

Gebhardt U.¹, Zwiener I.², Faldum A.², Schröder S.¹, Warmuth-Metz M.³, Kortmann R.-D.⁴, Pietsch T.⁵, Kolb R.¹, Wiegand C.⁶, Sörensen N.⁶, Müller H.L.¹, für Studienkommissionen KRANIOPHARYNGEOM 2000 / 2007

¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie / Onkologie, Oldenburg, Germany, ²Institut für Medizinische Biostatistik, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz, Mainz, Germany, ³Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung für Neuroradiologie, Würzburg, Germany, ⁴Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Radioonkologie, Leipzig, Germany, ⁵Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany, ⁶Neurochirurgische Klinik, Evangelisches Krankenhaus, Oldenburg, Germany

Fragestellung: Risikofaktoren für die hohen Rückfall- und Progressionsraten von Kindern und Jugendlichen mit Kraniopharyngeom wurden in der multizentrischen Studie KRANIOPHARYNGEOM 2000 prospektiv untersucht.

Methoden und Patienten: Von 2001 bis 2006 wurden 117 Kinder und Jugendliche mit Kraniopharyngeom rekrutiert. Alle histologischen und bildgebenden Befunde wurden prospektiv durch Referenzzentren beurteilt. Der Einfluss von Geschlecht, Alter bei Diagnose, operativem Resektionsgrad, Strahlentherapie (XRT) und Wachstumshormon (WH) -Therapie auf die Progressions- und Rückfallrate wurde bei 108 von 117 Patienten mittels Multivarianzanalyse untersucht.

Ergebnisse: Die 3-Jahre-ereignisfreie Überlebensrate (3-J-EFS) lag für die Gesamtgruppe der 117 Patienten bei 0.44. Die niedrige EFS war bedingt durch eine hohe Rate an Rückfällen nach kompletter Resektion (n=45; 3-J-EFS: 0.63) und Tumorprogressionen nach inkompletter Resektion (n=64; 3-J-EFS: 0.31). Die multivariate Analyse ergab, dass das Risiko eines ersten Events für Patienten nach kompletter Resektion um 80% niedriger war als für Patienten nach inkompletter Resektion (HR:0.276). Nach XRT hatten Patienten ein um 88% niedriges Risiko für ein Event als Patienten ohne/vor XRT (HR:0.12). WH-Therapie und Geschlecht hatten keinen Einfluss auf die 3-J-EFS. In Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose bestand ein Trend ($p=0.06$) zu niedrigerer EFS in jungem Alter.

Schlussfolgerungen: Die komplette Resektion unter Schonung hypothalamischer und optischer Strukturen wird als Primärtherapie empfohlen. Nach inkompletter Resektion sollte eine XRT erfolgen. Regelmäßige bildgebende Verlaufskontrollen werden in Anbetracht der Frührezidive empfohlen. Die WH-Therapie hatte keinen Einfluss auf die hohe Rezidiv-/ Progressionsrate. Schlussfolgerungen zum WH-Langzeiteffekt bleiben Untersuchungen mit längerem Follow-up vorbehalten. Gefördert von der Deutschen Kinderkrebsstiftung (www.kinderkrebsstiftung.de), Bonn

behaftet. Die multivariate Analyse erwies chirurgische Intervention und Lokalisation innerhalb der Sehbahn als Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko einer Tumorprogression führen.

Schlussfolgerung: In dieser prospektiven multinationalen Studie, wuchsen 75% aller LGG in NF-1 Patienten progredient. Durch den Einsatz von Chemotherapie konnte ein akzeptables PFS erreicht werden. Die entscheidenden biologischen Faktoren für die Progression bleiben unklar.

V46

Selläre/ paraselläre Xanthogranulome - Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiven Untersuchung zu diagnostischen Merkmalen, Therapie und Prognose im Kindes- und Jugendalter

Müller H.L.¹, Gebhardt U.¹, Schröder S.¹, Pohl F.², Kortmann R.-D.³, Zwiener I.⁴, Faldum A.⁴, Warmuth-Metz M.⁵, Pietsch T.⁶, Calaminus G.⁷, Kolb R.¹, Wiegand C.⁸, Sörensen N.⁸

¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie / Onkologie, Oldenburg, Germany, ²Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Strahlentherapie, Regensburg, Germany, ³Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Radioonkologie, Leipzig, Germany, ⁴Institut für Medizinische Biostatistik, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz, Mainz, Germany, ⁵Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung für Neuroradiologie, Würzburg, Germany, ⁶Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany, ⁷Universitätsklinikum Münster, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Münster, Germany, ⁸Neurochirurgische Klinik, Evangelisches Krankenhaus, Oldenburg, Germany

Zwischen 2001 und 2007 wurden 117 Kinder und Jugendliche aus Deutschland, Österreich und der Schweiz mit neu diagnostiziertem Kraniopharyngeom (KRA) in KRANIOPHARYNGEOM 2000 rekrutiert. Darüber hinaus wurden 14 Patienten mit einem sellären/parasellären Xanthogranulom (XTO) in die Beobachtungsstudie aufgenommen. Alle Patienten wurden hinsichtlich diagnostischer Merkmale, Therapie, Prognose und Rezidivrisiko prospektiv untersucht. Die Histologie wurde bei allen Patienten referenzpathologisch bestätigt.

Hinsichtlich Geschlecht, Alter bei Diagnose, endokrinologischer Ausfälle, funktioneller Kapazität bei letzter Vorstellung sowie Körperhöhen- und Body-Mass-Index-SDS bestanden keine Unterschiede zwischen Patienten mit XTO und KRA. XTO-Patienten boten eine 3-Jahre-Gesamt- und ereignisfreie Überlebensrate (EFS) von 1.0 im Vergleich zu KRA-Patienten (3-J-EFS:0.66 nach kompletter Resektion und 0.29 nach inkompletter Resektion). Die selläre/paraselläre Raumforderung befand sich intrasellär bei 8% bzw 3%, extrasellär bei 0% bzw. 23% und kombiniert intra+extrasellär bei 92% bzw. 76% der XTO- bzw. KRA-Patienten. Eine Hypothalamusbeteiligung lag bei 46% der XTO- und 68% der KRA-Patienten vor. Die mediane Anamnesedauer betrug 18 Monate (1-96) bei XTO und 5 Monate (0.3-84) bei KRA. Eine komplette Resektion gelang bei 100% der XTO und 41% der KRA. Eine externe lokale Strahlentherapie erfolgte bei 27% der KRA. Kein XTO wurde bestrahlt. Das mediane Tumolvolumen der XTO betrug 2.8 cm³ (0.3-9.2) und 13.5 cm³ (0.9-2.4) bei KRA. Visuelle Defizite bestanden häufiger bei KRA (60%) als bei XTO (18%). Ein Hydrozephalus wurde bei 35% der KRA-Patienten und bei keinem XTO-Patienten diagnostiziert.

XTO-Patienten hatten eine bessere Prognose, kleinere Tumoren und eine längere Anamnese als KRA-Patienten. Im Gegensatz zu Angaben in der Literatur liegt häufig eine supraselläre Raumforderung mit Hypothalamusbeteiligung des XTO vor. Die komplette operative Resektion unter Wahrung der Integrität optischer und hypothalamischer Strukturen ist die Therapie der ersten Wahl bei XTO.

V47

Hohes Rezidivrisiko nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter - Analyse zu Risikofaktoren im Rahmen der multizentrischen, prospektiven Studie KRANIOPHARYNGEOM 2000

V44

Behandlung der Muskeldystrophie Duchenne mit Cyclosporin A - Eine randomisierte doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studie

Kirschner J.¹, Schessl J.², Ihorst G.³, Korinthenberg R.¹, Muskeldystrophie Netzwerk MD-NET
¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Freiburg, Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Freiburg, Germany, ²Neurologische Klinik und Poliklinik LMU, Friedrich-Baur-Institut, München, Germany, ³Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Klinische Studien, Freiburg, Germany

Die Behandlung der Muskeldystrophie Duchenne (DMD) mit Steroiden hat sich als effektiv erwiesen aber ihr Einsatz ist durch Nebenwirkungen limitiert. In einer randomisierten, multizentrischen, doppelblind, plazebo-kontrollierten Studie haben wir den Effekt von Cyclosporin A bei der Behandlung von DMD untersucht. 153 Patienten wurden randomisiert um Plazebo oder 4 mg/kg CSA zu erhalten. Nach drei Monaten Monotherapie erhielten beide Gruppen zusätzlich intermittierendes Prednison (0,75 mg/kg, 10 Tage Gabe/10 Tage Pause) für weitere 12 Monate. In beiden Gruppen standen jeweils 73 Patienten für die Intention-to-treat Analyse zur Verfügung. Vor Therapie zeigten beide Gruppen weitgehend gleiche Charakteristika. Nach Behandlung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf das primäre (Manuelle Kraftmessung nach MRC) und die sekundären (Myometrie, Verlust der Gehfähigkeit, Verträglichkeit) Zielkriterien. Spitzenspiegel für CSA wurden verblindet gemessen und lagen in der Verumgruppe im Bereich 12-658 (Median 210) ng/ml. Zusammenfassend läßt sich sagen, dass CSA als Monotherapie oder in Kombination mit intermittierendem Prednison nicht zu einer Verbesserung der Muskelkraft bei DMD führt. Netzwerke für seltene Erkrankungen, so wie das BMBF-geförderte Muskeldystrophie Netzwerk MD-NET ermöglichen die Durchführung von aussagekräftigen, multizentrischen Studien auch bei seltenen Erkrankungen.

Die Studie erfolgte mit Unterstützung von BMBF, aktion bennie und co e.V., Novartis Pharma und Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. Teilnehmende Studienzentren waren Basel, Berlin, Essen, Freiburg, Göttingen, Kiel, Mainz, München, Neuss und Wien.

V45

Niedrig gradige Gliome bei pädiatrischen NF-1 Patienten

Hernáiz Driever P.¹, Hornstein S.², Pietsch T.³, Kortmann R.⁴, Warmuth-Metz M.⁵, Emser A.⁶, Gnekow A.², HIT-LGG Studiengruppe
¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ²Kinderklinik, Augsburg, Augsburg, Germany, ³Universitätsklinik Bonn, Institut für Neuropathologie, Bonn, Germany, ⁴Universitätsklinik Leipzig, Klinik für Strahlentherapie, Leipzig, Germany, ⁵Universität Würzburg, Abteilung für Radiologie, Würzburg, Germany, ⁶Universität Mainz, IMBEI, Mainz, Germany

Fragestellung: Pädiatrische Neurofibromatose Typ 1 (NF-1) Patienten neigen zur Entwicklung von niedrig gradigen Gliomen (LGG). Die HIT-LGG Studie 1996 hatte zum Ziel den natürlichen Verlauf von LGG in der Pädiatrie zu beobachten und bei jüngeren Kindern durch den Einsatz von Carboplatin und Vincristin die Strahlentherapie bei Indikation zur nicht-chirurgischen Therapie zu verzögern.

Methodik: 109 von 1044 (10,4%) Protokollpatienten hatte eine NF-1 (57 weibliche Patienten, medianes Alter: 5,2 Jahre (1,0 bis 19,8 Jahre)). 82 Patienten (76%) litten an einem Gliom der Sehbahn. Neuroradiologische Verfahren alleine ermöglichten die Diagnosestellung in 67 Patienten. Die Histologie ergab pilozytisches Astrozytom WHO Grad I in 38 von 42 biopsierten Patienten. 65 (60%) Patienten erhielten eine nicht-chirurgische Therapie, d.h. Chemo- (n=55) oder Strahlentherapie (n=10).

Ergebnisse: Das Gesamtüberleben (OS) betrug 96% bei einer medianen Beobachtungszeit von 5,25 Jahren mit einem ereignisfreien Überleben (EFS) von 24% nach 5 Jahren. Progredient wachsende LGG wurden auch bei Kindern älter als 11 Jahre beobachtet. Chiasmatische/Postchiasmatische Lokalisation der Tumoren erwies sich als univariabler Risikofaktor einer progressiven Erkrankung. Das Ansprechen auf die Therapie, d.h. stabile Erkrankung, partielle oder komplette Remission wurde in der Chemotherapiegruppe in 53/55 Patienten beobachtet, welches mit einem progressionsfreien Überleben von 73% nach 5 Jahren assoziiert war. Die Strahlentherapie war mit einem PFS von 78%

Neuropathischer Schmerz“ für Kinder und Jugendliche adaptiert und eine Referenzdatenbank erstellt. Bei jeweils 85 gesunden Mädchen und Jungen im Alter von 6-17 Jahren wurden mit 13 Tests an 3 Testorten (Gesicht, Hand, Fuß) bds. alle Submodalitäten der somatosensiblen Wahrnehmung und die Schmerzempfindlichkeit quantitativ erfasst.

Ergebnisse: Die QST war in allen Altersgruppen durchführbar. Die Varianzanalyse zeigte Unterschiede zwischen Kindern (6-9) und Jugendlichen (10-17), Mädchen und Jungen sowie den Messorten (Gesicht, Hand, Fuß), so dass jeweils getrennte Referenzwerte berechnet wurden. Bei Kindern war die Schmerzempfindlichkeit für thermische Reize (Kälte-, Hitzeschmerz), Nadelstiche und Druck größer als bei Jugendlichen. Außerdem waren die thermischen (Kalt-, Warm-, Unterschiedsschwelle) und Vibrationsschwellen sowie die Streubreiten aller Wahrnehmungsschwellen bei Kindern größer als bei Jugendlichen. Bei Jungen waren die thermischen und Vibrationsschwellen in beiden Altersgruppen größer als bei Mädchen. Bei Mädchen war die Schmerzempfindlichkeit nur für thermische Reize größer als bei Jungen. Die Empfindlichkeit war im Gesicht größer als am Fuß. Zusammenfassend ist QST bei Kindern und Jugendlichen durchführbar. Die Normwerte unterscheiden sich innerhalb der untersuchten Alters- und Geschlechtsgruppen sowie vom Messort. Somit bestätigen unsere Ergebnisse die bisherige Annahme, dass die Normwerte für Erwachsene nicht auf Kinder und Jugendliche übertragbar sind. Damit sind wichtige Grundlagen für eine empirische Klassifikation und pathophysiologische Untersuchung chronischer Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen gelegt.

Freie Vorträge 6: ZNS Tumore und Varia

V43

Nicht-invasive Bestimmung des Tension-Time-Index und Respiratorabhängigkeit bei Muskeldystrophie Duchenne

Hahn A.¹, Neubauer B.¹

¹Universitätskinderklinik, Neuropädiatrie, Gießen, Germany

Der nicht-invasiv bestimmte Tension-Time-index (TTMUS) kann auch bei neuromuskulären Erkrankungen verwendet werden, um das Risiko einer drohenden Erschöpfung der Atemmuskulatur zu ermitteln. Wir haben untersucht, wie sich der TTMUS mit Progredienz der Erkrankung und in Abhängigkeit vom Respiratorgebrauch bei Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne (DMD) verändert.

Der Maximale Inspiratorische Druck (PIMax), der inspiratorische Druck 0.1 s nach Beginn der Inspiration (PI0.1) und das Atemmuster bei Ruheatmung wurden bei 46 Patienten mit DMD und 46 gesunden männlichen Probanden selben Alters bestimmt. Der TTMUS ($TTMUS = TI/TTOT \times PI/PIMax$) wurde unter Berechnung von PI aus P0.1 und der Inspirationszeit ($PI = 5 \times P0.1 \times TI$) ermittelt. Die Werte wurden in Relation zu Normalwerten, zum Alter der Patienten und zur Dauer des Respiratorgebrauchs gesetzt.

Der TTMUS war in der Patientengruppe höher als in der Kontrollgruppe (0.21 ± 0.11 vs. 0.06 ± 0.02 , $p < 0.001$) und nahm bei DMD-Patienten mit dem Alter zu ($p < 0.001$). Der TTMUS war höher bei Patienten, die 8-20 Std./Tag beatmet wurden, als bei solchen, die nur nachts den Respirator verwendeten ($p < 0.001$). Patienten, die länger als >20 Std./Tag beatmungspflichtig waren, hatten ebenfalls signifikant höhere Werte als jene, die 8-20 Std./Tag Respirator-abhängig waren ($p < 0.001$). Der TTMUS betrug mehr als 0.23 bei 95% der Patienten, die 8-20 Std./Tag beatmet wurden. Er betrug über 0.37 bei 95% der Patienten, die mehr als 20 Std./Tag am Respirator waren, während 95% der Patienten, die 8-20 Std./Tag beatmet wurden, einen TTMUS unterhalb dieses Wertes hatten.

Diese Studie zeigt, dass der TTMUS bei Patienten mit DMD mit Progredienz der Erkrankung zunimmt. Er ist ein sensitiver Indikator für das Risiko einer drohenden Erschöpfung der Atemmuskulatur und das Ausmaß des Ventilatorgebrauchs. Seine Bestimmung im Verlauf der Erkrankung kann helfen, das Ausmaß der Beatmungsdauer festzulegen.

V41

Evaluation von Stepping Stones Triple P - Drei-Jahres-Zwischenergebnisse der Stepping-Stones-SPZ-Multicenterstudie

Schaadt A.-K.¹, Hasmann S.¹, Hampel O.¹, Hasmann R.¹, Petermann F.², Holl R.³, German Stepping Stones Study Group

¹Marienhauusklinik Kohlhof, Sozialpädiatrisches Zentrum, Neunkirchen, Germany, ²Universität Bremen, Zentrum für Klinische Psychologie und Rehabilitation, Bremen, Germany, ³Universität Ulm, Institut für Epidemiologie, Ulm, Germany

Hintergrund: Stepping Stones Triple P (Sanders et al., 2003) ist ein effektives, verhaltenstherapeutisch orientiertes Elterntaining, welches sowohl präventiv als auch als Intervention bei kindlichen Verhaltensauffälligkeiten oder Erziehungsproblemen sowie zur Förderung der kindlichen Entwicklung in Familien mit behinderten Kindern eingesetzt werden kann. Es baut auf dem Positive Parenting Program (Triple P) auf und richtet sich gezielt an Eltern von behinderten oder entwicklungsgestörten Kindern. Im Rahmen einer Multicenterstudie in Deutschland unter verschiedenen Sozialpädiatrischen Zentren (SPZ) und weiterer Kliniken/Einrichtungen wurde Stepping Stones Triple P als Gruppen-Elterntaining mit 3 bis 7 Familien pro Schulung auf seine Wirksamkeit im deutschen Kulturraum überprüft.

Methodik: Die Evaluationsstudie gliedert sich in eine randomisierte Studie mit Wartekontrollgruppendesign an SPZ (A), in eine offene Qualitätssicherungsstudie an SPZ (B) und in eine randomisierte Studie mit Wartekontrollgruppendesign mit verstärkt präventiver Zielrichtung an Fördereinrichtungen wie Frühförderung, Sonderkindergärten und -schulen (C).

Die Datenerhebung erfolgt zu 5 bzw. 6 (nur Wartekontrollgruppe) Messzeitpunkten: vor Beginn der Wartezeit der Wartekontrollgruppe (T0), vor Trainingsbeginn (T1), nach Trainingsende (T2), sechs (T3), zwölf (T4) und 24 Monate nach Trainingsende (T5). Die aktuelle Zwischenauswertung bezieht sich auf gepoolte Daten der Studienarme A und B bei Analyse der Daten zu den Messzeitpunkten T1-T3.

Die vorgestellte Zwischenauswertung stützt sich auf die Evaluation der Fragebögen von 80 T1-, 80 T2- und 46 T3-Datensätzen.

Über Fragebögen wurden elterlichen Belastungen (DASS 21), Erziehungsverhalten (EFB-K) und kindliches Verhalten (DBC, SDQ) erfasst.

Ergebnisse: Die Veränderungen der DASS 21-Skalen weisen auf eine wesentliche Reduktion elterlicher Belastungen in Zusammenhang zum Stepping Stones Gruppen- Elterntaining hin (Abb. 1). Besonders hervorzuheben ist die Stabilität der Effekte auch noch sechs Monate nach Therapieende (T3).

V42

Quantitative Sensorische Testung (QST) bei Kindern und Jugendlichen

Blankenburg M.¹, Boekens H.¹, Aksu F.¹, Maier C.², Hechler T.³, Zernikow B.³

¹Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Univ. Witten/Herdecke, Zentrum für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Datteln, Germany, ²Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität, Abteilung für Schmerztherapie, Bochum, Germany, ³Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Univ. Witten/Herdecke, Vodafone Stiftungsinstitut für Kinderschmerztherapie und Pädiatrische Palliativmedizin, Datteln, Germany

Mit der Quantitativen sensorischen Testung kann die Funktion unterschiedlicher Nervenfasertypen (A β , A δ , C) und -bahnen (spinothalamisch, lemniskal), sowie zentraler Verarbeitungsmechanismen untersucht werden. Dadurch können z.B. Schmerzen auf einer neurobiologischen Ebene klassifiziert werden. Im Rahmen dieser Arbeit haben wir das QST Protokoll des „Deutschen Forschungsverbundes

Klon. Anfälle	+			+		
Atyp. Absencen	+	+		+		
Myklonien	+	+		+	+	+
Versivanfälle	+					
Psychomotor. Anfälle	+					

Der erste Anfall trat, mit einer Ausnahme, im ersten Lebensjahr auf. Drei Patienten sind zur Zeit anfallsfrei, die übrigen Patienten zeigen eine geringe Anfallsfrequenz von maximal beträgt 2-4 Anfällen/Jahr. Zwei Patienten haben eine milde Ataxie, ein Patient eine deutliche Ataxie, die übrigen Patienten sind neurologisch unauffällig. In der Kognition zeigt sich ein weites Bild von normal intelligent über eine Lernbehinderung bis hin zur schweren geistigen Behinderung, es gibt keine eindeutige Korrelation zwischen Anfallsfrequenz und kognitiven Fähigkeiten. Die Mutationen sind über das SCN1A-Gen verteilt, es findet sich keine Korrelation mit einer bestimmten Mutation.

Schlussfolgerung:

1. Auch bei nachgewiesener SCN1A-Mutation ist ein milder Epilepsieverlauf mit geringer Anfallsfrequenz unter Antikonvulsiva möglich.
2. Das Spektrum der kognitiven Entwicklung von Kindern mit nachgewiesener SCN1A-Mutation ist breit und reicht von normaler Intelligenz bis zur geistigen Behinderung.
3. In unserer Gruppe von Patienten mit einem milde verlaufenden Dravet-Syndrom findet sich keine Häufung einer spezifischen SCN1A-Mutation im Sinne einer engen Genotyp-Phänotyp-Korrelation.

V40

Neuropathologische Befunde bei primärer autosomal rezessiver Mikrozephalie

Stoltenburg-Didinger G.¹, Martelli M.², Zwirner A.², Kaindl A.M.³

¹Institute of Cell- and Neurobiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin, Germany, ²Department of Pediatric Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ³Inserm U676 & Université Paris 7, Paris, France

Autosomal rezessive primäre Mikrozephalie (MCPH, Syn. Microcephalia vera) ist eine seltene, genetisch heterogene Erkrankung bei der Patienten eine spätestens in der 32. Schwangerschaftswoche nachweisbare schwere Mikrozephalie entwickeln. Zu genetischen Ursachen der MCPH Subtypen 1-6 gehören Mutationen in Genen, welche für Microcephalin, Cyclin-dependent-kinase-5-regulatory-associated-Protein 2 CDK5RAP2, Abnormal-spindle-like-microcephaly-associated ASPM und Centromeric-protein J CENPJ kodieren. Zudem wurde eine Kopplung zu den Loci 19q13.1-13.2 und 15q15-q21 beschrieben. Die bei MCPH auftretende Mikrozephalie ist charakterisiert durch einen signifikant reduzierten okzipito-frontalen Kopfumfang von mehr als drei Standardabweichungen unterhalb der Norm und korreliert mit einem reduzierten Hirnvolumen und mentaler Retardierung. Die Patienten haben aber meist keine weiteren neurologischen Auffälligkeiten. Untersuchungen mittels Bildgebung zeigen Gehirne von normaler Architektur aber von reduzierter Größe. Insbesondere der Großhirnkortex ist von der Volumenreduktion betroffen, und er weist eine vereinfachte Struktur auf. Einzelne Patienten mit MCPH haben periventrikuläre neuronale Heterotopien, welche auf neuronale Migrationsdefekte hinweisen. Es ist aber bislang nicht bekannt, ob die Hirnpathologie von MCPH die Folge abnormer Zellproliferation/-differenzierung, gestörter Zellmigration und/oder vermehrtem Zelltod ist. Neuropathologische Untersuchungen sind rar und wurden zu einer Zeit durchgeführt zu der keine genetische Diagnostik möglich war. Wir fassen hier Ergebnisse histologischer Befunde bei MCPH zusammen. Säuglinge mit Microcephalia vera zeigten ein signifikant reduziertes Hirnvolumen mit einem erhaltenen Windungsrelief ohne Myelinisierungsstörungen. Zytoarchitektonische Anomalien traten vorwiegend in den ersten beiden Rindenschichten auf und beinhalteten das Auftreten von kompakten Zell-Klustern in der zweiten Rindenschicht. Dies kann als Hinweis auf eine Störung der Zellproliferation/-differenzierung und/oder Migration interpretiert werden.

Freie Vorträge 5: Neurogenetik und Varia

V38

Mutationsanalyse im SCN1A-Gen bei Dravet-Syndrom/GEFS+ - Hohe Detektionsrate, unbefriedigende klinische Prognostik

Kohlschmidt N.¹, Gross C.D.¹, Kuczaty S.², Sassen R.², Kunz W.²

¹Institut für Klinische Genetik Bonn, Bonn, Germany, ²Universitätsklinik und -poliklinik für Epileptologie, Bonn, Germany

Hintergrund: Schwere, schlecht behandelbare Myoklonus-Epilepsien mit Beginn im zweiten Lebenshalbjahr und ungünstiger Entwicklung der Kinder werden als eigenständiges Epilepsiesyndrom zusammengefasst. Seit 2001 ist bekannt, dass das Dravet-Syndrom und das verwandte GEFS+ meist durch Mutationen im SCN1A-Gen verursacht wird. Molekulargenetische Untersuchungen können häufig die Diagnose bestätigen, in einigen Fällen bestehen aber erhebliche Schwierigkeiten der Sequenzinterpretation.

Methode: 36 Fälle mit Dravet-Syndrom/GEFS+ im Alter von 10 Monaten bis 24 Jahren wurden von uns molekulargenetisch per Sequenzanalyse des kompletten codierenden DNA-Bereichs untersucht.

Ergebnisse: In 19 Fällen konnten wir eine eindeutig pathogene Mutation nachweisen, insgesamt fanden sich 8 Missense-, 4 Nonsense- und 5 Frameshift-Mutationen, zusätzlich wurden eine komplexe Deletion-Insertion und eine Splice Site-Mutation nachgewiesen. Die Mutationen waren über das gesamte Gen verteilt, häufige „Hotspots“ bestanden nicht. Insgesamt 17/19 Mutationen waren nicht in der Literatur beschrieben. In 11/12 Fällen konnte eine Spontanmutation mit geringem Wiederholungsrisiko für weitere Kinder der Familie bestätigt werden.

In einem Fall zeigte sich bei der Mutter von zwei betroffenen Geschwistern die Mutation im Mosaik, wobei die Mutter keine klinischen Zeichen eines Dravet-Syndroms aufwies. Auch bei einem weiteren betroffenen Geschwisterpaar konnte jeweils die gleiche Mutation nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die Analyse des SCN1A-Gens sichert in etwa der Hälfte der Fälle einer frühkindlichen schweren myoklonischen Epilepsie die Verdachtsdiagnose eines Dravet-Syndroms und ermöglicht eine spezifische genetische Beratung.

Die Art der Mutation (Nonsense/Missense) korreliert nicht mit dem klinischen Schweregrad.

Obwohl in den meisten Fällen eine zufällige Spontanmutation ursächlich ist, besteht bei einem nicht unerheblichen Teil der Familien eine Keimzellmutation mit signifikant erhöhtem Wiederholungsrisiko für weitere Geschwister.

V39

Patienten mit Dravet-Syndrom und SCN1A-Mutation mit eher günstigem Verlauf - Eine Fallübersicht über 6 Patienten

Kolzter K.¹, Waltz S.¹, Lotte J.², Kluger G.²

¹Kinderkrankenhaus der Stadt Köln, Neuropädiatrie, Köln, Germany, ²Behandlungszentrum Vogtareuth, Neuropädiatrie, Vogtareuth, Germany

Fragestellung: Gibt es Patienten mit SCN1A-Mutation, die einen milderen Verlauf haben? Wie ist die kognitive Entwicklung dieser Patienten? Gibt es eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation im untersuchten Patientenkollektiv?

Methodik: Retrospektive Datenbankanalyse.

Ergebnis: Wir untersuchten 6 Patienten mit SCN1A-Mutation im Alter von 5 bis 19 Jahren, die die typischen Anfallssemiologien eines Dravet-Syndroms zeigten.

	Pat. 1	Pat.2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5	Pat. 6
GM	+	+	+	+	+	+
Hemi-GM	+	+	+	+	+	

Fragestellung: Das Corpus Callosum hat eine zentrale Bedeutung in der handmotorischen Entwicklung. Es lässt sich mithilfe der MR Diffusion Tensor Bildgebung (DTI) untersuchen. Die DTI transcallosal verlaufender, motorischer Bahnen ist ein möglicher Parameter für die Funktion von Handmotorik. Wir untersuchten die Mikrostruktur des Corpus Callosum (DTI), die interhemispherische inhibitorische Kompetenz (Transkranielle Magnetstimulation) und die Handmotorik ermittelt mithilfe eines computernbasierten Handmotoriktests bei gesunden Probanden in drei Altersgruppen, sowie bei Kindern mit Cerebralparese.

Methoden: Wir untersuchten 10 Kinder, 10 Jugendliche und 10 Erwachsene (8.3, 15.6 und 25.9 Jahre) mit DTI, TMS und einem computer-basierten Handmotorik Test. Zusätzlich untersuchten wir 8 Kinder (15,1± 2,3) mit bekannter bilateraler Cerebralparese und periventrikulärer Leukomalazie (PVL). Relative und fraktionierte Anisotropie (RA, FA) wurden für die motorischen transcallosal verlaufenden Fasern berechnet und mit den Werten der interhemispherischen Inhibition und dem Grad an Spiegelbewegungen korreliert.

Ergebnisse: Die Anisotropie der motorischen transcallosal verlaufenden Fasern unterschieden sich signifikant in den drei Altersgruppen, wobei Erwachsene die höheren Anisotropiewerte zeigten. Die Anisotropie motorischer Fasern war bei Kindern mit PVL signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,008$). FA und RA der transcallosal verlaufenden motorischen Bahnen korrelierten mit den individuellen Parametern der interhemisphärischen Inhibition und dem Grad an Spiegelbewegungen ($p<0,05$). Spiegelbewegungen waren bei Kindern mit PVL zweifach so stark ausgeprägt wie bei gesunden Kindern.

Schlussfolgerung: Anisotropie transcallosal verlaufender motorischer Bahnen scheint mit motorischer Entwicklung zu korrelieren und könnte ein möglicher Parameter funktioneller Beeinträchtigung von Handmotorik bei Kindern mit PVL sein.

V37

Frühe funktionelle Determination des somatosensorischen Kortex

Juenger H.¹, De Haan B.², Karnath H.-O.², Staudt M.³, Krägeloh-Mann I.¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Tübingen, Germany, ²Zentrum für Neurologie, Sektion Neuropsychologie, Tübingen, Germany, ³Klinik für Neuropädiatrie und Neurorehabilitation, Vogtareuth, Germany

Fragestellung: Das sich entwickelnde Gehirn besitzt ein bemerkenswertes Potential für postläsionelle (Re-)organisation nach frühen Hirnläsionen. Vorausgehende Untersuchungen haben gezeigt, dass dieses Potential jedoch je nach betroffenem funktionellen System unterschiedlich ausgeprägt ist - die kortikale Plastizität der Somatosensorik erscheint gegenüber der Motorik und Sprache reduziert. Hypothese: Es gibt "kritische" kortikale Strukturen, deren kongenitale Schädigung aufgrund einer frühen Determination nicht kompensierbare somatosensorische Defizite nach sich zieht.

Methodik: Für diese Studie wurden elf Patienten mit prä- oder perinatal erworbenem einseitigen Infarkt der A. cerebri media rekrutiert. Es erfolgte eine Teilung der Gruppe abhängig von dem bestehenden Grad des somatosensorischen Defizits (kein/geringes Defizit versus schweres Defizit). Mittels MRT-basierter Lesion-Symptom Mapping sollten kortikale Strukturen identifiziert werden, deren Schädigung typischerweise mit einem somatosensorischen Defizit assoziiert ist bzw. die im Falle eines nicht vorhandenen Defizits von der Läsion ausgespart sind.

Ergebnis: Zwei umschriebene kortikale Areale im postzentralen und supramarginalen Gyrus sowie im parietalen Operculum wurden identifiziert. Mit Hilfe des "stereotaktisch-probabilistisch-zytoarchitektonischen Atlas" (Jülich-Gruppe) konnten diese Areale zum Teil dem primär und sekundär somatosensorischen Kortex (S1, S2) zugeordnet werden.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse sprechen für eine frühe Determination des somatosensorischen Kortex und ergänzen damit vorausgehende Studien, die bereits auf ein reduziertes Potential kortikaler (Re-)organisation innerhalb des somatosensorischen Systems hingewiesen haben.

progredienten generalisierten, orofazial betonten Dystonie, die ätiologisch nicht zu klären war. Bei mangelnder Wirksamkeit antidystoner Medikamente implantierten wir ihr mit knapp acht Jahren einen Stimulator. Hierunter zeigte sich eine weitgehende Normalisierung des klinischen Bildes, insbesondere auch eine deutliche Besserung der Sprache.

3. Bei einem weiteren Mädchen manifestierte sich die ätiologisch unklare generalisierte Dystonie im Kleinkindalter. Medikamentöse Therapieversuche verhinderten nicht die Progredienz. Wiederholt kam es zu einem Status dystonicus. Im Alter von 12 Jahren implantierten wir einen Stimulator. Nachfolgend konnten die Medikamente abgesetzt werden. Die dystonen Bewegungen traten in den Hintergrund, ein dystoner Status trat nicht mehr auf. Allerdings ist die Patientin insgesamt hypoton.

4. Bei dem türkischen Jungen wurde im Alter von elf Jahren eine Pantothentkinase assoziierte Neurodegeneration (diagnostiziert). Diese erklärte die ausgeprägte generalisierte Dystonie, die medikamentös kaum zu beeinflussen war. Mit 15 Jahren implantierten wir einen Stimulator, wodurch sich das Bild ganz deutlich besserte. Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass die tiefe Hirnstimulation auch bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer medikamentenresistenter Dystonie eine Behandlungsoption darstellt, die im Einzelfall sehr erfolgreich sein kann.

V35

Roboter-gestützte Laufbandtherapie verbessert motorische Funktionen bei Kindern mit bilateral spastischer Cerebralparese

Borggräfe I.¹, Klaiber M.¹, Berweck S.¹, Meyer-Heim A.², Heinen F.¹

¹Klinikum der Universität München, Abteilung Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, München, Germany, ²Universität Zürich, Rehabilitationszentrum Affoltern am Albis, Affoltern, Switzerland

Einleitung: Gewichtsentlastende Laufbandtherapie verbessert Gangfunktionen bei Kindern und Erwachsenen mit zentralen Gangstörungen. Ziel der Studie war die Untersuchung der Effektivität der Roboter-gestützten Laufbandtherapie bei Kindern und Jugendlichen mit bilateral spastischer Cerebralparese sowie die Suche Prädiktoren für einen Therapieerfolg.

Methoden: 20 Patienten (mittleres Alter 11.0±5.1, 10 Jungen, 10 Mädchen) mit bilateral spastischer Cerebralparese unterzogen sich einer dreiwöchigen Laufbandtherapie mit insgesamt 12 Therapieeinheiten mit der Roboter-gestützten Gangorthese Lokomat. Zielvariablen waren die Dimensionen D (Stehen) und E (Gehen) der Gross Motor Function Measure (GMFM).

Ergebnisse: Signifikante Verbesserungen in den Dimensionen D von 5.9% (± 5.2, p=0.001) und Dimension E von 5.3% (±5.6, p<0.001) des GMFM wurden erreicht. Die Verbesserungen der Dimensionen D and E waren signifikant größer in der milder betroffenen Kohorte (GMFCS I and II) verglichen mit der schwerer betroffenen Kohorte (GMFCS III and IV, p<0.005). Die Verbesserung in der Dimension E jedoch nicht D korrelierten mit der total gelaufenen Distanz während des Therapieblocks (rs=0.748, p<0.001).

Schlussfolgerungen: Kinder und Jugendliche mit bilateral spastischer Cerebralparese zeigten eine Verbesserung in den motorischen Funktionen Stehen und Gehen nach einem dreiwöchigem Therapieblock Roboter-gestützter Laufbandtherapie. Der Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung beeinflusst das Ausmaß der motorischen Verbesserung.

V36

Diffusion-tensor-Bildgebung motorischer transcallosaler Fasern korreliert mit funktioneller Beeinträchtigung bei Kindern mit periventriculärer Leukomalazie

Körte I.¹, Kirmess B.², Fuchs T.², Berweck S.², Danek A.³, Reiser M.¹, Ertl-Wagner B.¹, Heinen F.²

¹Institut für Klinische Radiologie, LMU München, Klinikum Großhadern, München, Germany, ²Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, Abteilung für Pädiatrische

Ergebnisse erweitern das Verständnis der zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen der spätinfantilen neuronalen Ceroidlipofuscinose und eröffnen neuartige Therapieoptionen.

Freie Vorträge 4: Bewegungsstörungen

V33

Schweregrad und DYT1 Status beeinflussen den Erfolg der chronisch bilateralen Stimulation des Globus pallidus internus bei Kindern und Jugendlichen mit primär generalisierter Dystonie

Borggraefe I.¹, Mehrkens J.H.², Telegravciska M.¹, Berweck S.¹, Bötzel K.³, Heinen F.¹

¹Klinikum der Universität München, Abteilung Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, München, Germany, ²Klinikum der Universität München, Klinik für Neurochirurgie, München, Germany, ³Klinikum der Universität München, Klinik für Neurologie, München, Germany

Einführung: Primär generalisierte Dystonien sind seltene Bewegungsstörungen mit Hauptmanifestationszeitpunkt im Kindesalter. Die pharmakologische Behandlung zeigt in der Regel keine Therapieerfolge und kann relevante Nebenwirkungen verursachen. Ziel der Studie war die Untersuchung der Effektivität und Sicherheit der chronisch bilateralen Stimulation des Globus pallidus internus bei Kindern und Jugendlichen mit primär generalisierter Dystonie und die Untersuchung möglicher prädiktiver Faktoren für einen Therapieerfolg.

Methoden: Es wurde eine PubMed und Medlinesuche durchgeführt um Patienten unter 21 Jahren mit einer primär generalisierten Dystonie zu identifizieren, die sich einer bilateralen Stimulation des Globus pallidus unterzogen haben. Die Daten 6 eigener Patienten wurden ebenfalls analysiert. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Burke Fahn Marsden Dystonia Rating Scales (movement score) nach der Operation.

Ergebnisse: 44 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien. Das mittlere Alter bei Manifestation war $7,8 \pm 2,8$ Jahre und $14,2 \pm 3,5$ Jahre bei Operation. Der mittlere Burke-Fahn-Marsden-Dystonia-Rating-Scale movement score betrug $56,9 \pm 22,7$ vor der OP und $23,7 \pm 23,2$ nach einer mittleren Beobachtungszeit von $13,0 \pm 4,8$ Monaten ($p < 0,001$). Die Verbesserung der DYT1-positiven Kohorte war signifikant höher als die der DYT1-negativen Kohorte ($77\% \pm 24\%$ und $44\% \pm 30\%$, respektive, $p < 0,001$). Eine positive Korrelation zwischen dem Burke Fahn Marsden Dystonia Rating Scale (movement score) vor und nach der OP konnte sowohl in der DYT1 positiven als auch der DYT1 negativen Kohorte gezeigt werden ($r_s = 0,624$, $p < 0,001$ und $r_s = 0,734$, $p < 0,001$, respektive).

Schlussfolgerung: Die bilaterale Stimulation des Globus pallidus internus ist eine effektive Therapie in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit primär generalisierter Dystonie. Schweregrad und DYT1 Status beeinflussen den Erfolg der Operation.

V34

Tiefe Hirnstimulation bei Kindern und Jugendlichen mit einer Dystonie

Ebinger F.¹, Vater D.¹, Boppel T.¹, Wolf N.¹, Krause M.², Kloss M.², Kiening K.³

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Heidelberg, Germany, ²Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Neurologie, Heidelberg, Germany,

³Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Neurochirurgie, Heidelberg, Germany

Bei Erwachsenen mit M. Parkinson oder anderen Bewegungsstörungen, die nicht zufriedenstellend auf Medikamente ansprechen, ist die tiefe Hirnstimulation eine therapeutische Option. Bei Kindern und Jugendlichen mit Dystonie liegen noch wenige Erfahrungen vor. Wir berichten von vier Patienten.

1. Der in Russland geborene Junge entwickelte im ersten Lebensjahr eine Dystonie. Mit 13 Jahren zeigte er eine schwere hyperkinetisch-dystone Bewegungsstörung ohne ätiologische Einordnung. Verschiedene Medikationsversuche waren erfolglos. Der von uns implantierte Stimulator blieb leider ohne wesentlichen Einfluss auf die Dystonie.

2. Dieses Mädchen zeigte mit sechs Jahren die ersten Symptome einer im Weiteren deutlich

V31

IAHSP durch komplexe maternale uniparentale Isodisomie am Lokus für ALS2

Vater D.¹, Müller U.², Herzfeld T.², Winter P.², Hackstein H.³, Wolf N.¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Heidelberg, Germany, ²Justus-Liebig-Universität, Institut für Humangenetik, Giessen, Germany, ³Justus-Liebig-Universität, Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin, Giessen, Germany

Einführung: Die infantile ascendierende hereditäre spastische Paraplegie (IAHSP) ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Erkrankung des frühen Kindesalters. Ein Teil wird durch Mutationen in ALS2, das für Alsin kodiert, verursacht.

Case report: Wir berichten von einem achtjährigen Jungen mit dem klinischen Bild einer progredienten bilateralen spastischen Bewegungsstörung. Schwangerschafts- und Peripartalanamnese waren unauffällig. Die motorische Entwicklung zeigte früh Auffälligkeiten: kein freies, instabiles Sitzen, Krabbeln mit neun Monaten. Beim gehaltenen Laufen ab dem 14. Lebensmonat unflüssige Bewegungsabläufe, kein freies Laufen. Mit 20 Monaten wird erstmals das Bild einer spastischen Diplegie mit gesteigerten Muskeleigenreflexen beschrieben. Bildgebung und elektrophysiologische Diagnostik ergaben unauffällige Befunde, im Liquor kein Hinweis auf Störung der Neurotransmission. Wir sahen den Jungen erstmals im Alter von 6,9 Jahren. Die klinische Untersuchung zeigte eine faciale Diplegie mit intermittierender Ptosis, sowie eine bilaterale beinbetonte spastische Tetraplegie. Die probatorische Therapie mit L-Dopa zeigte keinen Effekt. Sequenzierung von ALS2 ergab eine homozygote Mutation in der splice-Akzeptor-Stelle für das Exon 10 (IVS9-2A>T). Die Untersuchung beider Eltern zeigte eine Heterozygotie für die Mutation bei der Mutter, nicht jedoch beim Vater. Bei unserem Patienten konnte daraufhin eine partielle maternale Isodisomie des Chromosoms 2 nachgewiesen werden.

Zusammenfassung: Die infantile ascendierende hereditäre spastische Paraplegie ist eine klinische Diagnose und sollte differentialdiagnostisch bei Kindern mit progredienter spastischer Tetraparese und früher bulbärer Beteiligung in Betracht gezogen werden. Die Untersuchung von ALS2 zeigt bei etwa der Hälfte der Fälle Mutationen. Bei scheinbar homozygoten Veränderungen sollten immer auch beide Eltern untersucht werden, um komplexe Mechanismen wie bei unserem Patienten ausschließen zu können.

Plenarsitzung Neurometabolische Erkrankungen

V32

Die Strukturanalyse der Tripeptidyl-Peptidase I liefert neue Einsichten in die molekulare Ursache der spätinfantilen neuronalen Ceroidlipofuscinose

Steinfeld R.¹, Pal A.², Grüne T.², Krätzner R.¹, Gärtner J.¹, Sheldrick G.²

¹Universitätsmedizin Göttingen, Zentrum Kinderheilkunde, Göttingen, Germany, ²Institut für Strukturchemie, Göttingen, Germany

Die spätinfantile neuronale Ceroidlipofuscinose ist eine autosomal-rezessive Erkrankung die durch Mutationen im TPP1-Gen verursacht wird. Erste klinische Symptome treten in der Regel nach dem zweiten Lebensjahr auf und umfassen Entwicklungsstillstand, Ataxie und Epilepsie. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem kompletten Verlust der motorischen Fähigkeiten, der Sprache und der Sehfähigkeit im Alter nach dem 10. Lebensjahr. Mehr als 50% der TPP1-Mutationen stellen sogenannte Missense-Mutationen dar, die zu einer Konformationsänderung des TPP1-Proteins führen. Um die strukturellen Grundlagen dieser mutanten TPP1-Proteine zu klären, haben wir rekombinantes TPP1-Protein in vollständig glykosylierter Form kristallisiert. Die Röntgen-Strukturanalyse bei 2.35 Å Auflösung ergab eine globuläre Struktur mit einer Subtilisin-ähnlichen Faltung, eine katalytische Triade bestehend aus den Aminosäuren S475-E272-D360 und eine Calcium-bindungsstelle mit oktahedrischer Koordination. Diese Eigenschaften sind Charakteristika der S53 Sedolisin-Familie von Serinproteasen und das TPP1-Protein zeigt starke strukturelle Homologien zu bakteriellen Mitgliedern dieser Protease-Familie wie Kumamolisin und Sedolisin. Auf Basis der gelösten TPP1-Struktur haben wir den Effekt von 28 Missense-Mutationen untersucht. Diese Mutationen behindern entweder die Protein-Faltung und führen somit zur Instabilität oder beeinträchtigen das aktive Zentrum und führen somit zum Verlust der Proteaseaktivität. Unsere

Basis klinischer Versuche zur Therapie chronischer GM1.

Zwölf neue lipophile und/oder ionisierbare N-modifizierte 1-Deoxynojirimycin-Derivate wurden synthetisiert, als in vitro-Inhibitoren der β -gal charakterisiert und bezüglich ihrer Fähigkeit, die β -gal-Aktivität von GM1- und MBD Fibroblasten in vivo zu steigern, getestet. Die meisten Substanzen waren effektive Inhibitoren in vitro ($K_i < 1\mu\text{M}$; IC_{50} 1-25 μM). Acht von zehn erreichten eine bis zu 14-fache Steigerung der β -gal-Aktivität in Chaperon-sensitiven Mutanten (R201C; juvenile GM1). Heterozygote Zellen, die R201H neben anderen Allelen trugen (MBD; R201H/H281Y, juvenile GM1; R201H/R457X, juvenile GM1) zeigten ebenfalls starken Respons, während mit Fibroblasten von homozygoten Patienten mit MDB (W273L), infantiler GM1 (Y333H; P549L; Y270D; A301V) oder adulter GM1 (G438E) kein Effekt auftrat.

Somit hängt der mögliche therapeutische Nutzen pharmakologischer Chaperons vom Einfluss der pathogenen Allele auf die Biochemie der Genprodukte ab. Die Codons 273 und 333, assoziiert mit MBD bzw. juveniler GM1, sind Teil der katalytischen Domäne der β -gal. Während bei W273L normale Mengen lysosomaler β -gal gefunden wurden, weiß man über andere Allele sehr wenig. Laufende Experimente zur Charakterisierung der Genprodukte von GLB1-Mutationen ohne oder unter dem Einfluß potentieller Chaperons bezüglich ihrer subzellulären Lokalisation, intrazellulärem Transport und katalytischen Eigenschaften sollen zu einem verbesserten, Mutations-spezifischen Design therapeutischer Chaperons führen.

V30

GLUT1-Defekt mit differentem Phänotyp und neuer, pathogener Mutation

Rauscher C.¹, Scheffer H.², Kasahara M.³, Klepper J.⁴

¹PMU Salzburg, Universitätskinderklinik, Salzburg, Austria, ²University Medical Center Nijmegen, Dept. of Human Genetics, Nijmegen, Netherlands, ³Teikyo University, School of Medicine, Laboratory of Biophysics, Tokyo, Japan, ⁴Klinikum Aschaffenburg, Kinderklinik, Aschaffenburg, Germany

Hintergrund: Der GLUT1-Defekt führt zu einem beeinträchtigten Glukosetransport durch die Blut-Hirn-Schranke. Symptome sind zerebrale Krampfanfälle, Entwicklungsbeeinträchtigung, erworbene Mikrozephalie, Spastik, Ataxie und Dystonie. Kennzeichnend ist ein erniedrigter Liquorzucker bei normalem Blutzucker (Liquor/Blutzucker Ratio < 0.4). Therapie der Wahl ist eine ketogene Diät.

Patient: Wir berichten über einen 4¼ alten Knaben, der im Alter von 4 Monaten einen ersten zerebralen Krampfanfall während des Stillens erlitt. Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen bei massiver Placentaverkalkung zeigten eine unauffällige Organogenese mit fetalem Wachstum im unteren Normbereich. Dopplersonographisch kein Hinweis auf eine plazentare Insuffizienz, TORCH-Screen der Mutter unauffällig. Bereits bei Geburt war der Knabe mikrozephal. Im Alter von 5 Monaten ergab eine Durchuntersuchung einen Liquor/Blutzucker Ratio von 0.32, sowie eine Fe-Mangel Anämie bei sonst unauffälligen Befunden. Eine ketogene Diät wurde begonnen. Im Alter von jetzt 4 ¼ Jahren zeigt der Knabe einen großen psychomotorischen Entwicklungsrückstand, Blickkontakt ist kaum möglich, es findet sich eine dreiecksförmige Katarakt und seltene generalisiert tonisch-klonische Anfälle. Der GLUT1-Defekt wurde durch eine heterozygote Mutation in einer hochkonservierten Region des Transporters (1145 G>A ;G382D in Exon 9 des SLC2A1 Gens) bestätigt. Die Analyse der G382D-Mutation in *X. laevis* Oozyten zeigte einen Verlust der Transportkapazität für Glukose und eine verminderte Expression der Mutante auf der Zelloberfläche. Die Pathogenität der Mutation wurde dadurch bestätigt.

Schlussfolgerung: Wir beschreiben einen Knaben mit heterozygoter de novo Mutation im SLC2A1 Gen und bisher nicht beschriebenem Phänotyp (primäre Mikrozephalie und Katarakt). Die Pathogenität dieser bisher nicht beschriebene Missense-Mutation in einer hochkonservierten Region des Transporters konnte durch Expression im *X. laevis* Oozytensystem nachgewiesen werden, der Zusammenhang mit primärer Mikrozephalie und Katarakt bleibt jedoch bisher ungeklärt.

Plenarsitzung Neurogenetische Erkrankungen

- (2) Cízková et al. Nat Genet 40 (2008) 1288-90
(3) Mayr et al. Am J Hum Genet 80 (2007) 478-84

V28

Kooperative Initiative: Behandlung der NPC-Erkrankung mit Miglustat in Deutschland

Mengel E.¹, Das A.², Ebinger F.³, Hartung R.¹, Koch S.⁴, Korenke C.⁵, Marquardt T.⁶, Rutsch F.⁶, Tsiakas K.⁷

¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin JGU Mainz, Villa Metabolica, Mainz, Germany, ²Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin MHH Hannover, Hannover, Germany, ³Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg, Heidelberg, Germany, ⁴SPZ Neukölln, Berlin, Germany, ⁵Kinderklinik Städtisches Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany, ⁶Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Münster, Münster, Germany, ⁷Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin UKE Hamburg, Hamburg, Germany

Für den M. Niemann-Pick Typ C steht keine effektive Therapie zur Verfügung. Erste Ergebnisse in 2 Studien mit Miglustat deuten auf einen Effekt hin, doch die klinische Bedeutung bleibt unklar. Diese Erhebung will die Basisdaten der in Deutschland behandelten NPC-Patienten sowie das gemeinsame NPC-Miglustat-Protokoll vorstellen. Zwischen 2005 und 2008 wurde bei insgesamt 24 Patienten im Alter von 0-18 Jahren eine Behandlung mit Miglustat begonnen. 3 Patienten wurden dem infantilen, 4 dem spätinfantilen und 17 dem juvenilen Verlaufstyp zugeordnet. Die Dosierung betrug 6-11 mg/kg/d. Primär werden im Protokoll der Bayley-Score bei spätinfantilen/infantilen Verlaufsform und der Pegboard-Test zur Erfassung koordinativer Fähigkeiten bei der juvenilen Verlaufsform zur Beurteilung herangezogen. Sekundär ergänzen ein Handicap-Score, der Trailmaking-Test, ein elektrophysiologischer Summations-Score, eine Epilepsie-Beurteilung und die Erfassung gestörter Blickfolgebewegungen das Konzept. Alle 7 Patienten mit infantiler und spätinfantiler Manifestation wiesen zum Therapiestart bereits neurologische Symptome, vorherrschend muskuläre Hypotonie, auf. Bei 8/10 juvenilen Patienten fand sich ein pathologischer Pegboard-Test. Sakkadenstörungen unterschiedlichen Ausmaßes wurde bei 15/17 Patienten detektiert. Epileptische Krampfanfälle wurden vor Therapie bei 6 Patienten, Kataplexie bei 3 beobachtet. 3 hatten eine antikonvulsive Behandlung, 1 juvenile Patientin wurde medikamentös wegen Kataplexie behandelt. Der relativ geringe Handicap-Score Patienten weist darauf hin, dass überwiegend Patienten im Frühstadium der Erkrankung behandelt werden. Dies zeigen auch die elektrophysiologischen Ergebnisse sowie die Trailmaking-Tests. Das hier vorgestellte Protokoll bietet eine Basis Daten über die Wirksamkeit der Behandlung mit Miglustat bei Kindern mit NPC-Patienten zu erlangen. Im Gegensatz zu den von Patterson und Kollegen publizierten 2 Studien, sind die hier erfassten Patienten deutlich jünger und im Frühstadium der Erkrankung.

V29

Iminoanaloge der Galaktose: Inhibitoren der humanen β -D-Galaktosidase und pharmakologische Chaperones für die Therapie von GM1- Gangliosidose

Fantur K.¹, Hofer D.¹, Schitter G.², Wrodnigg T.², Stütz A.², Paschke E.¹

¹Univ.-Klinik für Kinder und Jugendheilkunde, Stoffwechsellabor, Graz, Austria, ²Technische Universität Graz, Institut für Organische Chemie, Graz, Austria

GM1-gangliosidose (GM1) und Morbus Morquio B (MBD) werden durch Mutationen im Strukturgen (GLB1) der sauren β -Galaktosidase (β -gal; EC 3.2.1.23) verursacht. Während bei MBD erniedrigte Aktivität, aber korrekte lysosomale Lokalisation der β -gal gefunden wurde, werden bei GM1 mutante β -gal-Vorstufen häufig vorzeitig im RER abgebaut. Befunde, dass kompetitive Inhibitoren, wie Imino-Analoga der Galaktose, die β -gal-Aktivität in GM1-Fibroblasten in vivo steigern können waren die

Mitochondriopathien, von denen man inzwischen über 50 unterschiedliche genetische Ursachen kennt, sind wichtige Differentialdiagnosen bei pädiatrischen Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen. Ihre Prävalenz wird auf 1,5: 10000 im Kindesalter geschätzt, liegt aber vermutlich höher, da sie aufgrund der klinischen Heterogenität und des komplexen diagnostischen Vorgehens unterdiagnostiziert werden. Zur Verbesserung der diagnostischen Qualität schlagen wir eine spezifische Stufendiagnostik vor, bei der nach Evaluierung von Klinik, Metabolitendiagnostik (Serum, Urin, Liquor), neurophysiologischen Untersuchungen und Bildgebung (MRT, MR-Spektroskopie und Echokardiographie) entschieden wird, ob sich der Verdacht auf eine Mitochondriopathie bestätigt und konsekutiv eine molekulargenetische Abklärung erfolgen kann oder zunächst die biochemische und morphologische Untersuchung betroffenen Gewebes - in der Regel Muskel - erfolgen sollte. Bei der biochemischen Untersuchung des Muskels hat sich die Durchführung an vitalem Gewebe („warme Biopsie“) bewährt, da sie funktionelle Untersuchungen der gesamten mitochondrialen Funktion erlaubt und zudem - anders als am gefrorenen Muskel- Defekte der ATP-Synthase (Komplex V) und Störungen von Transportprozessen durch die mitochondriale Membran erfasst (z.B. Defekte des mitochondrialen Phosphat-Carriers, ANT-Defekt).

Bei der molekularen Diagnostik hat sich das Spektrum der Krankheitsgene in den letzten Jahren erheblich erweitert. Hier sind besonders die Defekte im Coenzym Q10 Stoffwechsel und die mtDNA Depletions-/ -Deletionssyndrome hervorzuheben. Durch neue Verfahren wie das High-throughput Screening durch DNA- Schmelzpunktnalyse können eine hohe Anzahl von Krankheitsgenen (z.B. beim Komplex I) untersucht werden.

Unsere Erfahrung zeigt, dass die vorgestellte Stufendiagnostik Voraussetzung für einen rationellen und effizienten Einsatz der molekulargenetischen Diagnostik ist aber auch einen wesentlichen Beitrag zur Genotyp/Phänotyp Korrelation leisten kann.

V27

Bedeutung der funktionellen Untersuchung des mitochondrialen Energiestoffwechsels am ungefrorenen Gewebe

Mayr J.¹, Koch J.¹, Rauscher C.¹, Freisinger P.², Rolinski B.³, Ahting U.³, Sperl W.¹

¹Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Universitätsklinik für Kinder- und

Jugendheilkunde, Salzburg, Austria, ²Kinderklinik und Poliklinik der TU München, München, Germany,

³Klinikum München-Schwabing, Institut für Klinische Chemie, München, Germany

Der mitochondriale Energiestoffwechsel setzt sich aus zahlreichen enzymatischen Reaktionen und Membrantransportprozessen zusammen. Vor allem Transportprozesse sind von funktionell intakten mitochondrialen Membranen abhängig und können nur in ungefrorenem Gewebe untersucht werden. Die mitochondriale Diagnostik basiert in vielen Diagnosezentren allerdings nur auf morphologischen Untersuchungen oder biochemischen Messungen am gefrorenen Gewebe. In unserem Labor wurden 403 ungefrorene Muskelbiopsate mittels Respirometrie und/oder radiochemischer Substratoxidation untersucht. Bei 76 dieser Patienten wurde ein Defekt im mitochondrialen Energiestoffwechsel gefunden. 52 Patienten hatten eine Störung der Atmungskette, 15 einen Defekt der Pyruvatoxidation und 9 der ATP Synthase (1). 6 Patienten mit defekter ATP Synthase hatten einen verminderten Gehalt der F1F0 ATP Synthase in der Blue Native Elektrophorese, bei 5 dieser Patienten konnten wir mittels reverser Genetik einen Defekt in TMEM70 zeigen (2), das wahrscheinlich ein neues mitochondriales Assembly Protein ist. Bei einem Patienten fand sich erstmals ein Defekt des mitochondrialen Phosphat-Carriers (3). Die Untersuchung des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes zeigte normale Aktivität bei 3 Patienten, bei denen aber eine reduzierte Pyruvatoxidation in der Funktionsuntersuchung nachgewiesen wurde. Das deutet auf mögliche bislang noch nicht beschriebene Defekte im Pyruvatimport hin.

Zusammengefasst hatte ca. 1/3 unserer Patienten mit defektem Energiestoffwechsel entweder eine gestörte ATP Synthase oder Pyruvatoxidation. Von diesen Patienten hatten wiederum 25% normale Aktivitäten in der isolierten Enzymmessung im mitochondrialen Energiestoffwechsels aus gefrorenem Biopsiematerial. Zu einer kompletten Beurteilung von Patienten mit klinischem Verdacht einer Mitochondriopathie ist daher aus unserer Erfahrung die funktionelle Untersuchung der ungefrorenen Mitochondrien erforderlich.

(1) Sperl et al. Neuromuscul Disord 16 (2006) 821-9

exemplarischer Vergleich zeigt die Veränderungen in der weißen Substanz. Bei bisher 10 willkürlich ausgewählten MLD-Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Veränderungen war die Übereinstimmung zwischen 5 verschiedenen, unabhängigen Ratern sehr hoch.

Diskussion: Der von uns entwickelte Score wird gegenwärtig an einem großen Kollektiv von MLD-Patienten validiert. Hierdurch erwarten wir uns Informationen über das „normale“ Muster des Fortschreitens der Erkrankung. Für die longitudinale Untersuchung von Patienten vor, unter und nach KMT steht somit ein Werkzeug zur Verfügung, das den neuroradiologischen Erfolg einer KMT messbar macht.

V25

Cerebrales MRT als wertvolles diagnostisches Kriterium für Patienten des Zellweger Syndrom Spektrums und mit peroxisomalen β -Oxidationsdefekten

Rosewich H.¹, Gronborg S.¹, Gärtner J.¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Georg August Universität, Pädiatrie II mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Göttingen, Germany

Eine gestörte Biogenese von Peroxisomen und Defekte in der peroxisomalen β -Oxidation haben schwerwiegende autosomal rezessiv oder X-chromosomal vererbte neurometabolische Erkrankungen zur Folge. Die erste Gruppe umfasst das Zellweger Syndrom (ZS), die Neonatale Adrenoleukodystrophie (NALD), den infantilen Morbus Refsum (IRD) und die Rhizomelia chondrodysplasia Punctata (RCDP). Das ZS, die NALD und der IRD werden auch als Zellweger Syndrom Spektrum zusammengefasst. Zur zweiten Gruppe zählt die Acyl-CoA Oxidase Defizienz (ACOX) und die D-bifunktionale Proteindefizienz (DBP). Die enorme phänotypische Variabilität mit häufig unspezifischen neurologischen Symptomen wie Muskelhypotonie, Entwicklungsverzögerung oder zerebralen Krampfanfällen sowie die große genotypische Heterogenität erschweren die Diagnostik. Traditionell ist die Messung der Konzentration überlangkettiger Fettsäuren (very long chain fatty acids, VLCFAs) im Plasma von Patienten mit typischen dysomorphen Stigmata die Standard Screening Methode. Bei Patienten mit schwach ausgeprägten neurologischen Symptomen oder milden fazialen Dysmorphien sowie, in seltenen Fällen, normaler Konzentration der VLCFAs im Plasma, kann die Diagnosefindung erschwert sein. Wir konnten zeigen, dass in solchen Fällen die modernen bildgebenden Verfahren wie cerebrale Magnetresonanztomographie (cMRT) sowie die cerebrale Computertomographie (cCT) als gut etablierte diagnostische Werkzeuge in der Diagnostik neurometabolischer Erkrankungen den entscheidenden Hinweis für die Diagnose einer solchen Erkrankung geben können. Um das Spektrum der leukodystrophischen Veränderungen und der neuronalen Migrationsdefekte dieser Erkrankungen zu erfassen wurden in unserem Institut die cMRTs von 19 Patienten analysiert und die bestehende Literatur überarbeitet. Wir konnten zeigen, dass krankheitsspezifische cMRT-Muster wie Leukodystrophie im Cerebrum und Cerebellum, perisylvische Polymicrogyrie und frontale Pachygyrie ein zusätzlicher Baustein oder der Einzige diagnostische Hinweis für die richtige Diagnose einer solchen Erkrankung sein können.

V26

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Mitochondriopathien - Ein Update

Freisinger P.¹, Rolinski B.², Mayr H.³, Prokisch H.⁴, Ahtig u.², Sperl W.⁵

¹Kinderklinik und Poliklinik der TU München, Kinderklinik Schwabing, StKM, Stoffwechselzentrum, München, Germany, ²Städt. Klinikums GmbH München Medizet, Stoffwechselzentrum, München, Germany, ³Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Kinderklinik, Stoffwechsellabor, Salzburg, Austria, ⁴Helmholtz Zentrum München, Institut für Humangenetik, München, Germany, ⁵Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Kinderklinik, Salzburg, Austria

Behandlung exzitotoxischer und inflammatorischer Hirnschäden

Kaindl A.M.¹, Degos V.¹, Peineau S.², Gouadon E.³, Loron G.¹, Lombet A.³, Verney C.¹, Mantz J.¹, Gressens P.¹

¹Inserm U676 & Université Paris 7, Paris, France, ²MRC Centre for Synaptic Plasticity, Bristol, UK and, ³Inserm U676 & Université Paris 7, Paris, France, ³CNRS UMR 8162, Le Plessis-Robinson, France

Inflammation und Exzitotoxizität sind die Hauptmechanismen in der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen, bei denen eine Aktivierung von Mikroglia den zentralen Ausgangspunkt darstellt. Wie es im Rahmen der Exzitotoxizität zu dieser Mikroglia-Aktivierung kommt, ist nicht geklärt. So war bislang nicht bekannt, dass funktionelle NMDA-Rezeptoren (NMDAR) auch auf der Oberfläche von Mikroglia zu finden sind, wie wir hier zum ersten Mal mit Hilfe verschiedener experimenteller Herangehensweisen im Gehirn von Mäusen und Menschen zeigen können.

In kultivierter Mikroglia und in Hirnproben konnten wir die NMDAR-Untereinheiten NR1, NR2A-D und NR3A mittels RT-PCR, Western blot und/oder Konfokalmikroskopie eindeutig nachweisen. Im murinen und humanen Gehirn waren circa 1% der Mikroglia NR1 positiv. Diese Mikroglia traten zahlreicher im sich entwickelnden als im reifen Gehirn auf und waren häufiger von einem aktivierten als von einem ‚ruhenden‘ Phänotyp. Wurden die NMDAR aktiviert, so kam es zu einem veränderten Aussehen der Mikroglia, einer Zunahme intrazellulären Kalziums und einem einwärts gerichteten Strom. Diese Ergebnisse wurden mit Hilfe von Time lapse imaging, Kalzium imaging und elektrophysiologischen Analysen ermittelt. Die aufgeführten NMDA-induzierten Effekte konnten durch den NMDAR-Inhibitor MK801 blockiert werden. Darüber hinaus führte die Aktivierung von NMDAR in vitro zu einer Zunahme des oxidativen Stresses und der Konzentration an Zytokinen und Chemokinen in der Mikroglia. Faktoren, welche von NMDAR-aktivierter Mikroglia ins Zellmedium sezerniert wurden, lösten in vitro einen Zelltod von Neuronen aus.

Mit unseren Ergebnissen haben wir die Mikroglia als potentielle physiologische Kommunikationspartner innerhalb des neuronalen Netzwerkes und ihre Rolle in der Pathogenese glutamat-getriggert Neurodegeneration identifiziert. Mit dem Nachweis mikroglialer NMDAR ist ein Verbindungsglied zwischen Inflammation und Exzitotoxizität gefunden und bietet erstmals einen konkreten Angriffspunkt zur therapeutischen Intervention bei neurodegenerativen Erkrankungen.

Freie Vorträge 3: Neurometabolik

V24

Ein neuer Score zur Beurteilung von Veränderungen der weißen Substanz bei der metachromatischen Leukodystrophie

Wilke M.¹, Grodd W.², Kehrner C.¹, Krägeloh-Mann I.¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung III (Neuropädiatrie), Tübingen, Germany, ²Klinik für Neuroradiologie, Sektion Experimentelles MR des ZNS, Tübingen, Germany

Die metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine neurodegenerative Erkrankung im Sulfatidstoffwechsel; man unterscheidet spät-infantile, juvenile und adulte Verlaufsformen. Das Ziel dieses Projektes ist die Erarbeitung eines objektiven Scores zur Erfassung der MR-tomographischen Veränderungen bei der MLD auf der Basis eines ähnlichen Ansatzes zur Beurteilung von Veränderungen bei der Adrenoleukodystrophie (Loes, 2003). Hierbei geht es um die reliable Verlaufsbeurteilung dieser Veränderungen, nicht um die initiale Diagnostik, da mit der Knochenmarkstransplantation nun eine therapeutische Option zur Verfügung steht.

Methoden: Ziel war die standardisierte Beschreibung von Veränderungen der weißen Substanz in definierten Regionen in unauffällig, flau oder ausgeprägte Auffälligkeiten (entsprechend einem Wert von 0, 1, und 2, pro Region). Die folgenden Regionen wurden in die Bewertung aufgenommen, periventrikuläre und zentrale Bereiche sowie die U-Fasern im frontalen, parietalen, anterior-temporalen und okzipitalen Marklager. Zusätzlich wurden die Capsula interna (vorderer und hinterer Schenkel), der Balken (Splenum und Genu), Thalamus und Basalganglien, das Mittelhirn und das Kleinhirn ausgewählt.

Ergebnisse: Es wurde ein Score-Sheet mit konkreten Beispielbildern (axiale T2-Wichtung) erstellt. Als Ergebnis ergibt sich ein Gesamtscore von 0 (unauffällig) bis 32 (maximal pathologisch). Ein

Untersucht wurden folgende Parameter: Alter bei Auftreten der Erkrankung, Anfallsarten, Anfallsfrequenz, Status epilepticus (SE), Todd'sche Parese und Hemiparese, EEG-Muster als auch MRT-Befunde.

Ergebnisse: In 85 % der Fälle konnten wir den Krankheitsverlauf in 3 Phasen unterteilen: Prodromal-Phase (PP), Akut-Phase (AP) und Residual-Phase (RP). Fokaler und generalisierter SE trat am häufigsten in der AP auf und korrelierte besonders häufig mit einer schlechten Prognose, wenn dies das Erstsymptom war. 76% der RE -Patienten zeigten bereits in der PP eine fokale Verlangsamung, vorwiegend in der temporo - zentralen Region.

Die epileptiforme Aktivität wurde bei 72% in der PP und bei 100% in der AP registriert. Die T2-Signalerhöhung im MRT nahm kontinuierlich im Laufe der Zeit zu und trat bei 22% der Pat. in der PP, bei 44% der Pat. in der AP und bei 93% der Pat. in der RP auf. Die fokale Atrophie wurde in der PP bei 11% und in der RP bei allen Patienten diagnostiziert.

Fazit: Trotz der großen Heterogenität der klinischen Verläufe, gab es eine gut erkennbare Korrelation zwischen den klinischen, funktionellen (EEG) und morphologischen (MRT) Daten, die eine Unterteilung der Krankheitsverläufe in 3 Subgruppen erlaubt und das kontinuierliche Fortschreiten der Krankheit charakterisiert.

V22

Outcome der akuten peripheren Facialisparesie beim Kind - Eine katamnestische Untersuchung bei 84 Patienten

Drack F.¹, Weissert M.¹

¹Kinderspital Ostschweiz, Neuropädiatrie, St.Gallen, Switzerland

Fragestellung: Ursachen, Therapie und Prognose der akuten peripheren Facialisparesie unterscheiden sich bei Kindern und Erwachsenen, aber es gibt nur wenige pädiatrische Studien dazu. Die Untersuchung gibt einen Überblick über Ätiologie und Outcome bei Kindern.

Methodik: 84 Kinder im Alter von 10 Monaten bis 16 3/12 Jahre, welche am Ostschweizer Kinderspital von 1998-2007 aufgrund einer nicht kongenitalen, peripheren Facialisparesie behandelt wurden. Daten über Ätiologie, Symptome, Diagnostik und Therapie wurden retrospektiv aus den Krankengeschichten, Dauer und Outcome mittels Fragebogen erhoben. 6 von 9 Patienten mit Residuen wurden nachkontrolliert und der Ausheilungsgrad anhand der House-Brackmann Scale beschrieben.

Ergebnis: Die Parese trat ohne Geschlechts- und Seitenprävalenz in 83 Fällen uni-, in 1 Fall bilateral auf. Ursache waren in 26 Fällen (31.0%) eine Neuroborreliose (NB), in 6 (7.1%) andere Infektionen (3 Otitis media (OM), 2 Varizellen, 1 Herpesenzephalitis) und in 1 Fall (1.2%) ein Verdacht auf Methotrexat-Toxizität; 51 Fälle (60.7%) wurden als idiopathisch (IPFP) eingestuft. Zwischen Juni und November steigt der Anteil der NB auf 53.3%. 4 Patienten mit IPFP erhielten Steroide. Bei 75 (89.3%) heilte die Parese vollständig aus (HB-Grad I). Die Dauer bis zur vollständigen Restitutio betrug 2 bis 365 Tage (Median 21). 9 Patienten (10.7%) wiesen leichte Residuen (HB-Grad II) auf, davon waren 6 an IPFP, 1 an NB und 2 an OM erkrankt.

Schlussfolgerung: In dieser Untersuchung lassen sich ein Drittel der Paresen auf eine NB zurückführen, während den Sommer- und Herbstmonaten mehr als die Hälfte. Die Ergebnisse sind mit der Literatur vergleichbar und bekräftigen die Bedeutung einer Liquorpunktion. Patienten mit neuroborreliogener Facialisparesie zeigten höhere Heilungsraten gegenüber denen mit OM oder IPFP. Da alle Patienten mit NB eine antibiotische Therapie erhielten, lässt sich deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf nicht beurteilen. Die Parese heilte in fast 90% auch ohne Steroidmedikation komplett aus und Residuen traten nur in geringer Ausprägung auf.

V23

Mikrogliale NMDA-Rezeptoren: Neue Erkenntnisse und Hoffnung auf eine innovative

den Bereichen Aufmerksamkeit (n=5), Gedächtnis (n=1), Verhaltenssteuerung (n=2), schulischen (n=3) und visuell- räumlichen Leistungen (n=2) aufweisen.

Schlussfolgerung: Verlauf und Prognose werden bei der ADEM als sehr günstig beschrieben. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen aber, dass vor allem Kinder mit initial schwerer Symptomatik und notwendiger Rehabilitation häufig anhaltende neurologische und kognitive Auffälligkeiten haben.

V20

Plasmapherese in der Behandlung von neuropädiatrischen Patienten: Erfahrung über 10 Jahre

Rödl S.¹, Marschitz I.¹, Mache C.J.¹, Gruber-Sedlmayr U.¹, Plecko B.¹, Zobel G.¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Graz, Austria

Zielsetzung: Das Ziel unserer Studie war, den Erfolg der Plasmapherese (PF) bei Kindern mit schweren neurologischen Symptomen zu dokumentieren, die durch Autoimmunerkrankungen des Nervensystems ausgelöst wurden. Bei den meisten Patienten erfolgte eine zusätzliche Immunsuppression. Das Ziel der PF ist bei diesen Erkrankungen das Entfernen von Autoantikörpern.

Methoden: Die Durchführung der Plasmapherese erfolgte in einer interdisziplinäre pädiatrisches Intensivstation. Patientenkollektiv: 11 Patienten; 4 männlich, 7 weiblich; Durchschnittsalter: 14.1 ± 4.4 Jahre; Anzahl der Plasmapheresen: 3 - 11 Mittel 6; Diagnosen: neuropsychiatrischer systemischer Lupus Erythematoses (SLE) 4 Patienten, Myastenia Gravis (MG) 3 Patienten, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) 2 Patienten, Autoimmunchoorea: 1 Patient, akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) 1 Patient; zusätzliche Immunsuppression bestand aus: Steroide (PRED), Cyclosporin A (CsA), Mycophenolate Mofetil (MMF), Cyclophosphamid (CYC) und Rituximab (RTX).

Resultate: Die 4 Patienten mit neuropsychiatrischem SLE verbesserten sich innerhalb der ersten 2 Wochen der PF Behandlung und erholten sich neurologisch vollständig. Eine zusätzliche Immunsuppression war wegen der Nierenbeteiligung notwendig. Ein Patient mit SLE wurde erfolgreich nierentransplantiert, ein Patient mit SLE und non Compliance ist an der chronischen Hämodialyse. 3 Patienten mit schwerer MG und zusätzlicher Immunsuppression sind für über 3 Jahre in erster Remission. Bei der Patientin mit der Autoimmunchoorea konnte die Beatmung während der PF beendet werden und sie erholte sich motorisch rasch. Die Patienten mit CIDP und ADEM haben Residuen.

Zusammenfassung: Bei pädiatrischen Patienten mit schwerer neurologischer Manifestation einer Autoimmunerkrankung können die kombinierte Behandlung von PF und Immunsuppression die akute Symptomatik rasch bessern und zu einer dauerhaften Remission führen.

V21

Eine Serie von 34 Patienten mit Rasmussen- Enzephalitis: Klinischer Verlauf, EEG und MRT-Befunde

Beckhaus M.¹, Woermann F.², Pohlmann-Eden B.³

¹Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld, Germany, ²Epilepsiezentrum Bethel, MRT, Bielefeld, Germany,

³Dalhousie University, Neurologie, Halifax, Canada

Einleitung: Die Rasmussen-Enzephalitis (RE) ist eine seltene chronisch-entzündliche Erkrankung unbekannter Genese, die sich v.a. in der Kindheit manifestiert und eine der beiden Großhemisphären befällt. Zu den klinischen Hauptsymptomen gehören: pharmakoresistente Anfälle - häufig in Form einer Epilepsia partialis continua, progressive Hemiparese, Hemianopsie als auch kognitive Einschränkungen. Unsere retrospektive Studie analysiert die klinischen, funktionellen (EEG) und morphologischen (MRT) Daten von 34 Patienten mit Rasmussen - Enzephalitis.

Methoden: Wir analysierten Daten der 34 Pat mit RE (Alter beim ersten Anfall 1.8 bis 14.7 Jahre), die zwischen 1988 und 2006 im Epilepsie-Zentrum- Bethel behandelt wurden.

Therapie der Multiplen Sklerose mit schubförmigem Verlauf bei Erwachsenen. Die 2 ½ Jahre seit der Zulassung haben gezeigt, dass die Substanz wirksamer als andere Medikamente die Schubrate und die Zunahme von T2 Läsionen im MRT reduziert. Leider wurde die Euphorie über das Medikament getrübt durch das vereinzelte Auftreten einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), einer durch das JC-Virus verursachte Erkrankung.

Im Deutschen Zentrum für Multiple Sklerose im Kindes und Jugendalter in Göttingen werden derzeit mehr als 100 Kinder und Jugendliche mit MS behandelt. Vier unserer Patienten, bei denen die anderen immunmodulatorischen Therapien keine ausreichende Wirkung hatten oder zu nicht tolerablen Nebenwirkungen führten, werden mit Natalizumab behandelt.

Methodik: Die Patienten erhielten 3mg/kg Körpergewicht Natalizumab als Kurzinfusion alle 4 Wochen. Einen Monat vor der ersten Infusion war die immunmodulatorische Therapie beendet worden. Unmittelbar vor und alle 6 Monate nach Beginn der Therapie wurden kraniale MR Tomographien durchgeführt.

Ergebnis: Die bisherige Therapiedauer beträgt 30, 22, 21 und 12 Monate. Während dieser Zeit trat lediglich bei einer Patientin ein Schub auf, der mit Kortison behandelt wurde. Neue T2 Läsionen im cMRT fanden sich bei keinem der Patienten. Unter der Dosis mit 3mg/kg Körpergewicht traten keine Nebenwirkungen auf. Alle Patienten berichten über eine deutliche Zunahme an Lebensqualität.

Schlussfolgerungen: Bei allen vier Patienten hat die Therapie mit Natalizumab zu einer deutlichen Reduktion der Schubrate und Krankheitsaktivität im MRT geführt. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf. In Anbetracht des hohen Risikos, dass es bei diesen Patienten trotz immunmodulatorischer Therapie in absehbarer Zeit zu bleibenden neurologischen Defiziten gekommen wäre, erscheint der Einsatz von Natalizumab, trotz des derzeit noch schlecht abzuschätzenden Risikos an einer PML zu erkranken, gerechtfertigt.

V19

Klinischer Langzeitverlauf von Kindern mit einer schweren akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM)

Nagl A.¹, Lütjen S.², Zotter S.¹, Blaschek A.³, Korenke C.⁴, Holthausen H.², Rostasy K.¹

¹Medizinische Universität Innsbruck, Department Kinder- und Jugendheilkunde, Univ.- Klinik für Pädiatrie IV, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Angeborene Stoffwechselstörungen, Innsbruck, Austria, ²Behandlungszentrum Vogtareuth, Klinik für Neuropädiatrie und Neurologische Rehabilitation, Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche, Tagesklinik für Neuropädiatrie, Vogtareuth, Germany, ³Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, München, Germany, ⁴Klinikum Oldenburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin- Elisabeth-Kinderkrankenhaus, Neuropädiatrie, Oldenburg, Germany

Hintergrund: Die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) ist eine akute, entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des ZNS, die in der Regel mit einer guten Prognose assoziiert ist.

Zielsetzung: Untersuchung des Langzeitverlaufs von Kindern, welche sich mit einer schwerverlaufenden ADEM präsentierten und eine stationäre Rehabilitation benötigten.

Methodik: In die Studie aufgenommen wurden Kinder, die die Kriterien der Internationalen Gesellschaft für Kinder mit MS erfüllten und zwischen 1996-2008 in das Behandlungszentrum Vogtareuth zur weiteren Rehabilitation aufgenommen wurden. Mittels Studium der Patientenakten, eines Elternfragebogens zur Erfassung von kognitiven Problemen bei Kindern (KOPKIJ) und eines standardisierten Telefoninterviews zur Erfassung der körperlichen Symptome (EDSS- Score) wurden der neurologische und kognitive Verlauf erfasst.

Ergebnisse: 12 Patienten mit einem mittleren Erkrankungsalter von 6.9 Jahren (1j10m- 13j) wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Kinder hatten im akuten Stadium fokale neurologische Symptome und Bewusstseinsveränderungen bis hin zum Koma. 11 Kinder zeigten in der Verlaufskontrolle nach durchschnittlich 5.9 Jahren einen monophasischen Verlauf. Ein Patient hatte eine multiphasische ADEM. 2/12 Kinder haben einen EDSS- Score von 0, 3 Kinder haben einen EDSS Score von 1-2 (minimale Behinderung), 7 Kinder haben einen EDSS- Score von 3-9 (mäßiggrad bis schwere Behinderung).

Die Auswertung der neuropsychologischen Diagnostik ergab, dass 5/10 Kinder kognitive Defizite in

durchgeführt. 50 Teilnehmer mit einem mittleren Alter von 9,5 Jahren ($\pm 5,19$) wurden eingeschlossen. 42% zeigten eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ (davon 52.3% anfallsfrei), 58% (n=39) waren Nonresponder. In der Gruppe der Responder stieg die Frequenz der Hintergrundaktivität im EEG signifikant an ($p = 0.00$), überdies waren nach 6 Monaten signifikant weniger epilepsietypische Potentiale im EEG darstellbar ($p = 0.016$). Bezüglich unterschiedlicher Anfallstypen, Epilepsiesyndrome, der Höhe der Blutketose, und Ko-medikation mit anderen Antiepileptika wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Responderrate gefunden. Es wurde lediglich als statistischer Trend beobachtet, dass GTCS besser als andere Anfallstypen ansprachen. Die Responderrate ist höher als bisher beschrieben, das könnte an einer höheren Rate von Kindern mit infantilen Spasmen liegen. Wir berichten auch über weniger Komplikationen, zurückzuführen auf engmaschige Untersuchungen. Bei keinem der Patienten war es notwendig die KD wegen Nebenwirkungen abzubrechen. Die Einschränkungen dieser Studie bestehen im retrospektiven Design und im Mangel neuropsychologischer Verlaufsdaten. Die Stärken bestehen jedoch darin, dass wir eine relative große Anzahl von Patienten mit einem Follow-up von bis zu 9 Jahren einschließen konnten.

Freie Vorträge 2: Entzündliche Erkrankungen des ZNS

V17

Epidemiologie der juvenilen Multiplen Sklerose in Österreich

Bajer-Kornek B.¹, Baumhackl U.², Vass K.¹

¹Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Neurologie, Wien, Austria, ²Landeskrankenhaus St. Pölten, Abteilung für Neurologie, St. Pölten, Austria

Die Multiple Sklerose ist eine chronische immun mediierte Erkrankung des Zentralnervensystems, von der weltweit mehr als 2.5 Millionen Menschen betroffen sind. Ein Erkrankungsbeginn in der Kindheit oder Jugend ist selten; dennoch treten bei zwei bis fünf Prozent der Betroffenen die ersten Symptome bereits vor dem 16. Lebensjahr auf.

In Österreich wurde in einer landesweiten Untersuchung die Prävalenz der Multiplen Sklerose auf 98.5 pro 100000 Einwohner geschätzt (Baumhackl et al. Neuroepidemiology 2002; 21(5):226-34). Die an 2414 MS Patienten mittels Fragebogen erhobenen Daten wurden in Hinblick auf Patienten mit Krankheitsbeginn in der Kindheit oder Jugend neuerlich analysiert.

Bei 104 von 2414 Patienten (4.4%) traten MS-verdächtige Symptome bereits vor dem 16. Lebensjahr auf. Bei 44 Patienten (1.8%) wurde MS vermutet, aber nur bei 27 Patienten (1.1%) wurde MS vor dem 16. Lebensjahr diagnostiziert. Das Verhältnis weiblich zu männlich bei jenen Patienten, bei denen MS-verdächtige Symptome bereits vor dem 16. Lebensjahr auftraten (n=104) war 2.6 : 1. Das mittlere Alter bei Auftreten der ersten MS-typischen Beschwerden war 12.8 ± 2.8 Jahre, das mittlere Alter bei erstmaligem MS Verdacht war 20.8 ± 9.4 Jahre und das mittlere Alter bei Diagnosestellung war 24.4 ± 10.5 Jahre.

Der Anteil an MS Patienten mit vermutetem oder definitivem Beginn in der Kindheit war vergleichbar mit den Häufigkeitsangaben aus anderen europäischen Ländern. Der zeitliche Abstand zwischen ersten MS-verdächtigen Symptomen und Diagnosestellung erscheint jedoch ungewöhnlich lang und spiegelt möglicherweise die Schwierigkeit wider, eine Erkrankung, die typischerweise bei Erwachsenen auftritt, in der Kindheit zu diagnostizieren.

V 18

Natalizumab bei 4 Jugendlichen mit Multipler Sklerose

Huppke P.¹, Stark W.¹, Zürcher C.¹, Huppke B.¹, Brück W.², Gärtner J.¹

¹Georg-August-Universität, Pädiatrie II, Göttingen, Germany, ²Georg-August-Universität, Neuropathologie, Göttingen, Germany

Fragestellung: Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen $\alpha 4$ Integrine, zugelassen für die

von sprachassoziiertem Cortex zur rechten Hemisphere bei einer linksseitigen Läsion schließen.

V15

Profitieren Kinder mit medikamentös therapierefraktärer Epilepsie und niedrigem IQ ebenso von Epilepsiechirurgie?

Porsche B.¹, Feucht M.¹

¹*Universitätskinderklinik, Medizinische Universität Wien, Epilepsie-Monitoring-Unit, Wien, Austria*

Motivation: Prä- und postoperative neuropsychologische Untersuchungen von Kindern mit therapieresistenter Temporallappenepilepsie (TLE) und niedrigem IQ (≤ 85) im Vergleich mit Kindern mit durchschnittlichem IQ.

Methode: Prospektiv untersucht wurden intellektuelle Leistungsfähigkeit, verbales und nonverbales Gedächtnis, sowie Aufmerksamkeit und Konzentration vor dem epilepsiechirurgischen Eingriff, sowie 3 und 12 Monate postoperativ. Die weiteren Untersuchungen erfolgten im jährlichen Abstand. Evaluiert wurden Gruppenvergleiche, individuelle Veränderungen und Prädiktoren für günstige postoperative Entwicklung.

Ergebnisse: Die Stichprobe umfasste 19 Kinder (Alter 6-18 Jahre) mit niedrigem IQ (n=12 TLE rechts) und 22 mit durchschnittlichem IQ (n=10 TLE rechts). 3 Monate postoperativ zeigten sich bei den Kindern mit niedrigem IQ signifikante Verbesserungen im verbalen IQ (V-IQ), Handlungs-IQ (H-IQ) und Gesamt-IQ (Ges-IQ), Kinder mit durchschnittlichem IQ zeigten tendenziell Verschlechterungen im V-IQ. 1 Jahr postoperativ fanden sich bei beiden Gruppen signifikante Verbesserungen in allen überprüften Bereichen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Im Langzeitverlauf (2-6 Jahre postoperativ) zeigten sich ebenfalls signifikante Verbesserungen bei beiden Gruppen. Die Untersuchung individueller Veränderungen bestätigt diese Ergebnisse. Auch die Konzentrationsleistung verbesserte sich bei beiden Gruppen sowohl 3 Monate als auch 12 Monate postoperativ. Die Analyse der Langzeitverläufe zeigte bezüglich verbalem Gedächtnis signifikante Verbesserungen für beide IQ Gruppen, insbesondere jedoch für Kinder mit TLE links. Die beiden IQ-Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter zu Epilepsiebeginn und Dauer der Epilepsie.

Diskussion: Die Ergebnisse zeigen, dass epilepsiechirurgische Eingriffe bei Kindern mit niedrigem IQ aus neuropsychologischer Sicht zu empfehlen sind.

V16

Anwendung der ketogenen Diät bei therapierefraktären Epilepsie: Unterschiede zwischen Respondern and Nonrespondern bezüglich Anfallstypen, EEG-veränderungen und Outcome

Dressler A.¹, Reithofer E.¹, Stöcklin B.², Benninger F.³, Freilinger M.¹, Hauser E.⁴, Pahs G.¹, Reiter-Fink E.¹, Seidl R.¹, Trimmel-Schwahofer P.¹, Urak L.¹, Weber P.², Feucht M.¹

¹*Universitätskinderklinik, Medizinische Universität Wien, Abteilung für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Wien, Austria*, ²*Universitätskinderhospital, Basel, Neuropädiatrie, Basel, Switzerland*, ³*Universitätsklinik für Psychiatrie des Kindes- und Jugendalters, Wien, Austria*, ⁴*Thermenklinikum Mödling, Pädiatrie, Mödling, Austria*

Die ketogene Diät (KD) wird als Therapiealternative bei therapierefraktären Epilepsien verwendet und stellt bei einigen Stoffwechselerkrankungen (GLUT-1 defekt, Pyruvat-dehydrogenasemangel) die 1. Wahl dar. Ziel war die Wirkung bei therapierefraktärer Epilepsie auf Anfallstypen, Epilepsiesyndrome, Anfallsfrequenz und interiktale EEG-veränderungen zu untersuchen. Retrospektiv wurden alle Kinder und Jugendlichen eingeschlossen, welche an der MUW, Abt. für Allgemeine Pädiatrie, von März 1999 bis Mai 2008 auf die KD eingestellt wurden. Als Responder wurden jene mit Anfallsfreiheit oder einer $\geq 50\%$ Anfallsreduktion nach 6 Monaten definiert. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde nach 3, 6 und 12 Monaten beurteilt. An statistische Analysen wurden ein Student's t-test und chi-Quadrat

V13

Provokation von Anfällen durch Impfungen bei Kindern mit SCN1A-Mutation

Tro-Baumann B.¹, Lotte J.¹, Sassen R.², Kluger G.¹

¹Behandlungszentrum Vogtareuth, Klinik für Neuropädiatrie und Neurologische Rehabilitation, Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche, Vogtareuth, Germany, ²Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Epileptologie, Bonn, Germany

Hintergrund: Berkovic et al (Lancet Neurol. 2006) berichteten über den Nachweis von SCN1A-Mutationen bei 11 von 14 Kindern mit vermuteten Impfschäden. Fieber und afebrile Infekte können typischerweise bei Kindern mit SCN1A-Mutation Anfälle provozieren.

Methodik: Wir analysierten die Daten von 39 Patienten (Alter 2-22 Jahre) mit nachgewiesener SCN1A-Mutation bezüglich möglicher Provokation von Anfällen durch Impfungen nach Art der Impfung, Alter des Kindes zum Zeitpunkt der Impfung, zeitlichem Abstand zur Impfung, Fieberassoziation sowie Anfallstyp.

Ergebnis: Die Eltern von 9 Patienten (Alter 2-18 Jahre) berichteten über Provokation von Anfällen durch Impfungen im Alter von 4 Monaten bis 6 Jahre. Als auslösend wurden sowohl Impfungen mit Totimpfstoffen (DTaP: 4; DaPT+ HiB + IPV: n=1; DaPT+ HiB + IPV + HB: n=3; Pneumokokken: n=1) als auch Lebendimpfstoffen beschrieben (MMR: n=2). Bei einem Großteil der Patienten traten Anfälle nach Erstapplikation des Impfstoffes auf (n=7), bei 2 Patienten jedoch erst nach der zweiten, in einem Fall sogar erstmals nach dritten Gabe des Impfstoffes. Nur bei 5 der genannten Patienten waren die Anfälle fieberassoziiert. Der zeitliche Abstand des Auftretens von Anfällen zur Impfung variierte zwischen 8 Stunden und 9 Tagen (nach MMR). Folgende Anfallsformen wurden beobachtet: Generalisiert tonisch-klonische (n=5), Hemi-Grand-Mal (n=1), tonische (n=1) sowie myoklonische Anfälle (n=5).

Schlussfolgerung: Bei 23% unserer Patienten mit SCN1A-Mutation berichteten die Eltern über eine Anfallsprovokation durch Impfungen, häufig ohne begleitendes Fieber. Bei einem zeitlichem Abstand größer 7 Tage ist ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich, aber nicht auszuschließen ist. Bei Anfällen nach Impfungen ist im Kontext mit anderen klinischen Kriterien an das Vorliegen einer SCN1A-Mutation zu denken und in Einzelfällen an eine postvaccinale ‚Anfallsprophylaxe‘ mit Benzodiazepinen zu denken.

V14

Sprachlateralisierung bei Patienten mit fokaler Epilepsie im Kindesalter

Pahs G.¹, Rankin P.¹, Cross J.H.², Northam G.¹, Vargha-Khadem F.¹, Baldeweg T.¹

¹Institute of Child Health, Developmental Cognitive Neuroscience Unit, London, United Kingdom,

²Institute of Child Health, Neurosciences Unit, London, United Kingdom

Fragestellung: Wir untersuchten die Lateralisation von sprachassoziiertem Cortex bei Kindern mit der Diagnose einer linksseitigen fokalen Epilepsie im Kindesalter mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und bestimmten Prediktoren einer atypischen Verteilung.

Methoden: 24 Kinder mit der Diagnose einer therapieresistenten, linksseitigen early-onset Epilepsie wurden einer Wortgenerierungsaufgabe im Rahmen einer funktionellen Magnetresonanztomographie zur Lokalisation von sprachassoziiertem Cortex unterzogen. Nach Datenanalyse mit SPM5 erfolgte die Bestimmung von Lateralisationsindizes für definierte Regions-of-Interest (Broca, Temporallappen, Cerebellum) unter Verwendung einer LI-toolbox (Wilke et al., J Neurosci Methods, 2007;163:128-36). Potentielle Prediktoren einer atypischen Sprachorganisation wurden untersucht: Alter bei Epilepsiebeginn, Anfallsfrequenz, Händigkeit, Lokalisation und Größe der Läsion sowie Größe und Asymmetrie des Planum temporale (PT).

Ergebnis: Eine multiple lineare Regressionanalyse zeigte daß unter allen obenerwähnten Faktoren die Asymmetrie des Planum temporale den einzig signifikanten Prediktor einer atypischen Sprachlateralisation darstellt und 50% der Varianz begründet (Beta=0,723, p<0,001).

Schlussfolgerung: Die Asymmetrie des Planum temporale läßt auf die Effektivität der Reorganisation

mit Temporallappenepilepsie und Hippocampussklerose wurden in bis zu 40%prolongierte FK in der Anamnese erhoben. Die Ursache dafür blieb bisher unklar, es werden chronische Entzündungsprozesse nach prolongiertem FK postuliert.

Fragestellung: Es wurden die Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine (ZK) (IL-6 und TNF-alpha) und CRP im Plasma von verschiedenen Patientengruppen (siehe Methodik) verglichen, um evtl. Zusammenhänge zur Pathogenese herzustellen.

Methodik: Es handelt sich um eine prospektive, cross sektionale Studie. Verglichen wurde proinflammatorische ZK (IL-6 und TNF-alpha) und CRP im Serum von Kindern nach FK (n=28, Gruppe 1) zu fiebernden Kindern ohne Krampfanfall (Pneumonie, Infekt der oberen Luftwege, Gastroenteritis, Otitis media) (n=18, Gruppe 2) und zu Kindern mit aufgetretenem generalisiertem Anfall bei idiopathisch generalisierter Epilepsie ohne Fieber (n=11, Gruppe 3).

Ergebnisse: Eine signifikante Konzentrationserhöhung konnte für TNF-alpha in der FK-Gruppe gegenüber den stationären Kindern mit Fieber ohne zerebralen Krampfanfall gezeigt werden ($p=0,046$). Für IL-6 konnte keine signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied ($p<0,001$) konnte für die Kinder nach FK und fiebernden Kinder zu den Kindern nach einem zerebralen Krampfanfall ohne Fieber für CRP nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die signifikante Konzentrationserhöhung für TNF-alpha in der FK-Gruppe gegenüber den stationären Kindern mit Fieber ohne zerebralen Krampfanfall könnte hinweisend auf eine pathogenetische Rolle der Zytokine für die Entstehung eines FK sein. Um die Involvierung dieser Parameter in den Pathomechanismus der Entstehung von FK und auch deren mögliche Beteiligung an der Entwicklung einer folgenden Epilepsie besser verstehen zu können, wären weitere Untersuchungen deren Konzentrationen im Liquor sinnvoll.

V12

Langzeiteffekte auf das sich entwickelnde Gehirn aufgrund einer kurzzeitigen Veränderung der durch NMDA bzw. GABAA Rezeptoren vermittelten Neurotransmission

Kaindl A.M.¹, Sifringer M.², Stefovská V.G.², Zabel C.³, Klose J.³, Turski L.⁴, Ikonomidou C.²
¹INSERM U676, Paris, France, ²University Children's Hospital, Technische Universität Dresden, Department of Pediatric Neurology, Dresden, Germany, ³Institute of Human Genetics, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ⁴Solvay Pharmaceuticals Research Laboratories, Weesp, Netherlands

Neurotransmission spielt eine wesentliche Rolle bei der physiologischen Gehirnentwicklung. Sedativa und Antiepileptika, welche die neuronale Exzitabilität über eine Hemmung von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDAR) und/oder eine Stimulierung von Gamma-Aminobuttersäure-Typ-A-Rezeptoren (GABAAR) beeinflussen, werden häufig in der Perinatalmedizin und in der Pädiatrie eingesetzt. Solche Medikamente können akut zu einer diffusen apoptotischen Neurodegeneration im Gehirn von Maus und Ratte führen. Wir fanden, dass eine eintägige Behandlung infantiler Mäuse am postnatalen Tag 6 (P6) mit dem NMDAR Antagonisten Dizocilpin bzw. dem GABAAR Agonisten Phenobarbital nicht nur akute, sondern auch langfristige Effekte auf das sich entwickelnde Gehirn hat. Es traten Veränderungen des Gehirnproteoms 1 Tag (P7), 1 Woche (P14) und 4 Wochen (P35) nach einer solchen Behandlung an P6 auf. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine Hemmung der synaptischen Neurotransmission während der Gehirnentwicklung nicht nur Apoptose, oxidativen Stress und Inflammation auslöst, sondern auch die Zellproliferation und die Bildung neuronaler Schaltkreise beeinflusst. Durch histologische Untersuchungen der Gehirne konnten wir eine Reduktion der Zellproliferation nach einer solchen Behandlung infantiler Mäuse bestätigen. Diese Effekte scheinen spezifisch für die Phase der Gehirnentwicklung zu sein, da die Proteinveränderungen nicht bei adulten Mäusen nach einer entsprechenden Behandlung auftraten. Unsere Ergebnisse deuten auf verschiedene, durch eine Reduktion der neuronalen Exzitabilität beeinflussbare Stoffwechselwege hin, welche entscheidende Entwicklungsschritte stören können. Damit bekräftigen wir die Besorgnis hinsichtlich negativer Auswirkungen von NMDAR- bzw. GABAAR-beeinflussenden Medikamenten auf die humane Gehirnentwicklung.

Vorträge

Freie Vorträge 1: Epilepsie

V10

Veränderte Gedächtnisprozesse bei Kindern mit Fieberkrämpfen: Untersuchung ereigniskorrelierter Potentiale

Shamdeen M.G.¹, Kipp K.H.², Krick C.³, Tuglaci S.¹, Becker M.², Gerstner K.¹, Meyer S.¹, von Gontard A.⁴, Reith W.³, Gortner L.¹, Mecklinger A.²

¹Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Germany, ²Experimentelle Neuropsychologie, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany, ³Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Germany, ⁴Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Germany

Mehr als 50% der Patienten mit Hippocampus- (HC-) Sklerose litten als Kinder an Fieberkrämpfen (FK). Prospektive epidemiologische Studien zeigen aber keine erhöhte Inzidenz für HC-Sklerosen bei Kindern mit früheren FK. Es bleibt somit unklar, ob die HC-Sklerose Ursache oder Folge von FK ist. Scott et al. zeigten, dass FK vorübergehend zu HC-Ödemen führen, die die Gehirnreifung verändern könnten.

Fragestellung: Gehen Fieberkrämpfe mit Veränderungen des HC-Volumens einher? Sind HC-gesteuerte Gedächtnisprozesse (episodisches Gedächtnis) bei Kindern nach FK beeinträchtigt?

Methoden: Die Daten von 17 Schulkindern mit FK werden mit einem Kontrollkollektiv aus 17 gesunden Kindern verglichen. Eine MRT basierte volumetrische Analyse sollte Aufschluss über neuropathologische Veränderungen des mesialen Schläfenlappens geben. Zusätzlich wurde neben der klassischen neuropsychologischen Gedächtnistestung ein EEG-Experiment zum Rekognitionsgedächtnis durchgeführt. Die dabei ermittelten ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) ermöglichen es, spezifische Teilaspekte des Gedächtnisabrufs mit hoher zeitlichen Auflösung zu bestimmen.

Ergebnisse: Die MRT basierte Volumetrie zeigt keine Evidenz für eine HC-Atrophie bei Kindern mit früheren FK. Auch die Anzahl der Fieberkrämpfe, das Alter des Kindes beim Auftreten des 1. FK, die Anfallsdauer und einfache vs. komplizierte FK hatten keinen Einfluss auf das HC-Volumen. In den EKPs der Fieberkrampfgruppe zeigte sich ein verringerter parietaler alt/neu-Effekt und eine vergrößerter frontaler alt/neu-Effekt. Dieser Befund lässt den Schluss zu, dass vom HC abhängige Abrufprozesse beeinträchtigt sind, während vertrautheitsbasiertes Erinnern, das durch extrahippocampale Strukturen realisiert wird, nach FK weitgehend intakt bleibt.

Schlussfolgerung: Bei Kindern mit früheren Fieberkrämpfen bestehen keine Evidenz für eine HC-Atrophie (keine strukturellen Defizite). Aber die EKPs verweisen auf eine Verschlechterung HC-basierter Gedächtnisprozesse (funktionales HC-Defizit) und eine Kompensation durch vertrautheitsbasierten Gedächtnisabruf.

V11

Proinflammatorische Zytokine bei Kindern mit Fieberkrampf

Haberlandt E.¹, Rauchenzauner M.¹, Morass M.¹, Scholl-Buergi S.¹, Rostásy K.¹, Karall D.¹

¹Medizinische Universität Innsbruck, Klinische Abteilung für Pädiatrie IV, Schwerpunkt Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Angeborene Stoffwechselstörungen, Innsbruck, Austria

Einleitung: Weltweit erleiden ca. 2-5 % aller Kinder Fieberkrämpfe (FK). Die Frage, ob nach FK das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie erhöht ist, beschäftigt Ärzte und Eltern. Bei Erwachsenen