



ERKENNST DU MICH?

Methoden, Erfolge und Rückschläge:
Was beim Aufspüren seltener Erkrankungen
schon funktioniert - und was sich ändern muss

Text **Christian Heinrich** Artwork **Jennifer Latour** Illustrationen **Caroline Andrieu**

Stellen Sie sich vor, Sie hören draußen auf dem Asphalt der Straße Hufe klappern. Was meinen Sie, was dort vorbeigaloppiert? Vermutlich denken Sie an ein Pferd. Aber Achtung: Es kann auch ein Zebra sein! Nur ist das recht unwahrscheinlich. »Wenn du Hufgeklapper hörst, dann denk ans Pferd und nicht ans Zebra«, diesen Leitspruch verinnerlichen Ärzte bereits während ihres Studiums. Wenn sich ein neuer Patient vorstellt, soll man zuerst an das Naheliegende denken, an die häufigen Erkrankungen. Denn damit liegt man meistens richtig, das macht die Diagnosestellung effizient. Was aber, wenn es doch einmal ein Zebra ist?

Von einer seltenen Erkrankung spricht man, wenn von 10.000 Menschen weniger als fünf betroffen sind. Bei den allermeisten der 8000 seltenen Erkrankungen, die hierzulande vorkommen, sind sogar deutlich weniger betroffen. In manchen Fällen finden sich in ganz Deutschland nur fünf Patienten. Betrachtet man jedoch alle seltenen Erkrankungen zusammen, sieht die Sache anders aus: Mehr als vier Millionen Menschen in Deutschland leiden an einer seltenen Erkrankung. Das ist fast jeder Zwanzigste. Das Problem Einzelner ist also eigentlich ein Problem vieler. Und eine der größten Herausforderungen der Medizin und des Gesundheitssystems.

Im Zentrum für seltene Erkrankungen an der Uni-Klinik Köln stellen sich Patienten vor, die zwar Beschwerden haben, aber noch keine Diagnose. Manchmal sind sie ein oder gar mehrere Jahre von Arzt zu Arzt geschickt worden, ohne dass jemand herausgefunden hat, woran sie leiden. Sie haben Akten im Gepäck, die manchmal mehr als 500 Seiten umfassen. Für die Ärztin Katharina Burkert, die im

Zentrum als sogenannte Lotsenärztin die Patienten mit unklaren Beschwerden betreut, beginnt dann häufig eine regelrechte Detektivarbeit. Allein das Studium der Akten kann länger als einen halben Tag dauern.

Weil ihre Patienten oft vielfältige Beschwerden haben, beruft Burkert häufig eine interdisziplinäre Konferenz ein, in der sie mit Ärzten verschiedener Fachrichtungen einen beziehungsweise in der Regel gleich mehrere Fälle bespricht. Die Mediziner entscheiden dann gemeinsam im Team, wie es mit den betreffenden Patienten weitergehen soll, zum Beispiel, welcher Facharzt sie als Nächstes untersuchen sollte.

Das Spektrum, mit dem die Behandler zu tun haben, ist unfassbar breit. »Man muss nicht alle 8000 seltenen Erkrankungen im Detail kennen. Aber man sollte schon wissen, welche Arten von Erkrankungen es gibt«, sagt Jörg Dötsch, einer der Leiter des Zentrums für seltene Erkrankungen an der Uni-Klinik Köln. Eine Herausforderung ist, dass die Symptome oft weniger eindeutig sind, als man es sich gemeinhin vorstellt.

Es gibt harmlose seltene Erkrankungen, die mit etwas Glück ein Leben lang kaum auffallen. Die Neurofibro-

matose 1 etwa, die zu 70 Prozent mild verläuft und lediglich ein paar Hautflecken in der Farbe von Milchkaffee mit sich bringen kann. Bei Morbus Osler, einer erblich bedingten Erweiterung von Blutgefäßen, hat man im günstigsten Fall Nasenbluten – und im ungünstigsten starke Blutungen im Verdauungstrakt. Beim Kallmann-Syndrom produziert man kaum Geschlechtshormone. Wird die Krankheit nicht behandelt, bleibt die Pubertät aus, und man ist in der Folge unfruchtbar. In manchen Fällen beenden seltene Erkrankungen das Leben, bevor es richtig begonnen hat, etwa beim Edwards-Syndrom. Die Chromosomen-Störung führt teils bereits im Mutterleib zum Tod.

Viele seltene Erkrankungen fallen in der Kindheit auf, insbesondere dann, wenn sie für deutliche Beschwerden sorgen. »Kinderärzte sind daher sensibilisierter für seltene Erkrankungen«, sagt Jörg Dötsch, der auch Professor für Kinderheilkunde ist. Oft werden die Erkrankungen im Kindesalter eher diagnostiziert, sodass zur Lotsenärztin Burkert meist verzweifelte Erwachsene kommen, für die das Zentrum »die letzte Hoffnung« ist.

Dass es in Deutschland inzwischen einige solcher Zentren für seltene Erkrankungen gibt, ist zu einem Teil auch dem Nationalen Aktionsbündnis für seltene Erkrankungen zu verdanken, kurz Namse. »Noch vor 15 Jahren hatten Patienten mit Verdacht auf eine seltene Erkrankung keine Anlaufstellen. Es war im Grunde Glück, ob sie an einen Spezialisten geraten, der die richtige Diagnose stellt«, sagt Miriam Schlagen, die Geschäftsstellenleiterin des Namse. Im Jahr 2012 schlug das Bündnis in einem Aktionsplan vor, Deutschland mit einem Netzwerk aus Zentren für seltene Erkrankungen auszustatten. Und

In manchen Fällen gelingt es den Lotsenärzten, direkt eine Diagnose zu stellen. Oft genügt es aber, wenn sie wissen, an welche Fachabteilung sie die Patienten vermitteln müssen

EIN KAMPF UM WACHHEIT



Rolf Barthel, 72. Es dauerte quälende 30 Jahre, bis eine Neurologin herausfand, an welcher Krankheit er leidet

»Als Kind habe ich tagsüber viel geträumt und einiges versäumt; sei es beim Spielen oder in der Schule. Mit 17 bekam ich entzündungshemmende Mittel gegen Gelenkrheuma verschrieben. Da diese bekannterweise müde machen, schob ich **meine zunehmende Schläfrigkeit** von da an auf die Medikamente. Mein Leben war lange ein Kampf um Wachheit, um in der Leistungsgesellschaft, in der wir leben, bestehen zu können. Ich habe mich oft mit zwei, drei Dingen gleichzeitig beschäftigt – nur um bloß nicht einzuschlafen. Mit 19 hatte ich **die ersten Einschlafattacken**. Während meines Studiums gab es kaum eine Vorlesung oder ein Seminar, in dem ich nicht eingeschlafen bin. Eine Situation ist mir besonders peinlich in Erinnerung: Als Hilfskraft war es meine Aufgabe, den Diavortrag meines Professors von einem Nebenraum aus im richtigen Moment zu starten. Ich wurde erst wach, als der Professor gegen die Wand trommelte und »Weitermachen« rief. **Man konnte auf mich einfach nicht zählen.** Mit Anfang 40 setzte ich die Rheumamedikamente ab, weil ich keine Entzündungen mehr hatte – doch die Schläfrigkeit blieb. Nicht nur das: Immer wieder kam es vor, dass meine Muskeln plötzlich versagten, meine Knie wurden weich, und

ich hatte Sprechstörungen. Mediziner nennen das Katalexien. Ich war insgesamt **schnell überlastet, verzweifelt, schlecht gelaunt** und oft ungerecht in meinen Reaktionen. Im Laufe der Jahre haben sich immer mehr Freunde und Bekannte von mir distanziert. Viele haben meine Passivität als Desinteresse oder Ablehnung gedeutet. Ich saß in ihren Augen immer nur daneben, konnte nichts sagen, nicht feiern und bin **sogar bei hitzigen Diskussionen eingeschlafen**. Irgendwann stellte ich mich einer Neurologin vor, die mich ins Schlaflabor überwies. Bereits in der ersten Nacht bestätigte sich ihr Verdacht: Narkolepsie. Bei dieser Krankheit sorgt eine organische Störung im Gehirn dafür, dass man tagsüber müde ist und plötzlich einschläft. **Die Diagnose war eine Befreiung** für mich und mein Umfeld; wobei ich zu diesem Zeitpunkt kaum noch Freunde hatte. Heute habe ich vor allem über meine zweite Frau und über die Selbsthilfegruppe, in der ich aktiv bin, soziale Kontakte. Seit 17 Jahren nehme ich ein Medikament, das mir gut hilft. **Ich war noch nie so ausgeruht**, wach und leistungsfähig wie heute. Hätte es das Mittel schon früher gegeben, hätte ich mich sicherlich nicht für die Altersteilzeit und Frührente entschieden.«

tatsächlich wurde der Vorschlag in den vergangenen Jahren umgesetzt. »Das ist ein riesiger Fortschritt, für die Diagnosestellung und auch für die Behandlung«, sagt Schlangen.

Es gibt heute drei Arten von Zentren für seltene Erkrankungen. In den sogenannten Typ-A-Zentren, die an Uni-Kliniken angesiedelt sind, werden Patienten mit unklaren Beschwerden, die mehrere Organsysteme betreffen, von medizinischen Lotsen wie Katharina Burkert in Köln begleitet. Jedes Typ-A-Zentrum ist mit mehreren Typ-B-Zentren verknüpft. Wenn die Lotsenärztin Burkert aus Köln eine Fallkonferenz einberuft, lädt sie oft Experten der Typ-B-Zentren ein. Dort werden Gruppen seltener Erkrankungen behandelt. So kann ein Typ-B-Zentrum etwa auf seltene Erkrankungen der Haut spezialisiert sein, ein anderes auf seltene Erkrankungen des Nervensystems. Die Typ-C-Zentren, die zu einem großen Teil noch aufgebaut werden müssen, decken meist wenige oder nur einzelne seltene Erkrankungen ab. Ein solches Zentrum kann auch eine kleine Arztpraxis sein, in der die entsprechende Expertise vorhanden ist. »So wollen wir deutschlandweit die Betreuung so engmaschig anbieten, dass lange Anfahrtswege für die Patienten möglichst vermieden werden«, sagt Schlangen.

In einigen Zentren sind die Ärzte nur auf Abruf dort. Einen Teil ihrer Zeit arbeiten sie im normalen Klinik- oder Praxisbetrieb – nur so lassen sich die vielen Zentren aufrechterhalten. Doch sie sind bereit, wenn sie gebraucht werden. Das gilt auch für Anfragen aus anderen europäischen Ländern: Das deutsche Netzwerk ist Teil eines europaweiten Netzwerks. »Für manche seltenen Erkrankungen gibt es nur eine Handvoll Experten in Europa«, sagt Olaf Rieß, Direktor des Zentrums für seltene Erkrankungen

2010 noch schielten Ärzte hierzulande in die USA, wenn es um die Diagnose und Behandlung seltener Erkrankungen ging. Heute interessiert man sich im Ausland fürs deutsche Modell

am Universitätsklinikum Tübingen. »Deshalb ist es wichtig, dass man sie schnell findet und kontaktieren kann.« Als Rieß das Zentrum in Tübingen im Jahr 2010 eröffnete, war es in Deutschland das erste seiner Art. »Vom ersten Tag an war der Andrang an Patienten enorm, und er ebte auch in den Folgemonaten nicht ab.«

Bald darauf wurden weitere Zentren gegründet. Die Einteilung der Zentren in Typ A, B und C wurde vorbereitet und eingeführt, das Netzwerk nahm Form an. Trotzdem gibt es noch viel zu tun, meint Jörg Dötsch vom Zentrum für seltene Erkrankungen in Köln. »Es ist gut, dass wir jetzt klare Strukturen haben. Aber die Patienten werden darin noch zu sehr als Fälle gesehen, insbesondere wenn es um die Vergütung geht.« Komplizierte Fälle erforderten mehrere Stunden Recherche sowie eine oder mehrere Fallkonferenzen. »Wir müssen viel reden und uns austauschen. Das kann man nicht in einen standardisierten Prozess gießen, den eine pauschale Vergütung mit sich bringt«, sagt Dötsch.

Zudem wird der Psyche der Patienten Dötsch zufolge häufig zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt: »Viele Menschen haben jahrelangen Krankheitsdruck hinter sich. Sie müssen entsprechend betreut werden. Und wenn auch wir keine Erkrankung finden können, dann können wir die

Patienten nicht einfach wieder nach Hause schicken.« Immerhin wurden bei der Vergütung vor allem in den letzten Jahren langsam Fortschritte erzielt. In Baden-Württemberg bekommen die Zentren für seltene Erkrankungen bereits Zuschüsse von den Krankenkassen. Und seit Kurzem kann die genetische Diagnostik in Zentren für seltene Erkrankungen extra erstattet werden. Doch was die Finanzierung angeht, gibt es noch einiges zu tun.

Ähnliches gilt für die Qualitätskontrolle der Zentren, wie Olaf Rieß aus Tübingen sagt: »Als wir unser Zentrum eröffneten, wollte ein Arzt aus dem Kollegenkreis alle seltenen Erkrankungen aus dem Feld der inneren Medizin übernehmen – doch das Feld ist viel zu groß. Man kann nur hoffen, dass in allen Zentren selbst auf die Qualität geachtet wird.« Auch hier bewegt sich allerdings bereits etwas: Vor wenigen Wochen hat eine unabhängige Zertifizierungsstelle begonnen, die Zentren der Reihe nach zu prüfen und ihnen ihre Qualität zu bescheinigen. Zwei Zentren wurden bereits zertifiziert.

Während die Zentren durch solche Initiativen noch mehr an Bedeutung gewinnen, bleiben die seltenen Erkrankungen für die Forschung häufig noch ungreifbar. Das liegt unter anderem daran, dass die meisten seltenen Erkrankungen in der internationalen Krankheitsklassifikation ICD-10 keine eigene Kennziffer haben. Fragt ein Pharmaunternehmen in einem Zentrum für seltene Erkrankungen nach Probanden für eine Studie, können die Ärzte dort meist keine Auskunft geben, ob und wie viele Menschen mit einer bestimmten Krankheit sie behandelt haben.

Auf Initiative des Gesundheitsministeriums entwickelt die Charité Berlin daher zurzeit eine neue Codie-

rung für seltene Erkrankungen, in der jede Erkrankung auch in ihren Untervarianten eine eigene Codierung zugewiesen bekommt. Parallel versucht man ein Register aufzubauen, in dem die Patienten mit seltenen Erkrankungen erfasst werden. Das wäre für die Forschung und auch für künftige Therapiestudien ein großer Gewinn.

Für weniger als zehn Prozent aller seltenen Erkrankungen gibt es eine wirksame Behandlung. Mit verschiedenen Erleichterungen und Zugeständnissen in der Preisgestaltung haben die Europäische Union und Deutschland bereits Anreize geschaffen, damit sich die Pharmaindustrie der seltenen Krankheiten annimmt. Mit Erfolg, der Anteil der zugelassenen Medikamente für seltene Erkrankungen steigt seit Jahren. Häufig ist es aber immer noch so, dass die Grundlagenforschung an den Kliniken stattfindet – und erst wenn dort ein vielversprechender Wirkstoff entdeckt wurde, springt ein Pharmaunternehmen darauf an.

Doch an welchen seltenen Erkrankungen in den Kliniken geforscht wird, ist oft Zufall. Gerade wenn es vermeintliche Sackgassen in der Forschung gibt, wenden sich Wissenschaftler eher anderen Bereichen zu. »Und wenn sich niemand kümmert, dann passiert auch nichts«, sagt Frank Stehr, der die NCL-Stiftung leitet. Die Abkürzung steht für Neuronale Ceroid-Lipofuszinose, eine seltene Stoffwechselkrankheit, bei der die Nervenzellen langsam absterben. NCL löst

eine Kinderdemenz aus. Die Patienten erblinden, können ihre Muskeln nicht mehr steuern und sind mit etwa 30 Jahren unfähig zu sprechen, zu schlucken und schließlich zu atmen. In Deutschland sind rund 700 Kinder betroffen, von der Pharmaindustrie wird NCL kaum beachtet.

Die Stiftung versucht Impulse zu setzen, indem sie einzelne Forschungsarbeiten und Promotionen fördert. Mit Erfolg. Einige von der Stiftung unterstützte Projekte haben dazu geführt, dass man die Erkrankung und die ihr zugrunde liegenden Mechanismen besser versteht – die Voraussetzung für weitere Forschung. Stehrs erklärtes Ziel ist es auch, Schüler über NCL aufzuklären. Die Stiftung fungiert wie ein Lautsprecher, aus dem es immer wieder laut tönt: »Liebe Leute, es gibt eine Krankheit namens NCL, tut etwas dagegen, wir helfen euch!«



Es liegt nahe, dass seltene Erkrankungen, für die sich Stiftungen derart engagieren, eher bekannt werden und auch eher erforscht werden als solche, für die sich niemand einsetzt. Die seltene Erkrankung Amyotrophe Lateralsklerose, kurz ALS, etwa wurde 2014 weltweit bekannt, als eine Interessengruppe im Internet zur Ice Bucket Challenge aufrief, wörtlich übersetzt Eiskübel-Herausforderung. Die Idee dahinter: Man sollte sich einen Eimer mit Eiswasser über den Kopf schütten, um für einige Sekunden ein ähnliches Gefühl der Lähmung im Körper zu spüren wie ALS-Kranke.

»All die Stiftungen und all die Patientengruppen sind enorm wichtig, um die seltenen Erkrankungen insgesamt greifbarer und bekannter zu machen«, sagt Miriam Schlangen vom Namse. Die Vereinigungen geben zugleich den Zentren und der Arbeit am geplanten Register Rückenwind.

Eine weitere wichtige Stellschraube ist für Jörg Dötsch, die seltenen Erkrankungen noch mehr in den medizinischen Alltag zu integrieren. So wird seine ärztliche Lotsin Katharina Burkert auch von Medizinstudenten in der Recherche unterstützt. Ein begehrter Studentenjob – und ein weiterer der vielen kleinen Schritte, um die seltenen Erkrankungen noch mehr in den Köpfen der Ärzte und im Klinikalltag zu verankern.

Denn am Anfang und am Ende kommt es darauf an, dass allen die Zebras, so selten sie auch sein mögen, etwas vertrauter werden. —