

# Wenn das Diagnose-Puzzle in der Kinderarztpraxis nicht aufgeht – wann eine Seltene Erkrankung in Betracht gezogen werden sollte

Anne C. Harttrampf und Lorenz Grigull

## Der Großteil der Seltenen Erkrankungen (SEs) manifestiert sich im Kindes- und Jugendalter

Basierend auf einer Analyse von epidemiologischen Daten anhand der Datenbank Orphanet ist anzunehmen, dass sich mindestens zwei Drittel der SEs (69,9%) ausschließlich im Kindesalter manifestieren, weitere 18,2% sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter. Nur eine Minderheit von 11,9% der SEs treten dagegen ausschließlich im Erwachsenenalter auf. Die geschätzte globale Prävalenz von SEs liegt zwischen 3,5 und 5,9%, wobei Krebserkrankungen, Infektionen und Vergiftungen nicht berücksichtigt wurden (1). Daraus abgeleitet ergibt sich für Deutschland, dass bei 750.000 bis 1.000.000 Kindern und Jugendlichen mit dem Vorliegen einer SE zu rechnen ist. Für die universitäre Pädiatrie in Deutschland wurde in zwei Publikationen gezeigt, dass bis zu 60% der stationären Patient:innen eine SE-Diagnose aufwiesen. Dem steht jedoch gegenüber, dass bislang keine gesicherten Daten über die Prävalenz der „nicht gestellten SE-Diagnosen“ in der Pädiatrie existieren, also über Betroffene, welche klinische Symptome beispielsweise im Rahmen einer hereditären Seltenen Erkrankung aufweisen, ohne dass diese bislang sicher diagnostiziert werden konnte; solche Fälle können in der ICD nicht verschlüsselt werden und sind somit im Kontext der SEs weitgehend nicht erfasst. Die geschätzte Gesamtprävalenz dieser Patient:innen beträgt an den deutschen Uni-Kinderkliniken ca. 15.000 Kinder pro Quartal (2). Die Pädiatrie besitzt somit als Fachdisziplin eine herausragende Bedeutung für Diagnostik, Therapie und Versorgung von Betroffenen mit SEs, welche oftmals chronische Krankheitsverläufe aufweisen und mit belastenden, komplexen Anforderungen an Gesundheitssystem und Versorgungsstrukturen konfrontiert sind.

## Die Suche nach der Diagnose – eine wichtige, aber nicht die einzige Aufgabe eines Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSE)

In der äußeren Wahrnehmung stellen ZSEs in der Regel vor allem Anlaufstellen für Patient:innen mit unklaren Krankheitsbildern „ohne Diagnose“ zur Diagnosesuche dar. Nicht zuletzt dank der Verfügbarkeit von molekularer Diagnostik, die ihrerseits wiederum in der jüngeren Vergangenheit eine deutliche Expansion zugrunde liegender krankheitsverursachender Gene und neu entdeckter SEs erfahren hat, ist eine erfolgreiche Diagnosestellung bei Ratsuchenden in zunehmendem Maße möglich. Insgesamt kann bei pädiatrischen Patient:innen inzwischen in ca. 30% der Fälle die richtige Diagnose gestellt werden (2). Über 70% der SEs sind genetisch bedingt (1). Tatsächlich stehen durch Hochdurchsatzverfahren im Sinne des Next Generation Sequencing (NGS) mit der Panel- bzw. Exomsequenzierung weitreichende diagnostische Tools zur Verfügung, um monogenetische Erkrankungen zu detektieren. Aktuell werden die Grenzen der genetischen Diagnostik um die Möglichkeit zur Genomdiagnostik im Rahmen des „Modellvorhabens“ nach § 64e SGB V noch erheblich erweitert (3); Patient:innen mit Verdacht auf eine SE oder eine mit onkologische Erkrankung wird dadurch bundeseinheitlich krankenkassenfinanziert Zugang zu modernster molekularer Diagnostik und Therapiefindung ermöglicht und es wird eine wissensgenerierende Versorgung etabliert. Das Ziel nach Ablauf des Projekts im Jahr 2029 wird die Überführung und Verstärkung der Genomsequenzierung in die Regelversorgung sein, um diesen Patient:innen maßgeschneiderte Präventionsmaßnahmen und Therapien anzubieten. Es bleibt an dieser Stelle jedoch wichtig zu betonen, dass alle NGS-Verfahren eigene Stärken

und Schwächen haben, eine Methode der anderen nicht zwangsläufig überlegen ist und der Einsatz jeweils fallspezifisch abgewogen und im Rahmen eines humangenetischen Beratungsgesprächs entschieden werden muss (Übersicht siehe Tabelle). Trotz dieser messbaren Erfolge anhand des Kriteriums „Diagnosestellung“, welches „traditionell“ oft als Hauptaufgabe eines ZSE wahrgenommen wird, gehen seine Leistungen gemäß den besonderen Aufgaben der ZSEs laut G-BA weit darüber hinaus (4):

- Anlaufstelle für Betroffene mit diagnostizierter SE:
  - Kontakt zu B-Zentren (Behandlungszentren, die auf Diagnostik, Therapien und Betreuung von Patient:innen mit bestimmten Seltenen Erkrankungen spezialisiert sind)
  - Expertensuche
  - Bewertung von therapeutischen Optionen, Empfehlung von spezialisierten Behandlungszentren
- Unterstützung der Zuweisenden:
  - diagnostische Hilfestellung und Empfehlungen bezüglich weiterführender Diagnostik sowie Behandlungsempfehlungen nach Einzelfallbegutachtung
  - Reevaluation und Reinterpretation bereits erhobener Befunde/Zweitmeinung, Organisation und Diskussion ausgewählter Fälle in interdisziplinären Fallkonferenzen im Rahmen detaillierter Fallaufarbeitung
- Unterstützung anderer Leistungserbringer im stationären Bereich durch Bereitstellung gebündelter interdisziplinärer Fachexpertise
- Empfehlungen zu sozialmedizinischen und versorgungsrelevanten Fragestellungen
- Vernetzung, Kontakt zur patientenorganisierten Selbsthilfe
- Arbeit zur Transition von Jugendlichen mit Seltenen Erkrankungen in die medizinische Versorgung von Erwachsenen
- Netzwerkarbeit (z. B. Kooperation mit Haus- und Kinderärzt:innen sowie Krankenhäusern des – auch überörtlichen – Einzugsbereichs; Selbsthilfeorganisationen, Kindernetzwerk e. V., Achse e. V.)
- Angebote zur Fortbildung und studentischen Ausbildung, Informationsveranstaltungen für Betroffene und Öffentlichkeitsarbeit (*raising awareness*)
- Registererstellung bzw. Führung und Auswertung von nationalen/internationalen Registern für SEs

Für die Betroffenen und ihre Familien ergibt sich aus dem breiten Leistungsspektrum der ZSEs in der Regel auch ein erheblicher Mehrwert, selbst wenn eine Diagnose (noch) nicht gestellt werden konnte. Die Zusammenschau der oft zahlreichen erhobenen Befunde im Rahmen einer intensiven Fallbearbeitung sowohl innerhalb des A-Zentrums (krankheitsübergreifendes Referenzzentrum für SEs) als auch in interdisziplinären Fallkonferenzen kann dazu führen, dass sich neue, bislang noch nicht ausreichend betrachtete und ab-

geklärte Aspekte in einem Fall ergeben. Häufig kann eine weitere, gezielte Diagnostik sowie diesbezüglich konkrete Anlaufstellen empfohlen werden, was sich dann im Verlauf des Suchprozesses letztlich als diagnostisch wegweisend zeigt. Die Patient:innen selber bzw. ihre Familien empfinden darüber hinaus neben der Tatsache, dass in ihrer individuellen Krankheitsgeschichte „alles nochmals detailliert aufgearbeitet wurde“, Empfehlungen bzw. die Etablierung von Kontakten zu Selbsthilfegruppen sowie im Einzelfall zu möglichen ergänzenden, unterstützenden Angeboten aus dem psychotherapeutisch-psychosomatischen oder schmerztherapeutischen Spektrum oft als hilfreich. Das Feld der SEs ist im Bereich standardisierter Handlungsanweisungen für die notwendige psychologische Unterstützung Betroffener und ihrer Familien noch nicht hinreichend ausgebaut (5); als besonders belastend und kritisch wurden unter anderem die Odyssee der Diagnosesuche, die Diagnosemitteilung, der eingeschränkte Zugriff auf Informationen sowie das vor allem durch die Seltenheit der Erkrankung bedingte empfundene „Unwissen“ von gesundheitlichen Ansprechpersonen (Ärzt:innen Pflegenden, Fachpersonal) identifiziert. Eine frühzeitige psychologische Intervention und Begleitung kann lang andauernde psychische Belastungen und deren Auswirkungen erheblich abmildern.

Von den zuweisenden hausärztlichen und pädiatrischen Kolleg:innen wird es als vorteilhaft empfunden, dass sie die unter Umständen aufwändige Diagnosesuche und die Betreuung komplexer Krankheitsfälle nicht allein im Rahmen der täglichen Praxis bewältigen müssen, sondern in den fachlichen Diskurs mit Kolleg:innen gehen können, um eine Beurteilung des Falles sowie konkrete Empfehlungen zur weiteren Vorgehensweise einzuholen. Zudem ist die im Einzelfall notwendigen Recherchen im hausärztlichen Alltag kaum zu bewältigen und unzureichend in der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) abgebildet. Daher ist die Entwicklung, dass ZSEs in zunehmendem Maße sogenannte Zentrumszuschläge erfolgreich mit den Vertreter:innen der gesetzlichen Krankenkassen verhandeln, um den strukturellen und personellen Aufwand der oben skizzierten „besonderen Aufgaben“ besser abzubilden, erfreulich und dringend erforderlich.

### Wann sollte ein Kinderarzt bzw. eine Kinderärztin erwägen, einen Patienten bzw. eine Patientin in einem ZSE vorzustellen?

Manchmal kann trotz objektivierbarer Symptomlast bei intensiver Diagnostik und Recherche keine ursächliche Diagnose gestellt werden. Ein anderes Mal stellt sich vielleicht beim erfahrenen Pädiater bzw. bei der erfahrenen Pädiaterin ein „Bauchgefühl“ ein, dass mit einem Patienten bzw. einer Patientin „etwas nicht stimmt“, obwohl die bisherige diagnostische Ab-

klärung weitestgehend unauffällig verlief oder nicht schlüssig war.

Das Hinzuziehen eines ZSE sollte besonders in folgenden Fällen in Betracht gezogen werden

**1. Es liegt keine konklusive Diagnose vor:**

- Trotz umfangreicher Untersuchungen kann keine hinlängliche Ursache für die Symptome gefunden werden.
- Die Symptome sind ungewöhnlich (Zeitpunkt, Ausprägung) oder passen nicht zu einer bekannten Erkrankung.

**2. Die Erkrankung ist komplex:**

- Es sind mehrere Organsysteme betroffen oder die Erkrankung verläuft ungewöhnlich.
- Es gibt eine ungewöhnliche Kombination von Symptomen, die sich nicht durch eine Krankheit erklären lassen.

**3. Die bisherigen Therapien wirken nicht:**

- Standardbehandlungen zeigen keine oder nur unzureichende Wirkung.
- Der Zustand des Kindes verschlechtert sich trotz Behandlung.

**4. Eine Seltene Erkrankung wird vermutet:**

- Es gibt Hinweise auf eine genetische oder Seltene Erkrankung in der Familie.
- Die Behandler:innen äußern den Verdacht auf eine Seltene Erkrankung, wissen aber nicht weiter.

**5. Es ist spezialisierte Diagnostik erforderlich:**

- Komplexe oder molekulargenetische Untersuchungen sind nötig, die nur in spezialisierten Zentren verfügbar sind.

**6. Die Koordination von Expert:innen ist notwendig:**

- Die Erkrankung erfordert die Zusammenarbeit von Spezialist:innen aus verschiedenen medizinischen Disziplinen.

Unterschiedliche ZSEs haben hierbei verschiedene Schwerpunkte und Anbindungen an unterschiedliche fach- und krankheitsspezifische B-Zentren für bestimmte Fragestellungen. Es empfiehlt sich daher, vor Kontaktierung eines ZSE die jeweiligen Schwerpunkte zu berücksichtigen. Auch werden nicht in allen ZSEs in Deutschland pädiatrische Patient:innen aufgenommen. Diese Informationen finden sich meist auf den Homepages; alle ZSEs sind im SE-ATLAS gelistet ([www.se-atlas.de](http://www.se-atlas.de)).

## Fallbeispiele

Folgende beispielhafte Fälle aus der Praxis sollen einen Teil der oben aufgeführten Kriterien illustrieren.

### 1. Tollpatschigkeit im Kindesalter: ... und dann „wurde der Kopf zu schwer“

Die 19-jährige Lisa hatte seit ihrer frühen Kindheit muskuläre Probleme, vor allem in den Beinen

und im Rumpfbereich. Schon als Kleinkind fiel sie durch eine verzögerte motorische Entwicklung auf: Sie lernte später als andere Kinder das Laufen, wirkte oft ungeschickt und stolperte häufig. Von der Familie und Mitschüler:innen brachte ihr dies oft Spott ein, und auch beim Sport konnte sie kaum mithalten. Mit zunehmendem Alter bemerkte Lisa immer mehr Einschränkungen. Insbesondere ihre Nackenmuskulatur war schwach, sodass sie den Kopf oft nur mit Mühe aufrecht halten konnte, beim Busfahren musste sie ihn mit der Hand stabilisieren. Trotz mehrfacher Arztbesuche und zahlreicher Untersuchungen, darunter neurologische Tests, MRTs und Muskelbiopsien, blieb die Ursache ihrer Beschwerden unklar. Physiotherapie brachte kaum Besserung. Mit 18 begann Lisa eine Ausbildung zur Bürokauffrau, wandte sich jedoch wegen zunehmender Einschränkungen bei der Büro- und Computerarbeit schließlich an ein ZSE. Dort wurde nach einer Untersuchung und einer interdisziplinären Fallkonferenz eine genetische Diagnostik durchgeführt, die schließlich zu der Diagnose einer kongenitalen Muskeldystrophie mit rigid spine (OMIM 602771; <https://www.omim.org/entry/602771>) führte. Diese geht einher mit fortschreitender Muskelschwäche, insbesondere im Rumpf- und Nackenbereich sowie mit einer Versteifung der Wirbelsäule. Die Diagnose wurde von Lisa, die zeit ihres Lebens an ihrem Körper „gezweifelt“ hatte und die Symptome und ihr Körpergefühl nicht richtig deuten konnte, auch als eine Erleichterung empfunden. „Endlich Klarheit“ beschrieb Lisa das Gefühl im Gespräch. Sie wurde an eine spezialisierte neuromuskuläre Ambulanz vermittelt und begann eine gezielte physiotherapeutische Behandlung zur Erhaltung ihrer Mobilität. Die Diagnosestellung erlaubte auch eine optimale Hilfsmittelversorgung sowie ein abgestimmtes Pausenmanagement mit Bewegungseinheiten, um Muskelverspannungen zu vermeiden. Die Anpassung ihres Arbeitsumfeldes an ihre Bedürfnisse erlaubt es ihr nun, ihren gerade eingeschlagenen Berufsweg zu bewältigen und erfolgreich fortzusetzen.

### 2. Unklare, neu aufgetretene neurologische Symptome bei einer Jugendlichen

Die 15-jährige Hanna war bis vor einigen Monaten ein aktives Mädchen: Sie spielte Volleyball, ging gerne mit Freund:innen aus und war in der Schule erfolgreich. Doch dann begann sie plötzlich, über „Taubheitsgefühle“ in den Beinen zu klagen. Wenig später konnte sie kaum noch laufen. Ihre Eltern suchten zunächst Kinderärzt:innen und Orthopäd:innen auf, doch niemand konnte eine klare Ursache für Hannas Symptome finden. Hanna konnte die Schule nicht mehr regelmäßig besuchen. Ein stationärer Aufenthalt mit zahlreichen Untersuchungen (ausführliche Labordiagnostik, Elektrophysiologie, MRT und Lumbal-

punktion) erbrachte unauffällige Ergebnisse. So konnten viele Differentialdiagnosen (z. B. Multiple Sklerose oder seltene Stoffwechselstörungen) ausgeschlossen werden, und es wurde erstmals der Verdacht auf eine dissoziative Bewegungsstörung geäußert. Doch für Hannas Eltern war diese Diagnose inakzeptabel. „Unsere Tochter bildet sich das nicht ein“, sagte ihr Vater empört. Ihre Mutter vermutete vielmehr eine seltene neurologische Erkrankung, die einfach noch nicht entdeckt worden sei. Sie lehnten psychotherapeutische Hilfe für Hanna ab und waren überzeugt, dass eine seltene somatische Erkrankung übersehen wurde. Enttäuscht von den bisherigen Ärzt:innen wandten sich Hannas Eltern an ein ZSE. Dort wurde der Fall intensiv beleuchtet und im Rahmen einer interdisziplinären Fallkonferenz, welche Expert:innen für Psychosomatik mit einschließt, besprochen und es wurden weiterführende, umfassende Untersuchungen zur Differentialdiagnostik empfohlen. Diese Diagnostik kam zu derselben Schlussfolgerung: Es lässt sich keine somatische Ursache für die Bewegungsstörung identifizieren. Die Expert:innen des ZSE erklärten den Eltern behutsam, dass psychische Belastungen durchaus körperliche Symptome auslösen könnten und dass eine frühzeitige Therapie wichtig sei, um eine Chronifizierung zu vermeiden. Die Familie konnte auch diese zweite Bewertung von Hannas Fall nicht annehmen. Sie konsultierten Spezialist:innen im In- und Ausland und beanspruchten weiterhin alternative, kostenintensive Behandlungsmethoden. Eine psychotherapeutische Behandlung wird von der Familie bisher abgelehnt. Hanna sitzt inzwischen im Rollstuhl und benötigt intensive Hilfestellung bei der Bewältigung von Alltagsaufgaben. Sie erhält eine Heimbeschulung, da der Schulbesuch nicht mehr möglich ist.

Gerade bei psychosomatischen Diagnosen erleben die ZSEs die gleichen Herausforderungen wie alle („somatischen“) Ärzt:innen: Es braucht Zeit und Vertrauen, um im Gespräch mit den Familien Impulse setzen zu können. Das Projekt ZSE-DUO prüfte daher, ob für die Arbeit der ZSEs eine „duale Lotsenstruktur“ helfen könnte. Das Ergebnis war eindeutig: Die Zusammenarbeit zwischen „Somatiker:in“ und „Psychosomatiker:in“ verbessert die diagnostische Qualität bei den Anfragen an ein ZSE (6).

### 3. Wenn die Haut Rätsel aufgibt

Der 12-jährige Leon war eigentlich ein gesunder, lebhafter Junge, bis seine Eltern vor etwa einem Jahr eine seltsame Veränderung an ihm bemerkten. Immer wieder, vor allem nach längerem Stehen oder körperlicher Anstrengung, färbten sich seine Beine und Füße tiefrot bis bläulich. Manchmal trat auch ein leichter Juckreiz auf, und er verspürte einen Schmerz von stechend-brennendem Charakter. Nach kurzer Zeit im Sitzen oder Liegen verschwanden die Symptome wieder. Die Kinderärztin war ratlos. Zunächst vermu-

tete sie eine Durchblutungsstörung und verwies Leon an einen Kardiologen, der einen unauffälligen Befund erhob. Auch verschiedene Bluttests brachten keine Erklärung. Da Leon ansonsten gesund war, hielt man das Phänomen zunächst für harmlos. Doch als die Verfärbungen häufiger auftraten und sich manchmal auch auf die Arme ausbreiteten, drängten die Eltern auf weitere Untersuchungen. Weitere fachärztliche Abklärungen einschließlich Dermatologie, Angiologie und Rheumatologie verliefen ebenfalls ergebnislos, von probatorisch verordneten Kompressionsstrümpfen profitierte Leon nicht. Schließlich wurde Leon an ein ZSE überwiesen. Dort wurde seine Krankengeschichte erneut analysiert und es wurden gezielte Tests zur Provokation der Hautreaktionen unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt. Mit der dort gestellten Verdachtsdiagnose eines BASCULE-Syndroms wurde Leon in eine dezidierte, auf Seltene Erkrankungen und Genodermatosen spezialisierte dermatologische Fachambulanz überwiesen, wo sich die Verdachtsdiagnose bestätigte. Von der Anbindung an die Fachambulanz wird Leon in Zukunft profitieren können, wenn sich neue Erkenntnisse und Therapieverfahren für diese erratische Erkrankung ergeben: Das BASCULE-Syndrom steht für „Bier anaemic spots, cyanosis with urticaria-like eruption syndrome“ und stellt eine vasomotorische Dermatose dar, für die es bislang keine kausale Therapie gibt. Es ist erst seit 2016 bekannt (7). Meist tritt das Syndrom im Kindesalter auf und bleibt harmlos, doch die ungewöhnlichen Symptome sorgen oft für eine lange Odyssee, bis die richtige Diagnose gestellt wird.

### Fazit für die Praxis

Seltene Erkrankungen mögen bezogen auf eine einzelne Diagnose rar sein und die meisten dieser „Kolibri-Diagnosen“ werden Pädiater:innen in ihrer gesamten Berufslaufbahn vorenthalten bleiben. Gleichzeitig sind Seltene Erkrankungen in ihrer Gesamtheit häufig, und die Pädiatrie stellt einen herausragenden Knotenpunkt und „Diagnose-Hub“ dar, da sich SEs zumeist im Kindes- und Jugendalter manifestieren.

Die Vorstellung eines Kindes oder eines bzw. einer Jugendlichen an einem ZSE bietet sich besonders immer dann an, wenn Symptome oder ihre Kombination mehrere Organe betreffen, altersuntypisch sind oder nicht zu einer bekannten Erkrankung passen, eingeleitete Therapien wider Erwarten nicht wirksam sind, eine Seltene Erkrankung vermutet wird oder eine weitere, spezialisierte Diagnostik erforderlich ist, die den haus- und fachärztlich-ambulanten Rahmen übersteigt. Ein ZSE kann diesbezüglich beratend zur Seite stehen, Empfehlungen und Stellungnahmen zur weiteren Diagnostik abgeben und geeignete Anlaufstellen für die zum Teil komplexen Fragestellungen nennen. Auch ist es möglich, ein ZSE für eine Zweitmeinung bei unklaren Fällen zu konsultieren. Auf diesen Wegen kann gemeinsam mit dem Zuweiser bzw. der Zu-

## Übersicht über die verschiedenen NGS-Verfahren

<b>Genpanel-Sequenzierung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auf eine bestimmte Krankheit bezogene <b>Auswahl relevanter Gene</b></li> <li>▪ Analyse von Genvarianten mit hoher Genauigkeit, je nach Panel auch <i>CNV</i> und <i>SV</i> in den vorausgewählten Genen</li> <li>▪ Schnell, sehr kosteneffizient</li> <li>▪ Sehr genau, hohe Sequenziertiefe (<i>Sequencing Depth</i>)</li> </ul>
<b>Exomsequenzierung (Whole Exome Sequencing, WES)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sequenzierung der <b>proteinkodierenden Regionen (Exons) aller bekannten Gene</b>, ca. 2% des Genoms*</li> <li>▪ Enthält ca. 80% aller bekannten krankheitsverursachenden Varianten</li> <li>▪ Analyse von Genvarianten, <i>InDels</i>, <i>CNVs</i>** und <i>SVs</i>***</li> <li>▪ Bei größerer Sequenziertiefe der kodierenden Regionen kosteneffizienter als WGS</li> </ul>
<b>Genomsequenzierung (Whole Genome Sequencing, WGS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Analyse von 95–98% des gesamten Genoms</b> (höhere <i>Coverage</i>) inkl. nicht kodierender und regulatorischer Regionen*</li> <li>▪ Analyse von Genvarianten, <i>InDels</i>, <i>CNVs</i>, <i>STRs</i> und <i>SVs</i>, Genfusionen</li> <li>▪ Im Vergleich komplexe, aufwändige und teure Analyse</li> <li>▪ Aktuell Etablierung in Deutschland innerhalb des Modellvorhabens für Seltene und onkologische Erkrankungen</li> </ul>

*NGS* = Next Generation Sequencing

*Coverage* = Abdeckung genomischer Regionen

*InDels* = kleine Insertionen und Deletionen

*CNVs* = *Copy Number Variations*, Änderungen der Kopienanzahl eines Gens

*SVs* = strukturelle Veränderungen

*STRs* = *Short Tandem Repeats*

\*Auswahl der Gene und Analyse der Ergebnisse erfolgen nach Filterung durch sogenannte *HPO-Terms* (*Human Phenotype Ontology*, standardisierte Begriffe zur Beschreibung klinischer Befunde eines Patienten bzw. einer Patientin).

\*\* Geringere Sensitivität als bei WGS.

\*\*\* Analyse von *SVs* im WES methodisch limitiert.

weiserin ein Konzept für die, bestmögliche weitere Versorgung und Betreuung der Betroffenen entwickelt werden.

Die Verfügbarkeit verschiedener molekulargenetischer Untersuchungsverfahren hat die Diagnosestellung bei SEs deutlich erleichtert. Es ist jedoch wichtig zu wissen, dass ZSEs neben der Diagnosesuche und -stellung weitere, zum Teil unterschiedliche Schwerpunkt Kompetenzen aufweisen, die in der pädiatrischen Praxis wichtige Unterstützung im täglichen Umgang mit komplexen Krankheitsfällen mit und ohne Diagnose geben können.

### Literatur

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y, Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020 Feb;28(2):165-173. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31527858; PMCID: PMC6974615.
2. Krude H, Berner R, Hoffmann GF. Diagnostik Seltener Erkrankungen in der Pädiatrie. *Monatsschr Kinderheilkd* 170, 13–20 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01354-y>
3. [https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/Aufgaben/Modellvorhaben-Genomsequenzierung/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/Aufgaben/Modellvorhaben-Genomsequenzierung/_node.html)
4. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3498/Z-R\\_2024-04-18\\_IK-2024-07-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3498/Z-R_2024-04-18_IK-2024-07-05.pdf)
5. Kenny T, Bogart K, Freedman A, Garthwaite C, Henley SMD, Bolz-Johnson M, Mohammed S, Walton J, Winter K, Woodman D. The importance of psychological support for parents and caregivers of children with a rare disease at diagnosis. *Rare Dis Orphan Drugs J.* 2022;1:7. <http://dx.doi.org/10.20517/rdodj.2022.04>
6. Schippers C, Volk D, de Zwaan M, Deckert J, Dieris-Hirche J, Herpertz S, Schulz JB, Hebestreit H; ZSE-DUO Arbeitsgruppe. ZSE-DUO – duale Lotsenstruktur im Zentrum für Seltene Erkrankungen [ZSE-DUO - dual guidance structure at the centre for rare diseases]. *Inn Med (Heidelb).* 2022 Jul;63(7):791-797. German. doi: 10.1007/s00108-022-01350-8. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35925266.
7. Bessis D, Jeziorski É, Rigau V, Pralong P, Pallure V. Bier anaemic spots, cyanosis with urticaria-like eruption (BASCULE) syndrome: a new entity? *Br J Dermatol.* 2016 Jul;175(1):218-20. doi: 10.1111/bjd.14589. Epub 2016 May 18. PMID: 27016170.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. Dr. med. Anne C. Harttrampf  
 Fachärztin für Kinder- und  
 Jugendmedizin  
 Zentrum für Seltene Erkrankungen  
 (ZSEB)

Biomedizinisches Zentrum (BMZ)  
 Universitätsklinikum Bonn  
 Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn  
 Tel.: 0228 287-51084

E-Mail: [anne.harttrampf@ukbonn.de](mailto:anne.harttrampf@ukbonn.de)

<https://zseb.ukbonn.de/>

[www.ukbonn.de](http://www.ukbonn.de)

