



Holly liebt die Schule, wie es vielleicht nur Sechsjährige können. Aber sie braucht einen Rollstuhl oder eine Gehhilfe, um hinzukommen. Sie wurde mit Glutarazidurie vom Typ 1 geboren, so dass ihr ein wichtiges Enzym fehlt. Dadurch werden bestimmte Aminosäuren nicht abgebaut. Diese reichern sich im Gewebe an, auch im Gehirn, was nicht nur die Motorik beeinträchtigen kann.



Jake genießt es zu schwimmen. Er mag Wasser und Musik, scheut Fremde nicht, braucht aber Hilfe bei vielen alltäglichen Dingen. Jake leidet unter dem Angelman-Syndrom, das im Alter von sieben Jahren diagnostiziert wurde: Ein Defekt auf dem mütterlichen Chromosom 15 vermindert seine kognitiven und psychischen Fähigkeiten. Auch Bewegung sowie Artikulation sind in Mitleidschaft gezogen.



Maddox ist hier zwei Jahre alt. Bei seiner Geburt brach er sich Rippen, beide Handgelenke und wirkte entsetzlich klein. Nach zehn Tagen diagnostizierten die Ärzte Hypophosphatase, eine Stoffwechselerkrankung der Knochen – die Mehrzahl der früh Betroffenen wird keine fünf Jahre alt. Ihm halfen Injektionen im Rahmen einer klinischen Studie. Foto: www.sanebutliferecent.org.uk

Ein Tag nachdem ein Pries-ter an sein Bett gekommen war, ihm die Sterbesakramente gespendet und David Fajgenbaum sich bereits vom Leben verabschiedet hatte, schlug das Medikament an. Seine Krankheit hatte den amerikanischen Medizinstudenten schon zweimal fast umgebracht, weitere Attacken standen ihm allerdings noch bevor. Angefangen hatte es zoro damit, dass er nachts im Schlaf extrem schwitzte.

Morgens kam Fajgenbaum dann kaum aus dem Bett, Appetit hatte er keinen mehr und war ständig müde. Nach zwei Wochen konnte sich der zuvor durchtrainierte Mann nur noch schwer auf den Beinen halten; auf seinem Oberkörper traten Blutgefäße hervor, die Lymphknoten schwellen an. Nachdem er mit letzter Kraft eine Prüfung geschrieben hatte, schleppte sich Fajgenbaum hinüber in die Notaufnahme. Das Ergebnis der Untersuchung war niederschmetternd: „Ihre Nieren, Ihre Leber und Ihr Knochenmark gehen in die Knie. Und wir wissen nicht, warum“, sagten die Ärzte.

Inzwischen ist Fajgenbaum Anfang 30, Assistenzprofessor für seltene Erkrankungen an der University of Pennsylvania, in Philadelphia, und er kennt die Ursache seiner Verwandlung vom Sportler zum Wrack: Morbus Castelman. Eine Krankheit, an der in den Vereinigten Staaten weniger als 8000 Menschen leiden. Der Mediziner empfängt Besucher in seinem Büro, das fünf Stockwerke über der Notaufnahme liegt, in der sein Kampf gegen das rätselhafte Leiden begonnen hatte. Bis heute führt er ihn fort – als Arzt, Wissenschaftler und Patient. Mit beachtlichem Erfolg. In Zusammenarbeit mit Kollegen und einer Pharmafirma erreichte er so gar, dass ein erstes Medikament zugelassen wurde. Fajgenbaums Geschlecht ist jedoch nicht nur für Leidensgenossen wichtig, sie könnte darüber hinaus als Leitfaden dienen, um Menschen zu helfen, die an seltenen Erkrankungen leiden. Und das sind keinesfalls wenige.

Zwar befindet eine seltene Erkrankung nach der Definition der EU höchstens einen von 2000 Menschen. Weil es aber mehr als 7000 solcher Krankheiten gibt, sind es viele Betroffene: deutschlandweit mehr vier Millionen, in der EU bis zu dreißig Millionen, und nur für etwa jeden Zehnten existiert eine spezifische Therapie. Meist handelt es sich um genetisch bedingte Leiden, die früh in Erscheinung treten und chronisch verlaufen. Mit der richtigen Diagnose fangen die Probleme aber erst an, denn sich ein Gesundheitssystem stellen muss: Wie lassen sich seltene Erkrankungen besser erkennen? Was kann die Forschung beitragen und wie kosteneffektiver arbeiten? Das Geld im Medizinsystem ist schließlich begrenzt, das ist nicht nur den Ökonomen bewusst. In Fajgenbaums Fall wurde sein fitter Körper zum Ballon. Flüssigkeit lagerte sich ein, das Gehirn arbeitete langsamer. Die Diagnose erhielt er elf Wochen nach den ersten Symptomen. Zunächst tippten die Ärzte auf Pfeiffersches Drüsenfieber, aber im Blut fand sich keine Spur einer akuten Infektion mit Epstein-Barr-Viren. Doch Krebs? Ein bösartiges Lymphom schied nach einer Knochenmarkspunktion ebenfalls als Erklärung aus. Antikörper, die auf eine Autoimmunkrankheit wie etwa Lupus erythematoses hinweisen würden, suchte man vergebens. Erst als Ärzte in seiner Heimatstadt sich einen der Lymphknoten vornahmen und eine Probe an die Mayo-Klinik in Minnesota schickten, fand man typische Veränderungen. Der Assistent, der die Diagnose überbrachte, sagte: „Sie haben Morbus Castelman. Aber ich habe keine Ahnung, was das ist.“ Dieses 1954 vom Pathologen Benjamin Castelman beschriebene Leiden

wird inzwischen als eine Mischform aus Autoimmunerkrankung Krebs und Entzündung angesehen. Fajgenbaum durchforstete sofort das Internet, auch er hatte noch nie davon gehört. Was er fand, versetzte ihn in Angst und Schrecken. Bei Wikipedia hieß es damals, nur jeder Fünftel überlebe die ersten fünf Jahre nach der Diagnose. Heute weiß man, dass es zwei Drittel der Patienten sind. Fehlinformation und mangelnde Kenntnis unter Ärzten, beides sei bei seltenen Krankheiten häufig, sagt Fajgenbaum. Sieben Jahre dauert es durchschnittlich, bis ein Patient seine Diagnose erhält. Vier von zehn Patienten werden mindestens einmal falsch eingestuft oder falsch therapiert.

Nach zwei weiteren Schüben und einer Vielzahl an Medikamenten, welche die Krankheit notdürftig in Schach hielten, überschüttete Fajgenbaum einen der weltweit führenden Castelman-Experten mit Fragen: Warum greift mein Immunsystem meine Zellen an? Welche Immunzellen stecken dahinter, und was läuft in ihnen falsch? Was setzen sie frei? Aber auch der erfahrene Frits van Rhee konnte dies nicht beantworten, so beschloss Fajgenbaum, sich selbst zu kümmern und den Rest seines Lebens dieser Krankheit zu widmen. Er begann zu sammeln, wer zu Morbus Castelman forschte und was man bereits darüber wusste. „Die Forschung war nicht ineffizient, Forscher ar-

beiten nicht zusammen“, fasst der Mediziner errüchert zusammen. In den verschiedenen Labors führte man deshalb immer wieder ähnliche Experimente durch. Um derartige Organisationsprobleme zu lösen, studierte Fajgenbaum Betriebswirtschaft und rief zusammen mit Frits van Rhee das Castelman Disease Collaborative Network (CDCN) ins Leben. Mit dem Ziel, die Forschungslandschaft zu vernetzen und die Aufmerksamkeit der Beteiligten darauf zu lenken, was wichtig ist, um das Syndrom zu verstehen und zu behandeln. Fajgenbaum schrieb Tausende von E-Mails, führte Hunderte Telefonate und schaffte es, 32 Forscher aus acht Ländern für seinen wissenschaftlichen Beirat zu gewinnen. Und anhand der Antworten auf die einfache Frage „Was muss die Wissenschaft tun, um in der Behandlung voranzukommen?“ arbeitete das Netzwerk eine Agenda aus. Zuerst, waren sich die Wissenschaftler einig, müsse man sich auf Kriterien einigen, um die Erkrankung zweifelsfrei zu identifizieren. Bis dato redeten Ärzte oft aneinander vorbei und meinten verschiedene Dinge, wenn sie von Morbus Castelman sprachen. Dafür brauche es eine Biobank, in der die Blutproben und Lymphknotenpräparate gesammelt wurden, das sei der zweite Schritt. Und drittens müsse man ein internationales Register von Patienten-

registern bezahlen, hat Diagnosekriterien erarbeitet, eine Biobank eingerichtet. Mit dem Medikament Silusimab, das als Interleukin-6-Hemmer den Sturm der Botenstoffe abfangen soll, ist ein erstes Mittel zugelassen und ein zweites könnte bald folgen. Derzeit wird das Präparat Sirolimus erprobt, das zum Beispiel nach Transplantationen eingesetzt wird, um die Abwehrreaktionen zu bremsen. Castelman-Patienten erhalten es nun unter anderem, damit in die Lymphknoten keine Blutzellen einwandern und T-Lymphozyten „gehemmt“ werden. Fajgenbaum testet es seit 2014 an sich selbst, bis ihm schlägt diese Therapie an. Die Patienten und ihre Bedürfnisse prägen die Arbeit des Forschungsnetzwerkes. Wie, das lässt sich auf dem alljährlichen „Castelman Patient Summit“ beobachten. Dieses Mal fand das Treffen im gläsernen Neubau des Universitätsklinikums in Philadelphia statt – spiegelnde Böden, Rolltreppen und riesige Bildschirme, auf denen Mediziner und Forscher der Klinik ihre Erfolgsgeschichten erzählen, darunter der weltbekannte Diabetologe Arthur Rubenstein. Aus ganz Nordamerika, aber auch aus Europa waren Betroffene Mitte September angereist und erzählten sich, auf bunten Sofas sitzend, ihre Krankengeschichten. In einer Runde berichtete beispielsweise ein Brit, während der Therapie habe ein Virus sein Gehirn befallen, was ihm die Intensivstation eingebracht hätte. „Oh my God“, stammelte eine an der gleichen Form erkrankte Amerikanerin entsetzt. Es gab aber auch hoffnungsvollere Töne – und Unarmungen, die davon zeugten, dass viele der Patienten sich seit langem kennen und reger über ihre Krankheit austauschen. Wer wollte, konnte sich Blut abnehmen lassen, damit die Biobank um eine weitere Probe anwächst. Nach ihren Vorträgen freuten sich Experten wie Dustin Shilling oder Frits van Rhee über ein zweitemaliges, hilft zum Beispiel Christine Mundlos. Die Ärztin ist Loisin bei der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen, kurz ACHE, dem deutschen Dachverband der Patientenvereine und Selbsthilfegruppen. Sowohl Klein als auch Mundlos würden sich wünschen, dass Klinik, Forschung und Industrie noch enger zusammenarbeiten. Seit 2000 existieren in Europa immerhin Gesetze, die eine Zulassung von Medikamenten erleichtern. Hersteller, die einen neuen

Wirkstoff gegen eine seltene Krankheit auf den Markt bringen wollen, müssen die Gebühren für die Zulassung nicht bezahlen und erhalten für zehn Jahre ein Exklusivrecht. Außerdem kann der Anspruch an die Studien nicht so hoch sein wie bei herkömmlichen Medikamenten. Denn einerseits fällt es schwer, Betroffene dafür zu finden, andererseits sind Studien mit vielen Probanden teuer. Und wenn letztlich nur wenige hundert oder tausend Patienten das Medikament bekommen, decken sich die Ausgaben nicht mit den Einnahmen. An der Zulassungsstudie von Silusimab für Morbus Castelman nahmen nur 79 Patienten teil. Seit der neuen Gesetzgebung sind in der EU mehr als achtzig Medikamente für seltene Erkrankungen zugelassen worden. Dieser Boom hat allerdings seine Kehrseiten. Ein zusätzlicher Nutzen vieler Medikamente ist schwer zu quantifizieren oder einfach nicht besonders groß. Auch scheinen Kosten und Nutzen nicht immer in einem ausgewogenen Verhältnis zu stehen, und manche Substanzen kosten zwar Hunderttausende von Euro, helfen aber trotzdem kaum. Das Pharmainternehmen die Sonderkonditionen munter zweckentfremden, ist ein weiteres Problem. Zum Beispiel, wenn sie diese für Krankheiten nutzen, die in Europa zwar selten, weltweit jedoch recht häufig sind. Damit lässt sich etwa erklären, wa-

rum zwei neue Tuberkulose-Medikamente mit einer Sonderlizenz zugelassen wurden. Ebenso fragwürdig ist, was im Bereich der Onkologie geschieht, wenn Unterguppen von Krebskranken gebildet werden, die so klein sind, dass die Kriterien für medizinische Seltenheit greifen. Salami Slicing nennen die Gesundheitsökonom das. „Pharmafirmen sind mit wenigen Ausnahmen gewinnorientierte Wirtschaftsunternehmen“, sagt Matthias Graf von der Schulenburg, der das Center for Health Economics Research in Hannover leitet. Dass diese die Regelungen nutzen, um Gewinn zu machen, damit müsse man rechnen und gegebenenfalls auf nationaler Ebene gegensteuern. Manche Wirtschaftsexperten kritisieren bereits das Geld, welches in die Erforschung der seltenen Erkrankungen fließt, könnte anderswo nützen. Es mehr Menschen, wenn man weiter an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Darmkrebs forscht? Diese Frage ist nicht so einfach zu beantworten, denn in der medizinischen Forschung zeigt sich ein Nutzen nur selten sofort. Wer sich Erkrankung – insbesondere seltener, genetischer – widmet, lernt so einiges über molekulare Schaltkreise des Körpers und findet vielleicht Mechanismen, die erst Jahrzehnte später in einer Therapie münden. Wie komplex und weitreichend die Zusammenhänge sein können, veranschaulicht ein weiteres Beispiel aus Amerika.

Dort kümmerte sich der Kinderarzt Ogen Bruton Anfang der 1950er Jahre um einen seltsamen Patienten. Ein Achtjähriger erkrankte alle paar Wochen an einer Lungenentzündung, und nach einer Blutuntersuchung stellte Bruton fest, dass dem Jungen die gemeinhin als Antikörper bekannten und für die Immunabwehr essentiellen Gammaglobuline fehlten. Vierzig Jahre nachdem diese Brutonsche Agammaglobulinämie entdeckt worden war, stellte sich ein Defekt auf dem X-Chromosom als Ursache heraus. Das betroffene Gen enthält den Baustein für ein Enzym, das Proteine mit einer Phosphatgruppe bestückt, um sie zu aktivieren. In Normalfall reguliert diese Tyrosinkinase in B-Lymphozyten, wie häufig sich die Immunzellen teilen, wie schnell sie reifen und wie viele Antikörper sie freisetzen. Ihr Ausfall, der bei Patienten mit der Brutonschen Krankheit zu gravierenden Problemen führt, half später tatsächlich, eine Behandlung gegen Krebskranken zu entwickeln. Weil Bruton seinen Patienten einst genau beschrieben hatte, erkannten Mediziner Jahrzehnte danach, wo sie ansetzen könnten, um eine überaktive Tyrosinkinase zu stoppen. Die sorg bei bösartigen B-Lymphomen für Ärger, jetzt gilt der hemmende Wirkstoff Ibrutinib als bewährtes Gegenmittel. Je weiter die Erforschung seltener Erkrankungen fortschreitet, desto mehr zeigt sich, dass es ziemlich viele sind.



Natalia ist eine begeisterte Tänzerin, doch das Patau-Syndrom schränkt ihre Gesundheit ein. In ihren Zellen ist das Chromosom 13 doppelt vorhanden, aber sie erlbe noch ein Stückchen extra: Es ist eine partielle Trisomie 13, die in jedem Fall anders ausgeprägt sein kann.



Heidi schläft gerne in Kleider der Disney-Prinzessinnen und lackiert ihre Fingernägel. Aber ihre Gelenke sind überbeweglich und schmerzen, weil das Ehlers-Danlos-Syndrom vom Typ 3 ihr Kollagen verändert. Die erste von zig Operationen erfolgte im Alter von acht Monaten.



Isobel und Abigail fordern als identische Zwillinge mit Trisomie 21, dem Down-Syndrom, die natürliche Wahrscheinlichkeit heraus: 1 zu zwei Millionen. Sie entwickeln sich langsamer als andere Kinder, und ihr Sprachvermögen ist schlechter, doch ihre Fröhlichkeit steckt alle an.



Tomos wurde mit Spina bifida geboren, einer Neuralrohrbildung, und zwar der schweren Form Meningomyelozele. Durch einen Wirbelsäulenspalt konnte das Rückenmark nach außen dringen; der Achtjährige ist innerhalb der Taille gelähmt, sitzt im Rollstuhl und spielt Fußball.



Matthew wurde mit seiner Zwillingsschwester in der 26. Woche geboren. Beide zart, doch er war besonders anfällig für Infekte und hatte Atemprobleme. Mit knapp einem Jahr wurde Morbus Crouzon bei ihm festgestellt, seine Schädelknochen verknöcherten vorzeitig.



Isobel leidet an den Folgen einer Gehirnentzündung im Kleinkindalter, verursacht von Herpes simplex-Viren. Sie ist Epileptikerin, stumm, autistisch, hört schlecht: ein Schlaganfall verletzte ihr Gehirn, was sie zusätzlich einschränkt. Disney-Filme schaut sie mit den passenden Puppen.

## Sind so große Augen

Mit Isaac, dem Sohn der britischen Fotografin Ceriwen Hughes, fing alles an. Sie startete das Selbsthilfeprojekt „Same but different“ auch aus persönlichen Gründen: Isaac ist vom Möbius-Syndrom betroffen, einer seltenen Erkrankung, die unter anderem die Mimik erschwert und das Gesicht maskenhaft erscheinen lässt. Immer wieder störten sich die Leute an seinem Aussehen und seinem Verhalten, und über die Jahre hinweg traf Hughes viele Eltern, die Ähnliches erleben, weil ihre Kinder eben anders waren.

Um der Ablehnung und den Vorurteilen etwas entgegenzustellen, setzt die Fotografin auf ihr Können. Sie will den Blick auf den Menschen hinter der Behinderung lenken. So in etwa geht ihre Geschichte, jetzt nachzulesen auf der Website zum „Rare Project“, das mit beeindruckenden Kinderporträts auf seltene Erkrankungen aufmerksam macht. Die Bilder sind in Ausstellungen zu sehen – und eine Auswahl auf dieser Doppelseite. Ohne selbst das Wort zu ergreifen, treten die Betroffenen damit für sich selbst ein, und sie werden zu Botschaftern für andere.

Zu sehen sind auch inszenierte Krankenhausezzen (unter dem Menüpunkt „Rare Beauty“), aber es sind vor allem die fragenden Kinderaugen, die ersten oder verschnitzten Gesichter, die einen nicht mehr loslassen. Wer die Texte dazu liest, versteht schnell, dass Familien unendlich viel Kraft, Hoffnung, Geduld, Liebe sowie Unterstützung brauchen, um sich den Herausforderungen und Schwierigkeiten zu stellen, wenn ein seltenes Syndrom einmal diagnostiziert ist. Am schlimmsten ist für die meisten Eltern jedoch die Zeit der Ungewissheit, in der ihnen niemand sagen kann, woran ihr Kind eigentlich leidet. *sts*

**Wettere Informationen:**  
www.sanebutliferecent.org.uk