie Adeno-, Coxsackie-, Zytomegalie-, Epstein-Barr-, Herpes-, Varizella-, Masern-, Mumps- und Rubellaviren. Eine weitere Ursache des Syndroms könnte die chronische Einnahme von Acetylsalicylsäure darstellen. (55) Aus diesem Grund sollte zur Fieberbehandlung von Kindern Paracetamol der Acetylsalicylsäure (ASS) vorgezogen werden. (56) Neuerdings wird angezweifelt, ob das Reye-Syndrom als eigene Entität überhaupt existiert. Auch die kausale Rolle von ASS wird angezweifelt. Möglicherweise handelt es sich um einen „Sammelpool“ viraler Erkrankungen, bei denen eine antipyretische Behandlung „üblich“ ist. Beim Reye-Syndrom (sofern es existiert) sind Stoffwechselfvorgänge in den Mitochondrien defekt. Die Folge ist eine ungenügende β -Oxidation der Fettsäuren. Außerdem ist die Carbamoylphosphatsynthese beeinträchtigt, sodass Ammoniak nicht ausgeschieden werden kann und sich stattdessen im Körper anreichert. (57) Das Gehirn kann nicht mehr suffizient mit Energie versorgt werden. Die Folgen sind Leberversagen und ein Hirnödem.(58)

5.9.3 Symptome

Das Reye-Syndrom wird in 5 Stadien wie folgt eingeteilt.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Enzephalopathie nach Huttenlocher (59)

Stadium I	Erbrechen, Lethargie, Apathie, plötzlich keine Angst vor Blutentnahmen Normale Reflexe, normale Schmerzreaktion, Muskeltonus der unteren Extremität ↑ GCS > 8
Stadium II	Zunehmende Somnolenz, unterbrochen von inadäquatem Verhalten GCS > 8 Tachykardie, Tachypnoe Agitiertes Koma (ohne Kontaktaufnahme zur Umwelt) Zuletzt keine gezielte Schmerzreaktion mehr GCS = 6-8
Stadium III	Koma, Opisthotonus, Dekortikationshaltung (gestreckte Haltung der Extremitäten, Muskeltonus ↑, fest zusammengepresstes Kiefer) Tachykardie, Tachypnoe Verzögerte Lichtreaktion der Pupillen Noch kein Papillenödem GCS = 5
Stadium IV	Ateminsuffizienz, Hirnödem, neurogenes Lungenödem, Lungenblutung, Hyperpyrexie, bei Säuglingen auch Krampfanfälle möglich GCS = 4
Stadium V	Fixierte, nicht mehr reagierende Pupillen, fehlende okulozerebrale Reflexe, fehlender eigener Atemantrieb GCS = 3

5.9.4 Diagnose

Im Labor sieht man stark erhöhte Transaminasen-Werte, eine Hyperammonämie, eine Laktazidose, eine Prolaktinerhöhung, die Erniedrigung des Cholesterins und einen Abfall des pHs. Die Liquorzellzahl ist meist unauffällig, Katecholamine sind erhöht. Die weiße Substanz des Gehirns ist im CCT hypodens dargestellt und ein Hirnödem ist erkennbar. Veränderte EEG-Aktivität, die bis hin zu „burst-suppression“ reichen kann, wird beobachtet. (55)

Neben der Anamnese und der durch eine Biopsie festgestellten fettigen Veränderungen der Leber ist der Transaminasen- und Serumammoniakanstieg auf das mindestens dreifache wegweisend für die Diagnose. Das Syndrom kann den Symptomen einer Pilzvergiftung oder Valproinsäureintoxikation ähneln. Beide sollten vorher differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. (55)

5.9.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Die Enzephalopathie des Reye-Syndroms wird mit kurzzeitig wirksamen, hochdosierten Neuroleptika unter intensivmedizinischen Bedingungen behandelt. In Verwendung ist in den meisten Fällen Haloperidol, welches dreimal täglich zu 3-10mg, abhängig vom Alter des Kindes, verabreicht wird. Bei fortgeschrittenem Leberschaden ist eine Lebertransplantation sinnvoll. (55)

20-60% der Kinder mit Reye-Syndrom versterben infolge der Hirnbeteiligung und der Leberfehlfunktion. Eine Chronifizierung wird nicht beobachtet. In 50% sind die Hirnschäden irreversibel. (58)

5.10 Muckle-Wells-Syndrom

5.10.1 Definition und Epidemiologie

Das Muckle-Wells-Syndrom gehört zur Gruppe der autoinflammatorischen Krankheiten. (60) Es zählt zu den Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen. (61) Dieses Syndrom ist gekennzeichnet durch die Trias: wiederkehrendes urtikarielles Exanthem, Innenohrschwerhörigkeit und eine sekundär auftretende AA-Amyloidose. (62)

Die Prävalenz des Muckle-Wells-Syndroms ist unbekannt. (63)

5.10.2 Ätiologie und Pathogenese

Das Vererbungsmuster des Muckle-Wells-Syndroms ist autosomal-dominant. Verantwortlich für diese Erkrankung ist eine Mutation im NLRP3-Gen, auch CIAS1-

(Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom 1) Gen genannt, welches für das Protein Cryopyrin kodiert. (63) Das Gen befindet sich am Chromosom 1q44 (64) und wird in peripheren Leukozyten und Chondrozyten exprimiert. (60) Cryopyrin stellt eine wichtige Rolle beim Entzündungsprozess dar. Es wird angenommen, dass das Protein Cryopyrin bei Patientinnen und Patienten mit Muckle-Wells-Syndrom an Aktivität zunimmt. Daraus resultiert eine überschießende Entzündungsreaktion des Körpers (63) und eine vermehrte Bildung des Interleukin-1 β . (60)

5.10.3 Symptome

Die Erkrankung beginnt meist im frühen Kindesalter und manifestiert sich mit einem nicht juckenden Ausschlag, leichtem Fieber und einer schmerzhaften Arthritis. Manchmal sind diese Symptome mit einer Konjunktivitis vergesellschaftet. Getriggert werden diese periodisch auftretenden Symptome durch Kälte, Hitze, Müdigkeit oder Stress, aber auch ein spontanes Auftreten ist möglich. Im Jugendalter zeigt sich ein progressiver Hörverlust, der auf die Zerstörung des Hörnervs zurückzuführen ist. In einigen Organen, vor allem der Niere, kommt es zur Ablagerung von Proteinen (= Amyloidose), wodurch die Organe stark geschädigt werden können. Bei einigen Betroffenen kommt es zusätzlich zu Pigmentstörungen der Haut. (63) Sowohl zusätzliche Augenbeteiligung, wie Retrobulbärneuritis oder Optikusatrophie, als auch Aphthen im Mund- und Genitalbereich, Ichthyosis, Kopf- und Abdominalschmerzen, Hypogonadismus, Quincke-Ödem, Hodenatrophie und neurologische Auffälligkeiten sind möglich. Im Labor zeigen sich eine BSG- und eine CRP-Erhöhung, eine Leukozytose, erhöhtes Interleukin-6 und eine Hypergammaglobulinämie. Außerdem können Triglyzeride, Cholesterin und Glyzin im Blut erhöht sein. (62)



Abbildung 8: Ausschlag eines Patienten mit Muckle-Wells-Syndrom. Unter der Therapie eines humanen Interleukin-1-Rezeptorantagonisten verschwindet der früher täglich persistierende Ausschlag (60)

5.10.4 Diagnose

Die Diagnose wird anhand der klinischen Symptomatik gestellt, aber auch genetische Testungen sind möglich. (64)

5.10.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Aufgrund der Tatsache, dass das Gen NLRP1 bei der Freisetzung von Interleukin-1 β eine Rolle spielt, wird therapeutisch die Blockade des Interleukins angestrebt. (60) Der Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra (1-3mg/kg/Tag) oder der Interleukin-1 β -Antikörper Canakinumab (2-4mg/kg/alle 2 Monate) bewirken bei Muckle-Wells-Syndrom Patientinnen und Patienten einen Rückgang der Symptomatik. (65) Hörgeräte werden für Erkrankte mit Schallempfindungsschwerhörigkeit empfohlen. (64)

Die Prognose ist stark von dem Vorhandensein und der Ausprägung einer Amyloidose und dem Entstehen einer Niereninsuffizienz abhängig. (62)

5.11 Lemierre-Syndrom

5.11.1 Definition und Epidemiologie

Das Lemierre-Syndrom (Postanginasepsis, Nekrobazillose) ist charakterisiert durch eine akute oropharyngeale Infektion, gefolgt von einer Jugularvenenthrombose und dem Metastasieren der Infektion zumeist in die Lunge. (66)

Einer von 100 000 Menschen erkrankt pro Jahr am Lemierre-Syndrom. Es sind meistens Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, bei denen die Diagnose Lemierre-Syndrom gestellt wird. (67) In den letzten Jahren wird ein vermehrtes Auftreten dieser Krankheit aufgrund von Antibiotikaresistenzen beschrieben. (68)

5.11.2 Ätiologie und Pathogenese

In 95% der Fälle kann das anaerobe, gramnegative *Fusobacterium necrophorum* für die Primärinfektion (erste Phase der Erkrankung) verantwortlich gemacht werden. In der zweiten Phase wandert die Entzündung über den Parapharyngealraum in die Vena jugularis interna und verursacht dort eine Thrombophlebitis. Es wird vermutet, dass die Infektion entweder per continuitatem zur V. jugularis interna gelangt oder den hämatogenen bzw. lymphogenen Weg einschlägt. In der dritten und letzten Phase kommt es von der V. jugularis interna aus zu einer septischen Embolie. Hauptzielorte dieser Thromben sind die Lunge und die Gelenke, aber auch in der Leber, den Nieren, den Muskeln, im Skelett und in der Haut können Embolien bei Lemierre-Syndrom Erkrankten auftreten. (68)

5.11.3 Symptome

Das Lemierre-Syndrom beginnt meist mit einer Entzündung im Mund- und Rachenraum (Tonsillitis, Pharyngitis). Auch eine Sinusitis, Otitis media oder Mastoiditis kann Ausgangspunkt für das Syndrom darstellen. (68) Der Zeitraum zwischen der Infektion im Oropharynx und dem Auftreten einer Septikämie beträgt meistens eine Woche oder weniger. (66) Der Allgemeinzustand der Betroffenen ist reduziert. Fieber, akuter Schüttelfrost und begleitende Symptome, wie Abgeschlagenheit und Muskelschmerzen weisen auf eine akute Myolyse hin. (67) Die Entzündung im Rachenraum kann sich zu einer Peritonsillitis oder einem Peritonsillarabszess entwickeln. Sekundär kommt es durch Fortschreiten der Infektion in die V. jugularis interna zu einer Thrombophlebitis. Am Vorderrand des M. sternocleidomastoideus und am Kieferwinkel bildet sich eine einseitige, druckschmerzhaftige Schwellung. Ein Trismus, die Beteiligung der Hirnnerven X-XII und ein Horner-Syndrom können auftreten, sind jedoch selten. Thrombosematerial wandert in 80% der Fälle in die Lunge und kann zu einer Lungenembolie führen. Die Embolie manifestiert sich mit beidseitigen nodulären Infiltraten, Lungenabszessen und Pleuraergüssen. Auch in den Gelenken kann es zu Embolien kommen. Folgen können ein septischer Schock und ein Multiorganversagen sein. (68)

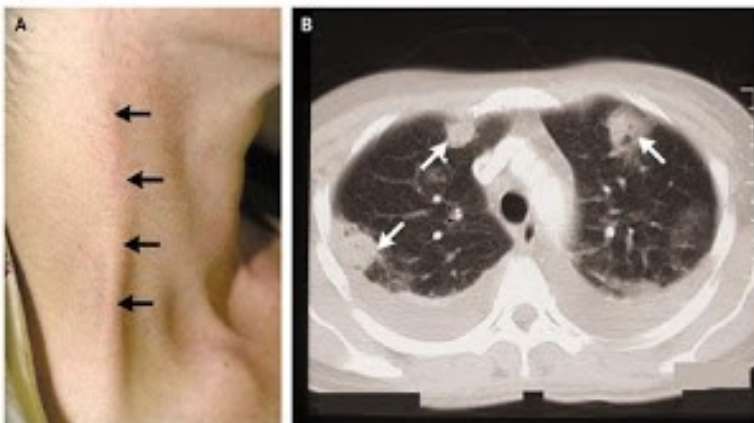


Abbildung 9: Bild A: Rechtsseitige Jugularvenenthrombophlebitis; Bild B: Im Thorax CT zeigen sich mehrere Pleuraergüsse (69)

5.11.4 Diagnose

Thrombosen können mit B-mode-Sonographie oder einer Duplexsonographie dargestellt werden. (70) Mittel der Wahl ist eine Kontrastmittel-Computertomographie des Halses und des Thorax. Im Labor zeigen sich erhöhte Entzündungsparameter, eine

Hyperbilirubinämie, erhöhte Leber- und Nierenwerte, Elektrolytverschiebungen, eine Thrombozytopenie und eine Neutrophilie. (68) Das Anlegen einer Bakterienkultur zum Erregernachweis aus Blut oder aus Gelenksflüssigkeit bei gleichzeitigem Vorliegen einer Arthritis sollte durchgeführt werden. (66)

5.11.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Eine intensivmedizinische Betreuung der jungen Patientinnen und Patienten sollte angestrebt werden. Gegebenenfalls ist eine Intubation erforderlich. Um das hämodynamische Gleichgewicht wiederherzustellen, kann die Gabe von Katecholaminen indiziert sein. (67) Eine antibiotische Therapie mit einem Breitbandantibiotikum soll eingeleitet werden. Da in einigen Fällen eine Resistenzentwicklung (meist durch β -Lactamaseproduktion) gegenüber Penicillin beobachtet wird, ist hier die Gabe von Lactamase-resistenten Antibiotika (Amoxicillin/Clavulansäure) empfehlenswert. Die antibiotische Therapie sollte die Dauer von 3 bis 6 Wochen nicht unterschreiten. Nach 2 bis 3 Wochen kann die intravenöse Therapie auf orale Antibiose umgestellt werden. (68)

Der Stellenwert einer antikoagulativen Therapie ist nach wie vor unklar. (66) Dennoch werden Heparin oder Kumarine oft verabreicht, um Komplikationen, wie das Entstehen einer PAE oder der Thrombosierung von intrazerebralen Venen vorzubeugen. (70) Bei schwer zu therapierender Sepsis oder wiederholten septischen Embolien sind chirurgische Eingriffe nötig. Eine Tonsillektomie und eine eventuelle Exzision der V. jugularis interna sind möglich. (67)

Bevor Antibiotika zum Einsatz kamen, war die Prognose sehr schlecht. Normalerweise verstarben die Erkrankten innerhalb von ein bis zwei Wochen. Die Sterberate beträgt heute ungefähr 5%. (68) Bei den meisten Patientinnen und Patienten hinterlässt die Erkrankung unter adäquater Therapie keine bleibenden Schäden. (70)

5.12 TINU-Syndrom

5.12.1 Definition und Epidemiologie

Das TINU-Syndrom wird vor allem bei jugendlichen Patientinnen und Patienten diagnostiziert und ist durch folgende Trias gekennzeichnet: akut auftretende tubulointerstitielle Nephritis, häufig anterior auftretende, bilaterale Uveitis und allgemeine Entzündungszeichen. (71)

Die Prävalenz beträgt ungefähr 3,5:1 000 000. Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer. Obwohl diese Erkrankung in jedem Lebensabschnitt auftreten kann, beträgt das

Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 15 Jahre. (72) Bisher sind in der Literatur weltweit rund 200 Fälle beschrieben. (73)

5.12.2 Ätiologie und Pathogenese

Der Entstehungsmechanismus des TINU-Syndroms ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass autoimmunologische Krankheiten wie Hyperthyreose, Sacroileitis und rheumatoide Arthritis bei der Entwicklung eine Rolle spielen könnten. Auch die Möglichkeit, dass das TINU-Syndrom mit dem human leucocyte antigen (HLA) in Verbindung steht ist gegeben. Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus, Herpes Zoster oder Chlamydia trachomatis scheinen zur Pathogenese beizutragen. Die Einnahme von nicht-steroidalen Mitteln oder Antibiotika kann die Entstehung des TINU-Syndroms begünstigen. (72)

5.12.3 Symptome

Das TINU-Syndrom zeigt sich mit einer akut auftretenden tubulointerstitiellen Nephritis. Proteinurie, Leukozyturie, Glukosurie und Aminoazidurie sind zusätzliche Zeichen dieses Syndroms. Außerdem sinkt die glomeruläre Filtrationsrate. Im Mikroskop sind interstitielle lymphozytäre Infiltrate ohne Granulombildung in der Niere zu erkennen. Im Ultraschall kann die Niere stark vergrößert sein. (71)

Die Nephritis steht beim TINU-Syndrom immer in Verbindung mit einer Uveitis, welche uni- oder bilateral, anterior oder posterior auftreten kann. An einigen Betroffenen wird auch eine Panuveitis beobachtet. Normalerweise manifestiert sich die Nephritis vor der Uveitis. In einigen Fällen erkranken die Patientinnen und Patienten aber zuerst an einer Uveitis. Beide Krankheitsbilder können auch gleichzeitig auftreten. (73) Obwohl die Uveitis gut auf Kortikosteroide anspricht, ist die Rezidivneigung hoch.

Neben der Nephritis und der Uveitis stehen unspezifische Entzündungszeichen im Vordergrund. Erkrankte klagen häufig über Gewichtsverlust, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen, Fieber, Bauch- oder Flankenschmerzen, Kopfschmerzen und Myalgien. Im Labor zeigen sich eine Eosinophilie, eine Anämie und gering erhöhte Leberenzyme. (71)

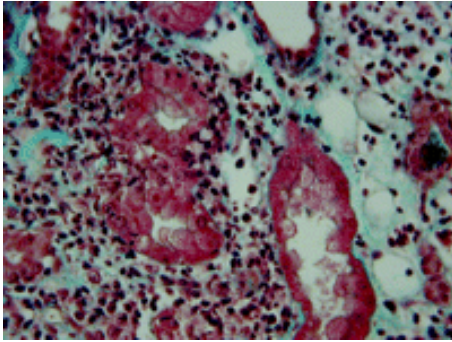


Abbildung 10: In der Nierenbiopsie zeigt sich eine intestinale Inflammation mit überwiegend mononukleären Zellinfiltraten (72)

5.12.4 Diagnose

Für das TINU-Syndrom gibt es keinen speziellen Diagnosetest. Voraussetzung für die diagnostische Abklärung eines TINU-Syndroms ist das Auftreten einer interstitiellen Nephritis in Kombination mit einer Uveitis und allgemeinen Entzündungszeichen. Im Vorfeld müssen andere Systemerkrankungen, bei denen sowohl die Nephritis als auch die Uveitis gleichzeitig vorkommen können, ausgeschlossen werden. Beispiele solcher Differentialdiagnosen stellen die Wegener Granulomatose, der SLE, das Sjögren-Syndrom, die Sarkoidose und Morbus Behçet dar. In der Nierenbiopsie gibt ein interstitielles Ödem mit Entzündungszellen (Plasmazellen, Lymphozyten und eosinophile Granulozyten) einen Hinweis auf eine Nephritis. (72) Zusätzlich konnte bei Personen mit TINU-Syndrom eine vermehrte Ausscheidung von β 2-Mikroglobulin nachgewiesen werden. Ob diese Feststellung von Bedeutung ist, ist noch nicht geklärt. Es ist umstritten, ob es sich beim TINU-Syndrom um ein isoliertes Syndrom handelt. Eventuell ist es eine extrapulmonale Vorstufe einer Sarkoidose. (71)

5.12.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Innerhalb von Wochen oder Monaten bildet sich die Nierenfunktionsstörung meist spontan zurück, was meistens eine Dialysebehandlung überflüssig macht. Dennoch wird eine orale Prednisolonbehandlung empfohlen. Die Anfangsdosis von 1mg/kg/Tag wird im Verlauf stetig reduziert. Ein Problem stellt in vielen Fällen vor allem die Uveitis dar. Diese kann zu posterioren Synechien führen. Die Gabe von topischen Steroiden wird empfohlen. In sehr schweren und therapierefraktären Fällen ist die Gabe von oralen Steroiden und zusätzlichen Medikamenten wie Cyclosporin, Mycophenolate Mofetil, Azathioprin oder Methotrexat erforderlich. (72)

5.13 Fanconi-Anämie

5.13.1 Definition und Epidemiologie

Die Fanconi-Anämie ist eine vererbare Erkrankung, die durch angeborene Fehlbildungen, progressive Knochenmarkinsuffizienz und eine Neigung zu Tumoren charakterisiert ist. (74)

Die Prävalenz an einer Fanconi-Anämie zu erkranken beträgt 1:160 000 bei einer Heterozygotenfrequenz von mehr als 1:200. (75) Die Fanconi-Anämie stellt die häufigste Ursache einer Panzytopenie (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie) dar. (74)

5.13.2 Ätiologie und Pathogenese

Diese angeborene aplastische Anämie wird meist autosomal-rezessiv, selten auch x-chromosomal vererbt. (75) Bei der Fanconi-Anämie ist die DNA-Reparatur gestört. Bis jetzt sind 13 unterschiedliche Fanconi-Anämie-Untergruppen (A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M und N) bekannt. (74) Verantwortlich für die defekte DNA-Reparatur sind Mutationen in verschiedenen Genen (FANCA bis FANCN). Diese Gene codieren für Proteine, die eine erhebliche Rolle in der Reparatur der DNA-Stränge spielen. Können die Proteine ihrer Funktion nicht mehr nachkommen, ist erhöhte Brüchigkeit von verschiedenen Chromosomen die Folge. (76)

5.13.3 Symptome

Im Vordergrund stehen kongenitale Veränderungen, welche das Skelett, die Haut, den Urogenitaltrakt, das Herz, die Lunge, das Zentralnervensystem und den Gastrointestinaltrakt betreffen können. Gliedmaßenfehlbildungen können ein- oder beidseitig auftreten. Bei 20% der Patientinnen und Patienten sind die Augen und Ohren pathologisch verändert. Hörverlust ist möglich. (75) Typisch ist das Fehlen oder die Hypoplasie des Radius oder des Daumens. Ein Mikrozephalus, Pigmentveränderungen der Haut, Kleinwuchs und Nierenfehlbildungen sind ebenfalls möglich. In 40% der Personen mit Fanconi-Anämie sind keine äußerlichen Anomalien vorhanden. (74)

Knochenmarksveränderungen manifestieren sich im Durchschnittsalter von 7 Jahren. (75) Der Beginn ist geprägt von einer Thrombozytopenie und einer makrozytären Anämie, gefolgt von einer Granulozytopenie. Im Alter von 40 Jahren leiden 90% der Betroffenen am Vollbild einer Panzytopenie. 30% erkranken an Leukämie oder dem Myelodysplastischen Syndrom. Ein weiteres Drittel erkrankt an soliden Tumoren vor allem im Kopf-Halsbereich, in der Anogenitalregion und auf der Haut. (74) Männliche Patienten

sind aufgrund von Hormonmangel fast immer zeugungsunfähig. Auch bei 50% der weiblichen Betroffenen ist die Fruchtbarkeit stark beeinträchtigt. (75)

5.13.4 Diagnose

Da die Fehlbildungen des Fanconi-Syndroms von Person zu Person sehr unterschiedlich sein können, wird die richtige Diagnose meist erst beim Vorliegen einer Knochenmarksdepression oder beim Auftreten von Malignomen gestellt. (75)

Diagnostisch werden Substanzen wie Mitomycin C oder Diepoxybutan, welche mit der DNA interagieren, in Lymphozyten injiziert. Diese Substanzen verursachen bei den Zellen Betroffener aufgrund der fehlenden Reparaturmechanismen und der erhöhten Sensibilität ihnen gegenüber zusätzliche Chromosomenveränderungen. (74) Auch pränatal kann mithilfe der Diepoxybutan-Testung die Empfindlichkeit der kindlichen Zellen auf diese Substanz getestet werden, um in weiterer Folge diese Krankheit zu verifizieren oder auszuschließen. (75)

5.13.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Kurativ kann die Fanconi-Anämie nur mit einer Transplantation hämatopoetischer Stammzellen behandelt werden. Dieser Eingriff geht jedoch mit einer erhöhten Karzinomrate einher. Engmaschige Kontrollen sind deshalb einzuhalten. (74) Additiv wird die Gabe von Erythrozyten- und leukozytenarmen Thrombozytenpräparaten empfohlen. Androgene und hämatopoetische Wachstumsfaktoren sind zusätzliche wichtige Medikamente. (75)

5.14 Lennox-Gastaut-Syndrom

5.14.1 Definition und Epidemiologie

Beim Lennox-Gastaut-Syndrom handelt es sich um eine im frühen Kindesalter auftretende spezielle Form der Epilepsie. Die Krankheit tritt zum ersten Mal zwischen dem 2. und dem 8. Lebensjahr auf. Charakteristisch für dieses Syndrom sind verschiedene Formen von meist seriell auftretenden tonischen und non-convulsiven Anfällen mit Tendenz zu Status epilepticus und ein typischer EEG-Befund. Die betroffenen Kinder weisen häufig eine verzögerte mentale Entwicklung auf. Von idiopathischen Formen des LGS sind häufigere Fälle mit bekannter Ursache abzugrenzen. (77)

Schätzungen zufolge beträgt die Prävalenz 1:50 000 bis 1:100 000. 4% aller kindlichen Epilepsien sind auf das LGS zurückzuführen. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. (78)

5.14.2 Ätiologie und Pathogenese

Es wird zwischen den häufig symptomatisch vorkommenden Formen und den seltener auftretenden idiopathischen unterschieden. (77) Ursache für die symptomatischen Formen sind Hirnschäden, wie die während der Geburt entstehende Asphyxie, Auswirkungen einer Meningoenzephalitis, tuberöse Sklerose, eine kortikale Dysplasie, selten auftretende Tumore oder Stoffwechselkrankheiten. (79) Die idiopathischen Formen treten ohne erkennbare Ursachen auf. Vor Manifestation dieser Form ist die kognitive Entwicklung des Kindes nicht beeinträchtigt und es finden sich keine epileptischen Anfälle in der Anamnese der Kinder. (78) Bei einigen Betroffenen entwickelt sich das LGS aus dem West-Syndrom. (77) Obwohl die meisten Fälle sporadisch auftreten, ist in bis zu 30% nachzuweisen, dass auch Verwandte an einer Form der Epilepsie erkrankt sind. (78)

5.14.3 Symptome

Im Vordergrund beim Lennox-Gastaut-Syndrom stehen tonische Anfälle, die im Schlaf oder im Wachzustand vorkommen. Während des Anfalls sind im EEG hochfrequente Rapid-Spikes (10-20 Hz) mit einer niedrigen, aber mit der Zeit zunehmenden Amplitude zu erkennen.

Myoklonische Anfälle sind ebenfalls möglich. Rumpfbeugung und Armabduktionen treten bilateral und symmetrisch auf. Im EEG werden Spike-wave oder Poly-spike-wave Aktivitäten aufgezeichnet.

Bei atypischen Absencen verweilen die Erkrankten mit starrer Mimik in ihrer Aktivität. Im EEG zeigen sich langsame niederfrequente (2-2,5 Hz) Spike-waves.

Selten treten atonische Anfälle auf. Diese führen häufig zu Stürzen, die die Verletzungsgefahr beträchtlich erhöhen. Spike-wave und Poly-spike-wave Muster unter 3 Hz sind im EEG zu erkennen.

Generalisierte tonisch-klonische Anfälle sind für dieses Syndrom typisch. Ein Status epilepticus, der ebenfalls ein häufiges Symptom darstellt, kann mitunter bis zu einer Woche dauern. Er zeigt sich meistens mit Absencen, die durch tonische Krämpfe unterbrochen werden. Dieses Syndrom kann mit kognitiven Entwicklungsrückständen einhergehen. (77)

5.14.4 Diagnose

Das Lennox-Gastaut-Syndrom wird mithilfe des typischen EEG-Befundes diagnostiziert. (79) Myoklonische Epilepsien sind dem Lennox-Gastaut-Syndrom anhand des EEGs sehr ähnlich. Im Unterschied zum LGS gehen myoklonische Epilepsien nicht mit atypischen Absencen einher und die kognitive Entwicklung ist weniger stark beeinträchtigt. (77) Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind Krampfleiden mit kurz auftretenden Anfällen, wie zum Beispiel myoklonische Epilepsien, das ESES-Syndrom und das Angelmann-Syndrom. (79)

5.14.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Da traditionelle Antikonvulsiva beim Lennox-Gastaut-Syndrom meist unwirksam sind, muss auf neuere Medikamente zurückgegriffen werden. Lamotrigin, Topiramamat, Felbamat, Levetiracetam und Rufinamid bewirken in Studien eine Reduktion der Anfälle.

Die Prognose ist vom Typ der Erkrankung abhängig. Vor allem bei den symptomatischen Formen, welche aus einem West-Syndrom hervorgehen, und bei frühem Manifestationsalter verläuft die Krankheit schwer. Problematisch sind das Versagen der traditionellen Therapieansätze und die durch die mentale Retardierung beeinflusste Beeinträchtigung. 90% der betroffenen Kinder erleiden trotz jahrelanger Therapie weitere Anfälle. Nur etwa 10-15% zeigen eine normale mentale Entwicklung. Eine bessere Prognose weist die idiopathische Form des Syndroms auf. (77) Ungefähr 5% der Kinder versterben an den Folgen des Syndroms. (79)

5.15 Griscelli-Syndrom

5.15.1 Definition und Epidemiologie

Das Griscelli-Syndrom ist ein genetisch bedingtes Immundefektsyndrom mit partiellem Albinismus. (80) Diese Erkrankung äußert sich in einer Hypopigmentation der Haut und der Haare, immer wiederkehrenden Haut- und Lungeninfektionen, neurologischen Funktionsstörungen und einer Hypogammaglobulinämie.

Weltweit sind nur 60 Fälle dieses Syndroms beschrieben. Die meisten Erkrankten leben im türkischen und mediterranen Raum. (80)

5.15.2 Ätiologie und Pathogenese

Der Erbgang dieses Syndroms verläuft autosomal-rezessiv. Drei verschiedene Gene auf dem Chromosom 15q21 wurden identifiziert, die bei Mutation für die Veränderungen beim

Griscelli-Syndrom sorgen: Das Myosin Va-Gen (Griscelli-Syndrom Subtyp 1), das RAB27A-Gen (Griscelli-Syndrom Subtyp 2) und das MLPH-Gen (Griscelli-Syndrom Subtyp 3). (81)

5.15.3 Symptome

Kinder und Jugendliche mit dem Griscelli-Syndrom Subtyp 1 weisen neurologische Einschränkungen auf, das Immunsystem ist aber nicht betroffen. Grund dafür ist der gestörte Organellentransport in Melanozyten und neurologischen Zellen bei einer Mutation des Myosin Va-Gens. (81) Eine typische, hypopigmentierte Haar- und Hautfarbe ist ebenfalls charakteristisch und eine Hypotonie kann sich manifestieren. Einige Forscher setzen das Griscelli-Syndrom aufgrund der Ähnlichkeit der Symptome dem Elejalde-Syndrom gleich.

Beim zweiten Subtyp stehen Hypopigmentierung von Haut und Haaren und eine Fehlfunktion des Immunsystems im Vordergrund. Betroffene dieses Typus neigen zu rezidivierenden Infektionen. Zusätzlich leiden die Patientinnen und Patienten an einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH). Das Immunsystem bildet zu viele T-Lymphozyten und Makrophagen. Als Folge davon kann es zur Zerstörung von Organen und Geweben kommen.

Der dritte Subtyp weist lediglich eine ungewöhnlich helle Färbung der Haut und der Haare auf. (80)

5.15.4 Diagnose

Diagnostiziert wird die Erkrankung meist zwischen dem 4. Lebensmonat und dem 7. Lebensjahr. Die Diagnose erfolgt anhand des klinischen Erscheinungsbildes und einer mikroskopischen Untersuchung des Haarschaftes. Am Haarschaft sind bei Griscelli-Syndrom Erkrankten dicke Melaninklumpen anstatt kleiner homogen angeordneter Pigmentgranula unter dem Mikroskop zu erkennen. (80)

5.15.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Die einzige kurative Therapieform, die beim Griscelli-Syndrom angewendet werden kann, ist die hämatopoetische Stammzellentransplantation. Falls diese nicht durchgeführt werden kann, versterben die Kinder und Jugendlichen im Normalfall innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung. (82) Zusätzlich können Ascorbinsäure und unspezifische Immunstimulatoren verabreicht werden. Bei Lymphohistiozytose sollten systemische Kortikosteroide, Antithymozytenglobuline und Cyclosporin zum Einsatz kommen. (81)

5.16 Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger

5.16.1 Definition und Epidemiologie

Beim Bloch-Sulzberger-Syndrom handelt es sich um eine Genodermatose, bei der neben der Haut auch andere Organsysteme, die Augen, die Nägel, die Haare, die Zähne und das Zentralnervensystem betroffen sein können. (83)

Die Inzidenz der Erkrankung beträgt 1:40 000. Es sind weltweit bis zu 800 Fälle beschrieben. Betroffen sind hauptsächlich weibliche Neugeborene, da die Erkrankung bei Buben in den meisten Fällen früh letal verläuft. (84)

5.16.2 Ätiologie und Pathogenese

Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger wird x-chromosomal-dominant vererbt. Das NF-kappa-B essential modulator Gen (NEMO-Gen) auf dem Chromosom Xq28 ist bei diesem Syndrom mutiert. Dieses Gen codiert für eine regulatorische Untereinheit einer Kinase, die wichtig für die NF-kappaB Aktivität ist. (83) Das aktivierte NF-kappaB ist für die Expression mehrerer Gene, mitunter auch Zytokine und Chemokine, verantwortlich. Des Weiteren schützt es Zellen vor dem Zelltod. (85) Folglich kommt es bei Veränderungen im NEMO-Gen zu unkontrolliert ablaufender Apoptose. (86)

5.16.3 Symptome

Die charakteristischen Hautveränderungen zeigen sich häufig bereits in den ersten Lebensmonaten (84), sind ektodermalen und mesodermalen Ursprungs und von Fall zu Fall von unterschiedlich stark ausgeprägter Intensität. Klinisch werden die kutanen Symptome in vier Stadien eingeteilt. Vorwiegend sind die Extremitäten betroffen. Das Gesicht zeigt meist keine Hautveränderungen.

Das 1. Stadium ist durch geradlinig oder diffus angeordnete Bläschen in den Blaschko-Linien gekennzeichnet. Diese treten bereits bei der Geburt oder in den ersten zwei Wochen post partum auf. Es folgt in der 2. bis 6. Woche das 2. hyperkeratotisch-verruköse Stadium mit lichenoiden Papeln und Pusteln. Diese Hautveränderungen werden vor allem an den Dorsalseiten der Hände und Füße sichtbar. Im 3. Stadium kommt es zwischen der 12. und 26. Woche in den Blaschko-Linien zu spritzerartigen oder linear angeordneten Hyperpigmentierungen. Durch die vorangegangene Blasenbildung gelangt Melanin von der zerstörten Basalschicht in die Dermis und wird dort in Melanophagen eingelagert. Im 4. Stadium werden die hyperpigmentierten Areale heller und es bilden sich atrophische, hypo- und depigmentierte Hautstellen. (87)

Abgesehen von den Hautveränderungen kommt es in 80% der Patientinnen und Patienten mit Incontinentia pigmenti auch zu anderen Organmanifestationen. Die Zähne betreffend kann es zu Anodontie, zu verspäteter Dentition und zu missgebildeten Zähnen kommen. An den Augen werden Mikrophthalmie, Katarakte, Irishypoplasie, Uveitis, Nystagmus, Strabismus und Fehlsichtigkeit beschrieben. Wenn das Zentralnervensystem mitbetroffen ist, leiden viele Betroffene an zerebralen Krämpfen, Schlaganfällen, mentaler Retardierung und einem Hydrozephalus. Veränderungen an den Knochen und der Muskulatur wie Verkürzungen der Arme und Beine, Kleinwuchs, zusätzliche Rippen und craniale Deformitäten können diesem Krankheitsbild zugeschrieben werden. Die Neutrophilen- und Lymphozytenfunktion kann ebenso betroffen sein. (84) Im Blut und im Gewebe sind erhöhte Werte an eosinophilen Granulozyten charakteristisch. (86)



Abbildung 11: Vesikulär-bullöse Läsionen und Krusten an der lateralen Seite der unteren Extremität (84)

5.16.4 Diagnose

Die Diagnose wird mithilfe der in vier Stadien ablaufenden charakteristischen Hautveränderungen und der Histopathologie gestellt. Wenn sich Hautveränderungen erst im Laufe des Lebens zeigen und keine Erstmanifestation darstellen, ist es schwierig, das Syndrom als solches zu identifizieren. Die hohe Anzahl an eosinophilen Zellen im Blut kann auf diese Diagnose hinweisen. (87)

5.16.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Die typischen Hautläsionen bedürfen normalerweise keiner spezifischen Therapie. In der ersten Phase der Hauterkrankung können Emulsionen und topische Steroide verwendet werden. Kommen bakterielle Infektionen hinzu, sollten diese mit Antibiotika behandelt werden. Für die Therapie der Symptome anderer Organsysteme sollte ein multidisziplinäres Team zurate gezogen werden, um die bestmögliche Therapie

anzustreben. Eine genetische Beratung kann den Familien zusätzlich angeboten werden. (84)

In den meisten Fällen verheilen die Wunden an der Haut ohne bleibende Schäden. Neurologische Defizite können jedoch bestehen bleiben. (88)

5.17 Cantrell Pentalogie

5.17.1 Definition und Epidemiologie

Diese Erkrankung ist nach Cantrell benannt, welcher das ganze Ausmaß des Syndroms 1958 zum ersten Mal beschrieb. Dieses Syndrom ist eine sehr seltene und meist schwere bis letal verlaufende Erkrankung, deren Hauptmerkmal ein ektop gelegenes Herz mit einer Omphalozele ist. Fünf Merkmale müssen zutreffen, um eine vollständige Ausprägung des Syndroms diagnostizieren zu können: Ein Fehlen des vorderen Zwerchfells, supraumbilikale Mittelliniendefekte der vorderen Bauchwand, Defekte des diaphragmanahen Herzbeutels, verschiedene angeborene Herzanomalien und Defekte des unteren Sternum. Nur wenige Fälle einer vollen Ausprägung der Cantrell Pentalogie sind in der Literatur beschrieben. (89) Häufiger treten Formen mit nur zwei oder drei Merkmalen auf. (90)

Die Inzidenz wird auf 5,5 bis 7,9 pro einer Million Lebendgeburten geschätzt. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. (89)

5.17.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der Cantrell Pentalogie ist noch nicht vollständig geklärt. (91) Vermutet wird ein Defekt in der embryonalen Entwicklung durch fehlendes Einwandern von lateralen mesodermalen Strukturen zwischen dem 14. und 18. Tag. Das Septum transversum, welches aus dem Mesoderm gebildet wird, kann aus diesem Grund nicht richtig ausgebildet und differenziert werden. Da das Erscheinungsbild sich von Fall zu Fall anders präsentiert, macht man mehrere Faktoren wie Teratogene, Genmutationen und Chromosomenaberrationen (Trisomie 13, Trisomie 18) für die Cantrell Pentalogie verantwortlich. Eine Mutation im TAS-Gen am Genloкус Xq25-q26.1 scheint mit Sternumfusionen und Herz-, Zwerchfell- und Bauchwanddefekten in Verbindung zu stehen. (90)

5.17.3 Sympome

Durch die Brustbein- und Bauchwanddefekte kommt es zur Auswärtsverlagerung der Bauchorgane. Auch das Herz befindet sich in vielen Fällen nicht oder nur teilweise im Brustkorb. Es wird zwischen cervikalen, cervikothorakalen, thorakalen und thorakoabdominalen Typen des ektopen Herzens unterschieden. Zu den weiteren Herzanomalien der Cantrell Pentalogie zählen Ventrikelseptumdefekte (100%), Atriumseptumdefekte (53%), eine Fallot-Tetralogie (20%), und ventrikuläre Divertikel (20%). (91) In 75% der Fälle fehlt der Herzbeutel.

Extrakardial manifestiert sich die Cantrell Pentalogie mit craniofazialen Abnormalitäten wie Lippen- bzw. Gaumenspalten oder einem Hydrozephalus. Das Skelettsystem kann ebenfalls betroffen sein. Charakteristisch sind Klumpfußstellungen oder das Fehlen des Radius oder der Tibia. Abdominal stellen eine Polysplenie oder das Fehlen der Gallenblase weitere mögliche Symptome dar. Sternale Defekte implizieren ein gespaltenes Brustbein (26%), das Fehlen des Xiphoids (10%) und das nicht Vorhandensein großer Teile des Sternums (9%). Bei 63% der Betroffenen wird eine Omphalozele beobachtet und in 91% wird ein Defekt des hinter dem Brustbein gelegenen Anteils des Zwerchfells beschrieben. Die Cantrell Pentalogie scheint mit Sirenomelie (Meerjungfrauen-Syndrom) und dem Amniotischen-Band-Syndrom in Verbindung zu stehen. Diese Erkrankung wird in drei Klassen eingeteilt. Die 1. Klasse beinhaltet eine klare Diagnose mit allen fünf Hauptsymptomen. In der 2. Klasse ist die Diagnose wahrscheinlich anzunehmen und vier Charakteristika sind zutreffend. Die 3. Klasse weist verschiedene Kombinationen von Anomalien auf. Dazu gehören vor allem Sternumdefekte. (89)

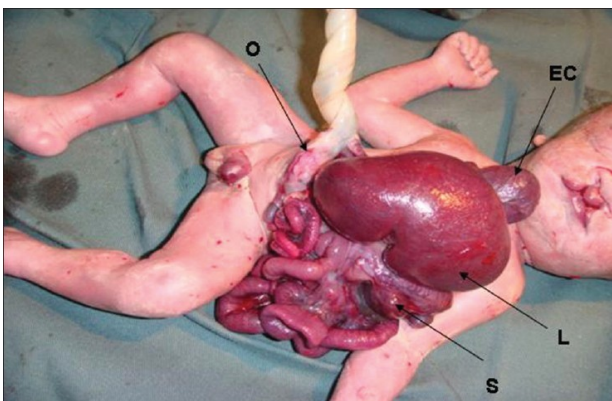


Abbildung 12: Baby mit Cantrell Pentalogie nach der Geburt. EC- ectopia cordis (ektopes Herz); L- Leber, S- Splen; O- Omphalozele (89)

5.17.4 Diagnose

Die Diagnose kann bereits pränatal im ersten Drittel der Schwangerschaft durch eine Ultraschalluntersuchung gestellt werden. Differentialdiagnostisch sollte eine isolierte Omphalozele und eine Gastroschisis ausgeschlossen werden. Treten Bauchwanddefekte in Kombination mit einem ektop gelegenen Herzen auf, sollte an die Cantrell Pentalogie gedacht werden. CT- und MR-Aufnahmen können ebenfalls hilfreich sein, um Symptome dieser Pentalogie zu identifizieren. (90) Wird die Diagnose durch den Ultraschall bestätigt, ist eine fetale Chromosomenanalyse mittels Amniozentese empfohlen, da die Pentalogie mit Trisomien oder dem Turner-Syndrom vergesellschaftet sein kann. (89) Post mortem kann eine Autopsie Aufschluss über das gesamte Ausmaß der Erkrankung geben. (90)

5.17.5 Therapie und Prognose

Ein multidisziplinäres Team sollte zu Rate gezogen werden. Als erstes ist die Wahl des Geburtszeitraums wichtig für das Outcome des Kindes. Nach der Geburt sollte eine Omphalozele umgehend operiert werden, wobei etwaige Brustbein-, Diaphragma- und perikardiale Anomalien gleichzeitig behoben werden können. Die Operationen können sich jedoch als schwierig erweisen, da die Brust- und Bauchhöhlen oft hypoplastisch sind und das ektope Herz nicht an seinem ursprünglichen Platz platziert werden kann. Das ist auch der Grund dafür, warum Kinder mit normal positioniertem Herzen eine bessere Prognose aufweisen. (89)

Die Prognose hängt von der Ausprägung der kardialen und extrakardialen Abnormalitäten und damit verbundenen weiteren Defekten ab. Ohne eine lebensrettende Operation beträgt die Überlebensdauer nur 36 Stunden nach der Geburt. Auch trotz adäquaten Therapieversuchen hat diese Erkrankung eine hohe Mortalitätsrate und die Prognose stellt sich als außerordentlich schlecht dar. (90) Die Mortalität ist bei Patientinnen und Patienten mit allen fünf Merkmalen höher als bei Formen mit geringeren Ausprägungen. (89)

5.18 Nijmegen-Breakage-Syndrom

5.18.1 Definition und Epidemiologie

Das Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS) ist eine genetisch bedingte Erkrankung. Betroffene tragen ein sehr hohes Risiko, an lymphatischen Tumoren zu erkranken und weisen darüber hinaus eine hohe Sensitivität gegenüber ionisierender Strahlung auf. Der Grund dafür ist eine fehlende oder nicht intakte DNA-Reparatur. (92)

Die Prävalenz wird auf 1:100 000 Lebendgeburten geschätzt. Am häufigsten ist die osteuropäische und die slawische Population betroffen. (93)

5.18.2 Ätiologie und Pathogenese

Dieses Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt. Das betroffene Gen NBS1 liegt am Genlocus 8q21 und beinhaltet den Code für ein Protein namens Nibrin. (94) Bei diesem Protein handelt es sich um ein Reparaturprotein, welches eine wichtige Rolle in der Reparatur von Doppelstrangbrüchen besitzt. (92) Eine weitere Aufgabe von Nibrin ist das Zusammenspiel mit der ATM-Kinase, welche gemeinsam für die Einleitung des Zellzyklusarrests und der DNA-Reparatur verantwortlich sind. (93)

5.18.3 Symptome

Neugeborene mit Nijmegen-Breakage-Syndrom sind gewichtsmäßig in den meisten Fällen unter dem Durchschnitt. Wenn ein Mikrozephalus nicht bereits von Geburt an vorhanden ist, entwickelt er sich in den ersten paar Lebensmonaten. Genau wie der Kopfumfang ist das Längenwachstum ebenfalls beeinträchtigt.

Im Gesicht prägen sich zusätzlich verschiedene Merkmale aus. Es zeigen sich eine steile Stirn, eine abgeschrägte Lidspalte, ein prominentes Mittelgesicht mit einer langen Nase und eine Retrognathie. Die Ohren können ebenfalls vergrößert sein.

Viele Kinder mit Nijmegen-Breakage-Syndrom weisen einen Entwicklungsrückstand auf, welcher von Jahr zu Jahr zunimmt. Kindern mit Nijmegen-Breakage-Syndrom wird eine fröhliche und schüchterne Persönlichkeit mit guten zwischenmenschlichen Fähigkeiten zugeschrieben.

Am häufigsten erkranken Kinder und Jugendliche an Infektionen des Respirationstraktes. Chronische Diarrhoe und Infektionen des Urogenitaltraktes sind in der Literatur ebenfalls beschrieben.

40% der Betroffenen erkranken vor dem 20. Lebensjahr an Malignomen, meistens an Lymphomen oder soliden Tumoren, wie Medulloblastomen, Gliomen und Rhabdomyosarkomen. Bei Lymphomen handelt es sich bei 45% um B-Zell-Lymphome und zu 55% um T-Zell-Lymphome.

Weitere Symptome bei Mädchen sind die frühe Ovarialinsuffizienz mit Amenorrhoe und die fehlende Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale. Bei Buben kann in den meisten Fällen die pubertäre Entwicklung mit der von gesunden Gleichaltrigen verglichen werden.

Unregelmäßige Hautpigmentation wird bei den meisten Betroffenen beobachtet. In Einzelfällen treten weitere angeborene Fehlbildungen auf: Polydaktylie, okzipitale Zysten, ein Hydrozephalus, Choanalatresien, Lippen- und Gaumenspalten, eine Trachealhypoplasie, Hydronephrosen und Hüftdysplasien. (93)

5.18.4 Diagnose

Zur Bestätigung des NBS werden molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt. Bringen diese keinen Nachweis der Erkrankung, sollte auf das Immunblotting zurückgegriffen werden. Mit dieser Methode kann festgestellt werden, ob das Protein Nibrin vorhanden ist. (93)

5.18.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Eine ursächliche Therapie für das Nijmegen-Breakage-Syndrom existiert nicht. Wichtig sind eine jährliche Kontrolle des Immunstatus der Patientinnen und Patienten sowie die Substitution von Gamma-Globulin.

Beim Vorliegen eines Malignoms ähnelt das Prozedere dem von üblichen Krebspatientinnen und -patienten. Lediglich eine Dosisreduktion der Chemotherapeutika wird durchgeführt.

Eine hämatopoetische Stammzelltransplantation ist zu erwägen. Bei der Entwicklung des Kindes kann eine psychologische und logopädische Betreuung hilfreich sein.

Die Prognose ist nach wie vor sehr schlecht. Die Betroffenen, welche an einem B-Zell-Lymphom leiden, haben eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als diejenigen mit einem T-Zell-Lymphom. (95)

5.19 Rendu-Osler-Weber-Krankheit

5.19.1 Definition und Epidemiologie

Die Rendu-Osler-Weber-Krankheit, auch als Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie (HHT) bezeichnet, ist eine vererbare Störung des Gefäßsystems, die durch die Trias Epistaxis, Teleangiektasien und arteriovenöse Malformationen (AVM) der Haut, der Schleimhaut und der inneren Organe gekennzeichnet ist.

Eine von 5 000 bis 10 000 Personen ist betroffen. (96)

5.19.2 Ätiologie und Pathogenese

Das Rendu-Osler-Weber-Syndrom basiert auf einem fehlerhaften komplexen Mechanismus in der Gefäßwand mit unterschiedlicher Ausprägung. Der Erbgang verläuft

autosomal-dominant. Drei verschiedene Typen der Hereditären Hämorrhagischen Teleangiectasie mit drei verschiedenen betroffenen Genen werden unterschieden. Mutationen in den Genen ENG (codiert für Endoglin; HHT Typ 1), ACVRL 1 (codiert für activin rezeptor-like Kinase; HHT Typ 2) und SMAD4 (mit Juveniler Polyposis assoziierte HHT) führen zu den unten angeführten Symptomen. Mutationen im ENG- und im ACVRL 1-Gen sind am häufigsten. Alle drei Genprodukte sind Teil eines bestimmten Signaltransduktionswegs, der bei HHT verändert ist. Studien haben gezeigt, dass bei Betroffenen der endotheliale Gefäßwachstumsfaktor erhöht ist und eine vermehrte Verzweigung der Gefäße bei dieser Erkrankung typisch ist. Es bilden sich Teleangiectasien und arteriovenöse Malformationen. (97)

5.19.3 Symptome

Hauptsymptom und meist auch als erstes auftretend beim Rendu-Osler-Weber-Syndrom ist aufgrund von nasalen Teleangiectasien das Nasenbluten. Das Ausmaß der Blutung reicht von leichtem Nasenbluten bis hin zu einer chronischen Anämie, welche als Folge der Blutung manifest werden kann.

Nicht nur in der Nase, sondern auch auf der Haut und auf Schleimhäuten sind zahlreiche Teleangiectasien sichtbar. Da sie lediglich aus kosmetischen Gründen als störend empfunden werden, besteht in den meisten Fällen keine Indikation zu Therapien.

Gastrointestinale Teleangiectasien sind mit 10-33% relativ häufig bei diesem Syndrom. Sie treten vorwiegend im Magen und im oberen Teil des Duodenums auf, können aber in jedem übrigen Darmabschnitt beobachtet werden.

In der Lunge, vorwiegend in den hinteren unteren Lappen, sind ebenfalls meist kongenitale, arteriovenöse Malformationen zu finden. Sie können asymptomatisch sein oder sich mit starken respiratorischen Symptomen manifestieren. Aufgrund der AVM ist das Syndrom häufig mit thrombotischen und embolischen Geschehen im ZNS vergesellschaftet. Arteriovenöse Malformationen im ZNS sind in den meisten Fällen angeboren. Schlaganfälle, TRINS und Hirnabszesse können zu Komplikationen führen. Bei selten vorkommenden spinalen arteriovenösen Malformationen kann es zu subarachnoidalen Blutungen, progressiven Myelopathien oder radikulären Schmerzsymptomen kommen.

Patientinnen und Patienten mit arteriovenösen Malformationen in der Leber verspüren meist keine Symptome. Dennoch kann es unter anderem zu portalem Hochdruck und einer portosystemischen Enzephalitis kommen. (96)



Abbildung 13: Teleangiektatische Läsionen an Lippen und Zunge (97)

5.19.4 Diagnose

Die Diagnose basiert auf drei Standpfeilern: der klinischen Erscheinung, dem medizinischen Hintergrund der Erkrankten und der Familienanamnese. (96) Zusätzlich können genetische Testungen die Verdachtsdiagnose bestätigen. (97) Mittels Endoskopie und Angiographie können gastrointestinale Teleangiektasien, AVM und Angiodysplasien nachgewiesen werden. (96) Zur klinischen Diagnosestellung werden die Curaçao-Kriterien zu Hilfe genommen. Wenn drei oder alle vier Kriterien (Nasenbluten, Teleangiektasien, viszerale Manifestationen und positive Familienanamnese) zutreffen, gilt die HHT als gesichert. Bei zwei von vier Symptomen spricht man von einer Verdachtsdiagnose. Bei nur einem Kriterium ist die Diagnose sehr unwahrscheinlich. (97)

5.19.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Die HHT wird symptomatisch therapiert. Neben lokalen Maßnahmen, wie der Druckanwendung und Eis zur Blutstillung, wird bei Nasenbluten bei diesem Syndrom die Anwendung hoher Dosen antifibrinolytisch wirkender Substanzen (z.B.: Transexamsäure) 1-2g dreimal pro Tag oder Östrogen-Progesteron Präparate empfohlen. Eine weitere Therapieoption bei ungenügendem Therapieergebnis der oben genannten Maßnahmen kann eine Koagulation der Gefäße mithilfe eines Photolasers erfolgen. Eine vorhandene Anämie sollte abhängig von ihrem Schweregrad durch Eisensubstitutionen oder durch Bluttransfusionen behoben werden. Schmerzhaftes Teleangiektasien können mittels Lasertherapie entfernt werden.

Bei gastrointestinalen Blutungen kann die Möglichkeit der Blutstillung mithilfe einer bipolaren Elektrokoagulation oder eines Lasers gestillt werden. Präventiv wird der Einsatz von Östrogen und Progesteron empfohlen.

Große pulmonale und zentrale arteriovenöse Malformationen werden mittels Transkatheterembolisation behandelt. Bei AVM im Zentralnervensystem kann auch die Behandlung mittels Radiochirurgie in Erwägung gezogen werden. Bei schweren

pulmonalen AVM ist eine Lungentransplantation indiziert. Vor zahn- und allgemeinchirurgischen Eingriffen ist bei diesem Patientenkollektiv eine antibiotische Prophylaxe nützlich.

Hepatische Shunts werden bei Beschwerdefreiheit nicht therapiert. Eine Lebertransplantation kann in schweren Fällen den Eingriff der ersten Wahl darstellen. (96) Die Prognose ist anhand der Schwere der Beeinträchtigung der betroffenen Organe zu stellen. Jedoch ist mit einer normalen Lebenserwartung zu rechnen. (98)

5.20 Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

5.20.1 Definition und Epidemiologie

Dieses Syndrom, kurz SLOS, gehört zu den Stoffwechselerkrankungen und beruht auf einer Störung in der Biosynthese des Cholesterols. Es handelt sich um eine schwere Entwicklungsstörung mit einer Vielzahl an angeborenen Anomalien. (99) Die Präsenz von Cholesterin ist in der Organentwicklung von großer Bedeutung. Durch das Fehlen dieses Stoffwechselproduktes kommt es zu den unten angeführten Symptomen. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. (100)

Die höchste Prävalenz für das SLOS findet man in Nord- und Zentraleuropa. Sehr selten ist dieses Syndrom in Asien und Afrika. (101) Die Inzidenz wird zwischen 1:40 000 und 1:50 000 Geburten angegeben. (99)

5.20.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Cholesterolsynthesestörung beruht auf der verminderten Aktivität des Enzyms 7-Dehydrocholesterol-Reduktase (7DHC). Dieses Enzym hat die Aufgabe, die Cholesterinvorstufe 7-Dehydrocholesterol zu Cholesterin und gleichzeitig 7-Dehydrocholesterol zu Desmosterol umzuwandeln. Durch die Fehlfunktion dieses Enzyms kommt es zu einem Überschuss an 7-Dehydrocholesterol (und ihrem Isomer 8-Dehydrocholesterol) und einem Mangel an Cholesterin. Je stärker die Ausprägung der Cholesterolsynthesestörung ist, desto ausgeprägter sind auch die Symptome. (101)

Das Gen, welches in mutiertem Zustand für das SLOS verantwortlich ist und autosomal-rezessiv vererbt wird, liegt auf dem Genlocus 11q13. Es sind rund 91 Mutationen im Gen 7DHC bekannt. (99)

5.20.3 Symptome

Der Schweregrad der Symptome steht in umgekehrt proportionalem Zusammenhang mit der Cholesterolkonzentration im Plasma. Die Krankheit kann sehr mild bis tödlich verlaufen. (99)

Bereits im Kindesalter wird das SLOS mit einer Wachstumsretardierung, einem Mikrozephalus und einer mittel- bis schwergradigen Intelligenzminderung manifest.

Neben einem kleinen Kopf sind bei Betroffenen mit Smith-Lemli-Opitz-Syndrom meist temporale Einziehungen, eine kleine Nase mit nach oben gerichtetem Nasenloch, herabhängende Augenlider, ein Epikanthus medialis, Katarakte und kapilläre Hämangiome, die von der Nasenwurzel bis zur Glabella reichen, auffallend. Die Ohren können vergleichsweise weit unten angelegt und nach hinten rotiert sein. Eine Gaumenspalte ist in 40-50% der Betroffenen dokumentiert. Häufig ist ein kurzer Hals mit überschüssiger Haut im Genick zu beobachten.

Am häufigsten wird das SLOS durch eine Y-geformte Syndaktylie der zweiten und der dritten Zehe charakterisiert. Auch andere Abnormalitäten an Fingern und Zehen sind möglich (Polydaktylien, Hammerzehe).

Im Zentralnervensystem ist die Möglichkeit einer Agenesie oder Hypoplasie des Corpus callosum, einer Hypoplasie und Malformation des Zerebellums, eine Holoprosenzephalie und vergrößerte Ventrikel erwähnenswert.

Betroffene können unter angeborenen Herzfehlern und gastrointestinalen Abnormalitäten wie einer Pylorusstenose oder einem Morbus Hirschsprung leiden. Bei 25% der Erkrankten ist die Niere mitbetroffen.

Bis zu einem Viertel der Personen mit Karyotyp 46 XY weisen äußere weibliche Genitalien auf. Bilateraler Kryptorchismus und Hypospadie können zu den weiteren Symptomen männlicher Patienten zählen. Bei 46 XX Patientinnen kann ein Uterus bicornis und ein Vaginalseptum zu finden sein.

Viele Erkrankte weisen eine hohe Photosensibilität gegenüber UVA-Strahlung auf.

Der geistige Entwicklungsstand von SLOS-Betroffenen kann von einem durchschnittlichen Intellekt bis hin zu einer starken Entwicklungsverzögerung ohne Erlernen der Sprache reichen. (101)



Abbildung 14: Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe (102)

5.20.4 Diagnose

Eine Diagnose erfolgt anhand erhöhter 7-Dehydrocholesterol (7DHC) Werte im Plasma und in anderen Geweben (Fibroblasten, Amniozyten). Der Cholesterolverwert kann erniedrigt sein, jedoch schließen normale Cholesterolverwerte dieses Syndrom nicht aus. Der Verdacht bestätigt sich durch den Nachweis einer Mutation. Pränatal ist es möglich, aus der Amnionflüssigkeit oder den Chorionzotten das 7DHC zu messen. Aus dem mütterlichen Serum und dem Urin kann, wenn der Fetus von dem Syndrom betroffen ist, ein Nachweis der Steroide erfolgen. (101)

5.20.5 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Die Cholesterolerersatztherapie mit oder ohne Gallensäure kann die Konzentration von Cholesterolverwert zwar bei einigen Patientinnen und Patienten erhöhen, bringt jedoch aufgrund des immer noch erhöhten 7DHC und 8DHC keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Die Behandlung mit Simvastatin befindet sich derzeit noch in der Testphase, verspricht aber ein gutes Outcome. Durch dieses Statin wird 7DHC und 8 DHC gesenkt und die Cholesterolverwertkonzentration erhöht. (99)

Die Prognose hängt von dem Schweregrad des Syndroms ab. Bei Kindern mit schweren Beeinträchtigungen ist die Lebenserwartung im Regelfall vermindert. Bei Holoprosenzephalie oder komplexen Herzfehlern ist ein früher Tod des Kindes zu erwarten. (101)

6 Evaluierung der Ergebnisse eines Fragebogens über seltene Erkrankungen

Nach der Beschreibung von verschiedenen selten auftretenden Krankheitsbildern und deren Behandlungsmöglichkeiten folgt als empirischer Teil eine qualitative Datenerhebung in Form von Fragebögen. Die Fragebögen wurden am 21. November 2014 im Rahmen einer Fortbildung speziell für niedergelassene und im klinischen Bereich tätige Kinderärztinnen und -ärzte im LKH Hochsteiermark auf der Station für Kinder- und Jugendheilkunde in Leoben ausgegeben. Die Anwesenden der Fortbildung wurden eingeladen, sich an der Datenerhebung zu beteiligen. 24 Personen füllten den Fragebogen aus. Das Ziel bestand darin, die Häufigkeit der Konfrontation mit seltenen Erkrankungen in der Praxis sowie die bekannten Therapiemöglichkeiten und die Verwendung von Datenbanken oder anderen Informationsquellen über orphan diseases der Teilnehmerinnen und Teilnehmer zu erfassen.

6.1 Beschreibung des Fragebogens

Die Teilnahme an der Befragung erfolgte anonym und freiwillig. Alle Daten werden streng vertraulich behandelt. Der Fragebogen umfasst 13 Fragen. Die ersten vier Fragen beziehen sich auf das Geschlecht, den Ausbildungsstand, die Berufserfahrung in Jahren sowie den Tätigkeitsbereich der Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Weitere Fragen betreffen die Anzahl und die geschätzte Prävalenz seltener Erkrankungen sowie den geschätzten Prozentsatz der Erkrankungen, für die es Therapiemöglichkeiten gibt. Mit welchen seltenen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter die Teilnehmerinnen und Teilnehmer in der Praxis bereits konfrontiert wurden, ist eine weitere wichtige Frage im Rahmen der Datenerhebung. Im nächsten Teil des Fragebogens werden die Referenzen der Informationsbeschaffung der einzelnen Personen ermittelt. Besonders wird das Wissen über die Existenz von diversen wichtigen Datenbanken und die Verwendung dieser Internetquellen eruiert. Bei den meisten Fragen handelt es sich um geschlossene Fragen, bei denen mehrere Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung stehen, aus denen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer passende Antworten auswählen können. Darüber hinaus kann die vorgegebene Auswahl an Antworten durch eigene Angaben ergänzt werden. Die übrigen offenen Fragen bieten den teilnehmenden Personen die Möglichkeit, frei zu antworten. Die Ergebnisse der offenen Fragen führen zu einer größeren Bandbreite an unterschiedlichen Einschätzungen und Erfahrungen.

6.2 Auswertung der Fragebögen

6.2.1 „Geschlecht“

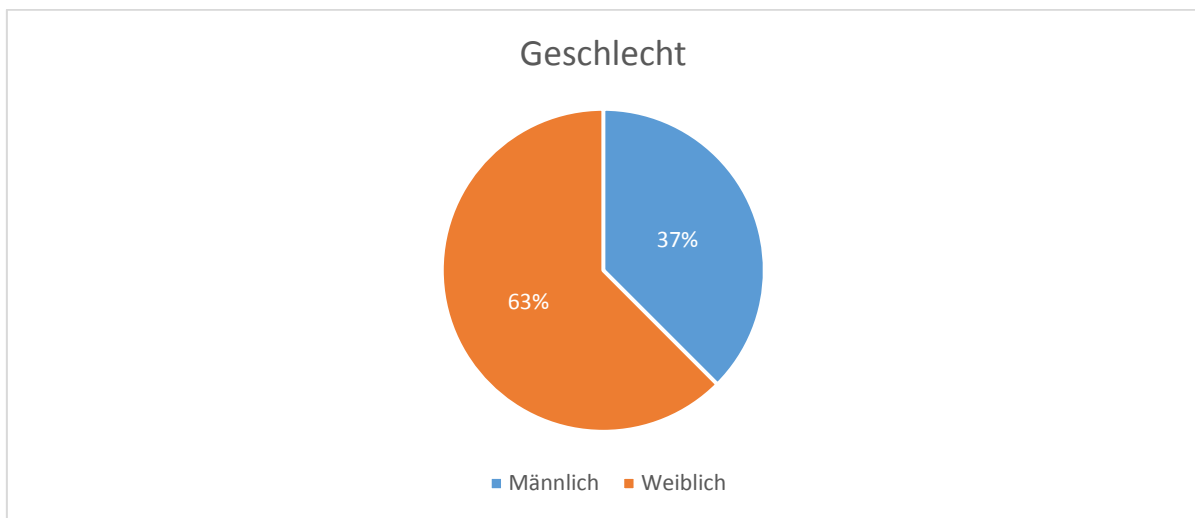


Abbildung 15: Geschlechterverteilung

Unter den 24 Teilnehmerinnen und Teilnehmern befinden sich 15 weibliche und 9 männliche Personen. Das entspricht einem Prozentsatz von 63% weiblichen und 37% männlichen Befragten.

6.2.2 „Ausbildungsstand“

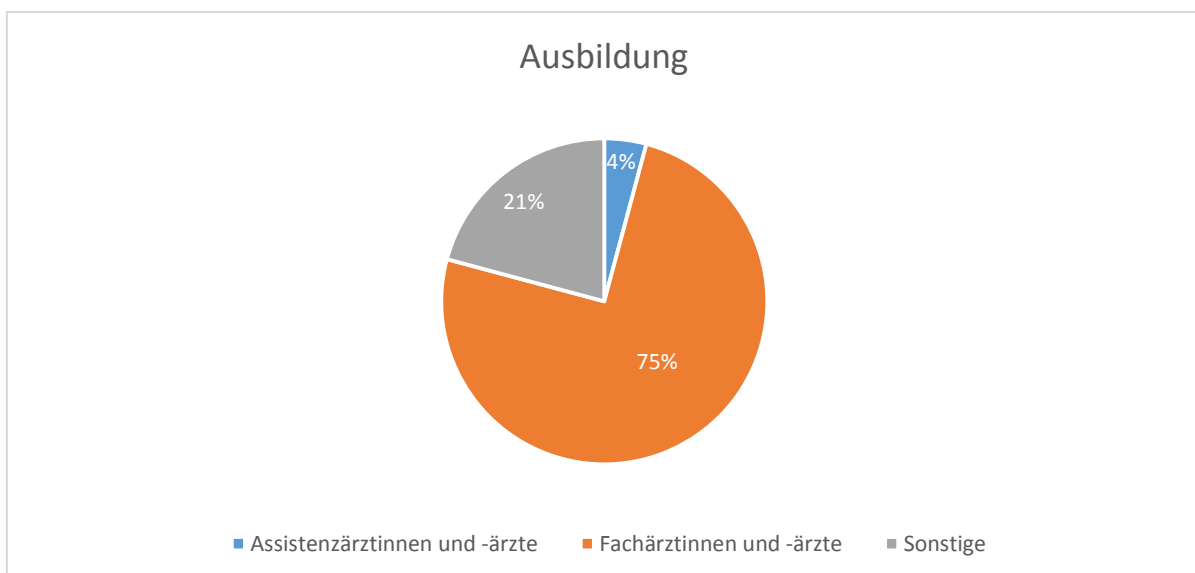


Abbildung 16: Ausbildungsstand der Ärztinnen und Ärzte

18 Fachärztinnen und -ärzte (75%), 1 Assistenzärztin bzw. -arzt (4%) und 5 Personen (21%), die keine Angaben über ihren Ausbildungsstand machen, füllen den Fragebogen aus.

6.2.3 „Wie viele Jahre Berufserfahrung bringen Sie im pädiatrischen Bereich mit?“

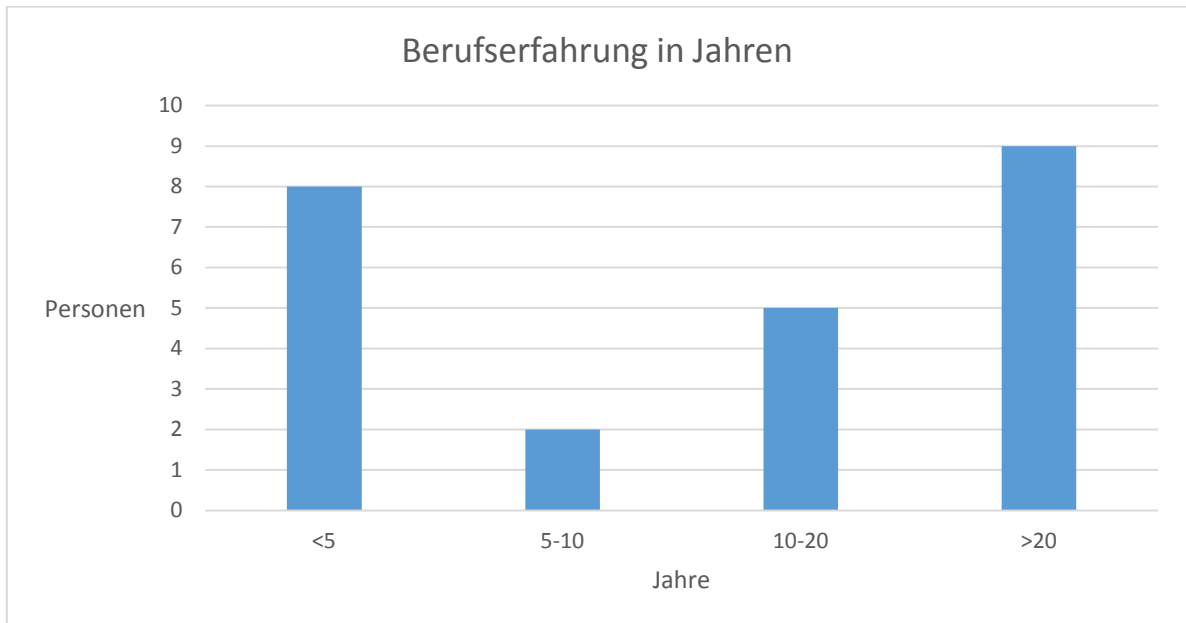


Abbildung 17: Berufserfahrung der teilnehmenden Personen

Die Berufserfahrung ist sehr unterschiedlich. 8 Personen weisen eine Berufserfahrung unter 5 Jahren auf. 2 Ärztinnen und Ärzte geben eine Berufserfahrung von 5 bis 10 Jahren an. 10 bis 20 Berufsjahre bringen 5 Personen mit. 9 Ärztinnen und Ärzte sind bereits über 20 Jahre in ihrem Beruf tätig.

6.2.4 „Tätigkeitsbereich“

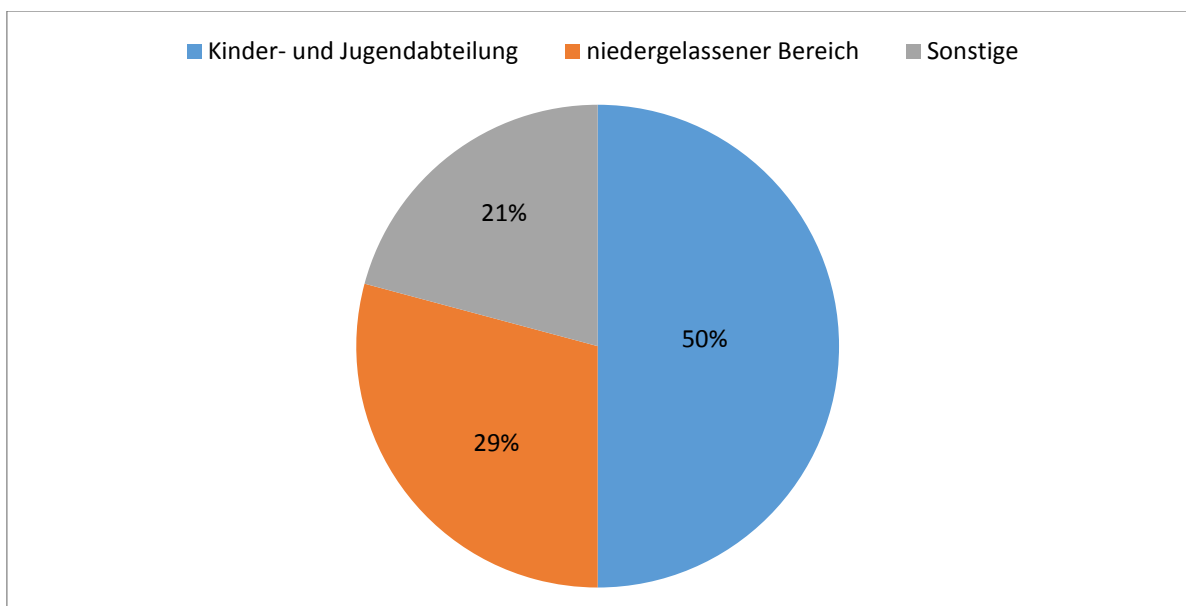


Abbildung 18: Tätigkeitsbereich der Teilnehmerinnen und Teilnehmer

Die Hälfte der Befragten ist in einer Kinder- und Jugendabteilung tätig. 7 Ärztinnen und Ärzte (29%) arbeiten im niedergelassenen Bereich. 5 Personen (21%) geben keine Angaben über ihren Tätigkeitsbereich an.

6.2.5 „Kennen Sie die Definition von seltenen Erkrankungen?“

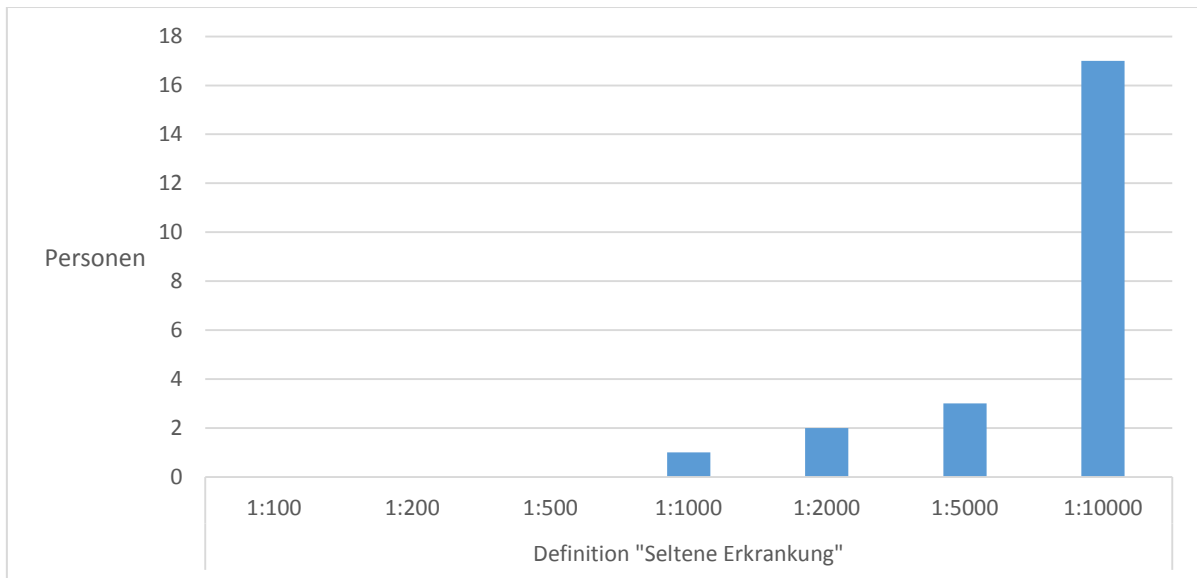


Abbildung 19: Schätzung der Prävalenz seltener Erkrankungen

Eine Person schätzt die Prävalenz seltener Erkrankungen auf 1:1 000. 2 Teilnehmerinnen und Teilnehmer geben eine Schätzung von 1:2 000 ab. 3 Personen nehmen die Prävalenz von 1:5 000 an. 17 Befragte halten für wahrscheinlich, dass eine Person von 10 000 von einer seltenen Erkrankung betroffen ist. Eine Ärztin bzw. ein Arzt gibt keine Schätzung ab.

6.2.6 „Wie viele seltene Erkrankungen gibt es Ihrer Meinung nach?“

Die Meinungen der Befragten sind sehr divergent. Die Schätzungen reichen von 50 bis mehr als 100 000 verschiedenen seltenen Erkrankungen. 8 Teilnehmerinnen und Teilnehmer enthalten sich ihrer Antwort.

6.2.7 „Für wie viel Prozent dieser Erkrankungen schätzen Sie gibt es Therapiemöglichkeiten, die zu einer signifikanten Verbesserung des Krankheitsverlaufes führen?“

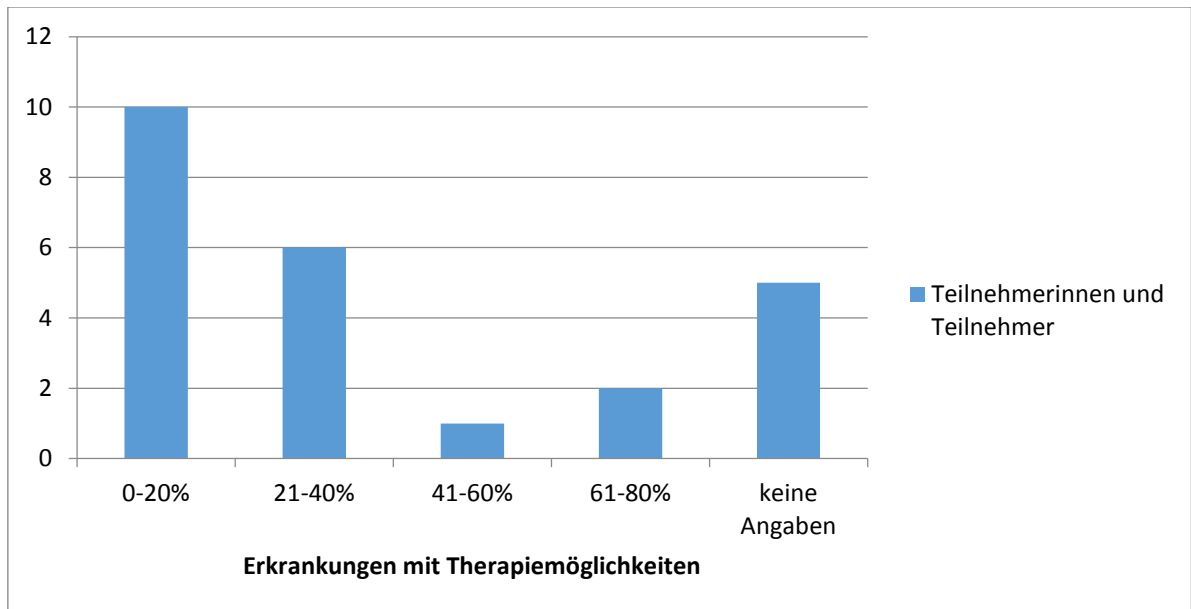


Abbildung 20: Erkrankungen mit Therapiemöglichkeiten in %

Es zeigt sich auch hier keine einheitliche Tendenz unter den Teilnehmerinnen und Teilnehmern. Die seltenen Krankheiten, bei denen Therapiemöglichkeiten vorhanden sind, werden zwischen 1% und 80% geschätzt. 10 Ärztinnen und Ärzte nehmen an, dass es für 0-20% der orphan diseases geeignete Therapiemöglichkeiten gibt. 6 Personen bemessen den Prozentsatz der Erkrankungen mit Therapiemöglichkeiten auf 21-40%. Einen Prozentsatz von 41-60% der therapierbaren Erkrankungen schätzt eine Person. 2 Befragte meinen, dass es für 61-80% der orphan diseases erfolgreiche Behandlungsmöglichkeiten gibt. Bei 5 Fragebögen wird diese Frage nicht beantwortet.

6.2.8 „Können Sie EINE Therapie nennen?“

10 Teilnehmerinnen und Teilnehmer beantworteten diese Frage nicht. Achtmal wird Enzyersatztherapie als bekannte Therapie angeführt. Als weitere Therapien werden Kortikosteroide, Osiris, Genozyme, Magnesium, Immuntherapie und diverse Diäten bei Stoffwechselerkrankungen erwähnt.

6.2.9 „Mit welchen seltenen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter wurden Sie bereits in der Praxis konfrontiert?“

50% der Fragebögen bleiben bei dieser Frage unausgefüllt. In den übrigen Fragebögen geben die Ärztinnen und Ärzte an, sich mit folgenden seltenen Erkrankungen auseinandergesetzt zu haben: Mukopolysaccharidose, Biotinase-Mangel, Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom, fragiles X-Syndrom, Dravet-Syndrom (Epilepsie), Galaktosämie, Trisomie 18, Nephrokalzinose, Narkolepsie, SLE (Systemischer Lupus Erythematoses), Myelodysplastisches Syndrom (MDS), paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), Osteopetrosis, Harnstoffzyklus-Störungen, Louis-Bar-Syndrom, Hämosiderose, Canale-Smith-Syndrom, Netherton-Syndrom, Muskeldystrophien, Alagille-Syndrom, Mukopolipidose III, Autoimmunenzephalitis, seltene Tumore (Magenkarzinom im Kindesalter), Mukoviszidose/CF, Dienzepales Syndrom, Menkes-Syndrom, limbische Enzephalitis und Progerie.

6.2.10 „Woher beziehen Sie wichtige Informationen, wenn Sie sich bei der Diagnosestellung nicht sicher sind?“

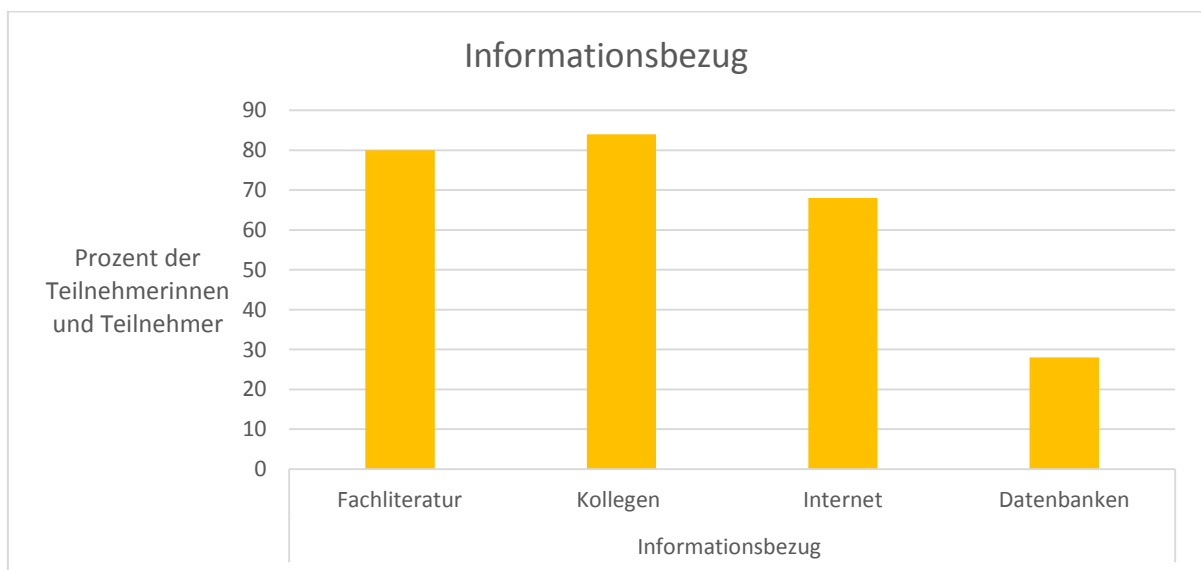


Abbildung 21: Informationsbezug

Zur Informationsbeschaffung bedienen sich 20 Befragte der Fachliteratur. In Prozenten ausgedrückt entspricht das 83% aller Teilnehmerinnen und Teilnehmer. An Kolleginnen bzw. Kollegen wenden sich 21 Ärztinnen und Ärzte (88%). 17 Befragte, das sind 71%, holen sich das Wissen aus dem Internet. Lediglich 27% (7 Teilnehmerinnen und Teilnehmer) beziehen ihre Informationen über seltene Erkrankungen aus Datenbanken. Eine Teilnehmerin bzw. ein Teilnehmer wendet sich auch an die Kinderklinik in Graz. Bei

dieser Frage ist es wichtig zu erwähnen, dass alle Kolleginnen und Kollegen mehrere Antwortmöglichkeiten auswählen, das heißt die Informationen aus verschiedenen Quellen beziehen.

6.2.11 „Wer ist Ihr erster Ansprechpartner, wenn sie KEINE Diagnose stellen können?“

Bei unklarer Diagnose besprechen sich 12 Befragte mit Kolleginnen und Kollegen sowie mit Oberärztinnen, -ärzten und Vorgesetzten. 11 der befragten Personen suchen den Kontakt mit Kinderkliniken. 2 Kollegen geben keine Angaben zu dieser Frage ab.

6.2.12 „Kennen Sie auch Datenbanken für Ärztinnen und Ärzte, die sich mit seltenen Erkrankungen beschäftigen? Wenn ja, welche?“

15 Teilnehmerinnen und Teilnehmer (63%) kennen Datenbanken für seltene Erkrankungen. Als bekannte Datenbanken werden angeführt: Orphanet, Pubmed, OMIM und AM Plus. 7 der teilnehmenden Personen kennen und nützen keine Datenbanken.

6.3 Dokumentation der Fragebögen

Die Mehrzahl der befragten Personen sind weiblich und der Großteil der Teilnehmerinnen und Teilnehmer ausgebildete Fachärztinnen und -ärzte mit unterschiedlich langer Berufserfahrung. Die Hälfte der Ärztinnen und -ärzte üben ihren Beruf in einer Kinder- und Jugendabteilung aus. Auf die Frage nach der Prävalenz der seltenen Erkrankungen sticht schon in der Grafik ins Auge, dass 17 von 24 Befragten der Meinung sind, nur eine Person von 10 000 sei von einer seltenen Erkrankung betroffen. Daraus geht hervor, dass sehr viele Ärztinnen und Ärzte die Häufigkeit von orphan diseases unterschätzen. Nur 2 Personen geben die Prävalenz mit 1:2 000 richtig an. Das hängt möglicherweise damit zusammen, dass viele seltene Erkrankungen erst sehr spät korrekt bzw. in manchen Fällen nicht richtig diagnostiziert werden.

Besonders auffallend sind die uneinheitlichen und weit gestreuten Antworten bezüglich der Anzahl seltener Erkrankungen, welche zwischen 50 und 100 000 schwanken. Diese Angaben lassen darauf schließen, dass diese Krankheiten noch einen niedrigen Stellenwert in der Praxis haben und viele Erkrankungen fälschlicherweise nicht als seltene Erkrankungen eingestuft werden.

Die meisten der Befragten schätzen den Prozentsatz der therapierbaren seltenen Erkrankungen gering ein. Laut Interpharma, dem Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz, wurden in der europäischen Union ungefähr 350

Medikamente gegen 200 seltene Erkrankungen entwickelt und auf den Markt gebracht. (103) In Prozenten ausgedrückt ergibt das bei durchschnittlich 7 000 seltenen Erkrankungen einen Prozentsatz von lediglich 2,9% der seltenen Krankheiten, für die medikamentöse Therapiemöglichkeiten verfügbar sind.

Beinahe die Hälfte der Teilnehmerinnen und Teilnehmer kann keine Therapiemöglichkeit nennen. Am häufigsten wird die Enzyersatztherapie als bekannte Therapieform angegeben.

12 Befragte, genau 50%, sind laut Angaben noch nie mit einer seltenen Erkrankung in der Praxis konfrontiert worden. Die Vermutung liegt nahe, dass eine vorstellige Person, die an einer seltenen Erkrankung leidet, oft nicht der Kategorie „orphan diseases“ zugeordnet wird. Schließlich sind rund ein Viertel aller Erkrankungen sogenannte „seltene Erkrankungen“. Bei den Befragten, die seltene Erkrankungen anführen, zeigt sich ein vielfältiges Bild an unterschiedlichen Krankheiten.

Im Falle einer fraglichen Diagnose nutzen alle Ärztinnen und Ärzte mehrere Möglichkeiten, sich Informationen einzuholen. Vorrangig werden Kolleginnen und Kollegen in die Diagnosestellung miteingebunden. Auch Fachliteratur und das Internet werden als Informationsquelle herangezogen. Die Nutzung von Datenbanken ist mit 27% Schlusslicht bei der Datenbeschaffung. Zwar sind 63% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer Datenbanken über orphan diseases bekannt, jedoch ist die Integration der Datenbanken als Quelle der Wissensbeschaffung noch nicht allgemein etabliert.

7 Diagnose- und Behandlungswege in Österreich

7.1 Entwicklungsprozess in Österreich

Vom ersten französischen nationalen Aktionsplan inspiriert, reichte das Orphanet Austria Länderteam in Kooperation mit Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen 2008 eine Petition für einen österreichischen Aktionsplan für seltene Erkrankungen ein. Dieser Aktionsplan hatte zum Ziel, eine bessere Versorgung für betroffene Menschen zu ermöglichen.

Seit 2008 wird der letzte Tag im Februar den seltenen Erkrankungen gewidmet und als internationaler „Tag der Seltenen Erkrankungen“ anerkannt. Alljährlich findet ein Marsch für seltene Erkrankungen in Wien statt, um dieses Thema mithilfe der Medien in die Öffentlichkeit zu tragen und auf die Situation Betroffener aufmerksam zu machen. Seit 2010 gibt es jedes Jahr eine Veranstaltung im medizinischen Bereich, die sich mit diesem Thema beschäftigt.

2009 begann die Erstellung eines nationalen Aktionsplanes, initiiert von der europäischen Kommission in Verbindung mit den europäischen Mitgliedsstaaten. Die Mitgliedsstaaten wurden aufgefordert, bis 2013 einen länderspezifischen nationalen Plan auszuarbeiten, in dem Themenschwerpunkte konkretisiert wurden. Diese umfassten eine bessere Registrierung von orphan diseases, die Verbesserung des medizinischen Leistungsangebotes durch spezialisierte Kompetenzzentren, den Ausbau des Wissens über seltene Erkrankungen sowie die Förderung der Forschung. Im Jahre 2011 wurden ein nationaler und in Salzburg ein regionaler Dachverband ins Leben gerufen, die besonders die Interessen der Betroffenen und ihrer Angehörigen vertreten. (104)

Am 1. Jänner 2011 wurde die Nationale Koordinationsstelle für Seltene Erkrankungen (NKSE) ins Leben gerufen. Die NKSE ist bestrebt, in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Universität Wien (MUW) alle Beteiligten im Gesundheitsbereich miteinander zu verknüpfen. (105) Mit der Leitung wurde der Fachexperte im Bereich der seltenen Erkrankungen Priv. Doz. Dr. Till Voigtländer vom Neurologischen Institut der Medizinischen Universität Wien beauftragt. (106) Das Gesundheitsministerium übertrug der NKSE die Aufgabe, eine IST-Stand-Erhebung zur Situation der Betroffenen, Angehörigen und im Gesundheitssystem involvierten Personen in Österreich durchzuführen. Die schriftliche Darlegung dieser Studie wurde Ende 2012 publiziert. (104)

In dieser Studie wurden folgende Problemfelder in Bezug auf seltene Erkrankungen aufgegriffen:

7.1.1 Problemfelder

- Das Bewusstsein und das Wissen über seltene Erkrankungen sind im medizinischen Versorgungssystem und in der Öffentlichkeit noch unzureichend.
- Expertinnen und Experten für orphan diseases sind selten und auch spezialisierte Einrichtungen sind kaum vorhanden. Diagnose- und Behandlungswege werden dadurch in die Länge gezogen.
- Ausmaß und Qualität der Gesundheitsversorgung im extra- und intramuralen Bereich zeigen Defizite.
- Mangelnde Vernetzung zwischen Krankenhäusern, niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten, Rehabilitationszentren sowie zwischen den Ärztinnen und Ärzten und dem nicht-ärztlichen Fachpersonal.
- Die von Patientinnen und Patienten für die Behandlung benötigten Therapeutika verursachen sehr hohe Kosten und werden häufig nicht von den Kostenträgern übernommen.
- In Bezug auf Forschung und Entwicklung besteht Nachholbedarf.
- Die Zusammenfassung seltener Erkrankungen in Registern ist derzeit kaum dokumentiert. Dadurch fehlen epidemiologische Daten hinsichtlich der Prävalenz.
- Der Wert der Selbsthilfegruppen wird gering geschätzt und der Ausbau von Selbsthilfeorganisationen für verschiedene Erkrankungen ist erstrebenswert.

7.2 Nationaler Aktionsplan für seltene Erkrankungen

Der Bericht von Priv. Doz. Dr. Voigtländer aus dem Jahre 2012 bildet die Grundlage für den österreichischen nationalen Aktionsplan für seltene Erkrankungen (NAP.se). Gemeinsam mit Expertengruppen aus verschiedenen Bereichen konnte die NKSE bis Ende 2013 das fundamentale Konzept des NAP.se fertigstellen. Dieses Dokument wurde 2014 an das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übergeben. (104) Am 28. Februar 2015 präsentierte das BMG den Nationalen Aktionsplan für seltene Erkrankungen. (107)

Die Gesundheitsversorgung von Betroffenen soll mithilfe des nationalen Aktionsplanes nachhaltig verbessert werden.

Der Aktionsplan gliedert sich in 9 zentrale Themenschwerpunkte mit konkreten Zielen und Maßnahmen, die im Zeitraum von 2014 bis 2018 in Angriff genommen werden.

7.2.1 Handlungsfeld 1:

Abbildung der seltenen Erkrankungen im Gesundheits- und Sozialsystem

Ausgangslage:

Es gibt in Österreich keine Dokumentation darüber, wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich unter einer seltenen Erkrankung leiden. Nicht nur die Anzahl der Betroffenen wird nicht erfasst, sondern auch die für die Behandlung notwendigen Leistungen können aufgrund der hohen Kosten nicht zugeordnet und sichergestellt werden.

Zielsetzung:

- Entwicklung eines einheitlichen Kodierungssystems für seltene Erkrankungen sowie die Gewährleistung einer geeigneten Abrechnung der erbrachten Leistungen im Gesundheitssystem
- Ausstellung einer persönlichen Informationskarte für Betroffene

Maßnahmen:

In Zusammenarbeit mit internationalen und nationalen Spezialistinnen und Spezialisten auf dem Gebiet der SE wird an der Entwicklung und der Einführung eines adäquaten Dokumentationssystems gearbeitet. Die Abrechnungs- und Honorierungskataloge werden in allen Bereichen hinsichtlich seltener Erkrankungen untersucht und wenn nötig angepasst. Als weitere Maßnahme wird eine Patienteninformationskarte entworfen und eingeführt. Ein Internetportal soll in Zukunft Informationen für Behandlungs- und Notfallleitlinien in Bezug auf SE liefern.

7.2.2 Handlungsfeld 2:

Verbesserung der medizinisch-klinischen Versorgung der von seltenen Krankheiten Betroffenen

Das Handlungsfeld 2 gliedert sich in 3 Schwerpunkte: die Einrichtung spezialisierter Zentren, die Einführung einer nationalen Koordinationsstelle und die Erhaltung und den Ausbau von Orphanet als wichtige Informationsquelle.

7.2.2.1 Einrichtung spezialisierter Zentren

Ausgangslage:

Sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene ist das Bestreben vorhanden, die Etablierung von Fachzentren zu forcieren, was eine intensive Zusammenarbeit von Fachleuten und Spezialistinnen und Spezialisten aus verschiedenen Mitgliedsstaaten

erfordert. Auch in dem bereits zuvor erwähnten Bericht „Seltene Erkrankungen in Österreich“ von Priv. Doz. Dr. Till Voigtländer aus dem Jahre 2012 gab die Mehrzahl der Befragten an, dass durch die Errichtung von spezialisierten Zentren für SE eine Verbesserung hinsichtlich der Leistung und der Qualität erzielt werden und die oft lange Zeit bis zur richtigen Diagnose verkürzt werden könnte. Im Vorfeld wurden bereits folgende Konzepte ausgearbeitet: Ein Stufenkonzept für spezialisierte Zentren wurde erstellt. Inhalt dieses Konzeptes ist, die Zusammenarbeit von Expertinnen und Experten zu intensivieren und deren Fachwissen zu vereinigen. Für Patientinnen und Patienten, für Spitals- und niedergelassene Ärztinnen und Ärzte dienen diese Zentren als Anlaufstelle. Auch wichtige Forschungstätigkeiten sollen in diesen Einrichtungen Platz finden. In Anlehnung an internationale Konzepte wurden für Österreich angepasste Leistungs- und Qualitätsfaktoren definiert. Mithilfe der Datenbank Orphanet wurden SE zu sinnvollen Gruppen zusammengefasst.

Zielsetzung:

- Einteilung der SE nach gemeinsamen klinischen, pathophysiologischen und therapeutischen Kriterien in Gruppen zur Sicherstellung der bestmöglichen Behandlung
- Errichtung spezialisierter Zentren
- Einbindung und Vernetzung dieser Zentren in das österreichische Gesundheitswesen

Maßnahmen:

Die Gruppierung der SE anhand von klinischen und therapeutischen Gemeinsamkeiten sowie die Zuweisung von einzelnen seltenen Erkrankungen zu Organ- bzw. Querschnittsfächern werden abgeschlossen bzw. fortgesetzt und regelmäßig auf den neuesten Stand gebracht. Für einzelne seltene Erkrankungen werden Anforderungsprofile erstellt. Die Krankheitsgruppen werden der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Leistungs- und Qualitätsmerkmale für Expertisezentren werden ausgearbeitet und festgehalten. Des Weiteren wird ein Bewerbungs-, Begutachtungs- und Designationsverfahren für diese Zentren erstellt. Zur Überprüfbarkeit der Effizienz dieser Zentren in Hinblick auf die Patientenversorgung werden entsprechende Verfahren erarbeitet. Die Vernetzung auf allen Versorgungsebenen wird ausgebaut.

7.2.2.2 Einrichtung einer nationalen Koordinationsstelle für seltene Erkrankungen

Ausgangslage:

Wie bereits erwähnt wurde im Jänner 2011 die nationale Koordinationsstelle für SE gegründet. Die NKSE arbeitet mit begleitenden Gremien zusammen, welche

unterschiedliche Aufgaben und Funktionen verfolgen. Während die Expertengruppe Inhalte und Fragestellungen zu SE diskutiert und dokumentiert, hat das zweite Gremium, die strategische Plattform, eine inhaltliche Begutachtungs- und Beratungsfunktion für das BMG.

Zielsetzung:

- Erfassung von Mängeln im Versorgungsnetz von Menschen mit seltenen Erkrankungen
- Setzen von Maßnahmen zum Ausgleich der Defizite bezüglich SE
- Verbesserung der medizinischen Versorgung auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen
- Informationsaustausch auf internationaler und nationaler Ebene

Maßnahmen:

Nach der Publikation der Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten im Bericht von Priv. Doz. Dr. Till Voigtländer aus dem Jahre 2012 wurde ein Nationaler Aktionsplan für SE entwickelt. Diese Koordinationsstelle ist bei der Umsetzung der Maßnahmen des NAP.se maßgeblich beteiligt. Wichtige Informationen zu den einzelnen Krankheitsgruppen innerhalb der seltenen Erkrankungen werden zur Verfügung gestellt.

7.2.2.3 Einrichtung und nachhaltige Unterstützung eines umfassenden Informationssystems (Orphanet)

Ausgangslage:

In Österreich existiert seit 2002 die nationale Version von Orphanet, genannt Orphanet Austria. Die Arbeitsgemeinschaft von Orphanet Austria setzt sich aus Kolleginnen und Kollegen der MUW und NKSE zusammen. Die Finanzierung läuft je zur Hälfte aus Projekten der EU und über das BMG. Jedoch ist eine Langzeitfinanzierung derzeit nicht garantiert.

Zielsetzung:

- Erweiterung der relevanten Informationen zu SE in der Datenbank und Fortführung einer kontinuierlichen Finanzierung von Orphanet Austria

Maßnahmen:

Die Schwerpunkte liegen auf der Erstellung eines Planes zur finanziellen Sicherung und zur Weiterführung und Ergänzung von Orphanet Austria.

7.2.3 Handlungsfeld 3:

Verbesserung der Diagnostik von seltenen Erkrankungen

Ausgangslage:

Im Bereich der Labordiagnostik treten folgende Problemfelder zutage: Es ergeben sich aufgrund hohen technischen Aufwandes erhöhte Untersuchungskosten. Die in diesem Gebiet erforderlichen Kompetenzen bei der Auswertung der Laborbefunde werden im Studium unzureichend erworben. Wegen der Seltenheit der Erkrankungen fehlt es an praktischer Erfahrung. Das Neugeborenencreening-Programm betreffend fehlt noch eine Kommission zur Überprüfung und Begutachtung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Für Patientinnen und Patienten mit langen Diagnosewegen existiert in der USA ein Modell namens „Undiagnosed Diseases Program“, bei dem ausgewählte Betroffene von Spezialistinnen und Spezialisten in einem dafür eingerichteten Zentrum bei einem einwöchigen Aufenthalt umfassend diagnostisch abgeklärt werden. Da in Österreich keine spezielle Anlaufstelle für Patientinnen und Patienten mit schwer diagnostizierbaren Erkrankungen eingerichtet ist, ergeben sich für die Betroffenen oft lange Diagnosewege, erfolglose Therapien und psychische Belastungen. Durch die häufigen, oft ergebnislosen Arztbesuche entstehen erhebliche Kosten.

Zielsetzung:

- Entwicklung von Qualitäts- und Leistungskriterien für medizinisch-diagnostische Laboratorien für seltene Erkrankungen
- Errichtung von Labors, die sich auf SE spezialisieren
- Ausarbeitung eines Konzeptes zur Finanzierung der diagnostischen Laboruntersuchungen
- Etablierung eines wissenschaftlichen Teams für das nationale Neugeborenencreening-Programm
- Entwerfen eines österreichischen „Undiagnosed Diseases Program“

Maßnahmen:

Für diagnostische Labore werden Leistungs- und Qualitätskriterien festgelegt und gegebenenfalls ergänzt. Es werden die notwendigen Qualifikationen für die Expertinnen und Experten im Bereich der Auswertung der Ergebnisse festgelegt. Dies betrifft auch die apparative Diagnostik. Nach einem Bewerbungs-, Begutachtungs- und Designationsverfahren ist die Realisierung von designierten Laboratorien vorgesehen, die auf einer Webseite aufgerufen werden können. Die Effektivität dieser Laboratorien wird

evaluiert. Die speziellen Laboratorien werden untereinander und mit Orphanet vernetzt. Ein Gremium für das Neugeborenencreening wird gegründet. Der Entwurf für ein österreichisches „Undiagnosed Diseases Program“ wird erstellt.

7.2.4 Handlungsfeld 4:

Verbesserung der Therapie und des Zugangs zu Therapien für von seltenen Erkrankungen Betroffene

Ausgangslage:

Auf internationaler Ebene ist man bemüht, durch verschiedene Initiativen einen besseren Zugang zu orphan drugs zu erlangen. Im Dokument „Seltene Erkrankungen in Österreich“ von Priv. Doz. Dr. Till Voigtländer werden in Bezug auf medikamentöse Therapien verschiedene Problemfelder angesprochen. Im niedergelassenen als auch im stationären Bereich ist die Verabreichung von orphan drugs mit hohen Preisen verbunden, welche aus den hohen Entwicklungskosten und der geringen Zahl an Patientinnen und Patienten resultieren. Die Zuständigkeit für die Finanzierung medizinischer Leistungen ist nicht einheitlich bundesweit geklärt, was teilweise einen Aufschub der Therapien zur Folge hat. Im Falle einer Nicht-Bewilligung von Leistungen fallen für die Betroffenen hohe private finanzielle Belastungen an.

Zielsetzung:

- Vernetzte, internationale Zusammenarbeit mit dem Ziel, die Finanzierung von orphan drugs zu gewährleisten
- Aufstellung der Preise benötigter Medikamente für Menschen mit SE
- Verfassen eines einheitlichen Leistungskatalogs auf Bundesebene für Heilbehelfe
- Sicherstellung einer bestmöglichen medikamentösen Therapie für Patientinnen und Patienten, die an einer SE leiden

Maßnahmen:

Fachleute wirken bei europäischen Kooperationsprojekten mit, um die Finanzierung medikamentöser Therapien zu garantieren. Die Kosten spezieller orphan drugs werden eruiert. Außerdem wird ein Team beauftragt, einen einheitlichen Leistungskatalog für Heilbehelfe zu erstellen. Kontinuierliche Besprechungen zwischen Ärztinnen und Ärzten, der Krankenversicherungen und Patientenvertreterinnen und -vertretern zum Informationsaustausch finden statt. Für die Genehmigung von orphan drugs und Heilbehelfen wird ein Kriterienkatalog erstellt, um die Sozialversicherungsträger bei Entscheidungen in Einzelfällen zu unterstützen.

7.2.5 Handlungsfeld 5:

Förderung der Forschung im Bereich seltener Erkrankungen

Ausgangslage:

Sowohl auf nationaler als auch auf internationaler Ebene ist man sehr bemüht, die Forschung zu unterstützen und voranzutreiben. Die Medizinischen Universitäten Wien, Innsbruck und Graz, die Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, die Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW) und die Ludwig Boltzmann Gesellschaft (LBG) sind in Österreich die Hauptträger der wissenschaftlichen medizinischen Forschung und Lehre. Finanziell gestützt werden die Forschungsprojekte von Förderinstituten, wie zum Beispiel dem Wissenschaftsfonds-FWF und der Österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft mbH (FFG).

Zielsetzung:

- Vermehrte Aufmerksamkeit auf europäische und österreichische Fördermöglichkeiten für SE richten
- Vernetzte Kooperation nationaler und internationaler Kompetenzzentren, um an gemeinsamen Förderprogrammen mitzuwirken

Maßnahmen

In Zusammenarbeit mit Fördereinrichtungen werden spezifische Informationen zu SE auf der Webseite der NKSE für Ausschreibungen zur Verfügung gestellt. Es sind Expertisezentren mit Forschungsschwerpunkten geplant. Darüber hinaus beteiligt sich Österreich an europäischen Forschungsprojekten.

7.2.6 Handlungsfeld 6:

Erweiterung des Wissens über und des Bewusstseins hinsichtlich seltene/r Erkrankungen

Ausgangslage:

In der Öffentlichkeit ist das Wissen bezüglich seltener Erkrankungen unzureichend. Obwohl Orphanet eine wichtige und zuverlässige Informationsquelle zu SE darstellt, mangelt es bei vielen Zielgruppen an ausreichenden und zugänglichen Informationen über orphan diseases. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen ist der Stellenwert der SE im Vergleich zu anderen häufigeren Krankheiten gering.

Zielsetzung:

- Erweiterung des Fachwissens zum Thema SE für alle im Gesundheitsbereich Arbeitenden
- Unterstützung der Patientinnen und Patienten durch Bereitstellung gruppenspezifischen Fachwissens und Erhöhung der Patientensicherheit
- Steigerung der Aufmerksamkeit für dieses Thema in der Öffentlichkeit

Maßnahmen:

Personen in Gesundheitsberufen erhalten gezielte Schulungen über medizinisches Grundwissen zu SE und spezifische Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen für Ärztinnen und Ärzte werden angeboten. Im Gesundheitsportal www.gesundheit.gv.at wird ein Bereich den seltenen Erkrankungen gewidmet. Zur Erhöhung der Patientensicherheit werden auch im Orphanet qualitätsgesicherte Informationen ständig hinzugefügt und vervollständigt. Im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit wird die Informationsvermittlung über seltene Erkrankungen verstärkt.

7.2.7 Handlungsfeld 7:

Verbesserung der epidemiologischen Kenntnisse im Kontext seltener Erkrankungen

Ausgangslage:

Sowohl international als auch national existiert kein einheitliches Erfassungssystem für SE. Daher können Inzidenz- und Prävalenzzahlen in Österreich nicht erfasst werden. Der Krankheitsverlauf, die klinischen Erscheinungsbilder und die Altersverteilung sind zurzeit nicht systematisch registriert und abrufbar. Um die Interoperabilität zu gewährleisten müssen verschiedene Aspekte (Anonymität, Wahrung der Patientenrechte, Einhaltung der Qualitätsstandards) berücksichtigt werden.

Zielsetzung:

- Entwicklung eines ausführlichen epidemiologischen Erfassungssystems für Patientinnen und Patienten mit einer seltenen Erkrankung
- Gewährleistung der Kompatibilität mit bereits vorhandenen internationalen und nationalen Systemen

Maßnahmen:

Bereits bestehende Patientenregister und Datenerfassungssysteme in Österreich werden ermittelt. Außerdem werden Rahmenbedingungen in rechtlicher, struktureller und finanzieller Hinsicht erfasst. Die Kompatibilität mit vorhandenen nationalen und internationalen Patientenregistern und Datenerfassungssystemen muss berücksichtigt

werden. Ein minimaler Datensatz wird entworfen und die Etablierung einer epidemiologischen Plattform zur Erhaltung der Qualität ist als weitere Maßnahme vorgesehen.

7.2.8 Handlungsfeld 8:

Einrichtung ständiger Beratungsgremien für seltene Erkrankungen beim BMG

Ausgangslage:

Der NKSE stehen zwei Gremien zur Seite. Die beiden Gremien sind mit unterschiedlichen Aufgaben betraut. Bei der Entwicklung des NAP.se nahm die Expertengruppe eine beratende Funktion ein. Die NKSE Dokumente wurden von der Expertengruppe reflektiert, debattiert und durch eigene Ideen ergänzt. Die Expertengruppe besteht unter anderem aus Vertreterinnen und Vertretern des BMG Sektion III, des Orphanet, des Sozialministeriums, der Selbsthilfegruppen und des Wissenschaftsministeriums sowie aus medizinischen Spezialistinnen und Spezialisten auf dem Gebiet der SE.

Dieses Gremium wurde 2014 von einem „Beirat für seltene Erkrankungen“ abgelöst.

Das zweite Gremium, die Strategische Plattform für SE, fungiert als Begutachtungs- und Reflexionsglied zwischen dem BMG, den Bundesländern und den Sozialversicherungsträgern. Sie besteht aus Vertreterinnen und Vertretern des BMG Sektion I und III, der HypoVereinsbank (HVB), der Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) und den Bundesländern.

Zielsetzung:

- Ständige Existenz beider Gremien
- Nationaler Beirat: Permanentes Anbieten von Fachwissen in Bezug auf Forschung und Praxis
- Strategische Plattform: Unterstützung der NKSE-Dokumente

Maßnahmen:

Sowohl der Beirat für seltene Erkrankungen als auch die Strategische Plattform für SE wird dauerhaft etabliert. Der Beirat unterstützt als beratendes Gremium die Umsetzung des NAP.se und stellt Informationen zu SE den Einrichtungen und Interessenvertretungen zur Verfügung. Auch die Strategische Plattform unterstützt die Umsetzung des NAP.se.

7.2.9 Handlungsfeld 9:

Anerkennung der Leistungen der Selbsthilfe

Ausgangslage:

Aufgrund der kleinen Fallzahlen und der Verschiedenartigkeit der seltenen Erkrankungen stellt der Zusammenschluss zu Selbsthilfegruppen im nationalen Kontext ein Problem dar. Viele Patientinnen, Patienten und Angehörige wollen sich mit anderen Betroffenen austauschen. 2011 wurde der Verein „Pro Rare Austria-Allianz für seltene Erkrankungen“ ins Leben gerufen, um Ansprechpartner für Menschen mit seltenen Krankheiten zu sein. Die langen Latenzzeiten zur genauen Diagnose werden oft als psychischer Leidensweg empfunden. Selbsthilfegruppen dienen den Betroffenen als stützende Säule in belastenden Lebenssituationen und fungieren als Wegbegleiter durch das Gesundheits- und Sozialsystem. Der Austausch von Informationen, die Vernetzung und die sozialen Kontakte innerhalb der Selbsthilfegruppen bewirken eine Verbesserung der Lebenssituation. Die Finanzierungsstrukturen und die Fördermöglichkeiten der Selbsthilfegruppen sind in Österreich nicht gesetzlich geregelt. Selbsthilfeorganisationen werden bei wichtigen Beschlüssen und Entwicklungen nicht mit eingebunden und haben wenig Mitspracherecht, obwohl sie über einen spezialisierten Wissensschatz zu spezifischen seltenen Erkrankungen und weitreichende Erfahrung verfügen.

Zielsetzung:

- Errichtung von Anlaufstellen für Personen mit SE, für die keine Selbsthilfegruppe existiert
- Definieren der Bedeutung von Selbsthilfegruppen
- Garantie einer dauerhaften Finanzierung
- Wertschätzung des Wissens und der Erfahrungen von Betroffenen und deren Angehörigen und Mitsprache bei wesentlichen Entscheidungsschritten
- Steigerung des Ansehens der Selbsthilfegruppen in der Bevölkerung

Maßnahmen:

Eine österreichische Dachorganisation der Selbsthilfegruppen von Menschen mit SE wird ins Leben gerufen. Für die Finanzierung von Selbsthilfegruppen werden Rahmenbedingungen und Mindeststandards festgelegt. Vertreterinnen und Vertreter der Selbsthilfeorganisationen werden in Entscheidungsfragen miteinbezogen. Die Öffentlichkeitsarbeit in Form von Medienberichten und Veranstaltungen wird ausgebaut.(108)

8 Zukunftsprognose

Obwohl „seltene Erkrankungen“ selten, Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen aber zahlreich sind, haben sie das gleiche Recht auf die frühzeitige Versorgung mit sicheren und wirksamen Arzneimitteln wie Patientinnen und Patienten, die von einer häufigen Krankheit betroffen sind. Politik, Krankenkassen und Pharmaindustrien stehen großen Herausforderungen gegenüber, die gesundheitliche Versorgung auch dieses Patientenkollektivs zu garantieren.

Der Bedarf an orphan drugs ist aufgrund von meist fehlenden Therapiealternativen für die Betroffenen groß. Unter üblichen Marktbedingungen erscheint es der Pharmaindustrie jedoch teilweise wenig attraktiv, die Forschung und Herstellung von orphan drugs zu forcieren, da der Umsatz dieser Medikamente die anfallenden Kosten für die Entwicklung und Produktion nicht decken würde. Um dennoch eine frühzeitige und ausreichende Verfügbarkeit zu gewährleisten, wurde auf europäischer Ebene eine Verordnung (EG) 141/2000 herausgegeben, die Anreize und Erleichterungen für die Erforschung, Entwicklung und den Vertrieb von orphan drugs beinhaltet.

Ein Arzneimittel erhält laut Verordnung den orphan drugs-Status, wenn...

- ...das Medikament zur Behandlung einer lebensbedrohlichen oder zu einer dauerhaften Behinderung führenden Krankheit bestimmt ist
- ...nicht mehr als 5 von 10 000 Personen davon betroffen sind
- ...das Medikament aufgrund von zu geringen Patientenzahlen sich wirtschaftlich nicht rentieren würde
- ...das Medikament den Betroffenen einen erheblichen Nutzen bringt und keine andere wirksame Therapiemöglichkeit zur Verfügung steht.

Erfüllt ein Medikament diese Kriterien, wird ein Antrag auf Ausweisung gestellt und von einem Ausschuss geprüft. Das Genehmigungsverfahren des Antrages wird erleichtert und beschleunigt, die Zulassungsgebühren werden ermäßigt. Einen besonders attraktiven Anreiz stellt das Marktexklusivitätsrecht für die Dauer von 10 Jahren dar. In diesem Zeitraum wird kein weiterer Antrag eines ähnlichen Arzneimittels genehmigt. Diese Verordnung hat besonders bei kleinen und mittleren Pharmabetrieben Resonanz gefunden, was zur Folge hatte, dass die Forschung und Herstellung von orphan drugs forciert wurde.

(109)

Da seltene Erkrankungen vor allem im Kindesalter manifest werden, wurde als zusätzlicher Anreiz für die Entwicklung von orphan drugs für Kinder das Marktexklusivitätsrecht von 10 auf 12 Jahre erweitert. (110) Die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen von Medikamenten können bei Kindern nicht mit denen von Erwachsenen gleichgesetzt werden. Aufgrund des kindlichen Organismus sind spezielle Arzneimittelprüfungen bei Kindern und Jugendlichen erforderlich, um die richtige Dosis und Wirkungsweise zu finden. OKIDS, ein 2013 gegründetes österreichisches Forschungsnetzwerk, hat es sich zum Ziel gesetzt, Studien zur Arzneimittelentwicklung für Kinder und Jugendliche zu unterstützen, um zukünftig Medikamente speziell für Kinder zu entwickeln. (111)

In den letzten Jahren wurden bereits wichtige Schritte zur Verbesserung der Situation Betroffener gesetzt, die in Zukunft fortgesetzt werden.

9 Material und Methoden

Die Informationen und Abbildungen zum theoretischen Teil meiner Arbeit bezog ich aus diversen Fachbüchern, die mir in der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz zur Verfügung standen, sowie aus medizinischen Newslettern und Fallberichten. Außer den gedruckten Werken bediente ich mich fachspezifischer Datenbanken („Pubmed“, „Orphanet“, „OMIM“, „GARD“) und medizinischer Artikel im Internet.

Für den empirischen Teil der Arbeit erstellte ich einen Fragebogen, welcher für niedergelassene und im Krankenhaus tätige Pädiaterinnen und Pädiater konzipiert wurde. Der Fragebogen verfolgte das Ziel, den aktuellen Wissensstand der Teilnehmerinnen und Teilnehmer über seltene Krankheiten zu eruieren. Die Antworten wurden am 21. November 2014 auf der Kinder- und Jugendabteilung in Leoben im Rahmen einer internen Fortbildung erhoben. Im Anschluss erfolgte die Analyse und Auswertung des Fragebogens.

10 Diskussion

Diese Arbeit geht der Frage nach, ob es möglich ist, durch Forcierung des Wissens über seltene Erkrankungen diese mehr im Bewusstsein der Ärztinnen und Ärzte zu verankern und damit durch Umgehen von Fehldiagnosen schneller den Weg zur richtigen Diagnose zu finden.

Eine Reihe von Spezialistinnen und Spezialisten, die sich diesem Thema schon seit Jahren widmen, haben unter anderem mit der Erstellung eines Aktionsplanes bereits viele wichtige Schritte zur Verbesserung der Situation betroffener Patientinnen und Patienten gesetzt. Dennoch wird aus dem Fragebogen ersichtlich, dass die Kenntnisse der Ärztinnen und Ärzte über orphan diseases sehr uneinheitlich sind.

Wie die Auswertung des Fragebogens zeigt, wird die Häufigkeit von seltenen Erkrankungen unterschätzt. Orphan diseases treten fünfmal so häufig auf, als von über 70% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer angenommen wird. Hinter Symptomen, die eine häufige Krankheit vermuten lassen, verstecken sich mitunter auch seltene Erkrankungen. Ist dies der Fall, wird diese Krankheit zwar oftmals richtig diagnostiziert, aber nicht den seltenen Erkrankungen zugeordnet oder anderenfalls die Erkrankung fehldiagnostiziert.

Besonders im Bereich der Pädiatrie ist es wichtig, sich vor Augen zu führen, dass Patientinnen und Patienten mit seltenen Krankheiten vermehrt im Kindesalter einer Ärztin bzw. einem Arzt vorgestellt werden. Pädiaterinnen und Pädiater besitzen berufsbedingt ein breitgefächertes Wissen. Da es jedoch über 7 000 seltene Erkrankungen gibt, kann nicht

jede Ärztin bzw. jeder Arzt Spezialistin oder Spezialist für jede dieser mehr als 7 000 Krankheiten sein. In der Praxis sind häufig mehrere Ärztinnen und Ärzte bei der Suche nach der richtigen Diagnose involviert. Auf diesem oftmals langen Diagnoseweg stellt das Internet in Form von speziellen Internettools und Datenbanken eine wertvolle Diagnosehilfe dar. Die Auswertung des Fragebogens bringt zutage, dass zwar 63% der Befragten Datenbanken zum Thema seltene Erkrankungen bekannt sind, jedoch können nur 6 von 24 Teilnehmerinnen und Teilnehmer konkrete Datenbanken nennen und nehmen diese zur Diagnosefindung und für Therapiemöglichkeiten auch in Anspruch.

Die Anzahl von lediglich 24 Befragten stellt nur eine repräsentative Stichprobe dar. Daher können die Ergebnisse nicht auf die gesamte Ärzteschaft übertragen werden. Trotzdem bestätigt die Auswertung des Fragebogens das „Image“ der seltenen Erkrankungen als Waisenkinder der Medizin.

Es war mir ein Anliegen, über Erkrankungen zu recherchieren, mit denen ich bereits in meiner Ferialtätigkeit als Behindertenbetreuerin konfrontiert war. Während der Literatursuche legten sich mir Steine in den Weg. Bei einigen Veröffentlichungen wurde mir der freie Zugang verwehrt. Sie sind nur über kostenpflichtige Anmeldungen verfügbar. Daher wick ich zum Teil auf andere interessante seltene Erkrankungen aus.

Die Auswertungsdaten sprechen dafür, dass die Integration der seltenen Erkrankungen im klinischen Alltag noch nicht flächendeckend stattgefunden hat. Der Schwerpunkt der medizinischen Ausbildung fokussiert sich auf häufig auftretende Erkrankungen, welche in der Praxis schnell und sicher diagnostiziert werden können. Seltene Erkrankungen jedoch werden in der Aus- und Weiterbildung bis jetzt vernachlässigt. Daraus ergibt sich die Forderung, dass sowohl in der Ausbildung der Ärztinnen und Ärzte sowie bei Weiter- und Fortbildungen vermehrtes Basiswissen zu seltenen Erkrankungen vermittelt und die Sensibilität in diesem Bereich geschult werden sollte, um ein höheres Qualitätsniveau zu erreichen. Auf die Nutzung von Datenbanken zu diesem Thema sollte als wichtiges Element zum Auffinden korrekter „Patientenpfade“ in Zukunft mehr Augenmerk gelegt werden. Die Etablierung einer österreichweiten Anlaufstelle für Ärztinnen und Ärzte sowie für Patientinnen und Patienten, die an einer SE leiden, wäre wünschenswert, um die Wahrscheinlichkeit für eine frühere Diagnosestellung zu erhöhen. Um den Stellenwert der seltenen Erkrankungen anzuheben und damit orphan diseases sichtbarer zu machen, sollten in Österreich Forschungsprojekte zu diesem Thema ausgebaut werden. Die Vernetzung mittels einheitlicher Kodierungs- und Dokumentationssysteme stellt einen weiteren Schritt zur schnelleren Diagnosefindung dar.

11 Literaturverzeichnis

- (1) Orphanet. über Orphanet [Internet]. 2015; Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=DE. Accessed Apr 2, 2015.
- (2) Eurordis. Rare Diseases Europe [Internet]. 2012; Available at: www.eurordis.org/de/content/was-ist-eine-seltene-krankheit. Accessed Jan 3, 2015.
- (3) NAMSE-Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Handlungsfelder, Empfehlungen und Maßnahmenvorschläge [Internet]. 2013; Available at: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/N/NAMSE/Nationaler_Aktionsplan_fuer_Menschen_mit_Seltenen_Erkrankungen_-_Handlungsfelder_Empfehlungen_und_Massnahmenvorschlaege.pdf. Accessed Jan 15, 2015.
- (4) Eurordis. Rare Diseases: Understanding this Public Health Priority [Internet]. 2005; Available at: www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf. Accessed Jan 6, 2015.
- (5) Orphanet Austria. [Internet]. 2009; Available at: <http://www.orphanet-austria.at/startseite.html>. Accessed Feb 1, 2015.
- (6) Orphanet. Orphan Drugs [Internet]. 2015; Available at: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs.php?lng=DE>. Accessed Feb 1, 2015.
- (7) OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). [Internet]. 2015; Available at: <http://omim.org/>. Accessed Jan 20, 2015.
- (8) GARD (Genetic and Rare Diseases Information Center). [Internet]. 2015; Available at: <http://rarediseases.info.nih.gov/gard>. Accessed Feb 2, 2015.
- (9) Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. Numerische Aberrationen. Humangenetik. 7th ed. München, Würzburg: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 180-184.
- (10) Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. Begrifflichkeiten. Humangenetik. 7th ed. München, Würzburg: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 240-306.
- (11) Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. Multifaktorielle Merkmale und Erkrankungen. Humangenetik. 7th ed. München, Würzburg: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 307-310.
- (12) Berner R, Bialek R, Borte M, Forster J, Heininger U, Liese JG, Nadal D, Roos R, Scholz H. Infektiologische Grundbegriffe. DGPI Handbuch; Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6th ed. Dresden: Georg Thieme Verlag; 2013. p. 32-33.
- (13) Berner R, Bialek R, Borte M, Forster J, Heininger U, Liese JG, Nadal D, Roos R, Scholz H. Infektionsprävention. DGPI Handbuch; Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6th ed. Dresden: Georg Thieme Verlag; 2013. p. 48.

- (14) Buselmaier W, Tariverdian G. Kongenitale Infektionen. Humangenetik. 4th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 266-267.
- (15) Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F. Grundlagen der Onkologie. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 4th ed. Heidelberg, Dortmund, Sinzheim, Mainz: Springer-Verlag; 2014. p. 1501-1505.
- (16) Forschen heilt Krebs. Häufigkeit von Kinder-Krebs [Internet]. 2008; Available at: http://www.forschenheiltkrebs.eu/public/html_dt/2_krebs_kinder_jugendliche/haeufigkeit_von_kinderkrebs.html. Accessed Jan 12, 2015.
- (17) Hiddemann W, Bartram CR. Pädiatrische Tumore. Die Onkologie. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 1481-1523.
- (18) Wahn U, Seger R, Wahn V, Holländer GA. Rheumatisches Fieber. Pädiatrische Allergologie und Immunologie. 4th ed. Berlin, Zürich, Schwedt, Basel: URBAN&FISCHER; 2005. p. 760-761.
- (19) Wahn U, Seger R, Wahn V, Holländer GA. Lyme-Arthritis. Pädiatrische Allergologie und Immunologie. 4th ed. Berlin, Zürich, Schwedt, Basel: URBAN&FISCHER; 2005. p. 783-784.
- (20) Wahn U, Seger R, Wahn V, Holländer GA. Spondylarthritiden im Kindesalter. Pädiatrische Allergologie und Immunologie. 4th ed. Berlin, Zürich, Schwedt, Basel: URBAN&FISCHER; 2005. p. 792-795.
- (21) Wahn U, Seger R, Wahn V, Holländer GA. Vaskulitiden. Pädiatrische Allergologie und Immunologie. 4th ed. Berlin, Zürich, Schwedt, Basel: URBAN&FISCHER; 2005. p. 826-848.
- (22) Mumenthaler M, Mattle H. Morbus Fabry. Neurologie. 12th ed. Zürich, Bern: George Thieme Verlag; 2008. p. 253.
- (23) Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry disease - often seen, rarely diagnosed. Deutsches Ärzteblatt International 2009 Jun;106(26):440-447.
- (24) Mumenthaler M, Mattle H. Morbus Fabry. Neurologie. 12th ed. Zürich, Bern: George Thieme Verlag; 2008. p. 253-254.
- (25) Orphanet. Fabry-Syndrom [Internet]. 2012; Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=324. Accessed Jan 15, 2015.
- (26) Germain DP. Fabry disease: recent advances in enzyme replacement therapy. Expert opinion on investigational drugs 2002 Okt;11(10):1467-1476.
- (27) Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. Neurolipidosen - Morbus Fabry. Pädiatrie. 3rd ed. Bonn, Kiel, Hamburg, Mainz: Springer-Verlag; 2007. p. 331.

- (28) Enzymmangel. Symptome des Morbus Fabry [Internet]. 2012; Available at: <http://enzymmangel.at/morbus-fabry/symptome>. Accessed Sep 21, 2015.
- (29) Schoser BGH. Glykogenspeichererkrankung Typ 2 - Morbus Pompe. Aktuelle Neurologie 2007 Jun 6;34(5):283-290.
- (30) Enzymmangel. Krankheitsbild des Morbus Pompe [Internet]. 2012; Available at: <http://enzymmangel.at/morbus-pompe>. Accessed Sep 21, 2015.
- (31) Speer Ch, Gahr M. Glykogenose Typ 2 - (Morbus Pompe). Pädiatrie. 4th ed. Würzburg, Dresden: Springer-Verlag; 2013. p. 86.
- (32) Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. Glykogenosen IIa (Morbus Pompe) und IIb (Danon disease). Pädiatrie. 3rd ed. Bonn, Kiel, Hamburg, Mainz: Springer-Verlag; 2007. p. 304-305.
- (33) Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2006 Sep 7;1(34).
- (34) Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, Harutyunyan KG, Thaller C, Peterson LE, McPherson JD, Gibbs RA, White LD, Hefner M, Davenport SL, Graham JM, Bacino CA, Glass NL, Towbin JA, Craigen WJ, Neish SR, Lin AE, Belmont JW. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. American Journal of Human Genetics 2006 Feb;78(2):303-314.
- (35) Faulborn J, Gruber A. Iriskolobom, angeboren [Internet]. 2004; Available at: <http://e-learning.studmed.unibe.ch/augenheilkunde/systematik/aderhaut/iriskolobom.html>. Accessed Sep 21, 2015.
- (36) Laschat M. Anesthesia recommendations for patients suffering from CHARGE syndrome. Orphananesthesia 2011 Mar.
- (37) Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. Osteogenesis Imperfecta. Pädiatrie. 3rd ed. Bonn, Kiel, Hamburg, Mainz: Springer-Verlag; 2007. p. 1645-1647.
- (38) Orphanet. Osteogenesis Imperfecta [Internet]. 2007; Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=666. Accessed Jan 5, 2015.
- (39) Orphanet. Menkes-Syndrom [Internet]. 2011; Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=565. Accessed Jan 2, 2015.
- (40) Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. Menkes-Syndrom. Pädiatrie. 3rd ed. Bonn, Kiel, Hamburg, Mainz: Springer-Verlag; 2007. p. 928.
- (41) Ghosh S, Chaudhuri S. Menkes kinky hair syndrome: A case report. Dermatology Online Journal 2012 Nov 15;18(11).

- (42) Orphanet. Goldenhar-Syndrom [Internet]. 2005; Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=374. Accessed Dec 28, 2014.
- (43) Kokavec R. Goldenhar Syndrome With Various Clinical Manifestations. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2006;43(5):628-634.
- (44) Rosa RF, Silva AP, Goetze TB, Bier Bde A, Almeida ST, Paskulin GA, Zen PR. Ear abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2011 Jul-Aug;77(4):455-460.
- (45) Mainz J, Zada SM, Gottschall R, Steenbeck J, Hübler A, Ritschel C, Seidel J, Zintl F. Goldenhar-Syndrom mit Aplasie des rechten oberen und mittleren Lungenlappens. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2008 Jun;156(6):574-577.
- (46) Faulborn J, Gruber A. Dermioide bei Kindern [Internet]. 2004; Available at: <http://e-learning.studmed.unibe.ch/augenheilkunde/systematik/kinderophth/dermoid.html>. Accessed Sep 23, 2015.
- (47) Wissensbasis. Goldenhar-Syndrom [Internet]. 2014; Available at: <http://lasaludfamiliar.com/wissensbasis/verschieden/goldenhar-syndrom.php>. Accessed Jan 23, 2015.
- (48) Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. Schwere kongenitale Neutrozytopenie (Kostmann-Syndrom). *Pädiatrie*. 3rd ed. Bonn, Kiel, Hamburg, Mainz: Springer-Verlag; 2007. p. 1250.
- (49) Berniczey-Royko A, Chalas R, Mitura I, Nagy K, Prussak E. Medical and dental management of Alagille syndrome: a review. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 2014 Mar 24;20:476-480.
- (50) Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010 Jun;50(6):580-586.
- (51) Blessing J, Blessing F, Hehmann L. Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung: Alagille-Syndrom infolge einer Mutation im JAG1-Gen [Internet]. 2011; Available at: <http://www.labor-blessing.de/files/pdf/HG/Alagille-Syndrom-22.02.11.pdf>. Accessed Feb 22, 2015.
- (52) Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *Journal of Medical Genetics* 1997 Feb;34(2):152-157.
- (53) Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. Syndromale Gallengangshypoplasie (Alagille-Syndrom). *Pädiatrie*. 3rd ed. Bonn, Kiel, Hamburg, Mainz: Springer-Verlag; 2007. p. 984-985.
- (54) Speer Ch, Gahr M. Umgang mit Patienten und Eltern. *Pädiatrie*. 3rd ed. Würzburg, Dresden: Springer-Verlag; 2013. p. 12.

- (55) Fegert JM, Eggers Ch, Resch F. Reye-Syndrom. Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters. 2nd ed. Ulm, Essen, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 381.
- (56) Marre R, Mertens T, Trautmann M, Zimmerli W. Reye-Syndrom. Klinische Infektiologie. 2nd ed. Stuttgart: URBAN&FISCHER; 2007. p. 772.
- (57) Kuntz E, Kuntz HD. Reye syndrome. Hepatology. 3rd ed. Wetzlar: Springer-Verlag; 2008. p. 279.
- (58) Mayatepek E. Reye-Syndrom. Pädiatrie. 1st ed. Düsseldorf: URBAN&FISCHER; 2007. p. 592.
- (59) Nicolai T. Hepatische Erkrankungen - Reye-Syndrom. Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2004. p. 78.
- (60) Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. Arthritis and Rheumatism 2004 Feb;50(2):607-612.
- (61) McKusick VA. Muckle-Wells syndrome [Internet]. 1986; Available at: <http://www.omim.org/entry/191900>. Accessed Mar 25, 2015.
- (62) Wiegand G, Amon O, Niethammer D, Dannecker GE. Muckle-Wells-Syndrom als rheumatische Differentialdiagnose. Monatsschrift Kinderheilkunde 2003 Apr;151(4):416-421.
- (63) Genetics Home Reference. Muckle-Wells syndrome [Internet]. 2008; Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/muckle-wells-syndrome>. Accessed Mar 25, 2015.
- (64) Orphanet. Muckle-Wells-Syndrom [Internet]. 2005; Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=575. Accessed Mar 25, 2015.
- (65) Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F. Muckle-Wells Syndrom. Pädiatrie. 1st ed. Bonn, Kiel, Hamburg, Mainz: Springer-Verlag; 2000. p. 784.
- (66) Golpe R, Marin B, Alonso M. Lemierre's syndrome (necrobacillosis). Postgraduate Medical Journal 1998 Feb 11;75(881):141-144.
- (67) Reiß M. Lemierre-Syndrom. Facharztwissen HNO-Heilkunde. 1st ed. Radebeul: Springer-Verlag; 2009. p. 494.
- (68) Schahab C. Lemierre-Syndrom: Ein teilweise "vergessenes", aber nicht verschwundenes Krankheitsbild. Swiss Medical Forum 2012;12(19):386-388.
- (69) Lai C, Vummidi DR. Lemierre's Syndrome. The New England Journal of Medicine 2004 Apr 15;350(16).
- (70) Sagowski C, Koch U. Lemierre syndrome: thrombosis of the internal jugular vein after tonsillectomy. HNO 2004 Mar;52(3):251-254.

- (71) Kuhlmann U, Walb D, Böhler J, Luft FC. TINU-Syndrom. Nephrologie. 5th ed. Stuttgart, Wiesbaden, Berlin: George Thieme Verlag; 2008. p. 417-418.
- (72) Sinnamon KT, Courtney AE, Harron C, O'Rourke DM, Mullan RN. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: epidemiology, diagnosis and management. *Clinical Kidney Journal* 2008 Feb;1(2):112-116.
- (73) Hausler U, Guminski B, Helmchen U, Kisters K, Heinz C, Braun J. Tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU) syndrome: A relatively rare rheumatological differential diagnosis with unexplained uveitis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2013 Mai;72(4):393-397.
- (74) Speer Ch, Gahr M. Fanconi-Anämie. Pädiatrie. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 605.
- (75) Orphanet. Fanconi-Anämie [Internet]. 2011; Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=84. Accessed Mar 3, 2015.
- (76) Buselmaier W, Tariverdian G. Fanconi-Anämie. Humangenetik. 4th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 165-166.
- (77) Berlit P. Lennox-Gastaut-Syndrom. Klinische Neurologie. 3rd ed. Essen: Springer-Verlag; 2011. p. 850-851.
- (78) Genetics Home Reference. Lennox-Gastaut-Syndrom [Internet]. 2010; Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/lennox-gastaut-syndrome>. Accessed Feb 25, 2015.
- (79) Orphanet. Lennox-Gastaut-Syndrom [Internet]. 2007; Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=DE&Expert=2382. Accessed Feb 25, 2015.
- (80) Mansouri Nejad SE, Yazdan Panah MJ, Tayyebi Meibodi N, Ashraf Zadeh F, Akhondian J, Beiraghi Toosi M, Eslamieh H. Griscelli syndrome: a case report. *Iranian Journal of Child Neurology* 2014 Autumn;8(4):72-75.
- (81) Kharkar V, Pande S, Mahajan S, Dwiwedi R, Khopkar U. Griscelli syndrome: a new phenotype with circumscribed pigment loss? *Dermatology Online Journal* 2007 Mai 1;13(2):17.
- (82) Ariffin H, Geikowski A, Chin TF, Chau D, Arshad A, Abu Bakar K, Krishnan S. Griscelli syndrome. *The Medical Journal of Malaysia* 2014 Aug;69(4):193-194.
- (83) Fusco F, Pescatore A, Steffann J, Royer G, Bonnefont JP, Ursini MV. Clinical Utility Gene Card for: incontinentia pigmenti. *European Journal of Human Genetics* 2013 Jul;21(7).
- (84) Marques GF, Tonello CS, Sousa JM. Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a rare X-linked genodermatosis. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2014 Mai-Jun;89(3):486-489.

- (85) Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002 Aug;47(2).
- (86) Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf HC, Landthaler M. Incontinentia pigmenti. *Dermatologie und Venerologie*. 5th ed. München, Lübeck, Regensburg: Springer-Verlag; 2005. p. 1203.
- (87) Schmeling H, Wohlrab J, Mathony K, Gaber G, Lieser U, Burdach S, Horneff G. Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger, Fallbericht. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001 Jan;149(1):41-44.
- (88) National Institute of Neurological Disorders and Stroke. NINDS Incontinentia Pigmenti Information Page [Internet]. 2009; Available at: http://www.ninds.nih.gov/disorders/incontinentia_pigmenti/incontinentia_pigmenti.htm. Accessed Apr 1, 2015.
- (89) Chandran S, Ari D. Pentalogy of Cantrell: An Extremely Rare Congenital Anomaly. *Journal of Clinical Neonatology* 2013 Apr-Jun;2(2):95-97.
- (90) Jafarian AH, Omidi AA, Fazel A, Sadeghian H, Joushan B. Pentalogy of Cantrell: a case report. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2011 Jan;16(1):105.
- (91) van Hoorn JHL, Moonen RMJ, Huysentruyt CJR, van Heurn LWE, Offermans JPM., Mulder ALM. Pentalogy of Cantrell: two patients and a review to determine prognostic factors for optimal approach. *European Journal of Pediatrics* 2008 Jan;167(1):29-35.
- (92) Digweed M, Reis A, Sperling K. Nijmegen breakage syndrome: consequences of defective DNA double strand break repair. *Bioessays* 1999 Aug;21(8):649-656.
- (93) Varon R, Demuth I, Digweed M. Nijmegen Breakage Syndrome [Internet]. 2014; Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1176/#_ncbi_dlg_citbx_NBK1176. Accessed Mai 15, 2015.
- (94) Digweed M, Sperling K. Nijmegen breakage syndrome: clinical manifestation of defective response to DNA double-strand breaks. *DNA Repair (Amst)* 2004 Aug-Sep;3(8-9):1207-1217.
- (95) Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Baginska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012 Feb 28;7(13).
- (96) Sharathkumar AA, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008 Nov;14(6):1269-1280.
- (97) Dittus C, Streiff M, Ansell J. Bleeding and clotting in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World Journal of Clinical Cases* 2015 Apr 16;3(4):330-337.

- (98) Orphanet. Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie [Internet]. 2010; Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=de&Expert=774. Accessed Mai 18, 2015.
- (99) Jira PE, Waterham HR, Wanders RJ, Smeitink JA, Sengers RC, Wevers RA. Smith-Lemli-Opitz syndrome and the DHCR7 gene. *Annals of Human Genetics* 2003;67(3):269-280.
- (100) Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS). *Humangenetik*. 7th ed. München, Würzburg: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 481.
- (101) Nowaczyk MJ, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history and epidemiology. *American Journal of Medical Genetics Part C, Seminars in Medical Genetics* 2012 Nov 15;160(4):250-262.
- (102) Speer Ch, Gahr M. *Stoffwechselerkrankungen. Pädiatrie*. 3rd ed. Würzburg, Dresden: Springer-Verlag; 2009. p. 114.
- (103) Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz. Orphan Drugs [Internet]. 2015; Available at: <http://www.interpharma.ch/medikamente/1608-orphan-drugs>. Accessed Aug 20, 2015.
- (104) Voigtländer T, Kerbl R, Gobara S, Promussas I. Newsletter Nr. 21 / 2014. *Politische Kindermedizin* 2014 Sep;21:2-5.
- (105) Ladurner J, Voigtländer T, Freiburger I, Gombocz M, Unterberger U. Gesundheit Österreich GmbH - Nationale Koordinationsstelle seltene Erkrankungen NKSE [Internet]. 2015; Available at: <http://www.goeg.at/de/Bereich/Koordinationsstelle-NKSE.html>. Accessed Aug 14, 2015.
- (106) Medizinische Universität Wien. Nationaler Aktionsplan für seltene Erkrankungen [Internet]. 2015; Available at: https://www.meduniwien.ac.at/homepage/news-und-topstories/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=5574&cHash=8432937ee4137723f12ff00c1ac810f2. Accessed Aug 1, 2015.
- (107) Püspök R, Kerbl R, Promussas I, Waldhauser F, Grois N. Newsletter Nr. 23 / 2015. *Politische Kindermedizin* 2015 Mar;23:6-7.
- (108) Nationalen Koordinationsstelle für Seltene Erkrankungen (NKSE) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Nationaler Aktionsplan für seltene Erkrankungen NAP.se / 2014-2018 [Internet]. 2015; Available at: http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/7/6/1/CH1075/CMS1424876546854/nap_selteenerkrankungen_2015.pdf. Accessed Jul 10, 2015.
- (109) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTES UND DES RATES über Arzneimittel für seltene Leiden. *Amtsblatt der Europäischen Union* 2000 Jan 22;141(16.12.1999).
- (110) Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr.

1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Amtsblatt der Europäischen Union 2006 Dec 27;1901(12.12.2006).

(111) APA-OTS. Bedeutung von Medikamentenstudien für Kinder und Jugendliche [Internet]. 2015; Available at:

http://www.ots.at/presseaussendung/OTS_20151202_OTS0236/bedeutung-von-medikamentenstudien-fuer-kinder-und-jugendliche-bild. Accessed Dec 28, 2015.

12 Anhang

Fragebogen zur Diplomarbeit: „Orphan Diseases“

Im Rahmen meiner Diplomarbeit zum Thema „Orphan Diseases: Seltene Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ an der Medizinischen Universität Graz möchte ich Sie bitten, die folgenden Fragen nach Möglichkeit zu beantworten.

Die Umfrage ist selbstverständlich anonym, freiwillig und die Daten werden vertraulich behandelt.

1. Geschlecht: <input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich	2. Ausbildungsstand <input type="radio"/> Assistenzarzt <input type="radio"/> Facharzt
3. Wie viele Jahre Berufserfahrung bringen Sie im pädiatrischen Bereich mit?	<input type="radio"/> unter 5 Jahre <input type="radio"/> 5 – 10 Jahre <input type="radio"/> 10 – 20 Jahre <input type="radio"/> über 20 Jahre
4. Tätigkeitsbereich <input type="radio"/> Kinder- und Jugendabteilung <input type="radio"/> niedergelassener Kinderarzt	
5. Kennen Sie die Definition von „seltener Erkrankung“?	<input type="radio"/> 1 : 100 <input type="radio"/> 1 : 200 <input type="radio"/> 1 : 500 <input type="radio"/> 1 : 1000 <input type="radio"/> 1 : 2000 <input type="radio"/> 1 : 5000 <input type="radio"/> 1 : 10.000
6. Wie viele „seltene Erkrankungen“ gibt es Ihrer Meinung nach? _____	

<p>7. Für wie viel Prozent dieser Erkrankungen schätzen Sie gibt es Therapiemöglichkeiten, die zu einer signifikanten Verbesserung des Krankheitsverlaufes führen?</p> <p>_____</p>	
<p>8. Können Sie EINE Therapie nennen?</p> <p>.....</p>	
<p>9. Mit welchen seltenen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter wurden Sie bereits in der Praxis konfrontiert?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • _____ • _____ • _____ • _____ • _____ • _____ • _____
<p>10. Woher beziehen Sie wichtige Informationen, wenn Sie sich bei der Diagnosestellung nicht sicher sind?</p>	<p><input type="checkbox"/> Fachliteratur</p> <p><input type="checkbox"/> Kollegen</p> <p><input type="checkbox"/> Internet</p> <p><input type="checkbox"/> Datenbanken</p> <p><input type="checkbox"/> _____</p> <p><input type="checkbox"/> _____</p>
<p>11. Wer ist Ihr erster Ansprechpartner, wenn Sie KEINE Diagnose stellen können?</p> <p>_____</p>	
<p>12. Kennen Sie auch Datenbanken für Ärzte, die sich mit seltenen Erkrankungen beschäftigen?</p>	<p><input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p>
<p>Wenn ja, welche?</p> <p>Haben Sie diese schon genutzt?</p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>	<ul style="list-style-type: none"> • _____ • _____ • _____ • _____