

LMBBS-Konferenz in Northampton / England, 15.-17. April 2011

Programm am Samstag, 16. April 2011:

**9.30 „Willkommensworte und Überblick über den geplanten Tagesablauf“
Professor Philip Beales**

9.35 LMBBS–Jahresversammlung / Infos zur Gruppe

**10.00 „Update zur Forschung und Studien zu BBS“
Professor Philip Beales (England)**
(Professor of Medical and Molecular Genetics; Wellcome Trust Senior Research Fellow in Clinical Science; Honorary Consultant in Clinic Genetics, Molecular Medicine Unit; Institute of Child Health/Great Ormond St Hospital for Children and Guys & St Thomas' NHS Trust; President of the LMBB Society)

**10.40 „Das Bardet-Biedl-Syndrom verstehen: Der Beitrag aus Frankreich“
Professor Hélène Dollfus (Frankreich)**
(Professor of Medical Genetics, Strasbourg Medical School; Head of the Medical Genetics Department, University Hospital of Strasbourg; Coordinator of the Centre for Rare Genetic Eye Disorders (CARGO), University Hospital of Strasbourg; Director of the laboratory EA 3949, Strasbourg Medical School, Université Louis Pasteur)

11.20 kurze Pause

**11.35 „Ein Update zu den genetischen und funktionalen Studien zum BBS“
Professor Nicholas Katsanis (USA)**
(Director, Centre for Human Disease Modelling; Professor of Cell Biology; Brumley Professor of Paediatrics, Duke University)

**12.15 „Die neue Sozialreform“
Ray Perry (England)**
(Area Benefits Officer; Kent County Council Social Services)

12.45 Mittagessen

**14.15 - 14.55 }
15.00 - 15.40 } Workshops zur Auswahl unter folgenden Themen bzw. unter der
15.45 - 16.25 } Leitung von:**

- Professor Phil Beales & Professor Nicholas Katsanis
- Professor Hélène Dollfus
- Waseema Azam (Diätberatung)
- Ray Perry (Sozialberatung)

16.30 „Abschlussworte“

Bericht über die LMBBS-Konferenz

von Karin Leicht

Hinweis: Es handelt sich um eigene, protokollartige Aufzeichnungen von den Vorträgen, ohne Anspruch auf medizinische Richtigkeit und Vollständigkeit, ergänzt durch persönliche Gespräche und Nachfragen bei den Referenten.

~~~~~

## 1.) „LMBBS–Jahresversammlung / Infos zur Gruppe“ Referent: James Humphreys

In diesem Jahr sind 201 Teilnehmer zur Konferenz angemeldet. Erstmals kann man die Konferenz auch als „international“ bezeichnen, da unter anderem Teilnehmer aus Russland, Deutschland, Portugal, Frankreich und Schottland anwesend sind.

Die LMBBS-Gruppe hat aktuell 423 Mitglieder, wobei im Verlauf der vergangenen 12 Monate, seit Bestehen der BBS-Spezialsprechstunden (hierzu später mehr), ein deutlicher Zuwachs zu verzeichnen war. Die Mitglieder sind etwa in gleicher Anzahl Familien mit BBS-Betroffenen oder Betreuer von BBS-Patienten als auch selbst Betroffene. Etwa 290 BBS-Betroffene sind in der Gruppe organisiert.

Es gibt beim Internetportal Facebook mittlerweile auch eine LMBBS-Gruppe, diese hat bereits 90 Mitglieder. Wer möchte, kann sich hier gerne kostenlos anmelden und sich mit anderen Betroffenen austauschen.

Die nächste LMBBS-Konferenz wird am Samstag, 21. April 2012 stattfinden, diesen Termin sollte man sich schon vormerken, da wieder mit einem großen Andrang an Anmeldungen gerechnet wird.

~~~~~

2.) „Update zur Forschung und Studien zu BBS“ Referent: Professor Philip Beales

In seinem Vortrag spricht Herr Prof. Beales über die Atemwege und über die Nieren.

Im Zusammenhang mit BBS werden oft auch **Atemwegserkrankungen** und -schwierigkeiten beobachtet. Dies können z. B. sein:

- Husten,
- Kurzatmigkeit,
- Schnarchen,
- Tagesmüdigkeit,
- morgendliche Kopfschmerzen und
- Schlafapnoe.

Solche Befunde kann man bei den Patienten mittels Schlaflabor, Lungenfunktionstest, CT-Scan oder Röntgen der Lunge diagnostizieren. Die Schlafapnoe nimmt allerdings generell in der Bevölkerung zu, bedingt durch die allgemeine Gewichtszunahme der Menschen. Es wurde eine Schlafstudie mit 27 BBS-Patienten vorgenommen, dabei kam man zu dem Ergebnis, dass nahezu alle Personen Atemunregelmäßigkeiten aufweisen.

Man hat herausgefunden, dass die genannten Atemwegsauffälligkeiten durch eine Dysfunktion der Zilienzellen im oberen Lungenbereich hervorgerufen werden. Zilienzellen kommen überall im Körper vor, die Photorezeptorzellen im Auge sind beispielsweise auch mit Zilienzellen vergleichbar, und in den Nieren und in Fettzellen sind ebenfalls Zilienstrukturen vorhanden. Zilien sind unter dem Mikroskop als „kleine Härchen“ an der Außenhülle der Zelle erkennbar, die sich hin-und-her bewegen. Über einen Nasenabstrich kann man Zilienzellen gewinnen und dann mit ihnen forschen. Die Bewegung der Zilien kann man unter dem Mikroskop beobachten und die Bewegungsfrequenz zählen. Bei gesunden Menschen bewegen sich die Zilien gleichmäßig und schnell. Bei BBS-Patienten fand man heraus, dass sowohl die Bewegungsfrequenz der Zilien deutlich langsamer, nämlich fast halbiert („halb so schnell“) ist, als auch die Bewegung der Zilien selbst ist nicht so gleichmäßig wie bei gesunden Menschen.

Diese Erkenntnis nimmt man als Grundlage für weitergehende Forschungsansätze.

Auf dem Gebiet der **Nieren** wurde ebenfalls geforscht, mit dem Ziel, Medikamente zu finden, die die Nierenfunktionen verbessern könnten. Die Forschungen finden am Tiermodell statt, und zwar mit Mäusen, und aktuell nun auch mit Zebrafischen, die beide eine gute Genomübereinstimmung mit dem Menschen haben. Zebrafische haben gegenüber Mäusen den Vorteil, dass man wesentlich schneller forschen und somit zu Ergebnissen kommen kann als mit Mäusen, da die Fische ein schnelleres Wachstum von der befruchteten Eizelle bis zum ausgewachsenen Tier haben.

Da es im Schnitt etwa 15 Jahre dauert, ein neues Medikament zu entwickeln und auf den Markt zu bringen, konzentriert man sich darauf, ob nicht bereits vorhandene Medikamente für BBS-Patienten und vor allem für die Nieren verwendet werden könnten. Zielsetzung ist, dass Nierenzysten verschwinden sollen. Bei diesen Forschungen ist unter anderem auch die Deutsche Miriam Schmidts beteiligt. Blutdrucksenkende Medikamente waren bei Zebrafischen sehr erfolgversprechend, als man jedoch die Ergebnisse auf das Mausmodell übertragen wollte, konnte man keine Zystenreduktion mehr erzielen. Einzelne Wirkstoffe des Medikamentes zeigen jedoch weiterhin positive Effekte. Aktuell wird nun unter anderem auch mit einem Medikament zur Behandlung von Malaria geforscht.

Prof. Beales bezeichnet diese Forschungen zwar noch als „frühe Tage“, jedoch auch als „erfolgversprechende Tage“.

Eine Frage aus dem Publikum, ob diese Medikamente auch bei Dialysepatienten Verbesserungen bringen, beantwortet Prof. Beales so, dass es in diesem Fall bereits zu spät ist, da die beschriebene Therapie zu einem früheren Zeitpunkt ansetzt, nämlich als Prophylaxe und Therapie bei Nierenzysten.

~~~~~

### **3.) „Die BBS-Kliniken“**

**Referentin: Dr. Elizabeth Forsythe**

Frau Dr. Forsythe führt den Vortrag von Prof. Beales fort, indem sie über die gemeinsamen BBS-Spezialsprechstunden berichtet, die sie mit Prof. Beales in London durchführt.

Seit April 2010 gibt es an jeweils einer Kinder- und Erwachsenenklinik jeweils in Birmingham und in London regelmäßig eine Spezialsprechstunde für BBS-Patienten. Es handelt sich um sogenannte „one-stop-clinics“, wo die BBS-Betroffenen an einem Tag mit sämtlichen Fachgebieten in Kontakt kommen und entsprechende Untersuchungen und Beratungen stattfinden.

Diese Fachgebiete umfassen:

- Humangenetik (Vererbung, Genmutationen)
- Nephrologie (Nieren)
- Ophthalmologie (Augen)
- Endokrinologie (Hormonhaushalt)
- Logopädie
- Psychologische Beratung
- Diätberatung
- Pflegeberatung durch eine geschulte Krankenschwester.

Die Sprechstunden werden zusätzlich von drei Personen aus dem Leitungsteam der LMBBS-Gruppe unterstützt, die jeweils vor Ort ansprechbar sind, und z. B. die An- und Abreise von Betroffenen organisieren und bei Bedarf begleiten. So sind z. B. Tonia Hymers und Julie Sales von der LMBBS-Vereinigung immer vor Ort dabei.

Die Vorteile dieser Spezialsprechstunden liegen auf der Hand:

- die Untersuchungen finden an einem einzigen Tag statt,
- es kann eine umfassende Beratung der Patienten durch erfahrene Ärzte erfolgen,
- die Patienten treffen andere Betroffene und können sich mit diesen austauschen und Kontakte schließen,
- die Ärzte wiederum lernen das Krankheitsbild und die unterschiedlichen Ausprägungen immer besser kennen und gewinnen einen größeren Erfahrungsschatz, den sie dann wiederum bei ihrer Beratung der Patienten berücksichtigen können.

Der Ablauf, um sich an einer BBS-Sprechstunde vorzustellen, ist wie folgt:

Der Patient erhält von seinem behandelnden Arzt eine Überweisung für die Sprechstunde. Dann nimmt er Kontakt mit der BBS-Klinik auf, und erhält eine Einladung samt Termin von der Klinik. Es folgt die klinische Untersuchung in einem Behandlungszimmer, so dass der Patient nicht ständig den Raum wechseln muss, sondern die jeweiligen Ärzte kommen zu ihm in den Behandlungsraum. Später erhält der Patient einen Brief mit den Untersuchungsergebnissen und auch von den Ergebnissen der Blutuntersuchung. Günstig wäre eine jährliche Wiedervorstellung in der Spezialsprechstunde. Die Kosten hierfür werden von der Krankenkasse übernommen. Leider wissen noch nicht alle Ärzte in England über die Möglichkeit dieser Spezialsprechstunde!

Bislang wurden 103 Patienten untersucht, etwa zwei Drittel davon in London und ein Drittel in Birmingham. Bei 65 % der Patienten wurden Genmutationen in den bislang bekannten Genen gefunden. Die Sprechstunde findet etwa alle zwei Monate statt, es werden dann jeweils etwa 8-10 BBS-Patienten untersucht, bei BBS-betroffenen Kindern sind es etwas weniger.

Die Patienten melden eine hohe Zufriedenheit mit der BBS-Sprechstunde zurück!

~~~~~

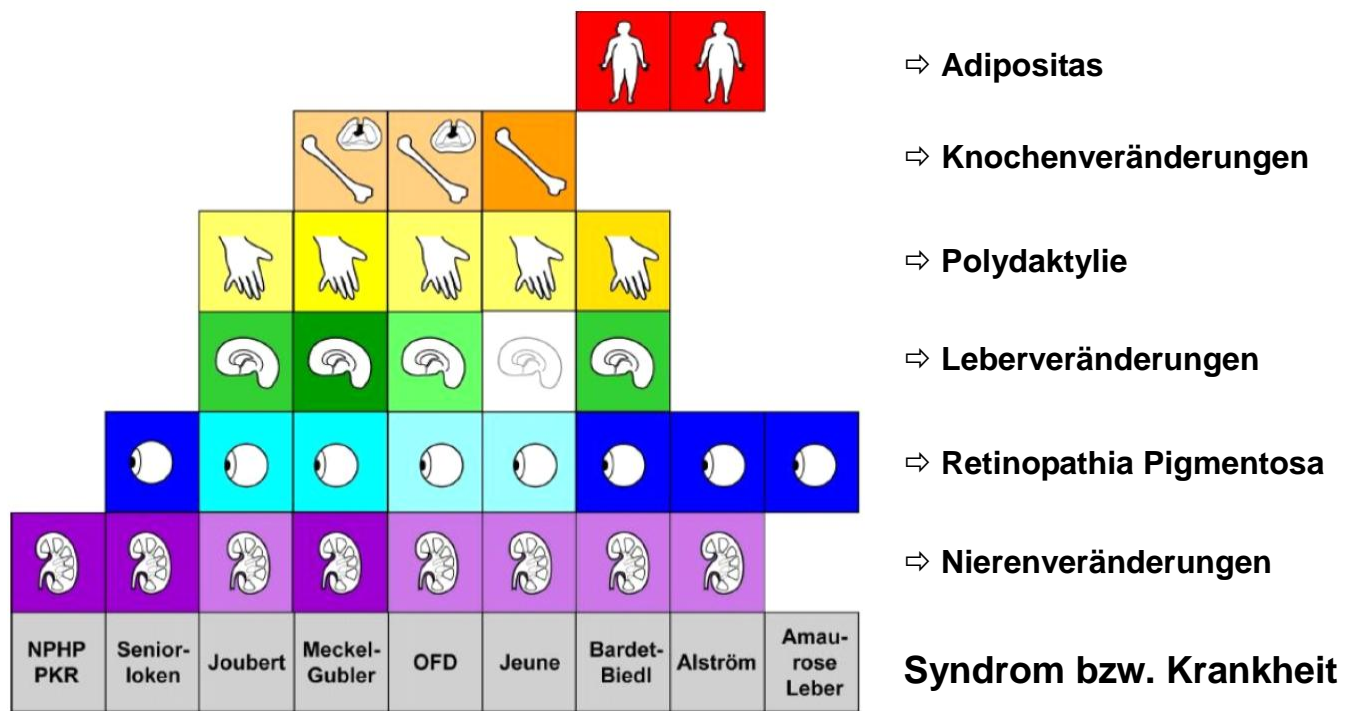
4.) „Das Bardet-Biedl-Syndrom verstehen: Der Beitrag aus Frankreich“ Referentin: Professor H el ne Dollfus

Frau Prof. Dollfus ist Forscherin und betreut auch die französische BBS-Spezialsprechstunde in Straßburg. Seit 2002 betreut sie sowohl die klinischen Untersuchungen der BBS-Manifestationen, als auch Laboruntersuchungen, um neue BBS-Gene und Mutationen zu

finden und die Mechanismen des BBS zu verstehen und dann Therapien zu finden. Sie kooperiert dabei auch mit Prof. Beales aus England und Prof. Katsanis aus Amerika.

Das BBS gehört, als Überbegriff, zu den Erkrankungen der Ziliopathien. Weitere Ziliopathien sind z. B. das Alström-Syndrom und das Meckel-Gruber-Syndrom.

Folgende Grafik zeigt eine Liste der Hauptsymptome bei den unterschiedlichen Ziliopathien:



Aus ihrer klinischen und genetischen Forschung hat Prof. Dollfus bislang unter anderem folgende Ergebnisse erhalten:

Im Gehirn von BBS-Patienten, genauer im Hippocampus, dem Bereich der für Gedächtnis und Gefühle zuständig ist, ist bei 43 % der BBS-Patienten eine Dysgenese, also Fehlentwicklung, vorhanden.

BBS-betroffene Frauen können schwanger werden, zwei Beispiele sind hierfür bislang in Frankreich bekannt. In zehn Fällen wiederum wurde das BBS pränatal diagnostiziert.

Die Ursache für das häufige Übergewicht von BBS-Betroffenen liegt einerseits im Gehirn, und andererseits auch in Fehlfunktionen der Zilien von Fettzellen.

Im Auge sorgen Fehlfunktionen von Zilienzellen in der Retina für Transportprobleme zwischen den Stäbchen- und Zapfenzellen und erzeugen so das Krankheitssymptom Retinopathia Pigmentosa.

Im Oktober 2010 wurde für französische BBS-Patienten ein Leitfaden rund um das Bardet-Biedl-Syndrom erstellt.

~ ~ ~ ~ ~

**5.) „Ein Update zu den genetischen und funktionalen Studien zum BBS“
Referent: Professor Nicholas Katsanis**

Zunächst bedankt sich Herr Prof. Katsanis bei allen anwesenden BBS-Patienten, weil sie diejenigen sind, für die er seine Arbeit macht, und er im Labor selten mit Betroffenen in Kontakt kommt. Und er dankt auch denjenigen BBS-Betroffenen, die sich aktiv an Studien und Untersuchungen beteiligen, da die Forscher so weitere Erkenntnisse zu BBS erhalten können.

Im Jahr 2010 gab es in Amerika ein BBS-Treffen mit 150 Teilnehmern, und er sieht die englische LMBBS-Vereinigung als Vorbild für die Organisation einer solchen Konferenz.

Bislang kennt man heute 16 BBS-spezifische Gene, noch vor gerade mal 12 Jahren war kein einziges bekannt. Aufgrund des anderen Systems von Krankenkassen müssen amerikanische Patienten allerdings ihre Gentests selbst bezahlen. Im Jahr 2001 kostete so eine Untersuchung rund 2 Millionen US-\$ und es dauerte zwischen zwei und vier Jahren, bis man ein Ergebnis erhielt. Jetzt, im Jahr 2011, kostet so eine Genuntersuchung nur noch einen Bruchteil und man erhält für alle zilienbedingten Gene ein Ergebnis binnen Tagen bzw. Wochen! Er hat sich zum Ziel gesetzt, bis September 2011 von allen 500 amerikanischen BBS-Patienten eine Gensequenzierung zu erstellen.

Die große Fragestellung ist bei der BBS-Genforschung auch, welche der gefundenen Mutationen BBS-Symptome verursachen, und welche eben nicht. Man muss also den Genotyp mit dem Phänotyp zusammenbringen. Dabei gibt es alleine rund 1.000 Zilienproteine, und 800 bekannte Gene für Zilien. Der Abbau von Zilienproteinen erzeugt Störungen in der Signalgebung und Kommunikation von Zellen untereinander.

Die Herausforderung besteht somit in der Entschlüsselung des pathogenen, also krankheitssymptomverursachenden, Potenzials von Mutationen.

Jeder BBS-Betroffene trägt in seinem Erbgut etwa 100 bis 200 Genauffälligkeiten, aber welche davon sind für die Entwicklung des BBS-Krankheitsbildes relevant, und welche nicht?

Für Ende Sommer 2011 ist die Veröffentlichung neuer Erkenntnisse zu diesen Forschungsfragen geplant.

Prof. Katsanis forscht in seinem Labor ebenfalls am Fischmodell, da dieses für ihn auch die oben beschriebenen Vorteile besitzt, nämlich schnelleres Wachstum der Fische, und damit schnelleres Erzielen von Ergebnissen, und damit auch eine insgesamt kostengünstigere Forschung.

Ein Forschungsansatz ist für ihn derzeit die Erprobung eines Medikaments bei Magen-Darm-Krebs, welches die Symptome von BBS 4 mindern kann. Hierbei geht es nicht darum, die Krankheitssymptome gänzlich zu verhindern oder die Ausprägung rückgängig zu machen, sondern es geht darum, die Symptome so zu mindern, dass die Betroffenen gut damit leben können. Dieses Medikament wirkte positiv auf die BBS-Gene 1, 2, 4, 7, 8 und 9, indem es die zilienbedingten Signaldefekte zwischen den Zellen mehr oder weniger vollständig rettet, jedoch zeigte es keinen Einfluss auf die BBS-Gene 3, 5, 6, 10 und 12. Nun will man versuchen, diese Ergebnisse auch am Mausmodell zu erzeugen, und wenn es bei der Maus ebenfalls funktioniert, dann will man klinische Studien auch beim Menschen beginnen. Bei einem „BBS-Medikament“ muss vermutlich immer ein Mix aus verschiedenen Wirkstoffen gewählt werden, und nicht ein einziger Wirkstoff.

~ ~ ~ ~ ~

6.) „Die neue Sozialreform“
Referent: Ray Perry

Zum Vortrag von Herrn Perry sei gesagt, dass hier eine ähnlich emotionale Stimmung unter der Zuhörerschaft entstanden ist, wie man dies von deutschen Diskussionen um Sozialreformen und damit meist einhergehenden Kürzungen von sozialen Leistungen für Betroffene kennt – nämlich ein deutlich hörbares Murren aus allen Richtungen.

Ohne ein umfassendes Verständnis für die englische Politik im Allgemeinen und die Sozialpolitik im Besonderen zu haben, ist es wohl so, dass bis 2015 große Einsparungen im Sozialhaushalt umgesetzt werden sollen. Davon betroffen sind vor allem Familien mit Kindern, und eben auch behinderte Menschen.

Ausnahmslos alle behinderte Leistungsempfänger sollen dabei innerhalb eines gewissen Zeitraums von staatlichen Stellen neu überprüft werden, ob und welchen Bedarf an Unterstützung sie tatsächlich haben. Das große Problem ist dabei, dass diese staatlichen Stellen bzw. die ausführenden Beamten keine praxistauglichen Erfahrungen mit der BBS-Erkrankung haben, und somit kaum einen wirklichen Bedarf der Unterstützung im täglichen Leben werden feststellen können. Es dürfte also im Formulardschungel für BBS-Patienten schwierig werden, ihre Rechte einzufordern.

Herr Perry bietet den BBS-Betroffenen seine Hilfe bei der Vermittlung mit den staatlichen Stellen an.

~ ~ ~ ~ ~

7.) Workshop mit Professor Hélène Dollfus

Frage aus dem Publikum: Wie beurteilen Sie den Einfluss von Licht auf die Netzhaut?

Die Antwort ist mehrschichtig:

- wenn man blendempfindlich ist, sollte man aus persönlichem Vorteil heraus das Auge vor Licht schützen
- UV-Licht ist in bestimmten Fällen toxisch für die Netzhaut
- bei Albino-Mäusen wurde ein toxischer Effekt auf die Netzhaut nachgewiesen, beim Menschen gibt es bislang keinen medizinischen Langzeitbeweis
- manche ihrer Patienten berichten über eine Verschlechterung ihres Sehvermögens nach einem sonnenintensiven Sommerurlaub
- Fazit: sie empfiehlt, die Augen vor UV-Licht zu schützen!

~ ~ ~ ~ ~

8.) Workshop mit Waseema Azam (Diätberatung)

Folgende Erkenntnisse werden unter der Leitung von Frau Azam in Form eines Quiz' mit falschen und richtigen Aussagen humorvoll erarbeitet und betont:

- regelmäßige Mahlzeiten sind wichtig um das Hungergefühl zu managen
- man soll keine Mahlzeiten auslassen, da dies sonst Heißhunger hervorrufen kann
- die Portionsgrößen sollten normal-klein sein, und keine „Riesenportionen“

- das einzige Lebensmittel, das dem Körper keine Kalorien abgibt ist Wasser; selbst Gemüse und Obst haben, wenn auch teilweise sehr wenig, Kaloriengehalt, und sind somit in die Mahlzeiten mit einzurechnen, sprich man sollte auch hier die Portionen einhalten!
- die Aufnahme von Ballaststoffen ist wichtig für das Sättigungsgefühl
- die Aufnahme von Proteinen ist wichtig für das Körperwachstum
- an Obst und Gemüse sollte man täglich fünf Portionen essen – wie groß ist eine Portion? – so groß wie die eigene Handfläche!
- ein Frühstück einzunehmen ist wichtig um den Stoffwechsel und damit auch den Energieverbrauch des Körpers anzukurbeln; das Frühstück erhöht den Stoffwechsel um 30 %, ohne Frühstück wähnt sich der Körper sozusagen noch in einem Ruhemodus wie während des Nachtschlafes und verbrennt entsprechend weniger Kalorien!
- Kinder und auch Erwachsene sollten sich mindestens eine Stunde am Tag bewegen!

~ ~ ~ ~ ~

9.) Workshop mit Professor Phil Beales & Professor Nicholas Katsanis

In einem offenen Gespräch berichten mehrere ältere BBS-Betroffene mit einem Alter von etwa 40 Jahren und älter über Taubheitsgefühle und auch Schmerzen in den Fingern bzw. Händen und Zehen bzw. Füßen. Dies ist als typisches BBS-Begleitsymptom noch nicht untersucht worden. Es ist jedoch eine interessante Beobachtung, der die Forscher weiter verfolgen möchten. Mehrere ältere Patienten berichten auch über Muskelkrämpfe. In einzelnen Fällen können wohl auch Jugendliche und junge Erwachsene von diesen Begleitsymptomen betroffen sein.

Frage: Konnten Sie einen Zusammenhang beobachten zwischen der Gewichtszunahme von BBS-Betroffenen und einer gleichzeitig damit einhergehenden Verschlechterung der anderen Symptome wie RP und Nierenzysten?

Antwort: Nein, ein solcher Zusammenhang besteht nach Prof. Beales Kenntnis nicht. Wenn eine Person jedoch sehr schnell Gewicht verliert, dann wirkt sich das schädigend auf die Nierenfunktionen aus.

~ ~ ~ ~ ~