

ZusE Marburg - Überblick & Organisation

Die Gründungsgeschichte des ZusE in Marburg weicht etwas ab, von der Gründungsgeschichte der meisten anderen bundesrepublikanischen Zentren. Das Zentrum in Marburg wurde 2013 gegründet, und ist die Folge einer überaus erfolgreichen Lehrveranstaltung, mit der wir unsere Medizinstudierenden für die „seltene Erkrankungen“ motivieren wollen und dafür die Fernsehserie „Dr. House“ mit nutzen (siehe unten). Das ZusE in Marburg widmet sich Patienten mit seltenen und auch explizit unerkannten Erkrankungen. Kernelement des ZusE sind die interdisziplinäre ZusE Fallkonferenzen, welche wöchentlich für die Dauer von 1,5 Stunden zusammenkommt. In diesem Rahmen erfolgt die Vorstellung von Fällen, welche durch die Mitarbeiter im Vorhinein ausgearbeitet wurden. An der Fallkonferenz nehmen, je nach Schwerpunkt interne und externe Mitarbeiter aus zahlreichen Fachdisziplinen teil (Kardiologie, Pneumologie,

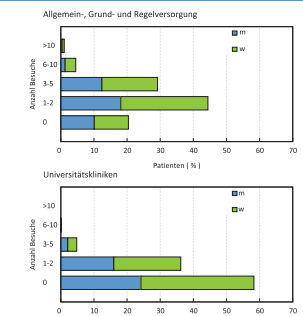
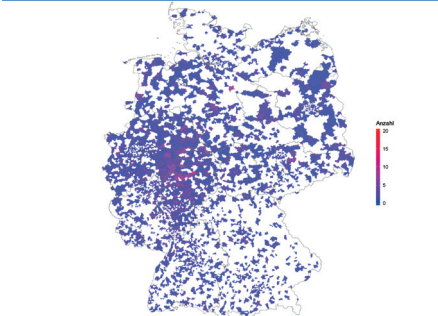


Endokrinologie, Neurologie, Labormedizin, Radiologie, Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, Psychosomatik und Allgemeinmedizin). Die Fallkonferenz ist als Fortbildung von der Landesärztekammer



Hessen mit CME Punkten anerkannt. Für die Facharztweiterbildung Innere Medizin werden am ZusE 18 Monate anerkannt.

ZusE - Patientenkollektiv



Rang	Symptom	Total (n)	(%)
1	Sichtliche, allgemeine Schwäche, erhöhte Müdigkeit	280	35,5%
2	Arthralgie	124	15,5%
3	Abdominalbeschwerden und Schmerzen	113	14,0%
4	Kopfschmerz	91	11,3%
5	Rückenschmerz	84	10,5%
6	Gelenk-/Gelenkschmerz	82	10,2%
7	Schwindel	81	10,1%
8	Localisierte Schmerzen in einer einzigen Extremität	79	9,8%
9	Generalisierte Myalgie	76	9,5%
10	Ganzschiengekrämpfe	73	9,1%
11	Parethesen und Dysästhesien	66	8,2%
12	Krämpfe und Spasmen	59	7,4%
13	Übelkeit und Erbrechen	55	6,8%
14	Palpitationen, Herzrhythmusstörungen	54	6,7%
15	Schläufungen	53	6,6%
16	Anormale Stuhlkonsistenz und -frequenz	51	6,4%
17	Dyspnoe	43	5,4%
18	Dysautonomie	39	4,9%
19	Abnormales Kälte-/Hitzeempfinden	39	4,9%
19	Ödeme	37	4,6%
20	Hypothyreose	34	4,2%
	Exantheme, Erytheme	34	4,2%


Rang	ICD	Beschreibung	Total (n)	(%)
1	M79	Krankheiten des Weichteilgewebes (inkl. Fibromyalgie, Myalgie, Rheumatismus)	63	15,2%
2	F45	Somatoforme Erkrankungen	51	12,3%
3	G62	Sonstige Polymyopathien	36	8,7%
4	M54	Rückenschmerzen	30	7,3%
5	I10	Primäre Hypertonie	29	7,0%
6	F32	Depressive Episode	28	6,8%
M35	Sonstige Krankheiten mit Systembeteiligung des Bindegewebes (inkl. Sicca Syndrom, Polyomyalgie Rheumatica)	28	6,8%	
A69	Sonstige Sprachstörungen (inkl. Larynx-Erkrankung)	28	6,8%	
7	K38	Reizdarmsyndrom	25	6,1%
8	F78	nahrungsmittelallergien	24	5,8%
9	G93	Sonstige Krankheiten des Gehirns (inkl. Postvital Fatigue Syndrom)	21	5,1%
10	K29	Gastritis und Duodenitis	20	4,8%
11	M49	Sonstige Arthrose	19	4,6%
12	M47	Spondylose Arthritis	18	4,4%
13	G47	Schlafstörungen (inkl. Schlafapnoe)	17	4,1%
14	E03	Krankheiten der Schilddrüse	16	3,9%
G25	Sonstige extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen	16	3,9%	
M51	Sonstige Bandscheibenschäden	16	3,9%	
15	E53	Vitamin-D-Mangel	14	3,4%

Die Beschwerdesymptomatik ist stark durch unspezifische und schwerassoziierte Symptome geprägt.*

Schwerbezogene Diagnosen und Erkrankungen überwiegen, zusammen mit typischen „unerkannten“ Diagnosen (chronisches Müdigkeitssyndrom, Fibromyalgie, Reizdarmsyndrom).*

ZusE - Überlegungen und Konzept

Zentralisierte Versorgung

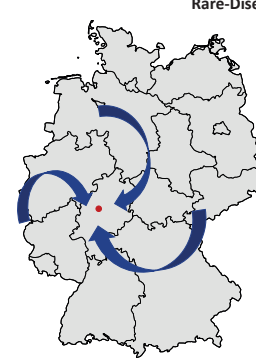


Alle Patienten mit unbekannter Erkrankung werden in ein Zentrum überwiesen, welches die gesamte Diagnostik und Versorgung übernimmt.

Vorteil: hohe Qualität, direkter Patientenkontakt, direkte Diagnostik & Studienbegleitung.

Nachteil: hohe Kosten, Zugang stark limitiert auf wenige, hohe Ablehnungsrate, von abgelehnten Patienten & Ärzten Unverständnis.

Rare-Disease-Only




Nur Patienten mit vorbekannter „seltener Erkrankung“ werden zugelassen. „Undiagnostizierte“ ohne Zugang.

Vorteil: Nutzung von Expertenwissen zu einzelnen Krankheitsbildern, bestmögliche Diagnostik möglich, geringe Patientenzahlen.

Nachteil: große Patientengruppe bleibt unversorgt, Vorab-Diagnostik wird ausgelagert, verschenkte Chance, politisch schwer umsetzbar, Widerspruch zu den NAMSE Vorgaben.

„Marburger“ Ansatz



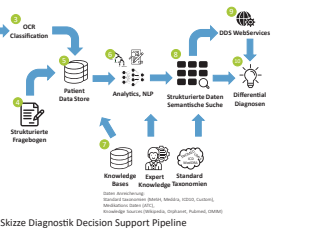
Zusendung der Krankenunterlagen. Sichtung durch Experten im „Zweitmeinungsverfahren“. Vorschläge zum weiteren Vorgehen an Zuweiser. Vorstellung nur in Ausnahmefällen.

Vorteil: große Patientenzahlen möglich, Verfügbarkeit von Expertenwissen, geringere Kosten (z.B. keine Laborkosten, etc.), Patient verbleibt heimatnah.

Nachteil: Nur Zweitmeinungsverfahren, kein direkter Patientenkontakt (eigentlich „no-go“), Qualität der externen Diagnostik unklar, IT Support erforderlich.

ZusE - Forschung (IT-Support)

Im Rahmen der Forschung verfolgt das ZusE intensiv die Nutzung von Diagnostic Decision Support Tools (DDS) im Bereich der seltenen Erkrankungen. Das Ziel liegt im Aufbau einer Pipeline welche durch Informationsextraktion und strukturierte Anamnese die gezielte Abfrage multipler DDS Systeme ermöglicht*. Nach Eingangserfassung werden die Dokumente (1) gescannt (2) die Textinformationen erkannt, kategorisiert und das Ergebnis manuell verifiziert (3). Ebenfalls werden zu Patienten strukturierte Informationen über Fragebögen (4) erfasst. Durch Nutzung von Verfahren des Natural Language Processing (NLP) können relevante Informationen extrahiert werden und Taxonomien zugeordnet werden (6,7). Der strukturierte Datensatz erlaubt die Nutzung unterschiedlicher DDS Tools (z.B. FindZebra, Isabel Health, Ada, etc.) zur Generierung unterschiedlich gewichteter Diagnosevorschläge (9).



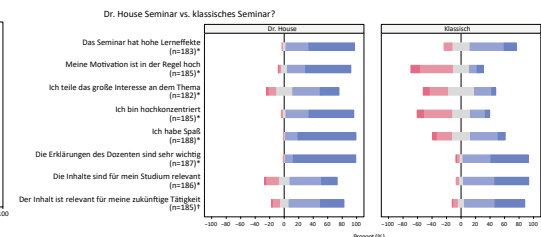
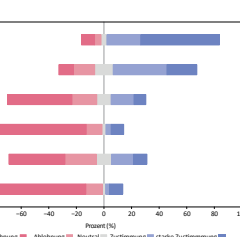
ZusE - Forschung (Labor)

Hilfreich - und im NAMSE Prozess gefordert - ist die enge Anbindung zum ZusE eigenen Labor. Das Labor ist aktiv in der Erforschung von Biomarkern, Entwicklung von Panel-Diagnostikverfahren und Assays für Stoffwechseluntersuchungen und hat durch die Integration innerhalb des Universitätsklinikums Gießen & Marburg Zugang zu verschiedenen Verfahren. Im speziellen kommen zellbiologische Experimente zur Abklärung von Genmutationen mit unklarer Signifikanz, sowie Mikrobiom-Analysen mittels Nanoporen-Sequenzierung zur Anwendung. Dank dieser interdisziplinären Vernetzung und der Verwendung von speziellen Methoden konnte unser Zentrum bereits mehrere bislang unbekannte Defekte aufklären, wie z.B. den Befund einer KCNJ18-Promotormutation bei einem Patienten mit intermittierenden Paresen* und eine bisher unbekannte compound heterozygote WNT10A Mutation bei einer Familie mit dem Schöpf-Schulz-Passarge Syndrom*.



ZusE - Lehre (Dr. House Seminar)

Um die Studierenden für wichtige, aber prüfungstechnisch untergeordnete Lehrinhalte, wie der Beschäftigung mit seltenen Erkrankungen, zu begeistern, bedarf es spezieller Formate. Mit Hilfe der bei Studierenden der Medizin sehr beliebten US-amerikanischen Fernsehserie „Dr. House“ (Originaltitel: House, M.D.) bietet das ZusE seit 2008 eine erfolgreiche Lehrveranstaltung



zum Thema „seltene Erkrankungen“ an. Die Veranstaltung richtet sich dabei an höhere klinische Semester. Dabei nutzen wir bewusst das Element Spaß zur Lehre. Es zeigt sich im Rahmen der Evaluation, dass die Studierenden sehr wohl in der Lage sind das komplexe Rollenbild des Protagonisten Dr. House zu differenzieren. Auch den Vergleich mit einem klassischen Pflichtseminar braucht das Seminar nicht zu scheuen.

Danksgiving

Wir danken den Team-Mitgliedern und Mitarbeitern/-innen: Sabine Battenfeld, Christoph Best, Andreas Burchert, Richard Dodel, Volker Ellenrieder, Marc Freix, Hans-Walter Fritsch, Horst Herden, Andreas Jerrentrup, Svetlana Kihn, Beate Kolb-Niemann, Gerhard Korgner, Birgit Kortus-Götz, Birgit Kurt, Alexander Liesenfeld, Leander Melms, Andreas Neubauer, Elke Neuwöhner, Tanja Nickolaus, Christine Orlachläger, Katrin Richter-Bastian, Christina Rothenberg, Volker Ruppert, Hossam Shams, Julia Sharkova, Muhidin Soufi, Björn Tackenberg, Edward Walther und der Dr. Reinfried Pohl Stiftung sowie dem Förderpool der RHON-KLINIKUM AG.

Referenzen

- Jerrentrup A, Müller T, Neubauer A, Schaefer JR: Dr. House: Was wir von Hollywood lernen können in Kaufold's, Othmeier J (Hrsg.), Handbuch Innovative Lehre, Springer, Berlin, 2019
- Zimmermann CL, Soufi M, Ruppert V, Schaefer JR, von Domarus H: Schöpf-Schulz-Passarge Syndrom: First-time Reported WNT10A genotype and Phenotypes in 9 Family Members. Acta Derm Venereol 2019 Jan 1;99(1):13-14.
- Soufi M, Ruppert V, Rinne S, Müller T, Kurt B, Pilz G, Maerona A, Dodel R, Decher N, Schaefer JR: Increased KCNJ18 promoter activity as a mechanism in atypical normokalemic periodic paralysis. Neurol Genet Oct 2018; 4(5): e274
- Jerrentrup A*, Müller T*, Glonka U, Herder M, Losert N, Neubauer A, Schaefer JR: teaching medicine with the help of Dr. House. PLOS ONE, Mar. 2018
- Müller T, Jerrentrup A, Schaefer JR: Computergestützte Diagnostikfindung bei seltenen Erkrankungen. Der Internist, 2018, Ap; 59(4):393-400.
- Müller T, Jerrentrup A, Bauer MJ, Fritsch HW, Schaefer JR: Characteristics of patients contacting a center for undiagnosed and rare diseases. Orphanet Journal of Rare Diseases, June 2016