



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen

Seltene Erkrankungen – aber Millionen Patienten

BMBF PUBLIK

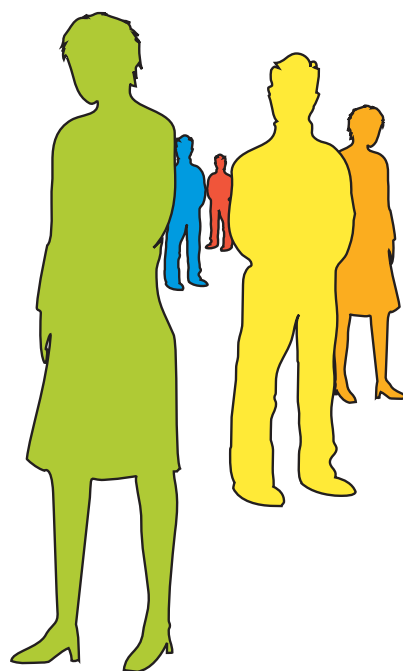




Inhalt

Programm	1
Was sind seltene Erkrankungen und wie können Betroffene damit umgehen?	2
<i>Einführung</i> Prof. Dr. Jörg Schmidtke	
Intersexualität – Irrtümer der Natur in der Geschlechtsdifferenzierung?	3
PD Dr. Ute Thyen	
Das Muskeldystrophie-Netzwerk (MD-NET) in Aktion – von der Muskelzelle bis zur klinischen Studie	
<i>Exkursion</i>	4
Prof. Dr. Hanns Lochmüller	
„Lorenzo’s Oil Story“ – Was kann die Wissenschaft von Betroffenen lernen?	5
Dr. Wolfgang Köhler	
SKELNET – große Hoffnung für kleine Menschen	6
Dr. Anita Rauch und Prof. Dr. Klaus von der Mark	
Die verletzliche Haut	7
Prof. Dr. Leena K. Bruckner-Tuderman	
Vererbte Bewegungsstörungen: Vom Gen zur Therapie	8
PD Dr. Jörg B. Schulz	
Netzwerke zu seltenen Erkrankungen	9
Die Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)	
Glossar	10

**SELTENE ERKRANKUNGEN
- ABER MILLIONEN PATIENTEN**



Programm

PRESSEWORKSHOP

SELTENE ERKRANKUNGEN - ABER MILLIONEN PATIENTEN

Moderation: Ingolf Baur (ZDF, SWR)

DIENSTAG, 11. NOVEMBER 2003

12.00 bis 12.05 Uhr	Begrüßung Dr. Gabriele Hausdorf, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Leiterin des Referats Gesundheitsforschung
12.05 bis 13.00 Uhr	Was sind seltene Erkrankungen und wie können Betroffene damit umgehen? Prof. Dr. Jörg Schmidtke, Hannover
13.00 bis 13.45 Uhr	Intersexualität - Irrtümer der Natur in der Geschlechtsdifferenzierung? PD Dr. Ute Thyen, Lübeck
13.45 bis 14.00 Uhr	Pause
14.00 bis 14.45 Uhr	Das Muskeldystrophie-Netzwerk (MD-NET) in Aktion - von der Muskelzelle bis zur klinischen Studie
	A. Einführungsvortrag zur Exkursion Prof. Dr. Hanns Lochmüller, München
15.00 bis 18.00 Uhr	B. Exkursion zum Friedrich-Baur-Institut/ Ludwig-Maximilians-Universität München/ Klinikum der Universität-Innenstadt
18.00 bis 19.30 Uhr	Pause
ab 19.30 Uhr	Abendessen in der Brasserie des Hotels ArabellaSheraton Bogenhausen

ab 6.30 Uhr

Frühstück im Hotel

9.00 bis 9.45 Uhr

„Lorenzo's Oil Story“ – Was kann die Wissenschaft von Betroffenen lernen?

Dr. Wolfgang Köhler, Wermsdorf

9.45 bis 10.30 Uhr

SKELNET – große Hoffnung für kleine Menschen

Dr. Anita Rauch, Erlangen

Prof. Dr. Klaus von der Mark, Erlangen

10.30 bis 10.45 Uhr

Pause

10.45 bis 11.30 Uhr

Die verletzliche Haut

Prof. Dr. Leena K. Bruckner-Tuderman, Freiburg

11.30 bis 12.15 Uhr

Vererbte Bewegungsstörungen: Vom Gen zur Therapie

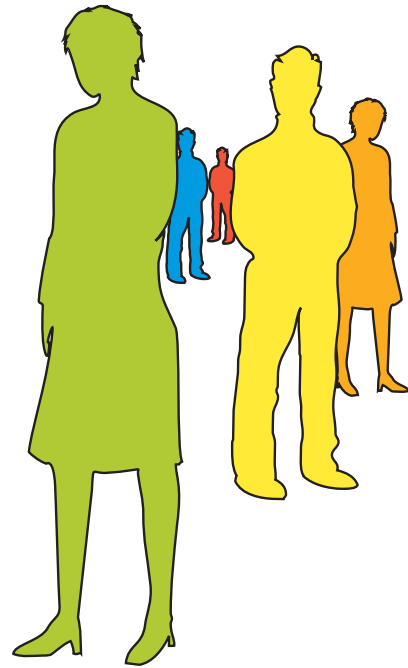
PD Dr. Jörg B. Schulz, Tübingen

12.15 bis 12.30 Uhr

Abschlussdiskussion und Verabschiedung

ab 12.30 Uhr

Mittagssnack



Was sind seltene Erkrankungen und wie können Betroffene damit umgehen?

Einführung

Prof. Dr. Jörg Schmidtke



Was sind seltene Erkrankungen und wie können Betroffene damit umgehen?

Prof. Dr. Jörg Schmidtke

Als „selten“ werden Krankheiten definiert, die höchstens eine von 2.000 Personen betreffen. Bislang sind ca. 5.000 bis 7.000 seltene Erkrankungen bekannt, doch es werden in Zukunft noch zahlreiche hinzukommen. Denn durch den Erkenntnisfortschritt wird man vermutlich feststellen, dass viele der heute bekannten Krankheitsbilder keine einheitliche Ursachen haben. In vielen Fällen können hinter den Beschwerden auch mehrere unterschiedliche seltene Erkrankungen stecken. Diese Unterscheidung ist vor allem dann von großer Bedeutung, wenn die Behandlung an der eigentlichen Ursache ansetzen soll, aber auch, wenn das Risiko für Verwandte ermittelt werden soll.

SELTEN IST NICHT GLEICH SELTEN

Ob eine Erkrankung als „selten“ klassifiziert wird, kann zeit- und ortsabhängig sein: AIDS war zum Beispiel anfangs eine seltene Krankheit, hat sich dann aber auf der ganzen Welt verbreitet und ist jetzt mancherorts eine der Haupttodesursachen. Die β -Thalassämie (Blutarmut durch Fehlbildung und gesteigerten Abbau der roten Blutkörperchen) ist in den Mittelmeerregionen eine sehr häufige Krankheit und hat dort auch eine enorme gesundheitsökonomische Bedeutung. In Deutschland kommt die β -Thalassämie praktisch nur bei Immigranten aus dem Mittelmeerraum und Asien vor und ist daher als sehr selten zu bezeichnen. Die Vielzahl der seltenen Erkrankungen hat aber generell eine große Bedeutung, da insgesamt ca. ein Prozent der Menschen direkt und etwa fünf bis zehn Prozent mittelbar oder potenziell (z. B. Eltern und andere Verwandte) betroffen sind.

WIE FINDE ICH KOMPETENTE ANSPRECHPARTNER?

Aufgrund der individuellen Seltenheit dieser Krankheiten verfügen auch die Ärzte in vielen Fällen nur über unzureichende Kenntnisse. Daher ist es für die meisten direkt oder indirekt Betroffenen zunächst ein großes Problem, den richtigen Ansprechpartner zu finden. Hier gibt es im Wesentlichen drei Optionen:

(1) Da die seltenen Krankheiten überwiegend genetische Ursachen haben, könnte der erste Weg zu einer genetischen Beratungsstelle führen. Auf der Internetseite des Berufsverbandes medizinische Genetik e. V. (www.bvmedgen.de) finden Patienten eine Adressenliste genetischer Beratungsstellen in Deutschland, Österreich und der Schweiz sowie Informationen über das aktuelle Leistungsspektrum der unterschiedlichen diagnostischen Fachrichtungen.

(2) Als weitere Informationsquelle im Internet steht die Plattform für seltene Krankheiten „ORPHANET“ zur Verfügung (www.orphanet.de). Die Datenbank des ORPHANET (orphan = engl. für Waisenkind) enthält Informationen über Spezialambulanzen, Diagnoselabors, aktuelle



Forschungsprojekte und Selbsthilfegruppen. Ferner hat man hier Zugriff auf eine von europäischen Experten verfasste Online-Enzyklopädie mit den aktuellen biomedizinischen Erklärungen zu seltenen Krankheiten, laufenden Forschungsprojekten und aktuellen klinischen Studien.

(3) Der dritte wichtige Ansprechpartner sind die einzelnen Selbsthilfegruppen. Auf der Internetseite des ORPHANET sind viele Selbsthilfegruppen inklusive Kontaktinformationen aufgelistet und Links zu den entsprechenden Internetseiten eingerichtet. Die Selbsthilfegruppen sind aber auch im ORPHANET aktiv: So arbeiten sie im Lenkungsausschuss mit und sind an der Organisation eines jährlichen Workshops des ORPHANET beteiligt.

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT

Auch die medikamentöse Therapie ist bei seltenen Erkrankungen oft schwierig. Aufgrund der geringen Patientenzahlen und der zum Teil sehr kostenaufwändigen Medikamentenentwicklung hält sich die pharmazeutische Industrie bei der Forschung in diesem Bereich aus wirtschaftlichen Gründen meist zurück. Die Europäische Kommission hat deshalb im Jahr 2000 die Orphan Drug-Verordnung (Orphan Drug = im Sinne von „vernachlässigte Medikamente“) in Kraft gesetzt, mit der die Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen forciert wird. So wird dem Hersteller für sein als „Orphan Drug“ ausgewiesenes Medikament entweder ein Nachlass oder eine vollständige Befreiung von den Zulassungsgebühren gewährt. Außerdem wird dem Unternehmen für das entwickelte Medikament das alleinige Vertriebsrecht beim Einsatz gegen die entsprechende Krankheit für zehn Jahre zugesichert. Auch das vom französischen Arbeits- und Sozialministerium gestartete ORPHANET wird seit über drei Jahren von der Europäischen Kommission unterstützt, dadurch wurde auch eine Datensammlung in anderen europäischen Ländern ermöglicht. Zurzeit sind neben Frankreich, Belgien, Italien, die Schweiz, Deutschland, Österreich, Portugal und Spanien am ORPHANET beteiligt. Die Niederlande, Großbritannien, Schweden und Dänemark sollen demnächst dazukommen.

In diesem Vortrag wird nach einem einleitenden Fallbeispiel und allgemeinen Angaben zu der Gruppe der seltenen Krankheiten die internetbasierte Datenbank ORPHANET vorgestellt. Anhand von Screenshots einiger Internetseiten wird gezeigt, wie man Informationen zu den einzelnen Krankheiten, Beratungsstellen, Spezialkliniken, Selbsthilfegruppen und Forschungsprojekten erhält.



Prof. Dr. med. Jörg Schmidtke

Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Humangenetik
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Tel.: 0511/5 32-65 37

Fax: 0511/5 32-58 65

E-Mail: schmidtke.joerg@mh-hannover.de

Internet: www.mh-hannover.de/kliniken/humangenetik/humangen.htm

geboren am 08. Juli 1946 in Braunschweig

AKADEMISCHE AUSBILDUNG UND BERUFLICHER WERDEGANG

- 1966–1973** Studium der Medizin, Philosophie und Psychologie
an den Universitäten Freiburg und Basel
- 1973** Medizinisches Staatsexamen in Freiburg
- 1974** Promotion am Institut für Anthropologie und Humangenetik
der Universität Freiburg
- 1974–1988** Wissenschaftliche Tätigkeit in Freiburg, Göttingen, Edinburgh und
Braunschweig (Habitations- und Heisenberg-Stipendiat der Deutschen
Forschungsgemeinschaft)
- 1981** Approbation als Arzt
- 1981** Habilitation im Fach Humangenetik an der Universität Göttingen
- 1986** Apl. Professor an der Universität Göttingen
- 1988** Berufung auf eine Professur für Humangenetik an der Freien Universität Berlin
- 1990** Berufung zum Professor und Direktor des Instituts für Humangenetik der
Medizinischen Hochschule Hannover
- seit 2002** Koordinator von ORPHANET-Deutschland

FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

- Molekulargenetische Analyse erblicher Erkrankungen
- Molekulare Evolution
- Molekulargenetische Grundlagen der Entwicklung

FORSCHUNGSPROJEKTE

- Evolution, Struktur und Funktion der Y-chromosomalen Genfamilie TSPY
- Genetische Faktoren im reproduktiven Verhalten von Rhesusaffen
- Qualitätsmanagement in der humangenetischen Krankenversorgung



MITGLIEDSCHAFTEN

- 1993–1997** Vorsitzender des Berufsverbandes Medizinische Genetik
1998–2000 Präsident der deutschen Gesellschaft für Humangenetik
1997–2002 Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der European Society of Human Genetics
seit 1997 Mitglied des Public and Professional Policy Committee der European Society of Human Genetics
2000–2002 Mitglied des Ethik-Beirats des Bundesgesundheitsministeriums

AUSZEICHNUNGEN UND PREISE

- 1987** Forschungspreis der Gesellschaft für Anthropologie und Humangenetik
1987 Forschungspreis der Gesellschaft zur Bekämpfung der Mukoviszidose

EDITORIAL BOARD

- Human Genetics
- Molecular and Cellular Probes

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

J. Schmidtke, Kosten-Nutzen-Analysen in der Humangenetik, In: **J. Schmidtke** (Hrsg.): Guter Rat ist teuer. Was kostet die Humangenetik, was nutzt sie? Urban & Fischer, München, 1–11 (2000).

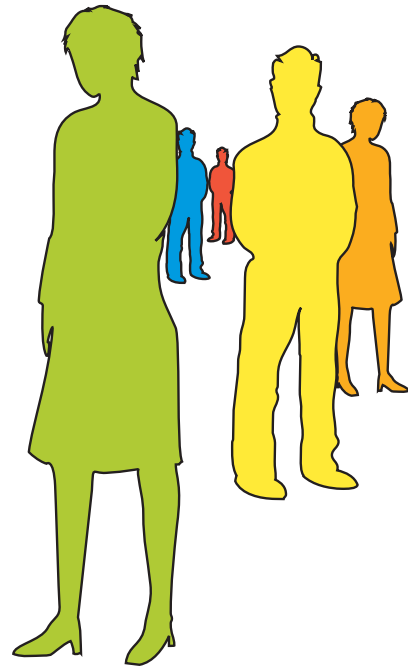
J. Schmidtke, Humangenetische Krankenversorgung in Europa, medgen 13, 58–62 (2001).

J. Schmidtke, Vererbung und Ererbtes. Ein humangenetischer Ratgeber. Verlag der GUC, 2. Auflage (2002).

J. Schmidtke, K. Sperling, Genetische Tests auf dem Teststand, Z. f. Biopolitik 2, 39–47 (2003).

J. Schmidtke, Humangenetik: Ein Modellfall für Grenzüberschreitung in der Medizin, In: Machbarkeitsphantasien, A. Schäfer, M. Wimmer (Hrsg.), S. 33–54. Leske und Budrich Verlag, Halle, 2003.

J. Schmidtke, Sind Gesundheit und Krankheit angeboren? In: Das Public Health Buch, F.W. Schwartz (ed.), Verlag Urban & Schwarzenberg, München, 2. Auflage (2003), S. 61–79.



Intersexualität – Irrtümer der Natur in der Geschlechtsdiffe- renzierung?

PD Dr. Ute Thyen



Intersexualität – Irrtümer der Natur in der Geschlechtsdifferenzierung?

PD Dr. Ute Thyen

Jeder menschliche Embryo trägt in frühen Stadien das Potenzial für eine männliche und eine weibliche Entwicklung in sich. Er bildet zunächst nicht zu unterscheidende Keimdrüsenanlagen und ist damit bisexuell. Anfangs steuern die Gene, ob die männliche oder die weibliche Richtung eingeschlagen wird. Das hängt davon ab, ob ein Chromosomensatz mit zwei X-Chromosomen (weiblich) oder ein Chromosomensatz mit einem X- und einem Y-Chromosom (männlich) vorliegt. Für die männliche Entwicklung sind bestimmte Gene des Y-Chromosoms aber auch zahlreiche Gene auf den übrigen Chromosomen notwendig, um den Ausbau der Keimdrüsenanlagen zu fördern. Die molekulargenetische Forschung der letzten zehn Jahre hat bereits eine Vielzahl dieser Entwicklungsgene identifiziert. Die Aktivität dieser Gene führt beispielsweise dazu, dass sich Hoden entwickeln und dass dort Hormone produziert werden. Aktuelle Forschungsergebnisse einer klinischen Forschergruppe in Lübeck zeigen jedoch, dass die Hormone wiederum den zeitlichen Ablauf des genetischen Programms festlegen. Hormone steuern auch maßgeblich die Entwicklung der äußeren Geschlechtsmerkmale, indem sie in bestimmten Phasen auf das Gewebe einwirken.

EIN DRITTES GESCHLECHT?

Angesichts dieser Komplexität ist es verwunderlich, dass Störungen der sexuellen Entwicklung zu den seltenen Erkrankungen gehören. Bei Intersexualität besteht eine Diskrepanz zwischen dem chromosomalen Geschlecht auf der einen und den inneren Geschlechtsorganen sowie den äußeren Geschlechtsorganen auf der anderen Seite. Aufgrund der vielfältigen Ursachen und Erscheinungsbilder fehlen genaue Daten darüber, wie häufig diese Störungen sind. Es ist jedoch anzunehmen, dass etwa einer von 2.000 Menschen von leichteren und etwa einer von 10.000 Menschen von schweren Störungen betroffen ist. Meistens können sie keine Kinder bekommen. Menschen mit Intersexualität leben in der Regel als Männer oder Frauen. Aktuelle Äußerungen von Erwachsenen mit Intersexualität zeigen, dass manche sich nicht auf das Geschlecht männlich oder weiblich festlegen wollen. Vielmehr möchten sie in einem „dritten Geschlecht“ leben. Dies stellt die Gesellschaft vor beträchtliche Herausforderungen, insbesondere im Umgang mit intersexuellen Neugeborenen und Kindern.

OBERSTES ZIEL: LEBENSZUFRIEDENHEIT

Bisher hielt man es für richtig, das Geschlecht durch Erziehung und eine frühzeitige Operation eindeutig festzulegen. Aktuelle Forschungsergebnisse stellen diese Doktrin jedoch in Frage. Ein Projekt an der Universitäts-Kinderklinik in Lübeck zur Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Behandlung zeigt, dass erhebliche emotionale Störungen bei Kindern und Jugendlichen auftreten können, wenn die Intersexualität geheimgehalten wird oder wenn die Betroffenen nicht aufgeklärt



werden, dass wiederholt chirurgische Eingriffe an ihnen vorgenommen wurden. Ebenso wichtig ist es, dass Kinder und Jugendliche dabei unterstützt werden, eine abweichende Entwicklung, insbesondere in der Pubertät, zu verarbeiten. In der Literatur ist auch vielfach die Entwicklung eines posttraumatischen Stresssyndroms beschrieben worden. In den letzten 20 Jahren hat sich das Blatt für Menschen mit Intersexualität jedoch sehr zum Positiven gewendet. In den chirurgischen Disziplinen, insbesondere Urologie, Gynäkologie und Kinderchirurgie sind Operationsmethoden entwickelt worden, die sehr zufriedenstellende kosmetische und funktionelle Ergebnisse erreichen konnten. Junge Familien mit Neugeborenen oder Kindern können von modernen Behandlungsansätzen in der Kinder- und Jugendmedizin profitieren, die sowohl die Bedürfnisse der gesamten Familie als auch das Ziel einer vollständigen Aufklärung des Kindes berücksichtigen. Vor allem die moderne medizinethische Forschung hat dazu beigetragen, Kriterien für frühe, irreversible Eingriffe bei nicht einwilligungsfähigen Kindern zu erarbeiten. Ein Paradigmenwechsel zeichnet sich ab von der möglichst optimalen Erscheinung eines Menschen hin zur möglichst großen Lebenszufriedenheit. Bei der geringen Zahl der Erkrankten hat das Versorgungsnetz allerdings zum Teil noch recht weite Maschen. Deshalb können bislang nicht alle betroffenen Kinder, Jugendliche, deren Eltern und betroffene Erwachsene zufriedenstellend betreut werden.

POSITIVE ENTWICKLUNGEN AUSBAUEN

Das Netzwerk Intersexualität wird die positiven Entwicklungsansätze weiterführen. Ein wichtiger Schritt in der Verarbeitung der Störung ist, dass der Irrtum der Natur erkannt und erklärt werden kann. Die Grundlagen-orientierte Forschung mit drei Teilprojekten in Magdeburg, Berlin, Lübeck und Essen soll deshalb helfen, bei Störung der sexuellen Entwicklung eine genauere und möglichst zeitnahe Diagnostik zu erreichen. Eine klinische Studie wird Informationen zu diagnostischer Abklärung, chirurgischen Eingriffen, Zufriedenheit mit Behandlungsergebnissen und gesundheitsbezogener Lebensqualität von möglichst vielen Menschen mit Intersexualität sammeln. Die Daten werden außerdem die Grundlage für eine Langzeitstudie bilden. Nur so können Leitlinien für eine evidenzbasierte Behandlung der verschiedenen Störungsbilder entwickelt werden. Zur Betreuung der Patienten und für Interviews werden Psychologinnen und Psychologen an den Standorten Lübeck, Magdeburg, Essen und Erlangen zur Verfügung stehen, die als Mobiler Dienst die übrigen Zentren der Region mitversorgen. Wesentlicher Bestandteil des Netzwerkes wird eine zentrale Kommunikationsplattform sein. Diese soll den Wissenschaftlern zur Koordination ihrer Forschung zur Verfügung stehen und den Austausch zwischen klinisch tätigen Ärzten ermöglichen. Sie soll darüber hinaus ein Forum für Patienten und Selbsthilfegruppen bieten und die Öffentlichkeit informieren. Forschung, die Grundlagenforschung, klinische Studien und Entwicklung von Versorgungskonzepten verbindet, ist im besten Sinne Forschung für den Menschen, weil die gesamte Lebenswelt eines Menschen mit Intersexualität in den Blick genommen wird.



PD Dr. med. Ute Thyen

Universitätsklinikum Lübeck
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Tel.: 0451/5 00-25 45
Fax: 0451/5 00-62 22
E-Mail: thyen@paedia.ukl.mu-luebeck.de

geboren am 10. Dezember 1957 in Stuttgart

AKKEDEMISCHE AUSBILDUNG UND BERUFLICHER WERDEGANG

- 1976–1977** Studium der Fächer Französisch, Spanisch und Philosophie, Universität Hamburg
- 1977–1983** Studium der Medizin an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, der University of Edinburgh, Schottland, GB und der Medizinischen Hochschule Lübeck
- 1983–1984** Praktisches Jahr, Wahlfach Pädiatrie
- 10/1984** Ärztliche Prüfung, Note ‚gut‘
- 1984–1985** Promotionsstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes
- 1/1986–3/1986** Teilnahme an einer zweimonatigen Ausbildung in Theorie und Praxis der Physiotherapie auf neurophysiologischer Grundlage am Bobath-Centre in London (Leitung: Bertha und Karel Bobath)
- 1986–1992** Ausbildung zur Fachärztin für Kinderheilkunde an der Klinik für Pädiatrie der Medizinischen Universität zu Lübeck
- 6/1987** Promotion zum Thema „Kindesmißhandlung und -vernachlässigung – Prävention und therapeutische Intervention“, Note ‚Summa cum laude‘, Verleihung des „Professor-Otto-Roth-Preises“ der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Medizinischen Universität zu Lübeck für die beste Promotionsarbeit des Jahres 1987
- 1992** Facharztprüfung Pädiatrie (Ärztchammer Schleswig-Holstein)
- 1992** Prüfung der Educational Commission for Foreign Medical Graduates (USA)
- 1993–1994** Forschungs-Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes im Sonderprogramm Epidemiologie
- 1995–1998** Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik für Pädiatrie der Medizinischen Universität zu Lübeck, Neuropädiatrische Ambulanz
- 4/1996** EEG-Zertifikat, Aufnahme in die Deutsche Gesellschaft für Neurophysiologie
- seit 10/1998** Oberärztin an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKL, Leitung der interdisziplinären neuropädiatrisch-internistischen und Säuglingsstation bzw. der Neuropädiatrischen Ambulanz



- 4/1999** Habilitation zum Thema „Chronische Erkrankungen und Behinderung bei Kindern und Jugendlichen – Häusliche Pflege, Belastungen der Mütter, familiäre Funktion und psychosoziale Unterstützung“
- seit 4/2002** Kommissarische Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Lübeck

FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Chronische Erkrankungen und Behinderungen bei Kindern und Jugendlichen

- Auswirkung auf die Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen und ihren Eltern
- Familiäre Belastungen
- Entwicklung von Methoden zur Messung von Lebensqualität, psychosozialer Belastung und Adaptation
- Entwicklung von Interventionsprogrammen für Kinder und Jugendliche mit chronischen Erkrankungen
- Besondere Anpassungsleistungen bei angeborenen, stigmatisierenden Fehlbildungen

Aufklärung und informed consent bei Kindern und Jugendlichen

- Entwicklungspsychologische Konzepte zum Krankheitsverständnis bei Kindern
- Eltern- und Kindesrechte bei schwerwiegenden gesundheitsbezogenen Entscheidungen
- Gefährdung des Kindeswohls – Problematik in der Medizin

Entwicklungsneurologie

- Auswirkungen von Frühgeburt auf die Vulnerabilität des kindlichen Gehirns
- Auswirkungen von Hormonen pränatal auf die Geschlechtsrollenentwicklung bei Kindern
- Auswirkung von soziokulturellen Faktoren auf die emotionale, kognitive und Verhaltensentwicklung von kleinen Kindern

Versorgungsforschung

- Entwicklung von Konzepten zur ambulanten Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen
- Forschung über Versorgungsbedürfnisse und empfangene Versorgungsleistungen in Familien mit Kindern mit chronischen Erkrankungen und Behinderungen (met/unmet needs)
- Forschung über den Zusammenhang von Funktionsstörungen (disabilities) und sozialer Teilhabe (partizipation)



FORSCHUNGSPROJEKTE

- Entwicklung eines Schulungsprogramms für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie (Flip & Flap). 1.6.2001 bis 30.8.2004. Förderung durch die Bluhme-Jepsen-Stiftung, Lübeck, Fa. Johnson & Johnson (deutsche Tochter: Janssen-Cilag).
- Auswertung der Daten zur Schuleingangsuntersuchung der Kinder in Schleswig-Holstein durch den kinder- und jugendärztlichen Dienst der Gesundheitsämter einschließlich der Impfdaten im Auftrag des Sozialministeriums des Landes Schleswig-Holstein seit 1999. Kooperatives Projekt mit dem Institut für Sozialmedizin des UKL und der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin.
- „Quality of life in children and adolescents with disabilities and their families – assessing patient views and patient needs for comprehensive care“, (Koordination: Prof. Monika Bullinger, Abteilung Medizinische Psychologie des UKE, Universität Hamburg; Partner: UKL Lübeck; Leiden University Medical Centre, Niederlande; University of Edinburgh, U.K.; University Hospital Marseille, Frankreich; University of Thessaloniki, Griechenland; University of Lund, Schweden; Universität Wien, Österreich). 1.11.2000 bis 30.6.2004. Förderung durch die Europäische Kommission im 5. Rahmenprogramm.
- „Vom Gen zur Geschlechtsidentität“ Teilprojekt E/G2 „Geschlechtsrollenverhalten und Verhaltensphänotypen bei Kindern und Jugendlichen mit Intersexualität“ (Androgenmangelsyndrome bei xy Karyotyp). 1.2.2002 bis 31.1.2005, Förderung durch die DFG.
- BMBF Netzwerk Seltene Erkrankungen „Disorders of somatosexual differentiation and intersexuality: molecular basis, evaluation of treatment options and assessment of health related quality of life in children, adolescents and adults with ambiguous genitalia“, Zentrale Projektleitung durch PD Dr. Thyen in Lübeck. Projektbeginn 1.10.2003.

MITGLIEDSCHAFTEN

- Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde
- Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie
- European Society for Social Pediatrics
- Society for Developmental and Behavioral Pediatrics (USA)
- International Society for the Prevention of Child Abuse and Neglect
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften



AUSZEICHNUNGEN UND PREISE

- 1987** Professor-Otto-Roth-Preis der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Medizin der Universität zu Lübeck für die beste Promotionsarbeit des Jahres 1987
- 2000** Stefan-Engel-Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin für die Habilitationsschrift

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hiort O, Reinecke S, Richter-Appelt H, Holterhus PM & **Thyen U**. Diagnostik und Betreuungsansätze bei Intersexualität. Pädiatrische Praxis, 2002, 60 (4), S. 617-628.

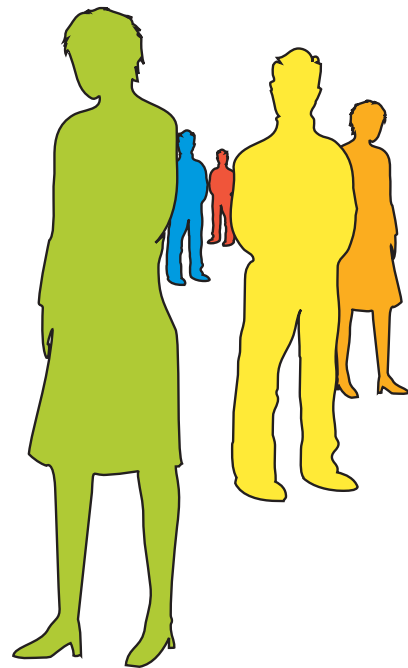
Thyen U, Hagedorn-Greife M, Queisser-Luft A. Das Kind mit Behinderung in Familie und Gesellschaft. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2002, 150 (9), 1112-1125.

Thyen U, Sperner J, Morfeld M, Meyer C, Ravens-Sieberer U. Unmet health care needs and impact on families with children with disabilities in Germany. Ambulatory Pediatrics 3 (2003), 74-81.

Hiort O, Reinecke S, **Thyen U**, Jürgensen M, Holterhus PM, Schön D & Richter-Appelt H. Aspects of puberty in disorders of somatosexual differentiation. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2003, 16, 297-306.

Reinecke S, **Thyen U**, Hiort O & Richter-Appelt H. Intersexualität – Probleme mit der Geschlechtsidentität. In: Psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe. Beiträge zur Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Hrsg: Neises M et al. Psychosozial-Verlag, 2003, 321-329.

SELTENE ERKRANKUNGEN
- ABER MILLIONEN PATIENTEN



Das Muskel- dystrophie- Netzwerk (MD-NET) in Aktion - von der Muskel- zelle bis zur klinischen Studie

Exkursion

Prof. Dr. Hanns Lochmüller



Das Muskeldystrophie-Netzwerk (MD-NET) in Aktion – von der Muskelzelle bis zur klinischen Studie

Prof. Dr. Hanns Lochmüller

MUSKELSCHWUND – DIE URSACHEN SIND VIELFÄLTIG

Muskeldystrophien sind eine Gruppe erblich bedingter Erkrankungen, die durch eine zunehmende Schwäche der Skelett- und gelegentlich zusätzlich der Herzmuskulatur gekennzeichnet sind. Sie gehören zu den seltenen Erkrankungen, da die absolute Zahl der Betroffenen in Deutschland, bei einer zurzeit geschätzten Häufigkeitsrate von 1:2.000 bis 1:3.000 (Association Francaise contre les Myopathies, AFM) und einer Bevölkerung von 80 Millionen, zwischen 26.000 und 40.000 liegt. Mehr als 30 verschiedene Formen der Muskeldystrophie sind bekannt, die alle auf unterschiedlichen Veränderungen im Erbgut beruhen. Aufgrund der Symptome eines Patienten mit Muskeldystrophie lassen sich in der Regel keine Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden genetischen Unterschiede ziehen. Denn trotz unterschiedlicher molekularer Ursachen „sehen“ alle Muskeldystrophien letztlich gleich aus: Muskelfasern werden abgebaut und durch Fett- oder Bindegewebe ersetzt. Viele Formen werden durch Proteine Defekte im Bereich des Sarkolems, der Zellmembran der Muskelfasern, verursacht. Andere Arten entstehen durch Defekte an unterschiedlichen Proteinen, die zellkernassoziiert, enzymatisch oder sarkomerisch (ein Sarkomer ist die kleinste Funktionseinheit eines Muskels) sind. Außerdem gibt es noch weitere Formen, bei denen eine genaue Zuordnung mit den derzeit verfügbaren diagnostischen Mitteln nicht möglich ist. Doch auch wenn der zugrundeliegende Defekt bekannt ist, wird das genaue Krankheitsgeschehen, das letztendlich zum Abbau der Muskulatur führt, meistens noch nicht verstanden. Bisher ist keine Form der Muskeldystrophie heilbar. Der Schwund der Muskulatur kann mit den zurzeit zur Verfügung stehenden physiotherapeutischen, operativen und medikamentösen Therapieansätzen nicht gestoppt werden. Symptomatische Eingriffe, zum Beispiel das Einsetzen eines Herzschrittmachers, können aber lebensrettend sein und die Lebensqualität des Patienten entscheidend beeinflussen.

MD-NET

Das MD-NET ist eines der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Netzwerke für seltene Erkrankungen. Es handelt sich um einen Zusammenschluss von Ärzten und Wissenschaftlern aus ganz Deutschland, deren spezielles Interesse der Erforschung von Muskeldystrophien gilt. Ziel des MD-NET ist es, besser zu verstehen, wie Muskeldystrophien entstehen, die Diagnose der Krankheiten zu optimieren und effektive Therapien zu entwickeln. Daran sind unterschiedliche Fachdisziplinen wie Humangenetik, Neurologie, Neuropädiatrie, Innere Medizin, Neuropathologie, Biochemie und Physiologie sowie Vertreter von Selbsthilfegruppen beteiligt.



FORSCHER UND ÄRZTE VERNETZEN

So werden zum Beispiel kontrollierte multizentrische Studien und der damit verbundene Einsatz standardisierter Messmethoden zur Verlaufskontrolle unbehandelter und behandelter Patienten dringend benötigt, um die Wirksamkeit von Behandlungsmethoden zu beurteilen und neue Erkenntnisse über den Krankheitsverlauf zu gewinnen. Im Rahmen des MD-NET wurde deshalb ein Koordinationszentrum für Therapie-Studien in Freiburg eingerichtet. Es gehört zu den netzwerkübergreifenden Einrichtungen, die ein wesentliches Strukturelement des Netzwerks sind. Auch eine bereits bestehende Zellkulturbank für Muskelzellen in München (Muscle-Tissue-Culture-Collection, MTCC), ein Zentrum für die Einteilung von Muskeldystrophien anhand des zugrundeliegenden genetischen Defekts in Dresden und ein Zentrum für die Sequenzierung von Kandidatengen in Würzburg sind Teil des MD-NET.

PATIENTEN HELFEN FORSCHERN - FORSCHER HELFEN PATIENTEN

Ein weiteres wichtiges Ziel des Netzwerks ist die Sicherstellung einer über 50-prozentigen Rekrutierung der in Deutschland von den jeweiligen Muskeldystrophien betroffenen Patienten. Denn nur mit einer ausreichenden Anzahl von Betroffenen können die molekulargenetische Diagnostik verbessert, die Entstehung der Dystrophien erforscht und klinische Studien durchgeführt werden. Die Einbindung von niedergelassenen Ärzten und Patientenselbsthilfeorganisationen ist dafür eine entscheidende Voraussetzung. Eine wesentliche Aufgabe des MD-NET wird auch die Erfassung und standardisierte Auswertung sowie entsprechende molekularbiologische Aufarbeitung von Gewebeproben von Patienten mit Muskeldystrophien und deren Familien sein. Wir gehen davon aus, dass in den am MD-NET unmittelbar beteiligten klinischen Zentren etwa 1.000 Muskelbiopsien pro Jahr durchgeführt werden. Denn nur aus einem verbesserten pathophysiologischen Verständnis der Muskeldystrophien können sich neue Behandlungskonzepte ergeben.

AUSTAUSCH UND INFORMATIONEN IM INTERNET

Die Ergebnisse des Netzwerks sollen sowohl den beteiligten Institutionen zugute kommen, als auch all denjenigen Ärzten und Einrichtungen, die Betroffene und deren Familien betreuen und somit letztlich dem einzelnen Patienten. Die MD-NET Homepage (www.md-net.org) wird zukünftig als Kommunikations- und Informationsplattform fungieren und soll auch betroffene Patienten und behandelnde Ärzte umfassend informieren sowie einen schnellen Zugang der Patienten zu den jeweiligen Spezialisten sicherstellen.



Stationen der Exkursion zum MD-NET (Friedrich-Baur-Institut, München)

STATION 1

Wertvolle Sammlung – die Muscle-Tissue-Culture-Collection (MTCC)

Um Heilungsansätze für genetische Erkrankungen zu entwickeln, müssen die komplexen Vorgänge einer lebenden Zelle oder sogar des gesamten Organismus untersucht werden. Dazu eignen sich in vielen Fällen nur Tiermodelle. Häufig bieten jedoch menschliche Zellen, die man von Patienten gewinnen kann, eine wertvolle Alternative zu Tierversuchen. So auch im Falle der Muskeldystrophien: Der eigentliche Defekt beim Muskelschwund ist in der Muskelzelle zu finden. Deshalb sind lebende Vorläuferzellen, die sich zu Muskelzellen entwickeln können (Myoblasten) und von der Muscle-Tissue-Culture-Collection (MTCC, Muskelbank) zur Verfügung gestellt werden, ein wertvolles Werkzeug, um komplexe krankheitsverursachende Wechselwirkungen und biochemische Auswirkungen zu untersuchen. Auch neue Therapieansätze kann man an den Zellen schnell und effizient testen.

Service und Beratung

Die MTCC ist eine Serviceeinrichtung des MD-NET. Darüber hinaus kooperiert die MTCC als Teilprojekt mit der multinationalen europäischen Initiative Eurobiobank. Die MTCC wird derzeit von den meisten neuromuskulären Zentren in Deutschland unterstützt und leistete bereits einen wesentlichen Beitrag zu Forschungsprojekten des MD-NET. Wissenschaftler die an Myoblastenkulturen interessiert sind, werden in den Umgang mit den Zellen eingewiesen. Auf Anfrage wurden auch spezielle Methoden durchgeführt, wie die Erstellung von „reinen“ Myoblastenkulturen, das heißt Kulturen, in denen kein anderer Zelltyp außer den Myoblasten vorkommt oder die „Immortalisierung“ von Myoblasten, wodurch diese quasi unsterblich werden und unbegrenzt im Labor weitergezüchtet werden können.

Servicestruktur S1: Muscle-Tissue-Culture-Collection (MTCC)

Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Hanns Lochmüller; Dr. med. Angela Abicht

STATION 2

Exakte Diagnosen für eine optimale Behandlung

Das MD-NET hat drei multidisziplinäre Arbeitskreise eingerichtet. Ein Arbeitskreis beschäftigt sich mit der Optimierung des diagnostischen Vorgehens, wenn der klinische Verdacht auf eine Muskeldystrophie besteht. Ob ein Patient an einer Muskeldystrophie leidet und wenn ja an welcher, wird mit klinischen und bildgebenden Methoden sowie insbesondere mit der genauen Untersuchung von entnommenen Muskelgewebe (Muskelbiopsie) und der Molekulargenetik überprüft. Obwohl Muskeldystrophien derzeit nicht heilbar sind, ist die exakte Diagnose für die genetische Beratung des Patienten und seiner Angehörigen sowie für die individuelle Prognose und die damit verbundenen sozialen Auswirkungen dennoch sehr wichtig. Auch eine optimale Behandlung und das Vermeiden von Komplikationen sind nur möglich, wenn die Diagnose präzise



gestellt wurde. Das wird angesichts der zunehmenden Anzahl bekannter Orte, an denen sich krankheitsrelevante Gene befinden sowie spezifischer Gene und Genprodukte, die eine Rolle im Krankheitsverlauf der Muskeldystrophien spielen, immer aufwändiger. Für ein einzelnes Labor oder klinisches Zentrum ist es daher oft unmöglich, alle technischen Voraussetzungen zur Diagnostik der zahlreichen und unterschiedlichen Formen von Muskeldystrophie bereitzustellen. Das MD-NET strebt deshalb eine Optimierung der Ressourcen durch folgende Maßnahmen an: Alle Diagnoseangebote sollen erfasst, diagnostische Lücken und Doppelangebote durch Absprachen vermieden, die Diagnoseangebote über die MD-NET Homepage bekanntgegeben und laufend aktualisiert sowie Qualitätsstandards erstellt werden.

Arbeitskreis Diagnostik von Muskeldystrophien

Ansprechpartner: Dr. med. B. Schooser; Prof. Dr. med. D. Pongratz

STATION 3

Klinische Studie untersucht Medikament für Behandlung der Gliedergürteldystrophie

Gliedergürteldystrophien sind eine Erkrankungsgruppe mit zahlreichen unterschiedlich genetisch definierten Subtypen. Um festzustellen, wie wirksam neue Behandlungsmethoden sind, müssen diese Unterformen getrennt untersucht werden. Die vorgestellte klinische Therapiestudie befasst sich mit einer bestimmten Form der Gliedergürteldystrophie, der so genannten Dysferlinopathie. Einerseits sollen mithilfe der Studie neue Erkenntnisse über den Verlauf der Erkrankung gewonnen werden. Andererseits überprüft die Studie gezielt, ob das Medikament Deflazacort zur Behandlung der Dysferlinopathie geeignet ist. Deflazacort gehört zu den Hormonen der Nebennierenrinde und wird synthetisch hergestellt. Die Hormone der Nebennierenrinde werden auch Corticosteroide genannt. Zur Behandlung der Duchenne Muskeldystrophie (Dystrophinopathien) werden Corticosteroide bereits erfolgreich eingesetzt. Bei dieser Form der Muskeldystrophie ist ein Baustein der Zellmembran von Muskelfasern, das so genannte Dystrophin, defekt. Corticosteroide können diesen Schaden an der Muskelfaser ausgleichen. Auch bei der Dysferlinopathie ist so ein Membranbaustein, das Protein Dysferlin, beschädigt. Aus diesem Grund könnten membranstabilisierende Effekte der Corticosteroide auch bei dieser Form der Gliedergürteldystrophie hilfreich sein. Des Weiteren wurde bei vielen Dysferlinopathie-Patienten in entnommenem Muskelgewebe eine deutliche entzündliche Reaktion nachgewiesen. Da Corticosteroide antientzündlich wirken, könnte ihr Einsatz die Muskelfunktion bei Dysferlinopathie-Patienten verbessern. Die Wirksamkeit des Corticosteroids Deflazacort bei Patienten mit der Gliedergürteldystrophie vom Typ Dysferlinopathie wird nun in der klinischen Therapiestudie untersucht. Diese und weitere klinische Studien des MD-NET werden durch eine Studienzentrale unterstützt. Dadurch ist eine Vereinheitlichung der Messparameter (quantitative Messung der Muskelkraft), ein unabhängiges Monitoring sowie eine statistische Betreuung während aller Studienphasen gewährleistet.

Teilprojekt R19: Deflazacort bei Dysferlinopathien – eine doppelblinde, placebo-kontrollierte klinische Studie

Ansprechpartner: Dr. med. M. C. Walter; Prof. Dr. med. D. Pongratz



Prof. Dr. med. Hanns Lochmüller

Friedrich-Baur-Institut
Klinik für Neurologie
Ludwig-Maximilians-Universität
Ziemssenstraße 1a
80336 München

Tel.: 089/51 60-74 75
Fax: 089/51 60-74 02
E-Mail: hanns@lmb.uni-muenchen.de

geboren am 31. Januar 1965 in München

Genzentrum München
Institut für Biochemie
Ludwig-Maximilians-Universität
Feodor-Lynen-Straße 25
81377 München

Tel.: 089/21 80-7 68 87
Fax: 089/21 80-7 69 99
E-Mail: hanns@lmb.uni-muenchen.de

AKADEMISCHE AUSBILDUNG UND BERUFLICHER WERDEGANG

- 1985–1991** Studium der Humanmedizin, LMU München
- 1988–1992** Molekulargenetik (Retrotransposons in *S. cerevisiae*); Institut für Physiologie and Physiologische Chemie (Prof. Feldmann), LMU München; Promotion (Dr. med.)
- 1992–1993** Arzt im Praktikum, Friedrich-Baur-Institut, LMU München
- 1992–1993** Klinische Forschung (Neuromuskuläre Erkrankungen), Friedrich-Baur-Institut (Prof. Pongratz), Klinik für Neurologie, LMU München
- 1993–1996** Postdoktorand (Muskeldystrophien, Gentherapie, mitochondriale Genetik), Montreal Neurological Institute (Prof. Karpati, Prof. Shoubridge), McGill University, Montreal, Kanada
- 1997–1999** Facharztausbildung, Friedrich-Baur-Institut, Klinik für Neurologie und Klinik für Psychiatrie, LMU München
- seit 1997** Leiter einer eigenständigen Arbeitsgruppe (Neuromuskuläre Erkrankungen, Gentherapie, Neurogenetik), Genzentrum, LMU München
- 1998** Habilitation; Lehrbefugnis für das Fach Neurologie
- 1999** Facharztanerkennung für das Fach Neurologie (Bayer. Ärztekammer)
- seit 1999** Funktionsoberarzt (Ambulanz und Labor), Friedrich-Baur-Institut, Klinik für Neurologie, LMU München
- seit 2002** Koordinator des Deutschen Muskeldystrophie-Netzwerks MD-NET (BMBF: Kompetenznetzwerke für seltene Erkrankungen)
- 11/2003** C3-Professur für Neurologie und Molekulare Neurogenetik an der Neurologischen Klinik und Poliklinik, LMU München

FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

- Erbliche neuromuskuläre Erkrankungen
- Muskeldystrophien
- Myasthene Syndrome
- Molekulare Therapie



FORSCHUNGSPROJEKTE

- Verbesserte und gewebespezifische Vektoren für die Gentherapie der Muskeldystrophie
- Molekulare und klinische Analyse ererbter Störungen der neuromuskulären Übertragung
- Eurobiobank (Partner)
- Muskeldystrophie-Netzwerk (Koordinator)

MITGLIEDSCHAFTEN

- seit 1996** American Academy of Neurology
seit 2003 Deutsche Gesellschaft für Neurologie

STIPENDIEN UND PREISE

- 1985–1991** Stipendium des Freistaats Bayern (Bayerische Begabtenförderung)
1993–1995 Postdoktorandenstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), Bonn
1995 Jeanne Timmins Costello award, McGill University, Montreal, Kanada
1995–1996 Postdoctoral fellowship of the Savoy Foundation, Montreal, Kanada
1997 Myopathiepreis der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM), Freiburg
2002 Preis für neuromuskuläre Forschung der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM), Freiburg

WISSENSCHAFTLICHE BERATUNG UND BEGUTACHTUNG

- seit 1997** Wissenschaftlicher Beirat, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM), Freiburg
seit 1998 Scientific advisory board, Secretary, German Duchenne Parents Project (abc), Waldbreitbach
seit 2000 Scientific advisory board, MyoContract Pharmaceutical Research Ltd., Basel, Schweiz



AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

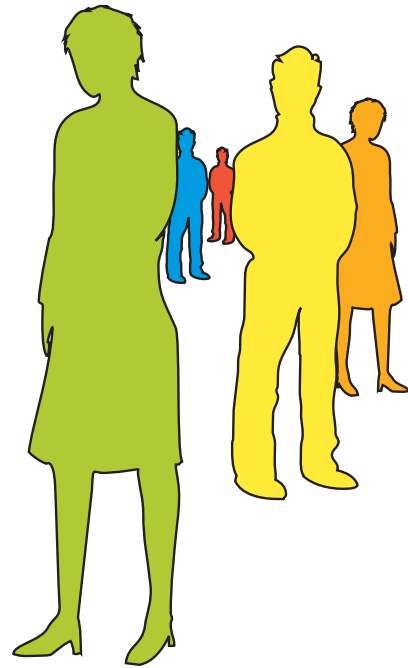
Moll J, Barzaghi P, Lin S, Bezakova G, **Lochmüller H**, Engvall E, Müller U, Ruegg MA. An agrin mini-gene rescues dystrophic symptoms in a mouse model for congenital muscular dystrophy. *Nature* 2001, 413: 302-307.

Jaksch M, Paret C, Stucka R, Horn N, Müller-Höcker J, Horvath R, Trepesch N, Stecker G, Freisinger P., Thirion C, Müller J, Lunkwitz R, Rödel G, Shoubbridge EA, **Lochmüller H**. Cytochrome c oxidase deficiency due to mutations in SCO2, encoding a mitochondrial copper-binding protein, is rescued by copper in human myoblasts. *Human Molecular Genetics* 2001, 10: 3025-3035.

Dunant P, Walter MC, Karpati G, **Lochmüller H**. Gentamicin fails to increase dystrophin expression in dystrophin-deficient muscle. *Muscle and Nerve* 2003, 27: 624-627.

Volpers C, Thirion C, Biermann V, Hussmann S, Kewes H, Dunant P, von der Mark H, Herrmann A, Kochanek S, **Lochmüller H**. Antibody-mediated targeting of an adenovirus vector modified to contain a synthetic Immunoglobulin G-binding domain in the capsid. *J Virol* 2003, 77: 2093-2104.

Dunant P, Larochele N, Thirion C, Stucka R, Ursu D, Petrof BJ, Wolf E, **Lochmüller H**. Expression of dystrophin driven by the 1.35 kb MCK promoter ameliorates muscular dystrophy in fast, but not in slow muscles of transgenic mdx mice. *Molecular Therapy* 2003, 8: 80-89.



„Lorenzo’s Oil Story“ – Was kann die Wissenschaft von Betroffenen lernen?

Dr. Wolfgang Köhler



„Lorenzo’s Oil Story“ – Was kann die Wissenschaft von Betroffenen lernen?

Dr. Wolfgang Köhler

Der verzweifelte Kampf der Eltern des erkrankten achtjährigen Lorenzo gegen die X-chromosomal vererbte Adrenoleukodystrophie (X-ALD) führte bereits Mitte der 80er Jahre zur Entwicklung eines spezifischen Therapieansatzes. Die X-ALD ist eine von mittlerweile etwa zehn bekannten Leukodystrophien. Unter Leukodystrophien versteht man genetisch bedingte Erkrankungen der weißen Gehirnsubstanz mit meist schweren Störungen des zentralen Nervensystems. In der Folge kommt es bei den Patienten zu Lähmungen, Gefühlsstörungen, Verlust der Sehkraft oder der Hörfähigkeit sowie psychischen Verhaltensauffälligkeiten. Oft schreitet die Erkrankung rasch fort und endet mit schweren körperlichen und seelischen Behinderungen oder einem frühen Tod. Bei einigen Leukodystrophien treten zusätzlich Stoffwechselstörungen auf, die innere Organe wie Leber oder Niere schädigen.

„LORENZOS ÖL“ VERHINDERT DIE BILDUNG VON SCHÄDLICHEN FETTSÄUREN

Bei der X-ALD haben die Patienten zu viele überlangkettige, gesättigte Fettsäuren (VLCFA = very-long-chain fatty acids) im Blut. Lorenzos Eltern trugen in monatelanger Arbeit die bis dahin bekannten wissenschaftlichen Erkenntnisse über die X-ALD zusammen. Aus den gesammelten Informationen zogen sie die bis heute gültige Schlussfolgerung, dass die Zufuhr definierter Mengen einfach ungesättigter Fettsäuren, wie sie auch in „Lorenzos Öl“ enthalten sind, in kurzer Zeit den Blutspiegel von VLCFA normalisiert. Erst viel später konnte wissenschaftlich nachgewiesen werden, welche biochemischen Mechanismen für diesen Effekt verantwortlich sind. Es handelt sich letztendlich um einen Verdrängungswettbewerb an einem körpereigenen Verlängerungssystem für gesättigte und ungesättigte Fettsäuren.

WARUM REICHTE ES ZUNÄCHST „NUR“ FÜR HOLLYWOOD?

So weit so gut – die fabelhafte Zusammenarbeit engagierter Eltern und interessierter Wissenschaftler im Kampf gegen eine lebensbedrohliche Erkrankung war sogar Stoff eines Oscar-nominierten Hollywood-Films mit dem Titel „Lorenzos Öl“ und Anlass für weltweites Medieninteresse. Trotzdem wurde die Anwendung von „Lorenzos Öl“ von wissenschaftlicher Seite über Jahre hinweg abgelehnt. Es wurden auch keine ernsthaften Bemühungen unternommen, diese eher ablehnende Grundhaltung wissenschaftlich zu belegen. Warum hat das Interesse der Forscher an der Weiterentwicklung dieser Therapie nachgelassen? Waren die Forderungen der Betroffenen nach Therapie (und nicht nach klinisch kontrollierten Studien) „zu laut“? Gab es zu viele „gekränkte Eitelkeiten“



auf beiden Seiten? Wie schwer wiegt der ungefragte Eingriff medizinischer Laien in den heiligen Gral der Wissenschaft? Gibt es ein Mitspracherecht der Betroffenen bei der medizinischen Forschung bzw. Entwicklung? Alle diese Fragen stellt sich die Wissenschaft wohl kaum selbst, geschweige denn, dass sie Antworten darauf sucht.

„LORENZOS ÖL“ HILFT X-ALD-PATIENTEN

Ernüchterung stellte sich auf wissenschaftlicher Seiten wohl vor allem deshalb ein, weil sich schnell zeigte, dass die gute biochemische Wirkung von „Lorenzos Öl“ nicht in allen Fällen auch eine klinische Wirkung hatte. Die neurologischen Ausfallserscheinungen, wie Sehstörungen oder Lähmungen, konnten durch „Lorenzos Öl“ oft nicht gebessert werden. Nur wenige Wissenschaftler beschäftigten sich damals mit den Ursachen dieser Diskrepanz und mit den Bedingungen, die einen Therapieerfolg eventuell fördern könnten. Heute weiß man, dass das Krankheitsgeschehen komplizierter ist als vermutet. Wenn die Erkrankung fortschreitet, kommt es nämlich neben den Störungen im Fettstoffwechsel zu Entzündungen im zentralen Nervensystem, die durch „Lorenzos Öl“ nicht mehr rückgängig gemacht werden können. Erst in allerjüngster Zeit gelang es nachzuweisen, unter welchen Bedingungen „Lorenzos Öl“ auch klinisch wirksam ist. Eine multinationale Langzeit-Studie in Europa und den USA zeigte, dass die Verwendung von „Lorenzos Öl“ vor dem Ausbruch der Krankheit schützt, wenn die Therapie bei noch nicht erkrankten Kindern bereits vor dem sechsten Lebensjahr begonnen wird. Die Fortsetzung der Behandlung und die detaillierte Auswertung der Studienergebnisse in der US-Gruppe zeigten darüber hinaus erstmals einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem biochemischen Effekt und der Wirksamkeit bei Patienten. Weiterhin finden sich klare Hinweise, dass verschiedene Ausprägungen der X-ALD in Hinblick auf die Therapie differenziert betrachtet werden müssen. Beispielsweise kann bei den meisten Patienten, die an der häufigen Adrenomyeloneuropathie-Verlaufsform des Erwachsenenalters leiden, mit einem deutlich günstigeren Krankheitsverlauf gerechnet werden, wenn sie mit „Lorenzos Öl“ behandelt werden. Erst 20 Jahre nach den in einer medizinischen Fachzeitschrift publizierten (!) Überlegungen der Eltern von Lorenzo über die mögliche Wirksamkeit der Therapie bei der X-ALD, scheint sich die etablierte Wissenschaft von diesem „Schock“ zu erholen. Endlich hat sie begonnen, selbst Überlegungen anzustellen und die veröffentlichten Vorschläge wissenschaftlich zu prüfen.



BETROFFENE UND WISSENSCHAFTLER MÜSSEN AN EINEM STRANG ZIEHEN

Das beispielhaft dargestellte, gespaltene Verhältnis von Wissenschaft und Betroffenen ist auch heute leider noch die Regel und nicht die Ausnahme. Die Wissenschaft scheint geradezu Angst vor den Patienten und ihren Bedürfnissen zu haben. Leidtragende sind nicht nur die Patienten selbst, sondern auch die gesamte klinische Versorgung und die klinisch orientierte Forschung, die insbesondere in Deutschland längst nicht den Stellenwert einnimmt, der ihr zukommen sollte. Die vom BMBF initiierten und geförderten integrierten Netze, die Grundlagenwissenschaften, klinische Projekte und Patientenorganisationen einbinden, sind ein Schritt in die richtige Richtung. Das jetzt geförderte „Deutsche Leukodystrophie Netzwerk – LEUKONET“ vereint zehn Projekte mit unterschiedlichen Zielsetzungen. Die Wissenschaftler erforschen molekularbiologische Grundlagen bekannter Leukodystrophien und etablieren geeignete Tiermodelle. Außerdem erarbeiten sie klinisch relevante Diagnosealgorithmen für die Nutzung beispielsweise in diagnostischen Leitlinien oder um bislang ungeklärte Fälle differenzieren zu können. Besonderer Wert wird darauf gelegt, die Patientenorganisationen einzubinden, zum Beispiel durch die Einrichtung einer Patienten-Kontaktstelle oder durch Planungen für eine jährliche, gemeinsame Ergebniskonferenz mit den beteiligten Wissenschaftlern und Ärzten.



Dr. med. Wolfgang Köhler

Sächsisches Krankenhaus Hubertusburg
Klinik für Neurologie und Neurologische
Intensivmedizin
Postfach 13
04777 Wernsdorf

Tel.: 034364/6-23 56

Fax: 034364/6-26 32

E-Mail: wolfgang.koehler@skhhu.sms.sachsen.de

geboren am 5. April 1957 in Kirchen/Sieg

AKADEMISCHE AUSBILDUNG UND BERUFLICHER WERDEGANG

- 1980–1987** Studium der Medizin, Freie Universität Berlin
1987–1988 Assistenzarzt für Neurologie, Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin
1988–1993 Assistenzarzt für Neurologie und Psychiatrie und klinische wissenschaftliche Studien, Krankenhaus Moabit, Berlin
1993–1998 Facharzt für Neurologie und Oberarztstätigkeit, Krankenhaus Moabit, Berlin
seit 1/1999 Direktor der Klinik für Neurologie und Neurologische Intensivmedizin, Sächsisches Krankenhaus Hubertusburg, Wernsdorf/Leipzig

FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

- Leukodystrophische Erkrankungen im Erwachsenenalter (Diagnostik, Differenzierung, Therapie), insbesondere adulte Verlaufsformen der X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie
- Klinische Forschung im Bereich Multiple Sklerose

FORSCHUNGSPROJEKTE

- Clinical, neurophysiological and neuroradiological characterization of leukodystrophies in adulthood, LEUKONET Project 4, BMBF
- Doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie bei Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und der kernspintomographisch erfassbaren Wirkung des CCR1-Antagonisten ZK 811752
- Kognitive und bildgebende Veränderungen bei Patienten in der Frühphase der Multiplen Sklerose



MITGLIEDSCHAFTEN

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie
- Deutsche Gesellschaft für Neurologische Notfall- und Intensivmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie
- European Neurological Society
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen
- United Leukodystrophy Foundation, USA (Medical and Scientific Board)
- Bundesverein Leukodystrophie (Vorsitzender des ärztlichen Beirats)

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Moser, H.W., **Köhler, W.**, Borel, J., Bergin, A., Panoscha, R., Davoli, C.T., McGuinness, M., Smith, K.D. (1995) The many faces of X-linked adrenoleukodystrophy: implications for pathogenesis and the evaluation of therapy. In: Functions and biogenesis of peroxisomes in relation to human disease. Wanders, R.J.A., Schutgens, R.B.H. and Tabak, H.F. (Editors), Amsterdam: Elsevier Scientific Publishers, 227–246.

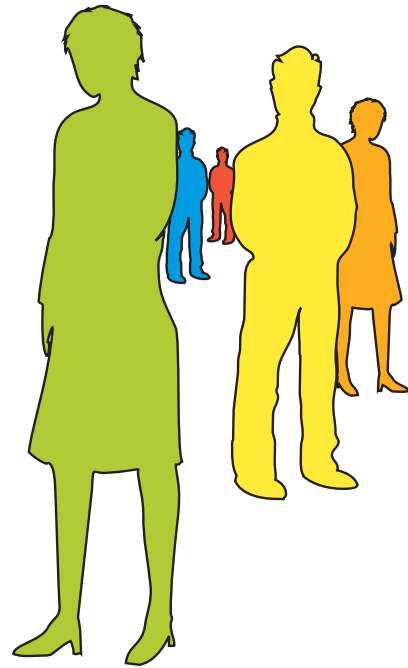
Wichers, M., **Köhler, W.**, Brennemann, W., Boese, V., Sokolowski, P., Bidlingmaier, F., Ludwig, M. (1999) X-linked adrenomyeloneuropathy associated with 14 novel ALD-gene mutations: no correlation between type of mutation and age of onset. Hum. Genet., 105, 116–119.

Köhler, W., Moser, H.W., Moser, A., Bergin, A., Shankroff, J., Ott, J. (1992) Phenotypic variability in adrenoleukodystrophy – Results of a genetic analysis in 89 families. J. Neurol., 239, 99.

Edwin, D., Speedie, L.J., **Köhler, W.**, Naidu, S., Kruse, B., Moser, H.W. (1996) Cognitive and brain magnetic resonance imaging findings in adrenomyeloneuropathy. Ann. Neurol., 40, 675–678.

Moser, H.W., Raymond, G.V., **Köhler, W.**, Sokolowski, P. et al. (2003) Evaluation of the preventive effect of glyceryl trioleate-trierycinate („Lorenzo’s Oil“) therapy in X-linked Adrenoleukodystrophy: results of two concurrent trials. (submitted)

SELTENE ERKRANKUNGEN
- ABER MILLIONEN PATIENTEN



SKELNET – große Hoffnung für kleine Menschen

Dr. Anita Rauch und
Prof. Dr. Klaus von der Mark



SKELNET – große Hoffnung für kleine Menschen

Dr. Anita Rauch und Prof. Dr. Klaus von der Mark

Fehlentwicklungen des Skeletts, so genannte Skelettdysplasien, sind eine uneinheitliche Gruppe von genetisch bedingten Erkrankungen. Meistens ist die Funktion von Knochen und Knorpel beeinträchtigt. Kleinwuchs ist die Folge. Darüber hinaus können zusätzlich verschiedene andere Organe in ihrer Anlage und/oder Funktion gestört sein. Skelettdysplasien treten bei ungefähr vier von 10.000 Geburten auf. Sie können relativ mild verlaufen, aber auch schwer und chronisch. Manche Patienten sterben an ihrer Erkrankung. Insgesamt gehören über 200 verschiedene, mehr oder weniger genau umschriebene Krankheitsbilder zu den Skelettdysplasien. Aufgrund der vielen unterschiedlichen Erscheinungsformen können häufig nur Spezialisten die Symptome und Röntgenbilder richtig beurteilen. In den regionalen medizinischen Einrichtungen arbeiten solche Fachleute meistens nicht, so dass eine exakte Diagnose oft nicht möglich ist. Darüber hinaus bleiben auch nach der Beurteilung durch einen Spezialisten noch zahlreiche Sonderfälle unklassifiziert. Denn häufig sind die Symptome nicht eindeutig und diagnostische Gentests, die Klarheit schaffen könnten, stehen nur für einen Teil der Erkrankungen zur Verfügung.

KOMPLIKATIONEN VERMEIDEN

Eine genaue Krankheitsdiagnose ist jedoch von außerordentlich großer Bedeutung für den Patienten. Nur mit ihrer Hilfe können der Krankheitsverlauf vorhergesagt und Behandlungsmöglichkeiten rechtzeitig erkannt werden. So gehen eine Reihe von Skelettdysplasien mit schwerwiegenden Komplikationen in verschiedenen Organsystemen einher. Diese könnte man oft vermeiden oder gezielt behandeln, wenn Ursache und Verlauf des Grundleidens besser bekannt wären. Die Zuverlässigkeit der Diagnose ist ferner eine wichtige Voraussetzung für den Patienten, um mit der meist chronischen Erkrankung und ihren Folgen umgehen zu können. Auch eine fundierte genetische Beratung und die künftige Familienplanung sind nur auf dieser Basis möglich.

DIAGNOSE VERBESSERN

DNA-Technologie und Molekulargenetik werden für die Diagnostik von Skelettdysplasien eine immer größere Rolle spielen. Inzwischen wurden mehr als 50 verantwortliche Gene mit unterschiedlichsten Funktionen identifiziert. Trotzdem sind zurzeit nur wenige Gentests für Skelettdysplasien etabliert. Das liegt zum einen an den komplexen Krankheitsursachen beziehungsweise klinischen Erscheinungsbildern und zum anderen daran, dass die Krankheitsfälle so selten sind. Deshalb müssen Informationen über die derzeit verfügbaren Untersuchungsmöglichkeiten zentral



gesammelt und die Diagnostik koordiniert werden. Außerdem gilt es, Leitlinien über ihren gezielten Einsatz und Qualitätsstandards zu erarbeiten. Dies sollte in Absprache mit existierenden europäischen Strukturen zur molekularen Diagnostik von Skelettdysplasien, zum Beispiel im Rahmen des European Skeletal Dysplasia Network (ESDN, Internet: www.esdn.org), geschehen.

EUROPAWEITE FORSCHUNG AUF ALLEN EBENEN

Die Bemühungen um eine umfassendere und spezifischere Diagnose der vielfältigen und oft ähnlichen Formen der Skelettdysplasien müssen durch eine vertiefte und systematische Forschung ergänzt werden. Dabei sollten die Wissenschaftler sowohl den molekularen und zellulären Ursachen der Skelettdysplasien nachgehen als auch neue Erkenntnisse über den Ablauf der Krankheit gewinnen. Die verantwortlichen Gene zu identifizieren, ist nur ein erster Schritt auf dem langen Weg, die Krankheitsbilder zu verstehen.

Die SKELNET-Initiative hat es sich daher zum Ziel gesetzt, die dringend erforderliche Beratung und klinische Betreuung der Menschen mit Skelettdysplasien zu verbessern. Dafür werden krankheits- und patientenbezogene Daten in einer Internet-basierten Netzwerkstruktur zusammengeführt und Expertengremien koordiniert. In enger Zusammenarbeit mit den klinischen Beratungs- und Diagnosestellen werden außerdem verschiedene Forschergruppen in Deutschland und Europa die genetischen Ursachen der Skelettdysplasien und die dadurch ausgelösten Störungen der Skelettentwicklung und -funktion in Laborarbeit oder in tierexperimentellen Studien analysieren. Sie liefern den behandelnden Ärzten dadurch wertvolle Daten zur genaueren Diagnose – möglicherweise sogar zu neuen Therapiemöglichkeiten. Dies erfordert den Aufbau einer Interaktionsplattform, die den schwierigen Prozess der Diagnosefindung beschleunigt und verbessert. Im Rahmen des SKELNET sollen auch die Daten aus dem Klinikbereich und aus der Grundlagenforschung in einer zentralen Datenbank gesammelt, aufbereitet und den Spezialisten zur Verfügung gestellt werden. Sitz der Netzwerkzentrale mit den entsprechenden Koordinationsstrukturen wird die Universitätskinderklinik in Mainz sein, Sprecher des SKELNET Professor Bernhard Zabel. Die in ganz Deutschland verteilten SKELNET-Mitglieder und -Teilprojekte erhalten direkten Zugang zu den entsprechenden Datenbankanforderungen. Dabei sollen alle Erfordernisse bezüglich der Datensicherheit gewährleistet sein. Ziel ist es, neue Strategien für eine umfassende Patientenversorgung auf hohem Niveau zu entwickeln.



Dr. med. Anita M. Rauch

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Institut für Humangenetik
Schwabachanlage 10
91054 Erlangen

Tel.: 09131/85-2 23 18

Fax: 09131/20 92 97

E-Mail: arauch@humgenet.uni-erlangen.de

geboren am 27. Dezember 1967 in Amberg

AKADEMISCHE AUSBILDUNG UND BERUFLICHER WERDEGANG

1987–1994

Studium der Medizin

7/1994–12/1995

Ärztin im Praktikum am Institut für Humangenetik der
FAU Erlangen-Nürnberg

1/1996

Vollapprobation als Ärztin

1/1996–8/1998

Assistenzärztin am Institut für Humangenetik der FAU Erlangen-Nürnberg

9/1998–8/1999

Stationsärztin in der Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche der
FAU Erlangen-Nürnberg

9/1999–9/2000

Assistenzärztin am Institut für Humangenetik der FAU Erlangen-Nürnberg

4/2000

Anerkennung zur Fachärztin für Humangenetik

seit 10/2000

Funktionelle Oberärztin und wissenschaftliche Assistentin (C1) am Institut
für Humangenetik der FAU Erlangen-Nürnberg

12/1994

Dissertation „Identifizierung von Markerchromosomen mittels Fluoreszenz-
in situ-Hybridisierung“, Betreuer Prof. Dr. R. A. Pfeiffer, Institut für
Humangenetik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

4/1995

MRC Human Genetics Unit, Edinburgh bei Dr. John R. Gosden zur
Weiterbildung in den Techniken FISH (Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung)
und PRINS (Primed in situ Hybridisierung), gefördert von Boehringer
Ingelheim Fonds

**9/1997–11/1997
und 1/1998**

Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, University of
Utah, Salt Lake City, USA, bei Prof. Dr. John M. Opitz zur Weiterbildung
in der genetischen Syndromologie, gefördert von der Deutschen
Forschungsgemeinschaft und dem Primary Children's Medical Center,
Salt Lake City



FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

- Genetische Syndromologie
- Genetik angeborener Herzfehler

FORSCHUNGSPROJEKTE

- seit 5/2003** DFG RA 833/5-1: Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Fallot-Tetralogie;
Koantragsteller Prof. Dr. M. Hofbeck, Tübingen
- seit 10/2003** BMBF Netzwerkprojekt GFGM01141901: „German Skeletal Dysplasia
Network – SKELNET“, Teilprojekt Positionsklonierung seltener
Skelettdysplasien; Koordinator Prof. Dr. B. Zabel, Mainz

MITGLIEDSCHAFTEN

- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
- American Society of Human Genetics
- Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
- European Society of Human Genetics

AUSZEICHNUNGEN UND PREISE

- 2001** Preis für die beste Präsentation auf dem 12. Europäischen Dymorphologie
Treffen (6./7.9.2001, Bischenberg bei Straßburg) für den Vortrag: Mowat
syndrome with and without Hirschsprung disease is a distinct, recognizable
multiple congenital anomalies-mental retardation syndrome caused by
mutations in the zinc finger homeobox 1B gene.



AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Rauch A, Pfeiffer RA, Leipold G, Singer H, Tigges M, Hofbeck M (1999) A novel 22q11.2 microdeletion in DiGeorge syndrome. *Am J Hum Genet* 64: 659–66.

Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, Dorr HG, Trautmann U, Altherr MR, Pfeiffer RA, Reis A (2001) First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet* 99: 338–42.

Zweier C, Albrecht B, Mitulla B, Behrens R, Beese M, Gillessen-Kaesbach G, Rott HD, **Rauch A** (2002) „Mowat-Wilson“ syndrome with and without Hirschsprung disease is a distinct, recognizable multiple congenital anomalies-mental retardation syndrome caused by mutations in the zinc finger homeo box 1B gene. *Am J Med Genet* 108: 177–81.

Rauch A, Beese M, Mayatepek E, Dorr HG, Wenzel D, Reis A, Trautmann U (2003) A novel 5q35.3 subtelomeric deletion syndrome. *Am J Med Genet* 121A: 1–8.

Rauch A, Devriendt K, Koch A, Rauch R, Gewillig M, Kraus C, Weyand M, Singer H, Reis A, Hofbeck M (im Druck) Assessment of association between variants and haplotypes of the remaining TBX1 gene and manifestation of congenital heart defects in 22q11.2 deletion patients. *J Med Genet*.



Prof. Dr. rer. nat. Klaus von der Mark

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin
Glückstraße 6
91054 Erlangen

Tel.: 09131/85-2 91 00

Fax: 09131/85-2 63 41

E-Mail: kvdmark@molmed.uni-erlangen.de

geboren am 8. August 1943 in Dresden

AKADEMISCHE AUSBILDUNG UND BERUFLICHER WERDEGANG

- 1962** Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1968** Diplomchemiker-Hauptexamen,
Doktorarbeit über die Primärstruktur des Kollagens am Max-Planck-Institut für Eiweiß- und Lederforschung in München unter der Leitung von Prof. Klaus Kühn
- 1971** Promotion an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Prädikat summa cum laude
- 1971–1973** Postdoctoral Research Fellow an der University of Washington, Seattle, USA
- 1974** Wissenschaftl. Assistent und Arbeitsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried
- 1978** Habilitation für das Fach Physiologische Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1987–1994** Leiter der Klinischen Arbeitsgruppe für Rheumatologie der Max-Planck-Gesellschaft am Institut für Klinische Immunologie und Rheumatologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- seit 1991** Ordinarius für Experimentelle Medizin I und Bindegewebsforschung, Leiter der Instituts für Experimentelle Medizin und Bindegewebsforschung, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- 1999–2002** Geschäftsführender Direktor des Nikolaus-Fiebiger Zentrums für Molekulare Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- 9/2001–4/2002** Gastwissenschaftler am MD Anderson Cancer Center, Dept. Molecular Genetics, Houston, Texas

FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

- Molekulare Mechanismen von Zell-Matrix-Interaktionen
- Rolle von Laminin in der Zellmigration
- Struktur, Funktion und Signalwege des $\alpha 7 \beta 1$ Integrins
- Degeneration, Regeneration und Hypertrophie des Gelenkknorpels in der Osteoarthritis



- Struktur und Regulation des Typ X Kollagens durch PTH und PTHrP und Thyroid Hormone
- Regulatorische Elemente des Typ X Kollagen Gens
- Gentherapie von osteoarthrotischem Knorpel durch Adenoviralen Gentransfer von Knorpelwachstumsfaktoren

FORSCHUNGSPROJEKTE

- Gentherapeutische Verfahren zur Induktion der Knorpelregeneration mit Hilfe viraler und liposomaler Vektoren (IZKF des Klinikums Erlangen)
- Regulation der Kollagen X Genexpression (DFG)
- Die Rolle von Twisted Gastrulation in der Knorpelentwicklung
- Der Mechanismus von Laminin-Integrin Wechselwirkungen (DFG)
- Phänotyp-Genotyp Beziehungen von Mutationen in Kollagen Genen bei Skelettdysplasien (BMBF)

MITGLIEDSCHAFTEN

- Deutsche Gesellschaft für Zellbiologie
- Deutsche Gesellschaft für Bindegewebforschung (2000–2002 Präsident)
- Deutsche Gesellschaft für Entwicklungsbiologie
- International Society for Matrix Biology
- Swiss Connective Tissue Society
- Finnische Akademie der Wissenschaften
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)

EDITORIAL BOARD

seit 1984	Differentiation
seit 1989	Journal of Cellular Biochemistry
seit 1991	Histochemistry and Cell Biology
seit 1994	Osteoarthritis and Cartilage
1993–1996	Journal of Cell Biology
seit 1992	Cell & Tissue Research
seit 1994	Experimental Cell Research
1998	Matrix Biology



AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

von der Mark H, Williams I, Wendler O, Sorokin L, **von der Mark K**, Poschl E (2002). Alternative splice variants of alpha 7 beta 1 integrin selectively recognize different laminin isoforms. J Biol Chem. 277(8): 6012–6.

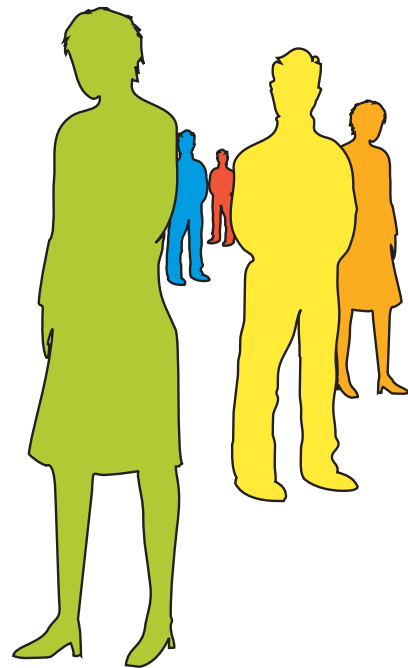
Riemer S, Gebhard S, Beier F, Poschl E, **von der Mark K** (2002). Role of c-fos in the regulation of type X collagen gene expression by PTH and PTHrP: localization of a PTH/PTHrP-responsive region in the human COL10A1 enhancer. J Cell Biochem.; 86(4): 688–99.

Schoeber S, Echtermeyer F, Mielenz D, Hapke S, Pöschl E, von der Mark H and **von der Mark K** (2000). The role of extracellular and cytoplasmic splice domains of $\alpha 7$ -integrins in cell adhesion and migration on laminins. Exp. Cell Res. 255: 303–313.

Frischholz S, Beier F, Girkontaite I, Wagner K, Pöschl E, Turnay J, Mayer U and **von der Mark K** (1998). Characterization of Human Type X procollagen and its NC-1 domain expressed as recombinant proteins in HEK 293 cells. J Biol Chem. 273, 4547–4555.

Mayer U, Saher G, Fässler R, Bornemann A, Echtermeyer F, von der Mark H, Miosge N, Pöschl E, and **von der Mark K** (1997). Analysis of integrin $\alpha 7$ causes a novel form of muscular dystrophy. Nature Genet. 17, 318–323.

SELTENE ERKRANKUNGEN
- ABER MILLIONEN PATIENTEN



Die verletzliche Haut

Prof. Dr. Leena K. Bruckner-Tuderman



Die verletzliche Haut

Netzwerk für Epidermolysis Bullosa (EB): Molekulare Pathomechanismen und neue Therapie-Strategien

Prof. Dr. Leena K. Bruckner-Tuderman

Als Epidermolysis Bullosa (EB) bezeichnet man eine Gruppe von erblichen Erkrankungen der Haut, bei denen schon minimale Verletzungen, Reibung oder Druck zu Hautblasen und Wunden führen. Die Epidermolysen, also die Hautblasen und Wunden, sind meistens schon bei Geburt vorhanden, können aber auch erst in den ersten Lebensjahren auftreten. Das äußere Bild und die Verlaufsformen der Krankheit sind sehr unterschiedlich: Bei manchen Patienten kommt es nur nach langen Fußmärschen zu kleinen Blasen an den Füßen, andere sterben in den ersten Lebensmonaten. Der Grund für diese große Variabilität der Symptome ist die Tatsache, dass es sich bei den Epidermolysen um mehrere Krankheiten handelt, die auf unterschiedlichen Genmutationen beruhen.

SCHMERZHAFTER ALLTAG

Die extreme Empfindlichkeit der Haut verringert die Lebensqualität und beeinträchtigt die sozio-ökonomische Situation der Patienten und ihrer Angehörigen erheblich. Schon alltägliche Dinge wie Waschen, Gehen und Greifen können für die Betroffenen problematisch und schmerzhaft sein. Zusätzlich können durch den Befall der Schleimhäute die Nahrungsaufnahme, das Wachstum und die Leistungsfähigkeit erheblich beeinträchtigt sein. Die Pflege und Betreuung der Kranken erfordern viel Zeit und Geduld: Zu den täglichen Behandlungsmaßnahmen der EB-Patienten gehört es, Blasen und Hautwunden zu desinfizieren und Salbenverbände anzulegen. Alleine diese regelmäßigen Verbandswechsel können mehrere Stunden in Anspruch nehmen. Hinzu kommen häufige Arzt- und Krankenhausbesuche. Denn Komplikationen an den Augen oder der Schleimhaut von Mund, Speiseröhre und Enddarm erfordern eine intensive Betreuung durch Ärzte verschiedener Fachrichtungen. Bei einigen schweren Formen der Epidermolysis Bullosa bilden sich Narben, die zusätzlich chirurgisch behandelt werden müssen. Die EB kann bisher nicht geheilt werden. Es besteht lediglich die Möglichkeit, die Wunden zu versorgen und die Folgen der Krankheit zu mildern.

EIN NETZWERK FÜR THERAPIEN VON MORGEN

Eine heilende Therapie für die EB ist dringend notwendig. Das EB-Netzwerk befasst sich deshalb mit den Ursachen, der Diagnose, der Vorbeugung und der Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten für die EB. Die Krankheitsmechanismen sollen besser verstanden und die klinisch-diagnostischen Möglichkeiten optimiert werden. Das Verständnis der Erkrankung ist die Voraussetzung, um molekulare Behandlungsmöglichkeiten und insbesondere gentherapeutische Ansätze zu entwickeln. Die am Forschungsnetzwerk beteiligten Ärzte und Wissenschaftler sind Spezialisten für klinische und genetische Aspekte der EB sowie für Molekular- und Zellbiologie.



BERATUNGSSTELLE FÜR PATIENTEN

Das EB-Netzwerk umfasst drei Projekte (Professor W. Küster, Bad Salzschlirf, PD Dr. B. Korge, Universitäts-Hautklinik Köln und Professor L. Bruckner-Tuderman, Universitäts-Hautklinik Freiburg), von denen die Patienten direkt profitieren. Ziel ist es, optimale klinische Untersuchungs- und Beratungsmöglichkeiten sowie schnellere und präzisere Diagnostik für alle Patienten mit EB anzubieten. Hierzu werden ein standardisierter Diagnostikbogen sowie Anleitungen für die Probenentnahme entwickelt. Innerhalb des gesamten Netzwerks wird außerdem eine Internet-Plattform eingerichtet, um niedergelassene Ärzte, Kliniken und Betroffene umfassend zu informieren. So können die Betroffenen eine möglichst effiziente Diagnostik und Beratung erhalten. Ferner wird in Freiburg eine Beratungsstelle etabliert.



Prof. Dr. med. Leena Kaarina Bruckner-Tuderman

Universitätsklinikum Freiburg
Universitäts-Hautklinik
Hauptstraße 7
79104 Freiburg

Tel.: 0761/2 70-67 16

Fax: 0761/2 70-69 36

E-Mail: bruckner_tuderman@haut.ukl.uni-freiburg.de

geboren am 1. September 1952 in Oulu, Finnland

AKADEMISCHE AUSBILDUNG UND BERUFLICHER WERDEGANG

- 1971–1976** Medizinstudium, Universität Oulu, Finnland
- 1976–1977** Wissenschaftliche Assistentin, Institut für Biochemie, Universität Oulu, Finnland
- 1976** Approbation als Ärztin
- 1976** Promotion, Universität Oulu, Finnland
- 1977–1980** Post-doctoral fellow, Instructor und Adj. Assistant Professor, Department Biochemistry, Rutgers Medical School, CMDNJ, N.J., USA
- 1980–1983** Postdoktorandin, Abteilung Strukturbiologie, Biocentrum, Universität Basel
- 1983** Gastärztin, Orthopädische Universitäts-Klinik, Kantonsspital Basel
- 1984–1987** Assistenzärztin, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich
- 1984–1987** Facharztausbildung in Dermatologie und Venerologie, Universitätsspital Zürich
- 1988–1993** Oberärztin, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich
- 1989** Habilitation, Universität Zürich, Priv. Doz. für Dermatologie und Venerologie
- seit 1993** Oberärztin, Universitäts-Hautklinik Münster
- 1994** Umhabilitation, Universität Münster, Priv. Doz. für Dermatologie und Venerologie
- 1994** Approbation als Ärztin, Regierungspräsident Münster
- 1995** Anerkennung als Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ärztekammer Westfalen-Lippe
- 1995** Apl. Professorin für Dermatologie und Venerologie, Universität Münster
- 1998** Visiting Professor, University of Hong Kong
- 1998** Ruf auf die C4 Professur Dermatologie und Venerologie am Karolinska Institut, Stockholm: nicht angenommen
- 10/2000–3/2001** Visiting Professor in Dermatology, Harvard Medical School
- 2002** Ruf auf den Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Freiburg
- seit 2/2003** Ärztliche Direktorin der Universitäts-Hautklinik Freiburg



FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

- Basalmembranbiologie und -pathologie
- Molekulare Ursachen/Therapieentwicklung von blasenbildenden Hautkrankheiten

MITGLIEDSCHAFT IN FACHGESELLSCHAFTEN

- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung
- Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
- European Society for Dermatological Research
- European Academy for Dermatology and Venerology
- Society for Investigative Dermatology (USA)
- International Society for Matrix Biology
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie der DDG
- Arbeitsgemeinschaft Dermatogenetik der ADF
- Deutsche Gesellschaft für Bindegewebsforschung
- Swiss Contact Dermatitis Research Group
- Swiss Society for Connective Tissue Research

POSITIONEN IN VORSTÄNDEN/KOMMISSIONEN VON FACHGESELLSCHAFTEN UND VON FORSCHUNGSPROGRAMMEN

- Interessengemeinschaft Epidermolysis Bullosa, IEB Deutschland
seit 1994 Mitglied des medizinischen Beirats
- Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF)
1994–1999 Vorstandsmitglied
1996–1998 Präsidentin
- European Society for Dermatological Research (ESDR)
1994–2001 Mitglied der Finanzkommission
1996–2002 Vorstandsmitglied
1998–2001 Generalsekretärin
2001–2002 Präsidentin
2002–2003 „Past President“
- Society of Investigative Dermatology (SID)
seit 1998 Vertreterin der ESDR im Vorstand
1998–1999 Committee to Select a Publisher
2000–2001 Committee to Search of Journal Editor



- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
1998 Wissenschaftlicher Beirat der 40. Tagung
- International Society for Matrix Biology
2000–2003 Vorstandsmitglied
- DEBRA International (Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association)
seit 2000 Mitglied des International Scientific Boards
- DFG Sonderforschungsbereich 492 „Die extrazelluläre Matrix: Biosynthese, Assemblierung und Regulation“, Münster
2000–2002 Stellvertretende Sprecherin
- DFG Schwerpunktprogramm „Molekulare und genetische Analyse von Basalmembranen und Basalmembranverankerung“
seit 2000 Ko-Koordinatorin
- Gordon Research Conferences on Basement Membranes, USA
2000 Vice-Chair
2002 Chair
- Deutsche Stiftung Sklerodermie
seit 2001 Mitglied des wissenschaftlichen Beirats
- Deutsche Zöliakie-Gesellschaft
seit 2003 Mitglied des medizinischen Beirats

AUSZEICHNUNGEN UND PREISE

1985	1. Poster-Preis an der 34. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
1987	Sauter-Preis für Dermatologische Forschung der Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
1990–1994	SCORE-Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds
1992	Korrespondierendes Mitglied der Finnischen Dermatologischen Gesellschaft
1992	Cloetta-Preis der Prof. Dr. Max Cloetta-Stiftung, Zürich
1993	Forschungspreis der Friedrich Götz-Stiftung der Universität Zürich
1994–1999	Heisenberg Stipendium der DFG
1997	Korrespondierendes Mitglied der Schwedischen Dermatologischen Gesellschaft
1998	Visiting Professor, University of Hong Kong
2000–2001	Visiting Professor in Dermatology, Harvard Medical School
2001	Ehrenmitglied der Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft



EDITORIAL BOARD

1991–1994	Journal of European Academy of Dermatology and Venerology
1997–2002	Journal of Investigative Dermatology (Associate Editor)
seit 1998	Journal of Applied Cosmetology: Section Molecular Biology
1999–2005	Acta Dermato-Venerologica
seit 2000	Cell and Tissue Research
seit 2002	Journal of Investigative Dermatology (Section Editor)

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schumann H, Beljan G, **Bruckner-Tuderman L**: Epidermolysis bullosa: eine interdisziplinäre Herausforderung. Neues über Genetik, Pathophysiologie und Management. Deutsches Ärzteblatt 98, A1559–1563, 2001.

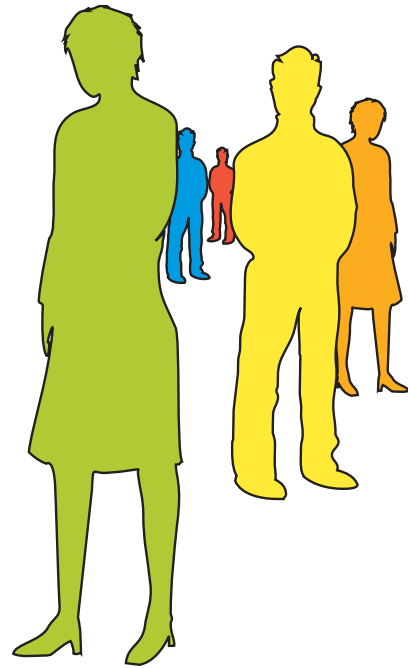
Zimmer P, Schumann H, Mecklenbeck S, **Bruckner-Tuderman L**: Dysphagia and esophageal stenosis: an extracutaneous form of dystrophic epidermolysis bullosa due to mutations in the collagen VII gene. Gastroenterology 122, 220–225, 2002.

Mecklenbeck S, Compton S, Cervini R, Meija J, Hovnanian A, **Bruckner-Tuderman L**, Barrandon Y: Microinjection of the COL7A1 gene into collagen VII-deficient epidermolysis bullosa keratinocytes leads to synthesis and secretion of normal procollagen VII. Human Gene Therapy 13, 1655–1662, 2002.

Franzke C-W, Tasanen K, Schäcke H, Zhou Z, Tryggvason K, Mauch C, Zigrino P, Sunnarborg S, Lee DC, Fahrenholz F, **Bruckner-Tuderman L**: Transmembrane collagen XVII, an epithelial adhesion protein, is shed from the cell surface by ADAMs. EMBO Journal 21: 5026–5035, 2002.

Baldeschi C, Gache Y, Rattenholl A, Bouillé P, Danos O, Ortonne J-P, **Bruckner-Tuderman L**, Meneguzzi G: Genetic correction of canine dystrophic epidermolysis bullosa mediated by retroviral vectors. Human Molecular Genetics 12, 1897–1905, 2003.

SELTENE ERKRANKUNGEN
- ABER MILLIONEN PATIENTEN



Vererbte Bewegungs- störungen: Vom Gen zur Therapie

PD Dr. Jörg B. Schulz



Vererbte Bewegungsstörungen: Vom Gen zur Therapie

GeNeMove (German Network of Hereditary Movement Disorders =
Deutsches Netzwerk für vererbte Bewegungsstörungen)

PD Dr. Jörg B. Schulz

Die vererbten Bewegungsstörungen umfassen eine Gruppe genetisch bestimmter Erkrankungen, die klinisch durch Gleichgewichtsstörungen, Spastik der Muskulatur und fehlende Kontrolle von Bewegungsabläufen charakterisiert sind. Die Betroffenen sind behindert und ihre Lebensqualität ist stark eingeschränkt. Außerdem haben sie eine verkürzte Lebenserwartung. Obwohl die erblichen Bewegungsstörungen eine Gruppe von unterschiedlichen Erkrankungen darstellen, leiden die Patienten zum Teil an den gleichen klinischen Symptomen. Deshalb werden die Erkrankten auch jeweils durch die gleichen Spezialisten für Bewegungsstörungen ärztlich versorgt. Darüber hinaus entstehen viele vererbte Bewegungsstörungen durch oder ähnliche Mechanismen.

KRANKHEITEN MIT MODELLCHARAKTER

Im Netzwerk GeNeMove werden vererbte Bewegungsstörungen erforscht, die Modellcharakter haben. Indem man für diese ausgewählten Erkrankungen die molekulare Krankheitsentstehung aufklärt, Behandlungsziele identifiziert und die jeweils optimale Therapie etabliert, erhält man auch für andere neurodegenerative Erkrankungen wichtige Informationen. Im Rahmen des Netzwerks beschäftigen sich die Wissenschaftler mit folgenden Bewegungsstörungen:

Die **Friedreich Ataxie** beginnt in der Regel im Kindes- oder Jugendalter und führt innerhalb weniger Jahre aufgrund einer Gleichgewichtsstörung dazu, dass die Patienten auf den Rollstuhl angewiesen sind. Neben neurologischen Symptomen können die Patienten unter Veränderungen des Skeletts und einer Zuckerkrankheit leiden. Die Lebenserwartung ist auf 40 bis 50 Jahre begrenzt. Je 100.000 Einwohner erkranken drei bis vier Personen (in Deutschland also ca. zwischen 2.475 und 3.300 Personen). Die genetische Ursache wurde 1996 identifiziert und das betroffene Gen Frataxin genannt. Jeder 80. Mensch ist Genträger (ein betroffenes Gen). Die Erkrankung tritt nur auf, wenn sowohl das vom Vater als auch das von der Mutter vererbte Frataxin-Gen verändert ist (= autosomal-rezessiver Vererbungsmechanismus). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind erkrankt, beträgt damit 25 Prozent. Eine Therapie, die die Erkrankung aufhält oder heilt, existiert bis heute nicht.

Die **spinozerebellären Ataxien** sind eine Gruppe von Erkrankungen, die ebenfalls zu Gleichgewichtsstörungen führen. Von 100.000 Personen erkranken etwa ein bis zwei und das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren. Auch die spinozerebellären Ataxien fesseln die Patienten innerhalb weniger Jahre an den Rollstuhl. Nach Beginn der Erkrankung leben die Patienten noch 20 bis 25 Jahre. Kausale Therapien, die verhindern, dass die Erkrankung fortschreitet, existieren nicht. Die Krankheit entwickelt sich bereits dann, wenn das verantwortliche Gen nur einmal vorhanden ist, also entweder von der Mutter oder dem Vater vererbt wurde (= autosomal-dominanter Vererbungsmechanismus). Die Wahrscheinlichkeit, die Erkrankung an die eigenen Kinder zu vererben, beträgt deshalb 50 Prozent.



Als **hereditäre spastische Paraplegien** bezeichnet man eine klinisch und genetisch uneinheitliche Gruppe von autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen. Sie sind durch eine spastische Gangstörung charakterisiert. Von 100.000 Menschen sind etwa drei betroffen. In Abhängigkeit von der genetischen Form brechen die Erkrankungen bereits im Kindesalter, im jungen oder erst im fortgeschrittenen Erwachsenenalter aus. Die Symptome können ausschließlich in spastischen Gangstörungen bestehen. Bei anderen Formen finden sich aber auch geistige Behinderung, Blasenentleerungsstörungen und Schädigungen des Nervensystems. Bei milden Verlaufsformen ist die Lebenserwartung nicht eingeschränkt; in anderen Fällen führt die Erkrankung innerhalb weniger Jahre zur Unbeweglichkeit und zum Tod. Es existieren Therapien, die die Beschwerden lindern, aber keine ursächlichen Behandlungsmöglichkeiten.

Die **hereditären Dystonien** sind eine klinisch und genetisch uneinheitliche Gruppe von autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant vererbten Erkrankungen. Sie sind charakterisiert durch unwillkürliche Muskelanspannungen, die zu anhaltenden oder sich wiederholenden Bewegungen oder zu ungewöhnlichen Haltungen führen. Nicht genetisch, sondern spontan auftretende Dystonien sind häufig (30:100.000, in Deutschland ca. 24.750 Menschen), genetisch bedingte Dystonien vermutlich zehn- bis 100-mal seltener. Die genetischen, meist den ganzen Körper betreffenden Dystonien beginnen in der Regel im Kindesalter oder in der Jugend und führen zu einer andauernden Behinderung. Meistens sind die Patienten auf den Rollstuhl angewiesen. Es existieren medikamentöse Therapien, die die Beschwerden lindern, aber meist nur unbefriedigende Behandlungserfolge erzielen. In den letzten Jahren wurden durch die Tiefenhirnstimulation in Einzelfällen sehr gute Behandlungsergebnisse erreicht.

Die **Huntington Erkrankung** (früher auch erblicher Veitstanz genannt) ist eine fortschreitende, nicht heilbare Erkrankung, die autosomal-dominant vererbt wird. Ihre genetische Ursache ist seit 1993 bekannt. Das mögliche Erkrankungsalter reicht vom jungen bis zum mittleren Erwachsenenalter. Die Erkrankung führt innerhalb von 15 bis 20 Jahren zum Tod. Die Erkrankungshäufigkeit beträgt 7:100.000. Die Erkrankung äußert sich in Bewegungsstörungen mit unwillkürlichen Bewegungen, einem Verfall der geistigen Leistungsfähigkeit und Wesensveränderungen. Es existieren einige wenige wirksame symptomatische, aber keine vorbeugenden Therapien, die vor dem Ausbruch der Krankheit schützen könnten. Die Wahrscheinlichkeit, die Erkrankung an Kinder zu vererben, beträgt 50 Prozent.

Die **Wilson Erkrankung** wird autosomal-rezessiv vererbt. Von 100.000 Menschen leiden drei bis vier an dieser Krankheit. Jeder 180. Menschen ist Träger der krankheitsauslösenden Mutation. Die genetische Ursache ist bekannt. Die Mutationen führen zu einem gestörten Kupferstoffwechsel mit Ablagerung von Kupfer in der Leber, im Gehirn und in anderen Geweben. Dadurch kommt es zu Bewegungsstörungen in Verbindung mit Gleichgewichtsproblemen, Störungen der Bewegungs-



koordination und einer Lebererkrankung. Es existieren Therapien, die zu einer verminderten Aufnahme oder vermehrten Ausscheidung von Kupfer führen. Wenn die Krankheit noch nicht ausgebrochen ist, können diese Therapien das Auftreten von Symptomen verhindern. Von den Personen, die bereits erkrankt sind, profitieren aber nur einige.

ZIELE, PARTNER UND PROJEKTE

Um Grundlagenforschung und klinische Forschung auf dem Gebiet der vererbten Bewegungsstörungen in Deutschland zu verstärken und zu koordinieren, wird ein nationales Netzwerk – GeNeMove – etabliert. Ziel ist es, die medizinische Versorgung von Patienten zu verbessern und zu standardisieren. Dafür sollen Qualitätskontrollprogramme für diagnostische Prozeduren etabliert und ein Netzwerk für therapeutische klinische Studien aufgebaut werden. Ein weiteres wichtiges Ziel ist es, die Defizite in der klinischen Ausbildung von Ärzten auf dem Gebiet der vererbten Bewegungsstörungen zu verbessern.

GeNeMove besteht aus drei zentralen Projekten (Zentrale Bank für DNA und Zelllinien, Netzwerk-Management und horizontales Rekrutierungsnetz) sowie sechs krankheitsbezogenen Wissenschaftsprojekten. Zwölf Neurologische oder Neuropädiatrische Kliniken und eine Abteilung für medizinische Genetik werden am horizontalen Netzwerk teilnehmen. Seine Aufgabe ist es, Patienten zur Teilnahme an wissenschaftlichen Studien zu bewegen und ihre Erkrankung zu charakterisieren. Allen teilnehmenden Patienten wird eine kostenlose genetische Untersuchung angeboten.

Die Wissenschaftsprojekte verfolgen spezifische Ziele bezüglich der molekularen Genetik und Epidemiologie der verschiedenen Erkrankungen. Besonders sollen der Verlauf der Erkrankungen studiert und Marker, die indirekt Aufschluss über die Erkrankung und den Krankheitsverlauf geben können, identifiziert werden. Diese Untersuchungen sind von größter Bedeutung für die Planung und Initiierung von klinischen therapeutischen Studien. Die wissenschaftlichen Projekte werden von den DNA-Proben und den Zelllinien, die das Zentralprojekt zur Verfügung stellt, profitieren.



PD Dr. med. Jörg Bernhard Schulz

Eberhard Karls Universität Tübingen
Zentrum für Neurologie und Hertie Institut für klinische Hirnforschung
Abteilung Allgemeine Neurologie
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen

Tel.: 07071/29-8 04 02

Fax: 07071/29-52 60

E-Mail: joerg.b.schulz@uni-tuebingen.de

Internet: www.medizin.uni-tuebingen.de/neurologie/0/NktaanD0_F_Nde.html

geboren am 1. April 1964 in Georgsmarienhütte

AKADEMISCHE AUSBILDUNG UND BERUFLICHER WERDEGANG

- 1984–1991** Medizinstudium an der Universität Köln
- Herbst 1986** Ärztliche Vorprüfung
- 5/1991** 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 1991–1993** Arzt im Praktikum und wissenschaftlicher Assistent, Neurologische Klinik der Universität Tübingen. Direktor: Prof. Dr. J. Dichgans
- 12/1991** Promotion an der Medizinische Fakultät der Universität Köln, Thema: Plastizität im Hippocampus der Ratte nach Läsionen des Septum mit Ibotensäure. Eine quantitative 2-Desoxy-D-[1-¹⁴C]Glukose- und Acetylcholinesterase Studie. Beurteilung: Summa cum laude, erstellt am Zentrum für Anatomie I, Direktor: Prof. Dr. K. Zilles
- 12/1992** Approbation als Arzt
- 4/1993–3/1995** Wissenschaftlicher Mitarbeiter von Dr. M. F. Beal, Neurology Service, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston
- 4/1995–3/1998** Wissenschaftlicher Assistent, Neurologische Klinik der Universität Tübingen. Direktor: Prof. Dr. J. Dichgans
- seit 4/1998** Leiter der Arbeitsgruppe Neurodegeneration, Klinik für Allgemeine Neurologie, Zentrum für Neurologie und Hertie Institut für Klinische Hirnforschung
- 4/1998–3/1999** Wissenschaftlicher Assistent, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Direktor: Prof. Dr. G. Buchkremer
- seit 4/1999** Oberarzt der Klinik für Allgemeine Neurologie, Zentrum für Neurologie und Hertie Institut für Klinische Hirnforschung, Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. J. Dichgans
- 5/1999** Facharzt für Neurologie
- 11/1999** Habilitation an der Medizinische Fakultät der Universität Tübingen, Thema: Molekulare Mechanismen neuronaler Apoptose: Neue Ansätze für eine protektive Therapie bei neurodegenerativen Erkrankungen. Erstellt an der Neurologischen Klinik, Direktor Prof. Dr. J. Dichgans



FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

- Fragen zur Ätiologie, Pathogenese und experimentellen Therapie neurodegenerativer Erkrankungen
- ärztliche und wissenschaftliche Betreuung von Hochschulambulanzen für Ataxien, Parkinsonsyndrome und Motoneuronenerkrankungen

FORSCHUNGSPROJEKTE

- Molekulare Mechanismen der neuronalen Apoptose
- Pathogenese der Parkinsonschen Erkrankung und der Friedreich Ataxie
- Somatische Gentherapie mit viralen Vektoren
- Neurobiologie des Alterns
- Basalganglien-Elektrophysiologie und Tiefenhirnstimulation
- Molekulare Mechanismen der Myelinbiogenese
- Neuroplastizität und Rehabilitation nach Schlaganfall
- Volumetrische Kernspintomographie bei neurodegenerativen Erkrankungen
- Cholesterinsenkung zur Therapie der Alzheimer Krankheit

MITGLIEDSCHAFTEN

seit 1993	American Society for Neuroscience
seit 1994	American Academy of Neurology
seit 1996	International Society for Neurochemistry
seit 1998	Neurowissenschaftliche Gesellschaft
seit 1998	Deutsche Parkinson-Gesellschaft e. V.
seit 1999	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
seit 2000	Gewähltes Mitglied der American Neurological Association

FÖRDERUNGEN UND AUSZEICHNUNGEN

1985-1991	Studienstiftung des Deutschen Volkes
1/98	Gerhard Hess-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft
3/99	Schering-Preis der Deutschen Parkinson-Gesellschaft
8/99	International Society for Neurochemistry Young Scientist Lectureship Award
6/00	Wahl zum Mitglied der American Neurological Association
9/01	Pette-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie



EDITORIAL BOARD

- Journal of Neurochemistry
- Gene expression

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schulz JB, Dehmer T, Schöls L, Mende H, Hardt C, Vorgerd M, Bürk K, Matson W, Dichgans J, Beal MF, Bogdanov MB. Oxidative stress in Friedreich's ataxia. *Neurology* 2000, 55: 1719–1721.

Eberhardt O, von Coelln R, Kügler S, Lindenau J, Rathke-Hartlieb S, Gerhardt E, Haid S, Isenmann S, Gravel C, Srinivasan A, Bähr M, Weller M, Dichgans J, **Schulz JB**. Protection by synergistic effects of adenovirus-mediated X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis and glial cell line-derived neurotrophic factor gene transfer in the 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2000, 20: 9126–9134.

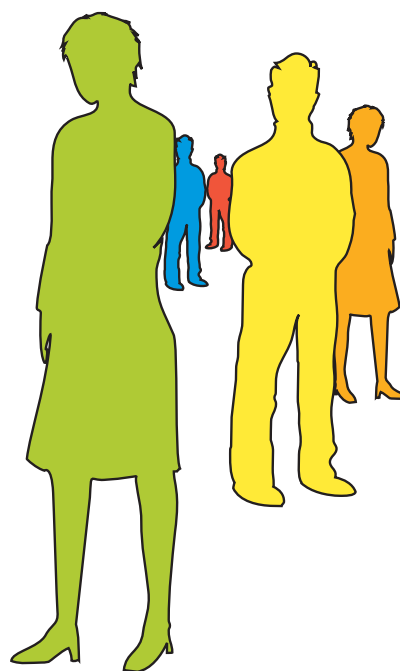
Xia XG, Harding T, Weller M, Uney JB, **Schulz JB**. Gene transfer of the JNK interacting protein-1 protects dopaminergic neurons in the MPTP model of Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98: 10433–10438.

Simons M, Krämer E-M, Macchi P, Rathke-Hartlieb S, Trotter J, Nave K-A, **Schulz JB**. Overexpression of the myelin proteolipid protein leads to accumulation of cholesterol and proteolipid protein in endosomes/lysosomes: implications for Pelizaeus-Merzbacher disease. *J. Cell Biol.* 2002, 157: 327–336.

Wick A, Wick W, Waltenberger J, Weller M, Dichgans J, **Schulz JB**. Hypoxic neuroprotection requires sequential activation of vascular endothelial growth factor receptor and Akt. *J. Neurosci.* 2002, 22: 6401–6407.

Simons M, Schwärzler F, Lütjohann D, von Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J, Wormstall H, Hartmann T, **Schulz JB**. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: a 26-week randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann. Neurol.* 2002, 52: 346–350.

SELTENE ERKRANKUNGEN
- ABER MILLIONEN PATIENTEN



Netzwerke zu seltenen Erkrankungen

Die Förderung durch das BMBF



Netzwerke zu seltenen Erkrankungen

Die Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Von den ca. 30.000 bisher bekannten Krankheiten werden 5.000 bis 7.000 zu den seltenen Erkrankungen gezählt. Nach der in Europa gültigen Definition ist eine Erkrankung „selten“, wenn weniger als einer von 2.000 Menschen unter einem spezifischen Krankheitsbild leidet. Zusammengenommen sind diese Krankheiten durchaus kein seltenes Phänomen, allein in Deutschland gibt es mehrere Millionen Betroffene. Häufig handelt es sich um sehr schwere Krankheiten, die eine aufwändige Behandlung und Betreuung erfordern. Sie sind für die Patienten und ihre Familien mit hohen Belastungen verbunden und führen zum Teil schon im Kindes- oder Jugendalter zum Tod.

Seltene Erkrankungen sind eine heterogene Gruppe von sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern, deren häufigste Ursache Fehler im Erbgut sind und die damit auch an die Nachkommen weitergegeben werden können. Seltene Erkrankungen manifestieren sich in nahezu allen Organen und haben vielfach eine systemische Ausprägung, das heißt sie betreffen mehrere Organe gleichzeitig. Unabhängig von der Vielzahl seltener Krankheiten ergibt sich insbesondere anhand der geringen Zahl von Patienten eines spezifischen Krankheitsbildes eine Reihe von übergreifenden strukturellen Problemen. Im Rahmen der Patientenversorgung bestehen zum Teil erhebliche Defizite in den Bereichen Diagnostik und Therapie. Patienten können nicht adäquat versorgt werden, wenn eine korrekte Diagnose zu spät oder gar nicht erfolgen kann. Erkrankungen betreffen oft mehrere Organsysteme, so dass interdisziplinäre Therapieansätze erforderlich sind, die aber nur wenige spezialisierte Zentren leisten können. Eine wirksame kausale Therapie steht in vielen Fällen nicht zur Verfügung und kann erst erarbeitet werden, wenn die eigentlichen Krankheitsursachen geklärt sind. Dies ist jedoch bisher nur für wenige der seltenen Erkrankungen gegeben. Je seltener die Erkrankung, desto schwieriger ist eine systematische Erforschung. Die Verzahnung von Grundlagenforschung mit klinischer Forschung ist daher besonders bei den seltenen Erkrankungen essentiell.

Daher fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Etablierung von zehn krankheitsspezifischen Netzwerken mit insgesamt 25 Millionen Euro. Ziel der Anschubfinanzierung ist die Zusammenführung der nationalen Kapazitäten in Forschung und Versorgung, um die Voraussetzungen für eine spezifische Diagnose, systematische Forschung, einen optimalen Informationstransfer und eine kompetente Patientenversorgung zu schaffen. Die Förderung der einzelnen Netzwerke erfolgt gestaffelt ab 2003 zunächst für drei Jahre. Auf der Grundlage einer erfolgreichen Zwischenbegutachtung können die Netze für seltene Erkrankungen anschließend für zwei weitere Jahre gefördert werden.

Aber auch im Rahmen anderer Förderschwerpunkte des BMBF, wie etwa in der Jugend- und Kindermedizin, in der Humangenomforschung oder der Gentherapie werden seit einigen Jahren Forschungsvorhaben zu seltenen Erkrankungen finanziert.



Das BMBF fördert derzeit die folgenden Netzwerke zu den seltenen Erkrankungen:

- **Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen**

Projektkoordinator: Prof. Dr. Heiko Traupe
Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
Von-Esmarch-Straße 56, 48149 Münster
Tel.: 0251/83-5 65 88
E-Mail: traupenh@mednet.uni-muenster.de
Fax: 0251/83-5 69 45

- **Epidermolysis bullosa**

Projektkoordinatorin: Prof. Dr. Leena K. Bruckner-Tuderman
Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Universitäts-Hautklinik
Hauptstraße 7, 79104 Freiburg
Tel.: 0761/2 70-67 16
E-Mail: bruckner_tuderman@haut.ukl.uni-freiburg.de
Fax: 0761/2 70-69 36

- **Systemische Sklerodermie**

Projektkoordinator: Prof. Dr. Thomas Krieg
Universität zu Köln, Klinik für Dermatologie
Joseph-Stelzmann-Straße 9, 50931 Köln
Tel.: 0221/4 78-45 00
E-Mail: thomas.krieg@uni-koeln.de
Fax: 0221/4 78-45 38

- **Skelettdysplasie-Netzwerk (SKELNET)**

Projektkoordinator: Prof. Dr. Bernhard Zabel
Universitätsklinikum Mainz, Kinderklinik und Kinderpoliklinik
Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz
Tel.: 06131/17-68 26
E-Mail: zabel@molgen.medizin.uni-mainz.de
Fax: 06131/17-55 28



- **Störungen der somatosexuellen Differenzierung und Intersexualität**

Projektkoordinatorin: PD Dr. Ute Thyen
Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Tel.: 0451/5 00-25 45
E-Mail: thyen@paedia.ukl.mu-luebeck.de
Fax: 0451/5 00-62 22

- **Angeborene Störungen der Blutbildung**

Projektkoordinator: Prof. Dr. Karl Welte
Medizinische Hochschule Hannover, Abt. Kinderheilkunde IV
Päd. Hämatologie/Onkologie
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
Tel.: 0511/5 32-67 10
E-Mail: welte.karl@mh-hannover.de
Fax: 0511/5 32-91 20

- **Erbliche Stoffwechselstörungen/-krankheiten, die im Neugeborenencreening erfasst werden (METABNET)**

Projektkoordinator: Prof. Dr. Udo Wendel
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Kinderklinik
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Tel.: 0211/81-1 70 00
E-Mail: wendel@med.uni-duesseldorf.de
Fax: 0211/81-1 62 66

- **Leukodystrophien**

Projektkoordinator: Prof. Dr. Volkmar Gieselmann
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Institut für Physiologische Chemie
Nussallee 11, 53115 Bonn
Tel.: 0228/73-24 11
E-Mail: gieselmann@institut.physiochem.uni-bonn.de
Fax: 0228/73-24 16



- **Muskeldystrophien (MD-NET)**

Projektkoordinatoren:

Prof. Dr. Hanns Lochmüller

Ludwig-Maximilians-Universität, Institut für Biochemie – Genzentrum –
Feodor-Lynen-Straße 25, 81377 München

Tel.: 089/21 80-68 87

E-Mail: hanns@lmb.uni-muenchen.de

Fax: 089/21 80-69 99

Prof. Dr. Volker Straub

Institute of Human Genetics, University of Newcastle upon Tyne

International Centre for Life

Central Parkway

Newcastle upon Tyne

NE 1 3 BZ

UK

Tel.: +44-(0)1915/2 41-86 16 oder -86 00

E-Mail: vwstraub@web.de

Fax: +44-(0)1915/2 41-86 66

- **Deutsches Netzwerk für erbliche Bewegungsstörungen (GeNeMove)**

Projektkoordinator: PD Dr. Jörg B. Schulz

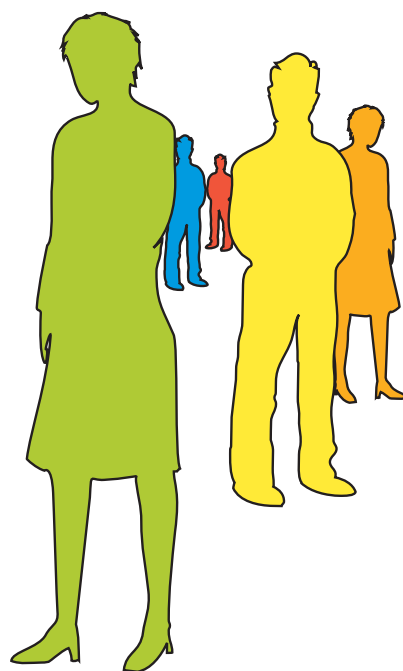
Eberhardt-Karls-Universität Tübingen, Zentrum für Neurologie und Hertie Institut
für klinische Hirnforschung, Abteilung Allgemeine Neurologie

Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen

Tel.: 07071/29-8 04 02

E-Mail: joerg.b.schulz@uni-tuebingen.de

Fax: 07071/29-52 60



Glossar



Glossar

ATAXIEN

Störungen der Koordination von Bewegungsabläufen

ASYMPTOMATISCH

Ohne Krankheitserscheinungen

AUTOSOMAL-DOMINANT

Jeder Mensch hat einen doppelten Chromosomensatz, so dass jedes Gen in doppelter Ausführung vorliegt. Als autosomal-dominant bezeichnet man einen Vererbungsmechanismus, bei dem ein Merkmal bereits ausgeprägt ist, wenn das verantwortliche Gen nur einfach vorhanden ist. Das entsprechende Gen liegt auf dem Autosom (= alle Chromosomen außer den Geschlechtschromosomen) und wird somit unabhängig vom Geschlecht vererbt. Für Nachkommen besteht eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, das auslösende Gen zu erben und ebenfalls Merkmalsträger sein.

AUTOSOMAL-REZESSIV

Bei einem autosomal-rezessiven Vererbungsmechanismus tritt ein Merkmal nur dann auf, wenn das verursachende Gen in doppelter Ausführung vorliegt. Eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit kann also nur ausbrechen, wenn sowohl die Mutter als auch der Vater Träger des schadhafte Gens sind. Das entsprechende Gen liegt auf dem Autosom (= alle Chromosomen außer den Geschlechtschromosomen) und wird somit unabhängig vom Geschlecht vererbt. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind erkrankt, beträgt 25 Prozent.

CHROMOSOM

Das menschliche Erbgut (DNA) ist rund zwei Meter lang. Um es trotzdem im Zellkern unterzubringen, ist die DNA um Eiweiße aufgewickelt. Die daraus entstehenden Strukturen nennt man Chromosomen. Die Anzahl der Chromosomen ist artspezifisch. Während der Zellteilung nehmen die Chromosomen eine kompakte, kondensierte Struktur an, so dass sie im Lichtmikroskop sichtbar werden.

CORTICOSTEROIDE

Hormone, die in der Nebennierenrinde produziert werden



DIAGNOSEALGORITHMUS

Ein Leitfaden, der festlegt, welche Untersuchungsverfahren und -strategien beim Auftreten bestimmter Krankheitsbilder angewendet werden sollten, um herauszufinden, an welcher Krankheit der Patient leidet.

DNA (ENGLISCH FÜR DNS = DESOXYRIBONUKLEINSÄURE)

Die DNA ist Träger der Erbinformation. Sie besteht aus Zuckermolekülen, Phosphatgruppen und vier verschiedenen Basen: Adenin, Guanin, Cytosin und Thymidin. In der Abfolge der vier Basen ist die genetische Information verschlüsselt.

DYSFERLIN

Eiweißmolekül, das in der Membran von Muskelzellen vorkommt und diese stabilisiert sowie Reparaturvorgänge fördert, um sie vor Schäden durch Belastungen zu schützen, die z. B. bei Muskelkontraktionen auftreten.

DYSFERLINOPATHIE

Muskelschwäche, die auf einer Mutation in dem Gen beruht, das die Bauanleitung für das Eiweißmolekül Dysferlin enthält.

DYSTONIEN

Fehlerhafter Spannungszustand (Tonus) von Muskeln und Blutgefäßen

DYSTROPHIEN

Mit schweren Funktionsstörungen einhergehende krankhafte Veränderungen von Zellen, Geweben und Organen mit unterschiedlichen Ursachen. Muskeldystrophien („Muskelschwund“) sind erbliche Erkrankungen des Muskels, die mit dem Absterben von Muskelfasern, sowie mit dem Verlust von Muskelfunktion und Muskelmasse einhergehen.

DYSTROPHIN

Eiweißmolekül, das in der Membran von Muskelfasern vorkommt und diese stabilisiert, um sie vor Schäden durch Belastungen zu schützen, die z. B. bei Muskelkontraktionen auftreten.



ENZYM

Eiweißmolekül, das bestimmte chemische Reaktionen in biologischen Systemen ermöglicht und beschleunigt, ohne dabei selbst verändert zu werden.

GEN

Abschnitt auf einem DNA-Molekül, der für die Ausprägung eines Erbmerkmals verantwortlich ist. Ein Gen enthält den Bauplan für ein Protein oder eine funktionale RNA (z. B. ribosomale RNA). Es umfasst die gesamte funktionelle Einheit aus codierten (Exon), nichtcodierten (Intron) und regulatorischen Abschnitten. Jede Körperzelle enthält die gleichen Gene. Je nach Aufgabe der Zelle werden sie aber nur teilweise genutzt.

HEREDITÄR

Erblich

IMMORTALISIERUNG

Prozess, der z. B. eine Zelle unbegrenzt lebensfähig macht (s. a. Zelllinie).

KANDIDATENGEN

Gen, das aufgrund seiner bekannten Eigenschaften, für die Entstehung einer Krankheit bedeutend sein könnte.

KAUSAL

Ursächlich

MARKER

Biologische Substanz deren Vorhandensein, Auftreten oder vermehrtes Vorkommen ein unverwechselbares Merkmal für eine Krankheit ist und die mit geeigneten Nachweismethoden erkannt und bestimmt werden kann.

MUSKELBIOPSIE

Entnahme von Muskelgewebe bei einem lebenden Organismus zur weiteren Untersuchung.



MUTATION

Jede Veränderung des Erbguts (Verlust, Einbau oder Ersatz von einzelnen Basen oder ganzen DNA-Abschnitten). Sie ist ein natürlicher Prozess und Grundlage für die Evolution.

MYOBLAST

Vorläuferzelle, aus der Muskelfasern gebildet werden können

PARAPLEGIE

Vollständige Lähmung zweier symmetrischer Extremitäten, also z. B. beider Arme oder beider Beine

PATHOPHYSIOLOGIE

Lehre von den krankhaften Lebensvorgängen und gestörten Funktionen im menschlichen Organismus

PROGRESSIV

Fortschreitend

PROTEIN

Eiweißmolekül, das aus mindestens 100 Aminosäuren aufgebaut ist und eine charakteristische räumliche Anordnung hat. Aus welchen und aus wie vielen Aminosäuren ein Eiweißmolekül aufgebaut ist und in welcher Reihenfolge die Aminosäuren vorliegen, ist durch die Erbinformation eines Gens festgelegt. Proteine nehmen im Körper sehr unterschiedliche Aufgaben wahr, z. B. als Hormone oder als Stütz- und Gerüstproteine.

SARKOLEMM

Membran, die Muskelzellen umgibt

SARKOMER

Kleinste Funktionseinheit eines Muskels



SELTENE ERKRANKUNG

Von einer seltenen Erkrankung spricht man, wenn pro Jahr weniger als 0,05 Prozent der Bevölkerung (weniger als einer von 2.000 Menschen) betroffen sind.

SEQUENZIERUNG

Entschlüsselung der Erbinformation durch Ermittlung der Basenabfolge in der DNA

SKELETTDYSPLASIE

Fehlbildungen bzw. Fehlentwicklungen des Skeletts

SPASTISCH

Krampfartig, mit einer Erhöhung der Muskelspannung einhergehend

SPINOZEREHELLÄR

Das Kleinhirn und Rückenmark betreffend

SYMPTOMATISCH

Nur auf die Krankheitszeichen, nicht auf die Ursache einwirkend

TIEFENHIRNSTIMULATION

Ausgewählte Bereiche des Gehirns werden durch elektrische Impulse übererregt und dadurch inaktiviert. Somit können bestimmte Symptome unterdrückt werden, z. B. zwanghafte Bewegungen.

ZELLINIEN

Bezeichnung für Zellen, die spontan oder durch gezielte Maßnahmen unbegrenzte Lebensfähigkeit erlangt haben und alle die gleiche Erbinformation tragen.



ZENTRALES NERVENSYSTEM

Gehirn und Rückenmark

ZEREBELLÄR

Das Kleinhirn betreffend