



Forschung und Versorgung

# Seltene Erkrankungen am UKE

Schwerpunkte der Ausgabe 2

Lysosomale Speicherkrankheiten und Zerebrale Vaskulitiden

## Inhalt

|    |   |
|----|---|
| 4  | Grußwort  |
| 6  | Einleitung  |
| 8  | Struktur des Martin Zeitz Centrums für Seltene Erkrankungen |
| 9  | Unsere Kompetenzcentren & Kontakt                           |
| 10 | <b>Die Kompetenzcentren stellen sich vor:</b>               |
|    | Internationales Centrum für Lysosomale Speicherkrankheiten  |
| 12 | Patientenversorgung   |
| 14 | Forschung am Centrum  |
| 22 | Internationales Centrum für Zerebrale Vaskulitiden          |
| 24 | Patientenversorgung   |
| 26 | Forschung am Centrum  |
| 30 | Förderungen   |
| 32 | Der Namensgeber des Centrums                                |
| 34 | Kontakt   |

### Impressum

#### Herausgeber

© 2017

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.



*Cornelia Prüfer-Storcks*

**Cornelia Prüfer-Storcks**

Gesundheitssenatorin der  
Freien und Hansestadt Hamburg

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

in Deutschland leben rund vier Millionen Menschen mit einer seltenen Erkrankung, davon schätzungsweise zwei Millionen Kinder und Jugendliche. Oft handelt es sich um lebensbedrohliche oder chronisch einschränkende Krankheiten, die einer sehr speziellen Therapie bedürfen. Die Symptome einer seltenen Erkrankung sind in der Regel sehr komplex. Für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bedeutet das akribische medizinische Detektivarbeit, um die richtige Diagnose stellen zu können – oft ein langer und belastender Prozess für die Patientinnen und Patienten und ihre Angehörigen. Deshalb begrüße ich es sehr, dass das UKE vor einigen Jahren das Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen gegründet hat. Es verhilft Betroffenen schneller zur richtigen Diagnose und zur bestmöglichen Versorgung. Zugleich bündelt es Behandlung und international vernetzte Forschung unter einem Dach.

Die vorliegende Broschüre stellt zwei seltene Krankheitsbilder in den Mittelpunkt: Zerebrale Vaskulitiden sind sehr seltene Entzündungen der Gefäßwände im Gehirn, lysosomale Speicherkrankheiten sind genetisch bedingte Stoffwechselstörungen, bei denen der Abbau von Substanzen wie Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße in den Zellen beeinträchtigt ist. Diese Multiorganerkrankungen beeinträchtigen auch stark die Lebensqualität der Betroffenen. Inzwischen ist jedoch ein vergleichsweise guter Versorgungsstandard für die Erkrankten erreicht. Das zeigt: Die Forschung im Bereich der seltenen Krankheiten ist entscheidend, um Patientinnen und Patienten besser versorgen und behandeln zu können. Das UKE mit dem Martin Zeitz Centrum für seltene Erkrankungen leistet dazu einen wichtigen Beitrag und stärkt damit auch den Gesundheitsstandort Hamburg.

## Einleitung

Unser Ziel ist es, die Diagnostik, Therapie und Betreuung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen nachhaltig zu verbessern, die Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten stärker zu erforschen und die ärztliche Aus- und Weiterbildung zu fördern.

Mit der Gründung des Martin Zeitz Centrums für Seltene Erkrankungen (MZCSE) im Jahr 2013 wurde im UKE die Expertise im Bereich der seltenen Erkrankungen gebündelt. In den Kompetenzzentren werden Patientinnen und Patienten mit bestimmten seltenen Erkrankungen versorgt. Seit Februar 2017 hat das MZCSE ein **13. Kompetenzzentrum** – das „Nationale Centrum für Seltene Muskuloskelettale Erkrankungen“ mit einer neu eingerichteten Stiftungsprofessur für seltene Skeletterkrankungen.

Ein neuer Schwerpunkt des MZCSE ist die Verbesserung der Versorgung von Menschen mit bislang nicht diagnostizierten und genetisch bedingten Erkrankungen. Hierfür etabliert das MZCSE aktuell das **„Programm für Undiagnostizierte Erkrankungen“**, in Anlehnung an ein in den USA bereits erfolgreich durchgeführtes Projekt. Leiter des Projektes im UKE ist Prof. Dr. Christian Kubisch, Direktor des Instituts für Humangenetik. Zusammen mit dem Leiter des MZCSE, Prof. Dr. Christoph Schramm, wurde Anfang

2017 auch die bisherige Struktur des Centrums aus Vorstand und Sprecher abgelöst.

Das MZCSE ist zudem am nationalen Verbundprojekt **„TRANSLATE – NAMSE“** beteiligt, das sich in den kommenden drei Jahren mit der Verbesserung der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen angeborenen Erkrankungen beschäftigt. Eingebunden ist hier auch das Internationale Centrum für angeborene Stoffwechselerkrankungen.

Zur Verbesserung der Qualität der hochspezialisierten Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen auf internationaler Ebene hat die Europäische Kommission in 2017 insgesamt **24 Europäische Referenznetzwerke** eingerichtet. Das UKE ist an insgesamt sechs dieser Netzwerke beteiligt – eine große Anerkennung der Arbeit am UKE.



## Struktur des Martin Zeitz Centrums für Seltene Erkrankungen

Unter der Dachstruktur des Martin Zeitz Centrums arbeiten aktuell **13 Kompetenzcentren** mit ausgewiesener klinischer und wissenschaftlicher Expertise im Bereich seltener Erkrankungen zusammen.

Zur Verbesserung der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit undiagnostizierten genetischen Erkrankungen erarbeitet das MZCSE aktuell das **Programm für Undiagnostizierte Erkrankungen**. Im Vordergrund stehen hierbei die interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Fachdisziplinen im UKE und die humangenetische Untersuchung einschließlich Exom-Sequenzierung zur Diagnosestellung.

Neu ist die Mitarbeit von Studierenden im MZCSE. Im Rahmen einer **Studierendenklinik für Seltene Erkrankungen** soll diese Mitarbeit ausgebaut werden. Die Studierenden der klinischen Semester können als „Fallmanager“ die Betreuung eines Falls übernehmen – von der Sichtung der eingereichten Patientenunterlagen bis zur Diagnosefindung und Therapieempfehlung. Zur Verbindung von Theorie und Praxis werden sie gemeinsam mit den erfahrenen Klinikern die Patientinnen und Patienten in der Spezialambulanz für Seltene Erkrankungen untersuchen und in den interdisziplinären Boards mit den Spezialisten die ungelösten Fälle diskutieren.

## Unsere Kompetenzcentren

## Kontakt

Centrum für Genetische und Immun-vermittelte Nephropathien

+49 (0) 40 7410 - 56781  
+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: Internationales Centrum für Lysosomale Speicherkrankheiten



Das Ziel und Leitbild des Internationalen Centrums für Lysosomale Speicherkrankheiten (ICLD) ist, einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgung und Betreuung von Patientinnen und Patienten mit lysosomalen Speicherkrankheiten zu leisten und die interdisziplinäre Erforschung dieser Krankheiten voranzubringen und auszuweiten.

### Was sind lysosomale Speicherkrankheiten?

Lysosomale Speicherkrankheiten bilden eine Gruppe von ca. 60 seltenen, angeborenen Krankheiten des lysosomalen Stoffwechsels. Hierbei liegen aufgrund von Gendefekten Störungen im Abbau von Proteinen, Lipiden oder Zuckerstrukturen vor. Diese Substanzen reichern sich in den Zellen, speziell in den Lysosomen unterschiedlichster Organe an. Schweregrad und der Verlauf der Krankheit, der Zeitpunkt der ersten Symptome und die Organbeteiligung hängen vom Gendefekt und der daraus resultierenden enzymatischen Fehlfunktion ab. Alle lysosomalen Speicherkrankheiten führen zu irreversiblen Organschäden, gehen häufig mit Einschränkungen der Lebensqualität und einer reduzierten Lebenserwartung einher. Eine frühzeitige Diagnosestellung und eine gezielte Therapie, z. B. eine Enzymersatztherapie oder eine Stammzelltransplantation sind bei diesen Krankheiten deshalb besonders wichtig.

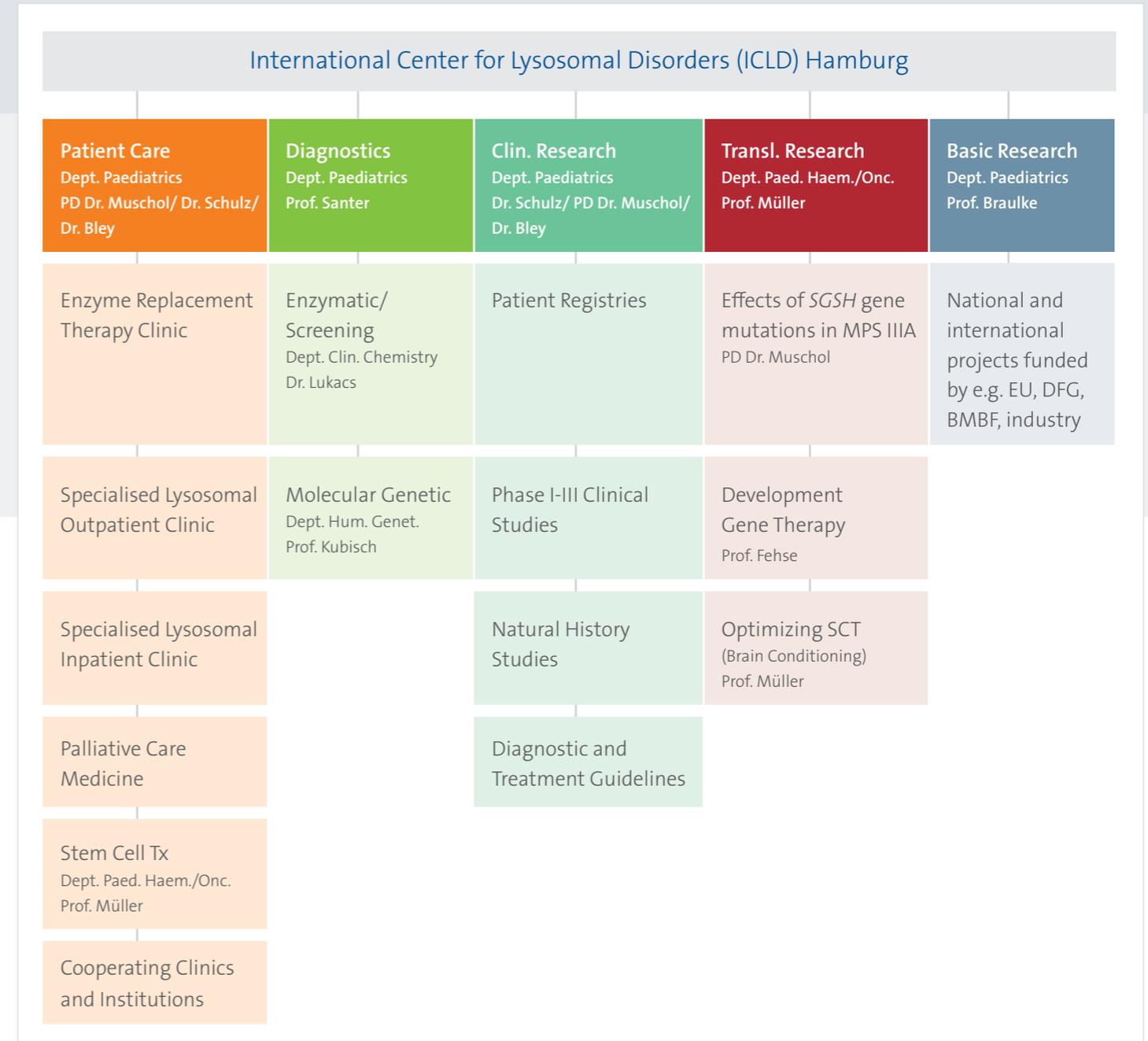


Abb. 1: Struktur und Organisation des Internationalen Centrums für Lysosomale Speicherkrankheiten

# Internationales Centrum für Lysosomale Speicherkrankheiten

## Patientenversorgung

In den Spezialambulanzen des ICLD werden Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit lysosomalen Speicherkrankheiten vom Erstkontakt zur Diagnosestellung bis hin zur lebenslangen Therapie interdisziplinär betreut und versorgt.

Die Versorgung der Patientinnen und Patienten erfolgt meist ambulant. Für besondere Maßnahmen kann zudem ein stationärer Aufenthalt erforderlich sein, z. B. zur geplanten Diagnostik, zu operativen Eingriffen oder zur Durchführung einer Stammzelltransplantation. Zudem bieten wir eine palliativmedizinische Betreuung zur Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patientinnen und Patienten und ihrer Familien an.



### Spezialambulanz für Neuronale Ceroidlipofusinosen (NCL)

- Neuronale Ceroidlipofusinosen (CLN1-CLN8, CLN10-CLN14)
- Eisenspeicherkrankheiten (NBIA)



#### Kontakt

**Dr. Angela Schulz**  
Kinder-UKE

✉ an.schulz@uke.de  
☎ +49 (0) 40 7410 - 20400

### Spezialambulanz für Leukodystrophien

- Morbus Krabbe
- Metachromatische Leukodystrophie
- GM2-Gangliosidosen
- Leukodystrophien mit Demyelinisierung, z. B. Adrenoleukodystrophie
- Leukodystrophien mit Hypomyelinisierung, z. B. Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit
- Leukodystrophien mit Myelinvakuolisierung, z. B. Morbus Canavan
- Leukodystrophien mit Astrozytopathie, z. B. Aicardi Goutières Syndrom
- sowie alle weiteren nicht-lysosomalen Leukodystrophien (klassifiziert und nicht-klassifiziert)



#### Kontakt

**Dr. Annette Bley**  
Kinder-UKE

✉ abley@uke.de  
☎ +49 (0) 40 7410 - 20400

### Spezialambulanz für lysosomale Stoffwechselkrankheiten

- Mucopolysaccharidose Typ I (Morbus Hurler/ Scheie)
- Mucopolysaccharidose Typ II (Morbus Hunter)
- Mucopolysaccharidose Typ III A-D (Morbus Sanfilippo)
- Mucopolysaccharidose Typ IV A+B (Morbus Morquio)
- Mucopolysaccharidose Typ VI (Morbus Maroteaux-Lamy)
- Mucopolysaccharidose Typ VII (Morbus Sly)
- Mucolipidose Typ II/ III
- Morbus Fabry
- Morbus Gaucher
- Morbus Pompe
- Morbus Wolman
- Fucosidose
- Mannosidose
- Niemann Pick Typ A/B und Typ C



#### Kontakt

**PD Dr. Nicole Muschol**  
Kinder-UKE

✉ muschol@uke.de  
☎ +49 (0) 40 7410 - 20400

## Forschung am Internationalen Centrum für Lysosomale Speicherkrankheiten

In der **Grundlagenforschung**, unter Leitung von Prof. Dr. Thomas Braulke, werden verschiedene Forschungsprojekte bearbeitet, die zu einem besseren Verständnis der Mechanismen der Entstehung lysosomaler Speicherkrankheiten beitragen sollen. Die gewonnenen Erkenntnisse können zur Entwicklung neuer Therapien für diese seltenen Erkrankungen, die bislang nicht oder nur unzureichend gut behandelt werden können, beitragen.

Einer der Forschungsschwerpunkte geht der Frage nach, wie ca. 70 lysosomale Enzyme zielgerichtet vom Ort ihrer Synthese – dem endoplasmatischen Retikulum (ER) – zum Lysosom gelangen und welche Rolle sie in verschiedenen Zelltypen eines Organs für den Gesamtstoffwechsel des Gewebes spielen (Abb.2). Die Identifizierung der Phosphotransferase und ihrer aktivierenden Site-1-Protease bildeten die Voraussetzungen für die Generierung von Mausmodellen für Mucopolidose II und III, die neue Erkenntnisse über die Ursachen der Hirnschädigung, der Osteoporose und der Immundefekte bei diesen Erkrankungen lieferten. Gleichzeitig geben die Beobachtungen an Patientinnen und Patienten und an den Mausmodellen neue Fragen auf, weshalb einzelne Organe nicht betroffen sind und wie die lysosomalen Enzyme hier ihr Ziel erreichen. Die Antworten könnten von allgemeiner Bedeutung für verbesserte, organspezifische Enzymersatztherapien bei Patientinnen und Patienten mit anderen lysosomalen Speicherkrankheiten sein.

Die lysosomalen Enzyme sind von einer Membran umgeben, die ca. 300 Proteine enthält, deren Funktion aber größtenteils unbekannt ist. Ein zweiter Forschungsschwerpunkt liegt deshalb auf der Funktionsanalyse ausgewählter Membranproteine, wie CLN3 und CLN7, die Mutationen bei Patientinnen und Patienten mit Neuronaler Ceroidlipofuszinose (NCL) aufweisen. NCLs sind progressive lysosomale neurodegenerative Erkrankungen, die meist Kinder und Jugendliche betreffen. Diese Forschungen sind Teil eines von der EU geförderten Consortiums (BATCure; [www.batcure.eu/](http://www.batcure.eu/)).

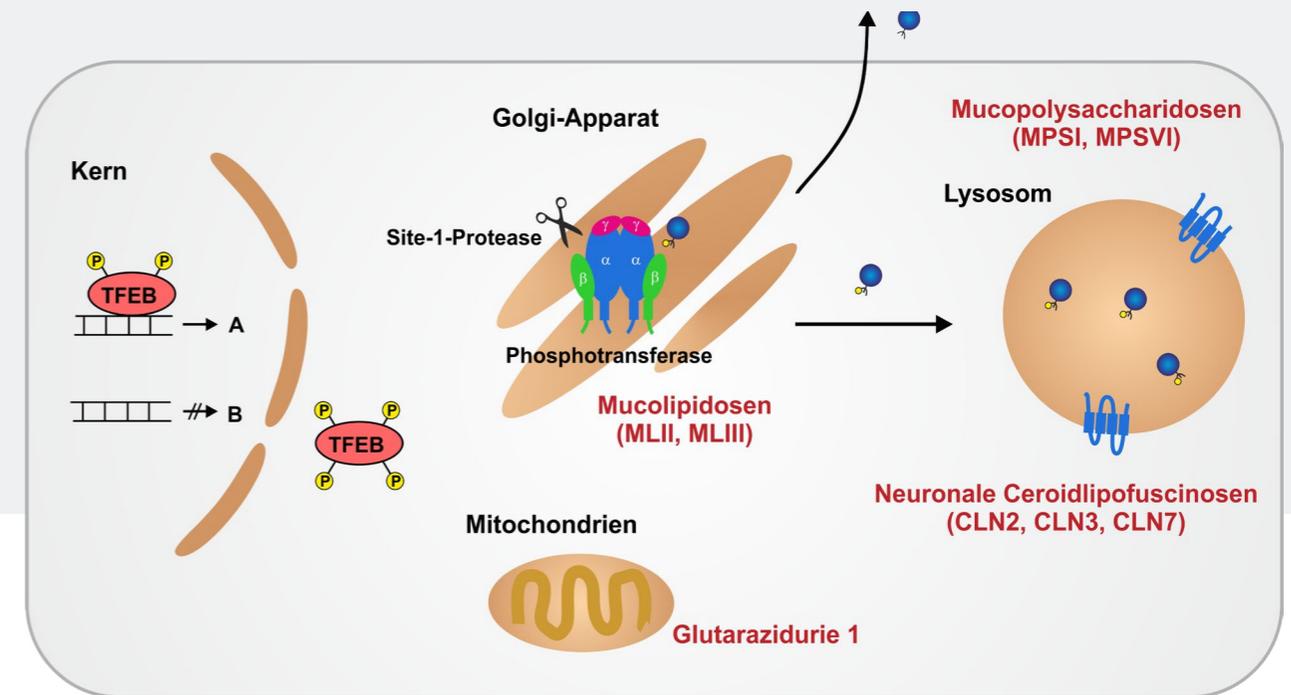


Abb. 2 Schematische Darstellung der Biogenese von Lysosomen und beteiligter Proteine. Die Erkrankungen, die mit Defekten dieser Proteine assoziieren, sind angegeben.

Ein weiteres Forschungsthema ist die Untersuchung der Rolle von Lysosomen als „Sensoren“ für veränderte Bedingungen in der Zelle (Akkumulation von Speichermaterial, gesteigerte Knochenresorptionsaktivität, Aminosäuremangel). Dabei steht ein Transkriptionsfaktor, TFEB, im Mittelpunkt, der signalabhängig in den Zellkern transportiert wird und die Ablesung verschiedener lysosomaler Gene kontrolliert (Abb.2). Diese Arbeiten sind Teil zweier von der DFG und dem Forschungsministerium unterstützten Verbundforschungsprogrammen: Mechanisms of Lysosomal Homeostasis ([www.for2625-lysosomes.de/](http://www.for2625-lysosomes.de/)) und NCL2TREAT ([www.research4rare.de/forschungsverbuende/ncl2treat/](http://www.research4rare.de/forschungsverbuende/ncl2treat/)). Beide Forschungsverbände werden mit verschiedenen Institutionen in Deutschland unter Koordination von Prof. Braulke durchgeführt.

## Forschung am Internationalen Centrum für Lysosomale Speicherkrankheiten

Die Untersuchungen zur molekularen Analyse der skelettalen Veränderungen, die z. B. bei den lysosomalen Speicherkrankheiten Mucopolysaccharidose (MPS) I und MPS VI dominieren, sowie die histomorphometrischen und ultrastrukturellen Studien zur Auswirkung und Grenzen von Enzymersatztherapien an entsprechenden Mausmodellen dieser Erkrankungen werden in enger Zusammenarbeit mit Kollegen des Instituts für Osteologie und Biomechanik (Prof. M. Amling, Prof. T. Schinke) und verschiedenen UKE-Einrichtungen und Core Facilities des Zentrums für Molekulare Neurobiologie Hamburg (Microscopy Imaging, Isotopenlabor, Transgene Maus sowie Morphologie und Elektronenmikroskopie) durchgeführt.

### Kontakt

**Prof. Dr. Thomas Braulke**

Sektion Biochemie  
Kinder-UKE

✉ braulke@uke.de



Abb. 3 Sektion Biochemie der Kinderklinik

### Literatur

1. **Mucopolipidosis II is caused by mutations in GNPTA encoding the alpha/beta GlcNAc-1-phosphotransferase.** Tiede S, Storch S, Lübke T, Henrissat B, Bargal R, Raas-Rothschild A, Braulke T. *Nature Med.* 2005;11:1009-12.
2. **A key enzyme in the biogenesis of lysosomes is a protease that regulates cholesterol mechanism.** Marschner K, Kollmann K, Schweizer M, Braulke T, Pohl S. *Science.* 2011;333:87-90.
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. **Mannose 6 phosphorylation of lysosomal enzymes controls B cell functions.** Otomo T, Schweizer M, Kollmann K, Schumacher V, Muschol N, Tolosa E, Mittrücker H-W, Braulke T. *J Cell Biol.* 2015;208:171-80.
5. **Impaired bone remodeling and its correction by combination therapy in a mouse model of mucopolysaccharidosis-I.** Kühn SC, Koehne T, Cornils K, Markmann S, Riedel C et al. *Hum Mol Genet.* 2015;24:7075-86.

Im ICLD werden auch **klinische Forschungsprojekte** bearbeitet, insbesondere nationale und internationale klinische Studien, in denen z.B. Krankheitsverläufe analysiert oder auch neue Medikamente auf ihre Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit geprüft werden.

### Intracerebrale Gentherapie-Studie für Patientinnen und Patienten mit Mucopolysaccharidose Typ IIIA startet 2018

Die Mucopolysaccharidose IIIA (Morbus Sanfilippo A) ist eine seltene, chronisch progressiv verlaufende Speicherkrankheit, die zu einer Demenz in der Kindheit führt und mit einer stark reduzierten Lebenserwartung einhergeht. Die Krankheit beruht auf einem genetischen Defekt, so dass das Enzym Heparan-N-Sulfatase nicht oder nicht ausreichend zur Verfügung steht. In einem gentherapeutischen Ansatz wird nun versucht, das defekte Gen durch eine gesunde Kopie zu ersetzen mit dem Ziel, das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen oder sogar aufzuhalten. Für den Gentransport werden modifizierte Viren verwendet, die im Rahmen eines neurochirurgischen Eingriffs direkt in das zentrale Nervensystem verabreicht werden.

An einer ersten klinischen Phase I/II Studie haben insgesamt vier Patienten weltweit teilgenommen. Die Ergebnisse dieses neuen experimentellen Ansatzes sind vielversprechend, so dass aktuell eine weiterführende internationale Studie vorbereitet wird, an der auch das ICLD Hamburg beteiligt sein wird.

### Kontakt

**PD Dr. Nicole Muschol**

✉ muschol@uke.de

### Literatur

1. **Intracerebral administration of adeno-associated viral vector serotype rh.10 carrying human SGSH and SUMF1 cDNAs in children with mucopolysaccharidosis type IIIA disease: results of a phase I/II trial.** Tardieu M, Zerah M, Husson B, de Bournonville S, Deiva K et al. *Hum Gene Ther.* 2014; 25:506-16.
2. **Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial.** Tardieu M, Zerah M, Gougeon ML, Ausseil J, de Bournonville S et al. *Lancet Neurol.* 2017;16:712-720.

## Forschung am Internationalen Centrum für Lysosomale Speicherkrankheiten

### Magnetresonanztomographische Quantifizierung der Schädigung des Myelins und der Axone bei Patientinnen und Patienten mit Leukodystrophien (MAXL)

Leukodystrophien sind genetische, bislang unheilbare Abbaukrankheiten der weißen Hirnsubstanz, die insbesondere im Kindes- und Jugendalter zu fortschreitender Hilflosigkeit und zum frühen Tod führen. Zur Bewertung neuer Therapieverfahren ist es wichtig, die Menge des vorhandenen Myelins mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) so genau wie möglich beurteilen zu können.

Ziel dieses Kooperationsprojektes zwischen der Kinderklinik, der Neuroradiologie und der Neuroanatomie des UKE ist die Darstellung der verbesserten Messbarkeit der Demyelinisierung durch neue MRT-Methoden wie der Myelinwasser-Bildgebung (MWI, Abb. 4D) und der quantitativen Suszeptibilitätskartierung (QSM, Abb. 4C) im Vergleich zu bislang genutzten T1- und T2-gewichteten Methoden (Abb. 4A) und zur diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI und DTI, Abb. 4B).

#### Kontakt

Dr. Annette Bley (ICLD)

✉ [abley@uke.de](mailto:abley@uke.de)

Dr. Ulrike Löbel (Neuroradiologie)

✉ [u.loebel@uke.de](mailto:u.loebel@uke.de)

Dr. Jan Sedlacik (Neuroradiologie)

✉ [j.sedlacik@uke.de](mailto:j.sedlacik@uke.de)

Prof. Dr. Gabriele Rune (Neuroanatomie)

✉ [rune@uke.de](mailto:rune@uke.de)

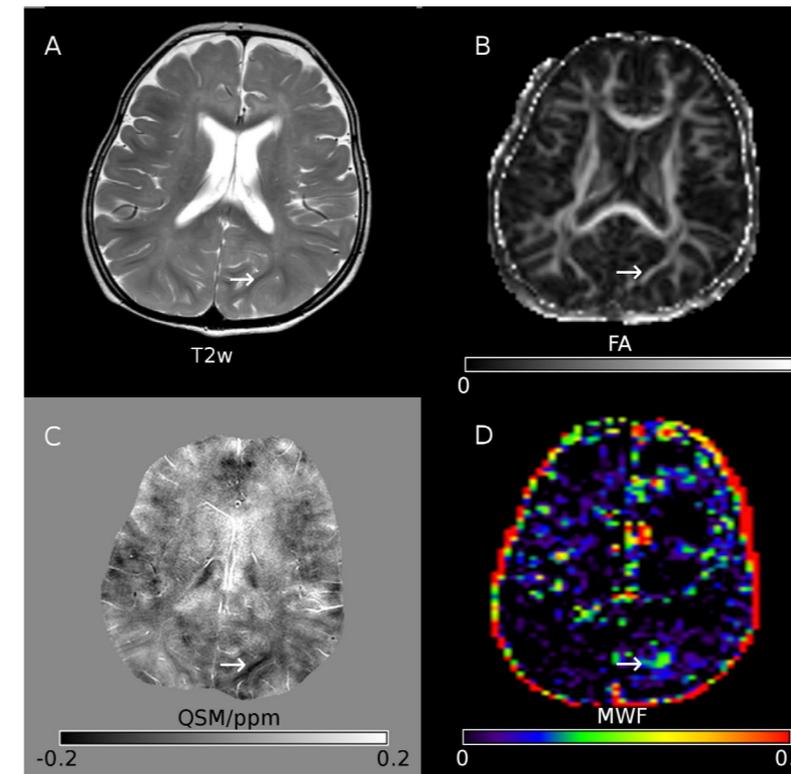


Abb. 4: MRT des Gehirns eines Leukodystrophie-Patienten mit Hypomyelinisierung (zu geringe Myelinbildung)

4A: Konventionelle MRT-Diagnostik (T2-Wichtung)

4B: Faserbahndarstellung mittels Diffusionsbildgebung (FA-Werte)

4C: Magnetische Suszeptibilitätswerte der QSM

4D: Darstellung des Myelinwasseranteils (MWF) mittels MWI. Der Pfeil zeigt auf ein Areal mit erhaltenem Myelin (dunkel in T2 [A] und QSM [C] und grün in MWI [D]). Die Faserbahnen (B) sind in dem Areal gut erkennbar und somit wohl intakt.

#### Literatur

1. Noise robust spatially regularized myelin water fraction mapping with the intrinsic B1-error correction based on the linearized version of the extended phase graph model. Kumar D, Siemonsen S, Heesen C, Fiehler J, Sedlacik J. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43:800-17.
2. Quantitative magnetic susceptibility of the developing mouse brain reveals microstructural changes in the white matter. Argyridis I, Li W, Johnson GA, Liu C. *Neuroimage*. 2014;88:134-42.

## Forschung am Internationalen Centrum für Lysosomale Speicherkrankheiten

### Intracerebroventrikuläre Enzyersatztherapie – Entwicklung der ersten zugelassenen Therapie für die CLN2-Krankheit

Die spät-infantile CLN2-Krankheit ist eine Form der neuronalen Ceroid-Lipofuscinosen (NCLs), die zu einer rasch fortschreitenden Neurodegeneration führt. Erste Symptome wie epileptische Anfälle und Sprachentwicklungsverzögerung beginnen im Alter von zwei bis vier Jahren, nach kurzer Zeit gefolgt von Verlust der Sprache und der Bewegungsfähigkeit, Blindheit und vorzeitigem Tod im Alter von acht bis zwölf Jahren.

Um die Effektivität der ersten intracerebroventrikulären Enzyersatztherapie bei CLN2 zu testen, werden aktuell 24 Patienten an vier Zentren weltweit, zwölf Kinder davon in Hamburg behandelt. Die primären Ziele der klinischen Studie sind die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des Enzyms. Ebenso soll die Wirksamkeit dieser neuen Behandlung untersucht werden. Hierzu werden Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf der CLN2-Krankheit, welche im Rahmen eines von europäischen Kommission geförderten und in Hamburg koordinierten FP7-Forschungskonsortiums gesammelt wurden, als unabhängige Vergleichsdaten verwendet.

Erste Ergebnisse der Studie zeigten eine deutliche Verlangsamung oder Stabilisierung des Krankheitsprogresses bei 87 Prozent der Patientinnen und Patienten nach 96 Wochen Therapie. Diese Ergebnisse führten erst kürzlich zur Zulassung dieser Therapie nach nur weniger als vier Jahren klinischer Studie. Inzwischen werden 28 Kinder mit der CLN2-Krankheit am UKE mit dieser Therapie behandelt.

#### Kontakt

Dr. Angela Schulz

✉ an.schulz@uke.de



#### Literatur

1. **The DEM-CHILD NCL Patient Database: A tool for the evaluation of therapies in neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL).** Schulz A, Simonati A, Laine M, Williams R, Kohlschütter A, Nickel M. Abstracts of the 11<sup>th</sup> EPNS Congress OP48 – 2893; European Journal of Paediatric Neurology 2015;19:S16.
2. **A natural history of CLN2 disease: Quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression.** Nickel M, Jacoby D, Lezius S, et al. Poster presented at the 12th Annual WORLD Symposium 2016; 2016 February 29 - March 4; San Diego, CA.

## Die Kompetenzcentren stellen sich vor: Internationales Centrum für Zerebrale Vaskulitiden

Das Ziel des Zentrums für zerebrale Vaskulitiden ist die Verbesserung der Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Menschen mit dieser uneinheitlichen Erkrankungsgruppe im Sinne eines ganzheitlichen Versorgungskonzeptes.

### Was sind zerebrale (ZNS)-Vaskulitiden?

Vaskulitiden sind eine uneinheitliche Gruppe entzündlicher Gefäßerkrankungen, die mit einer Beteiligung verschiedener Organe einhergehen können. Bei der ZNS-Vaskulitis kommt es zu einer Entzündung der Gefäßwände im zentralen Nervensystem (ZNS), d. h. des Gehirns, des Rückenmarks bzw. der Hirnhäute, die isoliert oder im Rahmen einer systemischen Vaskulitis (Gefäßentzündung verschiedener Organe) auftreten kann. Darunter ist die primäre (isolierte) ZNS-Vaskulitis eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 2,4/ 1.000.000 Patientenjahre.

Das Spektrum der ZNS-Vaskulitiden umfasst selbstlimitierende, als gutartig bezeichnete Varianten neben schwerwiegenden, schubförmigen oder chronischen Verlaufsformen mit teils lebensbedrohlichen Komplikationen. Es können Schlaganfälle in jungen Jahren auftreten, wobei die Abgrenzung zu anderen häufigeren Ursachen für Schlaganfälle sehr schwierig sein kann. Bei der isolierten Verlaufsform ist auch eine Verwechslung mit anderen neuroimmunologischen Krankheitsbildern wie der Multiplen Sklerose oder durch Infektionen bedingte Hirnhautentzündungen möglich.

Die Diagnostik und Therapie von ZNS-Vaskulitiden ist herausfordernd und erfordert ein Zusammenspiel verschiedener Fachdisziplinen - insbesondere mit der Rheumatologie.

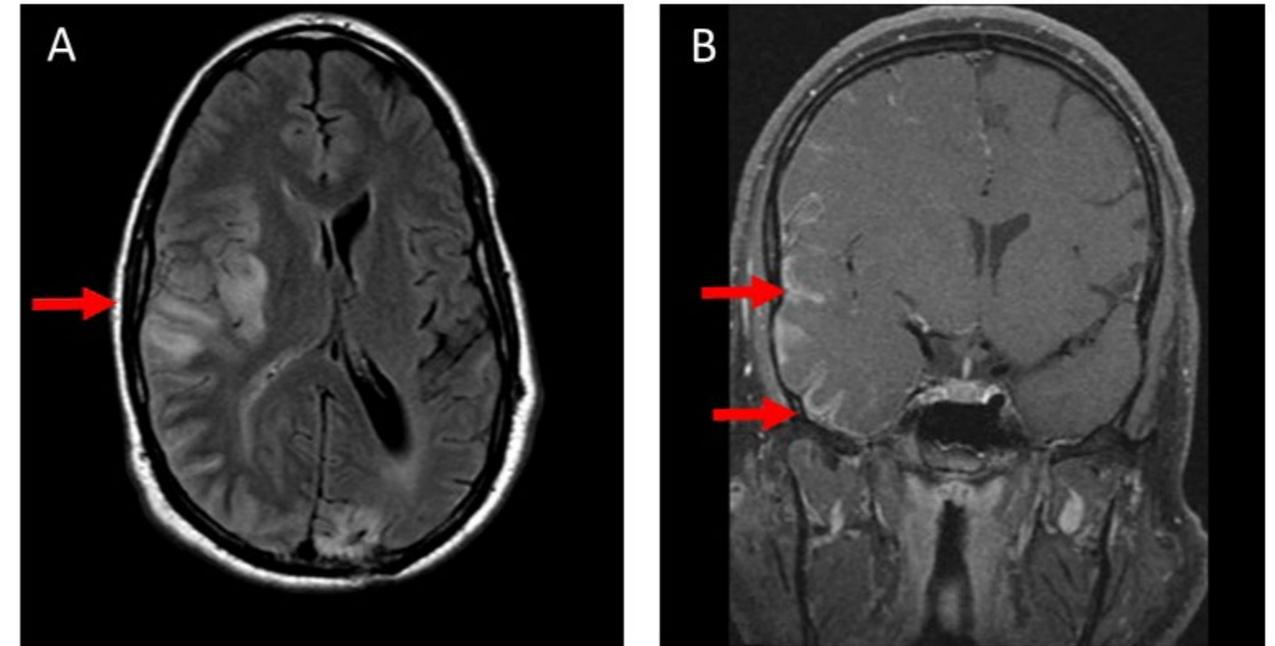


Abb. 5: (A) Schlaganfälle aufgrund einer Vaskulitis, u. a. im Stromgebiet der rechten mittleren Hirnarterie (Pfeil), (B) Kontrastmittelaufnahme der Hirnhaut des Schläfenlappens rechts

### Literatur

1. **Primary angiitis of the CNS.** Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S et al. *Lancet Neurol.* 2011;10:561-72.
2. **Neurologische Manifestationen von Vaskulitiden und primäre ZNS-Vaskulitis.** Magnus T, Melms A, Kötter I, Holle JU. *Z Rheumatol.* 2012;71:551-563.
3. **Sichere Diagnose primärer ZNS-Vaskulitis nur mit bioptischem Nachweis.** Schuster S, Magnus T. *InFo Neurol Psychiatr.* 2015;17:28-38.
4. **Primäre Vaskulitis des Zentralnervensystems.** Schuster S, Magnus T. *Z Rheumatol.* 2015;74:854-62.

## Patientenversorgung

In unserer Spezialambulanz werden Patientinnen und Patienten mit zerebralen Vaskulitiden betreut. Unser Schwerpunkt liegt in der Behandlung von primären (isolierten) ZNS-Vaskulitiden, es werden jedoch auch Patientinnen und Patienten mit ZNS-Beteiligung bzw. Beteiligung des peripheren Nervensystems bei systemischen Vaskulitiden gesehen. Darüber hinaus können sich auch Patientinnen und Patienten mit anderen seltenen Erkrankungen der Gefäße des Gehirns bei uns beraten lassen (reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom, Moyamoya-Erkrankung, genetisch bedingte Vaskulopathien wie CADASIL, M. Fabry).



### Kontakt

**Prof. Dr. Tim Magnus**  
Klinik und Poliklinik für  
Neurologie

✉ [t.magnus@uke.de](mailto:t.magnus@uke.de)

☎ +49 (0) 40 7410 - 50134



## Forschung am Internationalen Centrum für Zerebrale Vaskulitiden

Ziel ist die Erarbeitung einer diagnostischen Signatur der primären ZNS-Vaskulitis mit einer ausreichend zuverlässigen Differenzierung zu anderen neuroimmunologischen und neurovaskulären Erkrankungen.

Darüber hinaus arbeiten wir an einem besseren Verständnis zum Verlauf und zur Therapie dieser seltenen Erkrankung.

## Systematische Datenauswertung und Aufbau eines nationalen, prospektiven Registers

In einer kürzlich publizierten Studie untersuchten wir systematisch klinische, laborchemische, neuroradiologische und neuropathologische Daten unserer Patientinnen und Patienten mit primärer ZNS-Vaskulitis. Unsere Kohorte umfasst mittlerweile über 30 Patienten – die größte Patientengruppe im deutschsprachigen Raum und die drittgrößte weltweit.

Derzeit arbeiten wir federführend am Aufbau eines nationalen, prospektiven Registers für Vaskulitiden. Ziel ist es, neben einer detaillierten Charakterisierung der Befunde, den Verlauf und das Ansprechen auf die Therapie näher zu untersuchen. In das Register (German Vasculitis Registry, GeVas) können Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Vaskulitis und Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv, das eine Therapieumstellung erfordert, eingeschlossen werden.



## Literatur

1. **Subtypes of primary angiitis of the CNS identified by MRI patterns reflect the size of affected vessels.** Schuster S, Bachmann H, Thom V et al. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry*. 2017;88:749-55.
2. **Neuroradiologic Characteristics of Primary Angiitis of the Central Nervous System According to the Affected Vessel Size.** Thaler C, Kaufmann-Bühler A-K, Gansukh T et al. *Clin Neuroradiol*. 2017, Epub ahead of print

## Forschung am Internationalen Centrum für Zerebrale Vaskulitiden

### Translationale Biomarkerforschung

Im Rahmen eines translationalen Forschungsprojektes wird an der Identifizierung spezifischer Biomarker aus Blut- und Liquorproben für die primäre ZNS-Vaskulitis gearbeitet.

Ein vielversprechender Marker ist das proinflammatorische Zytokin Interleukin-17. Dieses konnten wir im Liquor von Patientinnen und Patienten mit primärer ZNS-Vaskulitis im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Schlaganfallpatienten nicht-entzündlicher Ursache bzw. nicht-entzündlichen neurologischen Erkrankungen stark erhöht nachweisen. Zudem stellen zirkulierende Endothelzellen (circulating endothelial cells, CEC) im peripheren Blut einen vielversprechenden Biomarker dar. Wir konnten zeigen, dass die Anzahl der CEC im Blut von Patientinnen und Patienten mit aktiver ZNS-Vaskulitis signifikant höher ist als bei Patientinnen und Patienten mit Schlaganfällen nicht-entzündlicher Genese, Patientinnen und Patienten mit vaskulären Risikofaktoren bzw. gesunden Probanden.

#### Kontakt

Dr. Vivien Häußler

✉ v.haeussler@uke.de

Dr. Milani Deb-Chatterji

✉ m.deb-chatterji@uke.de

### Literatur

1. **IL-17 production by CSF lymphocytes as a biomarker for cerebral vasculitis.** Thom V, Schmid S, Gelderblom M, Hackbusch R, Kolster M, Schuster S, Thomalla G, Keminer O, Pleß O, Bernreuther C, Glatzel M, Gerloff C, Magnus T, Tolosa E. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3:e214.
2. **Circulating endothelial cells as potential diagnostic biomarkers in primary central nervous system vasculitis.** Deb M, Gerdes S, Heeren M, Lambrecht J, Worthmann H, Goldbecker A et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:732-4.

### Untersuchung der zerebralen Mikroangiographie und neuroretinalen Degeneration bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry

Im Rahmen eines prospektiven interdisziplinären Forschungsprojektes der Fachbereiche Neurologie, Augenheilkunde und des Internationalen Centrums für Lysosomale Speicherkrankheiten sollen organspezifische Veränderungen des Hirngewebes und der Retina bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry untersucht werden. Dabei kommen hochauflösende multimodale, bildapparative Untersuchungstechniken sowie moderne computergestützte Auswertungsalgorithmen zum Einsatz. Hierdurch können pathologische Veränderungen auf neuronaler Ebene aber auch Veränderungen von Gefäßsystemen qualitativ und quantitativ untersucht werden.

Ziel dieser zweijährigen Beobachtungsstudie ist es, durch die Untersuchung von verschiedenen Gewebeparametern des Hirns und der Retina neue Biomarker zu identifizieren, um das Schlaganfallrisiko beim Morbus Fabry besser abschätzen zu können. Zudem soll untersucht werden, ob diese Veränderungen sich durch die Enzymersatztherapie modulieren lassen. Die Ergebnisse der Studie könnten langfristig einen Beitrag dazu leisten, die Therapie des Morbus Fabry zu individualisieren und den Krankheitsverlauf besser vorherzusagen.

#### Kontakt

Dr. Amir Golsari

✉ agolsari@uke.de

### Literatur

1. **Prevalence of Fabry disease in stroke patients – a systematic review and meta-analysis.** Shi Q, Chen J, Pongmoragot J, Lanthier S, Saposnik G. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:985–992.
2. **Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease.** Fellgiebel A, Keller I, Marin D, Müller MJ, Schermuly I, Yakushev I et al. *Neurology.* 2009;72:63–68.
3. **Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease.** Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S et al. *PLoS ONE.* 2015;10:e0120814.

## Förderungen

### International vernetzt – UKE an sechs Europäischen Referenznetzwerken beteiligt

Die Europäische Kommission hat im Januar 2017 insgesamt 24 Gesundheitsnetzwerke, die European Reference Networks (ERN) eingerichtet. An den ERNs sind mehr als 300 Kliniken in 26 Mitgliedsstaaten beteiligt. Das UKE ist in insgesamt sechs Referenznetzwerke involviert:

- **RARE-Liver**  
European Reference Network on rare liver diseases
- **MetabERN**  
European Reference Network on hereditary metabolic disorders
- **ERKNet**  
European Reference Network on kidney diseases
- **VASCERN**  
European Reference Network on multisystemic vascular diseases
- **EUROCAN**  
European Reference Network on adult cancers (solid tumours)
- **eUROGEN**  
European Reference Network on urogenital diseases and conditions

Die Europäischen Referenznetzwerke bieten eine Plattform für den Wissens- und Erfahrungsaustausch innerhalb der beteiligten Einrichtungen mit dem Ziel, die Qualität der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen in Europa zu verbessern.

#### Kontakt

**Dr. Christina Weiler-Normann**

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

✉ cweiler@uke.de

☎ +49 (0) 40 7410 - 53743

### Innovationsausschuss fördert „Translate – NAMSE“

Das Projekt „TRANSLATE – NAMSE: Verbesserung der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen durch Umsetzung von im nationalen Aktionsplan konsentierten Maßnahmen“ hat das Ziel, durch die koordinierte Zusammenarbeit von Zentren für seltene Erkrankungen die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit seltenen angeborenen Erkrankungen zu beschleunigen und deren Versorgung sicherzustellen. Zudem soll die Transition, d. h. der Übergang von der Kinder- und Jugend- in die Erwachsenenmedizin, besser strukturiert werden. Insgesamt sind an diesem Projekt neun Zentren für seltene Erkrankungen in Deutschland beteiligt, darunter das UKE mit dem MZCSE und dem Internationalen Centrum für Angeborene Stoffwechselerkrankungen.

#### Kontakt

**Prof. Dr. Ania Muntau**

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Internationales Centrum für Angeborene Stoffwechselerkrankungen

✉ muntau@uke.de

☎ +49 (0) 40 7410 - 56133

### 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 Namensgeber des Centrums

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.



Prof. Dr. Martin Zeitz †

## 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](http://www.uke.de/martin-zeitz-cse)



