

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

04
2003

Herausgeber: F. Aksu, Datteln



Editorial

Gehirn und Hormone



Habilitation

Entwicklung der
Griffkraftfunktionen

Apolipoprotein E-
Polymorphismus
und Schädel-
Hirnverletzungen



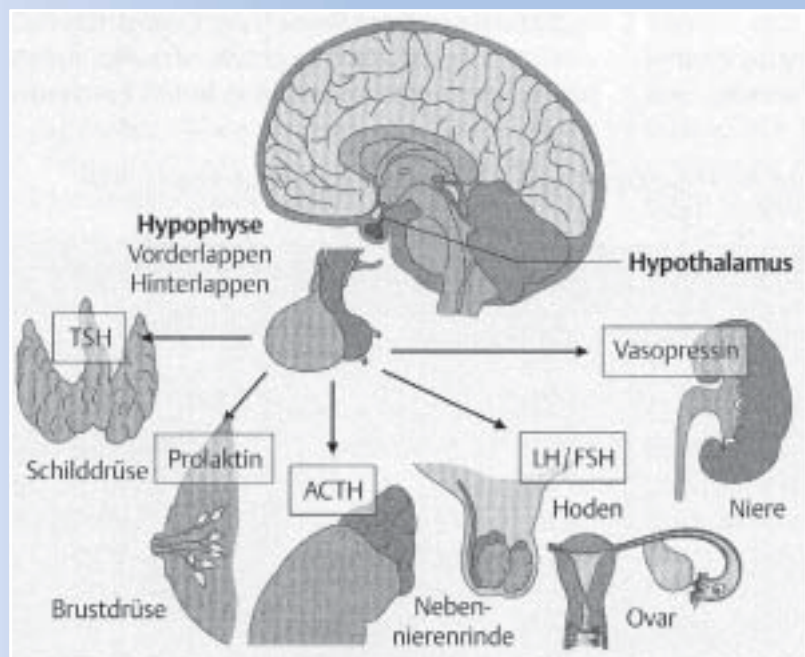
Originalien / Übersichten

Endokrinologische Krankheits-
bilder in der Neuropädiatrie

Ursachen der Adipositas

Erkrankungen der
Glykoproteinsynthese (CDG)

Topiramamat in der Pädiatrie



Kasuistik

Gitelman-Syndrom



Mitteilungen

- Personalia
- Verbände
- Industrie
- Kongresse

NEUROPÄDIATRIE

in Klinik und Praxis

Heft 4/2003

Inhalt · Contents



PD Dr. R. Blank wurde im Februar 2002 an der LMU München für das Fach Kinderheilkunde habilitiert.



PD Dr. M. Kieslich wurde am 03.04.2003 an der JWG-Universität Frankfurt a.M. für das Fach Kinderheilkunde habilitiert.

Titelbild: Hypophysäre Hormone und ihre Zielorgane: T. Reinehr, W. Andler, 2003

Editorial · Editorial

Gehirn und Hormone

T. Reinehr 128

Habilitation · Habilitation

Die normale und pathologische Entwicklung elementarer und koordinativer Griffkraftfunktionen im Kleinkindesalter - Eine klinisch-experimentelle Studie an gesunden Kindern sowie an Patienten mit infantiler Zerebralparese
Normal and pathological development of elementary and coordinative grip force functions during nursery age

R. Blank 132

Einfluss des Apolipoprotein E-Polymorphismus auf das Outcome nach Schädel-Hirnverletzungen im Kindesalter
The influence of the apolipoprotein E-polymorphism the outcome after severe traumatic brain injuries during childhood

M. Kieslich 138

Originalien/Übersichten · Original/Review articles

Endokrinologische Krankheitsbilder in der Neuropädiatrie

Endocrinologic diseases in paediatric neurology

T. Reinehr, W. Andler 144

Ursachen der Adipositas im Kindesalter

Causes of obesity in childhood

T. Reinehr, W. Andler 150

Genetisch bedingte Erkrankungen der Glykoproteinbiosynthese (CDG)

Genetic defects in the synthesis and processing of glycoproteins (CDG)

V. Peters, J. Fang, G.F. Hoffmann 156

Topiramat: Stellenwert in der Pädiatrie

Use of topiramate therapy in children and adolescents with epilepsy

U. Brandl 164

Kasuistiken · Case reports

Ungewöhnliche Erstmanifestation eines Gitelman-Syndroms

Atypical presentation of a case of Gitelman syndrome

A. Steinweg, T. Reinehr, F. Aksu, E. Trowitzsch, W. Andler 168

Mitteilungen · Communications

- Personalia · Personal data 171
- Verbände · Society 171
- Industrie · Industry 172
- Kongresse · Congress announcements 174

Impressum

Herausgeber: F. Aksu, Datteln

Redaktion: F. Aksu, Datteln (verantwortlich), M. Blankenburg, (Redaktionsassistentin)

Wissenschaftlicher Beirat:
H. Bode, Ulm · E. Boltshauser, Zürich · C. G. Bönnemann, Philadelphia · U. Brandl, Jena · H.-J. Christen, Hannover · Jutta Gärtner, Göttingen · F. Heinen, München · G. F. Hoffmann, Heidelberg · C. Hübner, Berlin · D. Karch, Maulbronn · A. Kohlschütter, Hamburg · R. Korinthenberg, Freiburg · E. Mayatepek, Düsseldorf · P. Meinecke, Hamburg · B. Neubauer, Gießen · C. Panteliadis, Thessaloniki · Barbara Plecko, Graz · B. Schmitt, Zürich · N. Sörensen, Würzburg · M. Spranger, Bremen · Maja Steinlin, Bern · Sylvia Stöckler-Ipsiroglu, Wien · V. Straub, Newcastle upon Tyne · Ute Thyen, Lübeck · Ingrid Tuxhorn, Bielefeld · D. Uhlenbrock, Dortmund · S. Unkelbach, Volkach/Main · T. Voit, Essen · B. Wilken, Kassel · B. Zernikow, Datteln · Petra Zwirner, Datteln

Layout: Atelier Schmidt-Römhild
Anschrift der Redaktion:
Redaktion Neuropädiatrie, Vestische Kinderklinik Datteln, Postfach 1351, D-45704 Datteln, Telefon 02363/975 230, Fax 02363/975 393, E-mail: neuropaediatrie@schmidt-roemhild.de

Anschrift von Verlag und Anzeigenverwaltung: Max Schmidt Römhild, Verlag, Hausadresse: Mengstraße 16, 23552 Lübeck, Großkundenadresse: 23547 Lübeck, Telefon: 0451/7031-01 Fax 0451/7031-253, E-mail: MSR-Luebeck@t-online.de

Erscheinungsweise: 4x jährlich
Januar, April, Juli, Oktober

Bezugsmöglichkeiten: Einzelheft € 9,- zzgl. Versandkosten; Jahresabonnement € 34,- zzgl. Versandkosten (€ 3,- Inland, € 6,50 Ausland)

Anzeigenpreisliste:
Nr. 1 vom 1. Dezember 2001
Namentlich gekennzeichnete Beiträge brauchen sich nicht unbedingt mit der Meinung des Herausgebers und der Redaktion zu decken.

Für unverlangt eingesandte Beiträge und Fotos lehnt der Verlag die Verantwortung ab.

© 2003 Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Bearbeitung in elektronischen Systemen.

ISSN 1619-3873

Gehirn und Hormone: Die Bedeutung der Endokrinologie in der Neuropädiatrie

Die Endokrinologie und Neuropädiatrie sind zwei Spezialisierungen mit vielen Überschneidungen. Alle endokrinen Drüsen werden vom zentralen Nervensystem (ZNS) gesteuert. Umgekehrt beeinflussen eine Vielzahl von Hormonen das ZNS. Das Gebiet der Neuroendokrinologie wird daher auch mit der Interaktion zwischen dem ZNS und endokrinen Systemen zur Kontrolle der Homöostasis definiert.

Die Erkenntnisse in der Neuroendokrinologie nehmen rasant zu, auch erkennbar an der immer größer werdenden Anzahl von beschriebenen Neuropeptiden (siehe Tab. 1). Mit zunehmendem Fortschritt in der neuroendokrinen Forschung wird immer deutlicher, dass



Hormone, Neuropeptide und klassische Neurotransmitter nicht nur chemisch eng verwandte Substanzen sind. Neurone stellen spezialisierte sekretorische Zellen mit Axonen dar, die im ganzen Nervensystem über klassische Neurotransmitter wie Glutamat, GABA oder Acetylcholin verschaltet werden. Die Neuropeptide werden ebenfalls von Neuronen produziert und wirken anders als die klassischen Neurotransmitter nicht nur im synaptischen Spalt, sondern auch para- und autokrin in der Umgebung ihres Produktionsortes im ZNS.

Wenn diese Neuropeptide auch über die Blutbahn transportiert werden und an entfernten Zielorten wirken, erfüllen sie die Definition eines Hormons. Beispielsweise wirken ein Teil der im Hypothalamus produzierten Neuropeptide, über das Portalvenensystem auf die Hypophyse und stellen damit Hormone dar. Diese Neuropeptide werden daher auch als Releasing Hormone bezeichnet. Darüber hinaus werden viele im Gehirn produzierten Neuropeptide wie VIP (Vasoaktives Peptid), NPY (Neuropeptid Y) oder Melanocortine auch außerhalb des ZNS produziert, ohne dass ihre physiologischen Funktionen außerhalb des ZNS häufig genau bekannt sind.

Neben der autonomen Innervation stellt der Hypothalamus den zentralen Be-

reich des ZNS zur Steuerung endokriner Systeme dar [1]: Er steuert humoral über die erwähnten Releasing Hormone die Hypophyse und schüttet neuronal über die Axone der Neurohypophyse Hormone aus und reguliert damit die wichtigen endokrinen Regelkreise: das Wachstum, die Pubertätsentwicklung, die Fertilität, die Flüssigkeitsregulation und die Reaktion auf Stress. Ferner beeinflusst der Hypothalamus die Immunregulation (Neuroimmunomodulation), autonome Funktionen, das menschliche Verhalten und die Gewichtsregulation. Auf der anderen Seite wird der Hypothalamus durch Hormone, Zytokine und mannigfaltige neuronale Synapsen aus dem ZNS beeinflusst, so dass sehr komplexe Regelkreise entstehen. Beispielfhaft sei hier nur die Kontrolle der Nebenniere zur Produktion des Stresshormons Cortisol erwähnt. Die Ausschüttung des hypothalamischen Corticotropin Releasing Hormons (CRH) wird sowohl durch physiologischen Stress wie beispielsweise bei einer systemischen Infektion als auch durch psychischen Stress wie z.B. bei Angst über Zytokine, Prostaglandine und Katecholamine sowie neuronale Glutamat- und 5-Hydroxytryptaminerge synaptische Verschaltungen aus dem Corpus amygdaloideum, dem Raphekern und dem Hirnstamm ausgelöst. CRH führt über vermehrte Sekretion des adrenocortikotropen Hormons (ACTH) im Hypophysenvorderlappen zur vermehrten Produktion von Cortisol [2]. Die im Hypothalamus liegenden CRH produzierenden Neurone werden andererseits nicht nur durch Hormone wie beispielsweise Cortisol als negativer Feedbackmechanismus inhibiert sondern auch über GABA-erge Synapsen aus dem Hippocampus und der Frontalhirnrinde.

Ein weiteres Beispiel für das enge Zusammenspiel zwischen peripher produzierten Hormonen und zentraler Regulation über Neurotransmitter im Hypothalamus stellt die Regulation der Gewichtsregulation durch das im Fettgewebe produzierte Leptin und seine Wirkung auf Neuropeptide im Hypothalamus dar. Diese neueren Erkenntnisse, die viel zum Verständnis der Gewichtsregulation beigetragen haben, werden zusammen mit den

vielen weiteren Ursachen der weltweit zunehmenden Adipositas in einem Artikel dieses Heftes „Ursachen der Adipositas im Kindesalter“ diskutiert.

Die pädiatrische Endokrinologie und Neuropädiatrie sind jedoch nicht nur wegen der zentralen Regulation vieler endokrinologischer Regelkreise zwei eng benachbarte Fächer. Neuropädiatrische Erkrankungen können mit endokrinologischen Symptomen und Komplikationen einhergehen wie beispielsweise eine häufig zu beobachtende Pubertas praecox bei Spina bifida mit Hydrocephalus. Umgekehrt können sich auch endokrinologische Erkrankungen mit neurologischen Symptomen manifestieren. So können Krampfanfälle beispielsweise bei Elektrolytverschiebung auftreten, entweder direkt durch diese ausgelöst (wie bei der Hypocalcämie beim Hypoparathyreoidismus) oder durch Herzrhythmusstörungen auf Basis der Elektrolytverschiebung, die zu Durchblutungsstörungen des ZNS führen (siehe Kasuistik „Ungewöhnliche Manifestation eines Gitelman-Syndroms“ in diesem Heft). Ferner kann die Kombination von endokrinologischen und neurologischen Symptomen dazu beitragen syndromale Erkrankungen näher einzugrenzen. Die Kenntnisse endokrinologischer Krankheitsbilder sind daher für den Neuropädiater von großer Bedeutung, so dass ein Artikel dieses Heftes „Endokrinologische Krankheitsbilder in der Neurologie“ den häufigsten endokrinologischen Erkrankungen gewidmet ist, mit dem der Neuropädiater konfrontiert werden kann.

Zusammen mit den Autoren hoffe ich als Gastschriftleiter dazu beitragen zu können, dass zwischen Neuropädiatern und Pädiatrischen Endokrinologen ein reger Austausch und enge Kooperation in klinischer Betreuung und Forschung entsteht, um trotz zunehmender Subspezialisierung in der Pädiatrie eine ganzheitliche Betreuung der Patienten zu gewährleisten.

Datteln, Oktober 2003
 Thomas Reinehr
 Gastschriftleiter

Literatur

1. Cone RD, Low MJ, Elmquist JK, Cameron JL (2003) Neuroendocrinology in Larsen, Kronenberg Melmed Polonsky (eds) Williams Textbook of Endocrinology. 10. Auflage Saunders Verlag S.81-176
2. Dallman M, Akana SF, Levin N et al. (1994) Corticosteroids and the control of function in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Ann NY Acad Sci 746: 22-31

Neurohypophysäre Hormone

- Oxytocin
- Vasopressin

Hypothalamische Releasing- und Inhibiting-Hormone

- Corticotropin releasing hormone (CRH)
- Growth hormone releasing hormone (GHRH)
- Somatostatin
- Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)
- Thyrotropin releasing hormone (TRH)
- Prolactin releasing peptide
- Prolactin inhibiting peptide

Opioide Peptide

- β-Endorphin
- Dynorphin
- Met- and leu-enkephalin

Melanocortine (MC)

- MC1
- MC2 (corticotropin)
- MC3
- MC4 (alpha-MSH)
- MC5

Gut-brain Peptide

- Tachykinine
 - Neurokinin alpha
 - Neurokinin beta
 - Neuropeptide K
 - Substanz P
 - Substanz K
- Neurotensin
- Vasoactive peptide (VIP)
 - Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)
 - Peptide histidine isoleucine (PHI)
 - Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)
- Galanin
- Pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP)
- Neuropeptide Y (NPY) und related peptide
 - Neuropeptide tyrosine (NPY)
 - Pancreatic polypeptide
 - Peptide tyrosin-tyrosin (PYY)

Vasoaktive Peptide

- Angiotensin
- Atrial natriuretic peptide (ANP)
- Endothelin

Andere Peptide

- Calcitonin gene-related peptide (CGRP)
- Islet amyloid polypeptide (amylin)
- Calcitonin
- VIP-glucagon Melaninconcentrating hormone (ACH)
- Neuropeptide FF (F8Fa)
- Parathyroid hormone related protein

„Novel“ Neuropeptide

- Agouti related protein (AGRP)
- Cocaine and amphetamine regulated transcript (CART)
- Endomorphin-1 und -2
- Hypocretins/orexins
- Nociceptin/orphanin FQ

Tab. 1: Liste der bekannten Neuropeptide

Die normale und pathologische Entwicklung elementarer und koordinativer Griffkraftfunktionen im Kleinkindesalter

Eine klinisch-experimentelle Studie an gesunden Kindern sowie an Patienten mit infantiler Zerebralparese

R. BLANK

Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität, Kinderzentrum München

Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Joachim Blank wurde im Februar 2002 an der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Fach Kinderheilkunde habilitiert. Nach dem Medizinstudium in Wien und Heidelberg und dem Praktischen Jahr im Institute of Psychiatry an University College Hospital London führte er ab 1985 seine Weiterbildung als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, im Epilepsiezentrum Kehl-Kork, in der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Marburg, in der Kinderklinik an der Lachnerstraße München und im Kinderzentrum München durch. Er promovierte bereits 1984 und wurde 1995 als Facharzt für Kinderheilkunde anerkannt. Seit November 1991 arbeitet Dr. Blank als Oberarzt im Kinderzentrum München und als Dozent am Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der LMU München. Seine bisherigen wissenschaftlichen Schwerpunkte waren wie folgt: Antiepileptika, ADHS, Kinetik und Kinematik der Handfunktion, evozierte Potentiale, komplexe Therapieevaluation auf mehreren Ebenen bei Kindern mit Zerebralparesen (Konduktive Förderung nach Pető) sowie Entwicklung und Anwendung von Assessment-Instrumenten. Nachstehend fasst Dr. Blank auf Aufforderung der Schriftleitung die wichtigsten Ergebnisse seiner Habilitationsschrift mit dem Titel „Die normale und pathologische Entwicklung elementarer und koordinativer Griffkraftfunktionen im Kindesalter – eine klinisch-experimentelle Studie an gesunden Kindern sowie an Kindern mit infantiler Zerebralparese“ zusammen.

Zusammenfassung

Gestörte feinmotorische Funktionen sind Indikatoren für eine Reihe von neuropädiatrischen Erkrankungen. Die fortgeschrittene Mikroprozessoren- und

Sensorentchnik ermöglicht heute eine präzise und relative zeitökonomische Analyse von kinematischen und kinetischen Parametern. In der vorliegenden Arbeit wurden eine Reihe von Untersuchungsparadigmen, die elementare, koordinative und integrative motorische bzw. sensorische Funktionen erfassen, auf ihre Reifung bei 192 unauffälligen 3- bis 6-jährigen Kindern sowie hinsichtlich der Pathophysiologie bei 103 Kindern mit spastischen Zerebralparesen systematisch untersucht.

Als Untersuchungsinstrumentarium diente ein PC-gestütztes System mit einem frei beweglichen 200 g schweren Handgreifobjekt mit 3 eindimensionalen Beschleunigungssensoren und einem uniaxialen Kraftsensor, mit einem Pinzettengreifobjekt und 1 Präzisionswaage.

Die elementaren Kraftfunktionen wie Maximalkraft, maximal schnelle isometrische Kraftwechsel, reflektorische Kraftanpassung auf plötzliche Gewichtserhöhung zeigten deutliche Reifungsveränderungen. Demgegenüber waren die koordinativen bzw. sensomotorischen Kraftfunktionen (antizipatorische Kraftkontrolle beim rhythmischen Bewegen oder raschen Einzelbewegungen des Objektes und beim Anheben des Objektes) weit weniger bzw. nicht altersabhängig in dieser Altersgruppe. 90 % der Kindern mit spastischen Zerebralparesen zeigten pathologische elementare Kraftfunktionen, jedoch nur 63 % auffällige koordinative Kraftfunktionen, meist im Hinblick auf die Kraftskalierung; die zeitliche Koordination war seltener gestört, d. h. die antizipatorische Kraftkontrolle war trotz deutlich gestörter Elementarfunktionen häufig erhalten.

Dies führt zur Annahme, dass die elementaren Kraftfunktionen sowie die Kraftskalierung im Wesentlichen mit der Reifung bzw. Pathophysiologie corticospinaler Bahnen bzw. der intracortica-

len Funktionen verbunden sind, während die zeitliche Regulation wohl maßgeblich von subcorticalen, insbesondere vom Zerebellum aus möglicherweise über eigene ältere Bahnsysteme (rubrospinale Bahnen) erfolgt. Das vorliegende Instrumentarium wird mittlerweile zur Differential- und Verlaufsdiagnostik sowie zur Therapieevaluation und zum Drug-monitoring eingesetzt.

Schlüsselwörter

Handmotorik, Griffkraft, Kraftdynamische Analyse, Maturation, Zerebralparese

Normal and pathological development of elementary and coordinative grip force functions during nursery age

Summary

Disordered fine motor functions are indicators for a number of neuropaediatric diseases. Today, the advanced technology of microprocessors and sensors enable a precise and relatively economic analysis of kinematic and kinetic measures. The present study examined a number of paradigms to analyse elementary, coordinative and integrative sensorimotor functions during the maturation in 192 normal 3- to 6-year old children; the pathophysiology was analysed in 103 children with spastic cerebral palsy.

The instrumentarium consisted of a PC-based system with a mobile hand grip object (about 200g) with 3 uniaxial accelerators and a uniaxial force sensor, with a pinch grip object and a precision scale.

Elementary grip force functions like maximal grip strength, fastest isometric force changes, reflectory force adaptation to sudden loads showed significant maturational changes. On the other hand, basic

coordinative and sensomotor grip force functions (anticipatory grip force control during lifting and moving an object) were much less or not age dependent. More than 90% of children with spastic CP had pathological elementary force functions, however only 63% had pathological coordinative force functions, mainly concerning grip force scaling; the temporal regulation was rarely disturbed meaning that the anticipatory grip force control was mostly intact in spite of severely disturbed elementary functions.

We assume that elementary force functions and grip force scaling are mainly associated with cortical and corticospinal functions whereas the temporal regulation of grip forces may be related with subcortical functions, particularly with the cerebellum and perhaps older pathways (e. g. rubrospinal tract). The presented diagnostic battery is meanwhile applied for differential diagnosis and evaluation of therapeutic interventions and drug monitoring.

Keywords

Hand motor functions, grip force, kinetic analysis, maturation, cerebral palsy

Einleitung

Die Kleinkindphase stellt eine besonders wichtige Phase im Erwerb feinmotorischer Fähigkeiten dar. Störungen der Handmotorik werden bei ca. 5-7 % der 6-jährigen Kinder gefunden und meist als Störung der feinmotorischen Koordination gedeutet (12). Dabei wird nicht selten unkontrolliert, d. h. ohne jegliche objektive Verlaufsdagnostik, über Monate bis Jahre therapiert. Bei den Zerebralpareesen ist der Blick noch häufig auf die Lokomotion und kaum auf die Handfunktion und deren gezielte Rehabilitation gerichtet, obwohl die Handmotorik erheblich die Alltagsfertigkeiten und damit das „Handicap“ der Patienten prägt.

Viele entwicklungspsychologische Testverfahren untersuchen motorische Leistungen nicht getrennt von visuellen Leistungen, so dass die Testergebnisse bei Kindern mit motorischen und/oder visuellen Störungen kaum differenzierbar bzw. interpretierbar sind (7-9). Auffälligkeiten werden hier über Fehlerquoten und über die erbrachte Leistung pro Zeiteinheit definiert, die zugrunde liegenden Prozesse jedoch nicht beschrieben.

Dabei kann es klinisch von Bedeutung sein, die Intaktheit oder die Auffälligkeit von sog. elementaren und koordinativen motorischen Funktionen differenziert zu beschreiben. Im Erwachsenenbereich konn-

te gezeigt werden, dass damit gezieltere Therapiemaßnahmen eingeleitet werden können, welche nicht nur auf der Beschreibung der Störung, sondern auch auf dem Vorhandensein von Restfunktionen aufbauen, wie dies z. B. Mai und Mitarbeiter bei der Untersuchung von Schreibfunktionen im Erwachsenenalter herausstellten (14).

Um nicht nur objektiv, sondern auch alltagsnah Finger-Hand-Funktionen zu evaluieren, wurde in Anlehnung an das Konzept von Mai und Mitarbeitern ein Instrumentarium zur quantitativen Analyse von kindlichen Finger-Handfunktionen seit Ende 1995 im Kinderzentrum München aufgebaut. Das hierfür konstruierte kraftdynamische System wurde von J. Hermsdörfer (Entwicklungsgruppe Klinische Neuropsychologie, München) speziell den Bedürfnissen der Kinderuntersuchung angepasst.

In der Literatur wurden als elementare Kraftfunktionen die Maximalkraft (1, 15, 16) und die reflektorische Kraftanpassung nach plötzlicher Gewichtserhöhung (2) bei Kindern untersucht. Im koordinativen Kraftbereich wurde bislang lediglich das Heben eines Greifobjekts und die dabei beobachtete sog. „antizipatorische“ Griffkraftsteuerung bei Kindern analysiert (3, 6, 10, 17).

Bei der vorliegenden Arbeit sollten bei Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren mehrere, auch neue Kraftparadigmen auf ihre normale Reifung parallel untersucht werden sowie die Pathophysiologie bei Kindern mit infantilen Zerebralpareesen (vorwiegend spastischen Formen) analysiert werden.

Methodik

Die untersuchten Stichproben umfassten 192 gesunde Kindergartenkinder und 103 Kinder mit spastischer CP im Alter von 3 bis 6 Jahren.

Das Untersuchungsinstrumentarium bestand aus einem ca. 200 g schweren quaderförmigen Handgreifobjekt (100 x 50 x 32 mm) mit uniaxialem Kraftsensor und 3 einachsigen Beschleunigungssensoren in dreidimensionaler Anordnung, einem kleinen 20g schweren zylindrischen Kraftsensor sowie zwei Spezialwaagen, die über einen Verstärker und nach Analog-Digital-Wandlung mittels PC gesteuert wurden.

Folgende elementare und koordinative Griffkraftfunktionen wurden untersucht: 1. einfache Haltekraft, 2. Maximalkraft, 3. reflektorische Kraftantwort, 4. maximal rascher Kraftwechsel, 5. Kraftanpassung bei schnellster vertikaler Armbewegung, 6. Kraftanpassung bei repetitiven Armbewegungen in verschiedenen Frequenzen, d. h. 0,5 Hz bis individuelle Maximalfrequenz, 7. Ergreifen und Anheben des Greifobjekts. Signalbeispiele und Zielparameter einiger Paradigmen sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Bei der Stichprobe der Kinder mit CP wurden die kraftdynamischen Ergebnisse in Abhängigkeit vom neurologischen Schweregrad der handmotorischen Störung analysiert. Der neurologische Schweregrad definierte sich aus einem Punktesystem (mit vorherigem Reliabilitätstraining der Untersucher). Dabei wurde das Greifmuster, der Finger-Oppositionstest, der sog. „Pfötchen“-Versuch (alle

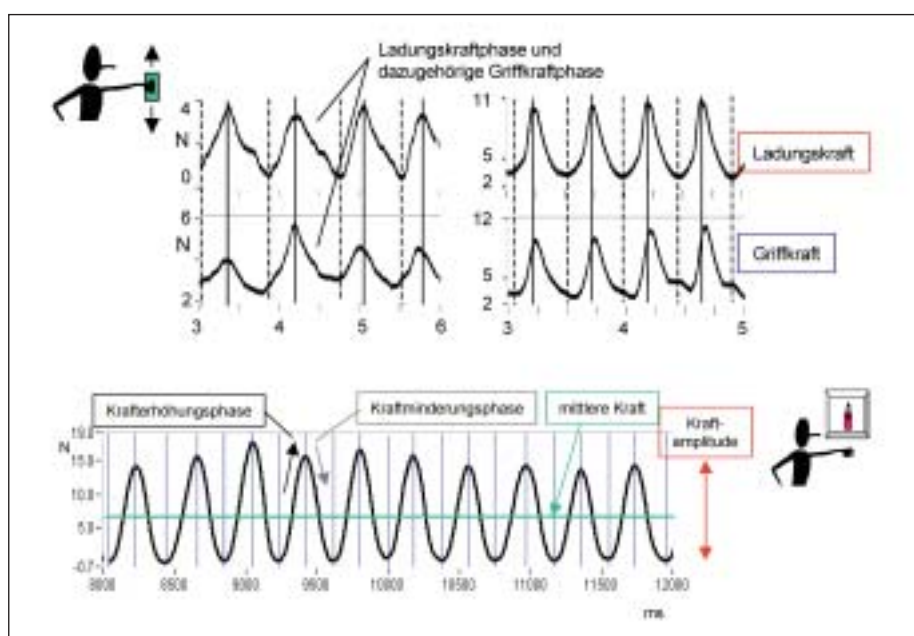


Abb. 1: Oben: Signalbeispiel für die parallele Griffkraftanpassung an Trägheitskräfte unter repetitiven vertikalen Auf- und Abbewegungen des gehaltenen Greifobjekts: links 1,2 Hz, rechts 2 Hz. Unten: Messparameter beim schnellsten isometrischen Kraftwechsel

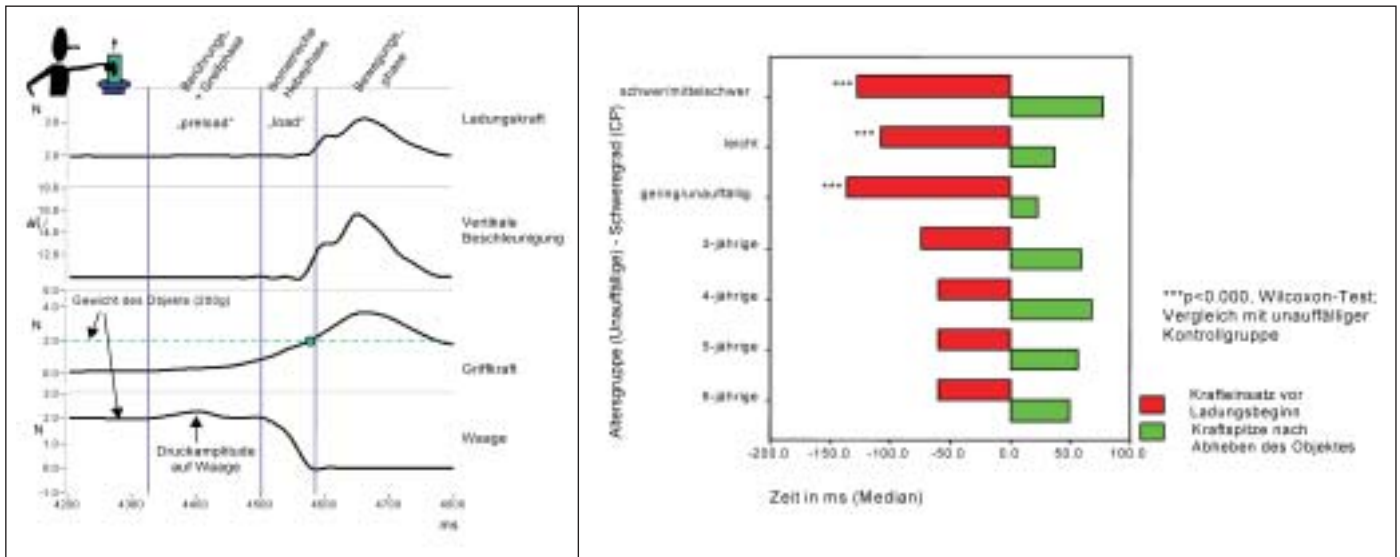


Abb. 2: Antizipatorische Griffkraftkontrolle bei isometrischer Hebephase

Finger sollen gleichzeitig den Daumen umschließen) und die Qualität der Stützfunktion der oberen Extremität bei mehr oder weniger geöffneter Handhaltung herangezogen. Die erzielten klinischen Ergebnisse auf der präferierten wie nicht-präferierten Hand wurden entsprechend der Quartilen in 4 Schweregradgruppen unterteilt. Um etwaige subklinische Veränderungen festzustellen sowie um die Trennschärfe des Instrumentariums abzuschätzen, wurden schließlich die CP-Kinder mit keiner bzw. geringer klinischer Funktionsstörung (Schweregrad I) mit den gesunden Kindern verglichen.

Nach einem hierarchisierten Vorgehen wurden schrittweise diejenigen Zielvariablen extrahiert, welche Veränderungen in Abhängigkeit vom Alter der Kinder (gesunde), vom neurologischen Schweregrad (CP-Kinder) oder Gruppenunterschiede zwischen den gesunden und den CP-Kindern mit Schweregrad I zeigten. Nach Verteilungsprüfungen gelangten entsprechend parametrische bzw. non-parametrische Verfahren zur Auswertung.

Ergebnisse

Reifungsveränderungen bei unauffälligen Kindern

Schrittweise lineare Regressionsanalysen ergaben bei den unauffälligen Kindern hochsignifikante Altersveränderungen für die elementaren Parameter Maximalkraft ($r = 0,54$, Zunahme ca. $6,5\text{N}/\text{Jahr}$), Latenz bis zur reflektorischen Hauptantwort ($r = 0,53$, Abnahme ca. $6\text{ms}/\text{Jahr}$) und Maximalfrequenz des Kraftwechsels ($r = 0,33$, Zunahme $0,6\text{ Hz}/\text{Jahr}$).

Die koordinativen Kraftparameter zeigten durchweg geringere oder keine Altersabhängigkeiten. Bei der feinen Kraftanpassung (Kraftskalierung plus zeitsyn-

chrone Anpassung an verschiedene Armbewegungsfrequenzen) zeigten sich frequenzabhängig leichte Korrelationen mit dem Alter, wobei sich die deutlich größten Altersunterschiede bei einer Armbewegungsfrequenz von $2,1 - 2,5\text{ Hz}$ ergaben ($r = 0,48$) (Abb. 3 oben). Bei der ausschließlichen Betrachtung der zeitlichen Synchronisation fanden sich keine oder geringe Altersabhängigkeiten, am ehesten noch zwischen den drei- und vierjährigen Kindern (Abb. 3 unten). Einige Parameter zeigten dagegen stärkere Zusammenhänge mit der individuellen Maximalkraft – in diesem Lebensalter wegen geringer Interferenz mit etwaigen Trainingsprozessen auch ein konstitutionelles Merkmal – als mit dem Lebensalter. Ähnliches gilt für die Kraft- und Trägheitskraftamplitude bei schnellster Armbewegung, für die Hebedauer und die Kraftamplitude bei schnellstem Kraftwechsel. Geschlechts- und Handlateralitätsunterschiede fanden sich im Wesentlichen nicht.

Zusammengefasst unterlagen im Kleinkindalter die elementaren Funktionen bei den gesunden Kindern häufiger und stärker einer Reifungsdynamik als die koordinativen Funktionen. Insbesondere waren die zeitlichen Parameter für die sog. antizipatorische Kraftkontrolle bei drei- bis vierjährigen Kindern bereits gut ausgeprägt und ohne weitere Reifungsdynamik. Lediglich die Feinjustierung der Kraftamplituden (Kraftskalierung) zeigte noch gewisse Altersunterschiede.

Pathophysiologische Veränderungen bei Kindern mit spastischer CP

Auch bei den CP-Kindern zeigten sich im Allgemeinen größere Zusammenhänge zum neurologischen Schweregrad bei den elementaren als bei den koordinativen Kraftparametern. Dies gilt v. a. für den

schnellsten, repetitiv durchgeführten, isometrischen Kraftwechsel (Schweregradgruppen I-IV, ANOVA, $p < 0,000$). Die Maximalkraft korrelierte nur schwach und zwar nur auf der Seite der präferierten Hand mit dem Schweregrad der Störung (ANOVA, $p < 0,04$). Die spontane Haltekraft zeigte keine Zusammenhänge mit dem Schweregrad. Die reflektorische Kraftantwort (Latenz bis zur Hauptantwort) war lediglich bei Kindern mit schweren Handfunktionsstörungen (Schweregrad III und IV) auffällig.

Veränderungen von koordinativen Kraftparametern kovariierten teilweise mit den elementaren Kraftparametern. Lediglich bei Armbewegungsfrequenzen von $1,1-1,5\text{ Hz}$ korrelierte die feine Griffkraftanpassung (Kraftskalierung plus zeitliche Synchronisation) signifikant mit dem klinischen Schweregrad der Störung (ANOVA, $p < 0,02$), während die zeitliche Synchronisation alleine nicht zwischen den Schweregradgruppen differenzierte und auch nicht im Vergleich zu den unauffälligen Kindern.

Die CP-Kinder zeigten insgesamt zu 91% pathologische elementare Kraftfunktionen, während sie nur zu 63% pathologische koordinative Kraftfunktionen aufwiesen, wobei sicherlich bei den schwer betroffenen Kindern die pathologischen koordinativen Kraftfunktionen auf die extrem auffälligen elementaren Kraftfunktionen zumindest teilweise zurückzuführen waren und somit die koordinativen Funktionen bei einem noch geringeren Prozentsatz auffällig waren. Es fanden sich am häufigsten pathologische Werte für die Maximalkraft (präferierte Hand (PH) 69% , nicht-präferierte Hand (NPH) 94%), für den schnellsten isometrischen Kraftwechsel (Dauer Kraftminderung bzw. Kraftzunahme, PH: 70% , NPH

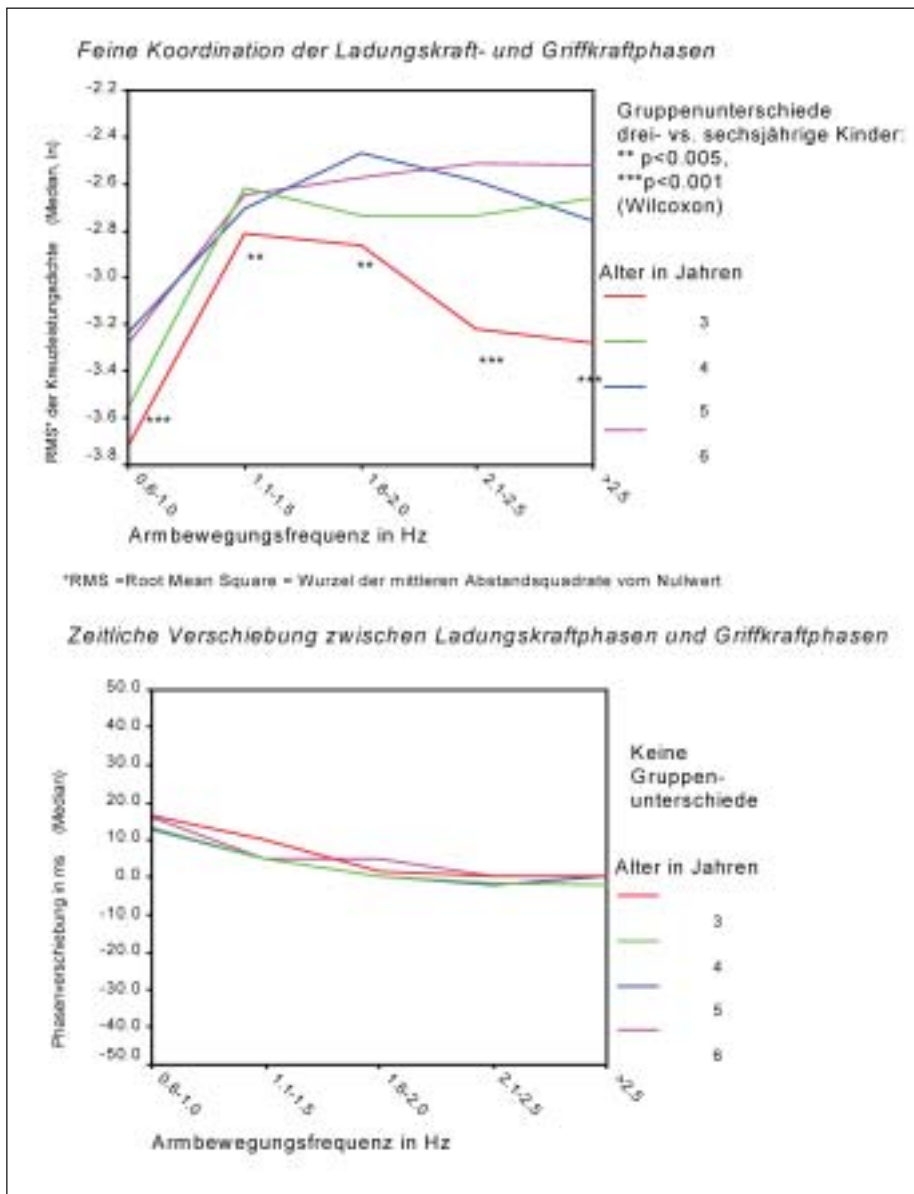


Abb. 3: Antizipatorische Kontrolle im Rahmen feiner Griffkraftanpassung (oben) und zeitlicher Synchronisation der Griffkräfte (unten) bei repetitiven Armbevægungen: gesunde Kinder. Lediglich bei der feinen Griffkraftkoordination, bei der auch die Kraftskalierung mit einfließt, und hier v. a. bei höheren Armbevægungsfrequenzen, finden sich Altersunterschiede, besonders zwischen den dreijährigen und den älteren Kindern

88 %), für den Hebeversuch (Hebedauer, PH 77 %, NPH 77 %), für die reflektorische Kraftanpassung (Dauer bis zur Hauptantwort, PH 50 %, NPH 73 %) und die feine Kraftanpassung während repetitiver vertikaler Armbevægungen mit dem Greifobjekt bei 1 - 2,5 Hz (PH 52 %, NPH 65 %). Insgesamt differenzierten die geschwindigkeitsabhängigen Parameter der Griffkräfte besser als die Maße zur aufgewendeten Kraft bzw. Kraftamplitude.

Unterschiede zwischen der „besten“ CP-Gruppe und den unauffälligen Kindern

Hochsignifikante Unterschiede zwischen der CP-Gruppe mit Schweregrad I und den unauffälligen Kindern fanden sich für die Maximalkraft (p < 0.000) und für die geschwindigkeitsabhängigen Para-

meter wie die Maximalfrequenz der isometrischen Kraftwechsel (p < 0.000), die Dauer der Kontakt- und Anhebe-Phase mit Anheben des Handgreifobjektes (p < 0.000) und die feine Kraftanpassung bzw. Kraftskalierung bei einer Armbevægungsfrequenz von 1,6 bis 2 Hz (p < 0.001).

Selbst die klinisch „beste“ CP-Gruppe wies bezogen auf die jeweiligen 95. Perzentilwerte z. B. in knapp 77 % der Fälle bei erhaltener antizipatorischer Kontrolle pathologisch lange Hebezeiten und in 63 % der Fälle zu niedrige Maximalkräfte auf.

Die noch speziell untersuchte antizipatorische Kraftkontrolle zeigte neben den o. g. Zusammenhängen, dass bis auf die Gruppe der CP-Kinder mit schlechter klinisch-neurologischer Handfunktion alle sonstigen CP-Kinder die Griffkraft mehr

oder weniger parallel mit den Ladungskräften veränderten und damit grundsätzlich über eine gut entwickelte zeitliche antizipatorische Kraftkontrolle verfügten. Während die „Zielkräfte“ bei maximaler Ladungskraft bzw. beim Abheben des Objektes zeitlich relativ genau bei allen Kindern erreicht werden, beginnen die Kinder mit CP, z. T. schweregradabhängig, zu einem früheren Zeitpunkt (80 - 100 ms) mit einem Anstieg der Griffkraft (Abb. 2 unten). Dies ist jedoch eher als Folge einer eingeschränkten Fähigkeit, die Griffkraft rasch zu erhöhen (s. vorheriger Abschnitt), zu interpretieren.

Das klinische Beispiel in Abbildung 4 unten zeigt schließlich, wie ein Kind mit deutlich betroffener Handfunktion und trotz massiver elementarer motorischer Störung das Prinzip einer zeitlich abgestimmten antizipatorischen Griffkraftkontrolle zumindest partiell aufrecht zu erhalten vermag.

Diskussion

Während elementare und koordinative Bewegungsfunktionen noch relativ gut durch das klinische „Auge“, über standardisierte klinische Tests oder über Videobeurteilungen erfasst werden können, ist dies bei Kraftfunktionen kaum möglich.

Elementare Kraftfunktionen wurden bis auf die Maximalkraft bei Kindern in der Vergangenheit kaum untersucht. Die Maximalkraft wurde mittels mechanischer Messinstrumente, sog. Dynamometer, erfasst (15). Neben der bekannten altersabhängigen Zunahme der Maximalkraft bestätigt die vorliegende Untersuchung zwar das generelle Kraftdefizit bei Kindern mit spastischer CP, jedoch korrelierte diese Schwäche kaum (präferierte Hand) bzw. nicht (nicht-präferierte Hand) mit dem Schweregrad der klinischen Funktionsverschlechterung.

Als hochsensibel für die Differenzierung des klinischen Schweregrades der Störungen erwies sich die Untersuchung der schnellst möglichen isometrischen Kraftwechsel. Offensichtlich ist die Erzeugung von rascher willkürlichen isometrischen Kraftwechseln aufgrund der pathologischen Kokontraktion ein besonderes Problem für die Kinder mit spastischer CP.

Insgesamt scheinen die elementaren Kraftfunktionen im Wesentlichen an die Integrität bzw. die Reifung des corticospinalen Systems gebunden zu sein, welches gerade im Kleinkindalter – wie dies durch Magnetstimulationsuntersuchungen nachgewiesen werden konnte – noch in starkem Wandel sich zu befinden scheint (11). Es ist daher nicht überraschend, dass über 90 % der Kinder mit spastischen CP-

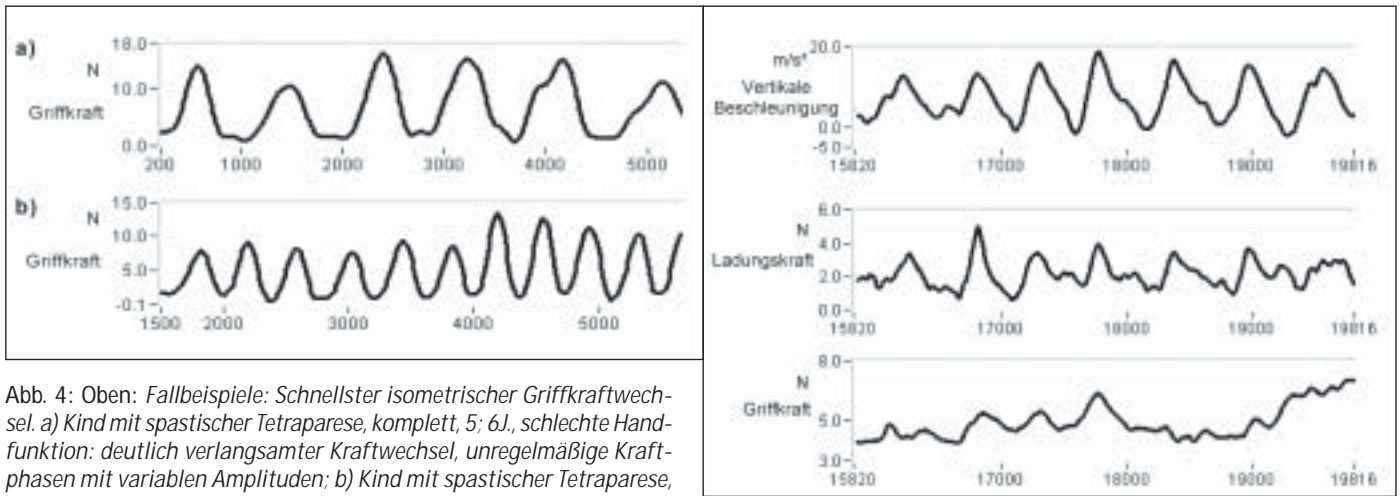


Abb. 4: Oben: Fallbeispiele: Schnellster isometrischer Griffkraftwechsel. a) Kind mit spastischer Tetraparese, komplett, 5; 6 J., schlechte Handfunktion: deutlich verlangsamer Kraftwechsel, unregelmäßige Kraftphasen mit variablen Amplituden; b) Kind mit spastischer Tetraparese, beinbetont, 5; 3 J., gute Handfunktion: altersentsprechende Kraftwechselfrequenz, frequenzstabil, Amplituden variabel. Unten: Fallbeispiel: Kraftanpassung bei repetitiven Armbewegungen. Kind mit spastischer Tetraparese, beinbetont, 5; 3 J., gute Handfunktion: Die Kraftanpassung bei einer Armbewegungsfrequenz von ca. 2 Hz ist hinsichtlich der zeitlichen Anpassung mäßig, hinsichtlich der Griffkraftskalierung im Vergleich zur Ladungskraft deutlich auffällig

Formen selbst bei relativ guten klinischen Handfunktionen hier Defizite aufweisen.

Die Kraftregulation beim Anheben eines Objektes wurde erstmals von Forssberg et al. (6) untersucht. Mit einem im Pinzettengriff angehobenen 200 g schweren Objekt untersuchte die Gruppe das isometrische Anheben bei Kindern. Das von uns angewandte Greifobjekt stellt bei gleichem Gewicht aufgrund seiner freien Beweglichkeit im Raum und der Möglichkeit der Anwendung des Handgriffs eine realitätsnähere und flexiblere diagnostische Alternative v. a. im Kleinkindalter sowie bei Kindern mit schwereren Bewegungsstörungen dar als das von Forssberg et al. verwendete Objekt. Z. B. heben Kleinkinder im Alltag 200 g schwere Spielklötze i. d. R. nicht mit dem Pinzettengriff, sondern mit dem Handpräzisionsgriff. Forssberg et al. (6) zeigten bereits, dass parallel zum Anheben, also zur Gewichtsentlastung, die Griffkraft ökonomisch gesteigert wird, wobei die Griffkraft in Abhängigkeit von der Reibung durch einen „safety margin“ erhöht wurde, so dass das Greifobjekt gerade nicht aus der Hand glitt; gleichzeitig wurde jedoch möglichst locker angefasst, um damit einen optimalen Manipulationsspielraum mit dem Objekt zu erhalten.

Auffälligkeiten bei der Griffkraftregulation bei Kindern mit spastischer CP wurden auf Defizite in der antizipatorischen Kontrolle (= paralleler Anstieg von Griffkraft und durch die Bewegung des Greifobjekts erzeugte Ladungskraft) zurückgeführt (4).

Die vorliegende Arbeit wies nach, dass bei Kindern mit spastischen bzw. corticospinalen Bewegungsstörungen die zeitliche Koordination, d. h. der zeitliche Aspekt der antizipatorischen Kontrolle im Wesentlichen intakt zu bleiben scheint und

dass diese zeitliche Kontrolle bereits früh d. h. bis zum 3. Lebensjahr, etabliert zu sein scheint. Demgegenüber scheint lediglich die Kraftskalierung sich reifungsbedingt noch zu verfeinern bzw. bei Kindern mit spastischer CP gestört zu sein.

Die Griffkraftmodulation während freier Bewegungen wurde bisher bei Kindern lediglich in einer neueren Studie, und zwar beim Transportieren eines Greifobjektes zu einem Zielpunkt, untersucht (17). Die Ergebnisse zeigten in ähnlicher Weise eine antizipatorische Kontrolle parallel zu den durch die Bewegung erzeugten Trägheitskräften.

In unserem Paradigma zu Kraftveränderungen unter repetitiven Armbewegungen konnten wir zeigen, dass abhängig von der Bewegungsfrequenz und damit den erzeugten Trägheitskräften die feine Kraftskalierung wie die feine zeitliche Koordination sich verändert. Beide verbessern sich mit zunehmender Armbewegungsfrequenz bzw. -erhöhung und den dabei zunehmenden selbst erzeugten Ladungskräften bis zu einem Optimum bei etwa 1,5 bis 2,5 Hz (Abb. 3 oben). Danach nimmt die Qualität der feinen Kraftskalierung wieder auf Kosten der zunehmend hohen Griffkräfte ab, damit z. B. das Objekt nicht aus der Hand geschleudert wird. In dem genannten „Optimalbereich“ konnten die deutlichsten Altersunterschiede bei den gesunden Kindern sowie die deutlichsten Schweregradunterschiede bei den CP – Kindern beobachtet werden. Dieser Bereich dürfte im Alltag bei üblichen automatisierten Objektmanipulationen am häufigsten zum Einsatz kommen.

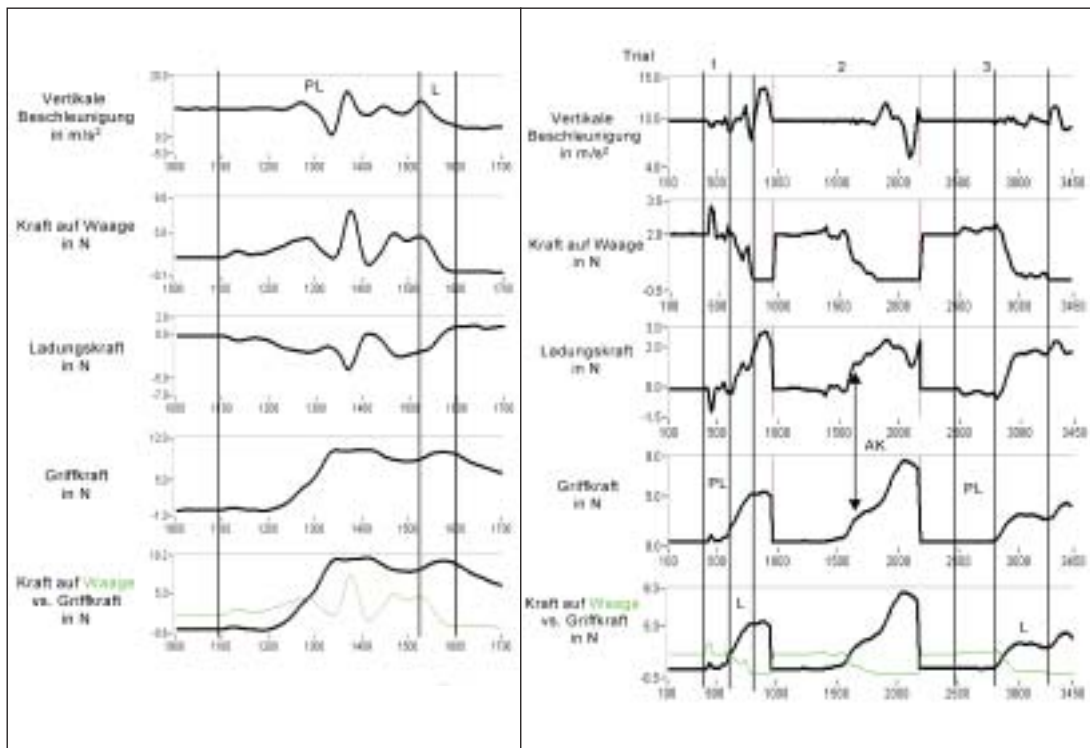
Zusammengefasst kann – wie dies in neueren funktionell-bildgebenden Verfahren auch teilweise untermauert wurde (13) – gesagt werden, dass die Griffkraftskalierung, d. h. die Steuerung der Kraft-

amplitude, bei koordinativen Funktionen eher als Domäne des motorischen Cortex bzw. des cortico-striato-thalamischen Regulationskreis angesehen werden kann. Der Cortex bzw. die subcorticalen Regionen greifen hierbei auf sog. interne Objektrepräsentationen, d. h. somatosensorisch und visuell integrierte Vorgaben zum Objekt, wahrscheinlich aus parietalen Gebieten zurück.

Die in unseren Untersuchungen dargestellte frühe Reifung bzw. der bei corticospinalen Störungen weitgehende Erhalt der zeitlich basierten koordinativen Kraftparameter („timing“) lässt Parallelen zur früheren Reifung des Cerebellums bzw. des cerebello-corticalen Regulationskreises erkennen, wobei die cerebellären Funktionen von den corticalen und corticospinalen Reifungsprozessen in diesem Lebensalter noch teilweise überlagert zu sein scheinen. Andererseits kann möglicherweise die cerebelläre Funktionalität durch die etwas spätere Reifung der cortico-cerebellären Verbindungen noch nicht so vollständig und verfeinert wie im späteren Lebensalter abgerufen werden. Tatsächlich konnten bei Erwachsenen mit diversen zerebellären Störungen Auffälligkeiten im „Timing“ von mehrgelenkigen Bewegungen (z. B. Armmuskeln und Handflexoren beim Bewegen) festgestellt werden (5). Die Integrität des Cerebellums scheint jedoch im Kindesalter keine unabänderliche Voraussetzung für eine intakte antizipatorische Kraftkontrolle zu spielen; so zeigte ein Kind mit angeborener cerebellärer Störung und mit zunächst deutlich gestörter antizipatorischer Kontrolle diesbezüglich ein motorisches Lernen (s. Abb. 5).

Im Zusammenhang mit der kinetischen bzw. kinematischen Funktionsdiagnostik werden in Zukunft funktionell-bildgeben-

Abb. 5: Oben: Hebeversuch. Kind mit einer cerebellären Bewegungsstörung bei kongenitaler Kleinhirnatrophie (4; 1 J.): Die antizipatorische Kontrolle, d. h. ein paralleler Griffkraft- und Ladungskraftanstieg, ist nicht vorhanden. Der Druck auf die Waage ist deutlich erhöht und die „preload“-Phase (PL) ist extrem, „load“-Phase (L) weniger verlängert. Die Griffkraftökonomie (Kraftaufwand bezogen auf Ladungskraft) ist deutlich verschlechtert. Unten: 9 Monate später: Die „preload“-Phase (PL) und die „load“-Phase (L) sind verlängert, jedoch eine antizipatorische Kontrolle (AK), d. h. ein paralleler Griffkraft- und Ladungskraftanstieg, ist zumindest partiell vorhanden (3. Trial). Die Griffkraftskalierung ist nach wie vor deutlich gestört



de Verfahren weitere Hinweise auf die Organisation und Reorganisation von Finger-Handfunktionen bei Kindern geben.

Bereits jetzt werden die vorgestellten Kraftparadigmen als Teil einer quantitativen Handfunktionsdiagnostik zusammen mit einer ultraschallgestützten Bewegungsanalyse von elementaren und koordinativen Finger-Handbewegungen sowie mit der Analyse von elementaren Schreibbewegungen bei Kindern mit Störungen der Finger-Handmotorik verschiedener Ätiologie zur klinischen Anwendung gebracht und ferner zur Evaluation und Qualitätssicherung von therapeutischen Maßnahmen herangezogen. So erwies sich die quantitative Untersuchungsmethodik als hochsensibles und valides Instrumentarium zur Objektivierung von differenziellen Therapieeffekten im Rahmen eines Therapieevaluationsprojektes am Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin (Petö-Modellprojekt, finanziert vom Verband der Deutschen Angestellten Krankenkassen - VdAK), in dem über ca. 2 Jahre 64 Kinder mit CP verlaufdiagnostisch begleitet wurden. Das Untersuchungsinstrumentarium kann als feiner, durchaus alltagsrelevanter funktioneller Verlaufsindikator für chronisch progredient verlaufende Erkrankungen des neuromuskulären (z. B. Muskeldystrophien) oder zentralnervösen Systems (z. B. Ataxien) herangezogen werden. Die Untersuchungsdauer der vorgestellten Kraftfunktionen beträgt hierbei ca. 15-20 min pro Kind, die gesamte quantitative Handfunktionsdiagnostik incl. Bewegungs- und Schreibanalyse beträgt je nach Kooperation und Störungsmuster der Kinder 30-60 min. Zumindest Teile des Untersuchungsinstrumentariums können bereits bei Kindern ab 2 Jahren eingesetzt werden.

Die physikalisch basierte Untersuchung von elementaren und koordinativen Kraftfunktionen kann somit helfen, im frühen Lebensalter objektive und differenzierte Aussagen zur Handmotorik zu machen und damit weg von subjektiven Beschreibungen oder globalen Funktionstests zu kommen.

Literatur

1. Backman E (1988) Methods for measurement of muscle function. Methodological aspects, reference values for children, and clinical applications. *Scand J Rehabil Med Suppl.* 20, 9-95.
2. Eliasson AC, Forssberg H, Ikuta K et al. (1995) Development of human precision grip. V. anticipatory and triggered grip actions during sudden loading. *Exp Brain Res.* 106, 425-433.
3. Eliasson AC, Gordon AM, Forssberg H (1991) Basic co-ordination of manipulative forces of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 33, 661-670.
4. Eliasson AC, Gordon AM, Forssberg H (1995) Tactile control of isometric fingertip forces during grasping in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 37, 72-84.
5. Fellows SJ, Ernst J, Schwarz M et al. (2001) Precision grip deficits in cerebellar disorders in man. *Clin Neurophysiol.* 112, 1793-1802.
6. Forssberg H, Eliasson AC, Kinoshita H et al. (1991) Development of human precision grip. I: Basic coordination of force. *Exp Brain Res.* 85, 451-457.
7. Frostig M (1968) Sensory-motor development. *Spec Educ.* 57, 8-20.
8. Gardner R, Broman, M (1979) The Purdue Pegboard Test: Normative data on 1334 school children. *Journal of Clinical Psychology.* 1, 156-162.

9. Gebhard AR, Ottenbacher KJ, Lane SJ (1994) Interrater reliability of the Peabody Developmental Motor Scales: fine motor scale. *Am J Occup Ther.* 48, 976-981.
10. Gordon AM, Forssberg H, Johansson RS et al. (1991) Visual size cues in the programming of manipulative forces during precision grip. *Exp Brain Res.* 83, 477-482.
11. Heinen F, Fietzek UM, Berweck S et al. (1998) Fast corticospinal system and motor performance in children: conduction proceeds skill. *Pediatr Neurol.* 19, 217-221.
12. Knölker U, Matzejat, F., Schulte-Markwort, M. (1997) *Kinder- und Jugendpsychiatrie systematisch*, 1 edn. Uni-Med, Bremen.
13. Kuhtz-Buschbeck JP, Ehrsson HH, Forssberg H (2001) Human brain activity in the control of fine static precision grip forces: an fMRI study. *Eur J Neurosci.* 14, 382-390.
14. Mai N, Marquardt C (1995) Analyse und Therapie motorischer Schreibstörungen. *Psychologische Beiträge.* 37, 538-582.
15. Mathiowetz V, Wiemer DM, Federman SM (1986) Grip and pinch strength: norms for 6- to 19-year-olds. *Am J Occup Ther.* 40, 705-711.
16. Newman DG, Pearn J, Barnes A et al. (1984) Norms for hand grip strength. *Arch Dis Child.* 59, 453-459.
17. Pare M, Dugas C (1999) Developmental changes in prehension during childhood. *Exp Brain Res.* 125, 239-247.

Neuropaediatrie 2: 132-137 (2003)

Priv.- Doz. Dr. med. Rainer Blank
 Institut für Soziale Pädiatrie und
 Jugendmedizin der Universität
 im Kinderzentrum München
 Heiglhofstr. 63
 D- 81377 München
 r.blank@lrz.uni-muenchen.de

Einfluß des Apolipoprotein E-Polymorphismus auf das Outcome nach Schädel-Hirnverletzungen im Kindesalter

M. KIESLICH

Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Klinik für Kinderheilkunde I, Zentrum der Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Kieslich wurde am 03.04.2003 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main für das Fach Pädiatrie habilitiert. Nach dem Medizinstudium in Frankfurt am Main absolvierte er 1992 sein AIP im Fachbereich Kinderheilkunde der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden. 1993 promovierte er und setzte seine Weiterbildung als wissenschaftlicher Assistent am Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität fort, wo er auch von 1995 bis 1998 seine neuropädiatrische Ausbildung in der Abteilung von Herrn Prof. Dr. G. Jacobi erhielt. Im Februar 2000 übernahm er die kommissarische Leitung der Pädiatrischen Neurologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main, die er bis heute leitet. Wissenschaftliche Schwerpunkte stellen neben der Traumatologie des Nervensystems, Epileptologie, Neuroonkologie und Neurometabolik dar.

Der Titel der Habilitationsschrift lautet: Prognosefaktoren pädiatrischer Schädel-Hirnverletzungen unter besonderer Berücksichtigung des Apolipoprotein E – Polymorphismus. Nachstehend fasst Dr. Kieslich auf Aufforderung der Schriftleitung die wichtigsten Ergebnisse seiner Habilitationsschrift zusammen.

Zusammenfassung

Problemstellung: Die Pathologie kindlicher Schädel-Hirnverletzungen ist komplex und man ging bislang davon aus, dass die posttraumatischen Folgezustände ein Produkt der verschiedenen Verletzungsmechanismen und Typen, des Ausmaßes der Hirngewebszerstörung und der anatomischen Lokalisation sei. Doch lassen sich die unterschiedlich ausgeprägten Residualzustände, insbesondere nach morphologisch ähnlichen Schädel-Hirnverletzungen, mit den bislang bekannten Prognosefaktoren nur bedingt erklären. Die Betrachtung genetischer Faktoren eröffnet eine ganz neue Perspektive. Die folgende

Studie prüft den Einfluss des genetisch determinierten Apolipoprotein E-Polymorphismus, insbesondere des als Morbus Alzheimer Risikofaktor bekannten Apolipoprotein E4-Allels auf die posttraumatische Regeneration und Rehabilitation.

Patienten und Methodik: Nach einem standardisierten Studienprotokoll wurden 27 Studienteilnehmer, die in ihrer Kindheit eine schwergradige Schädel-Hirnverletzung erlitten hatten, neurologisch, psychointellektuell, magnetresonanztomographisch (MRT) und magnetresonanzspektroskopisch (MRS) untersucht sowie Apolipoprotein E-typisiert. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren die Studienteilnehmer im Mittel 23 Jahre alt und die Schädel-Hirnverletzungen lagen im Mittel 17 Jahre zurück.

Ergebnisse: Bei 6 (22%) der 27 Studienteilnehmer lag ein Apolipoprotein (Apo) E4-Allel vor. Retrospektiv zeigte sich in der ApoE4-Gruppe eine tendenziell schwerere und längere posttraumatische Akutphase, insbesondere mit längerer initialer posttraumatischer Bewusstseinsstörung, bei neurologisch ähnlichem Outcome am Ende der posttraumatischen Akutphase. Am Ende der Nachbeobachtungszeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamt-Schweregrads neurologischer Behinderung und posttraumatischer MRT- und MRS-Befunde. Die durchgeführten neuropsychologischen Testungen ergaben jedoch deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die ApoE4-Gruppe zeigte im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest signifikant niedrigere Punktwerte und im Diagnosticum für Cerebralschädigung (DCS), der insbesondere das Figuralgedächtnis und die Konzentrationsfähigkeit prüft, signifikant niedrigere Prozentränge.

Schlussfolgerung: Das Vorliegen eines ApoE4-Allels stellt einen Risikofaktor für kognitive Defektzustände, insbesondere bezüglich Konzentration und Gedächtnisfunktionen, nach einer Schädel-Hirnverletzung dar und ist somit Ausdruck einer

angeborenen, genetisch determinierten, individuellen Vulnerabilität gegenüber traumatisch erworbenen zerebralen Läsionen.

Schlüsselwörter

Schädel-Hirn-Verletzung, Prognosefaktoren, Apolipoprotein E- Polymorphismus, Outcome

The influence of the apolipoprotein E-polymorphism the outcome after severe traumatic brain injuries during childhood

Summary

Background: The pathophysiology of traumatic brain injury is complex and the outcome depends on mechanism, type, severity and location. Among children who experienced similar injuries, the nature and extent of recovery is heterogeneous and is not fully explained by known prognostic factors. Our study investigates the influence of the apolipoprotein (Apo) E-polymorphism as additional genetic factor modulating the post-traumatic brainparenchymal regeneration, emphasizing the ApoE4-allele known as Alzheimer disease risk factor.

Patients and methods: Subjects were 27 patients who suffered severe traumatic brain injuries during childhood. They received neurological, cognitive, magnetic resonance imaging (MRI) and spectroscopy (MRS) investigations as well as ApoE-typing by a standardized protocol. At examination their mean age was 23 years with a mean of 17 years follow-up after the initial brain injury.

Results: 6 (22%) had an ApoE4-allele. Retrospectively they showed a longer and more severe initial post-traumatic course with longer vigilance disturbances. At examination there were no significant differences concerning the severity of neuro-

logical disability (Glasgow Outcome Scale), MRI and MRS findings. Whereas the ApoE4-group showed significant worse cognitive results in the Hamburg-Wechsler-intelligence test and in the „Diagnosticum für Cerebralschädigung“ (DCS) emphasizing concentration and figural memory skills.

Conclusion: The ApoE-polymorphism influences the post-traumatic outcome. The ApoE4-allele is a risk factor for post-traumatic cognitive impairment, especially concerning concentration and memory, and it implicates an inborn, genetically determined, individual vulnerability to traumatic brain lesions.

Keywords

Brain injury, prognosis, apolipoprotein E polymorphism, outcome

Einleitung

Die Pathologie kindlicher Schädel-Hirnverletzungen ist komplex, und man ging bislang davon aus, dass die posttraumatischen Folgezustände ein Produkt der verschiedenen Verletzungsmechanismen und Typen, des Ausmaßes der Hirngewebszerstörung und der anatomischen Lokalisation sei. Doch lassen sich die unterschiedlich ausgeprägten Residualzustände nach Schädel-Hirnverletzungen im Kindesalter mit den bislang zur Verfügung stehenden Prognosemarkern nur bedingt erklären, insbesondere die Diversität der Folgezustände bei morphologisch gleichschweren Verletzungen ist eine schwierige Frage mit praktischer, oft auch rechtlich gutachterlicher Relevanz.

Neben Prognosemarkern wie Glasgow-Koma-Skala, Computertomographie, Elektroenzephalographie und somatosensorisch evozierten Potentialen des Nervus medianus ist durch neue innovative Techniken der Magnetresonanztomographie, wie der Diffusionswichtung und T2*-(Gradienten Echo) Wichtung, die Sensitivität gegenüber computertomographisch meist nicht erkennbaren, aber prognostisch wichtigen diffusen axonalen Hirnparenchymverletzungen erhöht worden. Hinzugekommen sind ferner biochemische Marker, die bereits in der Frühphase der Hirnverletzung eine prognostische Aussage ermöglichen und von denen das Protein S 100B bisher am besten erforscht ist. Die Betrachtung genetischer Faktoren eröffnet eine ganz neue Perspektive. Neben dem eigentlichen Ausmaß und der Lokalisation der primären und sekundären Hirngewebszerstörung würde demnach auch eine individuelle angeborene Prädisposition die Qualität der neuronalen Re-

generation und damit das Ausmaß neurologischer und kognitiver posttraumatischer Residuen beeinflussen.

Apolipoprotein E-Polymorphismus

Apolipoprotein E (ApoE) ist ein polymorphes 34-kD Glykoprotein, bestehend aus 299 Aminosäuren, das vorwiegend in der Leber und im ZNS gebildet wird. Es wird als 4-Exon-Gen auf dem langen Arm von Chromosom 19 kodiert. Es weist einen Polymorphismus auf, die häufigsten Allele sind e2, e3 und e4, welche wiederum die Isoforme E2, E3 und E4 bestimmen. Die ursächlichen Aminosäureveränderungen liegen an den Positionen 112 und 158.

Das Vorhandensein eines Apolipoprotein E4-Allels findet sich gehäuft bei Menschen, die an einem Morbus Alzheimer erkrankt sind und wird als entsprechender Risikofaktor für die Entwicklung eines Morbus Alzheimer gewertet [1,2].

Tierversuche haben gezeigt, dass in der Regenerationsphase nach Schädel-Hirnverletzungen, ähnlich wie beim Morbus Alzheimer, β -Amyloidplaques entstehen. ApoE4 bindet stärker an β -Amyloid als ApoE3, was zur vermehrten Amyloid-Plaquerbildung und damit zur vermehrten neuronalen Störung führt [3]. In histologischen Untersuchungen von Gehirnen an Schädel-Hirnverletzungen gestorbener Patienten ließen sich β -Amyloidplaques bei Apolipoprotein E4-Allel-Trägern vermehrt nachweisen [4,5].

Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass der Apolipoprotein E-Polymorphismus über verminderte oder vermehrte zerebrale β -Amyloidablagerungen die neuronalen Reparaturmechanismen nach einer Hirnverletzung beeinflusst und es stellt sich die Frage, ob und wie sich dies klinisch auswirkt.

Methodik

Nach einem standardisierten Studienprotokoll, das der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main vorgelegt wurde und eine zustimmende Bewertung erhielt, wurden 27 Studienteilnehmer, die in ihrer Kindheit eine schwergradige Schädel-Hirnverletzung erlitten hatten, neurologisch, neuropsychologischen und magnetresonanztomographisch untersucht sowie mittels isoe-

lektrischer Fokussierung aus EDTA-Blut Apolipoprotein E-phänotypisiert. Die retrospektive Unfalldatenerhebung erfolgte aus den initialen Krankenblättern. Die kraniale Magnetresonanztomographie beinhaltete T1-, T2-, FLAIR- und T2*-Sequenzen. Die spektroskopischen Messungen erfolgten in der grauen Substanz im Bereich des Kortex und der weißen Substanz im Bereich des Marklagers als quantitative 1H MR Spektroskopie. Die neuropsychologischen Testungen erfolgten mittels des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene [6] und des Diagnosticum für Cerebralschädigung (DCS) nach F. Hillers [7]. Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest besteht aus einem Verbal- und einem Handlungsteil. Zum Verbalteil gehören die 6 Untertests: allgemeines Wissen, Zahlen nachsprechen, Wortschatz-Test, rechnerisches Denken, allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden. Der Handlungsteil besteht aus 5 Untertests: Bilder ergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen und Zahlen-Symbol-Test. Das DCS ist ein Hirnfunktionstest für den Bereich des nonverbalen, figuralen Gedächtnisses, der die Differenzierung hirngeweblicher Funktionsstörungen von anderen Störungsmustern zuverlässig ermöglicht. In dem Test müssen sinnfreie Figuren mit Hilfe von Assoziationen gelernt und mit Holzstäbchen reproduziert und nachgelegt werden. Für ein gutes Testergebnis sind selektive Aufmerksamkeitszuwendung (Konzentration), Gestaltwahrnehmung, Gestaltsspeicherung (Gedächtnis) und Gestaltreproduktion wichtig.

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren die Studienteilnehmer (20 Männer, 7 Frauen) im Mittel 23 Jahre alt, und die Schädel-Hirnverletzungen lagen im Mittel 17 Jahre (5,67-28,5 Jahre) zurück. Die mittlere initiale Glasgow-Coma-Scale betrug 8 Punkte. Die Apolipoprotein E-Phänotypisierung ergab bei 3 einen Typ 2/2 (11%), bei 4 einen Typ 2/3 (15%), bei 14 einen Typ 3/3 (52%) und bei 6 einen Typ 3/4 (22%). Dieses Verteilungsmuster entspricht in etwa der aus anderen Studien bekannten Verteilung von ca. 1/4 bis 1/3 ApoE4-Allel-Trägern [8,9]. Die 6 Patienten mit ApoE4-Allel wiesen bezüglich Alter bei Unfall, initialer GCS und der Dauer der

	ApoE4	Non-E4	Gesamt
NBZ (J)	15,63	17,57	17,14
Alter.b.Unf. (J)	5,82	6,35	6,23
Initial. GCS (Pkt.)	7,5	8	8

Tab. 1: Kollektivdaten (NBZ: Nachbeobachtungszeit; J: Jahre; Pkt.: Punkte)

	III (Schwere Behind.)	IV (Moderate Behind.)	V (Erholung)	Gesamt
ApoE4		2 (33%)	4 (67%)	6 (100%)
Non-ApoE4	2 (9,5%)	2 (9,5%)	17 (81%)	21 (100%)
Gesamt	2 (7%)	4 (15%)	21 (78%)	27 (100%)

Tab. 2: Glasgow-Outcome-Scale am Ende der Nachbeobachtungszeit (NBZ)

	ApoE4	Non-E4	Gesamt
Normalbefunde	3 (60%)	10 (53%)	13 (54%)
Pathol. Befunde	2 (40%)	9 (47%)	11 (46%)
Gesamt	5 (100%)	19 (100%)	24 (100%)
Kontusionszonen	1	6	7
Marklageratroph.	0	2	2
Balkenläsionen	1	4	5

Tab. 3: MRT-Befunde am Ende der Nachbeobachtungszeit (NBZ) (n=24)

Metaboliten	ApoE4	Non-ApoE4	Gesamt	SD	P (Wilcox.-T)
Cholin	30,09	23,79	25,16	9,63	0,199
NAA	56,69	53,31	54,05	18,19	0,745
Krea-Kr.phos	41,67	34,04	35,70	11,80	0,199
NAA/Krea	1,38	1,51	1,48	0,21	0,491
Cholin/Krea	0,73	0,72	0,72	0,21	0,857

Tab. 4: Metabolitenkonzentrationen im Kortex (Mittelwerte, Laboreinheiten, n=23)

Nachbeobachtungszeit keinen Unterschied zu den 21 Non-ApoE4-Allel-Trägern auf (Tab. 1).

Am Ende der Nachbeobachtungszeit wiesen 12 Patienten (44%) Hemiparesen unterschiedlicher Schweregrade auf, davon waren 3 aus der ApoE4-Gruppe. Es traten keine posttraumatischen Epilepsien auf. Nach der Glasgow-Outcome-Scale zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Schweregrade neurologischer Behinderung (Tab. 2).

Auch magnetresonanztomographisch wiesen die posttraumatischen Residualläsionen (Kontusionsareale, diffuse axonale Verletzungen) keine erkennbaren Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf (Tab. 3).

Magnetresonanzspektroskopische Messungen konnten bei 23 im Bereich des Kortex und bei 19 im Bereich des Marklagers durchgeführt werden. Bei den Messungen waren jeweils 5 Probanden mit ApoE4-Merkmal vertreten. Bei beiden Messungen fanden sich in der ApoE4-Gruppe im Mittel etwas höhere Konzentrationen von Cholin, NAA und Kreatin/Kreatinphosphat und tendentiell niedrigere NAA-Kreatin/Kreatinphosphat-Quotienten. Letzteres könnte möglicherweise als ein Hinweis für die Hypothese, dass in der ApoE4-Gruppe eine tendentiell vermehrte neuronale Atrophie vorliegt, ge-

deutet werden. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant und werden relativiert durch die recht hohen Standardabweichungen bei den Messungen der einzelnen Metabolite, die zwischen 9,63 und 18,19 lagen (Tab. 4 und 5).

Die durchgeführten neuropsychologischen Testungen ergaben jedoch deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Apolipoprotein E4-Gruppe zeigte im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest signifikant niedrigere Punktwerte (Wilco-

Metaboliten	ApoE4	Non-ApoE4	Gesamt	SD	P (Wilcox.-T)
Cholin	28,51	22,77	24,27	12,02	0,257
NAA	47,36	44,56	45,29	16,39	0,622
Krea-Kr.phos.	33,33	28,58	29,83	11,31	0,391
NAA/Krea	1,51	1,56	1,55	0,21	0,559
Cholin/Krea	0,84	0,87	0,86	0,42	0,893

Tab. 5: Metabolitenkonzentrationen im Marklager (Mittelwerte, Laboreinheiten, n=19)

	ApoE4	Non-E4	Gesamt
Gesamt	93	108,5	104,5 (p<0,05)
Verbalteil	94,5	106	101,5
Handlungsteil	88,5	105	102
DCS (%-Rang)	17,55	40,9	32,05 (p<0,05)

Tab. 6: Kognitive Testergebnisse (Hamburg-Wechsler-Test, Median) am Ende der Nachbeobachtungszeit

xon-Mann-Whitney-Test) und im Diagnosticum für Cerebralschädigung (DCS) signifikant niedrigere Prozenträge (Fisher-Yates exact test) (Tab. 6).

Diskussion

Die posttraumatische Prognose ist multifaktoriell bedingt. Neben dem Ausmaß der eigentlichen makro- und mikroskopischen Zerstörung von Hirnparenchym, der Lokalisation der Läsion und dem Entwicklungsstand des Gehirns, spielen genetisch determinierte biochemische Abläufe eine wesentliche Rolle. Ferner findet sich zunehmende Evidenz, dass die Vulnerabilität des einzelnen gegenüber zerebralen Läsionen genetisch determiniert ist und genetische Faktoren die posttraumatischen Regenerations- und Rehabilitationsvorgänge maßgeblich beeinflussen. Die vorliegende Untersuchung zum Einfluss des Apolipoprotein E-Polymorphismus zeigt, dass das Vorliegen des Apolipoprotein E4-Allels einen solchen Faktor darstellt.

Hirnverletzungen beinhalten das Risiko konsekutiver psychischer Folgen, die sich sowohl in der Beeinträchtigung der intellektuellen Leistungsfähigkeit als auch in Verhaltensauffälligkeiten äußern können. Im Vordergrund posttraumatischer psychischer Leistungsstörungen stehen meist allgemeine Verlangsamung, Störungen des Gedächtnisses und der Konzentration sowie Antriebsmangel. Der Symptomenkomplex zeigt partiell Parallelen zu der Morbus Alzheimer Symptomatik. In einer Studie zeigte sich, dass Alzheimerpatienten mit einem SHT in der Anamnese einen im Durchschnitt 8 Jahre früheren Beginn der Alzheimer-Erkrankung aufwiesen [10]. ApoE4-Allel-Träger mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT) wiesen sogar ein 10-fach erhöhtes Risiko für Morbus Alzheimer auf

[11]. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Untersuchung an 30 Profi-Boxern mit chronisch rezidivierenden SHT's, die bei ApoE4-Allel-Trägern deutlich mehr chronisch neurologische und kognitive Defizite zeigte [12]. ApoE4 prädisponiert möglicherweise für die unter Boxsportlern gefürchtete „Chronic Traumatic Brain Injury“ (CTBI) oder auch Dementia pugilistica genannt, die charakterisiert wird durch variable Konstellationen, bestehend aus kognitiven Defiziten, Parkinsonismus, Ataxie, Pyramidenbahnstörungen und Verhaltensauffälligkeiten. Die Symptomatik imponiert anfangs transient und reversibel, später progredient. Sie wird als Langzeitfolge rezidivierender Gehirnerschütterungen und diffuser axonaler Verletzungen angesehen. Pathohistologisch ähneln die vorliegenden Hirnveränderungen denen des Morbus Alzheimer. Bei beiden Erkrankungen kommt es neben allgemeiner zerebraler Atrophie zu regionalen diffusen β -Amyloid-Plaques [13].

Da Apolipoprotein E4-Allel-Träger nicht a priori schlechtere Lern- und Gedächtnisleistungen bzw. eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit aufweisen [14,15,16], gewinnt die Hirnverletzung als möglicher Co- bzw. Realisationsfaktor für die Entwicklung solcher kognitiver Defizite an immenser Bedeutung. Diesbezüglich gibt es bislang wenig vergleichbare Untersuchungen bzw. Ergebnisse. Liberman et al. fanden bei 87 Erwachsenen tendentiell schlechtere neuropsychologische Testergebnisse bei ApoE4-Allel-Trägern 3 und 6 Wochen nach leichten bzw. moderaten Schädel-Hirnverletzungen (GCS 9-15 Punkte). Signifikant waren die Ergebnisse im „Grooved Pegboard Test“ und dem „Paced Auditory Serial Addition Task 2.8-Second Trial“, zwei Testverfahren, die ebenso wie der DCS Gedächtnis- und Konzentrationsleistungen prüfen [17]. Crawford et al. untersuchten 110 Amerikanische Militärveteranen nach Schädel-Hirnverletzungen auf ihre Gedächtnisleistungen und fanden deutlich schlechtere Ergebnisse in der ApoE4-Gruppe [18]. In dieser Studie wurde der „California Verbal Learning Test“, ein Wortlerntest mit Prüfung der Kurz- und Langzeiterinnerung, 6 Monate nach dem Trauma durchgeführt. Sowohl bezüglich der Lernmenge als auch der Kurzzeit- und Langzeiterinnerung fanden sich signifikant schlechtere Ergebnisse bei den ApoE4-Allel-Trägern. Diese Ergebnisse decken sich mit unseren Ergebnissen. ApoE4-Allel-Träger haben posttraumatisch ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes Outcome. Besonders vulnerabel sind die kognitiven Funktionsbereiche Gedächtnis und Konzentration. Patienten mit im Kindesalter erworbenen Schädel-

Hirnverletzungen weisen, trotz der im Kindesalter erhöhten Plastizität des Gehirns zur Kompensation von Läsionen, diese spezifischen kognitiven Funktionsstörungen auf.

Die frühe Prognoseeinschätzung eines hirnerkrankten Kindes ist von größter klinischer Bedeutung. Sie beeinflusst Therapieentscheidungen und stellt die Basis für die Aufklärung und Beratung der betroffenen Kinder und deren Eltern dar. Neben klinischen Markern kann der Apolipoprotein E-Typ in das posttraumatische Risikoprofil eingehen, anhand dessen notwendige Folgeuntersuchungen und Rehabilitationsmaßnahmen, wie zum Beispiel eine kognitive Übungs- und Förderungsbehandlung mit den Schwerpunkten Gedächtnis- und Konzentrationstraining, geplant werden können. Es könnte aber auch präventiv eine Aufklärung über das angeborene erhöhte Risiko für posttraumatische kognitive Defektzustände erfolgen und entsprechende Empfehlungen zur Vermeidung von Situationen, Berufen und Sportarten, die mit einem erhöhten Risiko für Schädel-Hirnverletzungen einhergehen, gegeben werden.

Der Zusammenhang zwischen dem Apolipoprotein E-Polymorphismus und den posttraumatischen zerebralen Amyloidablagerungen ist ein weiterer Mosaikstein in der vielschichtigen Pathophysiologie traumatischer Hirnverletzungen und könnte ein weiterer Ansatz für zukünftige neuroprotektive Therapieansätze sein.

Danksagung

Wir danken der Adolf Messer Stiftung, Königstein/Ts., für die finanzielle Förderung des Projekts „Prädiktionwert des Apolipoprotein E-Polymorphismus bei kindlichen Schädel-Hirnverletzungen“.

Literatur

1. Mayeux R, Ottman R, Tang MX et al. (1993) Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first degree relatives. *Ann Neurol* 33: 494-501
2. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D et al. (1993) Apolipoprotein E: high avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 90: 1977-1981
3. Wiesniewski T, Golabek A, Matsubara E, Ghiso J, Frangione B (1993) Apolipoprotein E: binding to soluble Alzheimer's beta-amyloid. *Biophys Res Commun* 192:359-365
4. Roberts GW, Gentleman SM, Lynch A, Murray L, Landon M, Graham DI (1994) β -amyloid protein deposition in the brain after severe head injury: implications for the pathogenesis of Alzheimer's

- disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 419-425
5. Nicoll JAR, Roberts GW, Graham DI (1995) Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with deposition of amyloid beta-protein following head injury. *Nature Med* 1: 135-137
6. Tewes U (1994) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. Revision 1991. Huber Verlag, Bern
7. Weidlich S, Lamberti G (2001) DCS-Diagnosticum für Cerebralschädigung – Ein visueller Lern- und Gedächtnistest nach F. Hillers. Handbuch. Hans Huber Verlag, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle
8. Davignon J, Gregg RE, Sing CF (1988) Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 8: 1-21
9. Friedman G, Froom P, Szabon L et al. (1999) Apolipoprotein E-epsilon4 genotype predicts a poor outcome in survivors of traumatic brain injury. *Neurology* 52: 244-248
10. Nemetz PN, Leibson C, Naessens JM et al. (1999) Traumatic brain injury and time to onset of Alzheimer's disease: A population-based study. *Am J Epidemiol* 149: 32-40
11. Mayeux R, Ottman R, Maestre G et al. (1995) Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 45: 555-557
12. Jordan BD, Relkin NR, Ravdin LD, Jacobs AR, Bennett A, Gandy S (1997) Apolipoprotein E epsilon 4 associated with chronic traumatic brain injury in boxing. *JAMA* 278: 136-140
13. McCrory P (2002) Boxing and the brain. Revisiting chronic traumatic encephalopathy. *Br J Sports Med* 36: 2
14. Juva K, Verkkoniemi A, Viramo P, Polvioski T, Kainulainen K, Kontula K, Sulkava R (2000) Apolipoprotein E, cognitive function and dementia in a general population aged 85 years and over. *Int Psychogeriatr* 12: 379-387
15. Small BJ, Graves AB, McEvoy CL, Crawford FC, Mullan M, Mortimer JA (2000) Is APO E epsilon 4 a risk factor for cognitive impairment in normal aging? *Neurology* 54: 2082-2088
16. Yu YW, Lin CH, Chen SP, Hong CJ, Tsai SJ (2000) Intelligence and event-related potentials for young female human volunteer apolipoprotein E epsilon4 and non-epsilon4 carriers. *Neurosci Lett* 294: 179-181
17. Liberman JN, Stewart WF, Wesnes K, Troncoso J (2002) Apolipoprotein E 4 and short-term recovery from predominantly mild brain injury. *Neurology* 58: 1038-1044
18. Crawford FC, Vanderploeg RD, Freeman MJ, Singh S, Waisman M, Michaels L, Abdullah L, Warden D, Lipsky R, Salazar A, Mullan MJ (2002) APOE genotype influences acquisition and recall following traumatic brain injury. *Neurology* 58: 1115-1118

Neuropaediatric 2: 138-142 (2003)

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Kieslich
 Abt. für Pädiatrische Neurologie
 Zentrum der Kinderheilkunde und
 Jugendmedizin
 Universität Frankfurt am Main
 Theodor Stern Kai 7
 D-65090 Frankfurt am Main
 matthias.kieslich@kgu.de

Endokrinologische Krankheitsbilder in der Neuropädiatrie

T. REINEHR, W. ANDLER

Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke

Zusammenfassung

Nach Darstellung der Grundlagen endokrinologischer Regelkreise werden die häufigsten endokrinologische Erkrankungen und Symptome vorgestellt, mit denen der Neuropädiater konfrontiert werden kann. Einerseits sind endokrinologische Symptome insbesondere bei Läsionen des hypothalamo- hypophysären Systems und bei hormonbildenden Tumoren zu erwarten. Andererseits können sich endokrinologische Erkrankungen mit neurologischen Symptomen manifestieren. Die Kombinationen aus endokrinologischen und neurologischen Symptomen hilft zudem bei der Diagnose einiger syndromaler Erkrankungen. Eine enge Zusammenarbeit von pädiatrischen Endokrinologen und Neuropädiatern ist bei all diesen Erkrankungen von Vorteil.

Schlüsselwörter

Hypothalamo-hypophysäres System, hormonbildende Tumoren, Pubertas praecox, Pubertas tarda, Kleinwuchs, Großwuchs

Endocrinologic diseases in paediatric neurology

Summary

The common endocrinologic diseases and symptoms in neuropediatrics are represented based on the principles of endocrinologic feedback systems. Endocrinologic symptoms occur in hypothalamic-hypophysial lesions and in endocrine neoplasia of the brain. Furthermore, some endocrinologic diseases manifest with neurological symptoms. The combination of endocrinologic and neurological symptoms can lead to diagnosis of syndromale diseases. A good cooperation of paediatric endocrinologist and neuropaediatrics is essential.

Keywords

hypothalamic-hypophysial system, endocrine neoplasia, precocious puberty, delayed puberty, short stature, tall stature

Grundlagen endokrinologischer Regelkreise

Die Regulation der Produktion vieler Hormone erfolgt im Hypothalamus und in der mit diesem anatomisch und funktionell verbundenen Hypophyse (siehe Abb. 1) [8]. Die Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) reguliert als übergeordnete Hormondrüse mit glandotropen Hormonen (TSH, LH, FSH und ACTH) die Sekretion der Schilddrüse, der Gonaden und der Nebennierenrinde. Außerdem werden Wachstumshormon und Prolaktin ausgeschüttet, die direkt auf periphere Zielorgane wirken. Die Neurohypophyse besteht aus Axonen

hypothalamischer Neuronen. Die Hormone Vasopressin und Oxytocin werden im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis synthetisiert, in den Axonen transportiert und vom Hypophysenhinterlappen sezerniert. Vom Hypothalamus aus wird die Hypophyse über Releasing- und Inhibiting- Hormone (z. B. TRH, LHRH, CRH, PIF, Somatostatin) gesteuert. Über eine negative Rückkopplung hemmen die peripheren Hormone die Bildung der Hormone in der Hypophyse und im Hypothalamus, so dass Regelkreise entstehen [8,10]. Neben diesen klassischen endokrinologischen Regelkreisen ist der Hypothalamus zunehmend als Zentrum für die Gewichtsregulation erkannt worden. Die neueren Erkenntnisse zur Gewichtsregulation sind in einem eigenen Artikel dieses Heftes zusammengefasst.

Von einer *primären* Erkrankung spricht man bei einer Schädigung des Endorgans

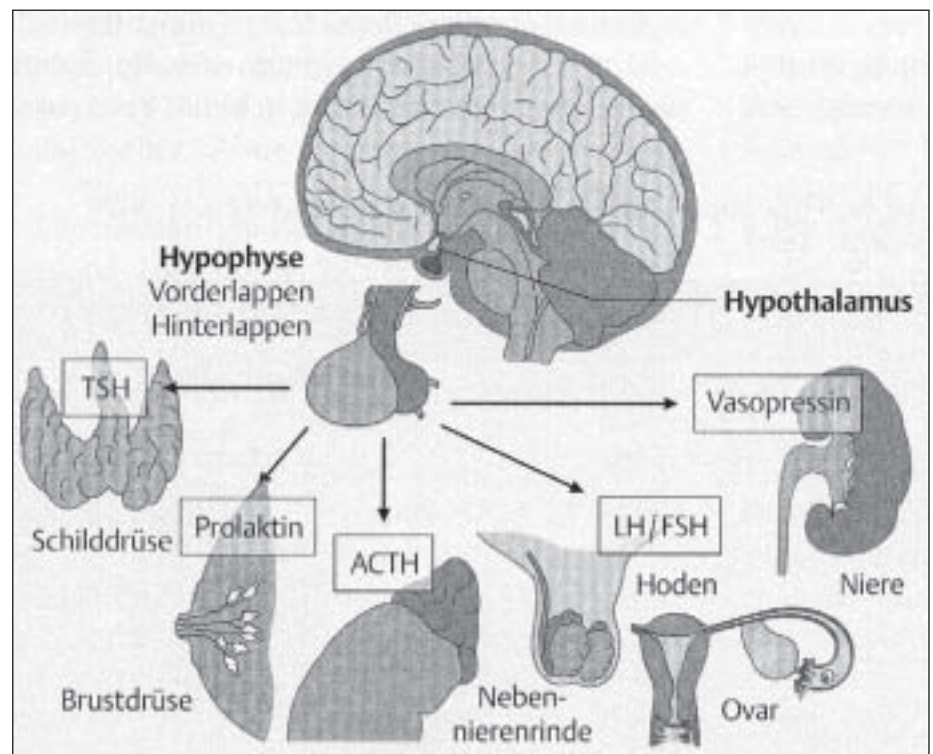


Abb. 1: Hypophysäre Hormone und ihre Zielorgane

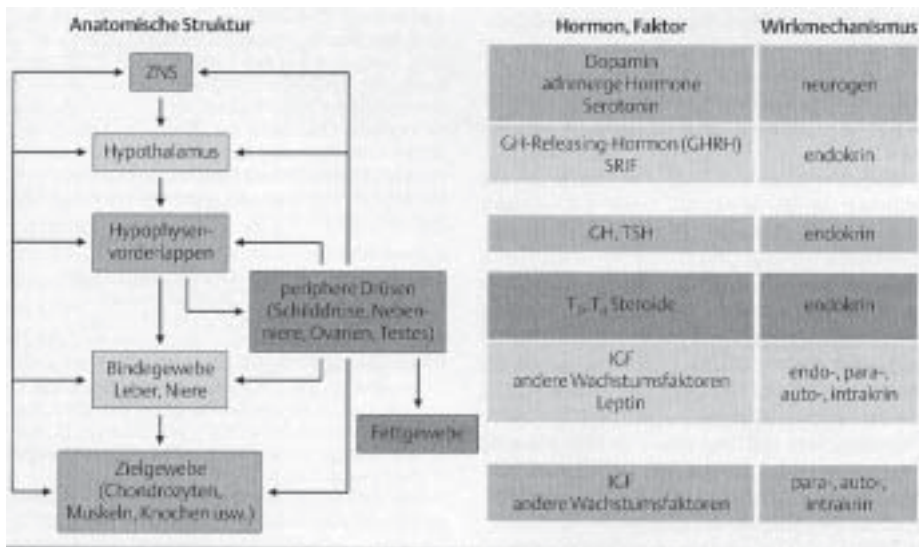


Abb. 2: Endokrine Kontrolle des Wachstums: Zentralnervöse, hypothalamische, hypophysäre, periphere und lokale Faktoren regeln das Wachstum

(z.B. Schilddrüse). In diesem Fall sind die glandotropen Hormone (z.B. TSH) deutlich erhöht. Eine sekundäre Erkrankung liegt bei Funktionsverlusten der Hypophyse vor. Die glandotropen Hormone sind dabei niedrig und lassen sich in Stimulationstest nicht stimulieren. Hypothalamische Läsionen führen zu tertiären Ausfällen. Die glandotropen Hormone sind hierbei niedrig normal und lassen sich durch das entsprechende Releasing-Hormon stimulieren.

Die Regulation des Wachstums ist ein Beispiel für das Zusammenspiel mehrerer endokrinologischer Regelkreise (siehe Abb. 2). Neben den klassischen endokrinen Regelkreisen übernehmen auch lokale Regulationsprozesse die Steuerung von Wachstumsvorgängen im Körper. Zudem sind alle Wachstumsprozesse im Gesamtorganismus biochemisch und zellbiologisch als Resultat der pleiotypischen Antwort einer Zelle zu sehen [5]. Damit wird verständlich, warum viele syndromale Erkrankungen, die auf genetischen Veränderungen beruhen, mit Klein- oder seltener Großwuchs einhergehen.

Endokrinologische Erkrankungen mit neurologischen Symptomen

Wasser-, Elektrolyt- und Blutzucker-verschiebung durch Hormonüber- oder unterproduktion können zu cerebralen Krampfanfällen führen [12]. Typisch sind hierfür Anfälle bei einer Hypocalcämie. Diese kann klinisch durch das Chovstek- oder Trousseau-Zeichen nachgewiesen werden. Differentialdiagnostisch kommen eine Rachitis, ein Hypoparathyreoidismus oder ein Pseudohypoparathyreoidismus in Betracht, welche anhand der alkalischen

Phosphatase, der Elektrolyte und des Parathormons im Blut differenziert werden können. Leitbefunde des Pseudohypoparathyreoidismus sind neben der Hypocalcämie intracerebrale Verkalkungen und die Albright'sche hereditäre Osteodystrophie (Brachydaktylie, Adipositas, Kleinwuchs, mentale Retardierung, gelenknahe subcutane Verkalkung). Niedrige Calciumspiegel können neben Krampfanfällen auch mit psychischen Veränderungen einhergehen oder zu einem Pseudotumor cerebri führen [8]. Einige Erkrankungen mit Hypoparathyreoidismus sind auch mit neurologischen Symptomen kombiniert (siehe Tab. 1).

Eine Hypoglykämie führt ebenfalls zu cerebralen Krampfanfällen. Neben Stoffwechseldefekten kommen ursächlich ein Panhypopituitarismus und eine Nebenniereninsuffizienz in Betracht. Einige Formen der Nebenniereninsuffizienz sind mit

neurologischen Symptomen vergesellschaftet (siehe Tab. 2) [12].

Verschiebungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, die ebenfalls zu cerebralen Krampfanfällen führen können, finden sich beim Diabetes insipidus. Neben der Hypernatriämie stellen Exsikkose, Polyurie, Polydipsie und das niedrige spezifische Gewicht des Urins die Leitsymptome dar.

Eine angeborene Hypothyreose führt im Gegensatz zu einer später erworbenen Hypothyreose (z. B. durch Autoimmunthyreoiditis) bei fehlender Therapie zu einer schwerwiegenden Intelligenzminderung und Entwicklungsverzögerung. Aufgrund des Neugeborenen Screenings müssten in Deutschland außer bei den sehr seltenen Fällen einer sekundären Hypothyreose alle betroffenen Kinder mit kongenitaler Hypothyreose rechtzeitig behandelt werden [8, 12].

Erkrankungen des Nervensystems mit endokrinologischer Symptomatik

Hypophysär/hypothalamische Läsionen

Läsionen unterschiedlicher Genese im Hypothalamus und in der Nähe der Hypophyse sowie bei sellanahen Läsionen können zu Störungen der entsprechenden Regelkreise führen. Diese können nach ZNS-Operationen (v.a. sellanah), Bestrahlung (ab 20 Gy), Encephalitis (v.a. durch Pilze), tuberkulöse Meningitis, kongenitale Infektionen (TORCH), Porencephalie, Sarkoidose, Histiozytose, lymphozytäre Adenohypophysitis, Aneurysmen, Hamartomen oder Zysten (Rathke-Zyste, Arachnoidalzyste) auftreten. Die häufigsten Tumoren in dieser Region stellen das Kraniopharyngeom gefolgt von Dysgerminomen, Astrozytomen und hormonaktiven Hypophysenadenomen dar.

Erkrankungen mit Hypoparathyreoidismus und neurologischen Symptomen

- sporadisch: z. T. mit Schwerhörigkeit, Nephropathie, psychomotorischer Retardierung
- Di-George-Syndrom (18q-): Thymushypoplasie, Herzfehler, Entwicklungsverzögerung, Hypertelorismus, Infektneigung
- Kearns-Sayre-Syndrom: externe Ophthalmoplegie, Pigmentdegeneration Netzhaut, Herzrhythmusstörung, Kleinwuchs, Innenohrschwerhörigkeit, renale Dysplasie
- Kenney-Caffey-Syndrom: Kleinwuchs, psychomotorische Retardierung, verspäteter Fontanellenschluss, vorgewölbte Stirn, hypoplastische Finger- und Zehennägel, Makrocephalus, Einengung Markkanäle Röhrenknochen
- MELAS-Syndrom: Myopathie, Encephalopathie, Laktacidose, stroke like episodes

Tab. 1: Erkrankungen mit Hypoparathyreoidismus und neurologischen Symptomen

	Alter bei Manifestation	Begleitsymptomatik
Zellweger Syndrom	Neugeborene	Muskelhypotonie, Trinkschwäche, Zystenniere, Hepatomegalie, cerebrale Krampfanfälle
Adrenogenitales Syndrom	2-4. LW	Hypoglykämie, Intersexualität beim Mädchen
Mineralocorticoidmangel	6. LW	Gedeihstörung, keine Hypoglykämie
DAX-1 Mutation	Säuglinge- Kleinkinder	z.T. M. Duchenne (wegen Nachbarschaft Genorte) Pubertas tarda
M. Wolman	Säugling	Hepatosplenomegalie, Durchfall, Gedeihstörung
Triple-A- Syndrom (Allgrove Syndrom)	< 5. Lebensjahr	Achalasie, Alacrimie
Autoimmunerkrankung	Schulalter	z.T. Polyendokrinopathie (v.a. mit Hypoparathyreoidismus)
Adrenoleukodystrophie	ab Schulalter (x-chromosomal) selten NG (autosomal-rezessiv)	Ataxie, extrapyramidal-motorische Störungen, Intelligenzmindering
Adrenomyeloneuropathie	ab Jugendliche	wie Adrenoleukodystrophie aber Nebenniereninsuffizienz vor neurolog. Symptomen

Tab. 2: Differenzialdiagnose der Nebenniereninsuffizienz

nomen (v.a. Prolaktinome) dar. Im Gegensatz zu Malformationen und Substanzdefekten finden sich anamnestisch meist Zeichen des Hirndrucks (Nüchternbrechen, Kopfschmerzen). Erstaunlicherweise kommt der oft jahrelang bestehenden Wachstumsverzögerung aufgrund eines Wachstumshormonmangels beim Kranio-pharyngeom nur selten die Bedeutung eines Leitsymptoms zu. Die Diagnose wird meist erst bei Auftreten von Hirndruck als Folge der Blockade des Foramen Monroi gestellt.

Bei *Mittelliniendefekten* wie der *septo-optischen Dysplasie*, *Anencephalie* oder *Holoprosencephalie* sind endokrinologische Ausfälle in der Regel nachzuweisen [11]. Hinweise auf Mittelliniendefekte stellen ein solitärer Schneidezahn und eine mediale Gaumenspalte dar. Mittlerweile sind eine Anzahl von sogenannten *homeobox genes* (z. B. HESX1) bekannt, die die Ontogenese der Hypophysenzellen regulieren [14]. Mutationen dieser Gene führen zu charakteristischen Hypophysenausfällen mit Wachstumshormonmangel und zur *septo-optischen Dysplasie* [14].

All diese Erkrankungen des hypothalamo-hypophysären Systems können zu Ausfällen nur eines Regelkreises (am häufigsten Wachstumshormonmangel gefolgt von sekundärer oder tertiärer Hypothyreose, sekundärer Nebenniereninsuffizienz, Diabetes insipidus, Pubertas praecox und tarda) aber auch aller Regelkreise führen (Panhypopituitarismus). Es sollten bei Ausfall einer Hormonachse immer alle ent-

sprechenden Regelkreise untersucht werden [7].

Leitsymptom des Wachstumshormonmangels ist der Kleinwuchs mit deutlich erniedrigter Wachstumsgeschwindigkeit. Das Knochenalter ist retardiert. Die Diagnose eines Wachstumshormonmangels ist nur durch Stimulationsteste zu sichern. IGF-I oder IGF-BP-3-Serumspiegel können die Diagnose weder sichern noch ausschließen [10]. Mit einem entsprechenden Stimulationstest (GRH- Test) kann zwischen einer hypophysären oder hypothalamischen Schädigung unterschieden werden.

Leitsymptom einer sekundären oder tertiären Hypothyreose ist ebenfalls der Kleinwuchs mit deutlich erniedrigter Wachstumsgeschwindigkeit, während die anderen bekannten Symptome einer primären Hypothyreose (z. B. Obstipation, Müdigkeit, Antriebslosigkeit) allenfalls mild ausgeprägt sind. Das Knochenalter ist retardiert. Die Diagnose ist nur mit einem entsprechenden Stimulationstest (TRH-Test) zu stellen.

Ein *Ausfall der Gonadotropinachse* führt zu einer Pubertas tarda. Je nach Lokalisation des Defektes kann ein sekundärer Hypogonadismus oder ein tertiärer Hypogonadismus auftreten. Ein Beispiel für einen tertiären Hypogonadismus stellt das Kallmann-Syndrom dar, welches neben einer Hypothalamusschädigung durch eine Riechstörung basierend auf einer Aplasie des Bulbus olfactorius charakterisiert ist. Eine Therapie der Pubertas tarda mit Ge-

schlechtshormonen ist erforderlich, um ein proportionales Wachstum zu erzielen.

Veränderungen in der Gonadotropinachse können jedoch auch zu einer Pubertas praecox führen. Der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns ist von vielen Faktoren abhängig. Die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse wird während der Kindheit auf ein niedriges Niveau heruntergeregelt durch eine negative Rückkopplung der Sexualhormone und einen intrinsischen inhibitorischen Einfluß des ZNS, der sexualhormonunabhängig wirkt [2]. Am Ende der Kindheit verlieren sich die hemmenden Einflüsse des ZNS auf den GnRH-Pulsgenerator und die Empfindlichkeit des negativen Rückkopplungsmechanismus nimmt ab. Durch die Aktivierung oder Enthemmung des GnRH-Puls-generators kommt es zu einem Anstieg der Empfindlichkeit der Hypophyse (self-priming) mit Anstieg der pulsatilen Gonadotropinsekretion (LH, FSH). Die Gonadotropine wiederum stimulieren die gonadale Sexualhormonsynthese. Die Ursachen der Veränderungen des hypothalamischen GnRH-Puls-generators zu Beginn der Pubertät sind nicht geklärt. Da bei Mädchen niedrigere Gonadotropin-Releasing Hormon Konzentrationen (GnRH) bereits eine Pubertät auslösen, tritt eine Pubertas praecox nicht nur bei hirnnorganisch geschädigten Mädchen häufiger als bei Jungen auf [9]. Läsionen im Hypothalamus können zu einer Enthemmung des GnRH-Puls-generators mit daraus resultierender Pubertas praecox vera führen. Eine Spina bifida mit Hydrocephalus, Hamartome (Leitsymptome Lachanfalle), Neurofibromatose und Opticusgliom stellen typische neurologische Erkrankungen dar, die mit einer Pubertas praecox einhergehen können (weitere neurologische Erkrankungen mit Pubertas praecox siehe Tab. 3).

Der Pubertätsverlauf findet bei diesen Erkrankungen in der normalen Reihenfolge statt. Die Gonadotropine (LH, FSH) sind pubertär erhöht, das Knochenalter beschleunigt und im LH-RH-Stimulationstest kann eine Pubertas praecox vera aufgrund einer größeren Stimulierbarkeit von LH als FSH gesichert werden. Abgegrenzt werden sollte eine Pseudopubertas praecox, bei der die Reihenfolge des Auftretens der Pubertätsmerkmale verändert ist, wie z. B. beim McCune- Albright Syndrom mit Knochenveränderungen und unregelmäßig gezackten Café-au-lait-Flecken. Das frühzeitige Erkennen einer Pubertas praecox ist auch aus therapeutischen Gründen erforderlich. Durch eine Therapie mit den nebenwirkungsarmen LH-RH- Analoga kann die Pubertätsentwicklung gehemmt und damit eine Minderung der Endgröße verhindert werden [9].

Erkrankungen des Gehirns mit Pubertas praecox vera

- Porencephalie, Hydrocephalus
- Spina bifida mit Hydrocephalus
- Neurofibromatose (v.a. bei Opticusgliom)
- Tuberöse Hirnsklerose
- Tumor Hypophyse/Hypothalamus:
Astrozytom, Gliom, Ependymom, Meningeom, Prolactinom, Dysgerminom, Kraniopharyngeom
- Hamartom Tuber cinereum (Leitsymptom Lachkrämpfe)
- pränatale Infekte (TORCH)
- Bestrahlung, Trauma, Encephalitis, Granulome ZNS, postentzündlich

Tab. 3: Erkrankungen des Gehirns mit Pubertas praecox vera

Läsionen der Neurohypophyse, die zu einem Diabetes insipidus führen, finden sich typischerweise bei Malformationen wie der septooptischen Dysplasie, der Holoprosencephalie, und als zentrale Manifestation der Histiocytose X oder eines Dysgerminoms [11, 13]. Die Manifestation eines Diabetes insipidus kann dem kernspintomographischen Nachweis eines Dysgerminoms um Jahre vorausgehen. Beim Kraniopharyngeom tritt ein Diabetes insipidus fast immer erst postoperativ auf.

Hormonproduzierende Tumoren

Hormonproduzierende Tumoren nehmen eine Sonderstellung ein. Zeichen des

Hirndrucks müssen nicht vorhanden sein. Der häufigste hormonproduzierende Tumor der Adenohypophyse, das Prolactinom, fällt vor allem durch Ausfälle der hypophysär-hypothalamischen Hormonachsen auf. Eine Therapie mit Bromocriptin kann zu einer Verkleinerung des Tumors führen. Ein wachstumshormonproduzierender Tumor (*eosinophiles Adenom*), der zu einem Großwuchs führt und ein *ACTH-produzierendes Adenom*, das zu einem M. Cushing führt (Leitsymptome: Wachstumsstillstand und rasche Gewichtszunahme) sind nur in Einzelfällen beschrieben. Hormonbildende Tumoren können auch außerhalb der Hypophyse wie z. B. in

der Pinealisregion lokalisiert sein (z. B. β -HCG produzierendes Dysgerminom). Diese Tumoren lösen bei Jungen aufgrund der Wirkung des β -HCG auf den LH-Rezeptor eine Pubertas praecox aus.

Syndrome mit neurologischen und endokrinologischen Syndromen

Die Kombinationen von endokrinologischen und neurologischen Symptomen kann bei der Diagnose von einigen syndromalen Erkrankungen helfen. So kann Großwuchs zur Sicherung der Diagnose eines Syndroms beitragen (siehe Tab. 4). Insbesondere beim fragilen X-, Sotos- und Weaver-Syndrom ist keine Großwuchsbehandlung erforderlich, da meist eine normale Endlänge erreicht wird [1].

Ein Kleinwuchs findet sich bei vielen Syndromen und stellt daher meist keinen wegweisenden Befund dar. Die häufigsten Syndrome mit Kleinwuchs und neurologischen Symptomen können aus der Tab. 5 entnommen werden. Bei den meisten Formen des syndromalen Kleinwuchses ist das Knochenalter altersentsprechend und die Wachstumsgeschwindigkeit niedrig normal. Eine hormonelle Therapie ist nicht Erfolg versprechend. Einige Syndrome können jedoch auch mit einem Wachstumshormonmangel einhergehen wie das DeGrouchy (18q)- oder Prader-Willi-Syndrom, welche somit einer Wachstumshormontherapie zugänglich sind [4]. Da das

Syndrome mit Großwuchs und neurologischen Symptomen

fragiles X-Syndrom

- Intelligenzminderung
- Sprachentwicklung verzögert, Dyskalkulie
- Hyperkinetisch, Autismus
- langes Gesicht, große Ohren, Prognatismus
- Makrocephalus
- überstreckbare Gelenke
- große Hoden ab 8. Lebensjahr

Sotos-Syndrom

- disharmonisch beschleunigtes Knochenwachstum (pharyngeal > karpal)
- konnataler Makrocephalus
- Makrosomie bei Geburt
- große Hände + Füße
- z. T. mentale Retardierung,
- Störung Feinmotorik
- Balkonstirn, antimongoloide Lidachse, Hypertelorismus, hoher Gaumen
- längliches Gesicht

Homocystinurie

- marfanoider Habitus
- helle Haare
- Herzfehler
- Entwicklungsverzögerung
- Intelligenzminderung
- Linsenluxation

Weaver-Syndrom

- disharmonisch beschleunigtes Knochenwachstum (karpal > pharyngeal)
- konnataler Makrocephalus
- Makrosomie bei Geburt
- Intelligenzminderung
- tiefe, rauhe Stimme
- Entwicklungsverzögerung
- Balkonstirn, große Ohren, langes Philtrum, Mikrogenie
- breite eingesunkene Nasenwurzel, rundes Gesicht
- Klinodaktylie
- prominente Fingerspitzenpolster
- Kontrakturen
- Muskelhypertonie
- progressive neurologische Auffälligkeiten

Klinefelter-Syndrom

- normal beginnende Pubertätsentwicklung, dann sistierend
- kleine weiche Hoden
- z. T. Intelligenzminderung
- z. T. Aggressivität

Tab. 4: Syndrome mit Großwuchs und neurologischen Symptomen

Liste der Abkürzungen

ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DAX	Dosage-sensitive sex reversal region; Adrenal hypoplasia congenita; X-Chromosom
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonatotropin Releasing Hormon
GRH	Growth hormone Releasing Hormon
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HESX1	Hypophysenspezifischer Transkriptionsfaktor
HOCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
IGFBP-3	Insulin-like growth factor binding protein 3
IGF-I	Insulin-like growth factor I
LH	Luteinisierendes Hormon
LH-RH	Luteinisierendes Releasing Hormon
PIF	Prolaktin Inhibiting factor
TORCH	Toxoplasmose, other, Röteln, Cytomegalie, Herpes-Infektion
TRH	Thyroidea Releasing Hormon
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
ZNS	Zentralnervensystem

Prader-Willi-Syndrom mit hypothalamischen Schäden einhergeht, findet sich häufig eine Pubertas tarda und gelegentlich auch ein Wachstumshormonmangel.

Weitere Beispiele für die Kombination endokrinologischer und neurologischer Symptome bei Syndromen finden sich beim Wolfram-Syndrom (DIDMOAD: Diabetes mellitus, Optikusatrophie, Taubheit, Diabetes insipidus), bei einigen Formen des Hypoparathyreoidismus (siehe Tab. 1) und der Nebenniereninsuffizienz (siehe Tab. 2). Eine Pubertas tarda (tertiärer Hypogonadismus) sind für das Prader-Willi- und Biedl-Bardet-Syndrom typisch (siehe Tab. 4).

Syndromale Erkrankungen oder Speicherkrankungen können auch zu Schäden an den Endorganen hormoneller Regelkreise führen. Beispiele sind die myotonische Dystrophie, das Smith-Lemli-Opitz-, Leopard- oder das Louis-Bar-Syndrom, die zu einem primären Hypogonadismus führen können.

Literatur

1. Agwu JC, Shaw NJ, Kirk J, Chapman S, Ravine D, Cole TRP (1999). Growth in Sotos syndrome Arch Dis Child 80: 339-342
2. Grumbach MM, Styne DM (1992) Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In Wilson, Foster: Williams Textbook of Endocrinology Saunderson Philadelphia
3. Hall DMB (2000). Growth monitoring. Arch Dis Child 82: 10-15
4. Hauffa BP, Schlippe G, Roos M, Gillissen-Kaesbach G, Gasser T (2000). Spontaneous growth in German children and adolescents with genetically confirmed Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr 89: 1302-11
5. Hershko A, Mamont R, Shield R (1971). Pleiotypic response. Nature 232: 206-211

6. Kanbur NO, Derman O, Kinik E (2002). Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. Int J Adolesc Med Health 14: 61-5.
7. Klingmüller D, Saller B, Quabbe HJ (2000). Diagnostik von Hypophysenadenomen. Deutsches Ärzteblatt 98: B2595-2600
8. Kruse K (1999). Pädiatrische Endokrinologie. Georg Thieme Verlag
9. Kruse K (1999). Pubertas praecox. Päd Praxis 56 267-281
10. Larsen, Kronenberg Melmed Polonsky (2002). Williams Textbook of Endocrinology Saunders Verlag, Philadelphia
11. Riedl SW, Mullner-Eidenbock A, Prayer D, Bernert G, Frisch H. (2002). Auxological, Ophthalmological, Neurological and MRI Findings in 25 Austrian Patients with Septo-Optic Dysplasia (SOD). preliminary data. Horm Res 58 Suppl 3: 16-9
12. Stolecke H (1997). Endokrinologie des Kindes- und Jugendalter. Springer Verlag
13. Sugiyama K, Uozumi T, Kiya K, Mukada K, Arita K, Kurisu K, Hotta T, Ogasawara H, Sumida M (1992). Intracranial germ-cell tumor with synchronous lesions in the pineal and suprasellar regions: report of six cases and review of the literature. Surg Neurol 38: 114-20

14. Tajima T, Hattorri T, Nakajima T, Okuhara K, Sato K, Abe S, Nakae J, Fujieda K. (2003). Sporadic Heterozygous Frameshift Mutation of HESX1 Causing Pituitary and Optic Nerve Hypoplasia and Combined Pituitary Hormone Deficiency in a Japanese Patient. J Clin Endocrinol Metab 88: 45-50

Neuropaediatric 2: 144-148 (2003)

Dr. med. Thomas Reinehr
Vestische Kinder- und Jugendklinik
Universität Witten/Herdecke
Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5
D- 45711 Datteln
T.Reinehr@kinderklinik-datteln.de

Ursachen der Adipositas im Kindesalter

T. REINEHR, W. ANDLER

Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke

Zusammenfassung

Basierend auf den neueren Erkenntnissen zur neuroendokrinen Gewichtsregulation werden die äußerst komplexen Ursachen der weltweit zunehmenden Adipositas diskutiert. Ein einfaches Schema zur Diagnostik bei Adipositas wird vorgestellt. Neben endokrinologischen, syndromalen, genetischen und psychiatrischen Erkrankungen sowie Medikamentennebenwirkungen kommen vor allem die veränderten Umwelt- und Verhaltenseinflüssen als Ursache der steigenden Prävalenz in Betracht.

Schlüsselwörter

Adipositas, Genetik, Ursachen, diagnostisches Vorgehen

Causes of obesity in childhood

Summary

The complex causes of the world-wide increasing obesity are discussed based on the new neuroendocrinology findings of weight regulation. A simple diagnostic scheme of obesity is introduced. The increasing prevalence is primarily caused by changes in environment and behaviour influences rather than endocrinological, syndromal, genetic, psychiatric diseases or medical side effects.

Keywords

obesity, genetics, causes, diagnostic procedures

Einleitung

Die Adipositas stellt in allen Industrienationen die Volkskrankheit Nummer eins dar [16]. Genetische Faktoren, menschliches Verhalten, Umwelt- und Lebensbedingungen sind multifaktoriell an der Entstehung der Adipositas beteiligt. Zwillingsstudien zeigen, dass etwa 50 % der Veranlagung der Adipositas vererbt sind [7]. In der folgenden Übersicht werden die Ursachen der Adipositas diskutiert, wobei

insbesondere die neuere Forschungserkenntnisse über die Regulation des Hunger und Sättigungsempfinden näher dargestellt werden. Zusätzlich wird ein einfaches Schema zur Diagnostik bei Adipositas an die Hand gegeben.

Physiologische Grundlagen

Eine Vermehrung des Fettgewebes und damit der Energiespeicher des Körpers tritt auf, wenn die Energiezufuhr den Energieverbrauch übersteigt. Ungefähr die Hälfte des täglichen Energieverbrauchs ist durch genetisch fixierte Stoffwechselforgänge bestimmt, die nicht willentlich steuerbar sind. Eine Gewichtszunahme kann durch übermäßige Energiezufuhr und/oder körperliche Inaktivität bedingt sein. Die Nahrungsaufnahme wird neben externen Stimuli, dem Geschmack und dem Angebot an Nahrungsmitteln im Wesentlichen vom Hunger-Sättigungs-Empfinden bestimmt. Der Hypothalamus ist das zentrale Organ zur Regulation der Energieaufnahme [28]. Schäden im Bereich des Hypothalamus, wie z. B. beim „Diencephalen Syndrom“ führen trotz normaler

Kalorienaufnahme zu Kachexie [22], während Patienten mit hypothalamischen Läsionen, z. B. nach Operationen eines ausgedehnten suprasellär gelegenen Kranio-pharyngeoms, häufig unter einer extremen Adipositas leiden [21].

Zentrale Regelmechanismen des Körpergewichts

Diese klinischen Befunde bei neuroanatomischen Veränderungen lassen sich zunehmend auf molekularer Ebene erklären. Ein erster großer Schritt war die Entdeckung des von Fettzellen produzierten Hormons *Leptin*. Es ist das Regulatorhormon des Fettgewebes [7]. Es steigert die Thermogenese, erhöht den Grundumsatz und führt insbesondere über Regulationen von Neuropeptiden zu einer verringerten Nahrungsaufnahme. Leptin passiert die Bluthirnschranke und entfaltet seine Wirkungen im Hypothalamus. In den lateralen Hypothalamuskernen liegt das „Hungerzentrum“ und in den medialen Hypothalamuskernen (Nucleus ventromedialis und Nucleus arcuatus) das „Sättigungszentrum“. Leptin ist in mehreren Regelkreisen

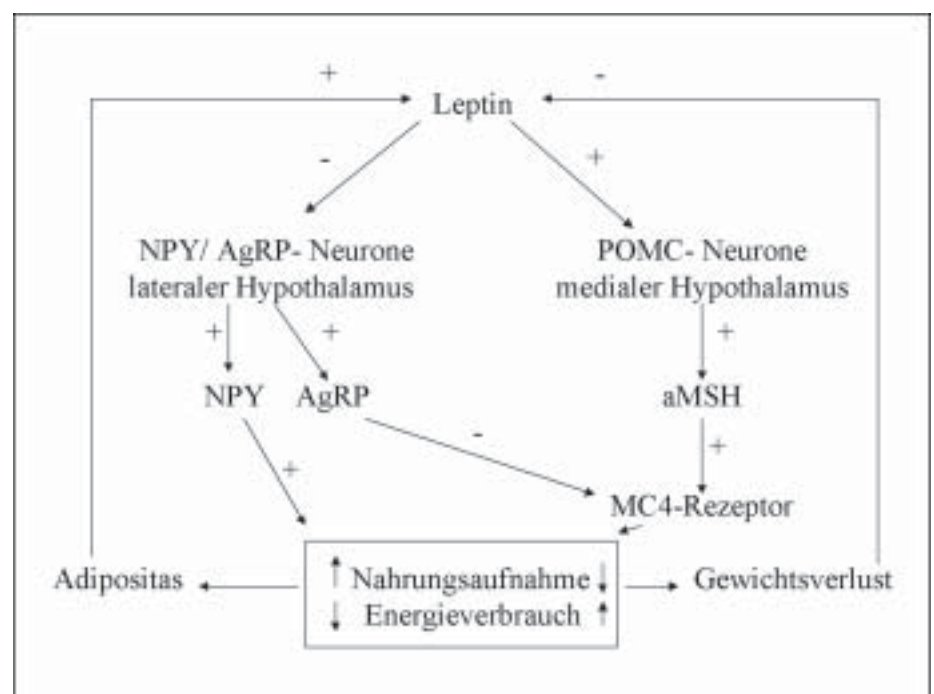


Abb. 1: Regelkreise der Nahrungsaufnahme im Hypothalamus

im Hypothalamus eingebunden (siehe Abb. 1) und stimuliert die Produktion des appetithemmenden alpha-Melanocyten stimulierenden Hormons (αMSH) aus Pro-opiomelanocortin (POMC) [3]. αMSH stimuliert den Melanocortinrezeptor im Nucleus arcuatus des medialen Hypothalamus (MC-4-Rezeptor) [3]. Die Stimulation des MC-4-Rezeptor führt zu einer vermehrten Sättigung. Ferner senkt Leptin die Konzentrationen der appetitsteigernden Neuropeptide agouti-related protein (AGRP), Neuropeptid y (NPY) und Orexin A und B. Dies sind Neuropeptide, die im lateralen Hypothalamus Hunger induzieren, die Thermogenese reduzieren oder wie AGRP den MC4- Rezeptor hemmen [28].

Diese Regelkreise erklären, weshalb Läsionen im lateralen Hypothalamus durch Ausfall der appetitsteigernden Neuropeptide Orexin und αMSH temporäre Aphagie, Adipsie und Gewichtsverlust verursachen und Läsionen im medialen Hypothalamus zur Adipositas führen [15]

Leptin interagiert im Hypothalamus auch mit der Schilddrüsen-, Wachstums- und Nebennierenhormonachse [23, 29, 33]. Da die Schilddrüsenhormone den Grundumsatz maßgeblich beeinflussen, wird das Körpergewicht auch hierüber beeinflusst [23]. Neben der Regulation des Körpergewichts hat Leptin noch eine Vielzahl weiterer Wirkungen: Leptin dient als Marker der kritischen Fettmasse für den Beginn der Pubertät und für die Fertilität [4,33].

Als Gegenspieler des im Fettgewebe synthetisierten appetithemmenden Hormons *Leptin* wird vor allem im Magen *Ghrelin* gebildet, ein Peptid, das neben seiner Wachstumshormon-stimulierenden Wirkung den Appetit via hypothalamische Rezeptoren stark stimuliert [11]: Ghrelin steigt beim Fasten und fällt bei Nahrungsaufnahme.

Auch Zytokine regulieren hypothalamische Sättigungs- und Hungerzentren. So werden eine Reihe von Zytokinen, wie Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNFα), Interleukine und Interferon γ mit der bei Tumorkranken auftretenden Kachexie in Zusammenhang gebracht [12].

Periphere Regelmechanismen des Körpergewichts

Überernährung führt nicht zu einer exakt vorhersagbaren Gewichtszunahme, da zunächst kompensatorisch mehr Energie verbraucht wird. Etwa zwei Drittel dieses Mehrverbrauchs entfallen auf den als „nonexercise activity thermogenesis“ bezeichneten Energieverbrauch durch Körperhaltung und unzählige kleine Bewegungen im alltäglichen Leben. Überschüs-

sig aufgenommene Energie wandelt sich bei einigen Menschen in Wärme um, während bei anderen mit verringert aktivierbarer „nonexercise activity thermogenesis“ Fettspeicherung das Resultat von Überernährung darstellt [19]. Auch die Fettzellen unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, Energie zu speichern und erklären zusätzliche interindividuelle Differenzen. Um Lipide speichern zu können, müssen Präadipozyten zunächst zu reifen Adipozyten aktiviert werden. Hierzu bedarf es einer Aktivierung des PPARγ (peroxisome proliferator activating receptor γ) [26]. Außerdem variiert der Energieverbrauch durch Muskelzellen. Sie erhöhen den Grundumsatz auf der Ebene des zellulären Energiestoffwechsels. In der Membran der dafür verantwortlichen Mitochondrien befinden sich so genannte „uncoupling proteins“: diese entkoppeln die oxidative ATP-Phosphorylierung, indem sie Protonen durch die Membranen transportieren, ohne sie zur Produktion energiereicher Moleküle zu verwenden. Gespeicherte Energie kann so ungenutzt in Form von Wärme verbraucht werden [20].

Erkrankungen, die zur Adipositas führen

Endokrinologische Erkrankungen mit Adipositas

Somatische Erkrankungen als Ursachen des Übergewichts sind mit einer Häufigkeit von weniger als 1 % sehr selten [24] (siehe Tab. 1). Wegweisende Leitsymptome sind der Kleinwuchs, eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit und eine rasche Gewichtszunahme. Differentialdiagnostisch kommen eine Hypothyreose, ein Wachstumshormonmangel, ein Cushing-Syndrom oder ein Pseudohypoparathyreoidismus in Betracht. Wegweisend für eine

Autoimmunthyreoiditis ist eine Struma, wenn auch eine Thyreoiditis ohne Struma auftreten kann [2]. Typisch für ein Cushing-Syndrom sind ein Wachstumsstillstand, eine arterielle Hypertonie und ein Vollmondgesicht mit dünnen Extremitäten und Büffelnacken. Eine Sonderform stellt die Adipositas nach Operationen im Bereich der Hypophyse dar. Diskutiert werden neben hormonellen Ursachen wie dem Wachstumshormonmangel oder der sekundären Hypothyreose, auch ein fehlendes Sättigungsgefühl durch den hypothalamischen Defekt [27].

Syndromale Erkrankungen mit Adipositas

Leitsymptome syndromaler Grunderkrankungen bei Adipositas stellen Kleinwuchs, geistige Retardierung und Dysmorphiestigmata dar. Diese sind in Abb. 2 dargestellt.

Andere genetische Erkrankungen

Während eine polygene Vererbung bei der Adipositas häufig vorliegt (ca. 50 %-70 %) [4, 10, 16], stellt eine monogene Vererbung bei adipösen Kindern eine Rarität dar (siehe Abb. 5) [3, 4, 10]. Wegweisend sind eine frühmanifeste extreme Adipositas durch Hyperphagie bei fehlendem Sättigungsgefühl [3, 4]. Die häufigste monogenetische Ursache ist eine Mutation im Melanocortin-4 Rezeptor (MC-4R), welche zu einem Ausfall des Sättigungsgefühls führt. Dieser liegt bei ca. 5 % aller extrem adipösen vor und wird autosomal-dominant vererbt [10]. Der Propiomelanocortingendefekt (POMC) wurde bisher nur bei 2 Kindern mit roten Haaren und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz beschrieben [10]. Bei 4 von 121 untersuchten adipösen Patienten konnte eine aktivierende Mutation des Rezeptors PPA-

Primärerkrankungen	Anzahl Patienten
(Autoimmun-)Hypothyreose	3 (< 1 %)
Wachstumshormonmangel	1 (< 1 %)
Cushing-Syndrom	1 (< 1 %)
Pseudohypoparathyreoidismus	1 (< 1 %)
Prader-Willi-Syndrom	2 (< 1 %)
Klinefelter-Syndrom	1 (< 1 %)
Bardet-Biedel-Syndrom	1 (< 1 %)
MC4-Rezeptor-Mutation	1 (< 1 %)
Gesamt	11 (1 %)

Tab. 1: Somatische, syndromale und genetische Primärerkrankungen der Kinder, die sich in der endokrinologischen Ambulanz der Vestischen Kinderklinik in den Jahren 1999-2002 mit einer Adipositas vorstellten (n = 1103)

SYNDROME MIT ADIPOSITAS

Leitsymptome: Mentale retardierung
Hypogonadismus
Dysmorphie -Stigmata

mit Kleinwuchs :

Trinkschwäche SG, Hyperphagie, floppy infant, Hodenhochstand
postaxiale Hexadaktylie, Retinitis pigmentosa
schmale Hände/Füße, lange Finger/Zehen, offener Mund, microcephal
vorstehende Schneidezähne

- PraderWilli Syndrom
- Bardet-Biedl Syndrom
- Cohen Syndrom

ohne Kleinwuchs :

Hörschwäche, Sehverlust, Diabetis mellitus Typ 2
makrocephal, rundes Gesicht, prominente Fingerspitzenpolster
längliches Gesicht, Knochenalter akzelleriert, große Hände/Füße
Makrocephalie, große Hoden, große Ohren
eunuchoider Habitus, kleine feste Hoden,
unvollständige Pubertätsentwicklung

- Alström Syndrom
- Weaver Syndrom
- Sotos Syndrom
- fragiles X-Syndrom
- Klinefelter Syndrom

Abb. 2: Syndromale Erkrankungen mit Adipositas

RY-2 nachgewiesen werden [26]. Auch konnten Mutationen und Polymorphismen des Preprohrelin/Ghrelin-Gens beschrieben werden, die mit einer Adipositas assoziiert sind [29].

Eine Leptin-Defizienz oder Mutationen im zugehörigen Rezeptor-Gen konnten bisher nur bei sehr wenigen extrem Adipösen identifiziert werden. Diese Patienten fallen zusätzlich durch einen hypothalamischen Hypogonadismus auf [10]. Bei einem Kind konnte die extreme Hyperphagie infolge eines absoluten Leptinmangels (ob-Gendefekt) mit subcutanen Leptinjektionen therapiert werden [5]. Vor kurzem konnte demonstriert werden, dass auch ein heterozygoter ob-Gendefekt zu einer mit einem relativen Leptinmangel assoziierten Adipositas führen kann und damit potentiell mit Leptin behandelbar ist [4]. Ansonsten ist eine Leptingabe bei Adipösen aufgrund einer relativen Leptinresistenz nicht wirksam. Die Ursachen der Leptinresistenz werden in der Bluthirnschranke, einer verminderten Signal Transduktion z. B. mittels suppressor of cytokine signaling (SOCS) oder einem Polymorphismus des Leptinrezeptorgens vermutet [32, 34].

Psychiatrische Erkrankungen mit Adipositas

Neben somatischen können auch psychiatrische Erkrankungen eine Adipositas auslösen oder unterstützen. Beispiele für psychiatrische Grunderkrankungen und ihre Leitsymptome sind in Abb. 3 aufgeführt.

Adipositas als Nebenwirkung von Medikamenten

Neben systemisch verabreichten Glucocorticoiden führen auch Antiepileptika

wie Valproat, Carbamazepin, Vigabatrin und Gabapentin zu einer deutlichen Gewichtszunahme [14], während beispielsweise Topiramat eine Gewichtsabnahme verursacht [1]. Die Ursachen der Gewichtszunahme unter Antiepileptika sind unklar, jedoch wird vermutet, dass durch Absenkungen des Blutglucosespiegels Hunger induziert wird und vermehrt appetitanregende Neuropeptide wie GABA ausgeschüttet werden [14]. Valproat führt zusätzlich zu einer Insulinresistenz mit der Gefahr des Auftretens eines metabolischen Syndroms, polyzystischer Ovarien oder eines Diabetes-mellitus Typ-2 [30].

Umwelt- und Verhaltenseinflüsse auf das Körpergewicht

Fehlende Bewegungs- und Spielbereiche für Kinder [17], die modernen Möglichkeiten der Fortbewegung und die Tätigkeit vor Bildschirmen sowie Fernsehen

haben in den letzten Jahren zu einem deutlichen Rückgang der täglichen körperlichen Aktivität auch bei Kindern geführt [9]. Das Ausmaß des Fernseh- und Computerkonsums korreliert mit dem Ausmaß der Adipositas [6]. Querschnittsuntersuchungen zur Ernährung bei Kindern und Erwachsenen konnten zeigen, dass die Prävalenz und das Ausmaß der Adipositas direkt mit der Menge des konsumierten Fetts korreliert. Fettreiche Nahrungsmittel stellen neben Süßigkeiten viele Fast-Food-Gerichte dar. Jugendliche essen heute ein Drittel aller Mahlzeiten außerhalb ihrer Familie, vorwiegend in der Schule und in Fast-Food-Restaurants. Darüber hinaus nimmt der tägliche Verzehr von beiläufig konsumierten Lebensmitteln („snacking“) mit hoher Energiedichte zu [13]. Auch der Konsum von gesüßten Getränken hat bei Kindern zugenommen [8].

Essen wird auch eingesetzt um Stress und Frust abzubauen, Trauer und Ängste kurzfristig zu betäuben und Langeweile zu überbrücken [25]. Dieses emotionsinduzierte Essverhalten führt durch eine Entkopplung der Nahrungsaufnahme vom Hunger häufig zur Aufnahme kalorienreicher Nahrungsmittel.

Diagnostisches Vorgehen bei Adipositas

Der erste Schritt gilt der Erfassung des Ausmaßes der Adipositas. Dazu eignet sich in der Praxis am besten der Body Mass Index (BMI=Gewicht in kg/Größe in m²). Als Referenzdaten sollten die BMI- Alters- und Geschlechtspercentilen der Arbeitsgemeinschaft für Adipositas (AGA) verwendet (siehe Abb. 4) [18]. Bei einem BMI oberhalb der 90. Percentile liegt Übergewicht vor, ab der 97. Percentile Adipositas.

Der zweite Schritt dient dem Ausschluss von Primärerkrankungen, die mit

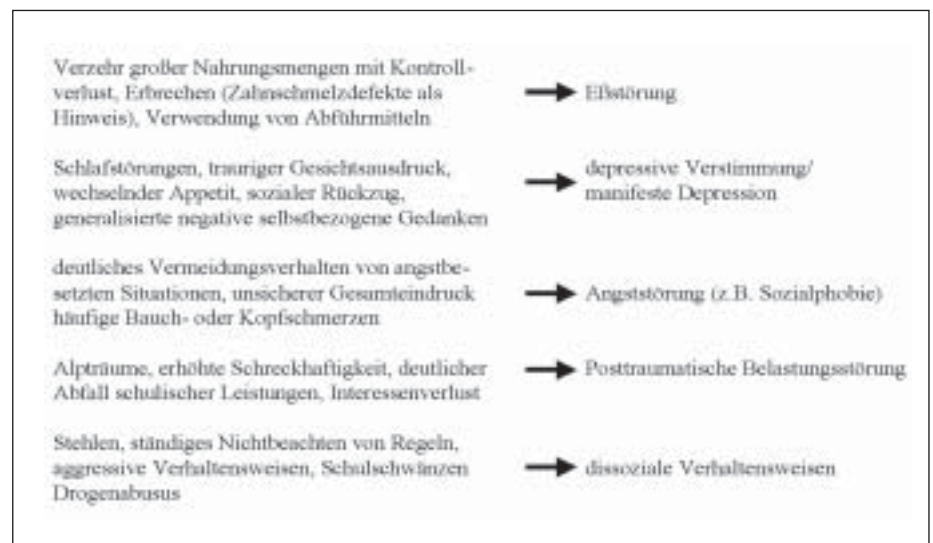


Abb. 3: Leitsymptome psychiatrischer Grund- und Begleiterkrankungen bei Adipositas

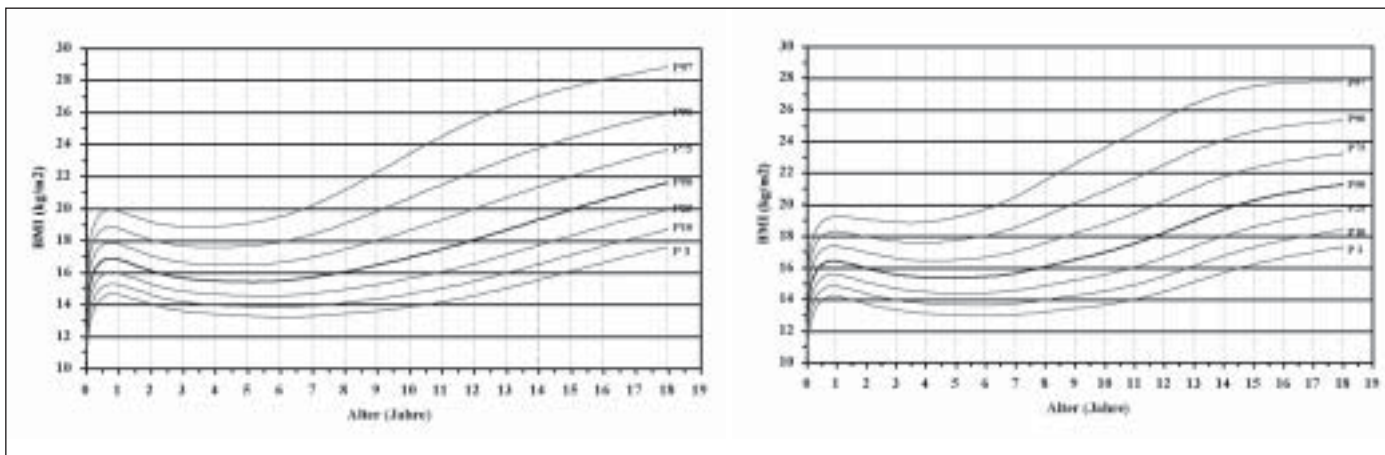


Abb. 4: Normwerte der BMI- Percentilen für deutsche Kinder

Adipositas einhergehen: Bei Kleinwuchs (< 10. Perzentile) oder einer Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der dritten Perzentile sollte eine Röntgenaufnahme der linken Hand angefertigt und bei retardiertem Knochenalter laborchemisch eine Hypothyreose, ein Cushing- Syndrom und Wachstumshormonmangel ausgeschlossen werden (siehe Abb. 5). Wegweisende Hinweise auf eine syndromale Genese sind neben dem Kleinwuchs, die Entwicklungsverzögerung und Dysmorphiestigmata (siehe auch Abb. 2). Bei Vorliegen von Symptomen, die auf eine psychiatrische Genese hinweisen (siehe Abb. 3), sollte ein Kinder- und Jugendpsychiater hinzugezogen werden.

Der dritte Schritt in der Diagnostik erfolgt zur Erfassung von Folgeerkrankungen und des kardiovaskulären Risikos. Die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Adipositas (AGA) sehen eine Bestimmung des Blutdrucks, von Cholesterin, Triglyceride, HDL- und LDL- Cholesterin vor [18]. Bei spezifischen Symptomen sollte die Diagnostik entsprechend der Abb. 6 erweitert werden.

Abschließende Bewertung der Ursachen der Adipositas

Neurotransmitter und zentrale Regelkreise sind zwar maßgeblich an der Regulation des Körpergewichts beteiligt, so dass genetische Erkrankungen, die zu Veränderungen dieser Regelkreise führen, zu Übergewicht führen. Da eine Gendrift den dramatischen Anstieg der Prävalenz der Adipositas nicht alleine erklären kann -zur Zeit ist in Deutschland bereits eins von sechs Kindern übergewichtig [31]-, müssen vor allem die deutlichen Veränderungen von Umgebungsfaktoren in Betracht gezogen werden. Dabei treffen veränderte Umweltfaktoren und veränderte Verhaltensweisen in unserer „Überflußgesellschaft“ auf genetische Veranlagungen, die

sich in früheren „Hungerzeiten“ als günstig erwiesen hatten. Die neuen Erkenntnisse der Gewichtsregulation helfen

vielleicht in Zukunft effektive Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln.

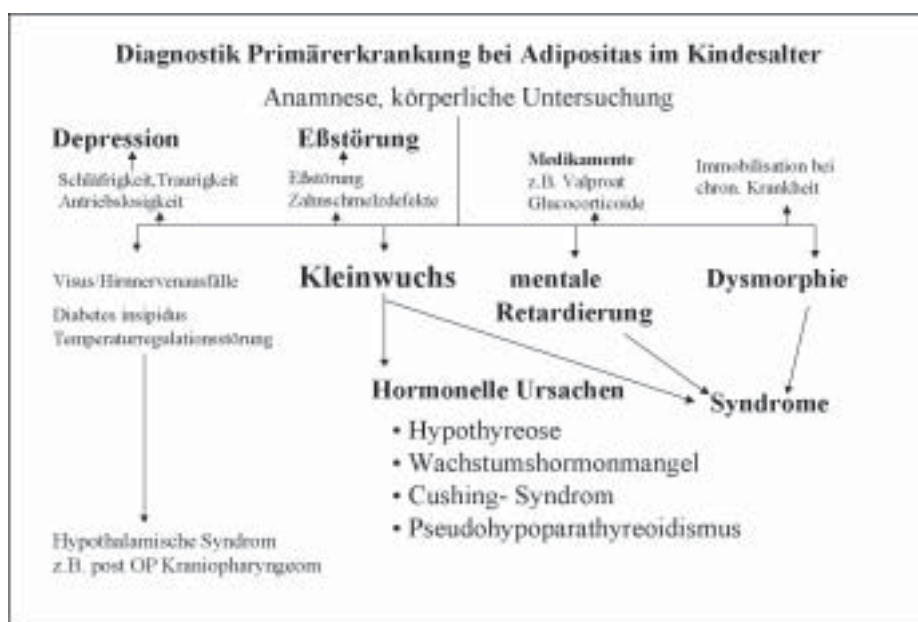


Abb. 5: Diagnostisches Vorgehen zum Ausschluss von Primärerkrankungen bei Adipositas im Kindesalter

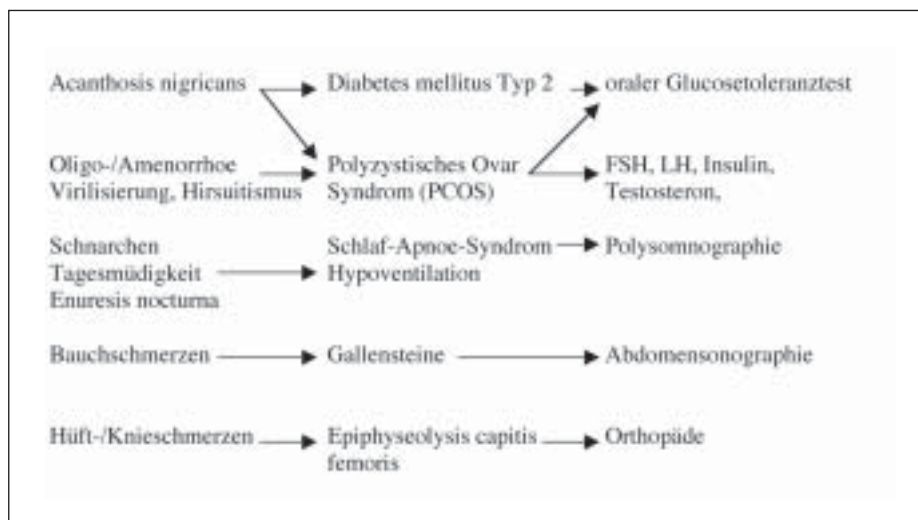


Abb. 6: Erweitertes diagnostisches Vorgehen bei Leitbefunden zur Erfassung der Komorbidität bei Adipositas

Liste der Abkürzungen

AGA	Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindesalter
AGRP	Agouti-related protein
AMSH	alpha-Melanocyten-stimulierendes Hormon
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GABA	Gamma aminobutyric acid
HDL	High density lipoprotein
LDL	Low density lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
MC4 Rezeptor	Melanocortin-4-Rezeptor
NPY	Neuropeptid gamma
Ob-Gendefekt	Leptindefiziente Species
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
POMC	Proopiomelanocortocortin
PPARγ	Peroxisome proliferator activating receptor gamma
SOCS	Suppressor of cytokine signaling
TNFα	Tumor- Nekrose-Faktor alpha

Literatur

- Chengappa KN, Chalasani L, Brar JS, Parepally H, Houck P, Levine J (2002) Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review Clin Ther 24: 1576-1584
- Doeker B, Reinehr T, Andler W (200) Die Autoimmunthyreoiditis bei Kindern und Jugendlichen: Klinische und biochemische Befunde bei 34 Patienten. Klin Päd 212: 103-109
- Dubern B, Clement K, Pelloux V, Froguel P, Giradet JP-Guy-Grand B, Tounian P (2001) Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and a-melanocyte-stimulating hormone genes in severely obese children. J Pediatrics 139: 204-209
- Farooqi I, O'Railly S (2000) Recent advances in the genetics of severe childhood obesity. Arch Dis Child 83: 31-34
- Farooqi IS, Jebb SA, Langmarck G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCarrish MA, O'Rahilly S (1999) Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency N Engl J Med 341: 879-884
- Gortmaker SL, Must A, Sobol AM, Peterson K, Colditz G, Dietz W (1996) Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States 1980-1990. Arch Pediatr Adolesc Med 150: 356-362
- Hainer V, Stunkard A, Kunesova M, Parizkova J, Stich V, Allidson DB (2001) A twin study of weight loss and metabolic efficiency. Int J Obes Relat Metab Disord 25: 533-537
- Harnack L, Stang J, Story M (1999) Soft drink consumption among US children and adolescents: nutritional consequences. J Am Diet Assoc 4: 436-441
- Hill JO, Peters JC (1998) Environmental contributions to the obesity epidemic. Science 280: 1371-1374
- Hinney A, Hebebrand J (2001) Neue Erkenntnisse zu genetischen Mechanismen der Gewichtsregulation. Pädiatr Praxis 59: 373-379
- Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heima M, Tschop M (2001) Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. Endocrinology 142: 4163-4169
- Inui A (1999) Cancre anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? Cancer Res 59: 4493-5401
- Jahns L, Siega-Riz AM, Popkin BM (2001) The increasing prevalence of snacking among US children from 1977 to 1996. J Pediatr 138:493-498
- Jallon P, Picard F (2001) Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. Drug Saf 24: 969-978
- Kalra SP, Dube MG, Pu S, Horvath TL, Kalra PS (1999) Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. Endocr Rev 20: 68-100
- Kiess W, Reich A, Müller G, Meyer K, Galler A, Bennek J, Kratsch (2001) Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence—diagnosis, treatment and prevention. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25 (Suppl 1): 75-79
- Kohl HW, Hobbs KE (1998) Development of physical activity behaviors among children and adolescents. Pediatrics 101: 549-554
- Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Adipositas im Kindesalter (AGA). Verfügbar unter: <http://www.a-g-a.de>
- Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD (1999) Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. Science 283: 212-214
- Lowell B, Spiegelman B (2000) Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. Nature 404: 652-660
- Müller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N, Korinthenberg R, Bettendorf M, Kühl J, Gutjahr P, Sörensen N, Calaminus G (2001) Obesity after childhood craniopharyngioma—German multicenter study on preoperative risk factors and quality of life. Klin Pädiatr 213: 1-6
- Perilongo G, Carollo C, Salviati L, Murgia A, Pillon M, Basso G, Gardiman M, Laverda A (1997) Dienecephalic syndrome and disseminated juvenile pilocytic astrocytomas of the hypothalamic-optic chiasm region. Cancer 80: 142-146
- Reinehr T, Andler W (2002) Thyroid hormones before and after weight loss in obesity. Arch Dis Child 87: 320-3
- Reinehr T, Bürk G, Andler W (2001/2002) Diagnostik der Adipositas im Kindesalter. Pädiatr Prax 60: 463-474
- Ristow M, Borzel B, Petermann F, Bauer CP (1995) Das Essverhaltenstraining bei Adipositas im Kindesalter. Pädiatr Prax 49: 243-252
- Ristow M, Müller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn R (1998) Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. N Engl J Med 339: 953-959
- Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schröter W, Leonhardt U (1998) Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite. Eur J Endocrinol 138: 89-91
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG (2000) Central nervous system control of food intake. Nature 404: 661-671
- Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Synder EE, Chagnon M, Sjostrom L, Bouchard C (2001) Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. J Clin Endocrinol Metab 86: 3996-3999
- Verotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarel F (2002) Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. J Child Neurol 17:265-8
- Wabitsch M: Overweight and obesity in European children: definition and diagnostic procedures, risk factors and consequences for later health outcome. Eur J Pediatr 2000; 159 (Suppl 1): 8-13
- Wang Z, Zhou YT, Kakuma T, Lee Y, Kalra SP, Kalra PS, Pan W, Unger RH (2000). Leptin resistance of adipocytes in obesity: role of suppressors of cytokine signaling. Biochem Biophys Res Commun 277: 20-6
- Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF (2000). Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. Eur J Endocrinol 143: 293-311
- Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS (2001) The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. J Clin Endocrinol Metab 86: 4434-9

Neuropaediatric 2: 150-154 (2003)

Dr. med. Thomas Reinehr
 Vestische Kinder- und Jugendklinik
 Universität Witten/Herdecke
 Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5
 D-45711 Datteln
 T.Reinehr@kinderklinik-datteln.de

Genetisch bedingte Erkrankungen der Glykoproteinbiosynthese (CDG)

V. PETERS, J. FANG, G. F. HOFFMANN

Universitäts-Kinderklinik Heidelberg, Sektion für Metabolische und Endokrinologische Erkrankungen

Zusammenfassung

CDG (congenital disorders of glycosylation, ehemals carbohydrate deficient glycoprotein syndromes) umfasst eine in ihrer Bedeutung rasch wachsende Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die durch genetische Defekte in der Synthese von Glykoproteinen verursacht werden. CDG wirkt sich in vielfältigen Erkrankungsmanifestationen aus, zumeist mit Multiorganbeteiligung insbesondere neurologischer Symptomatik. In Anbetracht der breiten klinischen Symptome ist eine Untersuchung auf CDG bei jeder unklaren (Multisystem-) Erkrankung im Kindesalter sinnvoll. Verdächtig sind insbesondere eine Kombination von geistiger und körperlicher Retardierung mit einer Gerinnungsstörung oder einer Kleinhirnatrophie. Die biochemische Einteilung des CDG erfolgt nach pathophysiologischen Aspekten in zwei Typen. Während Typ I alle Defekte bei der Bildung der Dolichol-gebundenen Oligosaccharideinheiten und ihren Transfer auf die verschiedenen Proteine umfasst, beinhaltet Typ II Prozessierungsdefekte dieser Protein-gebundenen Oligosaccharideinheiten. Bisher konnten dreizehn Defekte (CDG-Ia bis CDG-Ii und CDG-IIa bis CDG-IId) identifiziert, lokalisiert und beschrieben werden. Die Primärdiagnose erfolgt mittels isoelektrischer Fokussierung (IEF) des Transferrins (TF). Unabhängig von der biochemischen Einteilung in die CDG Typen I und II unterteilt man die Ergebnisse der IEF, je nach Art des Bandenmusters der Transferrin-Isoformen, in Typ 1 und Typ 2. Erhält man durch die IEF des Serumtransferrins kein eindeutiges Bandenmuster, erleichtert die Untersuchung weiterer Glykoproteine die Diagnostik. Ursächlich behandelbar sind Patienten mit CDG-Ib mittels Mannosetherapie und bei CDG-IIc scheint eine Fucosegabe zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik zu führen.

Auch in Zukunft ist mit einer rasch wachsender Anzahl „neuer“ CDG und mittelfristig mit verbesserten und zusätzli-

chen Diagnosemöglichkeiten zur IEF des TF zu rechnen. Nach Aufklärung der pathophysiologischen Grundlagen mit Hilfe von Tiermodellen sind neue spezifische rationale Therapieansätze und –erfolge realistisch. CDG hat einen festen Platz als quantitativ und qualitativ wichtige Gruppe neurometabolischer Erkrankungen erreicht, vergleichbar mit den lysosomalen Speicherkrankheiten oder den Mitochondriopathien.

Schlüsselwörter

Glykosilierung, CDG, isoelektrische Fokussierung, Transferrin, Multisystemerkrankungen, Glykoproteine

Summary

CDG (congenital disorders of glycosylation, formerly carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes) is a rapidly growing group of metabolic diseases due to genetic defects in the synthesis and processing of glycoproteins. CDG affects all organs but results particularly in neurologic symptoms. In view of the extremely broad clinical spectrum, it is recommended to consider CDG in any unexplained clinical disorder. Especially a combination of mental and psychomotor retardation, coagulopathy or cerebellar atrophy is suspicious. The classification of CDG types is based on pathophysiological considerations. CDG type I comprises all defects in the assembly of the dolichol-linked glycan and its transfer to the protein, whereas CDG type II refers to defects in the processing of the protein-bound glycans. So far, the underlying enzyme deficiencies have been elucidated for 13 defects. Independent from the biochemical classification, the isoelectric focusing (IEF) patterns are divided into type 1 and type 2. The investigation of additional glycoproteins gives further information for borderline transferrin patterns. Mannose administration is a successful therapy for CDG-Ib and fucose administ-

ration seem to improve the clinical picture of CDG-IIc patients.

Probably, the number of „new“ CDG will continue to increase and additional methods will improve diagnostics. After understanding the pathophysiology and with the help of animal models specific rational therapies might be realistic in the future. CDG are an important group of neurological diseases and have reached a standing comparable to those of lysosomal diseases and mitochondriopathies.

Keywords

glycosilation, CDG, isoelectric focusing, transferrin, multisystemic disorders, glycoproteins

Grundlagen der Glykoproteinbiosynthese

Unter dem Begriff CDG (congenital disorders of glycosylation, ehemals carbohydrate deficient glycoprotein syndromes) wird eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen zusammengefasst, die durch unterschiedliche biochemische Defekte in der Synthese von Glykoproteinen hervorgerufen wird (32). Störungen im komplexen Aufbau der Glykoproteine führen zu unterschiedlichen und vielfältigen Erkrankungsmanifestationen zumeist mit Multiorganbeteiligung. Die ersten beiden Patienten wurden 1980 von Jaeken et al. beschrieben (15). In der Folge wurden bisher insgesamt dreizehn Defekte identifiziert, lokalisiert und beschrieben (CDG-Ia bis CDG-Ii und CDG-IIa bis CDG-IId; Tab. 1).

Glykoproteine enthalten Oligosaccharidseitenketten, die entweder durch N-glykosidische Bindung an Asparaginseitenketten (N-Glykane) oder durch O-glykosidische Bindung an Serin- oder Threoninseitenketten (O-Glykane) gebunden sind. Bei Patienten mit CDG liegt ein Defekt bei der Prozessierung der N-Glykane vor. N-glykosidisch gebundene Oligosaccharide enthalten eine gemeinsame Pentasaccharidgrundstruktur aus drei

Übersicht über die bisher veröffentlichten CDG-Typen

Typ	Aktuelles Syndrom	Defekt und Lokalisation (cytoplasmatisch (c), Endoplasmatisches Retikulum (ER), Golgi Apparat (GA))	IEF-Typ	Enzymatische Bestätigung in Fibroblasten (F) oder Leukozyten (L)	OMIM-Ziffern	Gene (Symbol)	Klinische Charakteristika bei sehr variablem Krankheitsbild	Literatur
Typ I	CDG-Ia	Phosphomannomutase (c)	Typ 1	L oder F	212065 601785	<i>PMM2</i>	Psychomotorische Retardierung, Dysmorphien (auffällige Fettverteilung, eingezogenen Mamillen), Kleinhirnatrophie, Strabismus, abnormale Gerinnung, Enzephalopathie, Krampfanfälle	17, 35
	CDG-Ib	Phosphomannose Isomerase (c)	Typ 1	L oder F	602579 154550	<i>MPI</i>	Gastrointestinale Störungen (Diarrhöe, chronisches Erbrechen), Hypoglykämien, Hepatomegalie, keine psychomotorische Retardierung, abnormale Gerinnung	5, 29
	CDG-Ic	α -1,3-Glucosyltransferase (ER)	Typ 1	F	603147 604566	<i>ALG6</i>	Ähnlich wie CDG-Ia mit leichterem Verlauf ohne Polyneuropathie und Kleinhirnatrophie aber abnormale Gerinnung	13, 22
	CDG-Id	1,3-Mannosyltransferase (ER)	Typ 1	F	601110	<i>ALG3</i>	Schwere Entwicklungsverzögerung mit Mikrozephalie, therapieresistente Epilepsie	23
	CDG-Ie	Dolichol-P-Man Synthase 1 (ER)	Typ 1	F	603503	<i>DPM1</i>	Mikrozephalus, Krampfanfälle, Hypotonie, Hepatopathie	14, 21
	CDG-If	Dolichol-P-Mannose-Verwendung (ER)	Typ 1	F	604041	<i>MPDU1</i>	Psychomotorische Retardierung, Krampfanfälle, Trinkschwäche, Hautauffälligkeiten	24, 33
	CDG-Ig	α -1,6-Mannosyltransferase (ER)	Typ 1	F	607143	<i>ALG12</i>	Psychomotorische Retardierung, Hypotonie, Dysmorphien	3, 8
	CDG-Ih	α -3-Glucosyltransferase (ER)	Typ 1	F	/	<i>ALG8</i>	Gastrointestinale Störungen (Diarrhöe), Hepatomegalie, abnormale Gerinnung	4
	CDG-Ii	α -1,3-Mannosyltransferase (ER)	Typ 1	F	/	<i>ALG2</i>	Ophthalmologische Auffälligkeiten (bilaterale Colobome, Katarakte), verzögerte Myelinisierung, Krampfanfälle, mentale und motorische Retardierung, abnormale Gerinnung	34
Typ II	CDG-IIa	N-Acetyl-Glucosaminyl Transferase II (G)	Typ 2	F	212066 602616	<i>MGAT2</i>	Hochgradige psychomotorische Retardierung, Leukodystrophie, stereotype Handbewegungen, abnormale Gerinnung	16
	CDG-IIb	Glukosidase I (ER)	- *	F	601336	<i>GCS1</i>	Hypoventilation, Trinkschwäche, Krampfanfälle, rezidivierende Hepatomegalie, abnormale Gerinnung	6
	CDG-IIc	GDP-Fucose Transporter (G)	- *	F	266265 605881	<i>FUCT1</i>	Dysmorphien, Wachstumsretardierung, psychomotorische Retardierung, Infektanfälligkeit	25, 26, 27
	CDG-IId	β 1,4-Galactosyltransferase (G)	Typ 2	F	607091 137060	<i>B4GALT1</i>	Hydrozephalus, Myopathie, Cholestase, abnormale Gerinnung	11, 30

OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man

* = unauffälliges Ergebnis in der Untersuchung des Transferrins

Tab. 1: Übersicht über die bisher veröffentlichten CDG-Typen

Mannose- und zwei N-Acetylglucosaminheiten. An dieser Grundstruktur werden in verschiedener Art und Weise zusätzliche Zucker angehängt, wodurch die große Vielfalt von Oligosaccharidstrukturen in Glykoproteinen entsteht. In Abb. 1 ist beispielhaft die Struktur des Glykoproteins Transferrin dargestellt. Neben CDG gibt es weitere monogene Erkrankungen mit defekter N-Glykan-Synthese. So resultieren auch HEMPAS (congenital dyserythropoietic anemia Typ II), LAD (Leukocyte adhesion deficiency Typ II), Mukopolysaccharidose II und III, die Fruktoseintoleranz und Galaktosämien I, II und III in Störungen der N-Glyk-

an-Synthese vor. Defekte in der O-Glykosylierung konnten für Walker-Warburg Syndrom, Fukuyama Muskeldystrophie, Muscle-Eye-Brain Disease und die Fukutin-verwandte Protein Defizienz beschrieben werden.

Die Glykosylierungen von Proteinen vermitteln u. a. die Stabilisierung der Proteinstruktur, ermöglichen den Transport glykosylierter Proteine innerhalb und zwischen Zellen und verhindern einen vorzeitigen Proteinabbau. Die Synthese der N-Glykane ist ein komplexer Vorgang, der beim Menschen mehr als hundert verschiedene Glykosyltransferasen, Glykosidasen und Transportproteine erfordert. Die Synthese be-

ginnt im Cytosol mit der Bereitstellung von Nucleotid-aktivierten Zuckern, die auf den Lipid-Carrier Dolichyl-Phosphat übertragen werden. Dieses Intermediat wird in das Lumen des Endoplasmatischen Retikulum (ER) überführt und dort elongiert (Abb. 2). Das Dolichol-verknüpfte Oligosaccharid wird dann auf neusynthetisierte Proteine übertragen. Die endgültige Modifikation der an die Proteine gebundenen Oligosaccharide erfolgt sowohl im ER als auch im Golgi-Kompartiment. Genetische Defekte können sowohl bei der Synthese der Dolichol-Pyrophosphat (Dol-P-P) gebundenen Oligosaccharid Seitenketten und/oder deren Übertragung auf

das Protein (vor dem Golgi-Kompartiment), als auch bei der Modifikation der Glykoproteine auftreten.

CDG Nomenklatur

Die Definition der verschiedenen CDG-Typen basiert auf pathophysiologischen Grundlagen. CDG-Typ I umfasst die Synthesedefekte der Dol-P-P-gebundenen Oligosaccharid-Seitenketten und/oder deren Übertragung auf die Proteine, während CDG Typ II auf Defekten der Modifikation der proteingebundenen Oligosaccharid-Seitenketten beruht (19). Die unterschiedlichen Enzymdefekte führen dann zur detaillierten Klassifizierung der Erkrankungen. Tab. 1 folgt der Aufteilung in die zwei Haupttypen und enthält eine Zusammenstellung der bislang nachgewiesenen Enzymdefekte und deren intrazellulären Lokalisation.

Diagnostik

Den ersten Hinweis auf ein CDG ergibt die klinische Untersuchung. In Anbetracht der breiten klinischen Symptome ist eine Untersuchung auf CDG bei jeder unklaren (Multisystem-) Erkrankung im Kindesalter sinnvoll. Verdächtig sind insbesondere eine Kombination von geistiger und kör-

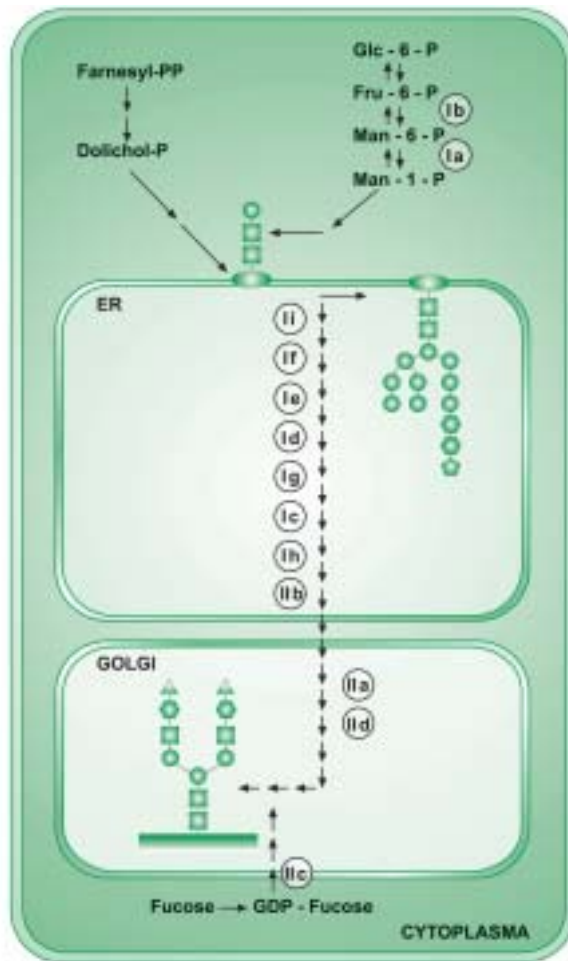


Abb. 2: Vereinfachte schematische Darstellung der Glykoproteinbiosynthese mit Lokalisation der bisher bekannten Defekte

teilung der Banden folgt beim Stoffwechselgesunden etwa einer Gausschen-Verteilung mit Schwerpunkt auf dem Tetrasialotransferrin und jeweils geringeren Mengen an Di-, Tri-, Penta- und Hexasialotransferrin (Abb. 3). Während die Einteilung der CDG-Typen in CDG Typ I und II nach der übergeordneten Lokalisation des Defektes in der Synthese erfolgt, geschieht die analytisch-diagnostische Einteilung in Typ 1 und Typ 2 entsprechend den Ergebnissen der IEF. Typ 1 ist durch erhöhte Di- und Asialo-transferrinbanden mit gleichzeitiger Erniedrigung der Tetrasialotransferrinbande charakterisiert, Typ 2 hingegen zeigt zusätzlich erhöhte Tri- und Monosialotransferrinbanden (Abb. 3). Bei allen bisher beschriebenen Defekten führen CDG Typ I-Defekte zu einem Typ 1-Muster in der IEF und Typ II-Defekte zu einem Typ 2-Muster, mit Ausnahme von CDG-IIb und CDG-IIc, die sich nicht mittels IEF nachweisen lassen. Bei grenzwertig-pathologischem Bandenmuster erleichtert die Untersuchung weiterer

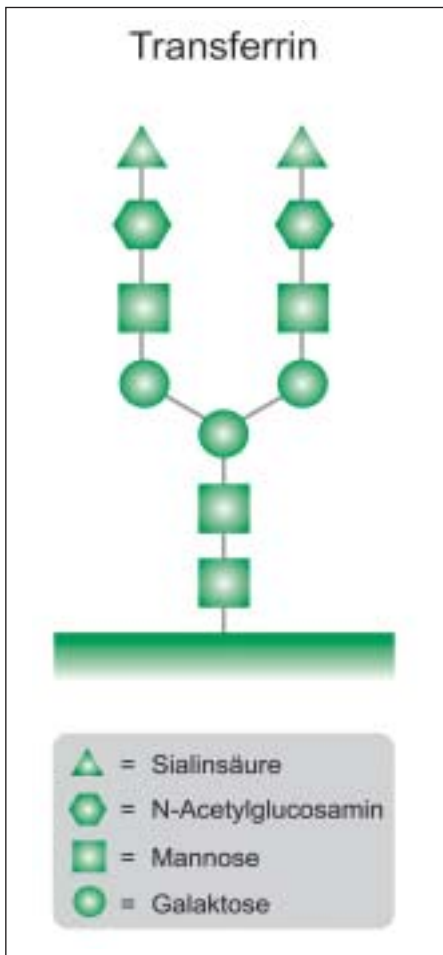


Abb. 1: Struktur des Transferrin

perlicher Retardierung mit einer Gerinnungsstörung und/oder einer Kleinhirnatrophie.

Die Primärdiagnostik sollte in der Regel mittels Isoelektrischer Fokussierung (IEF) des Transferrins (TF) mit anschließender Immunfixation (10) erfolgen. Mit dieser Methode lässt sich eine unvollständige Glykosylierung des Glykoproteins TF gut darstellen. Das menschliche TF besteht aus einem Polypeptid, bestehend aus 679 Aminosäuren mit N-gebundenen Glykanen, die an die Asparaginreste 413 und 611 gebunden sind. Die Glykane des TF besitzen zwei Antennen mit endständiger, negativ geladener Sialinsäure (siehe Abb. 1). Die Anzahl der Glykane, die an dem Polypeptid gebunden sind, variieren. Sind an dem Polypeptid zwei Glykane mit jeweils zwei negativ geladenen Sialinsäuren gebunden, so besitzt das Transferrin vier negative Ladungen und wird als Tetrasialotransferrin bezeichnet. Dementsprechend spricht man bei einem gebundenen Glykan mit zwei negativ geladenen Sialinsäuren von Disialotransferrin. Bei gesunden Menschen setzt sich das Serumtransferrin aus ca. 85 % Tetrasialotransferrin mit geringen Mengen an Tri-, Di-, Penta- und Hexasialotransferrin zusammen. Die Ver-

teilung der Banden folgt beim Stoffwechselgesunden etwa einer Gausschen-Verteilung mit Schwerpunkt auf dem Tetrasialotransferrin und jeweils geringeren Mengen an Di-, Tri-, Penta- und Hexasialotransferrin (Abb. 3). Während die Einteilung der CDG-Typen in CDG Typ I und II nach der übergeordneten Lokalisation des Defektes in der Synthese erfolgt, geschieht die analytisch-diagnostische Einteilung in Typ 1 und Typ 2 entsprechend den Ergebnissen der IEF. Typ 1 ist durch erhöhte Di- und Asialo-transferrinbanden mit gleichzeitiger Erniedrigung der Tetrasialotransferrinbande charakterisiert, Typ 2 hingegen zeigt zusätzlich erhöhte Tri- und Monosialotransferrinbanden (Abb. 3). Bei allen bisher beschriebenen Defekten führen CDG Typ I-Defekte zu einem Typ 1-Muster in der IEF und Typ II-Defekte zu einem Typ 2-Muster, mit Ausnahme von CDG-IIb und CDG-IIc, die sich nicht mittels IEF nachweisen lassen. Bei grenzwertig-pathologischem Bandenmuster erleichtert die Untersuchung weiterer

er Glykoproteine die Diagnostik. Gezeigt werden konnte, dass durch die kombinierte Untersuchung von den drei Glykoproteinen Transferrin, α_1 -Antitrypsin und α_1 -Antichymotrypsin die Diagnostik eindeutiger wird (7). Bei all diesen Proteinen liegt eine N-Glykosylierung vor. Für O-Glykosylierungsdefekte, wie kürzlich als Ursachen kongenitaler Muskeldystrophien nachgewiesen, ergibt sich aus diesen Untersuchungen kein diagnostischer Hinweis.

Im Gegensatz zur qualitativen Methodik der IEF reicht eine quantitative Bestimmung des hypoglykosylierten Transferrins mittels CDT-Test nicht als alleinige Methode zur CDG-Diagnostik aus. Aufgrund der geringeren Spezifität kann diese Methode die IEF nicht ersetzen sondern lediglich ergänzen bzw. dieser vorge-schaltet werden.

Zur Bestätigung der Diagnose muss bei auffälligen Bandenmustern die enzymatische Untersuchung folgen. CDG-Ia und CDG-Ib lassen sich in Leukozyten nachweisen, für die Untersuchung aller anderen CDG-Formen werden Fibroblasten benötigt. Bei unauffälliger IEF des Transferrins und starkem klinischen Verdacht ist die Untersuchung weiterer Glykoproteine

und die Untersuchung in Fibroblasten empfehlenswert.

Da auch sekundäre Glykosierungsstörungen wie Galaktosämie, Fructoseintoleranz oder Alkoholabusus zu auffälligen Ergebnissen in der IEF führen können, müssen diese ausgeschlossen werden. Im Vergleich zu den primären CDG wird die Glykosylierung bei diesen Erkrankungen sekundär durch den Mangel an Substrat, z. B. Fructose-6-P und/oder Mannose-6-P hervorgerufen.

Pränataldiagnostik kann im Einzelfall durchgeführt werden und sollte bei Bedarf mit den Speziallaboren gut besprochen werden. Am besten ist die Pränataldiagnostik für CDG-Ia etabliert.

Die verschiedenen CDG-Typen

Hinsichtlich der Lokalisation der Defekte in der Zelle und der biochemischen Ursache lassen sich verschiedene CDG mit unterschiedlicher klinischer Symptomatik und Schweregrad unterscheiden. Die klinische Variabilität ist jedoch innerhalb einer spezifischen CDG-Erkrankung so groß, dass bei ungeklärten chronischen Krankheitsbildern mit Beteiligung mehrerer Organsysteme, insbesondere des ZNS, ein Screening auf CDG mittels IEF gerechtfertigt ist.

CDG-Ia

CDG-Ia stellt mit einer Häufigkeit von ca. 1/40000 – 1/80000 (20) die häufigste Form der CDG dar. Die Ursache des CDG-Ia liegt in einer reduzierten Aktivität der Phosphomannomutase (PMM) (17, 35). PMM ist das zytoplasmatische Enzym, welches Mannose-6-Phosphat (Man-6-P) in Mannose-1-Phosphat (Man-1-P) umwandelt. Die Diagnose ist mittels IEF des TF im Serum zuverlässig möglich und zeigt ein IEF Typ 1-Muster. Die Mortalität im Kindesalter beträgt ca. 15 % mit einem durchschnittlichen Todesalter von 2,2 Jahren (von der Neonatalzeit über das Kindesalter) (20).

Bei dieser Erkrankung sind zumeist verschiedene Organe in unterschiedlichem Maße betroffen, insbesondere das Nervensystem, die Netzhaut des Auges, Leber, Nieren, Darm, Herz, Haut, Fett- und Knochengewebe. In Abhängigkeit vom Alter der Patienten lässt sich der Verlauf des CDG-Ia häufig in vier Stadien einteilen (Tab. 2); (12). Dieser beschriebene Verlauf ist jedoch

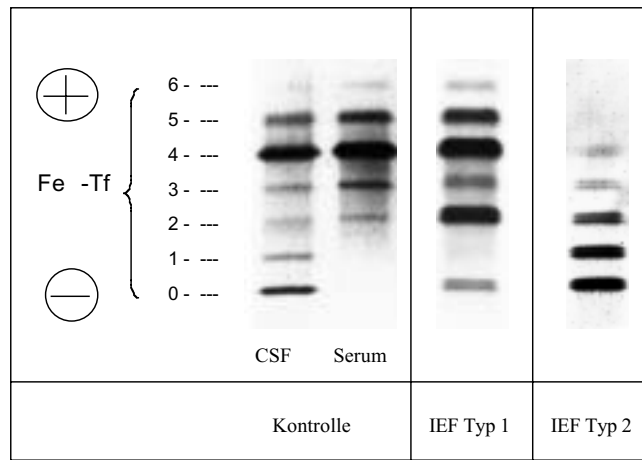


Abb. 3: Isoelektrische Fokussierung von Transferrin-Isoformen. Die CSF-Spur zeigt das Transferrin-Isoformmuster normalen Liquors und wird als Standard zur Identifizierung der einzelnen Transferrinbanden eingesetzt. Das IEF Typ 1-Bandenmuster weist eine Erhöhung der A- und Disialotransferrinbande auf, das IEF Typ 2-Bandenmuster zeigt eine zusätzliche Erhöhung des Mono- und Trisialotransferrins (modifiziert nach 7)

keinesfalls immer typisch oder kann im Einzelfall verlässlich vorausgesagt werden.

Bereits bei der Geburt zeigen viele Kinder ein auffälliges Aussehen. Physiognomisch auffällig sind Schielen, eine abnormale Fettverteilung (Fettpolster), relativ große, tiefsitzende Ohren, eingezogene Mamillen und Hautveränderung. Bereits im Säuglingsalter wird die Enzephalopathie offensichtlich mit mentaler und motorischer Behinderung, abnormen Augenbewegungen, einer frühen Entwicklung einer Retinitis pigmentosa sowie den systemischen Manifestationen einer Hepatopathie mit Transaminasenerhöhung und Hepatomegalie, einer Gedeihstörung mit Trinkschwäche und teilweise schweren Durchfällen, einer Endokrinopathie, Herzinsuffizienz mit Perikarderguss, Nephropathie mit zystischen Nierenveränderungen und wiederholten Lungenentzündungen. Auch die Hämostase ist mit einer Erniedrigung einiger Gerinnungsfaktoren, insbesondere Faktor XI, sowie der Antikoagulationsfaktoren Protein C und Antithrombin III gestört. Im Säuglingsalter kann es zu schweren Erkrankungsmanifestationen kommen, die akute Krankenhausaufenthalte not-

wendig machen und das Leben der Kinder bedrohen können.

Im Stadium 2 tritt die neurologische Symptomatik immer mehr in den Vordergrund. Die Kinder zeigen eine Muskelschwäche, die Reflexe fehlen und die Nervenleitgeschwindigkeit ist verlangsamt. Schlaganfallähnliche Episoden ("stroke-like episodes") und Epilepsie können auftreten. Bei manchen Patienten entwickelt sich eine progrediente Sehbehinderung, die durch die krankhafte Veränderung der Netzhaut des Auges (Retinitis pigmentosa) verstärkt wird. Eine geistige Behinderung mit unterschiedlich starker Ausprägung wird immer deutlicher. In der Kernspintomographie (NMR) zeigt sich eine Kleinhirnwie auch Hirnstammatrophy.

Im Stadium 3 bleibt das Krankheitsbild ohne weitere krisenhafte Verschlechterung stabil. Krampfanfälle nehmen an Schwere und Häufigkeit ab. Polyneuropathie und beinbetonte Schwäche schreiten jedoch fort. Im Stadium 4 kommt die Erkrankung zum Stillstand. Weibliche Patienten entwickeln häufig einen Hypogonadismus, der eine endokrinologische Substitutionstherapie erforderlich machen kann.

Eine Mannosegabe führte zu keiner belegbaren biochemischen oder klinischen Verbesserung bei den Patienten (28).

CDG-Ib

CDG-Ib ist durch einen Defekt der Phosphomannose Isomerase bedingt (5, 29). Die Phosphomannose Isomerase ist ein zytoplasmatisches Enzym, welches an der Synthese des Mannose-6-Phosphat beteiligt ist (siehe Abb. 2). Die Primärdiagnose erfolgt ebenfalls mittels IEF des TF im Serum (IEF Typ 1-Muster). Beim CDG-Ib fehlen zumeist neurologische Symptome, und gastrointestinale Störungen stehen im Vordergrund. Die Patienten manifestieren häufig eine Diarrhöe und/oder chronisches

Tab. 2: Klinischer Verlauf des CDG-Ia

Stadium 1	Infantiles Stadium mit akuter multi-systemischer Symptomatik	0~3 Jahre
Stadium 2	Spätinfantiles Stadium mit Ataxie und mentaler Retardierung	3~10 Jahre
Stadium 3	Adoleszentenstadium mit Atrophie der unteren Extremität	10~16 Jahre
Stadium 4	Stabiles Erwachsenenstadium	ab 16 Jahre

Tab. 2: Klinischer Verlauf des CDG-Ia

Erbrechen, wodurch es zu einem symptomatischen Proteinverlust kommen kann. Des Weiteren entwickeln die Patienten mit CDG-Ib häufig Hypoglykämien, Hepatomegalie und Leberfibrose, jedoch keine psychomotorische Retardierung (18). Die Gerinnungsparameter sind häufig auffällig. Das CDG-Ib ist durch Mannosegabe ursächlich behandelbar (29).

CDG-Ic

CDG-Ic wird durch einen Defekt der α -1,3 Glucosyltransferase (Dol-P-P-Man₉GlcNAc₂ dependent glucosyltransferase) verursacht. Dieses Enzym befindet sich im endoplasmatischen Retikulum und transportiert die Glucose von der Dolichol-Glucose zu dem Dol-P-P-Oligosaccharid. Durch eine Reduktion der α -1,3 Glucosyltransferaseaktivität kommt es bei Patienten mit CDG-Ic zu einer Akkumulation von Dol-P-P-Man₉GlcNAc₂ in Fibroblasten (2, 13, 22). Die IEF des TF im Serum zeigt ein Typ 1-Muster. Die Symptome des CDG-Ic ähneln denen des CDG-Ia (9), jedoch dominiert hier von Anfang an die neurologische Symptomatik. Bei der Geburt liegen bereits Augenveränderungen vor, im ersten Lebensjahr wird die Entwicklungsstörung offensichtlich. Der Verlauf dieser Erkrankung ist meist leichter als bei der Mehrzahl der CDG-Ia Patienten und im Gegensatz zum CDG-Ia fehlen bei den beschriebenen Patienten Polyneuropathie und Kleinhirnatrophie. Die Gerinnungsparameter sind häufig auffällig.

CDG-Id

CDG-Id wird durch einen Defekt der α -1,3-Mannosyltransferase hervorgerufen, die eine wichtige Rolle beim Transport der Mannose von Dolichol-P-Mannose auf Dol-P-P-Man₅GlcNAc₂ zur Bildung von Dol-P-P-Man₉GlcNAc₂ spielt. Eine Störung dieses Transports in Folge eines Mangels an α -1,3 Mannosyltransferase führt zu einer Akkumulation der Dol-P-P-Man₅GlcNAc₂ (23). Die Initialdiagnose kann mittels IEF des TF im Serum erfolgen (IEF Typ 1-Muster). Die Patienten mit CDG-Id manifestieren von Geburt an eine schwere Entwicklungsverzögerung mit Mikrocephalie. Eine therapieresistente Epilepsie kommt häufig vor, systemische Manifestationen fehlen.

CDG-Ie

CDG-Ie ist durch eine reduzierte Aktivität der Dolichol-P-Mannose-Synthetase bedingt (14, 21). Die Dolichol-P-Mannose-Synthetase produziert Dolichol-P-Mannose, welches als Substrat für die Umwand-

lung des Dol-P-P-Man₉GlcNAc₂ aus Dol-P-P-Man₅GlcNAc₂ dient. Ein Mangel der Dolichol-P-Mannose in Folge der Reduktion der Dolichol-P-Mannose-Synthetase führt, ebenso wie bei CDG-Id, zu einer Akkumulation der Dol-P-P-Man₅GlcNAc₂ in Fibroblasten. Die Aktivität der Dolichol-P-Mannose-Synthetase in Fibroblasten ist bei den bisher beschriebenen Patienten mit CDG-Ie stark erniedrigt und beträgt in der Regel weniger als 5 % der Kontrollaktivität. Die Verdachtsdiagnose ist mittels IEF des TF im Serum möglich (IEF Typ 1-Muster). Ein charakteristisches klinisches Bild ist schwer zu umgrenzen, da bislang nur vier Patienten diagnostiziert wurden. Neurologische Symptome wie Mikrocephalus, Krampfanfälle und Hypotonie dominieren. Eine Hepatosplenomegalie wurde ebenfalls bei zwei Patienten beschrieben.

CDG-If

Der Defekt bei CDG-If liegt im *MPDU1*-Gen (Mannose-P-dolichol utilization defect 1). Dies führt zur Synthese von inkompletten Vorläufer-Oligosacchariden, denen sowohl Mannose- als auch Glucoseresste fehlen. In Fibroblasten führt dies zu einer Akkumulation von Man₉GlcNAc₂, Man₅GlcNAc₂ und Glc₃Man₉GlcNAc₂-Oligosacchariden. Die Primärdiagnose ist mittels IEF des Serum-TF möglich (IEF Typ 1-Muster). Das klinische Bild variiert. Beschrieben wurden u. a. schwere psychomotorische Retardierung, Krampfanfälle, Trinkschwäche und Hautauffälligkeiten (24, 33).

CDG-Ig

CDG-Ig wird durch eine reduzierte Aktivität der α -1,6 Mannosyltransferase (3, 8) hervorgerufen, welches zu einer Akkumulation von GlcNAc₂Man₇-Oligosaccharid in Fibroblasten führt. Die IEF des TF ergibt ein IEF Typ 1-Muster. Bei den beiden bislang beschriebenen Patienten standen eine psychomotorische Retardierung, Hypotonie und Dysmorphien im Vordergrund. Ein Patient zeigte zusätzlich eine Anorexia und erniedrigte AT III-Werte, bei dem anderen zeigten sich zusätzlich eine progressive Mikrocephalie und häufige respiratorische Infekte bei normaler Blutchemie einschließlich Gerinnungsparametern.

CDG-Ih

Beim CDG-Ih liegt ein Defekt der α 3-Glucosyltransferase, die im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert ist, vor. Bei der beschriebenen Patientin stehen gastrointestinale Probleme ohne Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems im Vorder-

grund. Ebenfalls wurden abnormale Gerinnungsparameter beschrieben. Die Defizienz dieser Glucosyltransferase führt zu einer ineffizienten Addition des zweiten Glucoseresstes auf das Lipid-gebundene Oligosaccharid (4).

CDG-Ii

Dem CDG-Ii liegt ein Defekt der α -1,3-Mannosyltransferase zu Grunde. Dieses Enzym ist verantwortlich für die Verlängerung des Man₁GlcNAc₂-PP-Dolichols an der cytoplasmatischen Seite des ER. Die IEF zeigt ein typisches Typ 1-Bandenmuster mit erhöhter A- und Disialotransferrinbande. Der beschriebene Patient entwickelte im ersten Lebensjahr ein multisystemisches Krankheitsbild mit mentaler und motorischer Retardierung, Krampfanfällen, bilateralen Colobomen, verzögerter Myelinisierung, Hepatomegalie und abnormalen Gerinnungsparametern (34).

CDG-IIa

Dem CDG-IIa liegt eine reduzierte Aktivität der *N*-Acetyl-Glucosaminyltransferase II zugrunde. Dieses Enzym befindet sich, im Gegensatz zu den oben genannten Enzymen, im Golgi-Apparat. Das Enzym ist an der Anheftung der zweiten Antenne an die Glykoproteine beteiligt. Bei einem Mangel der *N*-Acetyl-Glucosaminyltransferase II ist die Bildung der Kohlenhydratseitenketten der Glykoproteine unvollständig. In Fibroblasten der Patienten mit CDG-IIa ist die Aktivität der *N*-Acetyl-Glucosaminyltransferase II um über 95 % reduziert (16). Die IEF des TF im Serum zeigt ein IEF Typ 2-Muster mit erhöhter A-, Mono-, Di- und Trisialotransferrinbande. Beim CDG-IIa liegt klinisch zumeist im Vergleich zum CDG-Ia eine höhergradige psychomotorische Retardierung, eine Leukodystrophie, jedoch keine Polyneuropathie und keine Kleinhirnatrophie vor. Auch stereotype Handwaschbewegungen wurden beobachtet.

CDG-IIb

CDG-IIb wird durch einen Defekt der Glukosidase I verursacht. Die Glukosidase I befindet sich im endoplasmatischen Retikulum. Wie die *N*-Acetyl-Glucosaminyltransferase II ist die Glukosidase I ebenfalls an der Modifikation der Glykoproteine beteiligt. Das Enzym dient der Abspaltung der distalen α -(1,2)-gebundenen Glucose von *N*-gebundenen Glc₃Man₉GlcNAc₂-Oligosacchariden. Ist die Restaktivität der Glukosidase I deutlich erniedrigt, werden weitere Schritte in der Modifikation der Glykoproteine blockiert. Die Aktivität der

Glukosidase I beträgt bei Patienten sowohl im Lebergewebe als auch in Fibroblasten weniger als 3 % der Kontrollen. Beim CDG-IIb ergibt die IEF des TF ein normales Bandenmuster. Auffällig ist eine übermäßige Exkretion von Glc₃Man im Urin, die durch Dünnschicht-Chromatographie der Urine nachgewiesen werden kann. Im Jahre 2000 wurde die erste Patientin mit CDG-IIb von de Praeter et al. beschrieben. Die Patientin zeigte einen progressiven klinischen Verlauf, rezidivierende Hepatomegalie, Hypoventilation, Trinkschwäche und Krampfanfälle (6).

CDG-IIc (Golgi GDP-Fucose Transporter)

Es wurde bis heute ein Patient mit diesem Defekt beschrieben (25, 26, 27). Bei diesem Patienten lag eine Verminderung des Transportes der GDP-Fucose in den Golgi Apparat vor (siehe Abb. 2) welcher in Fibroblasten zu einem Fehlen der α -1,2-, α -1,3-, und α -1,6-gebunden Fucosereste in Glykokonjugaten führt. Der beschriebene Patient zeigte eine ähnliche Symptomatik wie Patienten mit LAD II mit Dysmorphien, Wachstumsretardierung, psychomotorischer Retardierung und Infektanfälligkeit. Durch Fucosegabe scheint eine Verbesserung der klinischen Manifestationen möglich zu sein. Eine Diagnose mittels IEF des TF im Serum ist nicht möglich, die Primärdiagnostik muss in Fibroblasten erfolgen.

CDG-IIId

Dieser Defekt ist durch eine reduzierte Aktivität der β 1,4-Galaktosyltransferase I (11) bedingt und führt zu einem Verlust der Sialinsäure- und Galaktosereste des Transferrin. Das IEF-Bandenmuster des Serumtransferrins ergibt ein deutliches Typ 2-Muster. Bisher wurde nur ein Patient mit dieser Erkrankung beschrieben (30). Er entwickelte eine schwere neurologische Erkrankung mit Hydrozephalus, Myopathie sowie eine Cholestase und eine abnorme Gerinnung.

CDG-X

CDG-X umfasst die heterogene Gruppe aller Glykosilierungsstörungen bislang unbekannter Ursache. Die Hypoglykosylierung lässt sich durch die IEF des Serumtransferrins nachweisen, alle bekannten Enzymdefekte konnten bei diesen Patienten ausgeschlossen werden. Die klinischen Erscheinungsbilder der CDG-X Patienten erweitern das klinische Bild des CDG (beispielsweise 1, 31).

Ausblick

Die Komplexität der Glykoproteinbiosynthese läßt vermuten, dass in Zukunft die molekularen Ursachen der CDG-X sukzessive aufgeklärt werden können und somit weitere CDG-Typen identifiziert werden. Auch ist mittelfristig mit zusätzlichen, verbesserten Diagnosemöglichkeiten zur IEF des TF und spezifischen rationalen Therapieansätzen nach Aufklärung der pathophysiologischen Grundlagen mit Hilfe von Tiermodellen zu rechnen. CDG wird einen festen Platz als quantitativ und qualitativ wichtige Gruppe neurometabolischer Erkrankungen erhalten, vergleichbar mit den lysosomalen Speicherkrankheiten oder den Mitochondriopathien.

Literatur

1. Assmann B, Hackler R, Peters V et al. (2001) A new subtype of a congenital disorder of glycosylation (CDG) with mild clinical manifestation. *Neuropædiatrics* 32: 313-318
2. Burda P, Borsig L, De Rijk-Van Andel J et al. (1998) A novel carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome characterized by a deficiency in glycosylation of the dolichol-linked oligosaccharide. *J Clin Invest* 102: 647-652
3. Chantret I, Dupré T, Delenda C et al. (2002) Congenital disorders of glycosylation type Ig is defined by a deficiency in dolichyl-P-mannose:Man₆GlcNAc₂-PP-dolichyl Mannosyltransferase. *J Biol Chem* 277:25815-25822
4. Chantret I, Cancourt J, Dupré T et al. (2003) A deficiency in dolichyl-P-glucose: Glc₃Man₆GlcNAc₂-PP-dolichyl α ₃-glucosyltransferase defines a new subtype of congenital disorders of glycosylation. *J Biol Chem* 278: 9962-9971
5. de Koning TJ, Dorland L, van Diggelen OP et al. (1998) A novel disorder of N-glycosylation due to phosphomannose isomerase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 245: 38-42
6. de Praeter CM, Gerwig GJ, Bause E et al. (2000) A novel disorder caused by defective biosynthesis of N-linked oligosaccharides due to glucosidase I deficiency. *Am J Hum Genet* 66: 1744-1756
7. Fang J, Peters V, Hackler R et al. (2001) Verbesserte Diagnostik von CDG durch isoelektrische Fokussierung mehrerer Glykoproteine. In: Aksu F (ed) Aktuelle Neuropädiatrie 2001, Novartis Pharma-Verlag, Nürnberg, pp 181-185
8. Grubenmann CE, Frank CG, Kjaergaard S et al. (2002) ALG 12 mannosyltransferase defect in congenital disorder of glycosylation type Ig. *Human Mol Gen* 11: 2331-2339
9. Grünwald S, Imbach T, Huijben K et al. (2000) Clinical and biochemical characteristics of congenital disorder of glycosylation type Ic, the first recognized endoplasmic reticulum defect in N-glycan synthesis. *Ann Neurol* 47: 776-781
10. Hackler R, Arndt T, Peters V et al. (1998) Automated isoelectric focusing of serum isotransferrins for laboratory diagnosis of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome using the PhastSystem™. *Scand J Clin Lab Invest* 58: 66-67
11. Hanßke B, Thiel C, Lübke T et al. (2002) Deficiency of UDP-galactose:N-acetylglucosamine β -1,4-

galactosyltransferase I causes the congenital disorder of glycosylation type IId. *J Clin Invest* 109:725-733

12. Holzbach U, Christen HJ, Hanefeld F (1997) Das Klinische Spektrum des CDG-Syndroms. *Pädiat Prax* 52: 627-636
13. Imbach T, Burda P, Kuhnert P et al. (1999) A mutation in the human ortholog of the saccharomyces cerevisiae ALG6 gene causes carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type-Ic. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 6982-6988
14. Imbach T, Schenk B, Schollen E et al. (2000) Deficiency of dolichol-phosphat-mannose synthase-1 causes congenital disorder of glycosylation type Ie. *J Clin Invest* 105: 233-239
15. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Casaer P et al. (1980) Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG deficiency, increased serum arylsulfatase A and increased CSF protein: a new syndrome? *Pediatr Res* 14: 179
16. Jaeken J, Schachter H, Carchon H et al. (1994) Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II: a deficiency in golgi localised N-acetylglucosaminyltransferase II. *Arch Dis Child* 71: 123-127
17. Jaeken J, Artigas J, Barone R et al. (1997) Phosphomannomutase deficiency is the main cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome with type I isoelectrofocusing pattern of serum sialotransferrins. *J Inher Metab Dis* 20 447-449
18. Jaeken J, Matthijs G, Saudubray JM et al. (1998) Phosphomannose Isomerase Deficiency: A Carbohydrate-Deficient Glycoprotein Syndrome with Hepatic-Intestinal Presentation. *Am J Hum Genet* 62: 1535-1539
19. Jaeken J, Carchon H (2000) What's new in congenital disorders of glycosylation? *Eur J Paediatr Neurol* 4: 163-167
20. Keir G, Winchester BG, Clayton P (1999) Carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes: inborn errors of protein glycosylation. *Ann Clin Biochem* 36: 20-36
21. Kim S, Westphal V, Srikrishna G et al. (2000) Dolichol phosphate mannose synthase (*DPM1*) mutations define congenital disorder of glycosylation Ie (CDG-Ie). *J Clin Invest* 105: 191-198
22. Körner C, Knauer R, Holzbach U et al. (1998) Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type V: Deficiency of dolichol-P-Glc:Man₆GlcNAc₂-PP-dolichyl glucosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 13200-13205
23. Körner C, Knauer R, Stephani U et al. (1999) Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type IV: deficiency of dolichol-P-Man:Man₆GlcNAc₂-PP-dolichyl mannosyltransferase. *EMBO* 18: 6816-6822
24. Kranz C, Denecke J, Lehrmann MA et al. (2001) A mutation in the human MPDU1 gene causes congenital disorder of glycosylation type If (CDG-If). *J Clin Invest* 107: 1579-1582
25. Lübke T, Marquardt T, von Figura K et al. (1999) A new type of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome due to a decreased import of GDP-fucose into the Golgi. *J Biol Chem* 274: 25986-25989
26. Lübke T, Marquardt T, Etzioni A et al. (2001) Complementation cloning identifies CDG-IIc (LADII), a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. *Nat Genet* 28: 73-76
27. Lühn K, Wild M, Eckhardt M et al. (2001) The defective gene in leukocyte adhesion deficiency II

Liste der Abkürzungen

CDG	congenital disorders of glycosylation
CSF	Liquor
Dol	Dolichol
Dol-P	Dolichol-Phosphat
Dol-P-P	Dolichol-Pyrophosphat
ER	Endoplasmatisches Retikulum
Fru-6-P	Fructose-6-Phosphat
GlcNac	N-Acetylglucosamin
Glc-6-P	Glucose-6-Phosphat
HEMPAS	congenital dyserythropoietic anemia type II
IEF	Isoelektrische Fokussierung
LAD	Leukocyte adhesion deficiency
Man	Mannose
Man-6-P	Mannose-6-Phosphat
NMR	Kernspintomographie
TF	Transferrin

codes for a putative GDP-fucose transporter. *Nat Genet* 28: 69-72

28. Mayatepek E, Schröder M, Kohlmüller D, Bieger WP, Nutzenadel W (1997) Continuous mannose infusion in carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *Acta Paediatr* 86: 1138-1140
29. Niehues R, Hasilik M, Alton G et al. (1998) Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest* 101: 1414-1420
30. Peters V, Penzien JM, Reiter G et al. (2002) Congenital Disorder of Glycosylation IIId (CDG-IIId) – A New Entity: Clinical Presentation with Dandy-Walker Malformation and Myopathy. *Neuropediatrics* 33: 27-32
31. Prietsch V, Peters V, Hackler R et al. (2002) A new case of CDG-X with stereotyped dystonic hand movements and optic atrophy. *J Inher Metab Dis* 25: 126-130
32. Schachter H (2001) Congenital disorders involving defective N-glycosylation of proteins. *Cell. Mol. Life Sci* 58: 1085-1104
33. Schenk B, Imbach T, Frank CG et al. (2001) MPDU1 mutations underlie a novel human congenital disorder of glycosylation. *J Clin Invest* 180: 1579-1582
34. Thiel C, Schwarz M, Peng J et al. (2003) A new type of congenital disorders of glycosylation (CDG-II) provides new insights into the early steps of dolichol-linked oligosaccharide biosynthesis. *J Biol Chem* 278: 22498-22505
35. van Schaftingen E, Jaeken J (1995) Phosphomannomutase deficiency is a cause of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *FEBS Lett* 377: 318-320

Neuropaediatric 2: 156-163 (2003)

Dr. med. Verena Peters
 Universitäts-Kinderklinik
 Sektion für Metabolische und
 Endokrinologische Erkrankungen
 Im Neuenheimer Feld 150
 69120 Heidelberg
 Verena_Peters@med.uni-heidelberg.de

Topiramat: Stellenwert in der Pädiatrie

U. BRANDL

Abteilung für Neuropädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Zusammenfassung

Topiramat ist ein Antiepileptikum mit einer breitbandigen Wirkung an verschiedenen Ionenkanälen und Transmitter- sowie Enzymsystemen (Na⁺, Ca⁺⁺, GABA, Glutamat, Carbonhydrase) weist deshalb auch klinisch eine sehr breitbandige Wirkung bei verschiedenen Epilepsiesyndromen auf. Es ist für Kinder ab 2 Jahren zugelassen. In den letzten Jahren sind vor allem mehrere kontrollierte Studien zur Monotherapie mit positiven Ergebnissen veröffentlicht worden, daneben haben Erfahrungen bei schwierig therapierbaren Epilepsiesyndromen zugenommen, für die oft nur wenig therapeutische Alternativen bestehen. Insgesamt führen diese Daten zu einer positiven Beurteilung des Präparates, da bei niedrigen Dosierungen in Monotherapie ein günstiges Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkungen erreicht werden kann.

Schlüsselwörter

Topiramat, Topamax®, Epilepsien, Kindesalter, Jugendalter, Antiepileptika

Use of topiramate therapy in children and adolescents with epilepsy

Summary

Topiramate is an antiepileptic drug with a wide range of mechanisms of action. It inhibits Na⁺ and Ca⁺⁺ Channels, Glutamate receptors, increases the GABA response and mildly decreases the activity of carbonhydrase. Clinically the drug shows a broad antiepileptic effect against a variety of epileptic syndromes. Topiramate is licensed for use in children from 2 years on. In the last year several controlled monotherapy studies with positive results were published. The experience with difficult to treat epileptic syndromes with only few therapeutic options has increased. Overall these data lead to an increasingly positive judgement. Especially its use in low dose monotherapy shows a good ratio between benefit and side effects.

Keywords

Topiramate, Topamax®, antiepileptic therapy, children, adolescence, treatment of epilepsy

Einleitung

Topiramat (Topamax®) ist ein Monosaccharid-Sulfamat mit einer sehr breitbandigen antiepileptischen Wirkung. Es besitzt keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen Antiepileptika. Die Substanz ist derzeit für Erwachsene und Kinder ab zwei Jahren in Monotherapie zur Behandlung neu diagnostizierter Epilepsien oder zur Umstellung einer bestehenden Behandlung auf eine Monotherapie zugelassen. Für die Kombinationstherapie von Epilepsien mit fokalen, mit primär und sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und das Lennox-Gastaut-Syndrom besteht ebenfalls eine Zulassung ab zwei Jahren.

Pharmakologie und Wirkungsmechanismus

Topiramat wirkt auf mehrere Rezeptoren und Ionenkanäle, die bei der epileptogenen Erregungsausbreitung eine Rolle spielen. Es hemmt die exzitatorische Transmission durch Inhibition von spannungs-

abhängigen Natriumkanälen, Calcium-Kanälen und des Glutamat-Rezeptors vom AMPA/Kainat-Typ. Daneben besteht eine positive GABAerge Wirkung und eine Hemmung der Carboanhydrase. Dadurch werden sowohl die exzitatorische Erregungsausbreitung gehemmt als auch inhibitorische Mechanismen verstärkt. Auf diesen Wirkungsmechanismen beruhen auch andere Antiepileptika (Tab. 1), wobei keine der bisher bekannten Substanzen auf eine ähnliche Bandbreite an Angriffspunkten einwirkt.

Tierexperimentell zeigt Topiramat eine antiepileptische Wirkung sowohl in Modellen fokaler als auch generalisierter Epilepsien. Es ist in Modellen elektrisch ausgelöster Krämpfe (MES-Modelle), Kindling- und Absence-Modellen sowie bei verschiedenen Versuchstierstämmen mit genetisch bedingten Epilepsien effektiv. Weniger wirksam ist die Substanz in Experimenten mit chemisch induzierten Anfällen. Daraus wird abgeleitet, dass Topiramat in vivo eher durch eine Inhibition der Fortleitung epileptogener Entladungen als durch eine Änderung der zellulären Krampfschwelle wirkt.

Neben der antiepileptischen Wirkung lässt sich tierexperimentell eine neuroprotektive Wirkung in verschiedenen Modellen (Status epilepticus, hypoxisch-ischämische Schäden) nachweisen.

Substanz	Na-Kanäle	Ca-Kanäle	Glutamat-Rezeptor	GABA	Carboanhydrase
Topiramat	++	++ (L-Typ)	++ (nNMDA)	+	+
Benzodiazepine	-	-	-	++	-
Carbamazepin	++	-	-	-	-
Ethosuximid	-	++ (T-Typ)	-	-	-
Felbammat	+	+	++ (NMDA)	+	-
Lamotrigin	++	+ (L-Typ)	-	-	-
Phenobarbital	-	-	(+) (nNMDA)	++	-
Phenytoin	++	-	-	-	-
Sultiam	+	-	-	-	++
Valproinsäure	++	++ (T-Typ)	-	+	-

Tab. 1: Wirkungsmechanismen von Topiramat im Vergleich zu einigen Antiepileptika mit bekanntem Wirkungsmechanismus. nNMDA= non NMDA (= Ampa/Kainat)-Typ des Glutamat Rezeptors

Abkürzung	TPM
Handelsname	Topamax
Absorption	> 80 %
Ausscheidung	70 % renal 30 % unwirksame Metaboliten
Halbwertszeit und 24 h (Erwachsene)	Altersabhängig zwischen 7 h (Kleinkinder)
Plasmaspiegel	1,5-12 mg/l, wenig Korrelation mit Wirkung
Dosierung (Kinder ab 2 Jahre)	3-6 mg/Kg in Monotherapie 5-9 mg/Kg in Kombinationsbehandlung
Indikationen	Epilepsien mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen Lennox-Gastaut- und West-Syndrom

Tab. 2: Topiramamat – Pharmakologische Daten und Indikationen im Überblick

Topiramamat wird rasch resorbiert und zu etwa 70 % unmetabolisiert im Urin ausgeschieden (Tab. 2). Der metabolisierte Anteil wird in unwirksame Abbauprodukte übergeführt. Spitzenkonzentrationen werden nach etwa 2-4 Stunden erreicht, die Resorption nach oraler Einnahme beträgt etwa 80 %.

Die Halbwertszeit von Topiramamat ist altersabhängig. Sie beträgt bei Erwachsenen um 20 Stunden, bei 4 bis 14-jährigen Kindern etwa 15, bei 2-jährigen Kindern nur noch ca. 7 Stunden. Für Kinder unter zwei Jahren liegen nur wenige Daten vor, die Halbwertszeit scheint sich aber in jüngem Lebensalter weiter zu verkürzen.

Eine Korrelation zwischen klinischer Wirkung und dem Plasmaspiegel ist bisher nicht klar zu erkennen. Pellock et al. [11] haben Plasmakonzentrationen bei Patienten aus Monotherapiestudien untersucht, dabei wurde bei anfallsfreien Patienten eine so breite interindividuelle Streubreite beobachtet, dass es nicht möglich ist, einen „therapeutischen Bereich“ anzugeben. Die Dosierung muss individuell nach Wirksamkeit und Verträglichkeit gestaltet werden. Wirksame Dosen können (gemessen an Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen) bereits bei 50 mg Tagesdosis liegen.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Topiramamat ist in zahlreichen randomisierten und kontrollierten Mono- und Polytherapiestudien (Add-On Studien) an Kindern und Erwachsenen untersucht worden.

Wirksamkeit in Monotherapie

Die Wirksamkeit von Topiramamat bei der Erstbehandlung neu diagnostizierter Epilepsien wurde in einer multizentrischen randomisierten Monotherapiestudie mit der von Carbamazepin und Valproat verglichen. Dazu wurden Erwachsene und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren nach Entscheidung des behandelnden Arztes entweder zwischen Topiramamat und Valproat oder zwi-

schen Topiramamat und Carbamazepin randomisiert. Zur Anwendung kamen fixe Dosierungen von 1.250 mg Valproat, 600 mg Carbamazepin und 100 oder 200 mg (ebenfalls randomisiert) von Topiramamat. Zielkriterium war die Zeit bis zum Auftreten des 2. Anfalls unter der Therapie (Abbruchkriterium) sowie die Zahl der anfallsfreien Patienten in den letzten sechs Monaten der Behandlung. Bei der Untersuchung wurden insgesamt 613 Patienten eingeschlossen, darunter 119 Kinder unter 16 Jahren. Hinsichtlich der Wirksamkeit ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Substanzen feststellen. Interessant ist hier die Subgruppenanalyse der 119 eingeschlossenen Kinder [16], hierbei wurden 63 % der Kinder mit niedriger (Mittel 2,2 mg/Kg) und 59 % der Kinder mit höherer (Mittel 4,1 mg/Kg) Dosierung über die letzten sechs Monaten der Studie anfallsfrei, während unter Carbamazepin 23 % (mittlere Dosis 12,9 mg/Kg) und unter Valproat 53 % (mittlere Dosis 24,4 mg/Kg) anfallsfrei wurden.

In einer offenen Studie von Perez-Alvarez [13] liegt die Zahl anfallsfreier Patienten in Ersttherapie (Alter 4-14 Jahre, n=30, Dosierung um 3mg/Kg) mit verschiedenen Epilepsiesyndromen bei 80 %, dabei kam es zu keinem Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen.

In Monotherapie wurden mehrere randomisierte doppelblinde Vergleichsstudien zwischen niedrig- und hoch dosiertem Topiramamat bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführt. Dabei wurden Dosierungen von 50 vs 400 mg [12] oder 25 vs 200mg [4] verglichen. In beiden Studien haben auch die niedrig dosierten Studienarme eine hohe Anzahl positiver Ergebnisse erzielt, der Anteil anfallsfreier Patienten ist jedoch in den hoch dosierten Gruppen signifikant höher.

Wirksamkeit bei Add-On Therapie

Zur Add-On-Therapie liegen zahlreiche offene und kontrollierte Studien an Kin-

dern und Erwachsenen vor. Hier sei stellvertretend die pädiatrische Studie von Lagae [7] genannt, die 554 Kinder und Jugendliche von 1-18 Jahren mit verschiedenen Epilepsiesyndromen in einer offenen multizentrischen Studie bei einer mittleren Dosierung von 4.5 (0,4-16,1) mg/Kg/Tag einschließen konnte. Bei dieser Studie wurden die Responderraten (50 % Anfallsreduktion) nach Anfallstypen aufgeschlüsselt, die zwischen 51 % (für tonische) und 80 % (für sekundär generalisierte Anfälle) lagen.

Syndrombezogene Studien

Therapieresistente fokale Epilepsien

Zur Behandlung therapieresistenter fokaler Epilepsien liegt ein Cochrane Review von 23 veröffentlichten Studien in add-on Therapie vor [6]. Davon wurde eine Metaanalyse aus 9 abgeschlossenen randomisierten und kontrollierten Studien mit insgesamt 1.049 Patienten durchgeführt. Hierbei wurde insgesamt eine Responder rate von 47 % (50 % Anfallsreduktion), die signifikant über den Placebo-Ergebnissen liegt. Für Erwachsene wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt, die bis 300 mg Tagesdosis eine zunehmende Wirksamkeit erkennen lässt. Oberhalb dieser Dosis (Bereich bis 1.000 mg/Tag) wurde nur noch eine geringe Wirkungszunahme (auf etwa 50 % Responder-Rate) beobachtet.

Lennox-Gastaut-Syndrom

Die Wirksamkeit von Topiramamat beim Lennox-Gastaut-Syndrom wurde in einer placebokontrollierten doppelblinden Add-On-Studie [14] mit insgesamt 98 eingeschlossenen Patienten nachgewiesen.

Bei einer mittleren Tagesdosis von 4,8 mg/Kg kam es in der mit Topiramamat behandelten Gruppe zu einer gegenüber dem Placebo signifikant höheren Ansprechrate (mehr als 50 % Reduktion der Sturzankfälle und der generalisierten tonisch-klonischen Anfälle) von 3 % versus 8 %. In weiteren Studien wird die Wirksamkeit beim Lennox-Gastaut-Syndrom belegt, eine Anfallsfreiheit wird hierbei erwartungsgemäß nur in weniger als 10 % der Fälle erreicht.

Severe myoclonic epilepsy (Dravet-Syndrom)

Nieto-Barrera hat 2000 eine Serie von 18 Kindern mit schlecht kontrollierter schwerer myoklonischer Epilepsie in einer offenen Studie mit Topiramamat in Dosierungen zwischen 1 und 8 mg/Kg behandelt. Dabei wurden 3 von 18 Patienten anfallsfrei, weitere 6 Kinder zeigten eine über 75 %ige Reduktion der Anfallsfrequenz während einer Beobachtungszeit von 6-18 Monaten.

Absence-Epilepsie

In einer offenen Pilotstudie [2] wurden fünf Kinder mit typischer Absence-Epilepsie mit Dosierungen von 1-12 mg Topiramamat/Kg behandelt. Dabei wurde eines der Kinder anfallsfrei, bei zwei Kindern zeigte sich eine dosisabhängige Besserung bei 6 mg/Kg, die bei weiterer Dosissteigerung wieder abnahm, sich nach Dosisreduktion jedoch wieder reproduzieren ließ. Bei den übrigen zwei Kindern wurde keine Besserung erzielt.

West-Syndrom

Die Wirksamkeit von Topiramamat beim West-Syndrom ist bisher nur an kleinen Fallzahlen belegt. Glauser [5] publizierte 1988 eine Serie von 11 mit Topiramamat behandelten Patienten mit West-Syndrom, wobei Dosierungen bis zu 24 mg/Kg eingesetzt wurden. Dabei wurden 5 der 11 Kinder anfallsfrei, bei weiteren 4 Kindern zeigte sich eine Reduktion der Anfallsfrequenz um 50 %. Zu den 5 anfallsfreien Kindern wurden im Jahr 2000 noch einmal Langzeitergebnisse veröffentlicht, die eine anhaltende Wirksamkeit der Therapie belegten.

CSWS (Continuos spikes and sharp waves during slow sleep)

Bei kontinuierlichem Spike-Wave im Non-REM-Schlaf (CSWS) bestehen häufig erhebliche Behandlungsprobleme wegen Resistenz gegenüber der Pharmakotherapie. In einer Studie [15] wird von sieben Patienten berichtet, die nach erfolgloser Vorbehandlung unter Topiramamat erhebliche Besserungen des EEG und ihrer kognitiven und sprachlichen Entwicklung zeigten.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Topiramamat besteht in erster Linie am Zentralnervensystem. Mit absteigender Häufigkeit werden dabei Parästhesien, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit sowie kognitive Probleme angegeben. Außerhalb des ZNS wird in erster Linie über Gewichtsabnahme berichtet. Alle Nebenwirkungen sind nach Beendigung der Therapie reversibel. Die Auswertung der obigen Studien zeigt, dass Nebenwirkungen insbesondere in Kombinationstherapien auftreten, bei Monotherapie ist der Anteil von Patienten, die Nebenwirkungen angeben, deutlich geringer. Das erklärt sich wahrscheinlich aus der großen Bandbreite an Wirkungsmechanismen, die mit nahezu allen Antiepileptika Überschneidungen aufweisen. Bei Kombination mit einem anderen Präparat ist es daher möglich, dass einer der Effekte über die individuelle Toleranzschwelle hinausgeht.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist altersabhängig, eine von Mattson et al. [8] an 661 Patienten (114 Kinder) durchgeführte Studie zeigt, dass nahezu alle beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern signifikant seltener auftreten als bei Erwachsenen. Die Zahl der Therapiebeendigungen wegen Nebenwirkungen lag insgesamt bei 11 % bei Kindern gegenüber 21 % der Erwachsenen bis 64 Jahre.

Die viel diskutierten kognitiven Nebenwirkungen von Topiramamat werden im Allgemeinen überschätzt. Sie stammen vorwiegend aus den frühen klinischen Add-on-Studien, die sehr hohe Dosen von Topiramamat eingesetzt und das Medikament zu rasch eindosiert hatten. Kognitive Störungen können in Konzentrations-, Gedächtnis- und Sprachstörungen resultieren. In der bereits genannten Studie von Mattson wurden bei Kindern in 8 % Konzentrationsprobleme, in 5 % Gedächtnisstörungen und andere kognitive Probleme in 2 % angegeben. Bei 35 Erwachsenen wurde eine Studie [3] zu kognitiven Nebenwirkungen bei neu diagnostizierter Epilepsie mit guten intellektuellen Fähigkeiten (60 % Universitätsbesuch, davon 40 % Abschluß) durchgeführt, wobei sowohl vor 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn mit den Wechsler-Skalen getestet wurde. Dabei wurde keine Änderung des Gesamt-IQ und der Verballeistung gefunden. Demgegenüber gibt es jedoch einzelne Patienten, die durch Topiramamat deutliche klinisch signifikante kognitive Störungen der Sprache, des Gedächtnisses, Denk- und Konzentrationsstörungen zeigen. In solchen Fällen, die meist in Kombinationsbehandlungen auftreten, kann bei guter Wirksamkeit eine Reduktion der Kombinationspartner eine Besserung bringen [9]. Auf jeden Fall ist bei einer Behandlung mit Topiramamat auf die kognitive Situation der Patienten zu achten, dies gilt aber eigentlich für alle Behandlungen mit am ZNS aktiven Medikamenten.

Die Gewichtsreduktion ist eine meist nur mäßig ausgeprägte Nebenwirkung, die durchaus erwünscht sein kann. Ihre Häufigkeit wird in den verschiedenen Studien mit 11-25 % angegeben. Bei der Behandlung untergewichtiger Kinder kann die Gewichtsabnahme zum Abbruch der Therapie zwingen. In einigen Fällen lässt sich diese Nebenwirkung durch Dosisreduktion titrieren.

Schwere organschädigende Nebenwirkungen und idiosynkratische Reaktionen sind bisher nicht bekannt. Die bisherige Erfahrung wird weltweit auf mehr als 1,7 Millionen Patientenjahre geschätzt, die Sicherheit der Substanz ist daher als gut einzustufen.

Bei sehr jungen Kindern (Säuglingsalter) ist durch die Carboanhydrase-Hemmung

eine metabolische Azidose möglich, daher sollten hier die Blutgase während der Eindosierungsphase kontrolliert werden.

Dosierung und Anwendung

Die Dosierungsbreite von Topiramamat ist sehr groß, daher sollte im Allgemeinen mit einer kleinen Dosis begonnen werden, um die Chance einer niedrig dosierten und damit auch nebenwirkungsärmeren Therapie nicht zu verpassen.

Normalerweise wird für Kinder in Monotherapie eine initiale Zieldosis von 3-6 mg/Kg empfohlen, wobei man im Schulalter eher zunächst die untere Dosierung anstreben sollte. Begonnen wird mit einer Dosis von 0,5 – 1 mg/Kg und Tag, diese sollte alle 1-2 Wochen wiederum um die gleiche Menge gesteigert werden. Zwei Tagesdosen gelten als ausreichend.

Bei noch jüngeren Kindern ist die hohe Clearance im frühen Kindesalter zu beachten. Bei Säuglingen mit West-Syndrom muß mit Dosierungen bis 30 mg/Kg gerechnet werden. Wir beginnen mit 25 mg/Tag Gesamtdosis und steigern diese Dosis alle 2-3 Tage um den gleichen Wert bis zum Wirkungseintritt oder dem Erreichen der Maximaldosis. Wegen der kurzen Halbwertszeit sind hier eher drei Einzeldosen zu empfehlen.

In Kombinationstherapie muss die Substanz meist etwas höher dosiert werden, ich würde jedoch die gleiche Anfangsdosis und die gleichen Schritte empfehlen, wie bei der Monotherapie.

Bei Kindern mit sehr hoher Anfallsfrequenz ist dieses langsame Dosierungsschema nicht einzuhalten. Mit einer schnelleren Eindosierung riskiert man vorübergehend mehr Nebenwirkungen bezüglich der Vigilanz, kognitiver Funktionen und des Appetits. Diese sind im Einzelfall gegenüber der Anzahl der auftretenden Anfälle abzuwägen. Studienergebnisse zur schnelleren Aufdosierung liegen noch nicht vor.

Indikationen und Stellenwert in der Pädiatrie

Wie aus der oben gezeigten Literaturübersicht hervorgeht, ist Topiramamat bei einem sehr großen Spektrum pädiatrisch relevanter Epilepsien wirksam. Dies betrifft sowohl gängige Epilepsiesyndrome, für die eine Vielzahl an Therapieoptionen besteht als auch Erkrankungen, wie das West-Syndrom oder die schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters, bei denen nur wenige Antiepileptika effektiv sind.

Eine Bestimmung des Stellenwertes in der Pädiatrie ist trotz der Vielzahl an Veröffentlichungen schwierig. Auch die großen Studien reichen von ihrer Fallzahl nicht

aus, die Überlegenheit der einen oder anderen Therapie statistisch zu beweisen, für einige Indikationsbereiche beruht die Datenlage ohnehin noch auf sehr wenigen Patienten. Eine Bestimmung des Stellenwertes und daraus resultierende Therapieempfehlungen müssen daher auch die Praktikabilität der Therapie und die für das jeweilige Syndrom in Frage kommenden Alternativen berücksichtigen.

Topiramamat als Erstbehandlung ?

Theoretisch eignet sich Topiramamat zur Erstbehandlung der meisten Epilepsiesyndrome. Es gibt aber momentan keinen klaren Beleg für die Überlegenheit der Therapie gegenüber den etablierten Standardtherapien mit Carbamazepin und Valproat. Für diese sprechen vor allem die sehr lange Erfahrung und wirtschaftliche Argumente.

Es gibt aber Einzelfälle, bei denen Topiramamat durchaus als Erstbehandlung erwogen werden kann. Dies sind z. B. übergewichtige Kinder und Jugendliche, bei denen eine Gewichtszunahme unter Valproat vermieden werden sollte. Auch Risikofaktoren, die eine schwere Hepatotoxizität und/oder eine Gerinnungsstörung unter Valproat-Therapie wahrscheinlicher machen, können aufgrund der vergleichbaren Bandbreite für einen primären Einsatz von Topiramamat sprechen.

Interessant wäre die Situation bei Kindern unter zwei Jahren, für die bisher noch zu wenige Daten und auch keine Zulassung vorliegen. In dieser Altersgruppe ist die Erfolgsquote der genannten „Standardmedikamente“ deutlich geringer, häufig wird daher auf Phenobarbital ausgewichen, das wegen seiner kognitiven Nebenwirkungen sehr ungünstig bewertet werden muss. Für diese Altersgruppe sind dringend Studien erforderlich, die eine Bewertung der Substanz als Ersttherapie ermöglichen.

Topiramamat bei Versagen der Ersttherapie

Durch seine breitbandige Wirkung und die relativ guten Aussichten einer erfolgreichen Monotherapie bietet sich Topiramamat bei einer Vielzahl von Epilepsien als alternative Monotherapie an. Diese Wahl würde ich aufgrund eigener Erfahrungen am ehesten treffen, wenn die unzureichende Wirksamkeit der Erstbehandlung im Vordergrund steht und durch Topiramamat eventuell eine Medikamentenkombination vermieden werden kann. Sind es Nebenwirkungen, die bei sonst guter Effektivität zur Umstellung zwingen, kommen bei einigen Epilepsiesyndromen eher Präparate in Frage, für die Untersuchungen zur verbesserten Tolerierbarkeit nach

Umstellung vorliegen (z. B. Lamotrigin, Gabapentin).

Eine alternative Monotherapie bietet sich vor allem bei Patienten mit fokalen Epilepsien an. Auch bei primär generalisierten Epilepsien mit myoklonischen Anfällen und weiteren Anfallstypen, die bei Versagen von Valproat beim derzeitigen Stand eine Kombinationsbehandlung erfordern würden, ist eine Monotherapie mit Topiramamat einen Versuch wert. Bei Absence-Epilepsien kann bei der jetzigen Datenlage noch keine Empfehlung gegeben werden. Bei den seltenen Patienten mit Resistenz gegenüber Valproat, Succinimiden und Lamotrigin kann es jedoch versuchsweise eingesetzt werden.

Bei anderen Epilepsiesyndromen, wie beim West-Syndrom, der schweren myoklonischen Epilepsie, dem CSWS liegen bisher nur Erfahrungen mit geringen Fallzahlen vor, andererseits ist die Zahl der bei diesen Indikationen wirksamen Medikamente gering und therapeutische Alternativen sind sehr gesucht. Hier kommt Topiramamat noch nicht an die zweite Stelle, sollte aber vor der Einführung einer Polytherapie versucht werden.

Topiramamat bei schwer behandelbaren Epilepsiesyndromen

Beim Lennox-Gastaut-Syndrom eignet sich Topiramamat wegen seiner breitbandigen Wirkung [1], da es damit hilft, die Zahl an Kombinationspräparaten zu reduzieren. In den meisten Fällen wird hier jedoch eine Kombinationsbehandlung erforderlich sein.

Bei therapierefraktären Patienten wird durch eine Kombinationsbehandlung mit Topiramamat immerhin in etwa 10 % der Fälle noch Anfallsfreiheit erzielt. Häufiger erreicht man eine Reduktion der Anfallsfrequenz, die im Kindesalter jedoch oft nicht als Therapieziel angesehen werden kann. Als Vorgehen ist hier ein Hinzufügen von Topiramamat zu empfehlen, bei positivem Therapieerfolg kann versucht werden, diese in eine Monotherapie zu überführen.

Fazit

Mit zunehmendem Vorliegen von Daten aus Monotherapiestudien fällt die Einschätzung von Topiramamat als Antiepileptikum positiv aus. Für die Pädiatrie wichtige Studien zu Kindern unter zwei Jahren, zu neuroprotektiven Effekten und einigen für das Kindesalter spezifischen Indikationen sollten unbedingt durchgeführt werden. Möglicherweise wird sich aufgrund der molekularen Wirkungsmechanismen künftig eine stärkere Differenzierung in eher zur Monotherapie und eher zur Kombinationsbehandlung geeigneten Präparaten entwickeln.

Literatur

1. Brandl U (2003): Lennox-Gastaut-Syndrom. In: Besser, Gross-Selbeck (Hrsg): Epilepsiesyndrome – Therapiestrategien. Thieme, Stuttgart.
2. Cross JH (2002): Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure* 11: 406-410.
3. Diaz-Obregon MC, Dominguez Salgado M, Bathal H, Santiago R (2002): Cognitive function in epilepsy patients controlled on monotherapy with topiramate. *Epilepsia* 43, Suppl. 8, 169.
4. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MD et al. (2003): A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 60, 196-201.
5. Glauser TA, Clark PO, Strawsbury R (1998): A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 39: 1324-1328.
6. Jette NJ, Marson AG, Hutton JL (2002): Topiramate add-on for drug resistant partial epilepsy. *Cochrane Library Issue 4*, Oxford.
7. Lagae L, Guerreiro MM, Squires L, Mohandoss E (2002): A prospective study of topiramate add-on treatment in 500+ children/adolescents with refractory epilepsy. *Epilepsia* 43 (Suppl. 8), 187.
8. Mattson R, Wang S, Neto W (2001): The effect of age on the tolerability of topiramate monotherapy. *Epilepsia* 42 (Suppl. 7): 183.
9. Naritoku DK, Hulihian J, Kamin M, Krim R, Olsen WH (2001): Reduction of AED co-therapy improves tolerability of add-on therapy with topiramate: A novel randomized study. *Epilepsia* 42 (Suppl. 7): 258-259.
10. Nieto-Barrera M, Candeau R, Nieto-Jimenez M (2000): Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 9, 590-594.
11. Pellock J, Neto W, Wu SC, Wang S, Pledger G, Epmn104/015 Study Groups (2001): Topiramate plasma concentrations during double-blind monotherapy studies. *Epilepsia* 42 (suppl. 7): 212.
12. Pellock J, Richmond VA, Arroyo S, Milwaukee WI, Squires L, Wang S, Jacobs D (2003): Topiramate as initial therapy in children/adolescents with newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 60: Suppl 1, A432.
13. Perez-Alvarez F, Timoneda-Gallart C, Baus Roset J (2002): Topiramate monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 43 (Suppl. 8), 187.
14. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F et al. (1999): A double blind randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut-Syndrome. *Neurology* 52: 1882-1887.
15. Van Rijckevorsel K, Gillain C (2001): Dramatic improvement of the electroclinical evolution of 7 boys suffering from CSWS when treated with topiramate. *Epilepsia* 42 (suppl. 7) 42-43.
16. Wheless J, Wang S, Topiramate Epmn105 Study Group (2001): Monotherapy in newly diagnosed epilepsy: Findings in a pediatric subset of a comparative study of topiramate, carbamazepine and valproate. *Epilepsia* 42 (Suppl. 7) 57.

Neuropädiatrie 2: 164-167 (2003)

Prof. Dr. med. Ulrich Brandl
Abteilung für Neuropädiatrie
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Jena
Kochstr. 2
D-07740 Jena
ulrich.brandl@med.uni-jena.de

Ungewöhnliche Erstmanifestation eines Gitelman-Syndroms

A. STEINWEG, T. REINEHR, F. AKSU, E. TROWITZSCH, W. ANDLER

Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten Herdecke

Zusammenfassung

Ein 12-jähriges Mädchen wurde nach erstem Krampfanfall in unsere Klinik eingewiesen. Ursache war eine ventrikuläre Tachykardie auf dem Boden einer schweren Hypokaliämie. Aufgrund der begleitenden Hypomagnesiämie und Hypokalzurie wurde der Verdacht auf ein Gitelman-Syndrom geäußert. Differentialdiagnostisch wurde wegen einer erhöhten Prostaglandinausscheidung im Urin und der typischen EKG-Veränderungen die adoleszente Form des Bartter-Syndroms in Erwägung gezogen. Obwohl es sich bei beiden Erkrankungen um Fehlfunktionen unterschiedlicher tubulärer Transportproteine handelt, sind phänotypische Überschneidungen bekannt. Molekulargenetisch wurde eine Mutation des SLC 12 A3 Gen nachgewiesen und die Diagnose eines Gitelman-Syndroms gesichert. Durch die kombinierte Gabe von Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid und Spironolacton ließen sich die Elektrolytspiegel im niedrig normalen Bereich stabilisieren.

Schlüsselwörter

Krampfanfall, ventrikuläre Tachykardie, Long-QT-Syndrom, Gitelman-Syndrom, Bartter-Syndrom

Atypical presentation of a case of Gitelman syndrome

Summary

A 12 year old girl was admitted to our hospital following an episode of first seizure. This was caused by a ventricular tachycardia secondary to hypokalemia. Concurrent hypomagnesaemia and hypocalciuria were consistent with a diagnosis of Gitelman syndrome. Due to the significant hypokalemia with ECG-changes and a raised urinary prostaglandin excretion the adolescent version of the Bartter syndrome was one of our differential diagnoses. Clinical presentation of the two syndromes can overlap even though different

tubular transport proteins are affected by mutations of different genes. Mutation of the SLC12 A3 gene confirmed the diagnosis of Gitelman syndrome. Oral supplementation of potassium and magnesium in combination with the potassium-sparing agent, spironolactone, stabilized the electrolytes within the normal range.

Keywords

Seizures, ventricular tachycardia, long-QT syndrome, Gitelman syndrome, Bartter syndrome

Einleitung

Zur sorgfältigen Abklärung eines Krampfanfalls gehört der Ausschluss einer kardialen Ursache. Eine Differenzierung zwischen Epilepsie und rezidivierenden konvulsiven Synkopen (s. Tab. 1) ist klinisch oft nicht zu treffen (1). So findet sich bei Patienten mit der Diagnose von „therapieresistenten Krampfanfällen“ ein geringer Prozentsatz an kardialen Erkrankungen (2). Insbesondere bei Kindern mit Long-QT-Syndrom wird häufig fälschlicherweise eine Epilepsie diagnostiziert

Neugeborenenalter

- Hypocalcämische Anfälle
- Hypomagnesiämische Anfälle
- Benigne Schlafmyoklonien
- Medikamentös induzierte Anfälle (z.B. durch Midazolam)

Säuglings- und Kleinkindesalter

- Affektkrämpfe
- Nächtliche Episoden (Jactatio capitis nocturna, Pavor nocturnus, Schlafwandeln, Einschlafmyoklonien)
- Gastroösophagealer Reflux
- Metabolische Störungen (Hypoglykämie, Hypocalcämie etc.)
- Selbststimulation (z.B. rhythmische Bewegungen bei Masturbation)
- Alternierende Hemiplegie
- Hyperexplexie
- Intoxikationen (z.B. Grand mal-Anfall durch Dimenhydrinat und Dystonien-Dyskinesien durch Metoclopramid)
- Intermittierende intracranielle Drucksteigerung

Schulalter

- Psychogene Anfälle
- Tic-Störungen
- Reflex-Synkopen (Vasovagale Synkopen)
- Kardiale Synkopen (Obstruktion der Strombahn, z.B. valvuläre Aortenstenose und Dysrhythmien, z.B. langes QT-Syndrom)
- Migräne mit Aura (Basilarismigräne, konfusionelle Migräne)
- Kataplektische Anfälle bei Narkolepsie
- Metabolische Störungen (z.B. Störungen des Elektrolythaushaltes)
- Intoxikationen (z.B. Grand mal-Anfall durch Dimenhydrinat und Dystonien-Dyskinesien durch Metoclopramid sowie zentrales anticholinerges Syndrom durch Psychopharmaka oder Drogen)
- Intermittierende intracranielle Drucksteigerung

Tab. 1: Die wichtigsten differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Phänomene, die mit einem epileptischen Anfall verwechselt werden können (modifiziert nach Aksu, 2002).

(3,7,8,16). Darüber hinaus können vasovagale Synkopen, AV-Block oder ventrikuläre Tachykardien anderer Genese einen Krampfanfall auslösen oder imitieren (17). Wir berichten im Folgenden über ein 12-jähriges Mädchen, das im Rahmen einer hypokaliämisch bedingten ventrikulären Tachykardie einen zerebralen Krampfanfall erlitt. Als Ursache fand sich eine hereditäre Salzverlusttubulopathie.

Kasuistik

Anamnese

Am Morgen des Aufnahmetages war das Mädchen mit röchelnder Atmung im Bett aufgefunden worden. Zuvor habe sie den Wecker selbst ausgestellt, sei aber im Bett liegen geblieben, weil sie sich sehr müde gefühlt habe. Als die Eltern hinzukamen, war das Mädchen nicht ansprechbar, blass und hatte eingenässt. Darüber hinaus bestanden Muskelhypotonie und Blickstarre. Der Zustand dauerte etwa fünf Minuten an.

C. ist das erste Kind gesunder Eltern. Die 10-jährige Schwester ist ebenfalls gesund. Die Geburt erfolgte zum Termin per Sectio bei Beckenendlage. Geburtsgewicht: 2800 g. Ernsthaftige Vorerkrankungen wurden verneint. Die bisherige Entwicklung verlief altersentsprechend. Gewicht (31,5 kg) und Körpergröße (143 cm) liegen knapp über der 3er Perzentile.

Klinische Untersuchung

Bei **Aufnahme** war die Patientin kreislaufstabil, wach und orientiert. Die Pupillen reagierten prompt und seitengleich auf Licht und Konvergenz. An Herz, Lunge und Abdominalorganen war kein pathologischer Befund zu erheben. Das Genitale war unauffällig. Die Muskeleigenreflexe waren seitengleich auslösbar, die Untersuchung der Hirnnerven regelrecht. Stand und Gang waren ebenfalls unauffällig.

Laborwerte

Die Laboruntersuchungen ergaben normale Werte für Blutbild, Transaminasen, γ -GT, Lipase, Amylase, Kreatinin, Harnstoff, Glucose, CrP, Gesamteiweiß, Triglyceride und Cholesterin im Serum. Es bestand eine **Hypokaliämie** (2,5 mmol/l), **Hypophosphatämie** (2,4 mg/dl) und **Hypomagnesiämie** (0,63 mmol/l), Natrium- und Kalzium-Werte im Serum waren normwertig, die Blutgasanalyse ausgeglichen.

Im **Verlauf** kam es trotz umgehend begonnener intravenöser Kaliumsubstitution zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes. C. klagte erneut über Schwindel und Übelkeit bei nun arrhythmischer Herzaktion.

Im EKG zeigten sich ventrikuläre Extrasystolen im Sinne eines QRS-alternans sowie eines ventrikulären Bigeminus. Wiederholt kam es zu kurzen, selbstlimitierten ventrikulären Tachykardien. Die QTc Dauer war auf 490 ms verlängert. Das Mädchen wurde zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt, die Kalium- um eine Magnesiumsubstitution ergänzt. In der Folgezeit überwog ein normfrequenter Sinusrhythmus.

Im EEG fand sich ein Herd steiler Abläufe temporoparietal rechts.

Die **kranielle Kernspintomographie** ergab keinen pathologischen Befund.

Verlauf

Die weiteren Laboruntersuchungen ergaben einen renalen Kalium- und Natriumverlust, eine kompensierte metabolische Alkalose und eine Hypokalzurie (Ca/Kreatinin-Quotient im Urin 0,07 mg/mg). Die Laborbefunde lenkten den Verdacht auf ein Gitelman-Syndrom, die hypomagnesiämische und hypokalziurische Variante des Bartter-Syndroms. Die Umstellung der intravenösen auf eine orale Kalium- und Magnesiumsubstitution musste wiederholt durch auftretende Hypokaliämien mit entsprechender QT-Zeit-Verlängerung im EKG unterbrochen werden. Erst nach Gabe von Spironolacton (2 x 50mg Aldactone®) blieben die Serumspiegel unter oraler Gabe von 4 x 4 Kapseln Kalinor retard® (4 mmol/kg KG) und 30 mmol Magnesiumsulfat konstant. Die Blutdruckwerte lagen im niedrig normalen Bereich. Im Verlauf ließ sich eine erhöhte Prostaglandinausscheidung im Urin nachweisen, so dass wir differential-diagnostisch ein „klassisches“ Bartter-Syndrom in Erwägung zogen. Die molekulargenetische Untersuchung ergab schließlich eine Mutation des SLC12A3 Gens und bestätigte die Diagnose eines Gitelman-Syndroms.

Diskussion

Gitelman- und Bartter-Syndrom gehören zu den autosomal-rezessiv vererbten Salzverlusttubulopathien. Die gestörte tubuläre Rückresorption verursacht einen Natriumverlust, der über einen sekundären Hyperaldosteronismus zur typischen hypokaliämischen Alkalose führt, da die aldosteronvermittelte NaCl-Resorption im distalen Sammelrohr an den Verlust von Kalium und H⁺-Ionen gekoppelt ist. Das klassische Bartter-Syndrom und das Gitelman-Syndrom manifestieren sich im Gegensatz zum neonatalen Bartter-Syndrom im Jugendalter (19). Der Blutdruck liegt trotz des vorliegenden Hyperaldosteronismus typischerweise im niedrigen bis normalen Bereich.

Dem Gitelman-Syndrom liegt ein Defekt des thiazidempfindlichen Na/Cl Ko-transporters im Bereich des distalen Tubuluskonvoluts zugrunde (21). Das mutierte Gen (SLC12A3) ist auf dem Chromosom 16q13 lokalisiert (12). Der renale Verlust von Magnesium und Kalium führt zu entsprechend erniedrigten Serumspiegeln. Die Hypokalzurie (< 0,5 mg/kg/die) wird durch eine vermehrte transzelluläre Ca-Rückresorption erklärt, da die verminderte intrazelluläre Na-Konzentration den basolateralen Na/Ca Austauscher stimuliert (10). Sie gilt neben der Hypomagnesiämie als wichtigstes Unterscheidungsmerkmal zum Bartter-Syndrom (5). Klinisch äußert sich die Erkrankung mit episodisch auftretender muskulärer Schwäche und Tetanie. Viele Patienten sind jedoch bis auf die veränderten Laborparameter asymptomatisch. Oft besteht eine Wachstumsretardierung (20,15).

Bei der adoleszenten oder „klassischen“ Form des Bartter-Syndroms liegt der Transportdefekt im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife. Ursächlich ist eine Mutation im Gen (CLCNKB; Chromosom 1p36) für den basolateralen Chloridkanal. In einer Studie mit Kindern aus 30 betroffenen Familien entschlüsselten Konrad et al. nicht nur den Genort der Erkrankung. Sie dokumentierten darüber hinaus eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen und eine breite phänotypische Ausprägung. So fanden sich neben asymptomatischen Kindern auch schwere Verläufe mit hohem Flüssigkeitsverlust und Elektrolytverschiebungen sowie Patienten, die laborchemisch einem Gitelman-Syndrom entsprachen (13). Die Heterogenität der klinischen Ausprägung wird von anderen Untersuchern bestätigt (11).

Auch bei unserer Patientin ließ sich nach klinischen Gesichtspunkten keine sichere Diagnose stellen. Während Hypomagnesiämie und Hypokalzurie den Verdacht auf ein Gitelman-Syndrom lenkten, sprechen die erhöhte Prostaglandinausscheidung im Urin und die ausgeprägte Hypokaliämie mit den geschilderten kardialen und neurologischen Komplikationen für ein Bartter-Syndrom. Eine Wachstumsretardierung kann bei beiden Formen vorliegen.

In der Literatur findet sich lediglich eine Kasuistik, in der die Abklärung eines zerebralen Krampfanfalls zur Diagnose Gitelman-Syndrom führte (9). Bei dem 43-jährigen Patienten bestand eine Hypomagnesiämie und Hypokalzurie. Nach Mg-Substitution blieb der Patient beschwerdefrei (9). Krampfanfälle und kardiale Arrhythmien finden sich auch bei Kindern mit primärer Hypomagnesiämie (18). Patienten mit Bartter-Syndrom weisen häufig

EKG-Veränderungen auf. So konnten Blomstrom-Lundquist et al. bei 18 von 20 Patienten eine Verlängerung der QT-Zeit nachweisen. Ein Patient hatte eine supra-ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardien traten nicht auf. Ventrikuläre Extrasystolen fanden sich bei 11 Patienten (6). Eine Reihe von Kasuistiken weisen ein Long QT-Syndrom als Ursache kindlicher Krampfanfälle aus (16,22,7). Akhtar fand in einem pädiatrischen Patientenkollektiv (n=31) mit therapieresistenter Epilepsie sieben Kinder mit Long QT-Syndrom (22,5 %) (2). Bei unserer Patientin trat ein zerebraler Krampfanfall im Rahmen einer schweren Hypokaliämie und Hypomagnesiämie mit QT-Zeit-Verlängerungen, ventrikulären Extrasystolen und Tachykardien auf. Die Verlängerung der QT-Zeit war nach Therapie nicht mehr nachweisbar.

Therapeutisch wird beim Gitelman-Syndrom die orale Gabe von Magnesium empfohlen, die sowohl den Magnesium- als auch den Kaliumserumspiegel normalisieren soll (19). Bettinelli et al. konnten jedoch in einer Studie mit acht Patienten, die sowohl die typischen laborchemischen Veränderungen als auch eine Mutation des thiazidsensitiven Kotransporters aufwiesen, lediglich eine Anhebung des Serummagnesiumspiegels zeigen. Die Gabe von 30 mmol Magnesium-Pyrrolidoncarboxylat blieb ohne signifikanten Einfluss auf den Kaliumspiegel (4). Sowohl beim Bartter- als auch beim Gitelman-Syndrom ist der Einsatz von kaliumsparenden Diuretika erfolgreich (14). Die Gabe von Indomethacin wird kontrovers diskutiert. Auch bei unserer Patientin waren erst nach Gabe von Spironolacton die Serumspiegel unter oraler Kalium- und Magnesiumgabe im unteren Normbereich zu halten. Kardiale oder neurologische Symptome traten in der Folgezeit nicht mehr auf.

Literatur

1. Aksu F (2002) Epilepsien. In: Aksu F (ed) Neuropädiatrie. UNI-MED Verlag, Bremen-London-Boston, pp 182-200
2. Akhtar MJ (2002) All seizures are not epilepsy: many have a cardiovascular cause. *J Pak Med Assoc* 52(3): 116-20
3. Bell MR, Kozak RJ (1996) Seizures and the long-QT syndrome. *Ann Emerg Med* 28(5): 556-60
4. Bettinelli A, Basilico E, Metta MG, Borella P, Jaeger P, Bianchetti MG (1999) Magnesium supplementation in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 13: 311-14
5. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Ceconi M, Appiani AC, Pavanello L, Gastaldi R, Isimbaldi C, Lama G et al. (1992) Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 120(1): 38-43
6. Blomstrom-Lundquist C, Caidahl K, Olsson SB, Rudin A (1989) Electrocardiographic findings and frequency of arrhythmias in Bartter's syndrome. *Br Heart J* 61(3): 274-9
7. Bradley T, Dixon J, Easthope R (1999) Unexplained fainting, near drowning and unusual seizures in childhood: screening for long QT syndrome in New Zealand families. *N Z Med J* 13;112(1093): 299-302
8. Davis AM, Wilkinson JL (1998) The long QT syndrome and seizures in childhood. *J Paediatr Child Health* 34(5): 410-11
9. De Luis YD, Aller de la Fuente R (1998) Atypical presentation and diagnosis of a case of Gitelman syndrome in the adult. How to distinguish between Bartter syndrome. *An Med Interna* 15(4): 208-10
10. F. Hildebrandt (2001) In Schulte FJ, Spranger J (eds): *Lehrbuch der Pädiatrie*, Springer Verlag. Klinik und molekulare Genetik renal-tubulärer Erkrankungen, pp 1250-63
11. Jeck N, Konrad M, Peters M, Weber S, Bonzel KE, Seyberth HW (2000) Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter, Gitelman phenotype. *Pediatr Res* 48(6): 754-8
12. Karolyi L, Ziegler A, Pollak M, Fischbach M, Grzeschik KH, Koch MC, Seyberth HW (1996) Gitelman's syndrome is genetically distinct from other forms of Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 10(5): 551-4
13. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, van den Heuvel LP, Vargas-Poussou R, Lakings A, Ruf R, Desche-nes G, Antignac C, Guay-Woodford L, Knoers NV, Seyberth HW, Feldmann D, Hildebrandt F (2000) Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 11(8): 1449-59
14. Leonard MB, Neithercut D (1997) An incidental finding of Gitelman's syndrome. *Br J Clin Pract* 51(2): 121-24
15. Liaw LC, Banerjee K, Coulthard MG (1999) Dose related growth response to indomethacin in Gitelman syndrome. *Arch Dis Child* 81(6): 508-10
16. Pacia SV, Devinsky O, Luciano DJ, Vazquez B (1994) The prolonged QT syndrome presenting as epilepsy: a report of two cases and literature review. *Neurology* 44(8): 1408-10
17. Pfammater JP, Donati F, Durig P, Weber JW, Stocker FP, Vassela F (1995) Cardiac arrhythmias mimicking primary neurological disorders: a difficult diagnostic situation. *Acta Paediatr* 84(5): 569-72
18. Prebble JJ (1995) Primary infantile hypomagnesaemia: report of two cases. *J Paediatr Child Health* 31(1): 54-6
19. Rodriguez-Soriano J (1998) Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 12: 315-327
20. Schmidt H, Kabesch M, Schwarz HP, Kiess W (2001) Clinical, biochemical and molecular genetic data in five children with Gitelman's syndrome. *Horm Metab Res* 33(6): 354-7
21. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara J, Iwato F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP (1996) Gitelman's Variant of Bartter's syndrome, inherited hypocalcemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazid-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 12: 24-30
22. Turanlı G, Apak RA (1999) Cardiac dysrhythmia that simulates seizure disorder in two children. *Turk J Pediatr* 41(4): 521-3

Neuropaediatrie 2: 168-170 (2003)


Dr. med. Annette Steinweg
 Vestische Kinder- und Jugendklinik
 Universität Witten/Herdecke
 Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5
 D- 45711 Datteln
 a.steinweg@gmx.de

Wenn Sie an einem regelmäßigen Bezug der Zeitschrift **Neuropädiatrie in Klinik und Praxis** interessiert sind, dann bedienen Sie sich der diesem Heft beiliegenden Bestellkarte oder rufen uns einfach an.

Abo-Service: Telefon 04 51/70 31-2 67, Fax 04 51/70 31-2 81

Personalia

Prof. Dr. Volker Straub, bisher Oberarzt der Abt. Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Neuropädiatrie der Univ.-Kinderklinik Essen, hat den Ruf auf eine Professur am Institut für Humangenetik (The Harold Macmillan Chair of Medical Genetics) der University of New-

castle upon Tyne angenommen und mit Wirkung vom 1. Oktober 2003 seinen Dienst angetreten. Mit dem Lehrstuhl in Newcastle wird Professor Straub seine klinische und wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet neuromuskulärer Erkrankungen fortführen und erweitern. 

Verbände

Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Therapeutischer Stellenwert von Botulinumtoxin bei der Behandlung von Bewegungsstörungen mit Spastizität im Kindesalter

Spastizität ist die häufigste Form chronischer motorischer Behinderung im Kindesalter. Direkte und indirekte Kosten dieser Erkrankungsgruppe, sowie der nichtökonomische Einfluss auf die betroffenen Individuen und ihre Familien sind enorm. Die Dynamik der kindlichen Entwicklung und die Komplexität der Erkrankung erfordern eine entwicklungsadaptierte und interdisziplinäre Therapie.

Spastizität als Teilsymptom des upper motor neurone Syndrome ist definiert als erhöhter, geschwindigkeitsabhängiger Dehnungswiderstand des nicht willkürlich vorinnervierten Muskels. Ein zentrales Element in der komplexen Pathophysiologie ist die Schädigung des kortikospinalen Systems und begleitender „extrapyramidaler Bahnen“ im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen wie Cerebralparesen, Schädel-Hirn-Traumen, hypoxischer oder metabolischer Hirnschädigungen. Da die Therapie der Spastizität bisher symptomatisch und weitgehend unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung erfolgt, können diese Erkrankungen hier als Bewegungsstörungen mit Spastizität zusammengefasst werden.

Ziel der Therapie dieser Bewegungsstörung ist eine möglichst große funktionelle Unabhängigkeit und die Vermeidung von Folgeschäden. Die krankengymnastischen Basistherapie kann durch eine spezifische, individualisierte Pharmakotherapie ergänzt werden.

Bei der Behandlung mit Botulinumtoxin wird durch eine intramuskuläre Injektion die Übertragung an der neuromuskulären Endplatte vorübergehend reduziert. In mehreren placebo-kontrollierten Studien (Evidenz-Stufe I) wurde nachgewiesen, dass dies zu einer signifikanten Reduktion des Muskeltonus führt, die jeweils für mehrere Monate anhält. Die Behandlung fokaler und multifokaler motorischer Probleme wie z.B. Spitzfuß oder Adduktorenspasmus führt zu funktionellen Verbesserungen und zur Schmerzreduktion. Die Behandlung mit Botulinumtoxin ist nebenwirkungsarm und sicher. Therapie- und Dosierungsrichtlinien sind im internationalen Konsens veröffentlicht. Indikation, Injektionstechnik und individuelle Dosierung machen es notwendig, dass die Behandlung von erfahrenen Anwendern durchgeführt wird. Nach den bisherigen Erfahrungen und wissenschaftlichen Studien ist Botulinumtoxin ein wichtiger Bestandteil der Therapie von Bewegungsstörungen mit Spastizität im Kindesalter, weil

1. es die Behandlung einer die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigen Erkrankung ermöglicht,
2. unter Umständen – abhängig von individueller Indikation und Lebensalter – keine datengesicherte Therapiealternative zur Verfügung steht und
3. die begründete, evidenzbasierte Aussicht besteht, dass ein entwicklungsrelevanter, adaptiver und palliativer Behandlungserfolg erzielt wird.

Literatur

1. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, et al. (2000) Recommendations for the use of botulinum toxin type A


in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 11: 67-79

2. Kirschner J, Berweck S, Mall V, Korinthenberg R, Heinen F. Botulinumtoxin (2001) - Neue Therapieoption für Kinder mit Zerebralparese. *Dtsch Arztebl* 50: 3375-3379
3. Spastik. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. AWMF online. Erstellungsdatum 23. April 2002. www.awmf-online.de
4. Hoon AH, Johnston MV (2002) Cerebral palsy. In: Asbury AK et al. (Eds.) *Diseases of the nervous system: Clinical neuroscience and therapeutic principals*, 3rd edition. Cambridge University Press, 568-580

PD Dr. Maja Steinlin

Präsidentin

Prof. Dr. Florian Heinen

Sekretär / Autor 

Gesellschaft der Kinderkrankenhäuser und Kinderabteilungen in Deutschland e. V. (GkinD)

GkinD-Änderungsvorschlag für deutsches Krankenhaus-Vergütungssystem soll der Kinder- und Jugendmedizin aus der DRG-Misere helfen

Am 31. März 2003 lief die Frist für das Vorschlagverfahren zur erstmaligen Anpassung des neuen Fallpauschalensystems (G-DRGs) in bundesdeutschen Krankenhäusern an deutsche Verhältnisse ab. Die GkinD hat mit ihrer verbändeübergreifenden DRG-Arbeitsgruppe dem Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) fristgerecht zielgerichtete Verbesserungsvorschläge vorgelegt.

Entsprechend der Vorgaben des §21 KHEntG wurden die Kosten von über 22.000 Kindern kalkuliert und dem bundesdeutschen Referenzwert gegenübergestellt. Die Stellungnahme der verändereübergreifenden AG DRG der GkinD enthält entsprechendes Zahlenmaterial, welches die Leistungs- und Kostendaten von Kinderkliniken dem gesamtdeutschen Referenzwert der Rohfallkostenkalkulation DRG-spezifisch gegenüberstellt.

Das Ergebnis ist erschreckend. Wie schon im Vorfeld befürchtet und auch in Australien, dem Herkunftsland dieses Fallpauschalensystems, aufgetreten, besteht bei der Versorgung von Kindern in entsprechenden Einrichtungen eine erhebliche finanzielle Mehrbelastung, die die Kinderkliniken in den Ruin treiben wird, wenn das G-DRG-Fallpauschalensystem nicht an die besonderen Verhältnisse angepasst wird.

Der vorrangige Grund für die Mehrkosten in Kinderkliniken ist in der Notwendigkeit eines höheren Personalschlüssels (Pflegekräfte, Ärzte, alle Funktionsdienste) begründet. Dies macht alleine im bettenführenden Bereich (Normalstation, Intensivstation) Mehrkosten von 41% aus. Nach aktueller Datenlage werden in Kinderkliniken mit 405 DRGs 2/3 aller DRGs getroffen. Bei fast der Hälfte dieser DRGs errechnen wir eine Kosteninhomogenität zu Ungunsten der Kinderkliniken.

Die resultierende Forderung ist ganz einfach: Mehr Altersplits für Kinder. Diese sollen

das komplexe Aufgabenfeld und den höheren personellen Aufwand in den Kinderkliniken abbilden. Eine Handhabung wie in der Geriatrie, die immerhin 72 solcher Alterssplittings aufweist, ist auch für die Kinder- und Jugendheilkunde möglich.

Die verbändeübergreifende DRG-Arbeitsgruppe der Gesellschaft der Kinderkrankenhäuser und Kinderabteilungen in Deutschland e. V. (GkinD) hat dem Institut für Entgeltsysteme entsprechende Vorschläge unterbreitet. Es wurden aber auch eine genial einfache und leicht programmierbare neue Konzeption des DRG-Kataloges eingereicht und anhand von Vorschlägen untermauert, die den bestehenden Katalog nicht beeinflussen und nur sämtliche grundsätzlich altersabhängige Besonderheiten „vor die Klammer zieht“, wenn dies aus Kostengründen relevant ist. Dies ermöglicht nicht nur für die Versorgung von Kindern, sondern auch für die Versorgung alter Patienten einen gangbaren Weg aus der Misere ohne das System zu überlasten. Dies wäre bei weit über 100 notwen-

digen Alterssplittings für Kinder allerdings der Fall.

In Anlehnung an die Personalbedarfsermittlung in der Kinderkrankenpflege (bei ihrer Entwicklung wurde genau auf den personellen Aufwand der Versorgung in Abhängigkeit von dem Alter des Kindes geachtet) wurden folgende Altersstufen festgelegt: unter 28 Tage, 28 Tage bis unter 1 Jahr, 1 Jahr bis unter 6 Jahre und 6 Jahre bis unter 18 Jahre. Für alle Altersstufen wurden die entstehenden Pflege-, Diagnostik- und Behandlungskosten mit der bundesdeutschen Referenzgruppe verglichen und gegebenenfalls ein Alterssplitting gebildet, der dann eine andere Vergütung auslösen kann.

Ziel der Pädiater bleibt es, für die Betreuung der kleinen Patienten im Krankenhaus eine angemessene Vergütung zu bekommen, die dem personellen Mehraufwand, der sich durch die intensivere Umsorgung ergibt, entspricht.

Nun liegt es am Institut für Entgeltsysteme diese Vorschläge zu prüfen und im Rahmen der Anpassung des deutschen G-DRG-Systems 2004 umzu-

setzen, damit die Kinderversorgung in Deutschland nicht gefährdet wird und die deutschen Kinderkliniken und Kinderabteilungen weiterhin existenzfähig bleiben.

Eine besondere Bedeutung kommt den Alterssplittings bei neuropädiatrischen und sozialpädiatrischen Patienten zu. Kinder mit neurologischen Erkrankungen weisen oft multiple Diagnosen und komplexe pflegerische und therapeutische Problemstellungen auf, die in der aktuellen G-DRG-System bezüglich des entstehenden Aufwands und der Kosten absolut unzureichend abgebildet werden, so daß kaum ausreichende Erlöse erzielt werden können.

Die vorgeschlagenen Alterssplittings bedeuten hier einen Schritt nach vorne auf dem langen Weg zu einer kostenrealistischen Vergütung, der jedoch nur durch eine aktive Mitgestaltung des G-DRG-Systems zu erreichen sein wird. Wichtige Aufgaben stellen die Vereinheitlichung der Kodierung, weiter differenzierte Fall-Kostenkalkulationen sowie Mitgestaltung der OPS- und ICD-Neuaufgaben unter neuropädi-

atrischen und sozialpädiatrischen Gesichtspunkten dar. Auf dieser Basis gilt es über die GkinD DRG-Arbeitsgruppe in Kooperation mit dem IneK Adaptationen von Relativgewichten, Definitionen neuer DRG,s sowie Zuschläge für kinderneurologische und sozialpädiatrische Fallkonstellationen zu erreichen. Die DRG-Arbeitsgruppe ist diesbezüglich für jegliche Vorschläge offen und dankbar.

PD Dr. Matthias Kieslich
(Vertreter der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. in der verbändeübergreifenden Arbeitsgruppe DRG's der GkinD;
matthias.kieslich@kgu.de)

Prof. Dr. Ronald Schmid
(Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. in der DRG-AG der GkinD;
mail@kinderzentrum.de)

Nicola Lutterbüse
(Kordinatorin der DRG-AG der GkinD,
nicola.lutterbuese@gkind.de)

Industrie

Milupa Stipendium Metabolicum 2004

Zur Förderung der Weiterbildung im Bereich seltener, erblicher Stoffwechselstörungen wird auch in diesem Jahr wieder von den Milupa Gesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz ein Stipendium in Höhe von 15.000 Euro –ausgeschrieben. Das Stipendium dient der vertiefenden, patientenorientierten Weiterbildung und der Vermittlung eines metabolischen Grundverständnisses. Es ist als Zuschuss zur Finanzierung eines circa 6-monatigen Weiterbildungsaufenthaltes an einem anerkannten Stoffwechselzentrum zweckgebunden.

Bis zum 31.01.2004 können sich junge (max. 35 Jahre), approbierte Ärztinnen und Ärzte

bewerben, die sich in der Facharztausbildung für Kinderheilkunde befinden bzw. diese gerade abgeschlossen haben und an einer pädiatrischen Klinik/ Universität in Deutschland, Österreich oder der Schweiz beschäftigt sind, welche ein metabolisches Curriculum ermöglicht. Die Bewerber sollten Vorkenntnisse oder wissenschaftliche Arbeiten über hereditäre Stoffwechselstörungen nachweisen können. Des weiteren sollte eine mittel- bis langfristige berufliche Perspektive zur Weiterführung der Arbeit im Stoffwechselbereich an der Herkunftsklinik bestehen.

Für die Auswahl und Vergabe des Stipendiums ist ein in wechselnder Zusammenset-

zung fungierender wissenschaftlicher Beirat aus Stoffwechselexperten des deutschsprachigen Raums verantwortlich. Die Vergabe des Stipendiums erfolgt im Rahmen der nächsten wissenschaftlichen Tagung der European Metabolic Group EMG.

Die Bewerbung soll unter Nutzung der hierfür vorgesehenen Bewerbungsbögen folgende Informationen beinhalten:

- ▶ genaue Beschreibung von Lernzielen und Weiterbildungsort
- ▶ Lebenslauf (inkl. Nachweis von Vorkenntnissen)
- ▶ befürwortende Stellungnahme des Vorgesetzten bzw. Klinikleiters mit einem Förderplan (Absichtserklä-

rung der Weiterbeschäftigung nach Abschluss der Weiterbildung)

- ▶ befürwortende Stellungnahme des für die Weiterbildung Verantwortlichen

Bewerbungsschluss ist der 31.01.2004

Bewerbungsbögen und weitere Informationen können angefordert werden bei:

Milupa GmbH & Co. KG
Spezialnahrungen
Stichwort „Stipendium Metabolicum“
Bahnstrasse 14-30
D-61381 Friedrichsdorf.
Tel.: 0049-6172-99-1185

Neu von Milupa: Wissenschaftliche Broschüre zum „MCAD-Mangel“

Friedrichsdorf, 25. August 2003 - Der MCAD-Mangel (= Medium Chain Acyl-Coenzym A-Dehydrogenase) gehört zur Gruppe der seltenen erblichen Stoffwechselstörungen. Durch die Einführung des Neugeborenen-Screenings mittels Tandem-Massen-Spektrometrie ist es möglich, diese Erkrankung bereits in den ersten Lebensstagen zu erkennen. Die Inzidenz liegt bei 1:10000, d.h. bundesweit werden pro Jahr etwa 80 neue Patienten mit MCAD-Mangel diagnostiziert.

Bei einem MCAD-Mangel können Fettsäuren nur bis zu einer Kettenlänge von 12 Kohlenstoffatomen, d.h. zu mittel-

kettigen Fettsäuren abgebaut werden. Infolgedessen steht nur ein Drittel der sonst aus dem Fettsäurenabbau gewonnenen Energie zur Verfügung. Dies kann bei langen Nüchternzeiten oder Krankheit zu einer Stoffwechsellage mit schwerer Hirnschädigung bis hin zum Tod führen.

Die von Milupa publizierte Broschüre „MCAD-Mangel – Informationen zur Diagnostik und Behandlung“ wurde von Prof. Dr. Udo Wendel, Universitätskinderklinik Düsseldorf, Prof. Dr. Friedrich Trefz, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Reutlingen, sowie von Herrn Dr. Peter Burgard und

Frau Dr. Viola Prietsch, beide von der Universitätskinderklinik Heidelberg, verfasst.

Die Broschüre bietet neben einer Einführung in den Stoffwechsel und die Pathophysiologie Informationen zu den

Vorsorgemaßnahmen, zur Vererbungslehre sowie einen Notfallausweis zum Heraustrennen. Sie kann unter dem Service-Telefon 06172-99-1187 oder über Email: spezial@milupa.de angefordert werden.

Weitere Informationen zu dem Thema erhalten Sie bei:

Milupa GmbH & Co. KG, Friedrichsdorf
Spezialnahrungen / Metabolics
Bahnstrasse 14-30, 61381 Friedrichsdorf
Telefon: 06172-99-1187 Email: spezial@milupa.de

Weitere Presse-Informationen erhalten Sie bei:

Milupa GmbH & Co. KG
Abt. f. Öffentlichkeitsarbeit · Angela Sandtner
Bahnstraße 14 - 30 · 61381 Friedrichsdorf
Telefon: 06172/ 99-1052 · Telefax: 06172/ 99-39052 ·
E-Mail: angela.sandtner@milupa.de

TOPAMAX® als First-Line-Therapie für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie

Neuss, 24. April 2003. Daten einer neuen amerikanischen Studie mit dem Antiepileptikum TOPAMAX® (Wirkstoff: Topiramat) bestätigen die hohe Wirksamkeit des Medikaments als First-Line-Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen, die neu an Epilepsie erkrankt sind.

„Die Ergebnisse sind wirklich sehr ermutigend, denn Ärzte und Patienten brauchen mehr Therapiemöglichkeiten mit Wirkstoffen, deren Wirksamkeit auch in der Monotherapie bekannt ist, ganz besonders wenn Kinder und Jugendliche neu an Epilepsie erkranken“, so Prof. Dr. John M. Pellock, Leiter der Neurologischen Abteilung für Kinder am Medical College of Virginia der Virginia Commonwealth-Universität. „Obwohl Ärzte unter einer ganzen Reihe von Medikamenten zur Epilepsie-Behandlung wählen können, stehen ihnen nicht immer die Informationen über die Wirksamkeit in der Monotherapie bei Neuerkrankung zur Verfügung, die sie eigentlich bräuch-

ten. Dies gilt in ganz besonderem Maße für Kinder und Jugendliche.“

TOPAMAX® ist in Deutschland seit August 2001 in der Monotherapie für die Erstbehandlung von Patienten ab 2 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie unabhängig von Anfallsart und Epilepsiesyndrom zugelassen. Bis heute wurden weltweit ca. zwei Millionen Patienten mit diesem Antiepileptikum (AED) behandelt.

Ältere Antiepileptika, die oft als First-Line-Therapie eingesetzt werden, werden mit Nebenwirkungen in Verbindung gebracht, die für Kinder und Jugendliche besonders problematisch sein können. Dazu gehören auch kosmetische Auswirkungen, die Gesicht und Zahnfleisch betreffen, eine unverhältnismäßige Gewichtszunahme sowie ein erhöhtes Risiko für ernst zu nehmende, lebensbedrohliche Toxizität. Die neuere Generation von Antiepileptika, z. B. TOPAMAX®, wurde entwickelt, um Ärzten und Patienten eine größere Bandbreite von Thera-

piemöglichkeiten für Epilepsie an die Hand zu geben.

Bei einem Vortrag vor der American Academy of Neurology (AAN) anlässlich des 55. Jahrestreffens in Honolulu, Hawaii, stellte Prof. Dr. Pellock die Ergebnisse der Kinder und Jugendlichen vor, die an einer randomisierten, doppelblinden Studie teilgenommen hatten. Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme mit entweder 50mg/Tag oder 400mg/Tag TOPAMAX® randomisiert. Von den 470 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 151 Kinder und Jugendliche (6 – 15 Jahre). Die durchschnittlich verstrichene Zeit seit Diagnose der Epilepsie lag im Mittel bei einem Monat, und die durchschnittliche Therapiedauer mit TOPAMAX® lag im Mittel bei neun Monaten. Die Wirkung von TOPAMAX® wurde gemessen an der Dauer zwischen Therapiebeginn innerhalb der doppelblinden Studie und dem Auftreten des ersten fokalen oder generalisierten tonisch-klonischen Anfalls (Dauer bis zum ersten Anfall).

Unter 400mg TOPAMAX® pro Tag blieben Kinder und Jugendliche über einen Zeitraum von 6 Monaten zu 90% anfallsfrei, bzw. über einen Zeitraum von 1 Jahr zu 85%. Dem stand eine 6-monatige bzw. einjährige Anfallsfreiheit von 78% bzw. 62% bei einer Dosis von jeweils 50mg TOPAMAX® pro Tag gegenüber.

„Durch den Vergleich unterschiedlicher Dosierungen setzte die Studie die Patienten nicht dem Risiko einer unbehandelten Epilepsie durch Placebo aus, um die Wirksamkeit von Topiramat zu beweisen“, kommentierte Prof. Pellock. „Da die Wirksamkeitsanalysen während der Auftitrierung bis 400mg/Tag gezeigt haben, dass bereits niedrige Dosierungen von z.B. 100mg/Tag Topiramat wirksam sind, können 100mg/Tag als initiale Zieldosis für neu erkrankte Epilepsie-Patienten angenommen werden. Diese Dosis kann dann bei Bedarf erhöht werden, sollten die Patienten weitere Anfälle haben. Solche Dosierungsangaben fehlen uns für fast alle

anderen Antiepileptika, die uns zur Verfügung stehen.“

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die im Verlauf der Studie bei mehr als 10% aller Patienten auftraten, waren Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Appetitverlust, Schläfrigkeit, Gewichtsabnahme und Schwindel. Nur 6% aller Kinder brach die Behandlung aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab.

Die gute Wirksamkeit von TOPAMAX® schon bei niedri-

gen Zieldosen in der First-line Monotherapie bei Kindern bei gleichzeitig guter Verträglichkeit wurde mit dieser Studie auf dem diesjährigen AAN eindrucksvoll bestätigt. Weitere Informationen über TOPAMAX® erhalten Sie im Internet unter www.TOPAMAX.de

Quelle:

Pellock JM, Arroyo S, Squires L, et al. TOPAMAX as Initial Therapy in Children/Adolescents with Newly Diagnosed Epilepsy. Presented at the American Academy of Neurology (AAN) 55th Annual Meeting in Honolulu, Hawaii, March 29-April 5.

Kongresse

08.-12.10.2003

Freiburg

48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung

Auskunft: Prof. Dr. C. H. Lücking
email: luecking@nz.ukl.uni-freiburg.de

11.10.2003

Berlin

EURAP-Seminar

Auskunft: PD Dr. Bettina Schmitz
email: eurap.germany@charite.de

12.-16.10.2003

Lissabon / Portugal

25th International Epilepsy Congress

Web site: www.epilepsycongress.org

23.-26.10.2003

Taormina Area/Sizilien

5th Congress of the European Paediatric^o Neurology Society EPNS

Auskunft: Prof. Dr. Francesco Guzzeta,
email: fguzzetta@rm.unicatt.it (President)
taormina2003@hotmail.com (Scientific Secretariat) oder
info@thesauron.com (Organizing Secretariat)

22.-23.11.2003

Heidelberg

12. Neuropädiatrie-Seminar „Der ungelöste Fall“

Auskunft: Prof. Dr. D. Rating
email: Rita_Rohs@med.uni-heidelberg.de

29.11.2003

Düsseldorf

Das anfallsranke Kind – Gegenwart und Zukunft

Auskunft: Prof. Dr. G. Groß-Selbeck
email: gselbeck@uni-duesseldorf.de

13.12.2003

Ravensburg

9. Weissenauer Epilepsie-Tagung: Aktuelle Epileptologie 2003

Auskunft: Prof. Dr. W. Fröscher
Sekretariat: 0751/76012390

14.-16.01.2004

Fulda

Focus on Neuropediatrics

Auskunft: PD Dr. J. Klepper
email: joerg.klepper@uni-essen.de

06.03.2004

Recklinghausen

12. Dattelner Neuropädiatrisches Kolloquium: Neue Trends in der Therapie

Auskunft: Prof. Dr. F. Aksu
email: F.Aksu@kinderklinik-datteln.de

25.-27.03.2004

Bern

30. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Auskunft: PD Dr. Maja Steinlin
email: marianne.probst@insel.ch
Kongressorganisation: BBS Congress GmbH Bern
email: bbscongress@swissonline.ch

11.-12.06.2004

Herrsching am Ammersee

7. Statuskonferenz zu Forschungsprojekten

der Kinderneurologie

Auskunft: Prof. Dr. Ch. Hübner
email: christoph.huebner@charite.de

09.-12.09.2004

Berlin

100. Jahrestagung der DGKJ

Auskunft: Prof. Dr. G. Gaedicke/
Prof. Dr. U. Wahn
email: kinderaerzte2004@charite.de

06.-10.10.2004

Düsseldorf

77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Web site: www.dgn2004.de

14.-17.09.2005

Göteborg / Schweden

6th Congress of the European Paediatric^o Neurology Society EPNS

Vorschau für das Heft 1 / 2004

Originalien / Übersichten

Prof. Dr. U. Knölker, Lübeck:

Diagnostische Probleme bei Aufmerksamkeitsstörungen mit und ohne Hyperaktivität AD(H)S

Prof. Dr. U. Knölker, Lübeck:

Psychotherapeutische und pädagogische Konzepte bei ADHS

Dr. K. Stollhoff, Hamburg:

Die medikamentöse Therapie des ADHS

Dr. K. Rostasy, Göttingen; Dr. C.E. Stafstrom, Wisconsin;
Dr. A. Minster, Boston:

Kinderzeichnungen bei Migräne und anderen Kopfschmerzen

Habilitation

Prof. Dr. V. Straub, Newcastle upon Tyne:

Der Dystrophin-Glykoprotein-Komplex und seine Bedeutung für die Pathogenese von Muskeldystrophien

Anzeigeschluss: 01.12.2003 · Änderungen vorbehalten

Hinweise für die Autoren

I. Allgemeines

Die Zeitschrift „Neuropädiatrie in Klinik und Praxis“ veröffentlicht sowohl von dem Herausgeber angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Neurologie des Kindes- und Jugendalters und ihrer Grenzgebiete. Die Publikationssprache ist deutsch. Die Manuskripte dürfen andernorts nicht publiziert oder zur Drucklegung angeboten sein.

Die Zeitschrift und alle in ihr erhaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Bearbeitung in elektronischen Systemen.

Den Autoren stehen 25 Sonderdrucke ihrer Arbeiten kostenfrei zur Verfügung.

II. Redaktionsanschrift

Alle Manuskripte (u.a. in Form einer Diskette im System Microsoft Word), einschl. Tabellen, Fotos und andere Bildvorlagen sind in dreifacher Ausfertigung zu richten an

Herrn Prof. Dr. Fuat Aksu
Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln
Zentrum für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie
Postfach 1351, D- 45704 Datteln
Email: neuropaediatrie@schmidt-roemhild.de

III. Gestaltung der Manuskripte

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie der folgenden Gliederung entsprechen:

Titelblatt: Titel des Manuskriptes, Namen der Autoren (mit Initialen der Vornamen), Klinik/Institutsangaben und ggf. Danksagungen.

Zusammenfassung: In deutscher und englischer Sprache mit Schlüsselwörtern und Key words. Titel des Manuskriptes in englischer Sprache.

Text bei Originalarbeiten und Kasuistiken: Einleitung, Patienten/Methodik, Ergebnisse, Diskussion, Literatur, Adressen der Autoren, Email, Telefon- und Fax-Verbindung des federführenden Autors, Tabellen und Legenden zu den Abbildungen.

Abbildungen und Tabellen: Die Abbildungen sind arabisch zu nummerieren und vom Text getrennt zu halten. Die Legenden

sind auf gesonderten Blättern aufzuführen. Alle Abbildungsvorlagen sind auf der Rückseite mit dem Namen des Erst-Autors sowie „oben“ und „unten“ zu bezeichnen. Der Autor ist verantwortlich, dass die Reproduktion von Abbildungen, auf denen ein Patient erkennbar ist, vom Dargestellten bzw. dessen gesetzlichem Vertreter genehmigt worden ist. Auch die Tabellen sind arabisch zu nummerieren. Jede Tabelle muss eine kurze erklärende Unterschrift enthalten.

IV. Texterstellung

Der gesamte Text, einschl. Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist auf DIN-A4-Papier, einseitig geschrieben, 1- oder 2-zeilig mit maximal 30 Zeilen je Seite, einzureichen. Der linke Rand soll 3 cm betragen. Die im Text zitierten Arbeiten sind nach dem jeweils ersten Autorennamen alphabetisch anzuordnen und arabisch durchzunummerieren. Im Text sind nur die Zitatnummern in Klammern zu verwenden.

Beispiele für das Zitieren:

Zeitschriften:

Sassen R, Kuczaty S, Lendt M et al. (2001) Epilepsiechirurgie im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 149: 1180-1189

Bücher:

Gross-Selbeck G, Boenigk HE (2000) Diagnostische und therapeutische Prinzipien bei Epilepsien im Kindesalter. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Urban & Fischer, München, Jena

Buchbeiträge:

Elger CE, Kurthen M (1999) Predicting surgical outcome in epilepsy: how good are we? In: Schmidt D, Schachter SC (eds) Epilepsy problems solving in clinical practice. Martin Dunitz, London, pp 399-410

V. Manuskripte auf Diskette und/oder CD

Verwenden Sie möglichst weit verbreitete Textverarbeitungsprogramme (z.B. Microsoft Word). Speichern Sie Tabellen, Abbildungen und Grafiken als separate Dateien und binden Sie diese nicht in den Text ein. Folgende Dateiformate können dabei verwendet werden: *.ppt, *.xls, *.eps, *.tif, *.jpg, *.wmf, *.cdr und *.ai.

Pixelorientierte Abbildungen sind mit folgenden Auflösungen zu speichern:

Graustufenbilder: 150 dpi, Farbbilder: 300 dpi, Strich: 1000 dpi.