



Forschung und Versorgung

Seltene Erkrankungen am UKE

Schwerpunkte der Ausgabe 3

Autoimmune Lebererkrankungen und Seltene Muskuloskelettale Erkrankungen

Inhalt

4	Grußwort
6	Einleitung
7	Unsere Kompetenzcentren & Kontakt
8	Die Kompetenzcentren stellen sich vor: YAEL-Centrum für Autoimmune Lebererkrankungen
10	Patientenversorgung
12	Forschung am Centrum
22	Nationales Centrum für Seltene Muskuloskelettale Erkrankungen
24	Patientenversorgung
26	Forschung am Centrum
30	Förderungen
33	Der Namensgeber des Centrums
34	Kontakt

Impressum

Herausgeber

© 2018

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen

Martinstraße 52 | 20246 Hamburg

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck (auch auszugsweise), Aufnahme in Onlinedienste und Internet sowie Vervielfältigung nur mit Genehmigung des Herausgebers.



Matthias Mohrmann

Vorstandsmitglied der AOK
Rheinland/Hamburg

Sehr geehrte Damen und Herren, Kolleginnen und Kollegen,
liebe Patientinnen und Patienten,

etwa 4 Millionen Menschen in Deutschland leiden an einer seltenen Erkrankung. Erste Symptome der zumeist komplexen und chronisch verlaufenden Erkrankungen treten häufig bereits im Kindesalter auf. Lebenserwartung und Lebensqualität sind mitunter erheblich eingeschränkt. Nur selten sind die Krankheiten heilbar. Die oft schwierige und langwierige Diagnosestellung und Therapiewahl sind für die Betroffenen wie ihre Angehörigen besonders belastend.

Die Bedürfnisse von Menschen mit seltenen Erkrankungen verdeutlichen wie durch ein Brennglas, vor welchen Herausforderungen die medizinische Versorgung heute steht. Am Martin Zeitz Centrum erhalten Betroffene eine moderne, bedarfsgerechte, qualitativ hochwertige und patientenzentrierte Versorgung. In den 13 erkrankungsspezifischen Kompetenzzentren werden Patientinnen und Patienten in jeder Stufe der Behandlung optimal betreut und versorgt: Ärztinnen, Ärzte, Therapeuten und Pflegekräfte unterschiedlicher Fachbereiche arbeiten im gesamten Behandlungsverlauf eng zusammen. Hier wird die interdisziplinäre und intersektorale Abstimmung und Kooperation gelebt, die im deutschen Gesundheitssystem nicht so leicht gelingt. Das hohe Maß an Spezialisierung und die direkte Anbindung des Martin Zeitz Centrums an die internationale Spitzenforschung sind ebenso wie die individuelle und patientengerechte Begleitung und Beratung der Patientinnen und Patienten Garant für die Qualität der Versorgung. Die vorliegende Broschüre stellt exemplarisch zwei Kompetenzzentren und die dort behandelten Erkrankungsbilder – Krankheiten der Leber und des Muskel-Skelett-Systems – vor.

An der gesundheitlichen Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen werden die Qualität unseres Gesundheitssystems und die Innovationskraft der solidarischen Versicherungsgemeinschaft sichtbar. Das Ziel ist eine umfassende, individuelle und bedarfsgerechte Behandlung und Begleitung aller Patientinnen und Patienten, auch wenn durch die Seltenheit der Erkrankung hierfür besondere Anstrengungen in Angriff genommen werden müssen. Ich danke den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Martin Zeitz Centrums für ihr großes Engagement.

Einleitung

Das Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen betreut Patientinnen und Patienten mit bereits diagnostizierten seltenen Erkrankungen aber auch Patientinnen und Patienten, bei denen der Verdacht auf eine seltene Erkrankung vorliegt.

Es gibt schätzungsweise 8.000 seltene Erkrankungen, die häufig komplex sind und deren Diagnosestellung schwierig ist. Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurde deshalb das Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen (MZCSE) mit aktuell 13 Kompetenzcentren gegründet, die auf die Versorgung und Betreuung von Patientinnen und Patienten mit bestimmten seltenen Erkrankungen spezialisiert sind. Zudem werden am MZCSE auch Patientinnen und Patienten betreut, bei denen eine komplexe aber noch undiagnostizierte Erkrankung vorliegt.

Im Dezember 2017 startete das Verbundprojekt „**TRANSLATE – NAMSE: Verbesserung der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen durch Umsetzung von im nationalen Aktionsplan konsentierten Maßnahmen**“, das in den kommenden 3 Jahren durch eine koordinierte Zusammenarbeit von insgesamt neun Zentren für Seltene Erkrankungen in Deutschland die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit seltenen angeborenen Erkrankungen beschleunigen und ihre Versorgung und Betreuung verbessern soll.

Mit einer **Förderung der Claussen-Simon Stiftung** für das Projekt „Seltene Erkrankungen auf der Spur – Detektive im Medizinstudium“ sollen ab 2018 auch Studierende der Humanmedizin stärker für die seltenen Erkrankungen sensibilisiert und in die Betreuung von Patientinnen und Patienten vom Erstkontakt bis zur Therapieempfehlung eingebunden werden.



Das Team des Martin Zeitz Centrums für Seltene Erkrankungen

Seit dem Herbst 2017 wird die Arbeit des MZCSE von einem **Patientenbeirat** mit dem Ziel unterstützt, die Qualität der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen zu verbessern. Die Beiratsmitglieder sind Patientenvertreter der in den Kompetenzcentren versorgten Patientinnen und Patienten.

Unsere Kompetenzcentren

Kontakt

Centrum für Genetische und Immun-vermittelte Nephropathien

+49 (0) 40 7410 - 53663

Centrum für Pulmonal-Arterielle Hypertonie

+49 (0) 40 7410 - 54970

Interdisziplinäres Transgender Versorgungszentrum Hamburg

+49 (0) 40 7410 - 52225

Internationales Centrum für Achalasie und Andere Funktionelle Speiseröhrenerkrankungen

+49 (0) 40 7410 - 50089

Internationales Centrum für Angeborene Stoffwechselerkrankungen

+49 (0) 40 7410 - 20400

Internationales Centrum für Lysosomale Speicherkrankheiten

+49 (0) 40 7410 - 20400

Internationales Centrum für Marfan-Syndrom und Genetisch Bedingte Thorakale Aorten-Syndrome

+49 (0) 40 7410 - 52961

Internationales Centrum für Zerebrale Vaskulitiden

+49 (0) 40 7410 - 50133

Internationales Neurofibromatose Centrum

+49 (0) 40 7410 - 53273

Multidisziplinäres Centrum für Maligne Keimzelltumore des Mannes

+49 (0) 40 7410 - 53443

Nationales Centrum für Seltene Muskuloskelettale Erkrankungen

+49 (0) 40 7410 - 56242

Versorgungszentrum für Hämophilie

Erwachsene: +49 (0) 40 7410 - 56585
Kinder: +49 (0) 40 7410 - 53796

YAEL-Centrum für Autoimmune Lebererkrankungen

+49 (0) 40 7410 - 58333

Die Kompetenzcentren stellen sich vor: YAEL-Centrum für Autoimmune Lebererkrankungen



Die Leber ist ein lebenswichtiges Organ des Stoffwechsels und des Immunsystems. Erkrankungen der Leber gehören in Deutschland und weltweit zu den häufigsten Erkrankungen. Diese Erkrankungen können akut oder dauerhaft die Leber schädigen und zu einem Funktionsverlust des Organs führen. Autoimmune Lebererkrankungen sind seltene Ursachen einer akuten und chronischen Leberschädigung.

Das YAEL-Centrum für Autoimmune Lebererkrankungen kümmert sich innerhalb der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik um die Versorgung und Erforschung von seltenen Lebererkrankungen.

Was sind autoimmune Lebererkrankungen?

Zu den autoimmunen Lebererkrankungen gehören die

- Autoimmune Hepatitis (AIH)
- Primär Biliäre Cholangitis (PBC)
- Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC)
- Weitere seltene immunologische Lebererkrankungen wie IgG4-vermittelte Cholangitis, eosinophile Cholangitis und Sarkoidose der Leber

Diese Lebererkrankungen sind selten, ein Zusammenhang mit Alkoholkonsum, Übergewicht oder falscher Ernährung besteht nicht. Menschen aller Altersgruppen, mitunter auch Kinder, können von diesen Erkrankungen betroffen sein. Die Ursachen für diese Erkrankungen sind bisher nicht bekannt.

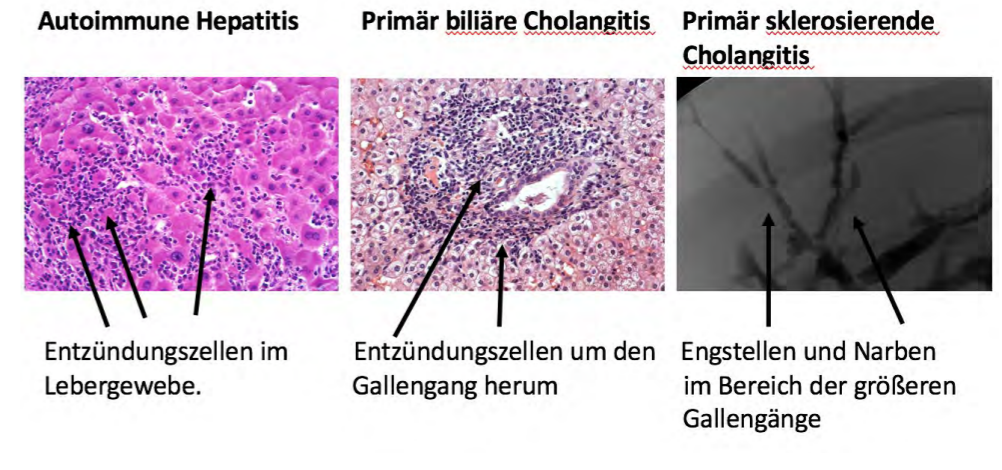


Abb. 1 Histologische und cholangiographische Charakteristika autoimmuner Lebererkrankungen

Die **Autoimmune Hepatitis** führt zu einer Entzündung des Lebergewebes (Hepatitis). Eine Leberbiopsie ist für die Diagnosestellung notwendig. Die Behandlung mit Medikamenten ist meist sehr effektiv und die Prognose gut.

Die **Primär Biliäre Cholangitis** betrifft die kleinsten, mit bloßem Auge nicht sichtbaren Gallenwege in der Leber. Diese entzünden sich und vernarben. Mit einer medikamentösen Therapie (meist mit der Gallensäure Ursodesoxycholsäure) lässt sich die Erkrankung bei den meisten Betroffenen gut behandeln.

Die **Primär Sklerosierende Cholangitis** betrifft die größeren Gallenwege in und außerhalb der Leber. Die chronische Entzündung führt zur Narbenbildung und zu Abflussstörungen der Galle. Es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Tumoren der Gallengänge und des Dickdarms, wenn eine gleichzeitige Dickdarmentzündung (Colitis) besteht. Die einzige nachgewiesenermaßen wirksame Therapie ist die Lebertransplantation.

Patientenversorgung am YAEL-Centrum für Autoimmune Lebererkrankungen

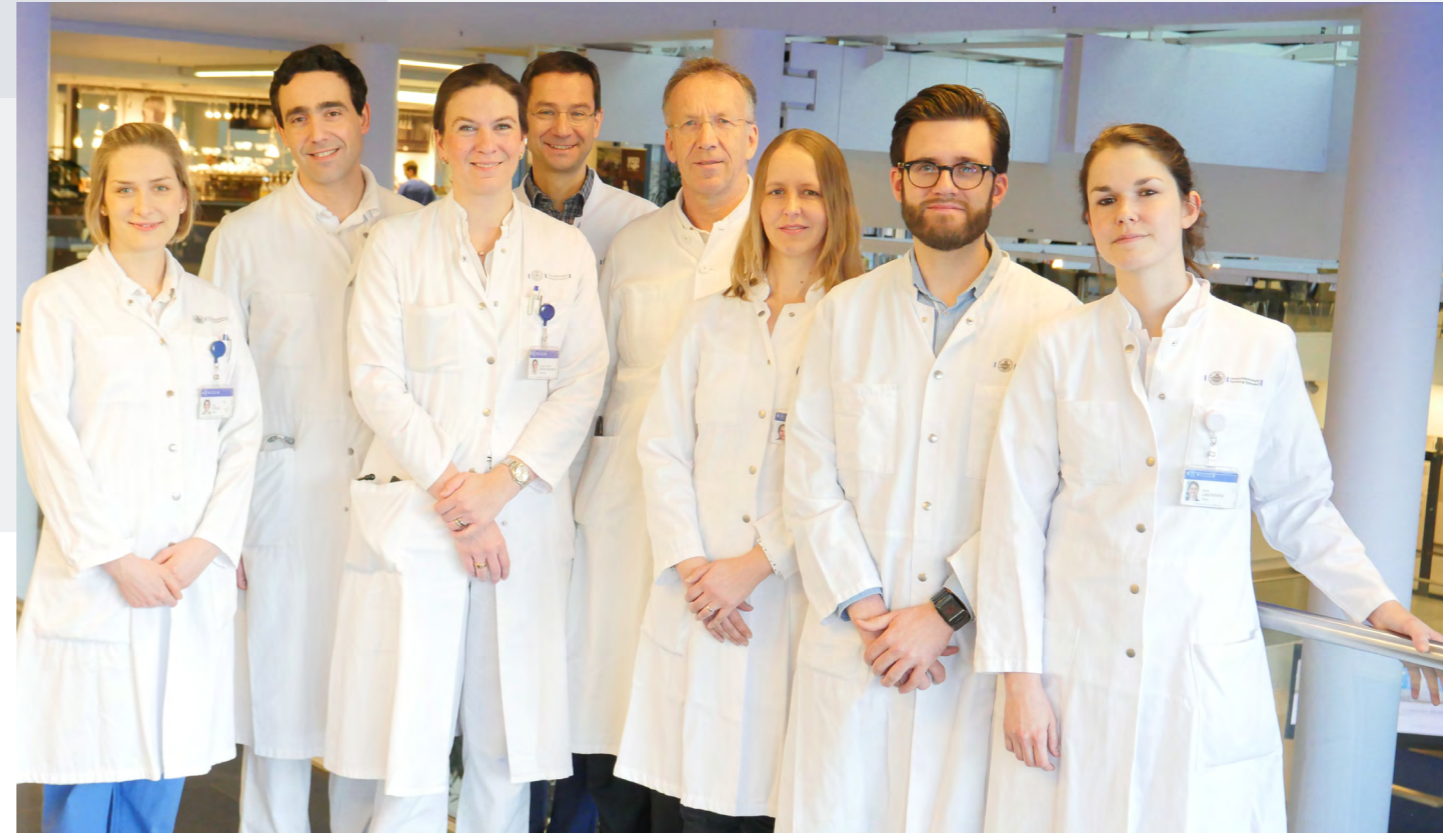


Innerhalb der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik des UKE wurde eine Spezialambulanz für die seltenen autoimmunen Lebererkrankungen aufgebaut. Diese Ambulanz wird durch die YAEL-Stiftung für Leberforschung unterstützt und bildet den Kern des YAEL-Centrums für Autoimmune Lebererkrankungen.

Deutschlandweit bieten wir im UKE die einzige Spezialambulanz für Patientinnen und Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen an. Unsere Patienten werden von einem kleinen Team von engagierten Ärztinnen und Ärzten und spezialisierten Pflegekräften betreut. Gemeinsam mit den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Radiologie, Endoskopie, dem Institut für Osteologie und Pathologie, dem Team der Kinderklinik, der Klinik für Transplantationschirurgie, dem Institut für Immunologie und dem Institut für Psychosomatik bieten wir eine umfassende und interdisziplinäre Versorgung an. Zudem können Patientinnen und Patienten an klinischen Studien zu neuen Therapieformen der PSC, PBC und AIH teilnehmen.

Unterstützt durch die YAEL-Stiftung führen wir alle zwei Jahre ein Patienten-Arzt-Seminar sowie eine Weiterbildungsveranstaltung für interessierte, niedergelassene Ärzte durch.

Die Leiter des Centrums, Prof. Dr. Ansgar W. Lohse und Prof. Dr. Christoph Schramm, koordinieren innerhalb des Europäischen Referenznetzwerks für Seltene Lebererkrankungen (ERN RARE LIVER) den Bereich der autoimmunen Lebererkrankungen.



Das Team des YAEL-Centrums für Autoimmune Lebererkrankungen um Prof. Dr. Ansgar W. Lohse (4. v. r.)

Terminvergabe YAEL-Ambulanz

+49 (0) 40 7410 - 58333

Kontakt und weitere Informationen

yael-ambulanz@uke.de
<https://yael-stiftung.de>

Forschung am YAEL-Centrum für Autoimmune Lebererkrankungen

Neben der Patientenversorgung arbeiten wir aktiv an der Erforschung der Ursachen und besseren Therapie immunologischer Lebererkrankungen. Seit 2009 fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft einen Sonderforschungsbereich (SFB 841), der sich mit Mechanismen und Folgen von Leberentzündungen beschäftigt. Ferner arbeiten wir in einer Klinischen Forschergruppe (KFO 306) an der Entschlüsselung der Entstehung der Primär Sklerosierenden Cholangitis, für die es bisher keine wirksame Therapie gibt.



Der Sonderforschungsbereich 841 „Leberentzündung: Infektion, Immunregulation und Konsequenzen“

Im Sonderforschungsbereich 841 (SFB 841) erforschen über 100 Wissenschaftler aus insgesamt 12 universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen in Deutschland die Ursachen von Leberentzündungen. Einer der Schwerpunkte des SFB 841, der von Prof. Dr. Ansgar W. Lohse als Sprecher geleitet wird, ist die Untersuchung der Regulation der Entzündungen in der Leber, um für Erkrankungen wie die seltenen autoimmunen Lebererkrankungen neue Therapiemöglichkeiten zu finden.



Besuchen Sie unsere Internetseite
www.sfb841.de.



Schauen Sie im YouTube Channel [sfb841-tv](https://www.youtube.com/sfb841-tv).

Was ist das Ziel der Forschung im SFB 841?

Das Ziel des SFB 841 ist das bessere Verständnis des komplizierten Wechselspiels zwischen Leberschädigung, Entzündung und Reparatur in der Leber. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ermöglicht es, neue Erkenntnisse über Entzündungsreaktionen, Regenerationsprozesse und Tumorbildung zu erlangen und neue Ansätze für die Diagnostik und die Behandlung von Lebererkrankungen zu entwickeln.

Welche Arbeitsgruppen des SFB841 befassen sich gezielt mit der Erforschung autoimmuner Lebererkrankungen?

Besonders die Arbeitsgruppen Bo2, Bo3 und Bo5 des SFB 841, die zum Thema „Immunregulation“ forschen, widmen sich den seltenen autoimmunen Lebererkrankungen:



Das **Projekt Bo2** unter der Leitung von Prof. Dr. Johannes Herkel und Prof. Dr. Ansgar W. Lohse untersucht die Entstehung der Immuntoleranz und deren Durchbrechung in der Leber. Die Arbeitsgruppe möchte verstehen, wie in einem Organ, das normalerweise Toleranz vermittelt, eine Entzündung kontrolliert werden kann.

Team Projekt Bo2 „Toleranzentstehung und -durchbrechung in der Leber“

Das **Projekt Bo3** unter der Leitung von Prof. Dr. Christoph Schramm untersucht die Rolle entzündungshemmender und -fördernder T-Zellen für die Entstehung von Erkrankungen der Leber und insbesondere der Gallengänge, die mit der Leber untrennbar zusammenhängen.



Team Projekt Bo3 „Regulatorische T-Zellen und TH17-Zellen in der Pathogenese und Therapie der Cholangitis“



Das Team um Dr. Christina Weiler-Normann, Projektleiterin des **Projektes Bo5**, hat zum Ziel bei Patienten mit AIH die Eiweiße (Autoantigene) zu finden, gegen die sich die Immunreaktion in der Leber richtet. Die Identifikation dieser Autoantigene ist wichtig, um gezielte und nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankung zu entwickeln.

Dr. Christina Weiler-Normann, Projektleiterin des Projektes Bo5 „Antigenspezifität und Funktion leberinfiltrierender T-Zellen in der Autoimmunen Hepatitis“

Anti-TNF in der Erstlinientherapie der autoimmunen Hepatitis

Die bisherige Standard-Therapie der autoimmunen Hepatitis (AIH) besteht aus Kortison und einem zweiten kortison-sparenden Medikament. Wir konnten zeigen, dass ein Medikament, welches sich gegen den Botenstoff Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF) richtet, auch bei Patientinnen und Patienten mit schwierig zu behandelnder AIH zu einer längerfristigen Verbesserung der Leberwerte führen kann.

Im Rahmen des SFB 841 wird eine klinische Studie gefördert, in der Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten AIH statt Kortison einen Antikörper gegen den Botenstoff TNF erhalten. Neben dem klinischen Therapieerfolg untersuchen wir die immunologische Antwort im Blut, um neue Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen der Krankheitsaktivität der AIH und unterschiedlichen Botenstoffen im Blut gewinnen zu können.

Kontakt

Dr. Christina Weiler-Normann

✉ cweiler@uke.de

Literatur

1. **A case of difficult-to-treat autoimmune hepatitis successfully managed by TNF-alpha blockade.** Weiler-Normann C, Wiegard C, Schramm C, Lohse AW. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2877-8.
2. **Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis.** Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, Moller S, Lohse AW. *J Hepatol.* 2013;58:529-34.

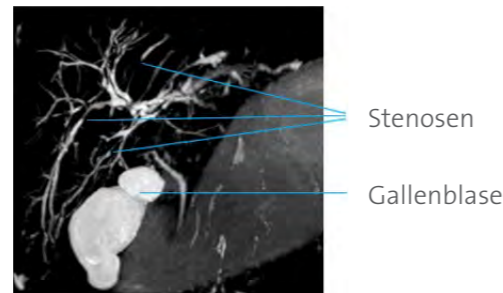
Die Klinische Forschergruppe 306 „Primär Sklerosierende Cholangitis“



Die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine selten auftretende chronische Erkrankung der Gallengänge in und außerhalb der Leber, bei der es zu einer zunehmenden Vernarbung der Gallenwege kommt (Abb. 2). Die Erkrankung tritt vorwiegend bei jungen Erwachsenen auf und schreitet bei den meisten Patientinnen und Patienten mit der Entwicklung einer Leberzirrhose und selten der Entwicklung von Tumoren der Gallengänge voran.

Die PSC ist eine der häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation, da es derzeit keine gut wirksamen Behandlungsmöglichkeiten der PSC gibt.

Abb. 2: Magnetresonanztomographie der Gallengänge (MRCP): Gallengänge mit Engstellungen (Stenosen).



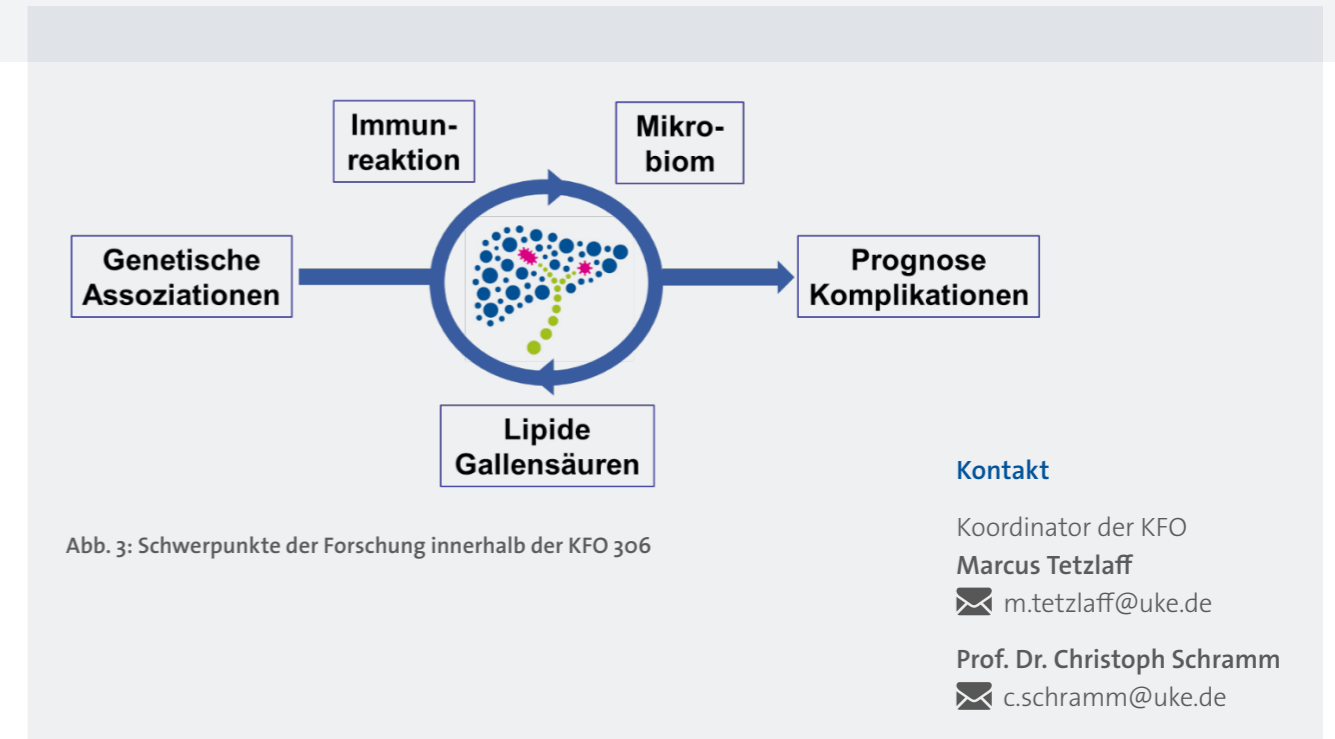
Stenosen

Gallenblase

Bislang ist die Entstehung der PSC, die in zwei Drittel aller Fälle auch mit einer chronisch-entzündlichen Darm-erkrankung einhergeht, noch weitgehend ungeklärt. Wir untersuchen, ob eine fehlgeleitete Immunreaktion in Leber und Darm die Erkrankung bedingt. Hierbei liegt ein Schwerpunkt auf dem Zusammenspiel von Bakterien in Darm und Gallengängen mit den Abwehrzellen bzw. dem Immunsystem des Körpers.

Unter der Leitung von Prof. Dr. Ansgar W. Lohse und Prof. Dr. Christoph Schramm fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft innerhalb der KFO 306 derzeit ca. 30 Ärzte, Wissenschaftler und Doktoranden verschiedener medizinischer Disziplinen in sieben Projektgruppen.

Weitere Informationen zu den Forschungsprojekten der KFO 306 finden Sie unter: <https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/i.-medizinische-klinik-und-poliklinik/forschung/kfo306.html>



Literatur

1. **Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group.** Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J for the MRI working group of the IPSCSG. *Hepatology* 2017;5: 1675-88.
2. **Risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: diagnosis and surveillance.** Ehlken H, Zenouzi R, Schramm C. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33:78-84.
3. **CD4+ T cells from patients with primary sclerosing cholangitis exhibit reduced apoptosis and down-regulation of proapoptotic Bim in peripheral blood.** Schoknecht T, Schwinge D, Stein S, Weiler-Normann C, Sebode M et al. *J Leukoc Biol.* 2017;101:589-597.
4. **Faecal microbiota profiles as diagnostic biomarkers in primary sclerosing cholangitis.** Rühlemann MC, Heinsen FH, Zenouzi R, Lieb W, Franke A, Schramm C. *Gut* 2017;66:753-754.

Projekt P1, KFO306: Phänotypisierung von Immunzellen in Leber und Blut von Patienten mit Primär Sklerosierender Cholangitis

Das Immunsystem besteht aus vielen verschiedenen Zelltypen (Abb. 4), die sich wiederum in sehr viele kleinere Untergruppen einteilen lassen. Beispielphaft möchten wir ein Projekt der KFO306 vorstellen:

Es gibt Hinweise darauf, dass einige dieser Subtypen bei Patienten mit der PSC in Zahl oder Funktion verändert auftreten. Dabei handelt es sich z.T. um sehr kleine Untergruppen von Zellen, die jedoch einen großen Einfluss auf die Entzündung haben können. Aus diesem Grund befasst sich unser Projekt mit der umfassenden Charakterisierung der Zusammensetzung von Immunzellen in Blut und Leber von Patienten mit PSC. Hierzu werden Antikörper verwendet, die gegen bestimmte Proteine auf den Zellen gerichtet und an einen fluoreszierenden Stoff gekoppelt sind. Mit diesem Verfahren können wir unter Einsatz von mehr als 70 verschiedenen Antikörpern über 100 verschiedene Zellpopulationen analysieren.

Ziel des Projektes ist es herauszufinden, welche Zellen für die Entstehung der PSC mitverantwortlich sind, um somit einen Beitrag zum Verstehen dieser Erkrankung zu leisten und neue Ansätze für Therapien aufzuzeigen.

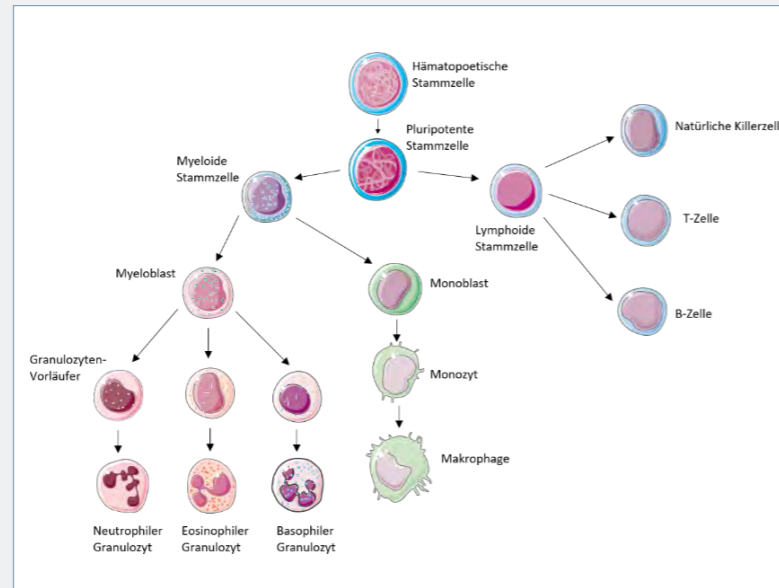


Abb. 4: Zelluläre Hauptbestandteile des Immunsystems

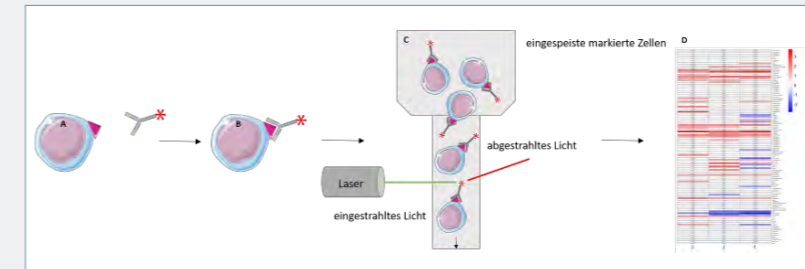


Abb. 5: Schematischer Ablauf der Immunphänotypisierung.

(A) Eine Zelle besitzt ein Merkmal, gegen das ein markierter Antikörper gerichtet ist. (B) Der Antikörper bindet an das Molekül. (C) Die mit Antikörpern markierten Zellen werden in ein Durchflusszytometer eingespeist. (D) Auswertung der aufgenommenen Fluoreszenz-Signale, dargestellt als sogenannte Heatmap. Die Frequenz der jeweiligen Zellpopulationen wird mit gesunden Probanden in Relation gesetzt (rot = Zellpopulation liegt vermehrt vor, blau = Zellpopulation liegt vermindert vor).

Kontakt

Prof. Dr. Christoph Schramm
✉ c.schramm@uke.de

Tobias Poch (M.Sc.)
✉ t.poch@uke.de

Literatur

1. **Reduced FOXP3(+) regulatory T cells in patients with primary sclerosing cholangitis are associated with IL2RA gene polymorphisms.** Sebo-de M, Peiseler M, Franke B, Schwinge D, Schoknecht T et al. *J Hepatol.* 2014;60:1010-6.
2. **CD4+ T cells from patients with primary sclerosing cholangitis exhibit reduced apoptosis and down-regulation of proapoptotic Bim in peripheral blood.** Schoknecht T, Schwinge D, Stein S, Weiler-Normann C, Sebo-de M et al. *J Leukoc Biol.* 2017;101:589-97.
3. **Increased T helper type 17 response to pathogen stimulation in patients with primary sclerosing cholangitis.** Katt J, Schwinge D, Schoknecht T, Quaas A, Sobottka I et al. *Hepatology* 2013;58:1084-93.

Häufigkeit von Zeichen einer Primär Biliären Cholangitis (PBC) bei erstgradig Verwandten von PBC-Patienten

Es wird angenommen, dass erstgradig Verwandte von PBC-Patienten selbst ein erhöhtes Risiko haben, an einer PBC zu erkranken. Die Höhe des Risikos und die Faktoren, die dazu beitragen, sind jedoch unklar.

Das Ziel dieser Studie ist es, das Risiko für die Entwicklung einer PBC bei erstgradig Verwandten von PBC-Patienten abzuschätzen und Risikofaktoren zu identifizieren, welche die Entwicklung einer PBC begünstigen. Hierfür stellen sich die erstgradig Verwandten in zweijährigen Abständen vor, um auf das Vorhandensein einer PBC anhand von Laborwerten getestet zu werden. Weiterhin erfolgen Fragebogenuntersuchungen, um Risikofaktoren für die Entstehung einer PBC zu überprüfen. Durch experimentelle Untersuchungen der Abwehrzellen aus den Blutproben sollen Mechanismen untersucht werden, die das Voranschreiten der PBC in frühen Stadien begünstigen, um hieraus therapeutische Ansatzpunkte abzuleiten. Eingeschlossen werden in die Studie nur erstgradig Verwandte von PBC-Patienten, die älter als 20 Jahre alt sind, da sich die PBC nicht zu einem früheren Lebensalter manifestiert.

Die Studie wird zum Teil durch das Practice to Policy® Förderprogramm der Firma Intercept Pharma Europe finanziell unterstützt.

Kontakt

Dr. Marcial Sebode

✉ m.sebode@uke.de

Studienschwester Claudia Kroll

✉ c.kroll@uke.de



Die Rolle von Testosteron bei autoimmunen Lebererkrankungen



Viele Autoimmunerkrankungen treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Dies trifft auch für die Primär Biliäre Cholangitis zu, bei der Frauen bis zu 10 mal häufiger erkranken als Männer und für die autoimmune Hepatitis, bei der Frauen etwa 4 mal häufiger erkranken. Die Ursachen für dieses deutlich unterschiedliche Risiko für autoimmune Lebererkrankungen zwischen Frauen und Männern wurden bisher kaum untersucht.

Im Rahmen der Landesforschungsförderung Hamburg LFF-FV45 wird das Projekt „Die Rolle von Testosteron bei autoimmunen Lebererkrankungen“ gefördert, in welchem die Rolle von Geschlechtshormonen, insbesondere Testosteron bei autoimmunen Lebererkrankungen untersucht werden soll. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass Testosteron bei Mäusen der entscheidende Faktor ist, der den Schutz männlicher Mäuse vor der Entwicklung einer autoimmunen Gallengangsentzündung vermittelt.

Wir untersuchen in diesem Projekt die Mechanismen, über die Testosteron das Immunsystem, und insbesondere Leberentzündung beeinflusst. Wir hoffen, nicht nur neue Erkenntnisse über den Zusammenhang von Sexualhormonen und Immunzellen zu gewinnen, sondern auch neue Ansätze zur Behandlung entwickeln zu können.

Literatur

1. **Testosterone suppresses hepatic inflammation by the downregulation of IL-17, CXCL-9, and CXCL-10 in a mouse model of experimental acute cholangitis.** Schwinge D, Carambia A, Quaas A, Krech T, Wegscheid C et al. *J Immunol.* 2015;15:194:2522-30.
2. **Pregnancy in primary sclerosing cholangitis.** Wellge BE, Sterneck M, Teufel A, Rust C, Franke A et al. *Gut* 2011;60:1117-21.
3. **Immunology of hepatic diseases during pregnancy.** Bremer L, Schramm C, Tiegs G. *Semin Immunopathol.* 2016;38:669-685.

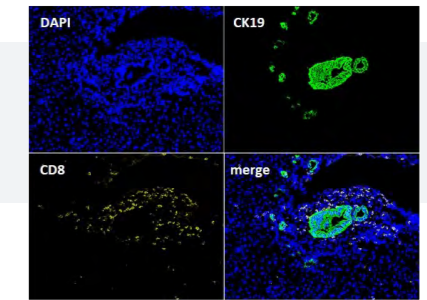


Abb. A

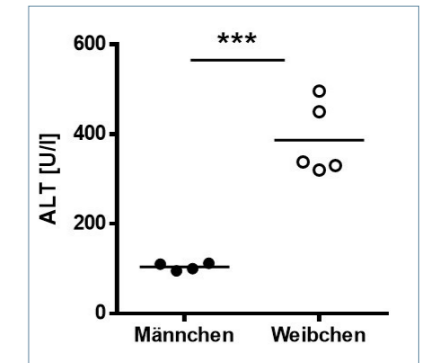


Abb. B

Abb. 6: (A) Immunohistochemische Färbung eines Leberschnitts. Die Zellkerne sind blau gefärbt (DAPI), Gallengänge grün (CK19) und die Immunzellen gelb (CD8). Krankheitsauslösende CD8-positive T-Zellen sammeln sich rund um die Gallengänge an und vermitteln dort die Entzündungsreaktion. (B) Die weiblichen Empfängertiere entwickeln dabei eine deutlich stärkere Entzündungsreaktion als die männlichen Empfängertiere.

Kontakt

Dr. Dorothee Schwinge

✉ d.schwinge@uke.de

Die Kompetenzcentren stellen sich vor: Nationales Centrum für Seltene Muskuloskelettale Erkrankungen



Der Bewegungsap-
parat besteht aus

Knochen (dem Skelett), Gelenken und Muskeln und wird daher auch als muskuloskelettales System bezeichnet. Erkrankungen des Bewegungsapparates gehören zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Es gibt allerdings auch viele, zum Teil sehr seltene muskuloskelettale Erkrankungen, die häufig anlagebedingt/vererbt, schwierig zu diagnostizieren und zeitlebens individuell zu therapieren sind.



Abb. 7: Das Team des Nationalen Centrums für Seltene Muskuloskelettale Erkrankungen (NCBD) um Professor Dr. Michael Amling (Bildmitte)

Zu diesen seltenen muskuloskelettalen Erkrankungen gehören u. a. Fehlbildungssyndrome (z. B. Dysplasien, Kleinwuchs), Kollagensynthesestörungen (z. B. Osteogenesis Imperfecta), Mineralisationsstörungen (z. B. XLH), aber auch Erkrankungen mit pathologisch erhöhter Knochenmasse (z. B. Osteopetrose, Osteosklerose).

Ein Schwerpunkt unserer Arbeit am Nationalen Centrum für Seltene Muskuloskelettale Erkrankungen ist die Diagnostik und Therapie der frühzeitig einsetzenden Osteoporose und Arthrose (sog. Early Onset Osteoporosis/Osteoarthritis (EOOP/EOOA)).

Terminvergabe Institut für Osteologie und Biomechanik

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Institut für Osteologie und Biomechanik
Lottestraße 59, 22529 Hamburg

+49 (0) 40 7410 - 56242

+49 (0) 40 7410 - 58010

info@boneboard.de

www.boneboard.de

Das National Bone Board

Patientenversorgung



Innerhalb des Nationalen Centrums für Seltene Muskuloskeletale Erkrankungen kümmert sich das National Bone Board (NBB) um die Diagnostik und individuelle Therapie von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems. Eine intensivierete Zusammenarbeit diverser Fachbereiche - wie der Osteologie, der Orthopädie und Unfallchirurgie, der Genetik und Molekularbiologie sowie der Pathologie und Radiologie – ist hier zwingend erforderlich. Das NBB dient darüber hinaus der strategischen Vernetzung der in Deutschland an verschiedenen Standorten vorhandenen osteologischen Expertise, um diese seltenen Erkrankungen identifizieren, charakterisieren und nachfolgend optimal therapieren zu können.

Neben der koordinativen Funktion kommt dem NBB auch die Aufgabe der vollständigen und nachhaltigen Dokumentation, sowie der prospektiven Erfassung dieser seltenen und sehr individuellen Krankheitsverläufe zu. Das Centrum dient dabei gleichermaßen als Anlaufstelle für Betroffene, deren Angehörige als auch für ärztliche Kolleginnen und Kollegen.

Spezialambulanz Hypophosphatasie

Patientenversorgung



Hypophosphatasie ist eine Erbkrankheit, die mit einer gestörten Knochen- und/oder Zahnmineralisation einhergeht, aber auch eine Vielzahl anderer Organsysteme betreffen kann und als Multisystemerkrankung deshalb ein interdisziplinäres Vorgehen erfordert.

Oft stehen chronische Schmerzen, Beeinträchtigungen der muskuloskelettalen Funktionen und Frakturen im Vordergrund. Aber auch Nierenfunktionseinschränkungen, neurologische, dentale oder psychische Probleme können Teil des Beschwerdebildes sein. Folglich sind Orthopäden, Osteologen, Unfallchirurgen, Neurologen, Neurochirurgen, Zahnärzte, Kieferorthopäden, Nephrologen, Radiologen, Physiotherapeuten und Ernährungsberater ggf. in die Behandlung mit einzubeziehen.

Das Ziel der Hypophosphatasie-Ambulanz ist die Verbesserung der Diagnostik, Therapie und Versorgung von Menschen mit genetisch bedingter Veränderung der Alkalischen Phosphatase.



Kontakt

Priv.-Doz. Dr. Ralf Oheim
✉ r.oheim@uke.de

Institut für Osteologie und Biomechanik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Institut für Osteologie und Biomechanik
Lottestraße 59, 22529 Hamburg

Termine nach Vereinbarung

☎ +49 (0) 40 7410 - 56242

Kontakt

Prof. Dr. Florian Barvencik
✉ fbarvencik@uke.de

Institut für Osteologie und Biomechanik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Institut für Osteologie und Biomechanik
Lottestraße 59, 22529 Hamburg

Termine nach Vereinbarung

☎ +49 (0) 40 7410 - 56242



Forschung am Nationalen Centrum für Seltene Muskuloskelettale Erkrankungen

Molekulare Grundlagen des Skelettaufbaus

Knochen ist ein komplexes Gewebe, welches ständig umgebaut und somit erneuert wird. Dieser Prozess wird durch zwei grundverschiedene Zelltypen vermittelt, Knochen-resorbierende Osteoklasten und Knochen-bildende Osteoblasten. Verschiebt sich die physiologische Balance zugunsten der Osteoklasten, kommt es zu verminderter Knochenmasse mit erhöhter Frakturneigung (Osteoporose). Da die bislang etablierten Osteoporose-Therapien primär auf einer Hemmung der Osteoklasten beruhen, ist es von großer klinischer Bedeutung, neue Ansatzpunkte für eine therapeutische Stimulation der Osteoblasten-Aktivität zu finden.

Um ein besseres Verständnis molekularer Grundlagen der Knochenbildung zu erhalten, untersuchen wir verschiedene genetisch modifizierte Mausmodelle. Diese tragen entweder in allen Körperzellen oder spezifisch in Knochenzellen Mutationen einzelner Gene, welche meistens zum Funktionsverlust, seltener zu einer Aktivierung des betroffenen Proteins führen.

Durch die von uns etablierten Protokolle zur unentkalkten Histologie und histomorphometrischen Knochenzell-Quantifizierung konnten wir in den letzten Jahren zahlreiche wichtige Regulatoren des Skelettaufbaus identifizieren. Unterstützt durch entsprechende Zellkultur-Experimente konnten wir somit zu einem besseren molekularen Verständnis der Regulation von Osteoblasten und/oder Osteoklasten beigetragen.

Kontakt

Prof. Dr. Thorsten Schinke

✉ schinke@uke.de

Literatur

1. **Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass.** Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A, Seitz S, Marshall RP et al. *Nat Med.* 2009;15:674-81.
2. **Control of bone formation by the serpentine receptor Frizzled-9.** Albers J, Schulze J, Beil FT, Gebauer M, Baranowsky A et al. *J Cell Biol.* 2011;192:1057-72.

Abb. 8: Zellen des Knochenbaus
Der ständige Umbau der Knochenmatrix wird durch Osteoklasten und Osteoblasten vermittelt. Während Knochen-resorbierende Osteoklasten durch Fusion hämatopoetischer Vorläuferzellen entstehen, entwickeln sich Knochen-bildende Osteoblasten aus mesenchymalen Vorläuferzellen. Die frisch gebildete Knochenmatrix (Osteoid) ist zunächst nicht mineralisiert. Bei der Entstehung des mineralisierten Knochens lassen sich einige Osteoblasten einmauern und bilden als sogenannte Osteozyten ein zelluläres Netzwerk, welches den Knochenumbau reguliert.

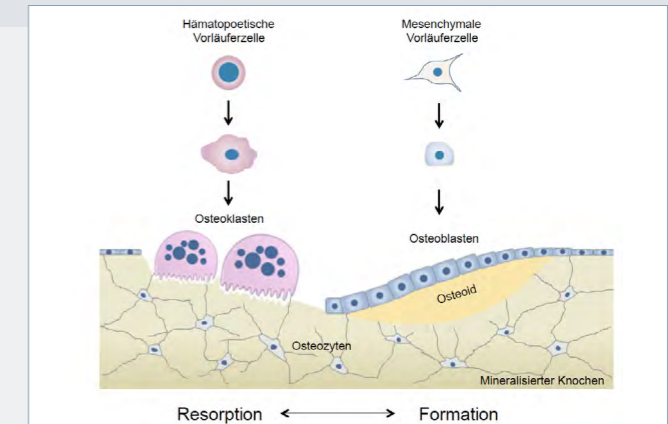
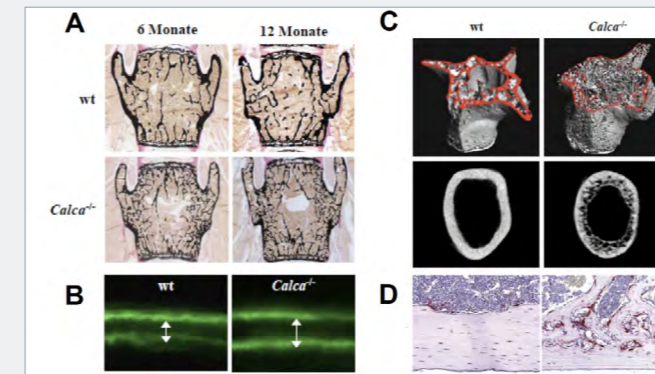


Abb. 9: Untersuchung Calcitonin-defizienter Mäuse. (A) Die Anfärbung des mineralisierten Knochens (schwarz) zeigt in Wirbelkörpern Calcitonin-defizienter Mäuse (Calca^{-/-}) eine erhöhte Anzahl trabekulärer Knochenstrukturen im Vergleich zu Wildtyp-Geschwistertieren (WT). (B) Nach dualer Injektion des Knochen-bindenden Farbstoffs Calcein zeigt sich in der Fluoreszenz-Mikroskopie eine gesteigerte Knochenbildungsrate in Calcitonin-defizienten Mäusen. (C) Durch μ CT-Aufnahmen konnte in Wirbelkörpern und Oberschenkelknochen 12 Monate alter Calcitonin-defizienter Mäuse ein erhöhter Umbau nachgewiesen werden. (D) Durch den TRAP-Aktivitätsnachweis von Osteoklasten zeigte sich eine erhöhte Knochen-Resorption in Calcitonin-defizienten Mäusen (Daten aus Hübner et al., *J Bone Miner Res.* 2006).



3. **Decreased bone formation and increased osteoclastogenesis cause bone loss in mucopolipidosis II.** Kollmann K, Pestka JM, Kühn SC, Schöne E, Schweizer M et al. *EMBO Mol Med.* 2013;5:1871-86.
4. **Calcitonin controls bone formation by inhibiting the release of sphingosine 1-phosphate from osteoclasts.** Keller J, Catala-Lehnen P, Huebner AK, Jeschke A, Heckt T et al. *Nat Commun.* 2014;21;5:5215.
5. **High Bone Turnover in Mice Carrying a Pathogenic Notch2 Mutation Causing Hajdu-Cheney Syndrome.** Vollersen N, Hermans-Borgmeyer I, Cornils K, Fehse B, Rolvien T et al. *J Bone Miner Res.* 2017 [Epub ahead of print].

Knochenqualitätsanalyse seltener Skeletterkrankungen

Die Veränderungen der Morphologie und Komposition von Knochen beeinflussen maßgeblich seine Frakturreistenz. Als Knochenqualität definiert man die Summe aller Eigenschaften, die dem Knochengewebe Stabilität, Festigkeit und somit Schutz vor Frakturen bietet. Zum umfassenden Verständnis der Knochenmaterialqualität analysiert unsere Arbeitsgruppe die einzelnen Detailebenen, die dem komplexen hierarchischen Aufbau der gesunden oder pathologischen Knochenstruktur zugrunde liegen (Abb. 10).

Einen besonderen Forschungsschwerpunkt bildet hierbei die Analyse neuer, genetisch modifizierter Tiermodelle für Skeletterkrankungen und Alterung, wie beispielsweise dem Zebraäbbling (Abb. 11). Mit Hilfe unserer etablierten Medizintechnik für die Knochenqualitätsanalytik am Fischmodell können seltene Erkrankungen, wie z. B. die Glasknochenkrankheit (Osteogenesis Imperfecta), im Detail untersucht werden (Abb. 11).

Da diese materialwissenschaftlich-inspirierten Analysen die Daten aus medizinisch-biologischen Studien ergänzen können, sollen unsere Untersuchungen einen Wissensbeitrag zur Osteologie leisten und Perspektiven aufzeigen, die bei der Suche nach neuen Behandlungsmöglichkeiten von seltenen Skeletterkrankungen helfen.

Kontakt

Prof. Dr. Björn Busse

✉ b.busse@uke.de

Literatur

1. **Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance.** Lloyd AA, Gludovatz B, Riedel C, Luengo EA, Saiyed R et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:8722-7.
2. **The Formation of Calcified Nanospherites during Micropetrosis Represents a Unique Mineralization Mechanisms in Aged Human Bone.** Milovanovic P, Zimmermann EA, vom Scheidt A, Hoffmann B, Sarau G et al. *Small* 2017;13 (3).

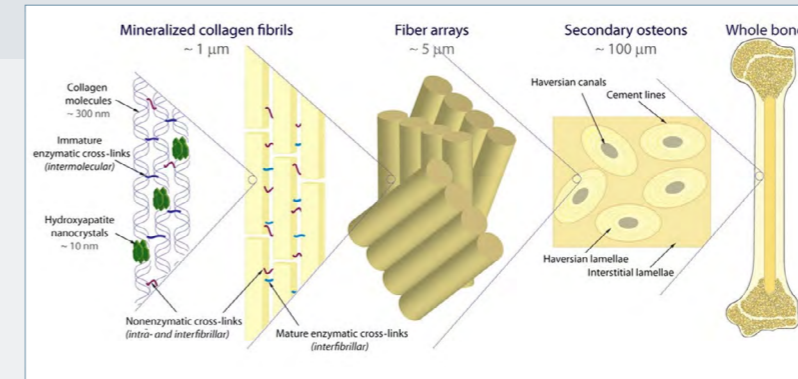
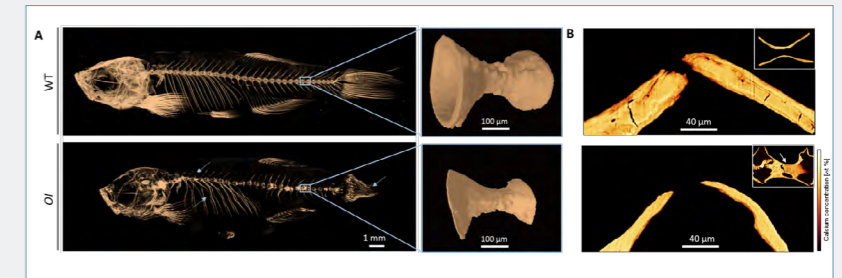


Abb. 10: Hierarchisch aufgebaute Knochenstrukturen und Knochenqualität.

Der Knochenaufbau basiert auf charakteristischen und hierarchisch angeordneten Strukturen, die von der Nanometerebene, wie z. B. Kollagenfasern und Mineralpartikeln (<500 nm), über die Mikrostrukturebene von Lamellen und Osteozytenlakunen (3 bis 20 µm) bis hin zu Osteonen, Havers'schen Gefäßen und einzelnen Trabekeln (100 bis 300 µm) reichen, wobei letztere Entitäten das makroskopische Bild der Knochenstruktur (>3 mm) prägen (adaptiert nach Zimmermann EA et al., *PNAS* 2011).

Abb. 11: Der Zebraäbbling als Tiermodell für seltene Skeletterkrankungen.

(A) Mikro-Computertomographie eines Zebraäbblings, der genetische Merkmale der Erkrankung Osteogenesis Imperfecta besitzt. Das im Vergleich zu gesunden Wildtypen erhöhte Frakturrisiko lässt sich anhand von Brüchen in den Rippen und Flossen (Pfeile) und anhand starker Deformationen der Wirbelkörper (Vergrößerung) erkennen. (B) Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Wirbelkörper verdeutlichen zudem Unterschiede im Mineralgehalt des Knochengewebes. Ergänzt durch mechanische Charakterisierung des pathologischen Knochens können die Veränderungen in der Knochenqualität aufgeschlüsselt werden und zum Verständnis von Skeletterkrankungen beitragen (adaptiert nach Fiedler IAK et al., *ECTS Annual Meeting* 2016).



3. **Vitamin D deficiency induces early signs of aging in human bone, increasing the risk of fracture.** Busse B, Bale HA, Zimmermann EA, Panganiban B, Barth HD et al. *Sci Transl Med.* 2013;5:193ra88.
4. **Modifications to Nano- and Microstructural Quality and the Effects on Mechanical Integrity in Paget's Disease of Bone.** Zimmermann EA, Köhne T, Bale HA, Panganiban B, Gludovatz B et al. *J Bone Miner Res.* 2015;30:264-73.
5. **Osteocytic Canalicular Networks: Morphological Implications for Altered Mechanosensitivity.** Milovanovic P, Zimmermann EA, Hahn M, Djonic D, Püschel K et al. *ACS Nano.* 2013;7:7542-51.

Claussen-Simon-Stiftung fördert das Projekt „Seltene Erkrankungen auf der Spur – Detektive im Medizinstudium“



Die Claussen-Simon-Stiftung fördert mit dem Programm „Unseren Hochschulen“ Projekte, die zur Verbesserung des universitären Lehrens und Lernens beitragen und den fachlichen Austausch von Studierenden und Professorinnen und Professoren stärken. Einer der Preisträger in 2017 war Prof.

Dr. Christoph Schramm mit dem Projekt „Seltene Erkrankungen auf der Spur – Detektive im Medizinstudium“.

Mit diesem Projekt sollen Studierende der Medizin für das Thema „Seltene Erkrankungen“ stärker sensibilisiert werden. Eine Studierendenklinik für Seltene Erkrankungen, die engagierten Studierenden die Möglichkeit geben soll, unter Anleitung erfahrener Kliniker Patienten vom Erstkontakt bis zur Therapieempfehlung zu betreuen, befindet sich hierfür im Aufbau. Die Studierenden können differenzialdiagnostisches Denken erlernen und in Methodenseminaren die systematische und fächerübergreifende Herangehensweise an Patienten mit unklarer Diagnose aus somatischer und psychosomatischer Sicht üben. Darüber hinaus werden die Studierenden gemeinsam mit Dozenten in interaktiven „Grand Rounds“ die spannendsten Fälle der breiteren Studierendenschaft präsentieren und somit das Gelernte über die Studierendenklinik hinaus verbreiten.



Foto: Claussen-Simon-Stiftung

Abb. 12: Preisverleihung AUSGEZEICHNET! bei der Claussen Simon Stiftung am 30. November 2017.

Dr. Maja Hempel (2. v. l.) nahm zusammen mit den Studierenden Marco Meyer, Luke Hopf, Hanna Roese und Lisa Leypoldt stellvertretend für Prof. Dr. Schramm den Preis entgegen.

Kontakt

Prof. Dr. Christoph Schramm

Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen und I. Medizinische Klinik und Poliklinik

✉ c.schramm@uke.de

☎ +49 (0) 40 7410 - 56919

Dr. Cornelia Rudolph

Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen

✉ c.rudolph@uke.de

☎ +49 (0) 40 7410 - 57389

Weitere aktuell geförderte Projekte

Die **Stiftung für Wissenschaften, Entwicklung und Kultur Helmut und Hannelore Greve** fördert eine Stiftungsprofessur für Seltene Erkrankungen.

Die **Robert Bosch Stiftung** fördert das Kooperationsprojekt „Patienten für Patienten: Qualifizierte Peer-Beratung und Selbstmanagement“.

Die **Damp-Stiftung** fördert das interdisziplinäre Kolleg zur Ausbildung von Clinical Specialists for Rare Disorders.

Der **Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses** fördert das Projekt „TRANSLATE – NAMSE“.

Die **Europäische Kommission** fördert die Beteiligung des UKE an sechs Europäischen Referenznetzwerken.



Der Namensgeber des MZCSE



Prof. Dr. Martin Zeitz †

Unser Centrum erinnert mit seinem Namen an **Professor Dr. Martin Zeitz**, der von Oktober 2012 bis November 2013 Ärztlicher Direktor und Vorstandsvorsitzender am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf war.

Prof. Dr. Martin Zeitz engagierte sich besonders für die „Waisen der Medizin“. Seinem Engagement ist die Bildung der ersten Kompetenzcentren für Seltene Erkrankungen im UKE zu verdanken. Im November 2013 verstarb Prof. Zeitz nach kurzer, schwerer Krankheit. Seit 2014 trägt das Centrum offiziell den Namen Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen.

Kontakt

Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Gebäude Ost 17

Martinstraße 52
20246 Hamburg

☎ +49 (0)40 7410-57389

📠 +49 (0)40 7410-40310

✉ Martin-Zeitz-CSE@uke.de

Unsere telefonischen Sprechzeiten sind
Mittwoch und Donnerstag von 9 bis 12 Uhr.

www.uke.de/martin-zeitz-cse



