



Vorläufiger Lenkungsausschuss des geplanten  
Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSE Ulm)



An den Vorstand des Universitätsklinikums Ulm

An den Vorstand der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

## **Bildung eines Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSE) Ulm: Konzept und Antrag** **Gliederung**

1. Einleitung
2. Europäische Vorgaben zur Verbesserung der Situation von Menschen mit Seltene Erkrankungen (SE)
3. Konsequenzen für Ulm
4. Krankheitsbezogene Kompetenzbereiche
5. Strukturen des ZSE zur Umsetzung der Ulmer Kompetenzen
  - 5.1 Kontaktstelle
  - 5.2 Am ZSE Ulm beteiligte klinische Einrichtungen
  - 5.3 Boards für die Ulmer Kompetenzbereiche
  - 5.4 Nicht-ärztliche Gesundheitseinrichtungen
  - 5.5 Am ZSE beteiligte Einrichtungen mit Beratungstätigkeit
  - 5.6 Einrichtungen für Forschung und Lehre
6. Ethik- und Qualitätsmanagement
7. Finanzierung
8. Nachfolgekonzept
9. Vorteile für Universitätsklinikum und Fakultät

## **Bildung eines Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSE) Ulm: Konzept und Antrag**

### **1. Einleitung**

Angeregt durch Europäische Vorgaben, den Nationalen Aktionsplan und die Bildung von Zentren für Seltene Erkrankungen (SE) in Freiburg und Tübingen, fand am 4.5.2010 eine Besprechung statt, zu der alle Mitglieder unserer Fakultät über das Dekanat eingeladen wurden, die sich mit SE-Patienten befassen oder SE erforschen. Von den 37 Interessierten nahmen 27 (einschließlich dem damaligen Dekan Prof. Debatin) an dem Treffen teil und einigten sich einstimmig darauf, SE-Bereiche zu definieren, für die bereits in Ulm Expertise besteht oder ausgebaut werden soll. Beim zweiten Treffen am 25.6.2010 wurden alle Ulmer

SE-Krankheitsbereiche mit entsprechender Expertise definiert, und es wurde die Bildung eines Verbundes für notwendig erachtet. Es wurde ein Lenkungsausschuss (Zusammensetzung siehe Unterzeichnende) gewählt und beauftragt, einen Antrag an Klinikums- und Fakultätsvorstand auf Einrichtung eines strukturierten Zentrums zu stellen. Der Lenkungsausschuss hat sich in der Folge mehrmals, ein Mal auch mit dem LÄD, Herrn Prof. Marre, getroffen und in Kooperation mit Herrn Babic ein Statut erarbeitet, das im Oktober 2010 dem Klinikumsvorstand vorgelegt wurde. Der Vorstand bat daraufhin um ein Gesamtkonzept mit Erläuterung der Finanzierung. Da die SE-Patienten wie bisher von den beteiligten Einrichtungen versorgt werden, besteht ein Finanzierungsbedarf vordringlich für die Einrichtung einer Kontaktstelle und einer Internetplattform, um undiagnostizierte oder nicht adäquat betreute SE-Patienten an die richtige Stelle und möglichst nach Ulm zu lotsen. Da weitere Zentren in Baden-Württemberg in Planung sind, haben parallel mehrere landesweite Beprechungen in Tübingen, Freiburg, Ulm, Heidelberg und Mannheim stattgefunden, in denen es gelungen ist, ein einheitliches Konzept zu entwickeln, das eher auf Kooperation und Profilbildung als auf Kampf um Alleinstellungsmerkmale (Referenzzentren) ausgelegt ist. Da mit München ein weiteres Zentrum in Ulmer Nähe entstehen wird, besteht die Gefahr, dass Ulm in diesem Wettbewerb Patienten verliert, wenn es nicht rechtzeitig für eine Verbesserung der Versorgung von SE-Patienten und die Erforschung von SE gerüstet ist. Somit besteht Eile für einen Zusammenschluss in Ulm, der die Ulmer Expertise mit Hilfe einer Kontaktstelle und Internetauftritt sichtbar macht. In der letzten Besprechung in Mannheim vor einigen Tagen wurde beschlossen, nur Zentren mit einem Lotsen weiter zu berücksichtigen.

Mit diesem Schreiben wird die Zustimmung zur Einrichtung eines Ulmer Zentrums für Seltene Erkrankungen beantragt und ein Gesamtkonzept einschließlich Finanzierungsbedarf für Kontaktstelle und Internetplattform vorgelegt. Das vorliegende Finanzkonzept hat sich kürzlich bei einem Gespräch im Dekanat ergeben.

## **2. Europäische Vorgaben zur Verbesserung der Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen:**

Der Europäische Rat hat ein Programm zur Verbesserung der Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen (SE) vorgelegt und alle Mitgliedsländer aufgefordert, bis zum Jahr 2013 nationale Strategien zur Implementation der EU-Kommission vorzulegen.

Danach soll jedes Mitgliedsland der EU einen Plan zur Verbesserung der Diagnostik, Therapie und Erforschung seltener Erkrankungen erarbeiten. Um die europäischen Vorgaben erfüllen zu können, wurde in Deutschland das **Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE)** gegründet. Die NAMSE hat eine Lenkungsgruppe und mehrere Arbeitsgruppen, die sich mit Aspekten der Patientenversorgung und der Erforschung der SE beschäftigen. Nach den Plänen der NAMSE-Lenkungsgruppe sollen Patienten zur Spezialversorgung an ausgewählte Zentren geleitet werden; bei der Auswahl dieser Zentren sollen Qualitätskriterien wie klinische und wissenschaftliche Expertise sowie Patientenzahlen berücksichtigt werden sollen. Patienten sollen in Kontakt mit anderen Betroffenen kommen und sich umfassend und sicher über die Krankheit und die Versorgungsangebote unabhängig von undurchsichtigen oder Profit-gesteuerten Quellen im Internet informieren können.

Für Deutschland, im Gegensatz z.B. zu Frankreich, kann aufgrund der Kulturhoheit der Länder, die Umsetzung nur durch diese erfolgen. Für die Koordination und die Finanzierung seitens des Bundes ist das BMFT verantwortlich, das bereits in den vergangenen Jahren Projekte auf dem Gebiet der SE gefördert hat, an denen auch Ulmer Wissenschaftler beteiligt sind.

In der EU werden Krankheiten mit einer Prävalenz von  $\leq 5:10.000$  Menschen als SE definiert. Etwa 7.000 der ca. 30.000 bekannten Krankheiten sind somit SE. Wegen dieser großen Zahl sind in Europa etwa 30 Mio. und in Deutschland etwa 4 Mio. Menschen betroffen. Viele der Betroffenen haben keine endgültige Diagnose. Mehr als 80% der SE sind genetisch bedingt und führen somit zu lebenslangen Erkrankungen. Außerdem trägt die meist späte Diagnosestellung und das häufige Fehlen einer Therapie zu schweren Krankheitsverläufen bei. Wegen der kleinen Patientenzahlen wäre die Entwicklung eines Pharmakons unrentabel.

Aus unserer Sicht ergeben sich aus der Definition der EU u.a. zwei Probleme:

- In den Empfehlungen der EU wie auch bei NAMSE wird der Krankheitsbegriff nicht thematisiert. Durch die rasch zunehmende Aufklärung der genetischen Grundlage hereditärer wie auch erworbener Krankheiten wird die klassische phänotypische Definition zunehmend durch genotypische Definitionen abgelöst. Angesichts der Vielfalt der Mutationen, welche die Details des Phänotyps bestimmen, nimmt die Zahl der Krankheiten kontinuierlich zu und die Prävalenz vieler Krankheiten entsprechend ab. Überspitzt könnte man folgern, dass irgendwann alle Krankheitsentitäten nur noch selten sind. Uns geht es jedoch darum, seltene Krankheitsgruppen zu definieren, die aufgrund ihres geringen Bekanntheitsgrades Probleme bei der Diagnosestellung und Therapie bereiten.
- Ein Teil der zu Recht erkannten besonderen Probleme der Versorgung ebenso wie der Forschung auf dem Gebiet der SE werden durch Förder- und Versorgungsmaßnahmen, die in den vergangenen Jahrzehnten entwickelt wurden, gelöst. Ein Beispiel ist die Onkologie. Obwohl entsprechend der oben skizzierten Entwicklung die meisten Einzelentitäten selten sind, werden die Versorgungsprobleme durch das gegliederte System der Tumorzentren (in Ulm das CCCU) und der onkologischen Schwerpunkte an allgemeinen Krankenhäusern strukturiert bearbeitet. Eine zusätzliche Versorgungs- und Forschungszentralisierung in Zentren für SE erscheint uns nicht sinnvoll und ggf. kontraproduktiv.

Beide Gesichtspunkte werden im Konzept des vorgeschlagenen Ulmer Zentrums berücksichtigt werden.

### **3. Konsequenzen für Ulm**

Es ist zu erwarten, dass von NAMSE Referenzzentren ausgewählt werden, die den Standard für Diagnostik und Versorgung einzelner seltener Erkrankungen vorgeben. Standorte, die kein Zentrum haben, werden Patienten verlieren. Aus diesem Grund haben Freiburg und Tübingen in den letzten zwei Jahren bereits SE-Zentren gegründet. Das Heidelberger ZSE wird im April 2011 gegründet. Das Universitätsklinikum Ulm wird bei der Verteilung dieser Patienten nur berücksichtigt werden, wenn es ebenfalls zeitnah ein Zentrum für SE auf die

Wege bringt. Dabei sollte sich ein ZSE Ulm so positionieren, dass es für möglichst viele Krankheitsgruppen alle Schritte vom Primärkontakt über Früherkennung, Diagnostik und Therapie bis zur Nachsorge im Repertoire hat und somit von NAMSE als kompetent für diese Krankheitsgruppen angesehen wird.

Zu den **Angeboten** eines ZSE an Patienten und deren Ärzte gehören (in Klammern Verweis auf Ulmer Situation):

- Zentrale und dezentrale Anlaufstellen für den Primärkontakt (s. 4.1)
- Beratungsangebote (s. 4.1, 4.5)
- Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie (s. 4.2-4.4)
- Umfassende stationäre und ambulante Versorgung (s. 4.2-4.4)
- Klinische Studien (s. 4.6)

Zu den **Qualitätsmerkmalen** eines ZSE gehören (Verweise auf Ulmer Situation):

- Klinische Experten zu einzelnen SE (s. 4.2)
- ein im Umgang mit SE-Patienten geschultes und erfahrenes Team (s. 4.2, 4.4)
- Interdisziplinäre Boards zu verschiedenen Krankheitsgruppen (s. 4.3)
- Zusammenarbeit mit Selbsthilfeorganisationen (s. 4.1.6)
- Dokumentation, Datenbanken und Register (s. 4.1.3)
- Erstellung von Informationsmaterial zu SE (s. 4.1.4)
- Erstellung von Leitlinien zu SE (s. 4.3)
- Fortbildungen zu SE (s. 4.1.4)
- Curriculare Lehre zu SE (s. 4.1.4, 4.6)
- Austausch mit anderen Zentren und Experten (s. 4.1)
- Forschungsexperten zu SE (s. 4.6)
- Grundlagenforschung und Versorgungsforschung (s. 4.6)
- Drittmittelinwerbungen zu SE (s. 4.6)
- Publikationen zu SE (s. 4.6)
- Qualitätsmanagement (s. 5)
- Ethik-Management (s. 5)

Um die Position des geplanten ZSE Ulm zu stärken, wurde eine Vernetzung zunächst mit anderen baden-württembergischen SE-Zentren angestrebt. Dies ist auch im Sinne einer Profilbildung sinnvoll, da bei der Vielzahl der SE nicht an jedem Standort Kompetenz für alle Seltenen Erkrankungen existieren kann. In diesem **Netzwerk Seltene Erkrankungen in Baden-Württemberg** sind alle fünf Standorte gleichberechtigt. Sie übernehmen bestimmte Aufgaben für das Netzwerk; z.B. wurde das Aufgabengebiet *Public Relations* einschließlich Internetauftritt dem Standort Ulm zugesprochen. Das von Ulm entwickelte und inzwischen vom Netzwerk beschlossene Logo ist auf der Titelseite abgebildet (und ergänzt durch „Standort Ulm“).

Von den (z.T. vorläufigen) Zentrensprechern der Standorte in Freiburg, Heidelberg, Mannheim, Tübingen und Ulm wurden anlässlich einer gemeinsamen Sitzung am 15.11.10 in Ulm 14 Kompetenzbereiche für Baden-Württemberg definiert, die weitgehend den medizinischen Fachdisziplinen entsprechen. Eine besondere Kompetenz am Standort Ulm besteht in 11 dieser Bereiche (siehe Tabelle 1). Mit der Zuständigkeit für Public Relations

innerhalb des Netzwerks kann Ulm einen für SE-Patienten geeigneten Zugang mit symptomorientierten Bezeichnungen für alle 14 Krankheitsoberbegriffe entwickeln und die in den Standorten bestehenden Kompetenzen darstellen. Das ZSE Ulm kann damit die Ulmer Expertise im Internet in besonderem Maße sichtbar machen.

**Tabelle 1.** Die Ulmer Institutionen und Experten für Seltene Erkrankungen

Institutionen (Direktor)	Krankheitsgr.	Einzeldiagnosen	Experten
Dermatologie (Prof. Scharffetter-Kochanek)	Kollagenosen Dermatosen	Systemische Sklerodermie, bullöse Autoimmundermatosen, Epidermolysis bullosa, Ichthyosen, fam. Lupus eryth.	Pfeiffer
Neurologie (Prof. Ludolph)	Degenerative Erkrankungen des ZNS	M. Huntington	Landwehrmeyer
		ALS, PSP, MSA, Neuroakanthocytose	Ludolph, Kassubek, Pinkhardt
		selt. Demenzformen, FTLD, CJD, NPC	von Arnim, Otto
	Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems	NMO, Paraneoplasien, ADEM- u. MS-Varianten, N.-Behcet, Vaskulitiden, N.-Sarkoidose, N.-Tuberkulose, PML, M. Whipple, AK-assoz. Immunopathien	Tumani, Brettschneider, Otto
	Selt. Anfalls-erkrankungen	Tuberöse Sklerose	Kerling
Narkolepsie		Otto, Kerling	
Humangenetik (Prof. Kubisch)	Phakomatosen	Neurofibromatosen, Schwannomatose, Legius Syndrom	Eckert, Heinen, Kaufmann, Kerling, Kunzi-Rapp
Neurophysiologie (Prof. Lehmann-Horn)	Neuronale Kanalopathien	episodische Ataxien, seltene Migräneformen	Kubisch, Ludolph, Jurkat-Rott
Kinder- u. Jugendmedizin (Prof. Debatin) Transfusionsmedizin (Prof. Schrezenmeier)	angeborene Immundefekte	alle Diagnosen der WHO-Liste: Immundefekte	Hönig, Schulz, Schwarz
Klinik für Innere Medizin III (Prof. Döhner) Kinder- u. Jugendmedizin (Prof. Debatin) Transfusionsmedizin (Prof. Schrezenmeier)	Hämatopoiese-Defekte	Seltene Anämien und Erythrozytosen des Erwachsenen Seltene Anämien und Erythrozytosen des Kindesalters PNH	Bommer, Heimpel (ber.), Cario, Kohne (ber.), Schrezenmeier, Schwarz
Kinder- und Jugendmedizin (Prof. Debatin) Orthopädie (Prof. Reichel) I. Medizinische Klinik (Komm. Prof. v. Wichert) Humangenetik (Prof. Kubisch) Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (Prof. Henne-Bruns) Department Zahnheilkunde (Prof. Lapatki und Luthardt)	Seltene Erkrankungen im Kindesalter	selt. Adipositasform, Lipodystrophien	Wabitsch
		Osteogenesis imperfecta	Nelitz, Grasshoff
		Osteopetrose	Schulz
		Osteochondrodysplasie	Nelitz, Brenner
		Osteo-Zahndysplasien	Lapatki
		Mukoviszidose, Antitrypsin-Mangel	Leichsenring, Schumann
		seltene Diabetesformen	Böhm, Wabitsch
		Geschlechtsdeterminierung und Differenzierung	Just, Leriche, Wabitsch
		Kraniopharyngeom	Wabitsch
		Branchiokulofaziales S.	Just
Humangenetik (Prof. Kubisch) Klinik für Innere Medizin I (Komm. Prof. v. Wichert)	Genetische Tumorerkrankungen	Prostata-CA Schilddrüsen-CA	Vogel Böhm
Neurophysiologie (Prof. Lehmann-Horn) Neurologie (Prof. Ludolph) Klinik für Innere Medizin II (Prof. Rottbauer)	Myopathien, muskuläre Mitochondrio- u. Kanalopathien	Myotonien u. periodische Paralysen maligne Hyperthermie/central core K. Muskeldystrophien M. Pompe	Jurkat-Rott, Klingler, Rosenbohm, Schumann

## **4. Krankheitsbezogene Kompetenzbereiche**

In unserem Universitätsklinikum und unserer Fakultät beschäftigen sich zahlreiche Einrichtungen und Arbeitsgruppen mit Seltenen Erkrankungen. In mehreren fakultätsweit angekündigten Treffen hat sich herausgestellt, dass wir über zahlreiche Kompetenzbereiche im oben definierten Sinn und darüber hinaus über klinische Experten und Forschungsexperten verfügen, die in der Tabelle 1 zusammengefasst sind. Im Folgenden ist die Ulmer Expertise beschrieben.

### **4.1 Haut- u. Bindegewebserkrankungen**

Die Absprachen über die Zuständigkeiten für die einzelnen Krankheiten innerhalb des BW-Netzwerkes wurden bereits zwischen den Standorten unter Beteiligung der Ulmer Universitätsklinik getroffen. Ulm ist im Netzwerk zuständig für systemische Sklerodermie, bullöse Autoimmundermatosen Epidermolysis bullosa, Ichthyosen und familiären Lupus erythematodes.

### **4.2 Neurologische Krankheiten inkl. Degeneration, Entzündungen, neuronale Kanalopathien, Phakomatosen**

Einige der zu den Seltenen Erkrankungen zählenden neurologischen Krankheiten sind besondere Schwerpunkte der Ulmer Neurologie. So besteht auf dem Gebiet der motorischen Systemerkrankungen, wie der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), nicht nur eine besondere klinische Expertise im Rahmen einer Spezial-Ambulanz, sondern auch eine umfangreiche klinische und experimentelle Forschungsaktivität. Im klinischen Bereich werden dabei nicht nur neue Therapien pharmakologischer Art angeboten, sondern auch begleitende Therapiestrategien nicht-pharmakologischer Art (Heimbeatmung, hochkalorische Ernährung, PEG-Anlage, kompetente physiotherapeutische Betreuung) systematisch evaluiert.

Ein sehr praxisrelevanter Ansatz ist das Angebot neuer Kommunikationsmöglichkeiten für ALS-Patienten, hier besteht eine Zusammenarbeit mit der Abteilung für medizinischen Psychologie der Universität Tübingen (Dr. Kübler, Prof. Niels Birbaumer) sowie verschiedenen Herstellern von Kommunikationsgeräten. Eine weitere bedeutende klinische Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Birbaumer besteht in der Untersuchung von Veränderungen auf Funktions- und Verhaltensebene bei Patienten mit progredienter Neurodegeneration (Prof. Dr. Jan Kassubek, Dr. Dorothee Lulé), unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Eine wichtige Grundlage für die umfangreiche Erfassung klinischer Daten zur Ursachenerforschung von Motoneuronenerkrankungen gelang mit der Initiierung eines „ALS Registers Schwaben“ unter Leitung von Prof. Dr. Albert Ludolph und Prof. Dr. Richard Peter vom Institut für Epidemiologie; beteiligt sind 27 weitere Häuser der Region Schwaben.

Eine weitere bedeutende Säule für den Sektor der Seltenen Erkrankungen ist die Expertise im Bereich der Bewegungsstörungen. So konnte in der Vergangenheit eine Investigator-initiierte Studie zur Erforschung des natürlichen Verlaufs seltener atypischer Parkinson-Syndrome (Progressive supranukleäre Paralyse, PSP, und Multisystematrophie, MSA) im Rahmen der NNIPPS-Studie realisiert werden. Darüber hinaus kommt eine besondere Stellung dem Aufbau des Europäischen Huntington-Netzwerkes (European Hintington's

Disease Network, EHDN) mit Einrichtung der Zentralen Koordination in Ulm unter Leitung von Prof. Dr. G. Bernhard Landwehrmeyer zu. Dieses von einer privaten amerikanischen Stiftung, der CHDI Stiftung (früher High-Q Stiftung) finanzierte Netzwerk schafft eine Plattform, auf deren Grundlage die Zusammenarbeit für Professionelle und von der seltenen Huntington-Krankheit (HK) betroffene Personen und deren Angehörige in ganz Europa erleichtert werden soll. Die wesentlichen Ziele sind dabei, eine möglichst umfangreiche Datenbank mit klinischen Daten und biologischen Materialien zu erstellen und Studien (invasive und solche, die den natürlichen Krankheitsverlauf betreffen) zu ermöglichen, um so letztlich dazu beizutragen, einen Weg zur Heilung der HK zu finden. Das Besondere an diesem Netzwerk ist, dass jeder Teilnehmer die Möglichkeit hat, eine Schlüsselrolle einzunehmen, Anträge einzubringen und Studien durchzuführen und zu veröffentlichen.

Zur Erforschung seltener Demenzformen konnte unter Federführung von Prof. Dr. Markus Otto ein Konsortium zur Erforschung der seltenen Frontotemporalen Lobärdegenerationen (FTLD) gebildet werden. Ziel dieses Konsortiums ist es, Parameter zu entwickeln und zu evaluieren, die sowohl eine Früh- wie auch eine Verlaufsbeobachtung der Patienten mit frontotemporaler Lobärdegeneration erlauben, um effektive und objektive Zielgrößen für therapeutische Strategien zu entwickeln. Gefördert wird dieses auf 3 Jahre angelegte Projekt durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen der Ausschreibung Kompetenznetze Neurodegenerative Demenzen. Aber auch andere seltene Demenzformen werden in der Gedächtnisambulanz der Neurologie erfasst und von Spezialisten betreut (Frau Prof. Dr. Christine von Arnim, Prof. M. Otto).

Weitere Schwerpunkte bestehen auf den entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems, die Diagnostik kann sich dabei auf die Expertise des hauseigenen Liquorlabors stützen (Prof. Dr. Hayrettin TUMANI, Prof. Dr. M. Otto). Außerdem bestehen Spezialsprechstunden und spezielle diagnostische Möglichkeiten für Erkrankungen wie die Tuberöse Sklerose, Narkolepsie, Neurofibromatosen und Ataxien (siehe Tab. 1).

### **4.3 Immundefizienz**

Gemäß der EU-Nomenklatur ( $\leq 5:10.000$  Personen betroffen) sind alle primären, d.h. alle angeborenen Erkrankungen des Immunsystems (mit Ausnahme des IgA-Mangels) als selten zu bezeichnen. In der aktuellen Einteilung eines internationalen WHO-Expertengremiums werden dabei die folgenden acht Gruppen unterschieden:

1. Combined T- and B-cell immunodeficiencies
2. Predominantly antibody deficiencies
3. Other well-defined immunodeficiency syndromes
4. Diseases of immune dysregulation
5. Congenital defects of phagocyte number, function, or both
6. Defects of innate immunity
7. Autoinflammatory disorders
8. Complement deficiencies

Die Diagnostik und Therapie aller der erwähnten angeborenen Immundefekte (ID) war von Gründung an einer der Schwerpunkte der Ulmer Kinderklinik (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K.M. Debatin).

Nach ersten Versuchen einer kausalen Therapie bei Kindern mit schwerem, kombiniertem Immundefekt (SCID) Ende der 70er Jahre des vergangenen Jahrhunderts an der

Universitätskinderklinik, begann in Ulm mit der Einführung der in vitro T-Zell Depletion durch Herrn Professor Wilhelm Friedrich ab 1982 eine neue Ära. Mit dieser Technik konnte erstmalig Kindern mit SCID durch die Knochenmarktransplantation von einem HLA nicht - identischen Spender eine kurative Therapie angeboten werden; ein HLA identischer Geschwisterspender war in vielen Fällen nicht vorhanden, eine Spenderdatei mit Aufführung geeigneter Gewebemerkmale war zum damaligen Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Durch diese damals in Deutschland einzigartige Therapieoption und entsprechenden Zuweisungen konnten während der folgenden Jahrzehnte anhaltend bis dato wichtige Erfahrungen in der Diagnostik, Betreuung und Stammzelltransplantation primärer Immundefekte gesammelt werden. Mehr als 200 Kinder mit (schweren) kombinierten Immundefekten und über 100 Kinder mit anderen primären Immundefekten wurden bisher transplantiert – eine Kohorte, die einzigartig in Deutschland ist und eine der größten in Europa darstellt. Ca. 70% dieser transplantierten Kinder werden derzeit kontinuierlich in einem Programm der Kinderklinik zur regelmäßigen Nachbetreuung versorgt. Die Transplantationsfrequenz beträgt zurzeit etwa 20-25 ID /Jahr bei 50-100 ambulanten Neuvorstellungen jährlich.

Die Daten der Patienten (Kontakt Daten, anamnestische Daten, klinische Angaben, immunologische Parameter, Transplantationsdaten und genetische Ergebnisse) werden in einer lokalen Datenbank geführt und dienen als Grundlage für Diagnostik- und Therapievernetzung auf nationaler und internationaler Ebene (PID-NET seit 2008: BMBF gefördertes Netzwerk für primäre Immundefizienz; ESID-registry: Register für primäre Immundefizienzerkrankungen der European Society for Immunodeficiencies; EBMT-WP inborn errors: Arbeitsgruppe für angeborene Erkrankungen der European Group for Blood & Marrow Transplantation).

In einer Immunologischen Ambulanz, dem Bereich Stammzelltransplantation der Kinderklinik und der Nachsorgeambulanz werden folgende Leistungen angeboten:

- Beratung in Diagnostik und Therapie primärer Immundefekte.
- Klinische Diagnostik primärer Immundefekte nach Überweisung durch niedergelassene Kollegen oder Kliniken.
- Laborleistungen immunologischer Spezialuntersuchungen wie z.B. Lymphozytenphänotypisierung, T-Zell-Funktionstest, NK-Zell-Funktionstest, Granulozytenfunktionstest u.a.
- Indikationsstellung, Planung und Durchführung allogener Stammzelltransplantationen bei Kindern mit primären Immundefekten sowie deren Nachsorge.

Die Betreuung der Patienten wird von einem Stamm aus erfahrenen Ärzten (PD Dr. Schulz, Dr. Höning, Dr. Schütz) geleistet. Nicht zu unterschätzen ist die pflegerische Kompetenz und Routine im Umgang mit dieser Patientengruppe in der Kinderklinik. Der Bereich Stammzelltransplantation ist nach Vorgaben des JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT and EBMT) zertifiziert. Es besteht ein enger Austausch mit dem Institut für Transfusionsmedizin des Klinikums und dem Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm (IKT Ulm) des DRK Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Schrezenmeier) in Fragen der Transplantataufarbeitung (Dr. Wiesneth) und Transplantatspende (Dr. Reinhard). In wöchentlichen interdisziplinären klinischen Visiten werden die Bereiche Mikrobiologie (Prof. Dr. Stenger), Virologie (Prof. Dr. Mertens), Transfusionsmedizin (Dr. Schwarz) in klinische Entscheidungen mit einbezogen.

In einem DACH/DAKKS akkreditierten und zertifizierten Labor des IKT Ulms (Leiter: Dr. K. Schwarz) können weltweit einmalig u.a. alle bekannten primären ID (>200 ID) molekular diagnostiziert werden. Die Aufarbeitung der Proben erfolgt konform mit dem Gendiagnostikgesetz. Das IKT-Labor ist überdies zentrales molekulares Labor des BMBF geförderten Centrums für Chronische Immundefizienz Freiburg (CCI Freiburg) und molekulares Referenzlabor des PID-NET Netzwerkes. In Videokonferenzen werden die klinischen Fälle des CCI Freiburg mitberaten. Pro Jahr werden Proben von 220-250 Familien europaweit molekular zur ID abgeklärt. In den Biobanken der Kinderklinik und des IKT Ulms lagern ca. 1.000 Zellasservate und ca. 2.000 DNA Proben. Der Bereich der Immundefizienzen kann folglich an mehreren Standorten in Ulm auf eine langjährige Erfahrung in der Diagnostik (Immunologisches Labor der Kinderklinik; IKT Ulm) und Therapie (Pädiatrische Stammzelltransplantation) dieser Erkrankungen zurückblicken.

Diese ID-Patientengruppe war und ist Ursprung und Gegenstand vielfältiger wissenschaftlicher Aktivitäten und erlaubte die erstmalige Beschreibung bislang genetisch nicht definierter neuer primärer Immundefekte (RAG1/2 Defekte, Retikuläre Dysgenese- AK2-Defekt). Die Aufarbeitung der molekularen Pathophysiologie vieler ID wurde und wird in einer Vielzahl zellbiologischen Studien und in Tiermodellen geleistet und hochrangig publiziert. Derzeit sind mehrere Studien in Arbeit, von denen zu erwarten ist, dass neue Gendefekte/Krankheitsentitäten beschrieben werden können. Die Ulmer Kohorte kann seit mehreren Jahrzehnten einen relevanten Patientenanteil zu multizentrischen Studien beisteuern; erst hierüber ist bei diesen seltenen Erkrankungen eine Optimierung in Diagnostik und Therapie möglich. Mit dem Einsatz von Radioimmuntherapie in der Konditionierung auch von nicht malignen Erkrankungen konnten im Rahmen einer Pilotstudie in Ulm wertvolle Erkenntnisse zur schonenden Behandlung dieser Patienten generiert werden.

Durch aktive Mitarbeit der Ulmer ID Standorte in der API (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie) steht Ulm in regem nationalem Austausch mit anderen Zentren. Die von der API unterhaltene Homepage bietet von Ulm mitgestaltete Informationen für Ärzte und Patienten. Jahrestreffen der API wurden wiederholt komplett und partiell von Ulm aus vorbereitet, und es wird auch 2012 von Ulm organisiert. Ulmer Mitarbeiter waren und sind an Leitlinienerstellungen zur ID-Diagnostik und -Therapie der API und der ESID beteiligt. Die ID-Wissensvermittlung wird neben Kongressbeiträgen international durch Teilnahme als Unterrichtender und Schüler der ESID Schummer School und bei Educationals während der ESID Jahrestreffen ebenso wie durch Vorträge beim International Center for Advanced Studies in Health Sciences and Services ICAS Ulm) unterstrichen. Die Ausbildung von Studenten der Humanmedizin und der Molekularen Medizin erfolgt neben den Hauptvorlesungen im Querschnitt Q4: Infektiologie und Klinische Immunologie sowie in multiplen Wahlpflichtveranstaltungen und in der Betreuung von Promotionen, Diplom-, Bachelor und Masterarbeiten. Das Ulmer ID-Wissen hält intensive Kontakte zur Selbsthilfegruppe Deutsche Selbsthilfegruppe Angeborene Immundefekte (DSAI) und bietet interessierten und betroffenen Laien eine umfassende Beratung.

### ***Begrenzte Zahl ausgewählter Arbeiten zu primären Immundefekten:***

#### ***Originalpublikationen***

Schwarz K, Gauss GH, Ludwig L, Pannicke U, Li Z, Lindner D, Friedrich W, Seger RA, Hansen-Hagge TE, Desiderio S, Lieber MR, Bartram CR. RAG mutations in human B cell-negative SCID. Science

1996;274(5284):97-9.

Kornak U, Kasper D, Bösl MR, Kaiser E, Schweizer M, Schulz A, Friedrich W, Delling G, Jentsch TJ. Loss of the CIC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell* 2001;104(2):205-15.

Schulz AS, Classen CF, Mihatsch WA, Sigl-Kraetzig M, Wiesneth M, Debatin KM, Friedrich W, Müller SM. HLA-haploidentical blood progenitor cell transplantation in osteopetrosis. *Blood* 2002;99:3458-60.

Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, Fasth A, Heilmann C, Wulffraat N, Seger R, Blanche S, Friedrich W, Abinun M, Davies G, Bredius R, Schulz A, Landais P, Fischer A; European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361(9357):553-60.

Ege M, Ma Y, Manfras B, Kalwak K, Lu H, Lieber MR, Schwarz K, Pannicke U. Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. *Blood* 2005;105(11):4179-86.

Corbacioglu S, Hönig M, Lahr G, Stöhr S, Berry G, Friedrich W, Schulz AS. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(8):547-53.

Hönig M, Albert MH, Schulz A, Sparber-Sauer M, Schütz C, Belohradsky B, Güngör T, Rojewski MT, Bode H, Pannicke U, Lippold D, Schwarz K, Debatin KM, Hershfield MS, Friedrich W. Patients with adenosine deaminase deficiency surviving after hematopoietic stem cell transplantation are at high risk of CNS complications. *Blood.* 2007;109(8):3595-602.

Schuetz C, Huck K, Gudowius S, Megahed M, Feyen O, Hubner B, Schneider DT, Manfras B, Pannicke U, Willemze R, Knüchel R, Göbel U, Schulz A, Borkhardt A, Friedrich W, Schwarz K, Niehues T. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2030-8.

Pannicke U, Hönig M, Hess I, Friesen C, Holzmann K, Rump EM, Barth TF, Rojewski MT, Schulz A, Boehm T, Friedrich W, Schwarz K. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet.* 2009;41(1):101-5.

Friedrich W, Schütz C, Schulz A, Benninghoff U, Hönig M. Results and long-term outcome in 39 patients with Wiskott-Aldrich syndrome transplanted from HLA-matched and -mismatched donors. *Immunol Res.* 2009;44(1-3):18-24.

Pannicke U, Hönig M, Schulze I, Rohr J, Heinz GA, Braun S, Janz I, Rump EM, Seidel MG, Matthes-Martin S, Soerensen J, Greil J, Stachel DK, Belohradsky BH, Albert MH, Schulz A, Ehl S, Friedrich W, Schwarz K. The most frequent DCLRE1C (ARTEMIS) mutations are based on homologous recombination events. *Hum Mutat.* 2010;31(2):197-207.

Janda A, Sedlacek P, Hönig M, Friedrich W, Champagne M, Matsumoto T, Fischer A, Neven B, Contet A, Bensoussan D, Bordigoni P, Loeb D, Savage W, Jabado N, Bonilla FA, Slatter MA, Davies EG, Gennery AR. Blood. Multicenter survey on the outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with the complete form of DiGeorge anomaly. *Blood.* 2010;116(13):2229-36.

Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, Amrolia PJ, Gaspar HB, Davies EG, Friedrich W, Hoenig M, Notarangelo LD, Mazzolari E, Porta F, Bredius RG, Lankester AC, Wulffraat NM, Seger R, Güngör T, Fasth A, Sedlacek P, Neven B, Blanche S, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Landais P; Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):602-10.e1-11.

Schulz AS, Glatting G, Hönig M, Schuetz C, Gatz SA, Grewendorf S, Sparber-Sauer M, Mucbe R, Blumstein N, Kropshofer G, Suttorp M, Bunjes D, Debatin KM, Reske S, Friedrich W. Radioimmunotherapy based conditioning for hematopoietic cell transplantation in children with malignant and non-malignant diseases. *Blood.* 2011 Feb 15. [Epub ahead of print]

## Reviews

Lieber MR, Ma Y, Pannicke U, Schwarz K. Mechanism and regulation of human non-homologous DNA end-joining. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(9):712-20.

Schwarz K, Ma Y, Pannicke U, Lieber MR. Human severe combined immune deficiency and DNA repair. *Bioessays.* 2003;25(11):1061-70. Review.

Lieber MR, Ma Y, Pannicke U, Schwarz K. The mechanism of vertebrate nonhomologous DNA end joining and its role in V(D)J recombination. *DNA Repair (Amst)*. 2004;3(8-9):817-26.

Schuetz C, Niehues T, Friedrich W, Schwarz K. Autoimmunity, autoinflammation and lymphoma in combined immunodeficiency (CID). *Autoimmun Rev*. 2010;9(7):477-82.

Friedrich W, Honig M. HLA-haploidentical donor transplantation in severe combined immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010; 30:31-44.

#### **4.4. Hämatologische Erkrankungen**

Entsprechend den Interessen und wissenschaftlichen Verdiensten des Gründungsrektors, Professor Ludwig Heilmeyer, war die Hämatologie in der Aufbauphase der Universität Ulm neben der Endokrinologie und der Psychosomatik-Psychotherapie einer der Schwerpunkte, die über viele Jahre in einem Sonderprogramm der Landesregierung gefördert wurde. Die langjährige Führungsstellung in Deutschland wurde möglich durch die Zusammenarbeit mehrerer durch Lehrstuhlinhaber geführter Abteilungen, nämlich der Experimentellen Hämatologie am Klinischen Forschungszentrum (Prof. Th. Fliedner), der Inneren Medizin Hämatologie (Prof. H. Heimpel), der Pädiatrie (Prof. E. Kleihauer) und der gemeinsam mit dem DRK Baden-Württemberg aufgebauten Blutspendezentrale (Prof. L. Ganzoni, später Prof. B. Kubanek), eine in Deutschland einmalige Konstellation, der auch durch die Schaffung zweier Forschungsbereiche der DFG Rechnung getragen wurde.

In Ulm wurden, damals gleichzeitig mit HJ Kolb in München, die ersten Knochenmarkstransplantationen bei aplastischer Anämie und bei Leukämien in Deutschland, und die erste Transplantation von nicht verwandten Spendern durchgeführt. Bei der Verteilung der Einzelschwerpunkte durch das BM(B)F wurde Ulm die akute lymphatische Leukämie zugesprochen; die ersten Studienprotokolle wurden in Ulm entwickelt und später von Prof. D. Hoelzer auf seinem Lehrstuhl in Frankfurt weitergeführt; sie gelten weltweit als Behandlungsstandard. Die einzigartige Kompetenz auf dem Gebiet der hereditären Hämoglobinopathien, durch E. Kleihauer aufgebaut, wurde bis heute durch seine Mitarbeiterin, Frau Prof. E. Kohne und Herrn PD Dr. H. Cario fortgeführt. Die heute etablierte Transplantation hämopoetischer peripherer Stammzellen wurde durch die grundlegenden Arbeiten von Professor Fliedner begründet, der Ersatz der Vollbluttransfusion durch die heute übliche Komponententherapie im Wesentlichen durch L. Ganzoni vorangetrieben.

Die Führungsstellung der Ulmer Hämatologie hat sich in neuerer Zeit auf die neoplastischen Bluterkrankungen, insbesondere die akute Leukämie und die chronisch-lymphatische Leukämien (Prof. H. Döhner, Prof. K.M. Debatin) verlagert. Die Transplantationseinheiten für hämopoetische Stammzellen aus Knochenmark und Blut bei Erwachsenen (Prof. H. Döhner, Prof. D. Bunjes) und bei Kindern (PD Dr. A. Schulz, Dr. Hönig) gehören nach wie vor zu den führenden Transplantationszentren in Deutschland.

Aus dem Gebiet der hämatologischen Erkrankungen wurden für das ZSE die Diagnostik und Therapie seltener kongenitaler und erworbener Anämien und anderer Störungen der Erythropoese ausgewählt. Gerade auf diesem Gebiet hat sich die enge Zusammenarbeit zwischen der Inneren Medizin (Med. Klinik III), der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik (IKT) bis heute erhalten. Die Kompetenz und Expertise im Universitätsklinikum Ulm auf diesem Gebiet wird durch die Autorenschaft bei mehreren pädiatrischen und internistischen Leitlinien demonstriert. Die nachhaltige Sicherung dieser in Deutschland einmaligen Zusammenarbeit wird derzeit durch die Institutionalisierung als Referenzzentrum für Diagnostik und Therapie der Anämien

vorangetrieben. Die einzelnen Strukturanteile sind heute wie folgt zu beschreiben:

#### **4.4.1 Register und Beratungszentrum Forschungsgruppe für kongenitale dyserythropoetische Anämien**

Aufgebaut von Prof. em. H. Heimpel, der 1968 die kongenitalen dyserythropoetischen Anämien (CDAs) beschrieben und klassifiziert hat, ist das Register in den beteiligten deutschen Fachgesellschaften, im Netzwerk für angeborene Knochenmarkerkrankungen und im Europäischen Netzwerk für seltene kongenitale Anämien (ENERCA) als Referenzzentrum anerkannt. Es erfasst sämtliche Familien mit CDA der BRD und den anderen deutschsprachigen Ländern und steht im ständigen konsiliarischen Kontakt mit derzeit etwa 80 Familien/Patienten bei einer Gesamtprävalenz von etwa drei Patienten pro 1 Million Einwohner. Es dient zusätzlich der Erfassung aller europäischen Patienten, gemeinsam mit den entsprechenden Zentren in Neapel (A. Iolascon) und Mailand (A. Zanella). In Zusammenarbeit mit der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (E. Kohne) und dem IKT (K. Schwarz), ist das Ulmer Zentrum neben der Gruppe in Israel (A. Tamary) und dem oben genannten Zentrum für die CDA II das einzige Zentrum, in dem phänotypische und genotypische Merkmale dieser Krankheitsgruppe erfasst werden. Weltweit werden alle Patienten unter dem Ulmer Code (CDA-UPN) gelistet. Das für die CDA II verantwortliche mutierende Gen wurde in Kooperation mit den oben genannten Zentren in Ulm durch K. Schwarz gefunden. Die Kompetenz auf diesem Gebiet wurde durch zahlreiche Publikationen (Nature Genetics, Blood, u. a.) dokumentiert. In neuerer Zeit wurde das Register für die Erfassung der hereditären sideroblastischen Anämien im deutschen Sprachgebiet (erstmalig beschrieben von Heilmeyer 1968) erweitert. Das Register und die entsprechende Forschungsgruppe erhalten nach wie vor Anfragen zur Diagnostik nicht klassifizierter angeborener Anämien aus europäischen Ländern, Australien, den USA, Kanada und asiatischen Ländern.

#### **4.4.2 Labor und Beratungszentrum für kongenitale Hämoglobinopathien der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin**

Das von Frau Prof. E. Kohne geleitete Labor befasst sich vor allem mit Thalassämie-Syndromen und Sichelzellerkrankheit. Es ist nach wie vor das führende deutsche Laboratorium für die Diagnostik der genannten Erkrankungen. Sie gehören eindeutig mit einer Prävalenz von etwa 4:100.000 im deutschen Sprachgebiet zu den sehr seltenen Krankheiten, obwohl ihre Zahl und Bedeutung mit der zunehmenden Immigration aus den Endemiegebieten wie den Mittelmeeranrainerstaaten und Asien ständig zunimmt. Erste epidemiologische Daten für Deutschland wurden durch die Ulmer Gruppe im Rahmen einer vom BMBF-geförderten Studie von 1990-1997 generiert. Der weiter zunehmende Eingang von Anforderungen an Diagnostik und Beratungsleistung betrifft, bedingt durch die verbesserte Lebenserwartung und die durch die Immigration zunehmend auch Erwachsene. Die klinische Versorgung und Beratung gerade dieser Krankheitsgruppe der Betroffenen ist in Deutschland kaum gewährleistet. Das genannte Labor ist über die genannten Hämoglobinopathien hinaus, entsprechend früheren Absprachen zwischen Innerer Medizin und Pädiatrie, verantwortlich für die Primärdiagnostik der vielfältigen und seltenen hämolytischen Anämien. Für die klinische Versorgung und Beratung ist in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin H. Cario, in der Inneren Medizin M. Bommer verantwortlich.

#### **4.4.3 Deutsches Zentrum für paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie und aplastische Anämie**

Das Institut für Transfusionsmedizin (Prof. H. Schrezenmeier) führt ein eigenständiges Register, verbunden mit den entsprechenden Registern in Europa und den USA. Arbeiten von Prof. H. Schrezenmeier, begonnen in Zusammenarbeit mit Prof. H. Heimpel in der Medizinischen Klinik und fortgeführt in der Charité in Berlin haben wesentliche Beiträge zum Zusammenhang dieser sehr seltenen Erkrankung mit den ebenfalls sehr seltenen aplastischen Anämien geliefert. Die spezielle ambulante Betreuung dieser Patienten ist dementsprechend im Wesentlichen von der Inneren Medizin Klinik auf das IKT übergegangen.

Das Ulmer Zentrum hatte in den letzten Jahren die Federführung bei klinischen Studien und auch retrospektiven Auswerten zur aplastischen Anämie und paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie, welche entweder als nationale Studien oder auch als Teil internationaler Konsortien (z.B. EBMT) durchgeführt wurden. Organisatorische Plattform hierfür war die Deutsche Studiengruppe Aplastische Anämie / Arbeitskreis nicht-maligne Hämatologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (Vorsitz: Prof. H. Schrezenmeier). Gegenstand der Studien waren Optimierungen verfügbarer Therapien (z.B. Spenderauswahl bei allogener Stammzelltransplantation), aber auch die klinische Prüfung neuer Therapieansätze (z.B. Eculizumab bei PNH; Wachstumsfaktoren bei aplastischer Anämie).

Die weiterhin enge Zusammenarbeit zwischen der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, der Medizinischen Klinik III und des IKT bei den genannten, sehr seltenen Krankheiten wird durch zahlreiche wissenschaftliche Publikationen mit Beteiligung von Wissenschaftlern der drei genannten Situationen dokumentiert.

#### **4.4.4 Register für kongenitale Erythrozytosen und Polycythaemia vera im Kindes- und Jugendalter**

Das 2004 von H. Cario initiierte Register erfasst mehr als hundert Patienten mit diesen sehr seltenen Erkrankungen. Es bildete die Grundlage für eine Reihe wissenschaftlicher Untersuchungen zu Ätiologie, Pathogenese und Klinik der kongenitale Erythrozytosen, insbesondere Veränderungen des Erythropoietinrezeptors und das von-Hippel-Lindau-Gen betreffend. Auch zur molekularen und klinischen Charakterisierung der sehr seltenen Polycythaemia vera bei pädiatrischen Patienten konnte wichtige Erkenntnisse gewonnen werden. Die klinische und wissenschaftlicher Arbeit erfolgt in enger Kooperation zwischen der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (PD H. Cario, Prof. E. Kohne) und dem IKT (Dr. K. Schwarz). International ist die Gruppe unter anderem in der COST-Aktion zu Myeloproliferativen und verwandten Erkrankungen einschließlich der Mitarbeit im Management Committee vertreten.

#### **4.4.5 Deutsches Register für Stammzelltransplantationen**

Das DRST führt im Auftrag der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Bluttransplantation (DAG-KBT) ein Register der in Deutschland durchgeführten allogenen und autologen Stammzelltransplantationen. Die Datenzentrale ist in Ulm angesiedelt (Ärztl.Administrator Dr. Dr. C. Müller, ZKRD; 1.Vorsitzender: Prof. H. Schrezenmeier, Institut f. Transfusionsmedizin). Das DRST erfasst Daten unabhängig von der Häufigkeit der Erkrankungen. Ein relevanter Anteil der Daten, welche im DRST erfasst werden, bezieht sich auf Transplantationsindikationen, welche zu den seltenen Erkrankungen zählen. Somit bietet gerade ein Register wie das DRST eine Basis für die Auswertung von

Transplantationsfragestellungen die in prospektiven Studien aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen kaum untersucht werden können. Im DRST ist eine enge Zusammenarbeit mit dem europäischen Transplantationsregister implementiert.

#### **4.4.6 Ausgewählte Arbeiten zur Thematik der letzten 10 Jahre**

Cario H, Smith DE, Blom H, Blau N, Bode H, Holzmann K, Pannicke U, Hopfner KP, Rump EM, Ayrice Z, Kohne E, Debatin KM, Smulders Y, Schwarz K. Dihydrofolate Reductase Deficiency Due to a Homozygous DHFR Mutation Causes Megaloblastic Anemia and Cerebral Folate Deficiency Leading to Severe Neurologic Disease. *Am J Hum Genet.* 2011;88(2):226-31.

Cario H, Grosse R, Janßen G, Jarisch A, Meerpohl J, Strauss G. S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. *Klin Padiatr* 2010; 222: 399-406

Cario H, Schwarz K, Herter JM, Komrska V, McMullin MF, Minkov M, Niemeyer C, Pospisilova D, Reinhard H, Debatin KM, Pahl HL. Clinical and molecular characterisation of a prospectively collected cohort of children and adolescents with polycythemia vera. *Br J Haematol* 2008; 142: 622-6

Cario H, Schwarz K, Jorch N, Kyank U, Petrides PE, Schneider DT, Debatin KM, Kohne E. Mutations in the von-Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene and VHL-haplotype analysis in patients with presumable congenital erythrocytosis. *Haematologica* 2005; 90: 19-24

Dickerhoff R, Heimpel H. Klinische Probleme erwachsener Sichelzellpatienten. *Ther Umsch* 2010; 67(5):245-250.

Dührsen U, Kratz CP, Flotho C, Lauenstein T, Bommer M, König E et al. Long-term outcome of hemizygous and heterozygous carriers of a germline GATA1 (G208R) mutation. *Ann Hematol* 2010; 90(3):301-306.

Gulbis, B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, Ball S, Surrallés J, Castella M, Heimpel H, Hill A, Corrons J.L. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686.:375-396.

Heimpel H. Congenital dyserythropoietic anemias: Epidemiology, clinical significance and progress in understanding their pathogenesis. *Ann Hematol* 2004; 83(9):613-621.

Heimpel H. Congenital dyserythropoietic anemias: Progress in the understanding of their pathophysiology and consequences for therapy. *Onkologie* 28[suppl. 3], 156.

Heimpel H, Anselstetter, V.; Chrobak, L.; Denecke, J.; Einsiedler, B.; Gallmeier, K.; Griesshammer, A.; Marquardt, T.; Janka-Schaub, G.; Kron, M.; Kohne, E.. Congenital dyserythropoietic anemia type II: epidemiology, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. *Blood* 2003; 102(13):4576-4581.

Heimpel H, Dührsen U, Hofbauer P, Rigamonti-Wermlinger V, Kreuser ED, Schwarz K et al. Bulky extramedullary hematopoiesis is not a rare complication of congenital dyserythropoietic anemia. *Ann Hematol* 2009; 88(10):937-41

Heimpel H, et al. Frequency of Congenital Dyserythropoietic Anemias in Europe. *Eur J Haematol* 2010; 85:20-25.

Höchstmann B, Rojewski M, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): higher sensitivity and validity in diagnosis and serial monitoring by flow cytometric analysis of reticulocytes. *Ann Hematol* 2011.

Kohne E, Kleihauer E. Hämoglobinopathien in Deutschland - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. *Dtsch Ärzteblatt* 2009; 107(5):65-71.

Risitano AM, Selleri C, Serio B, Torelli GF, Kulagin A, Maury S et al. Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anaemia and single-lineage marrow failure: a pilot study and a survey from the EBMT WPSAA. *Br J Haematol* 2010; 148(5):791-796.

Rives S, Pahl HL, Florensa L, Bellosillo B, Neusuess A, Estella J, Debatin KM, Kohne E, Schwarz K, Cario H. Molecular genetic analyses in familial and sporadic congenital primary erythrocytosis. *Haematologica* 2007; 92: 674-7

Schrezenmeier H, Hildebrand A, Rojewski M, Hacker H, Heimpel H, Raghavachar A. Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: A Replacement of Haematopoietic Tissue? *Acta Haematol* 2000; 103(1):41-48.

Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, Trede NS, Horsley W, Chen W, Paw BH, Hopfner KP, Holzmann K, Russo R, Esposito MR, Spano D, De Falco L, Heinrich K, Joggerst B, Rojewski MT, Perrotta S, Denecke J, Pannicke U, Delaunay J, Pepperkok R, Heimpel H. Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. *Nat Genet* 2009; 41(8):936-40.

Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, Marsh J, Bacigalupo A, Duhrsen U et al. A randomized controlled study in newly-diagnosed severe aplastic anemia patients receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the EBMT. *Blood* 2011.

Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H, Hillmen P, Hill A. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol* 2009; 46(1 Suppl 1):S1-S16.

#### 4.5 Genetische Tumorerkrankungen

Ein Kompetenzbereich zu den genetischen Tumorerkrankungen wäre extrem heterogen im Vergleich zu den anderen Bereichen. Die diversen Aktivitäten sind untereinander bislang (noch) nicht vernetzt. Darüberhinaus stehen die Einzelaktivitäten hinsichtlich einer Integration in ein ZSE auf ganz unterschiedlichem Niveau. Insofern bieten sich die genetischen Tumorerkrankungen nicht insgesamt als Kompetenzbereich für Ulm an. Aus Gesprächen mit den Kontaktpersonen der anderen Zentren in BW ist es dort ähnlich und das Interesse geht dahin, einzelne Tumorentitäten in das jeweilige Zentrum (und damit allerdings auch für BW) zu integrieren. In Ulm sind dies genetisch bedingte Prostata- und Schilddrüsenkarzinome.

#### 4.6 Muskelkrankheiten

Seit 1988 zunächst als informelle Arbeitsgemeinschaft einiger theoretisch- und klinisch-medizinischer Abteilungen wirkend, wurde das Muskelzentrum Ulm durch die Initiative der Abteilungen für Physiologie 1993 von der Landesregierung anerkannt. Es war das erste Muskelzentrum Deutschlands. Auf Betreiben der "Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V." (DGM) (insbesondere des damaligen DGM-Vorstandsvorsitzenden R. Rüdell) gibt es inzwischen in der Bundesrepublik 25 solche Zentren, die sich seit 2001 Neuromuskuläre Zentren nennen, da sie auch Patienten mit motorischen Systemerkrankungen und Neuropathien versorgen und beforschen. Die (insgesamt mehr als 700) neuromuskulären Krankheiten sind nach der europäischen Definition allesamt seltene Erkrankungen. Das Neuromuskuläre Zentrum Ulm (NMZU) setzt Schwerpunkte in der Beratung, Diagnostik, Pathogenese und Therapie der **motorischen Systemerkrankungen** (siehe Abschnitt 4.2) und der **Muskelkanalopathien**. Für manche Patienten wären noch weitere Angebote wünschenswert:

- psychotherapeutische Hilfen zur Krankheits- und Alltagsbewältigung
- Beratung in Fragen wie Hilfsmittel, Ausbildungs- und Arbeitsplatzanpassung
- Vermittlung der Patienten zu laufende Studien oder Forschungsprojekte an anderen Zentren
- Erstellung von Informationsmaterial/Internetseiten für FAQs der Patienten und ihrer behandelnden Ärzte

Die Myopathie-Patienten teilen diese Bedürfnisse mit anderen Patienten mit seltenen Erkrankungen. Eine Struktur, die all diesen Patienten gerecht wird, wäre besonders effizient. Diese Ziele könnten durch ein ZSE Ulm erreicht werden. Zudem würde sich die Möglichkeit bieten, durch Vernetzung der Zentren ein übergreifendes Register für Epidemiologie, Therapie und Prognose zu generieren.

#### 4.6.1 Muskelkanalopathien

Die Muskelkanalopathien sind seit langem ein klinisch-wissenschaftlicher Schwerpunkt des NMZU. Es sind dies die Myotonien und die Periodischen Paralysen, die von Ulmer Wissenschaftlern als erste Kanalopathien erkannt und beschrieben wurden (Hoffman et al. 1995). Zu den Muskelkanalopathien rechnen die maligne Hyperthermie und die kongenitalen myasthenen Syndrome, die wie die Myotonien und periodischen Paralysen erblich sind, sowie die Immunkanalopathien Myasthenia gravis und das sehr seltene Lambert-Eaton Syndrom.

<b>Muskelkanalopathien: Einzeldiagnosen</b>	<b>Prävalenz X:100.000</b>	<b>Anzahl Familien</b>
Anlage zu maligner Hyperthermie (MH)	5	254
Central Core Disease CCD	0,5	74
Hyperkaliämische periodische Paralyse (HyperPP)	0,5	218
Normokaliämische periodische Paralyse	0,01	17
Hypokaliämische periodische Paralyse (HypoPP1, HypoPP2)	1	420
Andersen-Syndrom	0,5	75
Natriumkanalmyotonien (myotonias permanens und fluctuans)	0,5	139
Chloridkanalmyotonien (Becker und Thomsen)	5	624
Neuromyotonie	0,05	31
Paramyotonia congenital	0,5	206
Thyreotoxische periodische Paralyse	1	31
Myotone Dystrophien DM1, DM2	7	331
Undiagnostizierte Lähmungsepisoden		ca. 150

Die Ulmer Division of Neurophysiology als am NMZU beteiligte Einrichtung verfügt über die Daten von 2470 Familien mit Muskelkanalopathien (siehe Tabelle). Hinzu kommen über 100 Familien mit der Differentialdiagnose der Episodischen Ataxien. Insgesamt sind 8.700 Personen mit Kontaktdaten, klinischen Angaben, neurophysiologischen Zusatzbefunden und unseren genetischen Ergebnissen im Patientenregister erfasst. Diese Zahl entspricht ca. 3 Mitgliedern pro Familie. Zudem lagern in unserer Biobank ca. 8.000 DNA- und 500 Muskelproben. Aus dem Vergleich der Prävalenzen und der Patientenzahlen lässt sich ablesen, dass für manche Kanalopathien weitgehend alle deutschen Patienten in Ulm registriert sind.

Die Ulmer Division of Neurophysiology berät Klinikärzte, niedergelassene Neurologen und Hausärzte zu Diagnostik und Therapie dieser Krankheiten. Wenn sich die Hausärzte aus Zeitmangel von der Beratung ausklinken, werden die Patienten auch direkt beraten. Viele Anfragen gehen über Selbsthilfeorganisationen wie DGM, ACHSE und die Periodic Paralysis Association ein. Bei Notwendigkeit einer ambulanten oder stationären Abklärung wird bei deutschen Patienten die Muskelsprechstunde des NMZU oder eine Station der Neurologischen Universitätsklinik eingeschaltet. Soeben wurden von der Division of Neurophysiology Gelder für eine klinische Therapiestudie zu einer Muskelkanalopathie eingeworben, die im Studienzentrum der Neurologischen Klinik durchgeführt werden wird (HypHop trial).

Teil der Beratung ist die deutschlandweite Telefon-Hotline für maligne Hyperthermie und ähnliche Narkosezwischenfälle, die von der Division of Neurophysiology in Kooperation mit der Neuroanästhesie der Neurochirurgischen Universitätsklinik Ulm mit Standort Günzburg betrieben wird. Die für die Diagnostik erforderliche genetische Untersuchung und/oder

pharmakologische Muskeltestung erfolgt in der Division of Neurophysiology. Dort wurden auch für die meisten Muskelkanalopathien Broschüren für die o.g. Selbsthilfegruppen verfasst, die sich an Ärzte und Patienten wenden. Auch wurden Empfehlungen für die notärztliche Behandlung entwickelt.

Kanalopathien eignen sich besonders für die Aufklärung der Krankheitsentstehung, weil die Auswirkungen der Mutationen auf Kanal- und Zellebene sehr gut mit der Patch-clamp Technik charakterisiert werden können. Sie eignen sich auch sehr für die Entwicklung von Behandlungsstrategien, weil mehr als 30 % aller zugelassenen Wirkstoffe auf Ionenkanäle wirken und damit das Potential für eine Behandlung bieten („off-label use“). Die Wirkstoffe können gezielt auf der Basis ihres Wirkungsspektrums ausgewählt und getestet werden. Die Kanalopathien sind somit wie kaum ein anderes Krankheitsgebiet für die Translationsforschung prädestiniert und können als Modelle für häufige Krankheiten dienen.

In Ulm wurden mehrere neue Muskelkrankheiten erstmalig beschrieben (Natriumkanalmyotonien, myotone Dystrophie Typ 2 bzw. PROMM), sowie genetisch und pathogenetisch geklärt. Für sie wurden auch am Tiermodell die Therapiestrategien in-vitro und in-vivo entwickelt. Für manche bekannte klinische Diagnosen wurde aus elektrophysiologischen Studien auf den gestörten Kanal geschlossen (Paramyotonie, HyperPP), und/oder die verantwortlichen Gene erstmals lokalisiert und/oder identifiziert (MH, CCD, Thomsen/Becker, HypoPP1+2). Es ist davon auszugehen, dass in nächster Zeit weitere neue Syndrome samt Gendefekten beschrieben werden.

In Ulm wurden regelmäßig nationale und internationale Kongresse über Muskelkrankheiten abgehalten (*European Muscle Congress 1983, ENMC workshops 1992,1995; DGM-Muskeltkongress 1997, 2011*) sowie europäische Netzwerke zu Muskelkanalopathien koordiniert (*Muscle excitation-contraction coupling (ECC), 1996-2001; ECC and Ca signaling in health and disease, 2002-2006*) und Sommerschulen (*European Summer School on Channelomics, 2002*) abgehalten. Über die lange Zeit wurden kontinuierlich Drittmittel eingeworben, zuletzt die mit 1 Million € dotierte Hertie-Professur, sowie Forschungspreise gewonnen, wie kürzlich der mit 50.000 € Preisgeld verbundene Eva Luise Köhler Preis für Seltene Erkrankungen. In mehreren Fernsehsendungen wurde auf die Situation von Patienten mit Muskelkanalopathien aufmerksam gemacht.

Die Ulmer Aktivitäten auf dem Gebiet der Muskelkanalopathien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

#### Beratung, Diagnostik und Therapie

- Beratung von Ärzten und Patienten zu Diagnostik und Therapie
- neuromuskuläre Sprechstunde
- Möglichkeit der stationären Versorgung
- Beschreibung des Spektrums bekannter Kanalopathien (Genotyp-Phänotyp-Analysen)
- Entdeckung und Charakterisierung neuer klinischer Syndrome
- Patientenregister (Krankheitsspektren und mutationspezifische Verläufe)
- Studienzentrum für klinische Studien und Therapiestudien

#### Forschung

- Genetik: Genom-weite Kopplungsstudien zur Identifikation neuer Genloci
- Exomsequenzierung mit Bioinformatik
- Funktionelle Expression zur Klärung der Krankheitsentstehung (Kanal- und Zellstudien)
- Funktionelle Bildgebung in-vitro und in-vivo (Ca-signaling, fMRT, <sup>23</sup>Na-MRT, <sup>35</sup>Cl-MRT)
- Pharmakologie von normalen und mutierten Ionenkanälen
- Zelluläre Krankheitsmodelle (z.B. Ionophore bei Fehlen von funktionierenden Kanälen)
- Tiermodelle zur Klärung der Krankheitspathogenese auf Zell- und Organebene

### Wissensvermittlung

- Sommerschulen zu Untersuchungstechniken in Klinik und Forschung
- Ausbildung von Studenten der Humanmedizin und der Molekularen Medizin
- Weiterbildung von Ärzten und Personen im Gesundheitswesen
- Öffentlichkeitsarbeit (Kongresse und Konferenzen, Selbsthilfegruppen, Ärzte und Patienten)

## **4.6.2 Ausgewählte Arbeiten zu den Muskelkanalopathien**

### **Originalpublikationen**

Fontaine B, Vale Santos JM, Jurkat-Rott K, Reboul J, Plassart E, Rime CS, Elbaz A, Heine R, Guimaraes J, Weissenbach J, Baumann N, Fardeau M, Lehmann-Horn F (1994) Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31-32 in three European families. *Nat Genet* 6:267-72

Heine R, Pika U, Lehmann-Horn F (1993) A novel SCN4A mutation causing myotonia aggravated by cold and potassium. *Hum Mol Genet* 2:1349-53

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

Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F (2004) Periodic paralysis mutation MiRP2-R83H in controls: interpretations and general recommendation. *Neurology* 62:1012-5

Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, Kouzmenkin A, Iazzo P, Herzog J, Lerche H, Nicole N, Vale-Santos J, Chauveau D, Fontaine B, Lehmann-Horn F (2000) Voltage sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. *P Natl Acad Sci USA* 97:9549-54

Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Elbaz A, Heine R, Gregg RG, Hogan K, Powers P, Lapie P, Vale-Santos JE, Weissenbach J, Fontaine B (1994) A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet* 3:1415-9

Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C, Ricker K, Wolf F, Otto M, Zoll B, Lehmann-Horn F, Grzeschik KH, Jentsch TJ (1992) The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 257:797-800

Lehmann-Horn F, Rüdell R, Ricker K (1987) Membrane defects in paramyotonia congenita (Eulenburg). *Muscle Nerve* 10:633-41

Lerche H, Heine R, Pika U, George AL, Mitrovic N, Browatzki M, Weiss T, Bastide-Rivet M, Franke C, Lo Monaco M, Ricker K, Lehmann-Horn F (1993) Human sodium channel myotonia: Slowed channel inactivation due to substitutions for a glycine within the III/IV linker. *J Physiol (Lond)* 470:13-22

McCarthy TV, Healy JMS, Heffron JJA, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F, Farrall M, Johnson KJ (1990) Localisation of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 343: 562-4

Ricker K, Koch M, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, Moxley RT (1994) Proximal myotonic myopathy (PROMM), a disorder resembling atypical myotonic dystrophy without CTG repeat expansion. *Neurology* 44:1448-52

Weber M-A, Nilles-Vallespin S, Essig M, Jurkat-Rott K, Kauczor H-U, Lehmann-Horn F (2006) Muscle Na<sup>+</sup> channelopathies: MRI detects intracellular <sup>23</sup>Na accumulation during episodic weakness. *Neurology* 67:1151-8

### **Reviews**

Hoffman EP, Lehmann-Horn F, Rüdel R (1995) Overexcited or inactive: ion channels in muscle diseases. *Cell* 80:681-6

Jurkat-Rott K, Holzherr B, Fauler M, Lehmann-Horn F (2010) Sodium channelopathies of skeletal muscle result from gain or loss of function. *Pflügers Arch – Europ J Physiol* 460:239-48

Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F (2005) Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. *J Clin Invest* 115: 2000-9

Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F (2000) Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 23:4-17

Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K (1999) Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Review* 79:1317-71

Jurkat-Rott K, Lerche H, Weber Y, Lehmann-Horn F (2010) Epidemiology of hereditary channelopathies in Neurology. *Adv Exp Med Biol*;686:305-34

Rüdel R, Lehmann-Horn F (1985) Membrane changes in cells from myotonia patients. *Physiol Review* 65:310-56

### **4.6.3 Enzymtherapie bei M. Pompe**

In der Pulmonologie (OA Schumann) wird sehr kompetent die Enzymsubstitutionstherapie bei M. Pompe (Prävalenz ca. 0,5:100.000) durchgeführt. Es ist die einzige Stelle in Deutschland. Die Funktionsdiagnostik dient zur Verlaufsbeurteilung der Therapie. Es besteht eine enge Kooperation mit der Selbsthilfegruppe Glycogenose Deutschland e.V..

## **5. Strukturen des ZSE zur Umsetzung der Ulmer Kernkompetenzen**

### **5.1 Kontaktstelle**

Es wird eine Kontaktstelle eingerichtet, welche die Koordination innerhalb des Zentrums übernimmt und sich um Außenkontakte kümmert. Zu ihren Aufgaben gehören der Aufbau und Betrieb einer Informationsplattform für das ZSE Ulm und BW-Netzwerk (s. 4.1.2), die Koordination von Anfragen (s. 4.1.3), organisatorische Aufgaben im Zusammenhang mit Boards, Fallkonferenzen, Vorlesungen u.ä. (s. 4.1.4), die Pflege der Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen (s. 4.1.6) sowie Dokumentationsaufgaben u.a. (s. 4.1.7)

#### **5.1.1 Personelle Ausstattung der Kontaktstelle**

Für den Betrieb der Kontaktstelle ist ein ehrenamtlicher wissenschaftlicher Zentrumsprecher verantwortlich, der durch einen ehrenamtlichen wissenschaftlichen Zentrumssekretär unterstützt werden soll. Die laufenden Geschäfte sollen durch einen Koordinator, einen Medizinischen Dokumentar und einen halbtags arbeitenden Verwaltungsangestellten erledigt werden (Aus Gründen der sprachlichen Vereinfachung und besseren Lesbarkeit wird die männliche Form verwendet. Die weibliche Bezeichnung gilt gleichermaßen).

#### **5.1.2 Internetauftritt**

Die wichtigste SE-Marketingmaßnahme für das Universitätsklinikum Ulm ist der Internetauftritt. Dieser soll die Informationsplattform für das ZSE Ulm und das BW-Netzwerk bilden und die Grundlage für Patientendatenbank/Register bilden.

Der **Internetauftritt** stellt das gesamte „BW-Netzwerk Seltene Erkrankungen“ vor. Die Expertise des Ulmer SE-Zentrums kann dabei deutlich sichtbar gemacht werden. Der Internetauftritt muss über Suchmaschinen wie Google, Yahoo etc. leicht erreichbar sein. Man kann dies durch Vereinbarungen mit den Suchmaschinenbetreibern in der Weise erreichen, dass die Seite bei Eingabe der Begriffe „ungeklärte Krankheit“ bzw. Erkrankung, „seltene Krankheit“ oder führender Krankheitssymptome als erster Treffer erscheint. Da viele Betroffene und Angehörige sich anonym und unverbindlich informieren wollen, ist eine übersichtlich gestaltete Informationsdatenbank mit Suchoptionen über Unterstützungsmöglichkeiten (inkl. Patientenselbsthilfeorganisationen) erforderlich. Die Internetseite muss auch die Möglichkeit einer zunächst formlosen Anfrage an die Kontaktstelle z.B. in Form eines strukturierten Email-Formulars anbieten. Außer über Email-Kontakt kann die Kontaktaufnahme auch telefonisch erfolgen.

Der Internetauftritt erfüllt u.a. durch die Implementierung von Datenbanken folgende Aufgaben:

- Email-Formular ‚Fragen an den Experten‘ mit der Möglichkeit der ‚Uploads‘ elektronischer Daten jeglicher Art (doc, pdf, Videoformate) für die Interaktion zwischen den anfragenden Ärzten und Betroffenen auf der einen Seite und der Kontaktstelle auf der anderen Seite
- Informationsdatenbanken mit Suchfunktion für wohnortnahe Angebote
- Ein ‚List serve‘ für die personalisierte Erhebung von Daten und die Verteilung von Information an die Registrierten. Dieser Internetdienst bewährt sich vor allem, wenn man für Ratsuchende bestimmte Informationen benötigt, die nicht in der Fachliteratur enthalten sind, sondern die von den unmittelbar oder mittelbar Betroffenen eingeholt werden müssen, z.B. die Wirkung der Schwangerschaft auf die Ausprägung der Krankheitssymptome.

### **5.1.3 Dokumentation und Patientendatenbank/Register**

Für die Dokumentation sollen Telefonate und Email-Korrespondenzen strukturiert erfasst werden. Die Anfragen sollen in aufbereiteter Form an Ärzte bzw. die Einrichtungen zur weiteren Beratung, Diagnostik und Therapie weitergeleitet werden. Zu den Anfragen von Ärzten und allen unmittelbar und mittelbar Betroffenen, die an die klinischen SE-Kontaktpersonen im Haus weitervermittelt wurden, soll die Kontaktstelle von diesen eine Rückmeldung über die weitere Versorgung erhalten. Die persönlichen Daten der Patienten werden so genau, wie das unter datenschutzrechtlichen Konditionen möglich ist, erfasst. Es sollten zumindest Geburtsdatum und Postleitzahl des Anfragenden festgehalten werden. Jede Wiedervorstellung soll vermerkt werden.

Im Sinne der Transparenz und als Datengrundlage für spätere Anträge wäre es hilfreich, wenn auch die direkt in den Fachabteilungen auflaufenden Kontakte an die Kontaktstelle gemeldet werden könnten, damit diese eine Gesamtübersicht über die Ulmer SE-Aktivitäten bekommt. Allerdings würde dies für die teilnehmenden Abteilungen zusätzliche Arbeit bedeuten. Siehe dazu auch Patientendatenbank/Register unter Punkt 4.4.1.

Für die Dokumentation als Basis der **Datenbank** (alle nicht-individuellen Informationen wie z.B. Auswirkung einer bestimmten Mutation) und des **Registers** (persönliche Daten und Befunde) sind zu unterscheiden:

- Anfragen von Patienten oder von Ärzten, die sich auf einen individuellen Patienten beziehen, für die keine Leistungen (ambulant, stationäre, abrechenbare Laboratoriumsdiagnostik) im Klinikum abgerechnet werden. Sie sind im SAP nicht erfasst. Bei Anfragen, die direkt beim ZSE eingehen, wird der jeweilige Patient direkt registriert. Bei Anfragen, die direkt bei Spezialisten oder Institutionen eingehen, sind Absprachen mit den entsprechenden Registern zu treffen.
- Patienten, deren Leistungen im Klinikum erfolgen und abgerechnet werden. Diese SE-Patienten können über SAP (Leistung ‚XZSE‘) markiert werden. Hierdurch können SE-Patienten identifiziert und zumindest hinsichtlich der Entwicklung der Patientenzahlen evaluiert werden.
- Für beide Gruppen ist eine Reihe von Detailfragen zu klären. Sie betreffen die Festlegung des ZSE-Status durch den betreuenden Arzt, die Unterscheidung zwischen gesicherter Diagnose und Verdachtsdiagnose und die Einverständniserklärung für die Datenverwendung und ggf. Datenweitergabe. Für epidemiologische Fragestellungen ist die eindeutige Patienten- und ggf. Familienidentifikation und Wohnortidentifikation notwendig, um Redundanzen von Patienten festzustellen, die an mehreren Standorten registriert sind. Nur unter dieser Voraussetzung sind valide epidemiologische Daten zu gewinnen. Für die Ulmer Leistungsstatistik sind dagegen Redundanzen belanglos, da ein SE-Patient, der hier behandelt wurde, ein Ulmer Patient ist und bleibt, selbst wenn er auch an anderen Standorten Termine wahrgenommen hat.
- Das Register ist nach aussen als off-line Register zu definieren. Die eingetragenen Daten sind so strikt wie möglich zu begrenzen. Aus rechtlichen und ethischen Gründen ist eine Anonymisierung aller Fälle vorzusehen, die analytische Auswertungen ohne Verletzung des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht erlaubt. Die Dateneingabe ist unter Berücksichtigung der Qualitätssicherung und der rechtlichen und ethischen Gesichtspunkte zu regeln. Dasselbe gilt für den Zugriff auf das personalisierte und das anonymisierte Register.

Für den Aufbau der Patientendatenbank und des Registers des ZSE Ulm haben Frau PD Nagel vom Institut für Epidemiologie und Herr Prof. Bernauer von der FH Ulm Hilfe angeboten. Bereits bestehende Ulmer Patientendatenbanken oder Register sollen natürlich weitergenutzt werden. Das Register des ZSE Ulm soll für diese dezentral geführten Patienten lediglich einen Minimalsatz an Daten enthalten. Patientendatenbank und Register des ZSE Ulm sollen „durch Knopfdruck“ in anonymisierter Form verfügbar sein.

Die Dokumentation soll nicht zuletzt auch ermöglichen, den tatsächlichen Bedarf an Beratung und Versorgung für eine Evaluierung zu erfassen.

#### **5.1.4 Organisatorische Aufgaben**

Die Kontaktstelle koordiniert interdisziplinäre Fallkonferenzen, hilft bei der Organisation von Boards zu verschiedenen Krankheitsgruppen, arbeitet in der Planung und Organisation einer Ringvorlesung für Studenten sowie von Schulungen und Patiententagen mit und pflegt die ‚Corporate Identity‘ innerhalb des ZSE. Die Kontaktstelle unterstützt die Kompetenzbereiche bei der Erstellung und Verteilung von Informationsmaterial für Patienten, Selbsthilfegruppen und Ärzte.

### **5.1.5 Drittmittelanträge und Berichte**

Die Kontaktstelle unterstützt die Kompetenzbereiche bei der Beantragung von Drittmitteln, und arbeitet Anträge für das ZSE selbst aus. Die Kontaktstelle bereitet die Berichte des ZSE an den Klinikumsvorstand und Mitgliederversammlung des ZSE vor.

### **5.1.6 Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen**

Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen leisten einen wichtigen Beitrag zur Stabilisierung der sozialen Situation und der Hebung der Lebensqualität der Betroffenen. Die Kontaktstelle soll dieses Potential durch intensive Kooperation nutzen. Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen helfen, Versorgungsmängel aufzuzeigen und Vorschläge an Ärzte, Öffentlichkeit und Politiker zur Behebung derartiger Mängel zu erarbeiten. Ihr Potential muss genutzt werden, um eine leistungsgerechte Vergütung für die Versorgung von Menschen mit SE zu erreichen.

## **5.2 Am ZSE Ulm beteiligte klinische Einrichtungen**

Alle klinischen Einrichtungen betreuen SE-Patienten. In manchen Einrichtungen kümmern sich Ärzte speziell und ausschließlich um diese Patienten (siehe Tabelle 1), da Hochschulmediziner auf dem Gebiet der SE die wesentlichen qualifizierten und ausgewiesenen Akteure der Gesundheitsversorgung sind. Die Betreuung von SE-Patienten erfordert viel Erfahrung und hohen Zeitaufwand, da diese häufig mehrjährige Arzt-Odysseen hinter sich haben, oft keine gesicherte Diagnose aufweisen oder mit fehlenden therapeutischen Möglichkeiten konfrontiert waren. Für die interdisziplinäre Diagnostik und Betreuung ist es wichtig, weitere Ärzte mit spezieller Erfahrung vor Ort einzubinden. Es sind Ärzte des Universitätsklinikum, die sich mit Zustimmung ihrer zuständigen Klinikdirektoren bereit erklären, am ZSE Ulm mitzuwirken. Auswärtige Kliniker, z.B. von Lehr- und Landeskrankenhäusern der Region und niedergelassene Ärzte mit speziellen Expertisen können in die Arbeit des ZSE eingezogen werden.

Die ärztlichen Kollegen des ZSE sollen sich über die interdisziplinäre Diagnosestellung und Behandlung hinaus an der Entwicklung von Informationsmaterial für Patienten und Ärzte beteiligen. Sie wirken bei der Entwicklung interner und externer Fortbildungsangebote mit und entwickeln Konzepte für die Lehre und die Erstellung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der SE, für die in Ulm Kompetenz besteht. Die Ärzte des Zentrums tragen auch die Verantwortung für die Einbindung von nicht-ärztlichem Personal in die umfassende, interdisziplinäre Versorgung der Patienten mit SE.

Da gerade unter SE-Patienten dauerhafte Behinderungen häufig sind, ist das Pflegepersonal für sie von besonderer Wichtigkeit für die Alltags- und Krankheitsbewältigung. Aus den oben genannten Gründen bedürfen viele SE-Patienten auch neben der körperlichen Hilfe dringend der menschlichen Zuwendung und des Zuspruchs. Die Pflege vieler SE-Patienten ist vergleichbar mit krebserkrankten und psychisch erkrankten Patienten. Auch für die Pflege von SE-Patienten ist ein erfahrenes und gut ausgebildetes Personal ein ganz wesentlicher Kompetenzbereich.

## **5.3 Boards für die Ulmer Kompetenzbereiche**

Zunächst sollen für die 11 ausgewiesenen Krankheitsgruppen interdisziplinäre Boards gegründet werden, soweit sie nicht schon bestehen. Diese Aufgabe soll von den in Tabelle 1

genannten Kontaktpersonen wahrgenommen werden, die sich bereit erklärt haben, die Ulmer Interessen in Gesprächen mit den Kollegen aus den anderen Standorten in BW zu vertreten. Es wäre wünschenswert, wenn sich auch in den drei Bereichen, die sich bisher nicht gemeldet haben, Aktivitäten zu SE entstehen würden (seltene Augenerkrankungen, seltene Erkrankungen in Nephrologie/Urologie und Kardiomyopathien/Rhythmusstörungen). Neben den Boards für die verschiedenen Krankheitsgruppen sollte auch ein Ethik-Board gegründet werden, das sich mit der informationellen Selbstbestimmung von SE-Patienten befasst. Das Ethik-Board soll nicht die Kompetenzen der Ethikkommission der Universität Ulm beeinträchtigen, sondern sich in Ergänzung zu dieser mit ausschließlich SE-bezogenen Besonderheiten in der Forschung befassen.

## **5.4 Nicht-ärztliche Gesundheitseinrichtungen**

### **5.4.1 *Physikalische Medizin, Ergotherapie und Sozialdienst***

Diese Einrichtungen sind für die häufig behinderten SE-Patienten im Rahmen eines stationären Aufenthaltes sehr wichtig. Die Mitarbeiter dieser Einrichtungen sollen mit den speziellen Bedürfnissen von SE-Patienten vertraut sein und Weichen für die Zukunft dieser Patienten stellen können. Da die Aufgaben des Sozialdienstes bei SE-Patienten den ganzen Menschen mit seinen psychischen Problemen einschließen, müssen die Sozialarbeiter besonders geschult sein. Die zu lösenden Probleme sind im folgenden Abschnitt beschrieben.

### **5.4.2 *Psychosoziale und psychotherapeutische Betreuung***

Menschen mit SE sind meist dauerhaft beeinträchtigt. Bei vielen Betroffenen entsteht eine schwierige familiäre Situation (Partnerprobleme, Probleme bei der Versorgung der Kinder). Sie verlieren häufig ihren Arbeitsplatz und geraten in eine soziale Notlage. Abhängig von der sozialen Kompetenz der Betroffenen und von der gesellschaftlichen Akzeptanz der Erkrankung (z.B. Unterstellung von Simulation der Symptome insbesondere bei undiagnostizierten Krankheiten) ist die Teilhabe in bestimmten Lebensbereichen gemindert oder gar gefährdet. Ohne Hilfe von außen werden sie aus der Gesellschaft ausgegrenzt. Diese Probleme können nicht allein durch eine medizinische Behandlung gelöst werden, sondern erfordern eine umfassende psychosoziale und psychotherapeutische Unterstützung im Rahmen eines somatisch orientierten Ansatzes. Außer der stationären Versorgung ist hier auch eine meist lebenslange ambulante Betreuung erforderlich.

## **5.5 Am ZSE beteiligte Einrichtungen mit Beratungstätigkeit**

Es gibt an der Universität Ulm Einrichtungen (z.B. Neurophysiologie, Epidemiologie), die nicht zum Klinikum gehören, aber in denen Ärzte dennoch seit Jahrzehnten ratsuchende Klinikärzte, niedergelassene Ärzte, SE-Patienten und deren Angehörige medizinisch beraten und zwar mündlich, durch Email und Briefe. Manche dieser Einrichtungen verfügen über Patientendatenbanken und Register mit hohen Fallzahlen. Sie arbeiten intensiv mit Selbsthilfeorganisationen zusammen, erstellen Informationsbroschüren und sind an der Entwicklung von Therapieleitlinien für bestimmte seltene Erkrankungen beteiligt. Z.B. ist Frau Jurkat-Rott, stellvertretende Leiterin der zu diesen Einrichtungen gehörenden Division of Neurophysiology, Mitglied bei NAMSE (Arbeitskreis Forschung) und bei der vom Verein der deutschen Universitätsklinika und Medizinischen Fakultätentag gegründeten NAMSE-AG.

## **5.6 Einrichtungen für Forschung und Lehre**

### **5.6.1 Forschungsexperten**

Da die Erforschung diagnostischer Möglichkeiten und therapeutischer Strategien zu den Aufgaben eines ZSE gehört, sind in der lebenswissenschaftlichen Forschung tätige Mediziner und Naturwissenschaftler in ein ZSE einzubeziehen. Dadurch tragen sie langfristig zur besseren Versorgung von SE-Patienten bei.

### **5.6.2 Grundlagenforschung, Klinische Studien und Versorgungsforschung**

Die Grundlagenforschung profitiert von den im ZSE implementierten Strukturen, z.B. Biobanken, und von der Möglichkeit, auf die Daten einer größeren Zahl von Patienten mit der seltenen Erkrankung ihres Interesses zurückgreifen zu können. Eine eigene Biobank des ZSE ist nicht vorgesehen. Die Proben bleiben bei den bisher verantwortlichen Institutionen, insbesondere dem Institut für Humangenetik und dem Institut für Pathologie. Die Verfügbarkeit von Patientenmaterial soll im Register eingetragen werden.

### **5.6.3 Drittmittelwerbungen und Publikationen**

Durch das Marketing des ZSE und die Verfügbarkeit von Datenbanken und Registern stehen mehr Patientendaten für Forschungsprojekte zur Verfügung. Eine Reihe von interessanten Ausschreibungen speziell zu den SE (z.B. BMBF, ERARE) ermöglichen die Drittmittelwerbung und letztlich das Publizieren.

Die Verbesserung der Versorgung von SE-Patienten ist ein großes europäisches und nationales Anliegen sowie ein Anliegen der Bundesländer. Das BW-ische Landesministerium für Arbeit und Soziales hat eine Ausschreibung angekündigt. Es ist zu erwarten, dass die Vorreiter, d.h. bereits bestehende Zentren, die besten Chancen auf zusätzliche Mittel haben werden.

### **5.6.3 Berufungspolitik**

Bisher haben Bewerber, die sich in ihrer wissenschaftlichen Arbeit vorwiegend mit SE beschäftigen, geringe Berufungschancen, da Drittmittel eher spärlich verfügbar und die Kosten in Diagnostik und Therapie eher hoch sind. Durch den nationalen Aktionsplan und die vermehrte Öffentlichkeitsarbeit ändert sich die Situation (zusätzliche Drittmittelprogramme, Aussicht auf leistungsbezogene Vergütung). Diese Chance sollte für unsere Kliniker und Forscher genutzt werden.

## **6. Ethik- und Qualitätsmanagement**

Die ethischen Gesichtspunkte unterscheiden sich bei SE-Patienten von Patienten mit häufigen Erkrankungen dadurch, dass die Diagnose ggf. erst nach Jahren gestellt werden kann. Da mehr als 80 % der SE vermutlich hereditär sind, ist auch zu erwarten, dass viele Patienten klinisch und durch gezielte Sequenzanalyse zu klären sind, wobei manche der Syndrome noch nicht beschrieben sind. Es werden Patienten übrigbleiben, bei denen erst künftig mit fortgeschrittenen Methoden wie Exom- oder Genomsequenzierung und einer fortentwickelten Bioinformatik die Diagnose zu stellen sein wird. Die Aufklärung der SE-Patienten muss daher viel umfangreicher sein und weiter in die Zukunft reichen. Kann die Diagnose nicht in dem Zeitraum gestellt werden, in dem die Probenhaltung nach dem

Gendiagnostikgesetz erlaubt ist (10 Jahre), muss eine Vernichtung der Proben vermieden werden, z.B. durch eine Erweiterung der Einverständniserklärung um Forschungsaspekte.

Die ethischen Probleme sind zunächst für das ZSE im Ganzen zu lösen. Für das personalisierte Register ist das Votum der Ethikkommission einzuholen, wobei rechtliche und ethische Probleme nicht zu trennen sind. Ethische Probleme sind aber auch bei der Beratung im Einzelfall zu erwarten, vor allem in den Fällen, in denen sich der Betroffene, sein gesetzlicher Vertreter oder Angehörige direkt an das ZSE wenden. Herr Prof. Fangerau hat sich bereit erklärt, an der Lösung der ethischen Fragen mitzuarbeiten.

Für das Qualitätsmanagement gelten die gleichen Regeln wie für die Versorgung von Patienten mit häufigen Erkrankungen. Herr Prof. Porzolt steht für besondere Fragen zur Verfügung. Erhebungen zur Versorgungsforschung („Quality of Life“, Therapieeffizienz u. dgl.) sollen an Patientengruppen durchgeführt werden, bei denen v.a. die Lebens- und Krankheitsbewältigung eingeschränkt sind.

## **7. Finanzierung**

Eine finanzielle Unterstützung durch Fakultät und Klinikum wurde bedauerlicherweise abgelehnt unter der Maßgabe, dass das ZSE zunächst von den beteiligten Einrichtungen finanziell werden soll. Die Internetplattform kann mit Ressourcen der Universität (KIZ) und des Klinikums (ZIK) aufgebaut werden. Die Einrichtungsleiter werden derzeit über diese Entscheidung informiert. Eine Ergänzungsfinanzierung durch MWK und weitere Geldgeber ist möglichst bald anzustreben.

Für einen raschen Start ist zumindest ein Arzt oder Wissenschaftler aus den Lebenswissenschaften erforderlich, der

- bei der Antragstellung ans MWK hilft
- zusammen mit Ressourcen der Universität (KIZ) und des Klinikums (ZIK) die Internetplattform für das ZSE Ulm und das BW-Netzwerk entwirft und implementiert
- ab Bekanntgabe im Internet Anfragen von undiagnostizierten Patienten an die Kontaktstelle sichtet, vervollständigen läßt, dokumentiert und an interdisziplinäre Boards weiterleitet (in Tübingen sind das etwa 3-4 umfangreiche Anfragen pro Tag)

Die Weiterfinanzierung dieser Stelle sowie die Finanzierung eines Med. Dokumentars und einer Halbtagsstelle für einen Verwaltungsangestellten soll dann mit MWK-Mitteln erfolgen.

Das Klinikum sollte darüber hinaus versuchen, eine spezielle Abrechnung für die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen zu erreichen, wie es z.B. der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden gelungen ist. Dies ist im Verbund mit den anderen SE-Zentren aussichtsreicher als im Alleingang. Sollte dies nicht erfolgreich sein, käme eventuell eine Abrechnung in Medizinischen Versorgungszentren oder nach §116b SGB V in Betracht.

Da Kosten, die derzeit durch Arzt-Odysseen entstehen, durch SE-Zentren reduziert werden können, käme auch eine Finanzierungsumverteilung zugunsten von Standorten mit SE-Zentren in Betracht. Vorgaben durch EU und/oder NAMSE könnten dafür hilfreich sein.

## **8. Personalstellen-bezogene Aufgabenbeschreibung der Kontaktstelle**

### **8.1 Koordinator**

Der Koordinator sollte auf Grund der Tätigkeitsmerkmale am ehesten Arzt mit organisatorischen und konzeptionellen Fähigkeiten sein. Alternativ kommt ein Biologe mit medizinischen Fachkenntnissen und den genannten Fähigkeiten in Betracht.

#### *Informationsplattform*

- Aufbau (zusammen mit Software-Entwicklungsfirma) und Betrieb

#### *Patientenlotsendienst*

- Bearbeitung von Anfragen von Ärzten und Patienten
- Auswahl von geeigneten Einrichtungen und Weitervermittlung
- Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen

### **8.2 Medizinischer Dokumentar**

- Eingabe von Daten in Datenbank und Patientenregister
- Rückfragen stellen
- Kodierung
- Zusammenarbeit mit Patientenabrechnungsstelle
- Qualitätskontrolle der Daten

### **8.3 Halbtags arbeitender Verwaltungsangestellter**

- Termingestaltung Patienten
- Textformatierung (Informationsmaterial, Anträge, Berichte)
- Organisation von Sitzungen (ZSE-Vorstand, Board, Fallkonferenzen, Mitgliedertreffen)
- Organisation von Fortbildungen und Tagungen
- Protokollerstellung
- Qualitätskontrolle der Daten (gemeinsam mit Dokumentar)

Der ehrenamtliche Sekretär soll bei der Beantragung von Drittmitteln helfen, die Berichte an ZSE-Vorstand, Klinikumsvorstand und ZSE-Mitglieder vorbereiten und Lösungen zu in der Kontaktstelle anfallenden Problemen vorschlagen. Die Aufgaben des ehrenamtlichen ZSE-Sprechers und des ZSE-Vorstands sind im Statut geregelt.

## **9. Nachfolgekonzept**

Die Nachfolge in Zentrumsorganen/-funktionen wird durch Wahl entschieden, wie im Statut festgelegt. Die Expertennachfolge in den Kliniken und Instituten wird durch den jeweiligen Direktor, der laufend Nachwuchs ausbildet, gesichert. Entsprechend wird die Nachfolge der Ansprechpartner für die Ulmer Kompetenzbereiche geregelt. Im Prinzip ist das Zwei-Generationenmodell schon in vielen Kompetenzbereichen durch das Einbeziehen von Experten unterschiedlichen Alters realisiert (siehe Tabelle 1).

Um Nachhaltigkeit zu gewährleisten, wurden für die bereits emeritierten / pensionierten Profs. Heimpel, Kohne und Vogel in Absprache mit den Institutsleitern Profs. Döhner, Debatin und Kubisch die Nachfolger Dr. Bommer und PD Cario vereinbart. Profs. Heimpel und Kohne wurden deshalb in Tabelle 1 mit dem Zusatz "beratend" versehen. Herr Prof. Kubisch hat sich bereit erklärt, die Funktion von Herrn Prof. Vogel innerhalb des ZSE in etwa 2-3 Jahren zu übernehmen, bei dringendem Bedarf auch früher. Um Herrn Dr. Bommer nicht zu überlasten, richtet Herr Prof. Döhner wahrscheinlich eine zusätzliche Stelle für den "Bereich der seltenen Anämien und Erythrozytosen im Erwachsenenalter" ein.

## **10. Vorteile für Universitätsklinikum und Fakultät**

Universitätsklinika sind durch die Möglichkeit der interdisziplinären Versorgung dazu prädestiniert, sich um Patienten mit Seltenen Erkrankungen, die häufig undiagnostiziert sind, zu kümmern. Durch politische Vorgaben und vermehrte Aufmerksamkeit für die vielfältigen Probleme dieser meist chronisch Erkrankten, aber auch durch neue Drittmittelprogramme entsteht ein Wettbewerb um diese Patienten, der nur bei rechtzeitiger Schaffung geeigneter Strukturen zu bestehen ist. Universitätsklinikum Ulm und Medizinische Fakultät Ulm bieten mit ihren Einrichtungen und einer beträchtlichen Zahl an engagierten und im Bereich der SE erfahrener Ärzte und Forscher die Möglichkeit, sich erfolgreich zu positionieren. Erste Schritte sind dazu bereits getan wie die Erkennung von SE-Kompetenzbereichen und die gleichberechtigte Positionierung innerhalb des baden-württembergischen Netzwerks für Seltene Erkrankungen. Mit der durchaus gewünschten Übernahme der Zuständigkeit für den PR-Bereich des Netzwerkes haben wir die Möglichkeit, für den Ulmer Standort Marketing zu betreiben. Ein Verbund wird auch am ehesten eine leistungsgerechte Finanzierung der Versorgung von SE-Patienten durchsetzen können.

Das geplante ZSE Ulm bietet eine Lotsenfunktion für SE-Patienten, wodurch die Zahl der zu betreuenden Patienten gesteigert werden kann. Durch das Zentrum wird es künftig möglich sein, bereits in Ulm betreute SE-Patienten nach dem Weggang des einzig erfahrenen Kollegen weiterhin an unser Klinikum zu binden. Diese Nachhaltigkeit wird durch die rechtzeitige Ausbildung jüngerer Kollegen innerhalb des Zentrums ermöglicht. Das Ulmer ZSE wird den Bekanntheitsgrad unseres Klinikums und unserer Universität regional und überregional steigern und das Renommé erhöhen.

Durch die Maßnahmen werden die Kohorten an SE-Patienten größer werden, wodurch die Forschung stimuliert wird und eher SE-spezifische Drittmittel eingeworben werden können. Durch die durch das Zentrum geförderten Kooperationen (z.B. interdisziplinäre SE-Boards, Fortbildungen) und Daten- und Biobanken können wir an Ausschreibungen wie z.B. der Landesministerien zur Standort-bezogenen Versorgungsforschung künftig erfolgversprechender als bisher teilnehmen. Durch das BW-Netzwerk wird ein Mehrwert erzielt werden, der sich auch bei Verbundausschreibungen (z.B. ERARE, BMBF) günstig bemerkbar machen wird. Die Dokumentation der Patientenkontakte ermöglicht zudem die Gewinnung von epidemiologischen Daten, die für strukturelle und politische Entscheidungen verwendet werden können. Vor allem aber wird das ZSE die Situation unserer Patienten und ihrer Familien verbessern.

Ulm, im Juni 2011

Die Mitglieder des vorläufigen Lenkungsausschusses des geplanten Zentrums für Seltene Erkrankungen Ulm (ZSE Ulm):



PD Dr. Holger Cario



Prof. Dr. Hermann Heimpel



Prof. Dr. Bernhard Landwehrmeyer



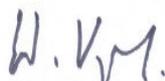
Prof. Dr. Frank Lehmann-Horn  
(vorläufiger Sprecher)



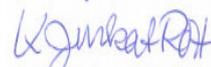
Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier



Dr. Klaus Schwarz



Prof. Dr. Walter Vogel



PD Dr. Karin Jurkat-Rott  
(vorläufiger Sekretär)