



Informationsbroschüre





INHALT

Mission	4
Struktur	5
Ziele	6
Vorstand	8
Übersicht Spezialzentren	9
Zentrum für Seltene neurologische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen	11
Interdisziplinäres Mukoviszidose-Zentrum Tübingen-Stuttgart	16
Zentrum für Seltene Augenerkrankungen	18
Zentrum für Seltene Hauterkrankungen	24
Zentrum für Seltene kongenitale Infektionserkrankungen	30
Zentrum für Seltene genitale Fehlbildungen der Frau	32

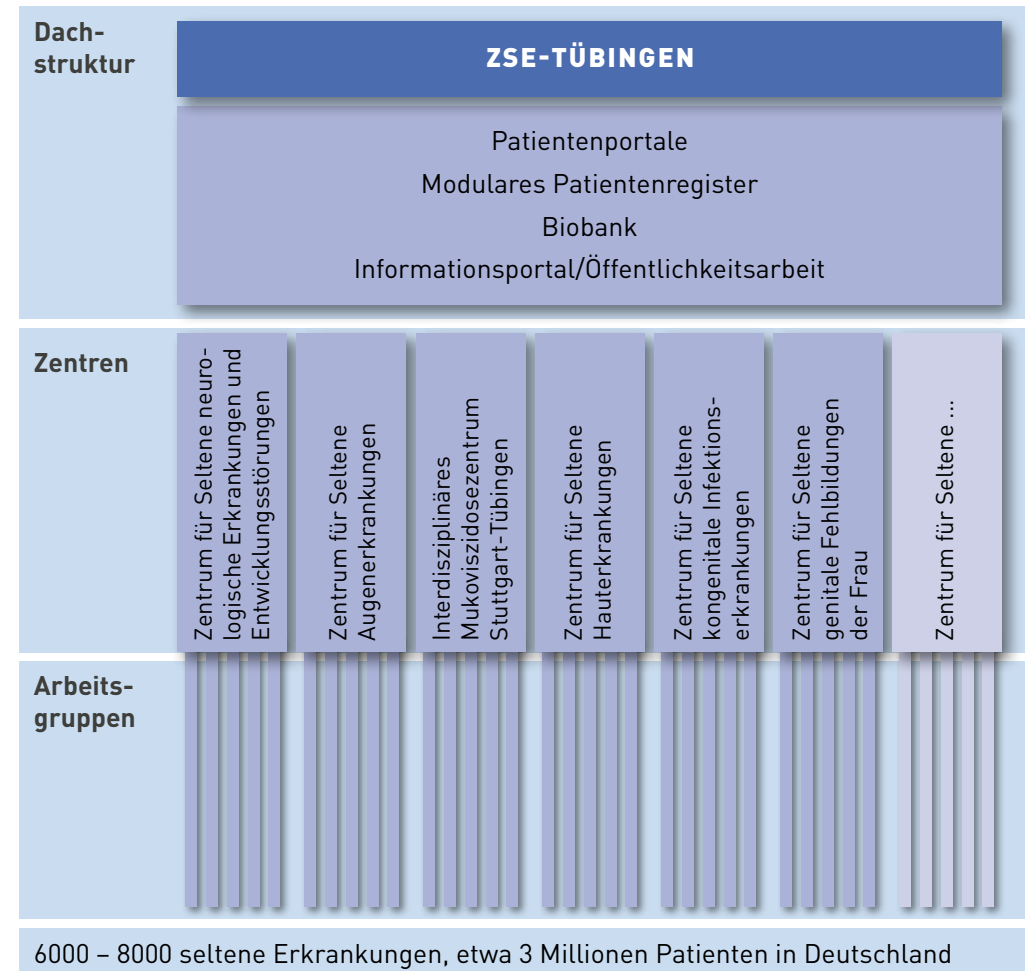
MISSION DES ZSE-TÜBINGEN

Patienten mit seltenen Erkrankungen sollten von unserem Gesundheitswesen mehr Aufmerksamkeit erwarten: In der Summe sind die bis zu 8000 bekannten seltenen Erkrankungen sehr häufig! In Deutschland leben ca. 3 Millionen Patienten mit seltenen Erkrankungen!

Unsere Mission ist:

- den Patienten eine optimale Betreuung durch interdisziplinäre Spezialistenteams zu gewährleisten.
- die Forschung noch stärker zu bündeln, um einen schnellen Wissenstransfer in die klinische Anwendung und eine unmittelbare Einbeziehung von Patienten in frühe Therapiestudien zu ermöglichen.
- die Öffentlichkeit auf die Besonderheiten seltener Erkrankungen aufmerksam zu machen und eine konstante Weiterbildung behandelnder Ärzte zu gewährleisten.
- unsere sichtbare klinische und wissenschaftliche Kompetenz im Sinne der Patienten noch weiter zu stärken.

STRUKTUR DES ZSE-TÜBINGEN



ZIELE

DES ZSE-TÜBINGEN

In Tübingen ist bundesweit das erste Behandlungs- und Forschungszentrum für Patienten mit seltenen Erkrankungen etabliert worden.

Diese Struktur kann damit als richtungweisend für die Gründung weiterer Zentren in Baden-Württemberg und anderen Bundesländern in Deutschland dienen. Das Interesse der beteiligten Ärzte und Patienten ist es, mit einem Netzwerk von Zentren mit unterschiedlichen krankheitsorientierten und wissenschaftlichen Ausrichtungen eine optimale und auf dem neuesten Stand der Erkenntnisse basierende ganzheitliche Betreuung von Patienten mit seltenen Erkrankungen in ganz Deutschland zu ermöglichen. Hier wollen wir Qualitätsstandards in Bezug auf interdisziplinäre Versorgungskonzepte setzen.

Auch ein Patient mit einer seltenen Erkrankung muss zu jeder Zeit Zugang zu einer wissenschaftlich fundierten Diagnostik, Therapie, Beratung und Betreuung haben! Langfristig kann das nur durch eine krankheitsspezifische telemedizinische Patientenbetreuung und ärztliche Beratung ermöglicht werden. Mit der durch die Gründung von Zentren für Seltene Erkrankungen in Deutschland verbundenen besseren Sichtbarkeit von Forschung und Patientenbetreuung soll internationalen Partnern, sei es auf akademischer oder pharmazeutischer Seite, die Suche nach einem direkten Ansprechpartner für wissenschaftliche Kollaborationen oder Therapiestudien erleichtert werden.

In Ergänzung zu der durch das BMBF geförderten Wissenschaftsverbundforschung einiger ausgewählter seltener Erkrankungen muss es das Ziel des ZSE sein, eine Patientenversorgungsstruktur in hochspezialisierten Zentren nachhaltig aufzubauen. Die dafür notwendigen Vergütungskonzepte bei der ambulanten, stationären und rehabilitativen Betreuung von Patienten mit seltenen Erkrankungen müssen angepasst werden.



Therapie

- Das ZSE-Tübingen beabsichtigt, die Zusammenarbeit der beteiligten Kliniken und Institute so zu organisieren, dass qualitativ hochwertige Diagnose und Behandlung von seltenen Erkrankungen garantiert werden können.
- Das ZSE-Tübingen strebt die Definition von Standards der Diagnostik und Therapie von seltenen Erkrankungen an und
- fördert Behandlungs- und Therapiestudien.

Forschung

- Das ZSE-Tübingen beabsichtigt eine Verbesserung der Grundlagenforschung und der angewandten Forschung auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen.
- Das ZSE-Tübingen fördert die wissenschaftliche Erhebung und Auswertung von klinischen Daten durch den Aufbau eines Registers für seltene Erkrankungen und durch die Etablierung einer zentralen Biomaterialbank.
- Das ZSE-Tübingen betreibt aktiv die Vernetzung mit anderen nationalen und internationalen Zentren und Gruppen.

Lehre/Ausbildung

- Das ZSE-Tübingen fördert die Aus-, Weiter- und Fortbildung auf dem Gebiet der seltenen Erkrankungen bei Studierenden, Pflegepersonal und Ärzten der Universität Tübingen und darüber hinaus bei der Ärzteschaft der Region.
- Das ZSE-Tübingen baut langfristig einen telemedizinischen Informationsservice auf.

Öffentlichkeitsarbeit

- Das ZSE-Tübingen arbeitet mit Patienten- und Interessengruppen sowie den Fachgesellschaften eng zusammen.
- Das ZSE-Tübingen strebt eine Sensibilisierung der Öffentlichkeit und des Gesetzgebers für seltene Erkrankungen an.

VORSTAND SPEZIALZENTREN

Im ZSE-Tübingen gibt es eine Reihe von Spezialzentren, die sich mit bestimmten seltenen Erkrankungen beschäftigen. Die folgenden Zentren arbeiten bereits bzw. sind unmittelbar im Gründungsprozess.

- Zentrum für Seltene neurologische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen (ZSNE)
- Interdisziplinäres Mukoviszidose-Zentrum Tübingen-Stuttgart (IMZTS)
- Zentrum für Seltene Augenerkrankungen (ZSA)
- Zentrum für Seltene Hauterkrankungen (ZSH)
- Zentrum für Seltene kongenitale Infektionserkrankungen (ZSKI)
- Zentrum für Seltene genitale Fehlbildungen der Frau (ZSGF)

Weitere Spezialzentren sind in Planung.



Prof. Olaf Riess
Sprecher

Direktor der Abteilung
für Medizinische Genetik
E-Mail: olaf.riess@
zse-tuebingen.de



Prof. Ludger Schöls
Stellvertretender Sprecher

Leiter der Sektion Klinische
Neurogenetik. Zentrum für
Neurologie und. Hertie-Institut
für Klinische Hirnforschung.
E-Mail: ludger.schoels@
zse-tuebingen.de



Dr. Holm Graessner
Geschäftsführer

Abteilung für
Medizinische Genetik
E-Mail: holm.graessner@
zse-tuebingen.de



**Universitätsklinikum Tübingen
Kliniken Tal**



**Universitätsklinikum Tübingen
Kliniken Berg**

Zentrum für seltene neurologische Erkrankungen und Entwicklungsstörungen

Beteiligte Kliniken und Abteilungen

- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Neuropädiatrie
- Institut für Humangenetik, Abteilung für Medizinische Genetik
- Zentrum für Neurologie
- Radiologische Universitätsklinik, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
- Universitäts-Augenklinik

Seltene Erkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen

- Ataxien
- Choreatische Bewegungsstörungen
- Spastische Spinalparalysen
- Leukodystrophien
- Syndromale Entwicklungsstörungen



Sprecher:
Prof. Dr. **Ludger Schöls**
E-Mail: ZSNE@zse-tuebingen.de

Ataxien

Ataxien sind Erkrankungen, die durch Gangunsicherheit, Feinmotorikstörung, verwaschenes Sprechen und Augenbewegungsstörungen gekennzeichnet sind.

Die **interdisziplinäre Behandlung** der Patienten wird durch ein Team aus Neurologen, Neuropädiatern, Genetikern und Physiotherapeuten garantiert und umfasst im Einzelnen folgende Punkte:

- Ataxieambulanzen in der Neurologie und der Neuropädiatrie,
- genetische Diagnostik und Beratung in der Medizinischen Genetik,
- symptomorientierte Therapie und Beratung, und
- spezifische Physiotherapie für Ataxie.

Spezifische Physiotherapie bei einer Ataxie-Patientin



Die **Forschung** erfolgt in nationalen und internationalen Verbänden und richtet sich auf die

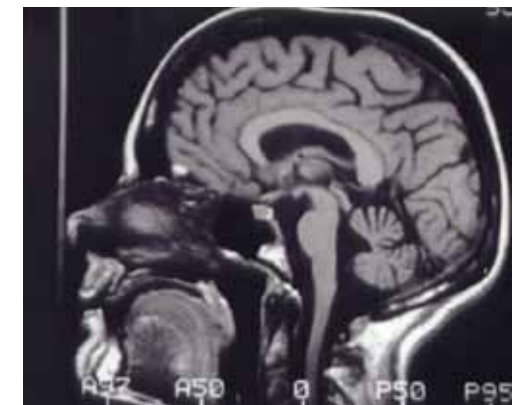
- Aufklärung der genetischen Ursachen der Ataxien,
- Untersuchung der Pathogenese der Polyglutaminerkrankungen und
- Erforschung des klinischen Verlaufs
- Etablierung und Charakterisierung von Tiermodellen
- Präklinische Therapiestudien.

Insbesondere erforschen wir auch Ataxien mit DNA-Reparaturschäden und mitochondrial bedingte Ataxien.

Medikamentöse Therapiestudien werden in internationalen Verbänden durchgeführt.



Bildgebung mit Kleinhirnatrophie bei einem Patienten mit SCA3



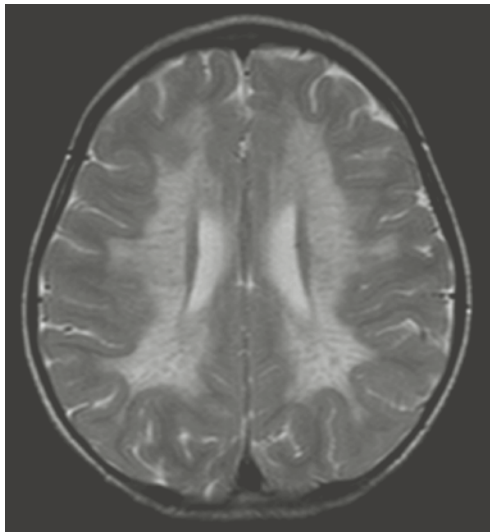
Leukodystrophien

Als eine Leukodystrophie wird eine Gruppe genetisch bedingter Stoffwechselkrankheiten bezeichnet, die eine fortschreitende Degeneration der weißen Substanz des Nervensystems bewirken.

Die **interdisziplinäre Behandlung** der Patienten mit Leukodystrophie erfolgt durch ein Team aus Neurologen, Neuropädiatern, Genetikern, Physiotherapeuten, Sozialarbeitern und ggf. weiteren Experten. Sie umfasst im Einzelnen

- Spezialsprechstunden in der Neurologie und Neuropädiatrie,
- neurometabolische und genetische Diagnostik,
- neuroradiologische Diagnostik sowie
- symptomorientierte Therapie und Beratung.

Bildgebung des Gehirns bei einem Patienten mit Leukodystrophie und typischen Veränderungen der weißen Hirnsubstanz.



Die **Forschung** richtet sich auf folgende Themen:

- das Erfassen des natürlichen Verlaufs der metachromatischen Leukodystrophie und des M. Krabbe und
- den Einfluss der Stammzelltransplantation auf den Erkrankungsverlauf.
- Zusätzlich führen wir Enzyersatztherapiestudien durch.



German Leukodystrophy Network

Spastische Spinalparalyse (HSP)

Spastische Spinalparalysen sind eine Gruppe hereditärer degenerativer Erkrankungen des ersten Motoneurons, die zu einer schleichend progredienten Gangstörung durch eine Spastik und Schwäche der Beine führen.

Durch ein Team, das Neurologen, Neuropädiater und Genetiker umfasst, erfolgt die **interdisziplinäre Behandlung** der Patienten mit spastischer Spinalparalyse und setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- Spezialambulanz für spastische Spinalparalysen in der Neurologie,
- genetische Diagnostik und Beratung in der Medizinischen Genetik,
- symptomorientierte Therapie und Beratung sowie Botulinumtoxintherapie und intrathekale Pumpentherapie.
- Wir kooperieren eng mit den deutschen Selbsthilfegruppen.

In der **Forschung** konzentrieren wir uns auf

- die Untersuchung des natürlichen Erkrankungsverlaufs,
- die Entwicklung von Progressionsmarkern (Elektrophysiologie, MRT) und
- die Aufklärung der genetischen Ursachen der spastischen Spinalparalysen.
- Hochdurchsatzsequenzierung, axonale Transportstörungen und Tiermodelle sind weitere wichtige Themen unserer Forschung, um Therapieoptionen zu entwickeln.



Syndromale Entwicklungsstörungen

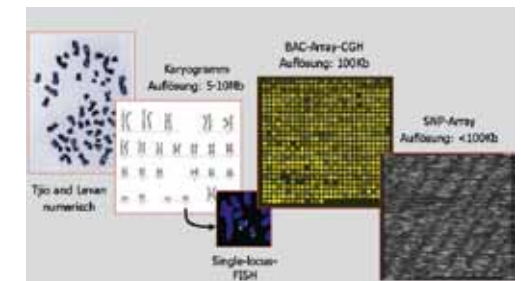
Angeborene Entwicklungsstörungen, welche mit großen Fehlbildungen oder kleinen morphologischen Auffälligkeiten einhergehen, werden in der Gruppe der Syndromalen Entwicklungsstörungen zusammengefasst. Auch unter Kindern mit Entwicklungsstörungen sind Patienten mit multiplen Minoranomalien selten, die Zahl der über den Phänotyp definierten Syndrome ist jedoch immens.

Die **interdisziplinäre Behandlung** der Patienten mit Entwicklungsstörungen und deren Familien erfolgt durch ein Team aus spezialisierten Neuropädiatern und klinischen Genetikern, sowie ggf. weiteren Experten. Sie umfasst unter anderem die entwicklungsneurologische Diagnostik am Sozialpädiatrischen Zentrum sowie eine spezielle Syndromsprechstunde in der Medizinischen Genetik. Klinische und genetische Untersuchungen bei syndromalen Erkrankungen und geistige Entwicklungsstörungen erfolgen nach einem individuell angepassten Stufenplan.

Unsere **Forschung** richtet sich auf die Abklärung der genetischen Ursachen der geistigen Entwicklungsstörung. Schwerpunkte sind

- die Charakterisierung von Phänotypen
- die Aufklärung genetischer Ursachen seltener Syndrome u.a. durch hochauflösende molekulare Karyotypisierung und Next Generation Sequenzierung

Chromosom-Arrays



Choreatische Bewegungsstörungen

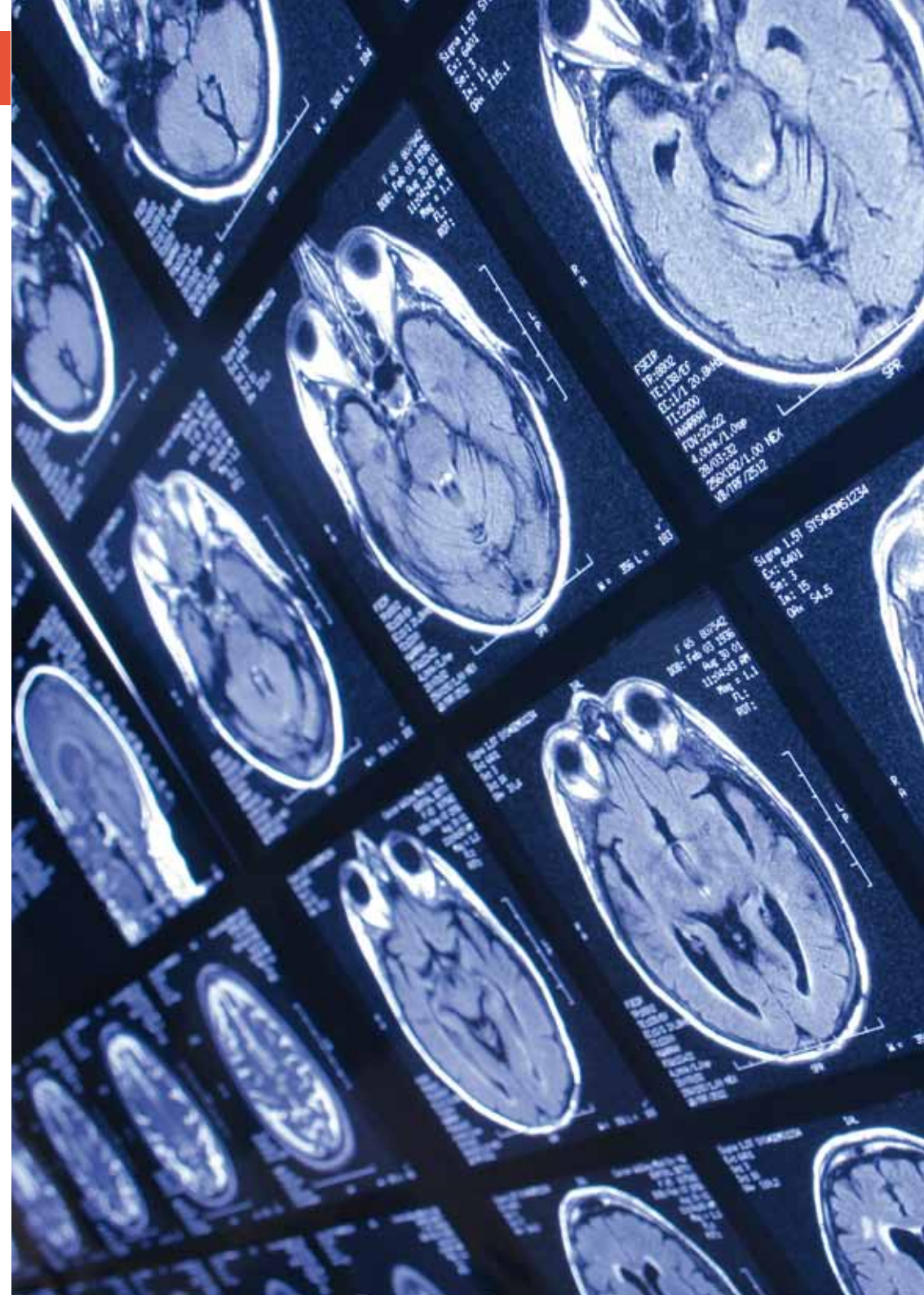
Unter choreatischen Bewegungen versteht man unwillkürliche, unregelmäßige, schnelle, kurzzeitige Muskelkontraktionen mit Bewegungseffekt.

Ein Team von Neurologen, Psychologen, Neuro-radiologen und Humangenetikern betreut Patienten und Angehörige bei

- klinischer und molekulargenetischer Diagnose,
- koordiniert Therapiestudien in Zusammenarbeit mit der EURO-HD,
- organisiert die psychosoziale Unterstützung für Betroffene,
- bietet prädiktive genetische Testung für Risikopersonen an.

Die **Forschung** umfasst insbesondere Pathogenesestudien, präklinische Therapiestudien und die Analyse modifizierender genetischer Faktoren. Für die Entwicklung von Therapieoptionen haben wir weltweit einmalige Tiermodelle generiert, darunter die einzigen transgenen Rattenmodelle für Chorea Huntington, und fungieren als präklinisches Therapiezentrum für CHDI und die pharmazeutische Industrie.

Automatische Verhaltenstypisierung eines Rattenmodells für Chorea Huntington



Interdisziplinäres Mukoviszidose-Zentrum Tübingen-Stuttgart (IMZTS)

Beteiligte Kliniken und Abteilungen

- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Klinik Schillerhöhe, Robert Bosch Krankenhaus GmbH, Stuttgart
- Interfakultatives Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin
- Institut für Humangenetik, Abteilung für Medizinische Genetik
- Zentrum für Klinische Studien

Seltene Erkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen

- Mukoviszidose



Sprecher:
Prof. Dr. **Gerd Döring**
E-Mail: IMZTS@zse-tuebingen.de

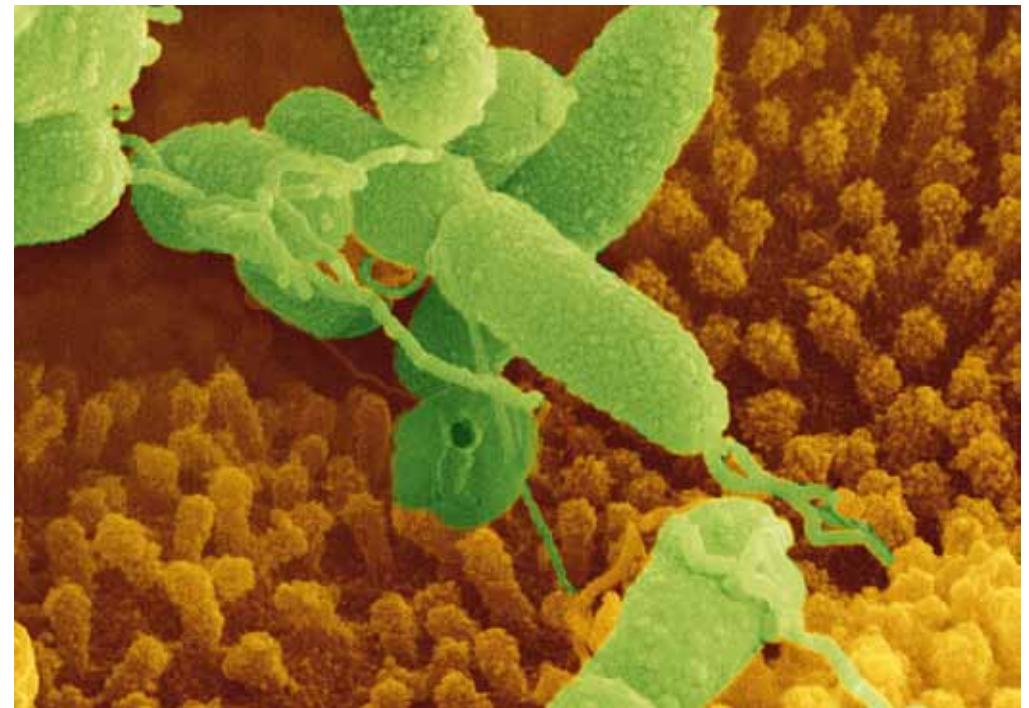
Mukoviszidose

Mukoviszidose (lat. mucus „Schleim“ und viscidus „zäh, klebrig“) oder zystische Fibrose (engl. cystic fibrosis CF) ist eine genetisch bedingte, autosomal-rezessive angeborene Stoffwechselerkrankung. Bei Menschen mit dieser Erkrankung ist durch die Fehlfunktion von Chloridkanälen die Zusammensetzung aller Sekrete exokriner Drüsen verändert.

Interdisziplinäre, altersgerechte Behandlung in der Kinderklinik des UKT und der Klinik Schillerhöhe

durch Pädiater, Pneumologen, Humangenetiker, klinische Mikrobiologen, Mitarbeiter des psychosozialen Dienstes, Physiotherapeuten, Psychologen, Diätassistenten, Sporttherapeuten und einen spezialisierten Pflegedienst.

Pseudomonas aeruginosa auf dem menschlichen Nasenepithel



Forschung auf dem Gebiet bakterieller Lungeninfektionen und chronischer Entzündungszustände

Im IMZTS wird die Grundlagenforschung und die klinische Forschung auf dem Gebiet der Mukoviszidose auf pulmonale Probleme fokussiert, mit dem Ziel der Prävention bakterieller Lungeninfektionen und chronischer Entzündungszustände. Klinische Studien in der größten Mukoviszidose-Ambulanz Baden-Württembergs ermöglichen eine zeitnahe Umsetzung neuer Therapiekonzepte.

Zentrum für Seltene Augenerkrankungen

Beteiligte Kliniken und Abteilungen

- Universitäts-Augenklinik
- Forschungsinstitut für Augenheilkunde
- Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
- Institut für Humangenetik, Abteilung für Medizinische Genetik
- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Zentrum für Neurologie
- Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde ZMK

Seltene Erkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen

- Erbliche Netzhauterkrankungen
- Zapfendystrophien und Zapfen/Stäbchendystrophien
- Usher-Syndrom
- Stargardt'sche Maculadegeneration
- Beidseitige Optikusatrophien
- Seltene Glaukomerkrankungen



Sprecherin:
Frau PD Dr. **Dorothea Besch**
E-Mail: zsa@zse-tuebingen.de

Erbliche Netzhautdegenerationen

Die häufigste Erblindungsursache junger Erwachsener sind erbliche Netzhautdegenerationen, wie z.B. Retinitis pigmentosa (RP). Bisher wurden über 190 verschiedene Gene identifiziert, deren Mutationen für die unterschiedlichen Formen von erblichen Netzhauterkrankungen verantwortlich sind.

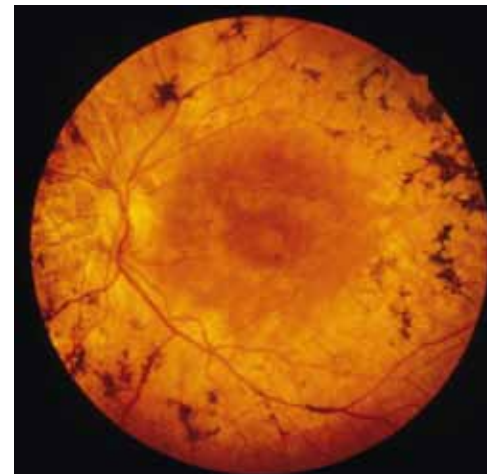
Eine spezialisierte Klinik für Patienten mit erblichen Netzhauterkrankungen wurde von Prof. Zrenner 1989 mit dem Ziel eingeführt

- bei der Suche nach den ursächlichen Genen dieser Erkrankungen zu helfen
- neue Methoden der Funktionsdiagnostik zu entwickeln
- Patienten eine eingehende Beratung anzubieten.

Die **interdisziplinäre Behandlung** erfolgt in enger Zusammenarbeit mit dem humangenetischen Institut in Tübingen und umfasst

- Klinische Diagnostik
- Funktionsdiagnostik
- Klinische Charakterisierung
- Selektion von Patienten für Therapiemaßnahmen
- Molekulargenetische Genotypisierung

Typischer Augenhintergrund bei Retinitis pigmentosa



Tunnelblick bei Retinitis pigmentosa



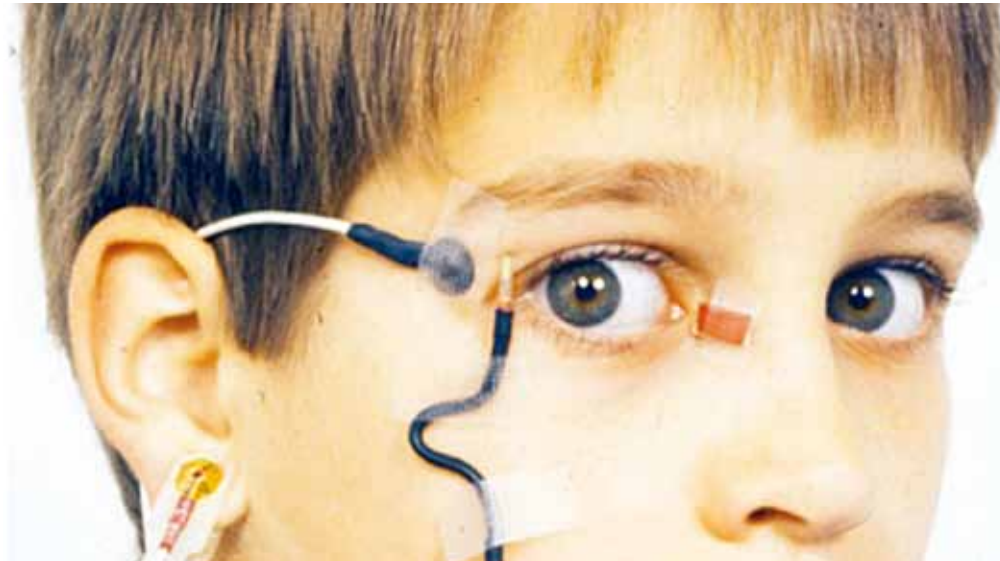
Funktionsuntersuchung bei degenerativen Netzhauterkrankungen

Ziel der klinischen Untersuchung ist es, die Funktion verschiedener visueller Übertragungswege mit Methoden der

- Psychophysik
- Elektrophysiologie und
- Bildgebung

Im Hinblick auf die Differenzierung zwischen den Krankheitsformen zu analysieren und das Verständnis über die pathologischen Mechanismen zu erweitern. Die interdisziplinäre Behandlung der Patienten umfasst die Autofluoreszenz, das OCT (optical coherence tomography), die skotopische Elektroretinographie (ERG), das photopische ERG, das multifokale ERG, die Elektrokulographie, die kinetische und statische Gesichtsfelduntersuchung, die Ableitung von visuell evozierten Potentialen und die Pupillographie.

Elektrofaden auf dem Auge zur Ableitung der elektr. Antwort nach Lichtreiz



Forschung

Die eng mit der Klinik verzahnte **Forschung** im Bereich erblicher Netzhauterkrankungen umfasst:

- Entwicklung neuer Therapiestrategien (Gentherapie, Neuroprotektion Elektrostimulation und Chip-Implantate für blinde Patienten)
- Entwicklung neuer klinischer Untersuchungsmethoden
- Identifizierung neuer Gene und Gene
- Entwicklung und Untersuchungen transgener Mausmodelle für Humanerkrankungen

Unsere Forschung in diesem Bereich wird seit 2005 unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und seit 2008 mit dem HOPE Projekt für seltene Erkrankungen, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (www.rd-hope.de). Das ermöglicht die Entwicklung eines großen Kooperations-Netzwerks mit anderen RP-Kliniken und molekulargenetischen Instituten.

Erbliche Netzhauterkrankungen - Rehabilitation

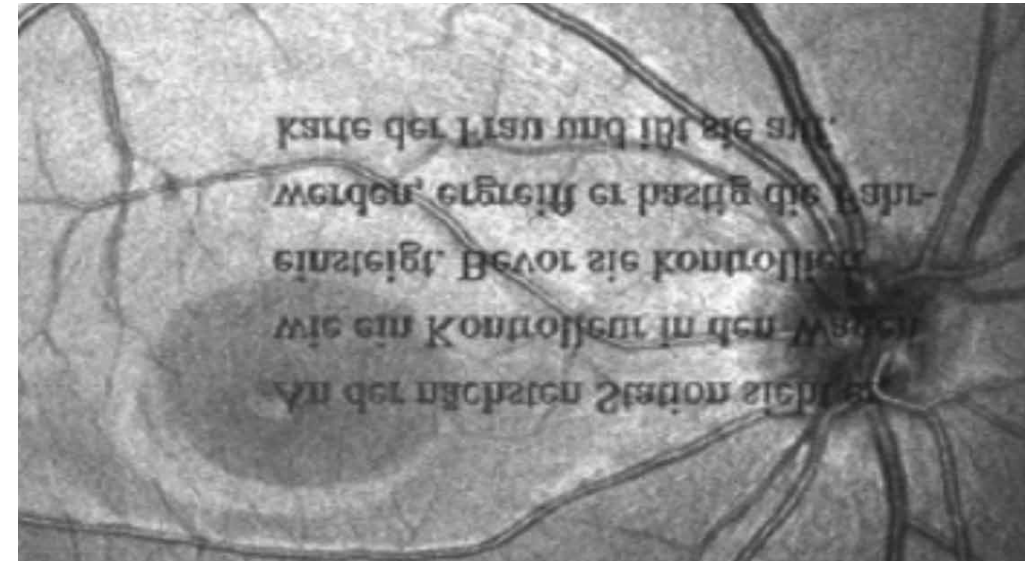
Die **interdisziplinäre berufliche Rehabilitation** der Patienten umfasst:

- Beratung
 - Abklärung der schulischen und beruflichen Eignung und Beurteilung des Grades der Behinderung
- Rehabilitation
 - Optimale Versorgung und Training zur Handhabung des Hilfsmittels und Computergestütztes spezifisches Lesetraining

Unsere **Forschung** im Bereich der Rehabilitation Sehbehinderter umfasst die Entwicklung weiterer Trainingsmethoden zur

- Optimierung der Lesefähigkeit
- Verbesserung der Orientierung

Mittels Scanning-Laser-Ophthalmoskopie kann der Augenhintergrund mitsamt dem darauf projizierten Lesetext direkt beobachtet werden: Patient fixiert mit seiner Fovea den Anfang des für den Untersucher auf dem Kopf stehenden Textes.



Seltene Formen von Schwerhörigkeit (Usher)

Die **interdisziplinäre Diagnostik und Behandlung** der Patienten wird durch ein Team aus Ophthalmologen, HNO-Ärzten und Genetikern garantiert und umfasst

- Klinische Diagnostik
- Klinische Charakterisierung
- Selektion von Patienten für Therapiemaßnahmen (implantierbare Hörgeräte, Cochlea Implant)
- Molekulargenetische Genotypisierung
- Autoimmuntestung

In der **Forschung** konzentrieren wir uns auf:

- Entwicklung neuer klinischer Untersuchungsmethoden
- Identifizierung neuer Genorte, Gene, Antigene
- Entwicklung und Untersuchungen transgener Mausmodelle
- Entwicklung molekularer Therapiestrategien (Gentherapie)
- Entwicklung pharmakologischer Therapiestrategien (Neuroprotektion)

Angeborene/erbliche Optikusveränderungen

Die **interdisziplinäre Diagnostik und Behandlung** umfasst

- Klinische Diagnostik
- Klinische Charakterisierung
- Identifizierung von „Plus“-Symptomatik
- Untersuchung von Patienten mit „Overlap“-Syndromen
- Molekulargenetische Genotypisierung

Die **Forschung** umfasst:

- Definition von Standards der interdisziplinären Diagnostik von beidseitigen angeborenen/erblichen Optikusatrophien
- Identifizierung neuer Mutationen
- Entwicklung symptombezogener Behandlungsstrategien

Seltene Glaukomformen (Kongenitales Glaukom und Axenfeld-Rieger-Syndrom)

Ein Team aus Ophthalmologen, HNO-Ärzten, Kinderärzten und Zahnärzten gewährleistet die **interdisziplinäre Behandlung** der Patienten und umfasst die

- Klinische Diagnostik (Disziplinen-übergreifend)
- Genetische Diagnostik (vor allem im Hinblick auf genetische Beratung)

Unsere **Forschung** konzentriert sich auf:

- Erfassung des Mutationsspektrums bekannter Gene
- Aufklärung des genetischen Risikos (Erbgänge, Penetranz, Genotyp-Phänotyp-Korrelation)
- Identifizierung neuer Genorte

Hypoplasie der Iris



Prognathie



Zentrum für Seltene Hauterkrankungen

Beteiligte Kliniken und Abteilungen

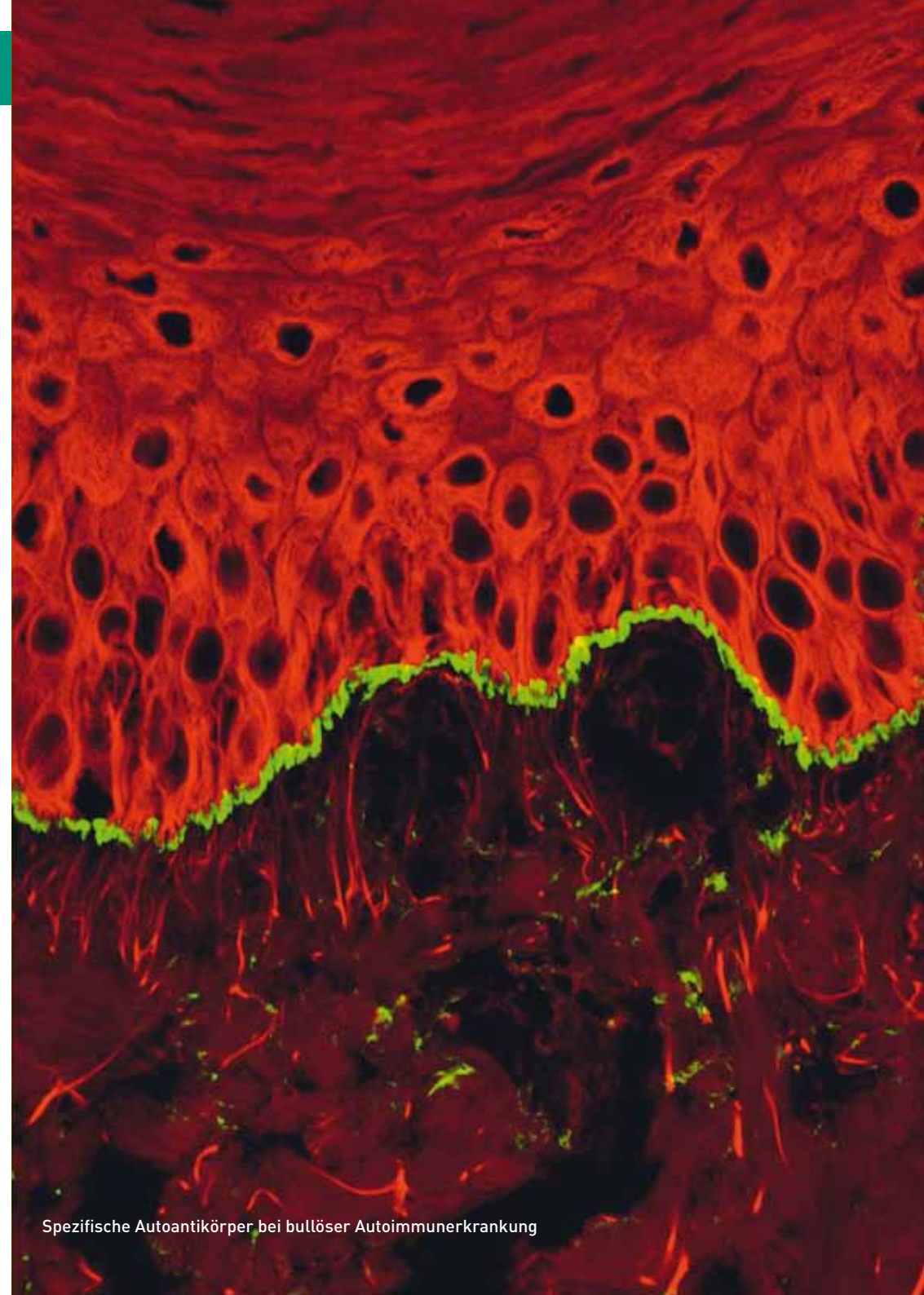
- Universitäts-Hautklinik
- Institut für Humangenetik, Abteilung für Medizinische Genetik
- Universitätsaugenklinik
- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Zentrum für Neurologie,
- Radiologische Universitätsklinik, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
- Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Prothetische Abteilung
- Innere Medizin II/Hämatologie Onkologie
- Institut für Pathologie

Seltene Erkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen

- Genetische Instabilität
- Ektodermale Dysplasie
- Schwere Hautfragilitäts-Syndrome
- Seltene Autoimmunerkrankungen
- Sklerodermie
- Mastozytose
- Kongenitale Melanozytäre Nävi



Sprecher:
Prof. Dr. **M. Berneburg**
E-Mail: zsh@zse-tuebingen.de



Spezifische Autoantikörper bei bullöser Autoimmunerkrankung

Genetische Instabilität

Definition

Erbliche Erkrankungen mit erhöhten Mutationsraten im Erbmaterial und damit erhöhtem Krebsrisiko und/oder vorzeitiger Alterung.

Die **Diagnostik** erfolgt durch die Universitätsaugenklinik in Kooperation mit der Medizinischen Genetik, der Universitätsaugenklinik und der Kinderklinik und umfasst eine klinische Diagnostik sowie eine genetische Diagnostik. Die genetische Diagnostik fokussiert auf Aspekte wie autosomal rezessive Erkrankungen, Reparaturkapazität, Komplementationsgruppen und Pränataldiagnostik.

Das ZSH fungiert für die Genetische Instabilität als Deutsches Referenzzentrum (XP). Unsere **Forschung** konzentriert sich auf Modelle für die genetische Instabilität, Präklinische Behandlungsstudien und Pathogenesestudien.



Xeroderma pigmentosum



Ektodermale Dysplasie

Definition

Erbliche Erkrankungen mit Störungen von mindestens zwei ektodermalen Strukturen wie Haut, Haare, Nägel, Zähne und Schweißdrüsen.

Die **Diagnostik** der Ektodermalen Dysplasie umfasst klinische und genetische Diagnostik. Genetisch unterschieden werden autosomal rezessive Formen, autosomal dominante Formen und X-Chromosomal rezessive Formen.

In der **Forschung** können wir auf die grösste Sammlung an Patienten in Deutschland zurückgreifen und fokussieren auf Pathogenesestudien und Therapiestudien.

Christ-Siemens-Touraine



Schwere Hautfragilitäts-Syndrome

Definition

Genetisch bedingte, manchmal tödlich verlaufende Erkrankungen die zur Ablösung oder Vernarbung von Haut und Schleimhäuten führen.

Die **interdisziplinäre Behandlung** erfolgt gemeinsam mit der Universitätskinderklinik und mit dem Universitätsklinikum Freiburg. Unsere **Diagnostik** beinhaltet Klinik, Molekulare Diagnostik, Ultrastruktur und Genetische Diagnostik.

Die schweren Hautfragilitäts-Syndrome fungieren in der **Forschung** als Modellkrankheiten für bullöse Genodermatosen. Dabei konzentrieren wir uns auf Stammzell-Therapie, präklinische Therapie und Pathogenesestudien. In Planung sind Stammzell-Therapiestudien.

Epidermolysis bullosa hereditaria



Seltene Autoimmunkrankheiten

Bullöse Krankheiten/Pemphigus & Pyoderma gangraenosum

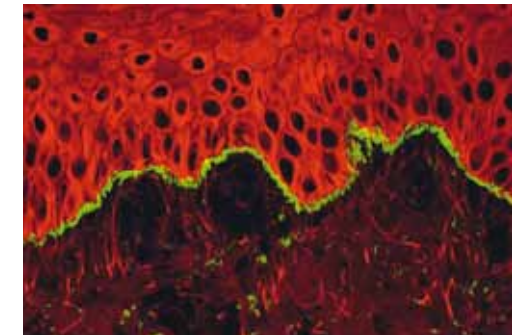
Definition

Immunologisch bedingte Erkrankungen, die entweder zur Ablösung der Haut oder zur tiefreichenden Zerstörung der Haut führen.

Interdisziplinäre Behandlung: Die Patienten werden klinisch, molekular und immunologisch diagnostiziert.

Die **Forschung** im ZSH verwendet Modelle autoimmun-bedingter Hauterkrankungen mit einem klaren Fokus auf eine Translation zur humanen Erkrankung, insbesondere in Hinblick auf die Entwicklung neuer Immuntherapien.

Spezifische Autoantikörper bei bullöser Autoimmunerkrankung



Sklerodermie

Definition

Seltene, oft schwere Erkrankung, die durch Sklerosierung von Haut, Gefäßen und inneren Organen gekennzeichnet ist.

Patienten mit Sklerodermie werden mittels klinischer und molekularer Diagnostik sowie Labordiagnostik untersucht.

Unsere **Forschung** fokussiert auf:

- Pathogenesestudien
- Therapiestudien mit UVA-1, Rheologika und immunmodulatorischen Substanzen

Systemische Sklerodermie



Mastozytose

Definition

Exzessive Vermehrung von Mastzellen in Haut, Knochenmark, aber auch Milz, Leber oder Gastrointestinaltrakt. Symptome durch Organinfiltration und/oder Freisetzung von Mastzellmediatoren, bedrohlich bei maligner Verlaufsform und besonders schwer verlaufenden Anaphylaxien.

Die **Diagnostik** der Mastozytose erfolgt in der Allergologie der Universitätshautklinik in Zusammenarbeit mit der Inneren Medizin II, der Kinderheilkunde I und dem Institut für Pathologie. Sie beinhaltet eine klinische Diagnostik und eine molekulare Diagnostik in Hinsicht auf Mutationen im c-kit-Rezeptor.

Unsere Forschung konzentriert sich auf folgende Aspekte:

- Studien zu Epidemiologie und Lebensqualität
- Pathogenesestudien human
- Modell Krankheiten
- Therapiestudien



Mastozytose



Kongenitale Melanozytäre Nävi

Definition

Pigmentmale, die sich spätestens im Neugeborenenalter manifestieren, proportional im Größenwachstum mitentwickeln und ein deutlich erhöhtes Risiko für ein malignes Melanom aufweisen.

Unser **diagnostisches Vorgehen** ist eingebunden in das Netzwerk Kongenitale melanozytäre Nävi und neurokutane Melanose und beinhaltet klinische und molekulare Diagnostik.

Wir führen **Therapiestudien** zu

- Totalexzision kongenitaler melanozytärer Nävi
- Hautersatz
- Longitudinale Therapiestudien durch.

Kongenitale Nävi vor und nach Therapie



Zentrum für Seltene kongenitale Infektionserkrankungen

Beteiligte Kliniken und Abteilungen

- Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruserkrankungen
- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung Neonatologie
- Universitäts-Frauenklinik
- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Neuropädiatrie
- Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
- Universitäts-Augenklinik
- Radiologische Klinik, Bereich Pädiatrische Radiologie
- Radiologische Klinik, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Seltene Erkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen

- Kongenitale, symptomatische CMV-Erkrankung des Neugeborenen



Sprecher:
Dr. Rangmar Goelz
E-Mail: zski@zse-tuebingen.de



Sprecher:
Prof. Dr. Klaus Hamprecht
E-Mail: zski@zse-tuebingen.de

Kongenitale, symptomatische Cytomegalovirus (CMV)-Infektion CMV-Erkrankung des Neugeborenen

Schädigungslokalisation: ZNS, Knochenmark, Augen, Gehör, Leber, innere Organe

Die **Interdisziplinäre Behandlung** der Neugeborenen umfasst virologische Diagnostik, Therapiemonitoring, Viruscharakterisierung, Resistenzabklärung. Das Institut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruserkrankungen ist auch Konsiliarlabor des Robert Koch Institutes für kongenitale CMV-Infektion in Deutschland. Die klinische Diagnostik erfolgt durch die Neonatologie und Frauenklinik. Die antivirale Therapie wird durch die Neonatologie durchgeführt. Neuropädiatrie und Entwicklungsneurologie koordinieren die Langzeitbetreuung (Hören, Sehen, CMV-Ausscheidung).

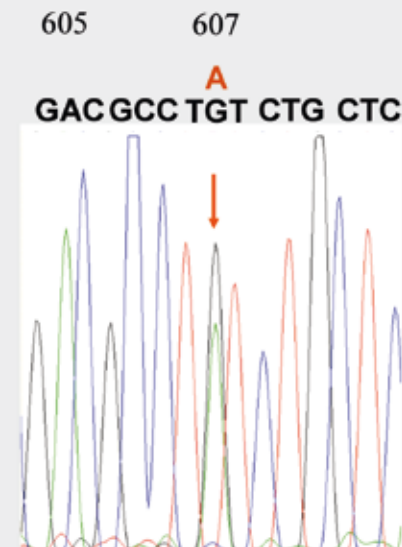
Forschung

- Zur Zeit läuft in Tübingen eine epidemiologische Studie zur CMV-Infektion während der Schwangerschaft an der die Virologie, Frau-

enklirik, Neonatologie und Neuropädiatrie beteiligt sind.

- Ebenfalls in der Durchführung ist eine multizentrische internationale klinische Studie zur intrauterinen Therapie der fetalen CMV-Infektion (Frauenklinik, Virologie, Neonatologie).
- Weitere gemeinsame Studien der Virologie und Neonatologie sind:
 - Virologische Studien zur Methodik der CMV-Detektion und Virusinaktivierung in Körpersekreten, z.B. Muttermilch (Virologie und Neonatologie Tübingen)
 - Klinische Studien zu Inzidenz, Verlauf und Prävention der CMV-Infektion Frühgeborener durch Muttermilch (Virologie und Neonatologie Tübingen)
- Eine internationale multizentrische Phase-2-Studie zur Behandlung der kongenitalen CMV-Infektion (PEDIGAN) wurde bei der Europäischen Union beantragt.

Erstmaliger Nachweis einer Virostatikaresistenz bei einem Kind mit kongenitaler CMV-Infektion (Hamprecht et al., submitted)
Eine Mutation im viralen UL97-Gen induziert die Medikamentenresistenz



Sequencing of UL97:

Confirmed RFLP analysis.

Excluded UL54 mutation

Materials: Urine, eye, throat

All mutant strains: 489 CCG; 598 GGC
Wt blood strain: 489 CCG; 598 GGC

Zentrum für Seltene genitale Fehlbildungen der Frau

Beteiligte Kliniken und Abteilungen

- Universitäts-Frauenklinik
- Institut für Humangenetik, Abteilung für Medizinische Genetik
- Innere Medizin IV, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
- Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Universitäts-Kinderklinik
- Institut für Pathologie
- Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie

Seltene Erkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen

- Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKH-Syndrom)
- Partielles/Komplettes Androgeninsensitivitätssyndrom (p/cAIS)
- Isolierte Vaginalaplasie
- Genitale Doppelbildungen
- Zervixhypoplasien



Sprecherin:
PD Dr. **Sara Brucker**
E-Mail: zsgf@zse-tuebingen.de

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKH-Syndrom)

Definition

kongenitale Vaginal- und Uterusaplasie

Inzidenz: 1:4000 bis 5000

Klinische Manifestation

- primäre Amenorrhö
- Geschlechtsverkehr kaum möglich
- 30–40% assoziierte Fehlbildungen der Nieren- und ableitenden Harnwege
- 10–20% skelettale Fehlbildungen

Weitere Befunde

- in der Regel normales Hormonprofil, ovulatorischer Zyklus
- normaler weiblicher Phänotyp (sekundäre Geschlechtsmerkmale)
- Genetik: 46XX, unauffällig
- häufig Leistenbruchoperationen in der Kindheit

Die **interdisziplinäre Betreuung und Behandlung** erfolgt durch ein spezialisiertes Team aus Gynäkologen, Kollegen der Psychosoma-

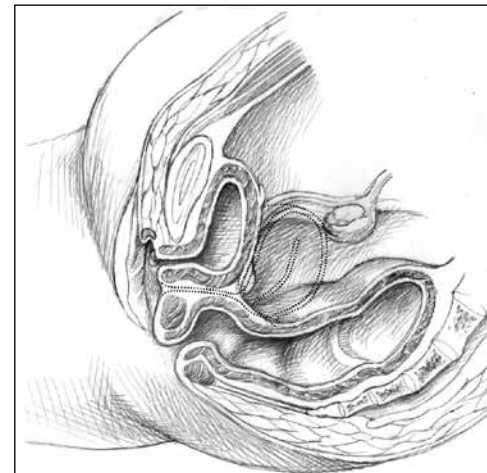
tik, Genetikern u.a. und umfasst im Einzelnen folgende Punkte:

- laparoskopische Neovaginaanlage
- prä- und postoperative Spezialsprechstunde inklusive psychosomatischer Betreuung
- ggf. endokrinologische oder genetische Beratung
- Information und Austausch über www.neovagina.de
- Selbsthilfetag

Die **Forschung** erfolgt in nationalen und internationalen Verbänden und richtet sich auf

- Erforschung von genetischen bzw. epigenetischen Ursachen des MRKH-Syndroms
- Beschreibung von Subgruppen (anatomisch-histologisch) zur Optimierung der Diagnostik und operativen Therapie (Algorhythmus-Entwicklung)
- Bildgebendes Langzeit-Follow-Up der Beckenstrukturen
- Psychosomatische Evaluation und klinische Leitfadententwicklung

Vaginal- und Uterusaplasie schematisch



MRKH-Syndrom: Laparoskopischer Befund



Komplettes Androgeninsensitivitätssyndrom (cAIS)

Definition

Androgeninsensitivität aufgrund Androgenrezeptordefekt, früher testikuläre Feminisierung

Inzidenz: Ca. 1:25000

Klinische Manifestation

- primäre Amenorrhö
- „hairless women“, fehlende oder deutlich reduzierte Pubesbehaarung
- ggf. androgyner Körperbau
- Geschlechtsverkehr erschwert oder überhaupt nicht möglich

Weitere Befunde

- Genetik: 46XY
- häufig atypische Lage der Gonaden (Hoden)
- häufig Leistenbruchoperationen in der Kindheit (Leistenhoden)
- keine assoziierten Malformationen
- familiäre Häufung

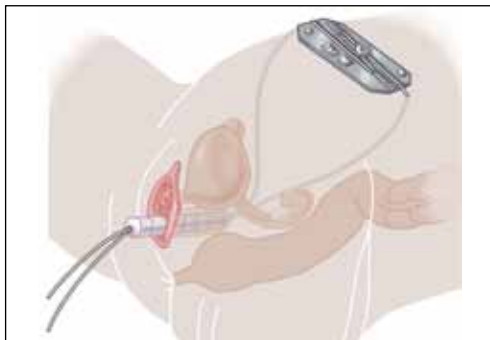
Die **interdisziplinäre Betreuung und Behandlung** erfolgt durch ein Team aus Gynäkologen, Kollegen der Psychosomatik, Genetikern, pädiatrischen Endokrinologen u.a. und umfasst im Einzelnen folgende Punkte:

- laparoskopische Neovaginaanlage
- prä- und postoperative Spezialsprechstunde inklusive psychosomatischer Betreuung
- endokrinologische und genetische Beratung
- Information und Austausch über www.neovagina.de
- Selbsthilfetag

Die **Forschung** erfolgt in nationalen und internationalen Verbänden und richtet sich auf

- Optimierung der operativen Therapien und interdisziplinären Betreuung der Patientinnen
- Erforschung der Malignomrate (Gonaden)
- Netzwerkbildung

Neovaginaanlage – schematisch



Genitale Doppelbildungen, isolierte Vaginalaplasie u.a.

Klinische Manifestation

- Dysmenorrhö, Blutungsstörungen
- Unterbauchschmerzen
- Ggf. Hämatometra, Hämatokolpos
- Geschlechtsverkehr erschwert oder überhaupt nicht möglich
- Primäre Sterilität, rez. Aborte

Weitere Befunde

- häufig assoziierten Malformationen der Nieren und ableitenden Harnwege
- familiäre Häufung

Die **interdisziplinäre Betreuung und Behandlung** erfolgt durch ein Team aus Gynäkologen, Kollegen der Psychosomatik, Endokrinologen

u.a. und umfasst im Einzelnen folgende Punkte:

- laparoskopisch operative Therapie
- prä- und postoperative Spezialsprechstunde inklusive psychosomatischer Betreuung
- Betreuung in der Kinderwunschsprechstunde
- ggf. endokrinologische oder genetische Beratung

Die **Forschung** erfolgt in nationalen und internationalen Verbänden und richtet sich auf

- Optimierung der operativen Therapien zum Organerhalt
- Entwicklung von klinischen Klassifikationen
- Leitlinienerstellung zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen

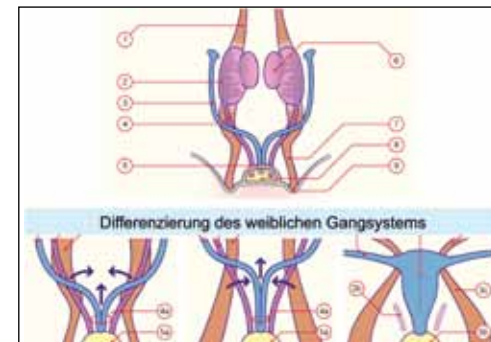
Uterus bicornis



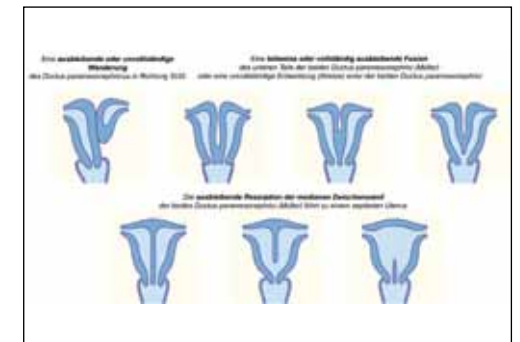
Uterus duplex



Embryologische Entwicklung des inneren Genitale



Fehlentwicklung des weiblichen inneren Genitale





Universitätsklinikum Tübingen
Behandlungs- und Forschungszentrum
für Seltene Erkrankungen (ZSE-Tübingen)

Calwerstr. 7
D-72076 Tübingen
Telefon: 07071-2985170
E-Mail: info@zse-tuebingen.de

Sprecher Prof. Dr. med. O. Rieß
Telefon: 07071-29-76458

Geschäftsführer Dr. H. Graessner
Telefon: 07071-29-72285

Spendenkonto
Universitätsklinikum Tübingen
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
Blz 600 501 01 Kto 7477 5037 93
Verwendungszweck: D.30.03760 – ZSE