



Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften

Oktober 2017 | Diskussion Nr. 14

Zukunftsfragen für die Forschung in der Kinder- und Jugendmedizin in Deutschland

Annette Grüters-Kieslich | Klaus-Michael Debatin | Jutta Gärtner
Gesine Hansen | Charlotte Niemeyer

Impressum

Herausgeber

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V.
Präsident: Prof. Dr. Jörg Hacker
– Nationale Akademie der Wissenschaften –
Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)

Redaktion

Dr. Kathrin Happe, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina

Kontakt: politikberatung@leopoldina.org

Datum: Oktober 2017

Gestaltung und Satz

unicom Werbeagentur GmbH, Berlin

Druck

druckhaus köthen GmbH & Co. KG
Friedrichstr. 11/12
06366 Köthen (Anhalt)
druckhaus@koethen.de

ISBN 978-3-8047-3792-1

Bibliografische Information der deutschen Nationalbibliothek

Die deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie, detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zitiervorschlag

Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina (2017):
Zukunftsfragen für die Forschung in der Kinder- und Jugendmedizin
in Deutschland. Leopoldina Diskussion Nr. 14, Halle (Saale).

Zukunftsfragen für die Forschung in der Kinder- und Jugendmedizin in Deutschland

**Annette Grüters-Kieslich | Klaus-Michael Debatin | Jutta Gärtner
Gesine Hansen | Charlotte Niemeyer**

Publikationen in der Reihe „Leopoldina Diskussion“ sind Beiträge der genannten Autorinnen und Autoren. Mit den Diskussionspapieren bietet die Akademie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Möglichkeit, flexibel und ohne einen formellen Arbeitsgruppenprozess Denkanstöße zu geben oder Diskurse anzuregen und hierfür auch Empfehlungen zu formulieren.

Hintergrund

Die Kinder- und Jugendmedizin trägt wesentlich zu einer besseren Ausgangslage für ein langes Leben in Gesundheit mit hoher Lebensqualität bei, denn die Grundlagen für viele chronische Erkrankungen im Erwachsenenalter werden bereits im Kindes- und Jugendalter gelegt.

Die Forschung in der Kinder- und Jugendmedizin hat jedoch Besonderheiten im Vergleich zur Erwachsenenmedizin: sie befasst sich, erstens, mit den Mechanismen der vorgeburtlichen und frühen Prägung; zweitens, mit Krankheitsmechanismen in Phasen der Organentwicklung, Organdifferenzierung und Organfunktionsreife; drittens, mit den im Vergleich zum Erwachsenenalter wesentlich häufiger fassbaren genetischen Ursachen von Krankheiten und, viertens, nicht mit Volkskrankheiten, sondern mit seltenen Erkrankungen. Forschungsergebnisse aus der Kinder- und Jugendmedizin führen oft zu Erkenntnissen, die auch für Erkrankungen in späteren Lebensaltern relevant sind – sie bilden die Grundlage für die therapeutischen Maßnahmen im Sinne einer individualisierten Medizin oder besser: einer Präzisionsmedizin.

Um diese großen Herausforderungen auch vor dem Hintergrund signifikant reduzierter Ressourcen in der Universitätsmedizin zu meistern, bedeutet das für die Kinder- und Jugendmedizin: Kräfte bündeln und diejenigen Forschungs- und Innovationsziele benennen, welche die Kinder- und Jugendmedizin als Querschnittsbereich krankheitsübergreifend mit anderen Disziplinen wie der Geburtsmedizin, der Humangenetik und Molekulargenetik verfolgt. Das Ziel ist es, die qualitätsgesicherte Translation in der Prävention, Diagnose, Therapie und Versorgung von Krankheiten bei Kindern- und Jugendlichen sicherzustellen und zu beschleunigen.

Erfolge der Forschung in der Kinder- und Jugendmedizin

Die universitäre Kinder- und Jugendmedizin in Deutschland hat in den letzten 20 Jahren zahlreiche Forschungserfolge mit internationaler Anerkennung erzielt. Exemplarisch soll dies durch einige Beispiele verdeutlicht werden:

- Von den **genetischen und seltenen Erkrankungen** beeinträchtigen mehr als 700 angeborene Erkrankungen den Stoffwechsel bzw. die Hormonsekretion. Die Häufigkeit jeder einzelnen dieser Erkrankungen liegt bei weniger als 1:2.000 (das entspricht 0,05%). Zusammengefasst als Erkrankungsgruppe kommen sie jedoch wesentlich häufiger vor (kumulative Inzidenz ca. 1,5%), sie sind damit eine häufige Krankheitsgruppe. Für viele dieser Erkrankungen konnten unmittelbar nach Aufklärung ihrer Krankheitsursachen und -mechanismen gezielte Therapien (z.B. Enzym- oder Substratersatztherapien) entwickelt werden; weitere spezifische Behandlungen sind in der Entwicklung. Das **Neugeborenen-Screening** ist die inzwischen mit Abstand erfolgreichste Maßnahme der Sekundärprävention weltweit. Es ermöglicht eine für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidende Frühbehandlung und damit die Prävention irreversibler Gesundheitsschäden. Seit Einführung des Screenings konnten in Deutschland über 15.000 Patienten frühdiagnostiziert, frühbehandelt und damit bleibende Schäden des Gehirns und anderer Organe vermieden werden. Für einige **angeborene Formen des Diabetes mellitus** konnte die bislang lebenslang notwendige Insulingabe durch eine orale Therapie mit Sulfonylharnstoffen ersetzt werden und bei angeborenen Formen des extremen Übergewichts konnte durch Substitution des fehlenden Hormons eine vollständige Normalisierung des Körpergewichts und damit eine Verhinderung der Langzeit-Komorbidität erreicht werden.
- Die Heilungschancen von Kindern und Jugendlichen mit einer **Krebs-erkrankung** konnten in den letzten Jahrzehnten massiv verbessert

werden; acht von zehn betroffenen Patienten werden heute in Deutschland dauerhaft geheilt. Voraussetzung für diesen Erfolg ist der Einschluss von über 90% der Patienten in populationsbasierte pädiatrisch-klinische Studien bzw. Register. Die pädiatrische Onkologie ist ein Schrittmacher der Leukämie- und Tumorthherapie insgesamt. Hier wurden erstmalig die Konzepte der systematisierten multimodalen Therapie eingeführt und damit z.B. in der Leukämitherapie hohe Heilungsraten bis zu 90% erreicht. Auch in der **Stammzell- und Gentherapie** war und ist die Pädiatrie führender Taktgeber. Bahnbrechend für weite Bereiche der Onkologie ist der jüngste Einsatz immunologischer Therapien mit modifizierten autologen T-Zellen oder Antikörpern bei pädiatrischen Leukämiepatienten. Durch Ganzgenomanalysen von kindlichen Tumoren konnte man ferner beschreiben, wie sich krankheitsrelevante Signalwege verändern und neue innovative Therapieansätze entwickeln.

- Für einzelne schwerwiegende **Erkrankungen des Nervensystems** konnten ebenfalls innovative Behandlungen entwickelt werden. Im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen (kindliche Demenzerkrankungen) zählt hierzu die hämatopoetische Stammzell-Gentherapie bei Leukodystrophien (z.B. X-chromosomaler Adrenoleukodystrophie) und die intrathekale Enzym- bzw. Substratersatztherapie (z.B. neuronale Ceroidlipofuszinosen, cerebrale Folatrezeptordefizienz). Im Bereich der degenerativen Muskelerkrankungen, z.B. der spinalen Muskelatrophie ist die Anwendung von Antisense-Oligonucleotiden, die auf DNA-Ebene wirken, erfolgreich.
- Epidemiologische Studien konnten in den letzten Jahren zeigen, dass bestimmte Lebensumstände, die mit einer hohen mikrobiellen Exposition einhergehen (z.B. das Leben auf dem Bauernhof), vor der Entstehung von **Allergien und Asthma** schützen. Es konnte gezeigt werden, dass protektive Faktoren in dieser Umgebung besonders dann prägend wirken, wenn sie sehr früh, das heißt schon während der Schwangerschaft und im ersten Lebensjahr wirksam werden.

Zukunftsthemen in der pädiatrischen Forschung

Um in der Erforschung der Pathogenese und bei der Anwendung neuer Therapieverfahren den Besonderheiten bei Kindern Rechnung zu tragen, müssen die folgenden übergreifenden Aspekte der Forschung in der Kinder- und Jugendmedizin in Zukunft systematisch und ausreichend bedacht werden:

- die Unreife physiologischer Systeme und metabolischer Prozesse,
- die Dynamik der somatischen und psychischen Entwicklung,
- die Mechanismen der frühen Prägung,
- die vorherrschende Bedeutung genetischer und epigenetischer Ursachen,
- genmodifizierende Therapien monogener Erbkrankheiten,
- der Beziehungen von Umwelt und Genetik,
- die besonderen und schwierigen sowie ethischen Rahmenbedingungen für klinische Studien bei selbst nicht einwilligungsfähigen Patienten.

Die Forschung in der Kinder- und Jugendmedizin wird zunehmend transdisziplinär zwischen den Subdisziplinen und interdisziplinär im Rahmen von Kooperationen erfolgen, insbesondere mit der Pränatal- und Geburtsmedizin sowie der Humangenetik, Molekulargenetik und Zellbiologie. Die zu bearbeitenden Fragestellungen bilden den Querschnittscharakter der Kinder- und Jugendmedizin krankheitsübergreifend ab und die entsprechende Forschung sollte nachhaltig gesichert sein.

Im Folgenden sind einige Beispiele für spezifische Fragestellungen aufgeführt:

- **Grundlagenforschung zu genetischen, epigenetischen und molekularen Grundlagen der intrauterinen und postnatalen Entwicklung des Menschen**

Grundlagenforschung zur normalen Embryogenese, Fetalentwicklung und zur Zell- und Gewebsdifferenzierung des Menschen ist wichtig, um Krankheitsmechanismen und neue Angriffspunkte für Therapien zu identifizieren. Dazu wird genetisches Material sowohl aus normalen humanen Zellen als auch aus Zellen von Patienten mit angeborenen und seltenen Erkrankungen verwendet. In der Vergangenheit konnten so genetische Veränderungen aufgedeckt werden, die z.B. für schwerwiegende Adipositas oder psychische Erkrankungen prädisponieren. Darauf aufbauend konnten Präventionsstrategien und zielgerichtete Therapien gegen diese Erkrankungen entwickelt werden, die auch die Basis für die Therapieentwicklung dieser Volkskrankheiten im Erwachsenenalter darstellen.

- **Spezifische krankmachende Mechanismen (Pathomechanismen) im Kindes- und Jugendalter**

Die Krankheitsmechanismen im Kindes- und Jugendalter unterscheiden sich von denen im Erwachsenenalter – selbst dann, wenn die entsprechende Krankheit bei Kindern- und Jugendlichen bzw. Erwachsenen gleich beschrieben wird. Die Gründe sind: die höhere Rate monogener Erkrankungen, unreife physiologische Prozesse, z.B. des Immunsystems, und schnelleres Zellwachstum und Vermehrung im Organismus von Kindern und Jugendlichen. Gut bekannte Beispiele hierfür sind z.B. der Diabetes und die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Diese Unterschiede in den Pathomechanismen zu erforschen, ist nicht nur relevant für die Entwicklung präziserer Therapien bei Kindern und Jugendlichen, sondern auch für betroffene Erwachsene. So gibt es etwa Mutationen von Tumorsuppressor-Genen, die zu angeborenen Fehlbildungen führen können. Diese können aber als sogenannte Driver-Mutationen eine Prädisposition für Tumorerkrankungen im Erwachsenenalter anzeigen. Die Bedeutung des Mikrobioms für die Pathogenese, z.B.

von autoimmunen Erkrankungen, wird zunehmend erkennbar. Bei Erwachsenen sind diese Pathomechanismen sehr viel schwieriger zu erkennen, weil sie durch Alterungsprozesse und Komorbidität überlagert werden.

- **Seltene Erkrankungen**

Mehr als die Hälfte der seltenen Erkrankungen treten im Kindesalter auf, mit oft schwerwiegenden Folgen für die Kinder, ihre Angehörigen und die Gesundheits- und Sozialsysteme. Allein in Deutschland sind über 1 Million Kinder betroffen. Für die meisten dieser Erkrankungen ist nicht bekannt, wie viele Kinder an den häufig schweren und lebenslimitierenden Erkrankungen leiden. Die geschätzte Prävalenz für lebenslimitierende seltene Erkrankungen liegt bei ca. 1:800 Kindern. Die meisten Patienten erleben eine oft jahrelange „diagnostische Odyssee“ durch verschiedene Spezialsprechstunden. Diagnosen unklarer Fälle werden oft rein zufällig gestellt, mitunter sind sie geleitet durch das individuelle Interesse der aufgesuchten Experten. Eine Systematisierung und Vernetzung der wissenschaftlichen Aktivitäten sowie der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, die der Limitierung kleiner Fallzahlen Rechnung trägt, ist daher notwendig. Auch die Forschung zu den seltenen Erkrankungen im Kindesalter liefert häufig wichtige Ergebnisse für das allgemeine Verständnis von häufigen Erkrankungen.

- **Entwicklung von Medikamenten für Kinder und Jugendliche**

Die Wirkungen von vielen Medikamenten in der Kinder- und Jugendmedizin sind für den Einsatz bei Kindern mit einem noch nicht vollausgereiften Organismus und unreifer physiologischer Systeme nicht geprüft. Sie werden daher häufig außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereichs („Off-label use“) eingesetzt. Die Schaffung von Infrastrukturen, die eine koordinierte Erforschung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei schwangeren Frauen, Kindern und Jugendlichen ermöglicht, ist zwingend erforderlich, um den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen zu erbringen.

- **Epidemiologische Forschung**

Die Längs- und Querschnittstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen (KIGGS) des Robert Koch-Instituts (RKI) hat eine wichtige Pionierarbeit auf dem Gebiet der Epidemiologie und Versorgungsforschung geleistet. Auch das durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) finanzierte Vorsorgeprogramm in der Schwangerschaft und das Früherkennungsprogramm für Kinder („Gelbes Heft“) sind eine ausgezeichnete Basis für epidemiologische Studien und Versorgungsforschung. Leider kann die Nutzung dieser Programme für die Forschung und Weiterentwicklung des Gesundheitssystems für Kinder und Jugendliche aus strukturellen Gründen derzeit nicht in ausreichendem Maße erfolgen. So sollen die Daten des in langjähriger Arbeit durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) aktualisierten und 2016 neu aufgelegten Früherkennungsprogramms für Kinder auch in der Zukunft nicht digital erfasst werden. Somit werden die umfassenden Daten bei einer Teilnehmerate von über 95% der fast gesamten Population der Kinder von der Geburt bis zum 6. Lebensjahr nicht nutzbar sein – und das, obwohl eine Datenschutz-konforme Analyse dieser „Big Data“ einer gesamten Bevölkerungsgruppe erstmals durchaus möglich wäre.

Fazit

Die universitäre Forschung in der Kinder- und Jugendmedizin ist seit jeher ein Impulsgeber für die translationale Forschung und klinische Innovationen, mit einer Relevanz, die weit über das Kindesalter hinausreicht. Analog zu den Verbesserungen der frühkindlichen Bildung würde die Gesellschaft davon profitieren, wenn die Forschung in der Kinder- und Jugendmedizin insgesamt nachhaltig gestärkt und damit auch die gesundheitliche Perspektive Erwachsener verbessert würde.

Autoren

Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich ML	Leitende Ärztliche Direktorin des Universitätsklinikums Heidelberg und der Medizinischen Fakultät Heidelberg, Vorstandsvorsitzende, Senatorin der Sektion Gynäkologie und Pädiatrie der Leopoldina
Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin ML	Universitätsklinikum Ulm, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Prof. Dr. Jutta Gärtner ML	Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Prof. Dr. Gesine Hansen ML	Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Prof. Dr. Charlotte Niemeyer ML	Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

ML = Mitglied der Leopoldina

Diese Papier wird unterstützt durch die Sektion Gynäkologie und Pädiatrie der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina.

Weitere Veröffentlichungen aus der Reihe „Leopoldina Diskussion“

Nr. 13: Ein Fortpflanzungsmedizingesetz für Deutschland – 2017

Nr. 12: Antibiotika-Forschung: 5 Jahre danach. Was hat sich getan, was bleibt zu tun? – 2017

Nr. 11: Nachhaltige Zeitenwende? Die Agenda 2030 als Herausforderung für Wissenschaft und Politik – Dokumentation des Leopoldina-Symposiums vom 18. Oktober 2016 in Berlin – 2017

Nr. 10: Ethische und rechtliche Beurteilung des genome editing in der Forschung an humanen Zellen – 2017

Nr. 9: Gutes Leben oder gute Gesellschaft? – 2017

Nr. 8: Tiefe Hirnstimulation in der Psychiatrie – Zur Weiterentwicklung einer neuen Therapie – 2017

Nr. 7: Zum Verhältnis von Medizin und Ökonomie im deutschen Gesundheitssystem – 8 Thesen zur Weiterentwicklung zum Wohle der Patienten und der Gesellschaft – 2016

Nr. 6: Sprache der Wissenschaft – Sprache der Politikberatung
Vermittlungsprozesse zwischen Wissenschaft und Politik – 2015

Nr. 5: Transplantationsmedizin und Organallokation in Deutschland: Probleme und Perspektiven – 2015

Nr. 4: Freiheit und Verantwortung der Wissenschaft: Rechtfertigen die Erfolgchancen von Forschung ihre potentiellen Risiken?
Dokumentation des Symposiums der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Deutschen Ethikrates am 3. November 2014 in Halle (Saale) – 2015

Nr. 3: Die Synthetische Biologie in der öffentlichen Meinungsbildung, Überlegungen im Kontext der wissenschaftsbasierten Beratung von Politik und Öffentlichkeit – 2015

Nr. 2: Auf dem Wege zur perfekten Rationalisierung der Fortpflanzung? Perspektiven der neuesten genetischen Diagnostik. Dokumentation des Leopoldina-Gesprächs am 16. und 17. Februar 2013 in Halle (Saale) – 2014

Nr. 1: Die Zukunftsfähigkeit des deutschen Wissenschaftssystems. Für die nachhaltige Entwicklung von Forschung, Lehre und Wissenstransfer – 2013

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e.V.
– Nationale Akademie der Wissenschaften –

Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)
Tel.: (0345) 472 39-867
Fax: (0345) 472 39-919
E-Mail: politikberatung@leopoldina.org

Berliner Büro:
Reinhardtstraße 14
10117 Berlin

Die Leopoldina wurde 1652 gegründet und versammelt mit etwa 1500 Mitgliedern hervorragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus rund 30 Ländern. Sie ist der freien Wissenschaft zum Wohle der Menschen und der Gestaltung der Zukunft verpflichtet. Als Nationale Akademie Deutschlands vertritt die Leopoldina die deutsche Wissenschaft in internationalen Gremien und nimmt zu wissenschaftlichen Grundlagen politischer und gesellschaftlicher Fragen unabhängige Stellung. Hierzu erarbeitet sie unabhängige Expertisen von nationaler und internationaler Bedeutung. Die Leopoldina fördert die wissenschaftliche und öffentliche Diskussion, sie unterstützt wissenschaftlichen Nachwuchs, verleiht Auszeichnungen, führt Forschungsprojekte durch und setzt sich für die Wahrung der Menschenrechte verfolgter Wissenschaftler ein.

www.leopoldina.org